



Il sole è libero,
se lui si sposta vuole dire che è libero
e può andare e può risplendere.

Alessia (5 anni)

2° CONGRESSO INTERNAZIONALE



Per la ricerca sulle malattie neurogenetiche rare

*“La ricerca medica
e la gestione dei pazienti affetti”*

Reggio Emilia

25 - 26 - 27 Settembre 2008

ABSTRACT

Giovedì 25 settembre

WORKSHOP ABA Applied Behaviour Analysis

PROGRAMMA:

Il workshop offrirà un'introduzione pratica e teorica all'uso dei principi dell'ABA per l'insegnamento a persone con ritardo nel linguaggio e cognitivo, problemi dello spettro autistico e comportamenti problema.

GLI ARGOMENTI DEL WORKSHOP:

Insegnamento alla comunicazione spontanea: vocale, per segni o immagini, comunicazione aumentativa alternativa.

Gestione dei comportamenti problema secondo l'analisi funzionale: prevenzione e reazione.

PROGRAMMA DI LAVORO:

- 08,45 Introduzione e saluti
S. Azzali
Presidente Associazione Internazionale RING 14
M. Martini
Direttore Generale Azienda AUSL Reggio Emilia
- 09,00 Workshop
11,00 Coffee-break
11,30 Workshop
12,30 Pranzo libero
14,00 Workshop
16,00 Coffee-break
16,30 Workshop

RELATRICE:

D.ssa Francesca Degli Espinosa Psicologa, analista comportamentale certificata presso la Commissione per la Certificazione di Analisti Comportamentali (BACB), con oltre dieci anni di esperienza nell'applicazione di principi e tecniche ABA su persone con autismo e ritardi di apprendimento. E' ricercatrice presso l'Università di Southampton, UK sull'uso dell'analisi applicata in soggetti appartenenti allo spettro autistico.

Venerdì 26 settembre

LA RICERCA MEDICA E LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI

PROGRAMMA

- 09,00 Introduzione e saluti
S. Azzali
Presidente Associazione Internazionale RING 14
I. Trenti
Direttore Generale Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova Reggio Emilia

GENETICA E CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO

- Moderatori: **G. Croci**, Reggio Emilia
A. Forabosco, Modena
- 09,30 **D. Orteschi**, Roma
Analisi FISH locus-specifiche e CGH-array per la valutazione del difetto genetico di base nella sindrome Ring 14 e nelle delezioni 14q lineari.
- 10,00 **M. Zollino**, Roma
Fenotipo clinico e storia naturale della sindrome Ring14 e delle delezioni 14q lineari.
- 10,30 Coffee-break
- 11,00 **G. Neri**, Roma
Sindromi cromosomiche con epilessia: eziopatogenesi condivisa?
- 11,30 Discussione generale

INTERVENTO PREORDINATO

- 12,00 **A. Selicorni**, Milano
Il ruolo delle Associazioni nel miglioramento della conoscenza, dell'efficienza assistenziale, della ricerca scientifica nelle sindromi rare.
- 12,30 Pranzo libero

GLI ASPETTI CLINICI E NEUROLOGICI

- Moderatori: **P. Balestri**, Siena
A. Ferrari, Reggio Emilia
- 14,00 **D. Frattini**, Reggio Emilia
Aspetti neurologici non epilettici nella sindrome Ring14 e nelle delezioni del cromosoma 14: ruolo del data base.
- 14,20 **P. Martinelli**, Reggio Emilia
Il problema del linguaggio nelle sindromi del cromosoma 14.
- 14,40 **E. Della Giustina**, Reggio Emilia
Novità neuroradiologiche.
- 15,00 **B. Casali**, Reggio Emilia
Risultati dello studio reelina.
- 15,15 **L. Albertazzi**, Reggio Emilia
Il difetto immunologico.
- 15,30 Discussione generale
- 16,00 Coffee-break

L'EPILESSIA E L'ELETTROENCEFALGRAMMA

- Moderatori: **R. Rizzi**, Reggio Emilia
S. Amari, Reggio Emilia
- 16,30 **G. Bertani**, Reggio Emilia
Gli stati di male epilettico nella sindrome Ring14: osservazione privilegiata di un caso.
- 16,50 **S. Giovannini**, Bologna
Il fenotipo epilettico nelle sindromi Ring14 e nelle delezioni del cromosoma 14.
- 17,10 **G. Gobbi**, Bologna
L'EEG nella sindrome Ring14 e nelle delezioni del cromosoma 14.
- 17,30 Discussione generale
- 18,00 Chiusura della giornata

Analisi FISH locus-specifiche e CGH-array per la valutazione del difetto genetico di base nella Sindrome Ring 14 e nelle delezioni 14q lineari

Daniela Orteschi

Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La sindrome ring 14 è una condizione rara riportata finora in un totale di 50 pazienti. Sebbene per questa patologia sia stato descritto un fenotipo comune, manca tuttora una precisa caratterizzazione sia clinica che genetica.

