Anomalie cromosoma 18

Caratteristiche cliniche Crescita

Dr.ssa Alba Pilotta - U.S. Auxoendocrinologia Diabetologia e Genetica Medica Clinica Pediatrica Università degli Studi di Brescia

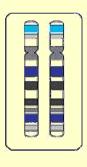
Anomalie del cromosoma 18

- •Dopo la trisomia 21, 4p- e 5pper frequenza
- •F>M
- •Spt de novo; casi familiari

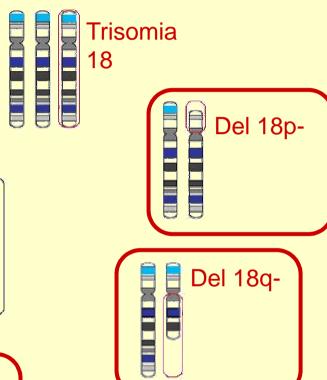
Tetrasomia

18

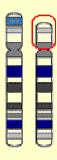
•Grande variabilità fenotipica







Sindrome 18p-



- •1/40.000 nati vivi; 150 casi riportati in letteratura
- •M/F=0.7
- •2/3 delezioni de novo
- •Traslocazione famigliare, inversione, traslocazione complessa
- •Trasmissione diretta dal genitore

Sindrome 18pmanifestazioni cliniche - letteratura

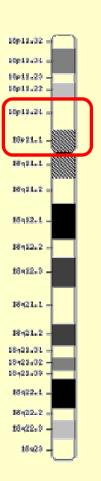
- •ritardo mentale
- •ritardo di crescita
- •dismorfismi cranio-faciali
- •malformaz. cerebrali (anomalie linea mediana)
- •anomalie degli arti
- •malformaz. genitali
- •malformaz. oculari
- •malformaz. cardiache
- •ipopituitarismo

Sindrome 18pmanifestazioni cliniche - letteratura





Sindrome 18pcorrelazioni genotipo-fenotipo / letteratura

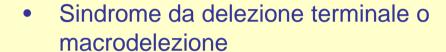


REGIONE tra 18p11.21 e 18p11.1 ← MR

(Wester et al. Am J Med Genet – 2006. 140A: 1164-1171)

Sindrome 18q-





- l'estensione delle delezioni è variabile, i punti di rottura prossimali sono più comunemente entro 18q21.2 e q22.2
- Prevalente origine paterna del cromosoma alterato
- casi familiari : trasmissione diretta in linea materna



Sindrome 18qmanifestazioni cliniche - letteratura

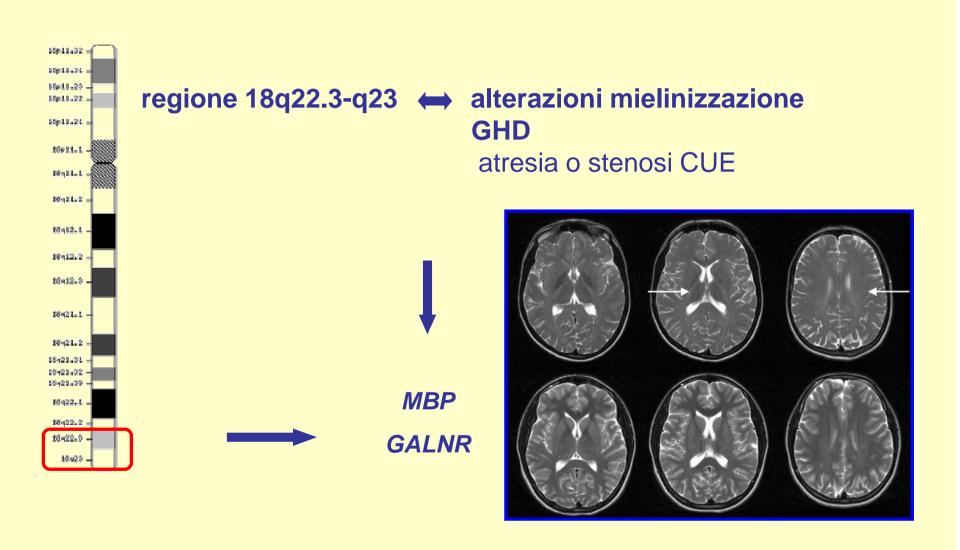
- •ritardo mentale
- •ipotonia
- •epilessia
- •RMN: difetti mielinizzazione SNC
- bassa statura
- •deformità dei piedi, scoliosi, dita affusolate
- •ipoplasia della porzione mediana del viso, dismorfismi
- •ipoacusia neurosensoriale
- •canale uditivo esterno atresico o stenotico

