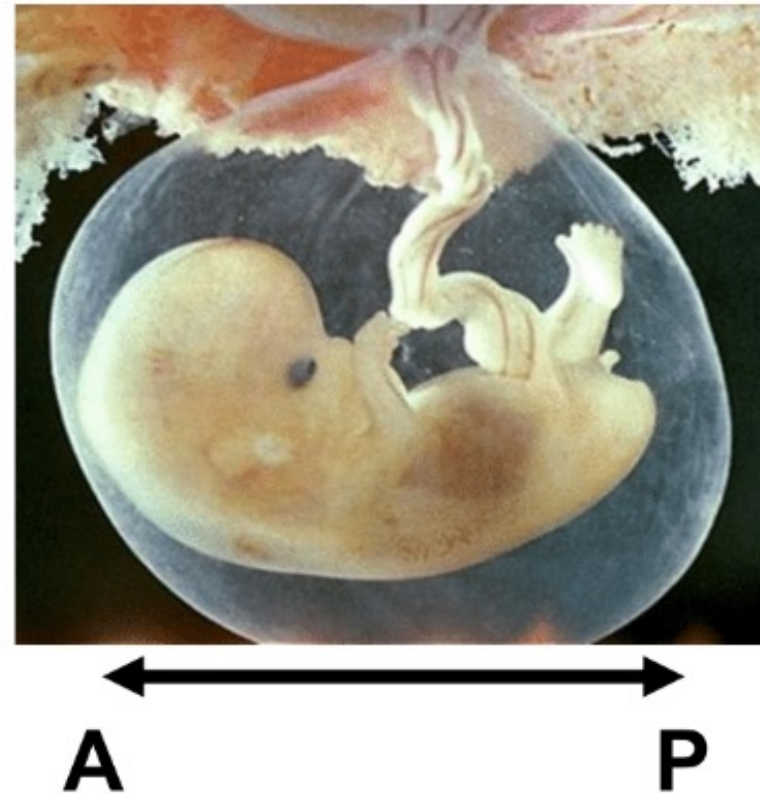
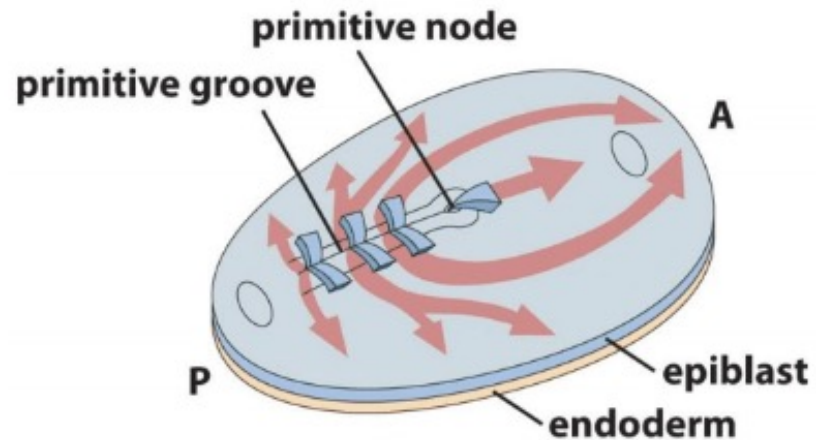


Le Malformazioni ed i difetti congeniti

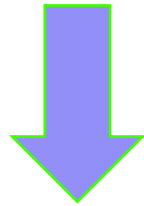
- definizione, tipologie e frequenze di malformazioni e difetti congeniti

Morfogenesi

- Fenomeno complesso grazie al quale dal disco embrionale iniziale (essenzialmente piatto) si forma un embrione a tre dimensioni
- E' il risultato di processi controllati e coordinate che regolano crescita, differenziazione ed il corretto posizionamento delle diverse popolazioni cellulari

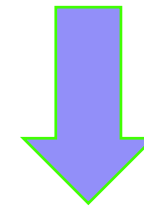


Processi morfogenetici regolarmente controllati e coordinati

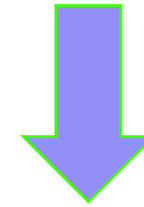


Morfogenesi corretta

Processi morfogenetici perturbati da mutazioni, accidenti ambientali o una combinazione delle due cose