Abbiamo eseguito uno studio clinico-genetico in un totale di 30 pazienti di cui: 20 con ring(14), 11 maschi e 9 femmine, con un'età di 1-36 anni; 9 pazienti con delezioni lineari terminali e interstiziali 14q, 4 maschi e 5 femmine con un'età di 1-33 anni; una paziente con traslocazione reciproca bilanciata $t(10;14)(q25.3;q12)$.

L'analisi genetica si è avvalsa delle seguenti tecniche:

- 1) analisi cromosomica convenzionale, condotta su almeno 100 cellule;
- 2) analisi FISH eseguita con un totale di 62 sonde specifiche per il braccio lungo del cromosoma 14;
- 3) analisi array-CGH, condotta in un totale di 12 pazienti;
- 4) analisi di segregazione di marcatori polimorfici del cromosoma 14.

In tutti i pazienti con ring(14) è stato osservato un mosaicismo con una linea con monosomia 14 completa. In 6/20 casi il ring era completo, mentre in 14/20 vi era una delezione di ampiezza compresa fra 0.65 e 5 Mb. In 1/10 pazienti con ring(14) l'analisi aCGH ha svelato la presenza di una duplicazione di 2 Mb adiacente alla delezione terminale di 3.4 Mb. Le delezioni lineari erano sia prossimali (3 pazienti), con ampiezza di 4-7.2 Mb, che distali (6 pazienti) ed estensione di 4.8-20 Mb. Nella maggior parte dei casi il riarrangiamento è insorto nella meiosi paterna, una UPD è stata costantemente esclusa.

Sulla base delle correlazioni genotipo-fenotipo possiamo concludere che le anomalie retiniche, l'epilessia, la microcefalia e il ritardo mentale mappano nella regione prossimale 14q11.2q12, mentre la suscettibilità alle infezioni, i disturbi comportamentali e la scoliosi possono essere assegnati alla regione 14q32.

The Ring 14 syndrome: clinical and molecular definition

**Marcella Zollino¹, Laura Seminara¹, Daniela Orteschi¹, Giuseppe Gobbi², Simona Giovannini²,
Elvio Della Giustina³ Paola Martinelli³, Daniele Frattini³, Angela Scarano³, Giovanni Neri¹**

¹Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica del S. Cuore, Roma;

²Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna;

³Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

The ring 14 (r14) syndrome is a rare cytogenetic disorder, reported so far in about 50 patients (for a review see van Karnebeek et al., 2002). A common phenotype is described, consisting of developmental delay, microcephaly, a distinctive facial appearance, ocular abnormalities, in particular retinal dystrophy, and drug-resistant epilepsy. However, fine clinical and genetic characterization of this condition is still lacking. Two recent contributions [Schlade-Bartusiak et al., 2005; van Karnebeek et al., 2002] provide a good data base and address the problematic issue of comparing the phenotypic effects caused by 14q deletions occurring within a ring chromosome, with those caused by linear deletions of similar size and position. Particularly intriguing is the phenogenesis of two manifestations: seizures and retinal pigmentary abnormalities. The former is always present, the latter very frequent in the r14 syndrome. Neither has been reported in patients with comparable linear deletions.

In an attempt to construct a deletion map and to establish genotype-phenotype correlations, we analysed both clinically and genetically a total of 20 new patients with the r14 syndrome, as well as 9 subjects with a linear 14q deletion encompassing proximal or distal chromosome 14 regions. The phenotype analysis reported in this paper includes a detailed physical and neuropsychological evaluation. An in-depth study of the epilepsy and of the brain imaging will be reported separately.