- •deficit selettivo di IgA (25%)/ malattie autoimmuni
- •cardiopatie (25% circa) (DIA, DIV, stenosi o agenesia v. polmonare)
- •Malformazioni genitourinarie
- •GHD

Sindrome 18qmanifestazioni cliniche - letteratura



Sindrome 18qcorrelazioni genotipo-fenotipo / letteratura



Cromosoma 18 ad anello



- •spt mosaicismi
- •punti di rottura più frequenti la regione 18p11 e 18q23
- •Fenotipo altamente variabile (18p- e 18q-)

Cromosoma 18 ad anello manifestazioni cliniche - letteratura

- •Ritardo mentale
- Disturbi comportamento
- •Malformazioni SNC (10% oloprosencefalia)
- •Cardiopatie congenite (20%)
- •Malformazioni apparato urinario
- •Malformazioni addominali e gabbia toracica
- •lpoacusia neurosensoriale

- Atresia CUE
- •Coloboma, microftalmia, aniridia parziale
- •Deformità dei piedi
- •lpotiroidismo
- •GHD

Cromosoma 18 ad anello manifestazioni cliniche - letteratura



Scopo della raccolta dati

- •Creazione di un database per delezioni 18p-, 18q- e ring 18 su scala nazionale
- •Individuazione caratteristiche distintive dei 3 gruppi
- Correlazione più chiara genotipo-fenotipo
- •Costruzione modello assistenziale per malattia rara
- Ottimizzazione consulenza genetica
- •Studiare la crescita staturo-ponderale dei pazienti, valutando in particolare il deficit di ormone della crescita (GHD)
- •Analizzare l'andamento della crescita dei bambini in terapia con GH ricombinante, quantificando i risultati ottenuti e registrando gli effetti collaterali verificatisi

Raccolta dati

2 questionari per la famiglia e per il medico inviati tramite associazione A.Ge.Mo.18 Onlus

- Esame obiettivo dismorfologico e neurologico
- Misurazioni antropometriche
- Cariotipo e indagini molecolari
- Referti visite specialistiche
- Esami ematochimici e strumentali
- Patologie associate, precedenti ricoveri, terapie

39 bambini aderenti allo studio

Delezione q: 7F e 8M

Delezione p: 11F e 4M

Trisomia 18: 2M

Tetrasomia 18p: 1F e 2M

Ring 18: 3F

Tabella 7.2: Esame obiettivo dismorfologico.

	Р	del18p	c			del18p	р
	(tot	(tot pz = 13)	: 13)		3	(tot pz = 13)	= 13)
	S	No	n.d.		S	No	n.d.
Testa e collo							
Alopecia	_	-1	2	Torace			
Microcefalia	2	9	10	Torace a botte	-	4	00
Brachicefalia	2	7	4	Petto excavato	2	4	1
Facies 'piatta'	က	6		Capezzoli distanziati	c1	က	œ
Assenza di mimica facciale	3	00	2	Cifosi	П	1	ю
Ptosi palpebrale	6	3	-	Scoliosi	3	20	2
Ipertelorismo	00	4	-				
Rime palpebrali piegate verso il basso	ıO	3	10	Mani e piedi			
Rime palpebrali piegate verso l'alto	Н	7	35	Clinodattilia	2	œ	က
Epicanto	3	00	5	Sindattilia parziale	0	10	ಣ
Strabismo	4	9	3	Brachidattilia	က	00	67
Punta nasale ampia	က	-1	က	Mani larghe	က	9	4
Radice del naso piatta	9	5	2	Inserzione prossimale dei pollici	7	4	~
Macrostomia	က	4	9				
Anomalie del palato (specificare)	33	-1	က	Arti			
Angoli della bocca piegati verso il basso	4	7	2	Femore varo	0	10	3
Macroglossia	-	6	3	Lussazione congenita dell'anca	-	6	33
Denti a eruzione tardiva, irregolari	'n	-1	-				
Diastasi dei denti	20	9	5	Apparato visivo			
Incisivi centrali anormali/incisivo unico	5	11	0	Cataratta congenita	Н	œ	4
Carie dentali	4	4	10	Miopia	CI	5	9
Micrognazia	4	_∞	-				
Padiglioni auricolari grandi, protrudenti	1-	5	Н	Apparato genitalo-urinario			
Padiglioni auricolari ruotati posteriormente	4	00	-	Iperplasia delle piccole labbra	0	12	-
Padiglioni auricolari ipo-sviluppati	Н	10	2	Ipoplasia dei genitali maschili	0	1	2
Collo corto, largo	-1	2	-				
Ptervgium colli	0	1	9				

Tabella 7.3: Esame obiettivo dismorfologico.