Genetic tests reported here include:

- 1) standard chromosome analysis by R(RBG) banding of at least 100 metaphases from cultured lymphocytes of patients and parents;
- 2) locus-specific FISH analysis with a total of 62 properly selected BAC probes;
- 3) array-CGH at 1 Mb or 75 kb resolution;
- 4) microsatellite segregation analysis, to establish the parental origin of the abnormal chromosome 14 and the possible occurrence of UPD.

Interpretation of the results is rendered more complicated by the instability of the ring, that causes somatic mosaicism and that appears to be by itself pathogenic, independent of the loss of chromosome material within it. Clinical signs distinctive of the r14 do not appear to fall within the non-specific "ring syndrome phenotype" [Cote et al., 1981; Kosztolányi, 1987], being related to dysfunction of chromosome-specific genes. The present findings allow to design a detailed phenotypic map consistently correlated to a deletion map.

Clinically, the r14 syndrome was characterized by a recognizable phenotype, consisting of a distinctive facial appearance (sunken eyes, short palpebral fessures, small and downturned mouth, abnormal auricles and full cheeks), microcephaly, drug-resistant epilepsy and ocular abnormalities, which included abnormal retinal pigmentation, retinitis pigmentosa, strabismus, glaucoma, abnormal macula. All the patients had mental retardation, usually severe. Aggressive and hyperactive behaviour was noted in about half of the patients. One female patient with a complete ring had essentially normal intelligence. Most patients had recurrent infections, usually of the upper respiratory airways. Major malformations were not detected. Prenatal growth was usually normal, but short stature was observed from early infancy, associated with normal weight. Based on genotype-phenotype correlations, we could deduce that retinal abnormalities, epilepsy, microcephaly and mental retardation all map within the proximal 14q11.2q12 region. Likewise, susceptibility to infectious diseases, behaviour disorders and scoliosis could be assigned to the 14q32 region.

Sindromi cromosomiche con epilessia: Eziopatogenesi condivisa?

Giovanni Neri

Molte sindromi su base genetica, caratterizzate da disabilità dell'apprendimento, includono fra le proprie manifestazioni cliniche anche l'epilessia.

Fra queste si annoverano la sindrome X fragile, la sindrome di Rett, la sindrome di Angelman, la sindrome di Wolf-Hirschhorn, e naturalmente la sindrome ring14, oltre a molte altre.

Verranno in particolare discusse le forme di epilessia che caratterizzano sindromi cromosomiche, con particolare attenzione all'ipotesi che alla base delle manifestazioni comiziali vi siano meccanismi patogenetici condivisi, suscettibili di un approccio terapeutico mirato.

Giovanni Neri

Università Cattolica S. Cuore
gneri@rm.unicatt.it

Il ruolo delle Associazioni nel miglioramento della conoscenza, dell'efficienza assistenziale e della ricerca scientifica nelle sindromi rare

Dr. Angelo Selicorni

I Clinica Pediatrica IRCCS Fondazione Policlinico Milano

Il dato di partenza di questa riflessione non può altro che essere quello dell'esponenziale crescita del numero di associazioni di malattie rare. Secondo quanto pubblicato da Aymè et al recentemente (Lancet giugno 2008) negli USA esistono più di 1200 organizzazioni di pazienti di malattie rare legate tra loro nel network NORD (National Organization for Rare Diseases) mentre 1673 associazioni sono incluse nel database europeo Orphanet e legate ad EURORDIS (European Organization for Rare Diseases). Si è quindi fatto sempre più strada, nella mentalità comune, l'importanza dell'associarsi, dello scambiarsi informazioni, esperienze, dubbi, richieste e speranze.

Connessa a questa crescita numerica è maturata l'idea che il paziente (o i suoi genitori in ambito pediatrico e in condizioni associate a ritardo mentale significativo) non deve essere considerato oggetto passivo di cure e ricerche ma soggetto attivo ed esperto e quindi interlocutore privilegiato e attendibile sia del progetto di cura che, anche, dei trial di ricerca. Questo decisivo passaggio si fonda sulla evidente consapevolezza che il paziente e, conseguentemente ed a maggior ragione, le Associazioni di pazienti sono depositarie di un prezioso sapere dettato dalla raccolta di molteplici preziosissime esperienze di vita.

L'accettazione di questa visione del potenziale positivo legato ai movimenti associativi è il frutto di un cammino lungo e complesso che è passato inizialmente da una avversione verso queste forme di collegamento tra pazienti ritenute in una prima visione ostacoli al sapere medico ed evoluto, in seconda battuta, nell'idea che le Associazioni fossero depositarie di una conoscenza differente, lontana e di scarsa utilità da quella dei professionisti della salute.

Solo in un terzo passaggio ci si è resi consapevoli del potenziale positivo enorme insito nella valorizzazione di questa conoscenza

Ad oggi penso sia quindi innegabile che quella che potremmo definire con una parafrasi "experience based medicine", gioca un ruolo fondamentale nell'implementazione della conoscenza della storia naturale di una malattia rara

Le Associazioni quindi, aggregando ed ascoltando con la loro particolare sensibilità, tante e diverse storie di vita, rappresentano una miniera insostituibile di informazioni per chi sul piano professionale si occupa di queste condizioni. La "conditio sine qua non" affinché si crei questo circolo virtuoso positivo è che tra professionisti/ricercatori e associazioni si stabiliscano rapporti collaborativi paritari e di fiducia reciproca

Questo ruolo è tanto più produttivo e utile all'intera comunità scientifica tanto più la raccolta di informazioni è strutturata, organizzata e condivisa; in questo senso il contributo dei network internazionali, che raggruppano associazioni di patologia di diverse nazioni, è estremamente importante in quanto non possono che incrementare il valore numerico e quindi la rilevanza statistica di questo genere di raccolta. Com'è facilmente intuibile quanto più una condizione è rara tanto più la numerosità di osservazioni diventa cruciale per trasformare l'esperienza individuale in informazione condivisibile.

In quest'ottica il ruolo associativo è ancor più chiaro in ambito di valutazione dell'efficienza degli interventi terapeutici, siano essi farmacologici, chirurgici o riabilitativi. Il rischio grande in ambito di patologie rare è che l'esperienza individuale del singolo, positiva o negativa che sia, diventi strategia acritica di molti.

Le difficoltà di valutazione dell'efficacia di un intervento assistenziale è enorme tanto più le variabili in gioco sono molteplici ed i risultati, se classificabili, realmente valutabili solo a lungo termine (vedi ambito riabilitativo/educativo). Per questo le diverse Associazioni, grazie all'alleanza tra pazienti/genitori e professionisti dedicati, possono giocare un ruolo strategico nel giudicare in modo realmente efficace la bontà o meno di differenti approcci terapeutici, educativi o preventivi.

La componente professionale garantirà infatti una rigorosa analisi tecnico-scientifica e la componente laica la sostenibilità, la soddisfazione, e l'impatto concreto sulla qualità della vita degli approcci seguiti dai diversi Centri. Il passo successivo e decisivo, che certamente le Associazioni possono stimolare, favorire e richiedere, è l'elaborazione di vere e proprie linee guida in ambito diagnostico, terapeutico e di follow-up che possano mettere un po' di chiarezza nell'improvvisazione e nella mancanza di conoscenza delle strutture sanitarie.

E' infatti molto chiaro come, per un professionista non sensibilizzato ed esperto di una determinata condizione rara, la disponibilità di linee guida generate e validate da pool di esperti e riconosciute dalla specifica associazione di riferimento costituisca una base di lavoro indispensabile e più difficilmente eludibile. Nell'Italia delle Regioni autonome sul piano sanitario, che devono autogestirsi anche in un ambito così delicato come quello delle malattie rare, il ruolo unificatore delle Associazioni diventa prezioso sia come diffusione di conoscenza sia come controllo della reale competenza di chi "per legge e per decreto" è stato ritenuto esperto di quella specifica condizione. Stante la difficoltà ed i limiti dell'autocontrollo concreto da parte dell'ambito professionale, il controllo e l'approvazione o la denuncia da parte dei pazienti costituisce uno potente strumento pratico di valutazione qualitativa e di sfolgimento della giungla dei "falsi esperti".

L'ambito della ricerca è infine un ambito di grande interesse per le Associazioni. Penso che non esista organizzazione che non contempra tra i suoi obiettivi la promozione della ricerca inerente la propria condizione. Questo obiettivo tanto importante quanto complesso si realizza spesso tramite il sostegno finanziario a Centri di ricerca o all'erogazione di borse di ricerca dedicate. La ricerca è un campo estremamente ampio e variegato. Possiamo infatti avere una ricerca "di base" volta alla definizione dei meccanismi cellulari/ biochimici che portano dal difetto genetico alla definizione della patologia (classica la ricerca basata sulla costruzione di topi transgenici) o alla ricerca del difetto stesso di base quando in parte o del tutto sconosciuto. In ambito clinico genetico sono diffuse le ricerche di correlazione genotipo fenotipo allo scopo di ottenere dalla variabilità genetica delle diverse condizioni indicazioni prognostiche della gravità fenotipica.