	del1	8q (tot	del18q (tot $pz = 11$)		dell	del18q (tot pz =	pz = 11
	Si	No	n.d.		Si	No	n.d.
Testa e collo				Apparato visivo			
Microcefalia	4	2	ю	Cataratta congenita	0	-1	ю
Brachicefalia	2	ಣ	1	Miopia	4	~	П
Facies 'piatta'	3	70	4	Coloboma	П	9	20
Ipoplasia della parte mediana del viso	4	3	10	Mani e piedi			
Bozze frontali prominenti	2	3	7	Clinodattilia	3	00	-
Collo corto, largo	4	01	9	Dita affusolate	22	9	-
Capelli fini	4	3	ю	Brachidattilia	4	3	က
Inserzione posteriore dei capelli bassa	2	3	!~	Inserzione prossimale dei pollici	2	00	2
Ponte nasale ampio	22	1	9	Clubbing digitale	0	9	9
Filtro nasale corto	3	9	3	Piede piatto	4	3	20
Rime palpebrali piegate verso l'alto	3	2	1	Piede cavo	0	9	9
Fessure palpebrali brevi	3	7	2	Piede piano-valgo	-	4	2
Epicanto	00	2	2	Piede talo-verticale	CI	3	7
Strabismo	10	ıo	5	Posizione anomala del secondo dito del piede	3	4	rO.
Ipertelorismo	9	0	9	Spazio tra il primo e il secondo dito del piede	2	7	9
Ipotelorismo	0	9	9	Polpastrelli carnosi	3	3	9
Occhi incavati	0	ıo	_	Arti			
Atresia/stenosi del canale uditivo	5	00	2	Ginocchio varo	2	33	7
Padiglioni auricolari a impianto basso	20	7	10	Lussazione congenita dell'anca	67	6	,
Padiglioni auricolari malformati	10	5	01	Iperlassità legamentosa	9	5	
Antielice prominente	4	-	7	Apparato genito-urinario			
Labbro superiore sottile	5	2	2	Ipoplasia delle piccole labbra	П	6	2
Noduli all'angolo della bocca	0	70	-1	Micropene	0	10	c1
Angoli della bocca piegati verso il basso	₹	3	n	Criptorchidismo	2	œ	2
Bocca 'a carpa'	3	7	2	Ipospadia	3	7	2
Ugola bifida	C1	-1	33	Scroto a scialle	0	10	c1
Frenulo corto	4	2	9	Torace			
Labioschisi	0	10	2	Capezzoli distanziati	က	33	9
Palatoschisi	-	10	_	Cifosi	4	3	10
Palato stretto	c1	3	7	Scoliosi	57	4	9
Palato ogivale	-	4	7				
Palato ampio	-	5	9				

Tabella 7.4: Esame obiettivo dismorfologico in tetrasomie e ring 18- PARTE A.