Meno diffusa ma non meno importante la ricerca clinica pura volta alla miglior definizione possibile della storia naturale della condizione sia in ambito di complicità mediche che di fenotipo neuropsicologico/ comportamentale. Strumento ormai diffuso a questo livello sono i database di patologia in cui tanta parte possono avere le Associazioni stesse (vedi AISIWH o Associazione Ring 14). Andando oltre possiamo avere una ricerca "terapeutica" basata su approcci farmacologici (globali o parziali per specifico disturbo), chirurgici (es allungamento degli arti in pazienti acondroplastici) o abilitativi educativi (es Comunicazione Aumentativa ed Alternativa in pazienti con S. Angelmann, Wolf o de Lange). Da ultimo ma non per ultimo esiste una ricerca psico-sociale che va ad indagare le risposte/reazioni/risorse del paziente e del suo nucleo familiare nel tentativo di arrivare ad una qualità di vita reale la migliore possibile.

In questo ambito il ruolo extra finanziario delle Associazioni è molto variegato. Possiamo infatti partire da un ruolo di partnership e di catena di trasmissione per un invito alla partecipazione e collaborazione con il/i centri di ricerca (soprattutto per gli studi più biologico/genetici) ad un intervento attivo per richiedere suscitare e, a volte, gestire in primis, dei progetti di ricerca stessi basando le proprie richieste sulla necessità di risposte da parte dei propri soci (es AISIWH e produzione di curve di crescita specifiche per specifica condizione). Tra questi ambiti quello della ricerca psico-sociale è certamente quello sul quale le Associazioni hanno maggior stimolo e sensibilità ed il mondo professionale minor iniziativa autonoma.

Un'ultima sfida si apre oggi per le Associazioni. Se da un lato infatti è assolutamente chiara la necessità di aggregazione e riflessione tra simili, soprattutto se la similitudine è basata su una estrema rarità del problema, altrettanto chiaro è che alto è il rischio di parcellizzazione di interventi assistenziali e sforzi di ricerca con enorme dispendio di energie e risorse. Appare molto chiaro infatti che molti aspetti clinici e comportamentali e molti sforzi "riabilitativi/educativi" per molte differenti sindromi malformative mostrano tra loro grandi elementi di trasversalità tra diverse condizioni. Le somiglianze insomma sono spesso altrettanto frequenti ed importanti delle differenze. Pensiamo alla gestione di problematiche alimentari, gastro enterologiche (es reflusso gastro-esofageo) pensiamo alla promozione dell'autonomia, alla gestione di difficoltà comunicative o comportamentali, pensiamo alle problematiche della sessualità o all'ambito delle dinamiche familiari sia a livello genitoriale che di fratelli/sorelle sane.

La sfida del futuro prossimo sarà quella della capacità di mettere in rete bisogni, esperienze e risorse tra le diverse Associazioni di patologia per contribuire a costruire, ove possibile, una medicina, un'assistenza e una ricerca in ambito di "disabilità" oltre che in ambito di singole e specifiche condizioni rare .

Aspetti neurologici non epilettici nella sindrome Ring14 e nelle delezioni del cromosoma 14: ruolo del database

Daniele Frattini, Simona Giovannini, Angela Scarano, Paola Martinelli, Laura Seminara, Daniela Orteschi, Marcella Zollino, Giovanni Neri, Elvio Della Giustina, Giuseppe Gobbi

La sindrome Ring 14 si caratterizza per un fenotipo neurologico riconoscibile pur presentando variabilità in termini di età di esordio dei segni neurologici, gravità ed evoluzione degli stessi. Intorno al 1° anno di vita il quadro clinico è dominato dalla presenza di ipotonia di entità variabile che spesso si associa a difficoltà di alimentazione e ritardo di crescita. Il reflusso gastro-esofageo, spesso tale da richiedere un intervento farmacologico, è un sintomo di frequente riscontro e possibile causa di irritabilità e disturbi del sonno.

Nei primi mesi di vita, pur in presenza di parametri auxologici alla nascita nei limiti di norma, si assiste alla progressiva comparsa di microcefalia. Questo, associato alla comparsa di crisi convulsive, è spesso il motivo della prima valutazione neurologica.

Durante lo sviluppo si struttura un ritardo di acquisizione delle principali tappe con maggiore compromissione nel versante linguistico e relazionale rispetto a quello motorio, configurando nel tempo un quadro di disabilità cognitiva di entità variabile.

La sindrome da delezione lineare del cromosoma 14 al contrario è caratterizzata da una minore evolutività dei segni clinici per la presenza ab initio di una maggiore compromissione neurologica. La microcefalia e l'epilessia non sono segni di frequente riscontro in questo gruppo di pazienti che presentano una maggiore variabilità in termini di evoluzione clinica. La creazione di un database modulare mirato allo studio dei diversi aspetti fenotipici nelle diverse fasce di età ha consentito la caratterizzazione ed il follow-up degli aspetti neurologici non epilettici nei due gruppi.

Daniele Frattini

Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia
frattini.daniele@asmn.re.it

Il problema del linguaggio nelle sindromi del cromosoma 14

Paola Martinelli, Daniele Frattini, Simona Giovannini, Angela Scarano

Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

Le condizioni sindromiche associate ad anomalie strutturali o funzionali del cromosoma 14 presentano alcuni segni e sintomi costanti, tra cui il ritardo psico-motorio e dello sviluppo del linguaggio.

La compromissione risulta nei diversi casi di entità variabile, in letteratura non esistono descrizioni dello sviluppo di questa funzione.

In questo studio sono stati utilizzati sia strumenti indiretti rivolti ai genitori che strumenti diretti, attraverso osservazioni e test standardizzati, volti ad indagare tutte le funzioni specifiche linguistiche.

L'obbiettivo è stato quello di delineare un profilo neurocognitivo di queste cromosomopatie rispetto allo sviluppo della comunicazione e del linguaggio.

Paola Martinelli

Associazione Internazionale Ring 14 - Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

martinelli.paola@ring14.it

Le neuroimmagini nella Cromosomopia RING(14)

E. Della Giustina, D. Frattini, S.Giovannini, C.Fusco

SC Neuropsichiatria Infantile – ASMN – Reggio Emilia

§ SC Neuropsichiatria Infantile – Ospedale Maggiore “Pizzardi” – Bologna

La ricerca di anomalie neuroradiologiche nella cromosomopia ring(14) è sempre stata parca di risultati significativi, così influenzando negativamente sulla possibilità di incominciare a stabilire correlazioni fra clinica e patologia.

Accanto alle segnalazioni di TAC o RMN cerebrale del tutto normali si sono affiancate immagini aspecifiche di dilatazione del sistema ventricolare sopratentoriale, di opinabile atrofia cerebrale, di alterazioni morfologiche del corpo calloso.

All'interno della casistica disponibile nel data base dell'Associazione Internazionale Ring 14 per lo studio delle malattie neurogenetiche sono state ottenute neuroimmagini di pazienti con ring(14), che da un lato confermano i dati scarsi della letteratura dall'altro aggiungono elementi di probabile utilità ai fini delle correlazioni clinico-patologiche.

Patient	II	IV	VI	VII	X	XI	XII	XIII	IX
Age at the exam- yrs	2	14 ½	17	5	19	n.a.	n.a.	n.a.	2
Cortex abn	--	Brain hypoplasia	Brain hypoplasia	--	Brain hypoplasia	--	--	Brain hypoplasia	Mild brain hypoplasia
White matter abn	Diffuse WM hypoplasia	--	--	--	--	--	Mild white matter hypoplasia	--	Mild white matter hypoplasia
Corpus callosum	Thin	Dysmorphic	--	--	--	--	Thin	--	--
Supratentorial CSF spaces	Tetraventricular enlargement	--	--	--	--	--	Lateral ventricle enlargement (most temporal horns)	Posterior lateral ventricle enlargement	--
Hippocampus abn	Left parahippocampal verticalization	--	Left dysmorphic hippocampus	--	--	--	Left hippocampus verticalization	--	--
Subtentorial CSF spaces	Dandy Walker variant	--	Mild 4th ventricle enlargement	Megacisterna magna and mild 4th ventricle enlargement	--	--	--	--	--
Cerebellum abn	Inferior vermian hypoplasia	--	Focal left cerebellar atrophy	Mild vermian hypoplasia	Hemispheric cerebellar hypoplasia	Mild vermian hypoplasia	--	--	--
Others	Truncal hypoplasia	Clivus verticalization: enlarged neurohypophysis	Clivus verticalization, intraparenchymal neuroepithelial cyst	Clivus verticalization	Pineal cyst	--	Truncal hypoplasia; right operculum dilatation	--	--