Si No n.d. Si 1 Ugola bifida 0 1 Palatoschisi 0 1 1 2 Palato ampio 0		(t	(tot pz =	= 3)		÷	(tot pz	= 3)
Ugola bifida Ugol		Si	No	n.d.		Si	No	n.d.
2 0 1 Palatoschisi	Testa e collo				Ugola bifida	0		2
0 1 2 Palato ogivale 1 1 2 Palato ampio 1 2 Palato ampio 1 2 Palato ampio 1 0 2 Palato ampio 1 0 2 Palato ampio 1 0 2 Altre anomalie del palato (specificare) 0 1 2 Macroglossia 1 0 2 Macroglossia 1 0 2 Diastasi dei denti 1 0 2 Diastasi dei denti 1 0 2 Carie dentali 1 0 2 Carie dentali 1 0 2 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 1 2 Arcatosia pebrali piegate verso il basso 0 1 2 Arcatosiano 0 1 2 Arcatosiano 0 1 2 Arcatosiano 0 1 2 Arcatosiano 0 0 1 2 Arcatosiano 0 0 0 0 0 0 0 0 0	Microcefalia	2	0	Н	Palatoschisi	0	Н	2
1 2 Palato ampio 1 1 2	Brachicefalia	0	-	61	Palato ogivale	-	0	61
1 0 2 Altre anomalie del palato (specificare) 1 0 2 Denti a eruzione tardiva, irregolari 1 0 1 2 Denti a eruzione tardiva, irregolari 1 0 2 Carie dentali 1 0 2 Carie dentali 1 0 2 Carie dentali 1 0 2 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 1 0 2 Articilio auricolari malformati 1 0 3 Articilio auricolari malformati 1 0 4 Articilio auricolari incotati posteriormente 1 0 4 Articilio prominente 1 0 4 Articilio prominente 1 0 5 Artici	Dolicocefalia	0	-	2	Palato ampio	0	Н	01
viso Altre anomalie del palato (specificare) 0 viso 0 1 2 Macroglossia 0 0 1 2 Denti a eruzione tardiva, irregolari 1 0 1 2 Diastasi dei denti 1 1 2 On 1 2 Affollamento dei denti 1 2 0 1 2 Carie dentali 1 1 2 0 1 2 Carie dentali 1 1 2 0 1 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 0 0 1 2 Microzia 0 1 1 0 0 1 2 Microzia 0 0 1 2 Microzia 0 0 1 2 Befarcinnosi 1 1 0 1 2 Befarcinnosi 1 0 0 1 2 Befarcinnosi 0 0 0 0 1 0 0	Occipite prominente	-	0	2	Palato stretto	-	0	2
viso 0 1 2 Macroglossia 0 0 1 2 Diastasi dei denti 0 1 1 2 Diastasi dei denti 0 1 2 Diastasi dei denti 0 1 2 Diastasi dei denti 0 1 2 Carie dentali anormali/incisivo unico 0 1 2 Carie dentali 0 1 2 Carie dentali 0 1 2 Carie dentali 0 1 3 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 1 2 Arcata sopracciglia folte 0 1 2 Microzia 0 1 2 Microzia 0 1 2 Microzia 0 1 3 Ptosi palpebrale 1 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il alto 0 2 Rime palpebrali piegate verso il alto 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Atrabismo 0 1 2 Atrabismo 0 1 2 Atrabismo 0 1 2 Atrabismo 0 1 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 1 0 2 Padiglioni auricolari malformati 0 1 1 2 Padiglioni auricolari malformati 0 1 1 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 Padiglioni auricolari inotati posteriormente 0 1 2 Arrabismo 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	Diametro bitemporale stretto	-	0	2	Altre anomalie del palato (specificare)	0	-	2
viso 0 1 2 Denti a eruzione tardiva, irregolari 1 0 1 2 Diastasi dei denti 0 0 1 2 Carie dentali 1 2 0 1 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 1 0 2 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 0 1 2 Sopraccigliare anomala(specificare) 0 0 1 2 Microzia 0 0 1 2 Sopraccigliare anomala(specificare) 0 0 1 2 Microzia 0 0 1 2 Microzia 0 1 0 3 Pecsi palpebrali 0 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il anomala il protesso 0 1 0	Bozze frontali prominenti	Н	0	7	Macroglossia	0	Н	2
acciale 0 1 2 Diastasi dei denti acciale 0 1 2 Carie dentali 1 2 Carie dentali 2 0 1 4 Affollamento dei denti 2 0 1 2 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 1 2 Sopracciglia folte 0 1 2 Microzia 1 0 2 Microzia 1 0 2 Microzia 1 0 2 Rime palpebrale 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 1 0 2 Rime palpebrali previ 1 0 2 Ressure palpebrali brevi 1 0 2 Ressure palpebrali previ 1 0 2 Respicanto 1 0 2 Reperlerismo 1 0 2 Repicanto 1 0 2 Repicanto 1 0 2 Repicanto 1 0 2 Regigioni auricolari a impianto basso 1 0 2 Padiglioni auricolari malformati 1 0 2 Padiglioni auricolari mosteriormente 1 0 2 Remanciona auricolari incorati posteriormente 1 0 2 Remanciona auricolari previluppati 1 0 2 Remancionali passo 1 1 2 Remancionali passo 1 1 2 2 Remancionali passo 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	0.00	0	-	2	Denti a eruzione tardiva, irregolari	-	0	2
acciale 0 1 2 Carie dentali anormali/incisivo unico 0 2 0 1 2 Carie dentali 2 0 1 4 Affollamento dei denti 1 0 2 Arcata sopraccigliare auomala(specificare) 0 1 1 2 Sopracciglia folte 0 1 2 Microzia 1 0 2 Microzia 1 0 2 Rime palpebrale 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 0 2 Rime palpebrali previ 0 2 Rime palpebrali previ 0 2 Rime palpebrali previ 0 2 Rime palpebrali previ 0 3 Petesi palpebrali previ 0 4 D 2 Rime palpebrali previ 0 5 D 1 2 Rime palpebrali previ 0 6 D 1 2 Rime palpebrali previ 0 7 Rime palpebrali previ 0 8 Rime palpebrali previ 0 9 D 2 Rime palpebrali previ 0 1 D 2 Rime palpebrali previ 0 1 D 2 Resure palgebrali previ 0 1 D 2 Reprismo 0 1 D 2 Reprismo 0 1 D 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 1 D 2 Padiglioni auricolari malformati 1 1 D 2 Padiglioni auricolari malformati 1 1 D 2 Padiglioni auricolari incorati posteriormente 0 1 D 2 Padiglioni auricolari posteriormente 0 1 D 2 Rutasion auricolari posteriormente 0 1 D 2 Rutasion prominente 0	Facies "piatta"	0	-	2	Diastasi dei denti	0	0	3
a facciale 2 0 1 Affollamento dei denti 2 0 1 Arcate sopraccigliare anomala(specificare) 9 1 2 Sopracciglia folte 0 1 2 Sopracciglia folte 0 1 2 Sopracciglia folte 0 1 2 Microsia 1 0 2 Rime palpebrale 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 1 0 2 Rime palpebrali previ 1 0 2 Rime palpebrali previ 1 0 2 Rime palpebrali previ 2 con prica ampio 2 con protectore ampio 3 Arresia/stenosi del canale uditivo 4 con padiglioni auricolari a impianto basso 1 0 2 Arresia/stenosi del canale uditivo 2 con padiglioni auricolari malformati 3 con padiglioni auricolari more protrudenti 4 padiglioni auricolari more protrudenti 5 padiglioni auricolari posteriormente 6 padiglioni auricolari posteriormente 7 padiglioni auricolari posteriormente 8 padiglioni auricolari posteriormente 9 padiglioni auricolari posteriormente 10 protructore prominente 11 protectore prominente 12 protectore prominente 13 protectore prominente 14 protectore prominente 15 protectore prominente 16 protectore prominente 17 protectore prominente 18 protectore prominente 19 protectore prominente 10 protectore prominente 10 protectore prominente 11 protectore prominente 12 protectore prominente 13 protectore prominente 14 protectore prominente 15 protectore prominente 16 protectore prominente 17 protectore prominente 18 protectore prominente 19 protectore prominente 10 protectore prominente 10 protectore prominente 11 protectore protectore prominente 12 protectore prote	Asimmetria facciale	0	-	2	Incisivi centrali anormali/incisivo unico	0	0	3
2 0 1 Affollamento dei denti 1 1	Assenza di mimica facciale	0	-	2	Carie dentali	-	Н	-
e/o prominente 1 0 2 Arcata sopraccigliare anomala(specificare) 0 1 2 Sopracciglia folte 0 1 2 Microzia 0 1 2 Microzia 0 1 2 Microzia 1 0 2 Rime palpebrale 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali previ 1 0 2 Rime palpebrali previ 1 0 2 Strabismo 1 0 2 Strabismo 1 0 3 Ipertelorismo 1 0 0 3 Ipertelorismo 1 0 0 3 Ipertelorismo 1 0 2 Atresia/stenosi del canale uditivo 0 1 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 1 0 2 Padiglioni auricolari analformati 2 sottile 2 Padiglioni auricolari inosviluppati 0 2 Huananica al prominente 3 Atresia/strabismo 1 4 0 2 Padiglioni auricolari inosviluppati 0 5 Padiglioni auricolari ipostriormente 0 6 1 2 Padiglioni auricolari ipostriormente 0 7 Padiglioni auricolari ipostriormente 0 8 Padiglioni auricolari ipostriormente 0 9 1 2 Padiglioni auricolari ipostriormente 0	Micrognazia	2	0	1	Affollamento dei denti	Н	0	2
ore dei capelli bassa 0 0 1 2 Microzia 0 0 1 2 Microzia 0 0 3 Ptosi palpebrale 1 1 0 1 2 Blefarofimosi 1 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 1 2 Rime palpebrali brevi 0 0 1 2 Strabismo 0 0 1 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 0 1 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 0 1 2 Padiglioni auricolari ampiento basso 1 0 1 2 Padiglioni auricolari ampie protrudenti 1 a piegati verso il basso 1 0 2 Padiglioni auricolari inpostriormente 0 della bocca 0 1 2 Padiglioni auricolari inpostriormente 0 1 2 Antielle promine protrudenti 1 2 Antielle promine 1 2 Antielle promine 1 2 Antielle promine 1 3 Antielle promine 1 3 Antielle promine 1 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4	Mento appuntito e/o prominente	Н	0	5	Arcata sopraccigliare anomala(specificare)	0	-	61
Hickory 1 2 Microzia 1 2	Collo corto, largo	0	-	2	Sopracciglia folte	0	Н	7
Ptosi palpebrale 1 2 Blefarofimosi 1 2 Blefarofimosi 1 3 Blefarofimosi 3 Blefarofimosi 3 Blefarofimosi 4 5 Blefarofimosi 5 Blefa	Pterygium colli	0		5	Microzia	0	-	2
1 2 Befarofimosi 1 1 2	Inserzione posteriore dei capelli bassa	0	0	3	Ptosi palpebrale	Η	0	2
piatta e ampia 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 piatta e ampia 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso il basso 0 0 1 2 Resure palpebrali brevi 0 1 2 Epicanto 2 Strabismo 1 0 2 Strabismo 2 2 Strabismo 3 See 0 1 0 2 Atresia/stenosi del canale uditivo 0 2 Atresia/stenosi del canale uditivo 0 1 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 2 Padiglioni auricolari malformati 1 0 2 Padiglioni auricolari mosteriormente 0 2 Padiglioni auricolari inostriuppati 0 1 2 Padiglioni auricolari inostriuppati 1 3 Padiglioni auricolari inostriuppati 1 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4	Alopecia	0	-	C1	Blefarofimosi	-	0	7
piatta e ampia 1 0 2 Rime palpebrali piegate verso l'alto 0 piatto e ampio 0 1 2 Fessure palpebrali brevi 0 ampia 0 1 2 Epicanto 2 se 0 3 Ipertelorismo 2 corto 1 0 2 Ipertelorismo 0 corto 1 0 2 Atresia/stenosi del canale uditivo 0 sende al di sotto dell'ala del naso) 1 2 Atresia/stenosi del canale uditivo 0 a* 0 1 2 Padiglioni auricolari a impianto basso 1 a* 0 1 2 Padiglioni auricolari malformati 0 solo della bocca 1 2 Padiglioni auricolari inosviluppati 0 olo della bocca 1 2 Padiglioni auricolari inosviluppati 0 olo della bocca 1 2 Antielice prominente 0 0 1 2 Antielice prominente <t< td=""><td>Capelli fini</td><td>-</td><td>0</td><td>5</td><td>Rime palpebrali piegate verso il basso</td><td>0</td><td>0</td><td>က</td></t<>	Capelli fini	-	0	5	Rime palpebrali piegate verso il basso	0	0	က
ampia 0 1 2 Fessure palpebrali brevi 0 0 1 2 Epicanto 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	Radice nasale piatta e ampia	-	0	2	Rime palpebrali piegate verso l'alto	0	0	3
ampia 0 1 2 Epicanto 2 3 Strabismo 1 1 0 2 Strabismo 1 1 0 2 Strabismo 2 1 0 2 Strabismo 2 2 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5	Ponte nasale piatto e ampio	0	-	C1	Fessure palpebrali brevi	0	0	3
Strabismo	Punta nasale ampia	0	-	2	Epicanto	2	0	-
corto Transle Trans	Narici anteverse	-	0	2	Strabismo	Н	0	2
orto bringle stende al di sotto dell'ala del naso) a* 0 1 2 0 1 2 0 1 2 a* core sottile cocca piegati verso il basso 1 0 2 colo della bocca 0 1 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 2 1 0 1 2 1 0 2	Narici piccole	0	0	3	Ipertelorismo	S	0	П
a* stende al di sotto dell'ala del naso) 1 0 2 0 1 2 a* iore sottile cocca piegati verso il basso 1 0 2 colo della bocca 0 1 2	Filtro nasale corto	-	0	7	Ipotelorismo	0	-	2
setende al di sotto dell'ala del naso) a" 0 1 2 0 1 2 incre sottile 1 0 2 occa piegati verso il basso 1 0 2 oldo della bocca 0 1 2 oldo della bocca 0 1 2 occa piegati verso il basso 1 0 2	Columella anormale	0	-	2	Occhi incavati	0	-	2
a* 0 1 2 0 1 2 iore sottile 0 1 2 occa piegati verso il basso 1 0 2 olo della bocca 0 1 2 0 1 2 0 1 2	(ampia o che si estende al di sotto dell'ala del naso)							
a* ore sottile occa piegati verso il basso	Microstomia	-	0	C1	Atresia/stenosi del canale uditivo	0	-	2
a" ore sottile occa piegati verso il basso olo della bocca oli 1 2 olo della bocca oli 2 oli 1 2	Macrostomia	0	-	2	Padiglioni auricolari a impianto basso	Н	-	П
iore sottile 1 0 2 occa piegati verso il basso 1 0 2 colo della bocca 0 1 2 1 colo della bocca 0 1 2	Bocca 'a carpa'	0	-	2	Padiglioni auricolari malformati	0	-	2
occa piegati verso il basso 1 0 2 colo della bocca 0 1 2 1 0 1 2	Labbro superiore sottile	-	0	5	Padiglioni auricolari ampi e protrudenti	-	0	2
olo della bocca 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2	Angoli della bocca piegati verso il basso	П	0	2	Padiglioni auricolari ruotati posteriormente	0	Н	2
0 1 0 1 3 5	Noduli all'angolo della bocca	0	,	2	Padiglioni auricolari iposviluppati	0	-	2
6 1 0	Labioschisi	0	-	2	Antielice prominente	0	-	2
, N	Frenulo corto	0	-	C 1	Emangioma sul viso	0	-	51