Si confermano l'ipoplasia della sostanza bianca emisferica e l'ipoplasia cerebrale (piuttosto che "atrofia") in un certo numero di casi, come segnalato in letteratura. La stessa considerazione vale per il corpo calloso assottigliato.

La dilatazione dei ventricoli sopratentoriali non è appannaggio di tutti i casi e, soprattutto, non appare sempre omogenea; non raramente essa interessa solo alcune sezioni ventricolari.

Emergono due reperti di ben più raro riscontro.

A. I distorsioni ippocampali, consistenti in verticalizzazione abnorme del solco collaterale con conseguente verticalizzazione del paraippocampo e distorsione del corno d'Ammon. La regione non solo è altamente epilettogena, ma è notoriamente uno dei nodi cruciali delle prestazioni cognitive (memoria ad es.), emotive, sociali. E', del resto, interessante che simile "distorsione" con riduzione del numero dei neuroni componenti la corteccia cerebrale sia riscontrabile in pazienti autistici. Rimane il dubbio che si tratti di "varianti anatomiche", il cui significato clinico sarebbe comunque intrigante sul piano speculativo.

B. La frequenza di anomalie strutturali a carico dei componenti cerebrali della fossa posteriore, soprattutto il cervelletto. Il ruolo funzionale di quest'ultimo nello sviluppo cognitivo, comportamentale e del linguaggio è oggetto di conferme e discussioni viepiù significative.

Dunque, uno studio quanto più dettagliato delle neuroimmagini morfologiche può ancora fornire spunti interessanti di supporto all'interpretazione dei segni e sintomi clinici.

Il difetto immunologico

Laura Albertazzi

Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

E' ormai noto che i pazienti con Sindrome Ring 14 sono frequentemente colpiti da infezioni ricorrenti. Sul cromosoma 14 sono localizzati i loci genici che codificano per alcune catene degli effettori della risposta immunitaria, sia umorale che cellulare.

E' verosimile pensare che qualora, durante le modificazioni geniche che avvengono per determinare la patologia vengano colpiti in qualche modo anche questi loci, ne derivi un'alterazione della risposta immunitaria.

Sono stati valutati test di routine eseguiti in laboratorio, quali: il dosaggio delle principali Ig seriche, le sottoclassi delle Ig G ed il fenotipo dei linfociti circolanti.

I dati a nostra disposizione sono ancora molto pochi per trarre delle conclusioni, ma sono sicuramente stimolanti per farci continuare a lavorare in questo senso.

Laura Albertazzi

Dirigente Medico 1 livello con incarico di alta specialità in citofluorimetria e biologia molecolare ematologia Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

laura.albertazzi@asmn.re.it

Gli stati di male epilettico nella sindrome Ring14: osservazione privilegiata di un caso

***G. Bertani, *A. Scarano, § S.Giovannini, *C. Fusco, *D. Frattini, *E. Della Giustina, § G. Gobbi**

** Unità Operativa Neuropsichiatria Infantile, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia
§ Unità Operativa Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna, Italia*

L'epilessia rappresenta uno degli aspetti di maggior rilievo del coinvolgimento neurologico cerebrale nell'ambito della sindrome cromosomica Ring 14, caratterizzata anche da lievi dimorfismi del fenotipo, microcefalia acquisita, compromissione cognitiva, ipotonia ed anomalie oculari.

Vengono riportate abitualmente crisi epilettiche ad esordio precoce, intense e resistenti alla terapia antiepilettica, ma in letteratura vi sono solo poche descrizioni dettagliate relative alle peculiarità cliniche ed elettroencefalografiche.

Inoltre, non sono stati mai riportati casi di stati di male epilettici.