Tabella 7.5: Esame obiettivo dismorfologico in tetrasomie e ring 18 - PARTE B.

	£	(tot pz = 3)	3)		(tc	(tot pz	= 3)
	Si	No	n.d.		Si	No	n.d.
Mani e piedi				Apparato visivo			
Clinodattilia	0		CI	Cataratta congenita	0	0	-
Dita affusolate	0		2	Miopia	0	2	1
Brachidattilia	0		2	Coloboma	0	2	-
Inserzione prossimale dei pollici	0	-	CI	Apparato genito urinario			
Clubbing digitale	0	-	2	Ipoplasia delle piccole/grandi labbra	0	П	2
Piede piatto	_		H	Ipoplasia dei genitali maschili	0	0	3
Piede cavo	0	_	ଧ	Micropene	0	0	က
Piede piano-valgo	0		2	Criptorchidismo	0	0	3
Piede talo-verticale	-		П	Ipospadia	0	0	က
Posizione anomala del secondo dito del piede	0		2	Scroto a scialle	0	0	3
Spazio tra il primo e il secondo dito del piede	0	-	a	Iperplasia delle piccole labbra	0	0	3
Polpastrelli carnosi	0	_	2	Fossetta sacrale	0	-	2
Sindattilia parziale	П	0	2	Ano posizionato prossimalmente	0	П	2
Camptodattilia o contratture delle dita	0	-	2	Torace			
Mani larghe	0	_	2	Capezzoli distanziati	0	0	3
Piede stretto	0		2	Cifosi	-	Н	Т
Unghie ipoplasiche	-	0	7	Scoliosi	0	-	61
Tallone prominente	0		2	Torace a botte	0	0	3
Alluci corti	0	_	2	Petto excavato	Н	0	2
Pollice ipoplasico o assente	0	-	C1	Arti			
Piega palmare singola	0		2	Ginocchio varo	-	0	C1
Deviazione ulnare della mano	0		5	Lussazione congenita dell'anca	0	-	2
Deviazione radiale della mano	0		2	Iperlassità legamentosa	-	0	2
Pugno chiuso con indice sovrapposto al medio	0	_	C1	Spalle/trapezio cadenti	-	0	C1
Sterno corto	0	0	က	Asimmetria lunghezza arti	-	0	2
Cute e mucose							
Iperpigmentazione	0	7	_				
Ipopigmentazione	0	2	н				
Inertricosi	0	2	-				

Tabella 7.1: Aspetti neuropsichiatrici.

		18q-			18p-	æ	Tet	rason	Petrasomia 18p	ren?	Ring 18	18	T	Trisomie 18	ie 18
	(tc	(tot pz	= 7)	Ę,	(tot pz = 8)	(8 =	ت	(tot pz = 3)	= 3)	(tc	(tot pz = 3)	= 3	(£	(tot $pz = 1$	= 1
	$S_{\mathbf{i}}$	No	n.d.	S_1	No	n.d.	S	No	n.d.	Si	No	n.d.	S	No	n.d.
Disturbi visivi	4	က	3	n	Н	2		2	ä	2	Н	Ti i	П	2	•
Disturbi uditivi	4	ಣ	i	-	9		t	3	ı	ŧ	C1		-	ı	t
Disturbi del comportamento	i.	9	-	2	4	2	2	Н	ı		1	-	ŧ.	-	1
Disturbi psichiatrici	ì	7	æ	-	50	2	1	3	i	:1	2	-	ji	-	1
Disturbi del sonno	1	9	1	4	20	3	-	2	,	4	2	Н	1	-	1
Epilessia	2	5	15	2	5		î	3	i	67		45		15	1
Alimentazione autonoma	'n	2	્ય	œ	1	1	3	्र	i	-	-	-	1	-	1
Controllo degli sfinteri	ဗ	4	1	9	2	1	-	2	,	П			1	-	ï
Enuresi	co	-	3	-	9	-	-	2	·	-			-	i	•
Encopresi	-	3	3	1	9	2	Н	2	,	0	-	5	г	31	1
Linguaggio adeguato all'età	1	9	4	10	3	1	1	က	ı	П	2	1	1	-	ï
Deambulazione autonoma	2	C1	i.	00	•	10	2		·	21	П	10	t	-	•
Riabilitazione	7	Si.	31	9	П	Н	3	34	1	က	4	Si.	П	şŧ	4
Inscrimento scolastico	9		Ţ	œ	ï	Ť.	2	=	1	က	ī	ï	-	4	1

Risultati

Variabilità fenotipica, non correlazioni genotipo-fenotipo precise

- •Sindrome 18p-: fenotipo prognosticamente migliore rispetto agli altri 2 gruppi, soprattutto dal punto di vista neurologico.
- •Ring 18: -compromissione neurologica maggiore, (autismo in 1/3 dei casi, malformazioni del SNC).
 - -cardiopatie congenite o malformazioni apparato urinario possono influenzare la prognosi.
- •Sindrome 18q-: prevale l'aspetto neurologico rispetto a dismorfismi o malformazioni. (componente motoria dello sviluppo è molto compromessa, determinando grave disabilità)