Descriviamo il caso di un bambino italiano di 9 anni affetto da sindrome Ring 14, facente parte di una serie di pazienti inclusi nel Ring 14 Database, che ha presentato una severa epilessia farmacoresistente, ad esordio precoce con crisi di tipo focale secondariamente generalizzate e ripetuti episodi di Stato di male convulsivo e non convulsivo (NCSE).

La valutazione elettroclinica di queste crisi e delle conseguenze ad esse correlate è importante nella gestione concreta del paziente e nella comprensione migliore della sindrome.

Infine, l'acquisizione di registrazioni VIDEO-EEG è da ritenere fondamentale in fase acuta.

Gianna Bertani

Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova

Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile

bertani.gianna@asmn.re.it

Il fenotipo epilettico nelle sindromi ring 14 e nelle delezioni del cromosoma 14

Simona Giovannini, Daniele Frattini, Angela Scarano, Paola Martinelli, Laura Seminara, Daniela Ortsche, Marcella Zollino, Giovanni Neri, Elvio Della Giustina, Giuseppe Gobbi

L'epilessia nella sindrome ring 14 è il sintomo neurologico di più frequente riscontro, segnalata in accordo con la letteratura nella quasi totalità dei pazienti.

L'esordio è più spesso precoce (1 mese-4 anni) e le crisi vengono descritte come polimorfe (generalizzate e focali), per lo più farmacoresistenti.

Dai pochi dati di letteratura, costituita principalmente da singoli casi, non emergono descrizioni dettagliate del fenotipo epilettico di questo gruppo di pazienti.

La presenza di stati di male convulsivi e non convulsivi inoltre, non risulta essere stata mai descritta.

Dalla documentazione clinica raccolta nel database Ring14 e, ove possibile dall'osservazione diretta, abbiamo analizzato le caratteristiche semeiologiche ed elettroencefalografiche dell'epilessia in un gruppo di 26 pazienti con sindrome Ring14. Dall'analisi dei dati è emersa una certa eterogeneità in termini di tipi di crisi e gravità del quadro epilettico in relazione all'evoluzione clinica.

Risultano di particolare interesse e frequente riscontro la presenza di stati epilettici (all'esordio e durante l'evoluzione), la semeiologia delle crisi (crisi parziali con secondaria generalizzazione), la localizzazione delle anomalie EEG (foci variabili a predominanza frontale) e la farmacoresistenza.

La ricorrenza di queste caratteristiche nella maggior parte dei casi, pur non costituendo un tratto patognomonico della sindrome, suggerisce la possibilità di delineare un fenotipo epilettico caratteristico.

Al contrario, nel gruppo di pazienti con sindrome da delezione lineare del cromosoma 14, l'epilessia non rappresenta un sintomo ricorrente e, quando presente, si caratterizza per una estrema eterogeneità e con crisi ben controllate dalla terapia farmacologica.

Simona Giovannini

Ospedale Maggiore Bologna

simona.giovannini@ausl.bologna.it

CON IL SOSTEGNO DI



Lions Club Canosa Val d'Enza
Stato 1979 ITALY



LIONS CLUB REGGIO EMILIA ROST
"Club del Tricolore"

MARIELLA BURANI
FASHION GROUP

PLAY+
ATTIVI PER L'ISTANZA



LANDIRENCO



FONDAZIONE
PETRO MANGANO

GRUPPI
PLANETARIO

CON IL PATROCINIO DI

Azienda ASMN - RE

(Arcispedale Santa Maria Nuova)

Azienda AUSL - BO

(Ospedale Maggiore)

Azienda AUSL RE

Comune di Reggio Emilia

Università Cattolica Roma

Provincia di Reggio Emilia

Regione Emilia Romagna

Ordine dei Medici di Reggio Emilia

S.I.G.U.

(Società Italiana di Genetica Umana)

S.I.N.P.I.A.

(Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza)

L.I.C.E.

(Lega Italiana Contro l'Epilessia)

SIRM

(Società Italiana Ritardo Mentale)

associazione internazionale
ring14

Per la ricerca sulle malattie neurogenetiche rare

Sede legale Associazione:

Via Victor Marie Hugo n. 34

42100 - Reggio Emilia - ITALY

Tel. 0522 322607 - Fax 0522 324835

e-mail: info@ring14.it - Web: www.ring14.org

Sede Operativa:

Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile

Ospedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia

Tel 0522/296371

martinelli.paola@ring14.it

Referenti:

Stefania Azzali 340 8681962

Paola Martinelli 348 9500941