Crescita

Selezione "popolazione 18 standard"

20 pazienti che *non* presentano:

- malformazioni importanti
- infezioni ricorrenti
- deficit IgA
- deficit GH
- celiachia
- ipotiroidismo/ipertiroidismo
- pubertà precoce o ritardata

Crescita

Elaborazione dati:

- Altezza
- Velocità di crescita
- Età ossea
- IGF1

Confronto con la popolazione generale e la letteratura

Disaccordo con la letteratura sui parametri auxologici del "gruppo 18 standard"

PESO:

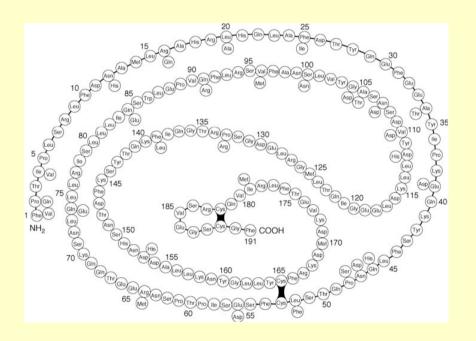
- i nostri bambini nascono a termine e normopeso
- alcuni gruppi mostrano sovrappeso in età adulta

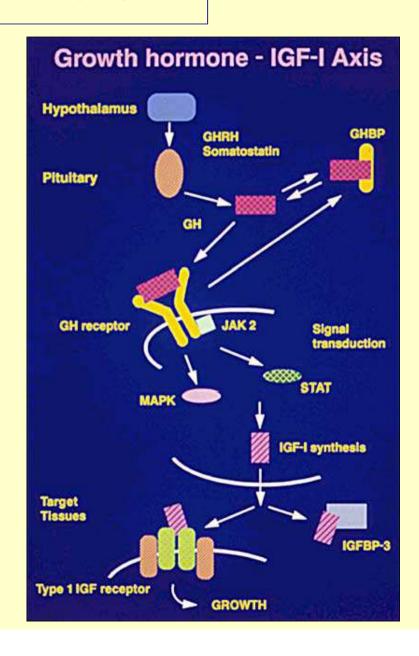
ALTEZZA:

- maschi non differenze dalla popolazione generale
- solo le femmine con del18q presentano altezza finale
 <3°percentile statisticamente significativa

Ormone della crescita (GH)

Polipeptide di 191 aminoacidi





Deficit di ormone della crescita (GHD)

Diagnosi e trattamento di GHD: nota AIFA 039

- 2 test da stimolo patologici (< 8ng/ml)
- Criteri clinici (altezza, velocità di crescita, range familiare)

Deficit di ormone della crescita (GHD)

 La frequenza di GHD nei nostri bambini è inferiore a quanto riportato in letteratura : 18% vs 70%(diverse metodiche diagnostiche)

- Prevalenza di GHD nelle bambine
- Non associazione ad una anomalia cromosomica particolare

Deficit di ormone della crescita Terapia

- La crescita dei bambini in trattamento con ormone della crescita si discosta da quello tipico, per la mancanza di recupero nel 1° anno di terapia e aumento dell'altezza nei mesi successivi (implicazioni terapeutiche)
- Non segnalati effetti collaterali
- Da segnalare: 1 bambino ed una bambina con pubertà anticipata e 1 bambino con importante aumento di IGF1 in concomitante terapia iperbarica

Conclusioni

- Variabilità fenotipica, non correlazioni genotipo-fenotipo precise
- La divisione della "popolazione standard" all'interno di tutto il campione in esame ha permesso di verificare che i bambini in buona salute, con alimentazione corretta, non affetti da malformazioni gravi, deficit di IgA, deficit di GH, celiachia e pubertà precoce e ritardata presentano una crescita normale.
- L'altezza finale delle femmine si discosta maggiormente rispetto ai maschi da quella della popolazione generale (scatto puberale meno efficace?)

Conclusioni

- Tutti i bambini con cromosomopatia 18 debbano essere attentamente seguiti dal punto di vista pediatrico, con valutazione di eventuali problemi alimentari, malformazioni, infezioni ricorrenti che potrebbero influire sulla crescita stessa.
- Il trattamento con ormone della crescita deve essere riservato ai bambini con deficit dimostrato secondo i criteri della NOTA AIFA 039 che in Italia regola la diagnosi e la somministrazione di tale terapia.
- L'ormone della crescita è efficace e scevro da effetti collaterali, i bambini in terapia devono essere attentamente monitorati.