Alterata Morfogenesi

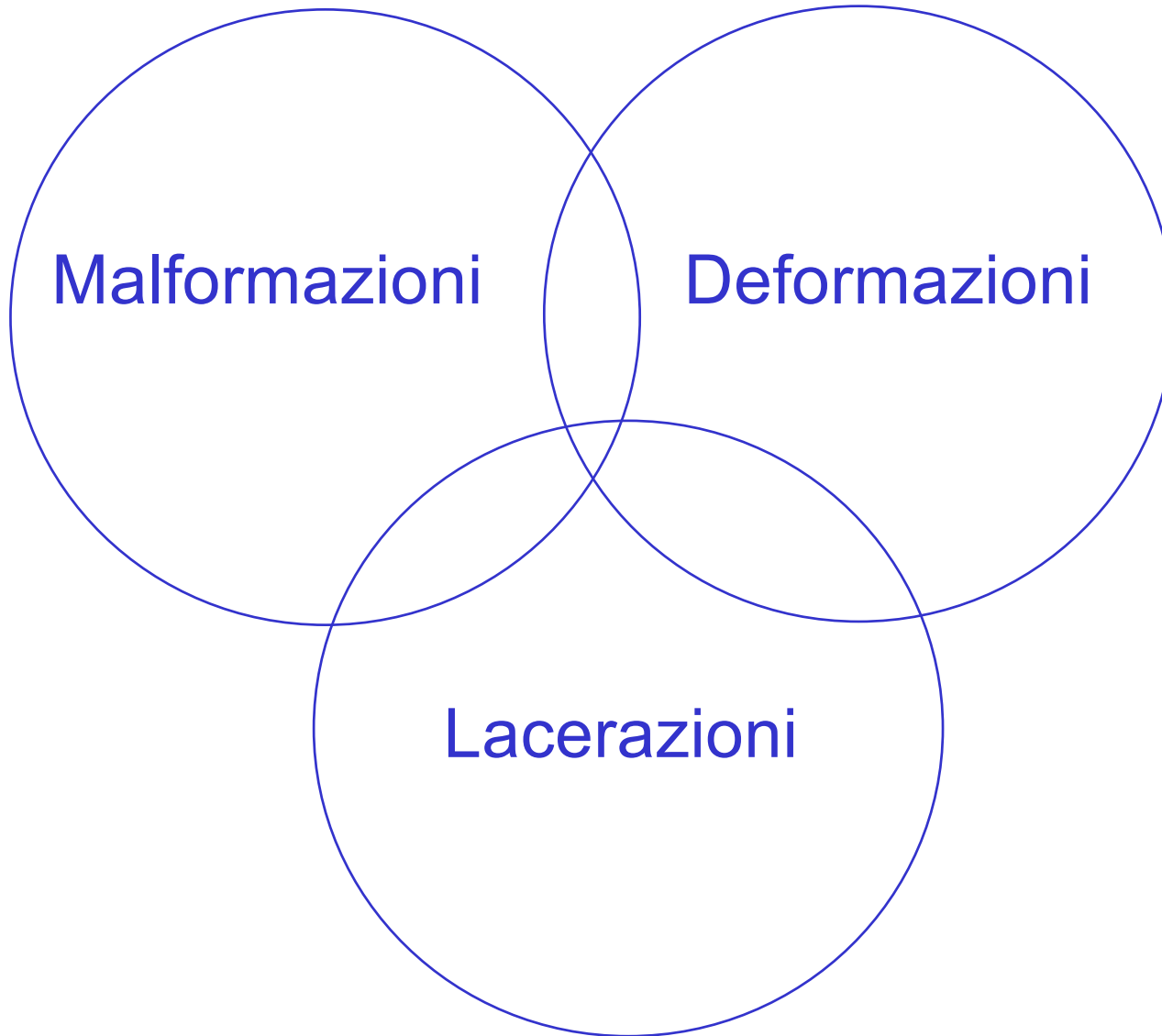


Dismorfogenesi

DISMORFOLOGIA

- Questo termine è stato coniato negli anni 60 dal Dr David Smith
- Definisce lo studio dei difetti congeniti e delle anomalie strutturali del corpo umano originate prima della nascita
- Il termine dismorfico è utilizzato per descrivere individui le cui caratteristiche fisiche differiscono da quelle normalmente riscontrate in individui della stessa età e dello stesso background etnico
- Dal greco Dys (anormale) e morphos (forma)

Difetti congeniti isolati



Le malformazioni

- *Difetto strutturale primitivo di un organo che origina da un'anomalia intrinseca dello sviluppo*
- *Questo implica l'arresto o l'alterato sviluppo di uno specifico organo o tessuto in una fase precoce dell'embriogenesi*

Malformazioni maggiori e minori

- **Malformazioni Maggiori**

Sono le malformazioni importanti dal punto di vista medico e chirurgico 2-3% dei neonati

- **Variazioni Minori**

Alcune caratteristiche morfologiche possono variare tra la popolazione senza avere un significato medico

- **Malformazioni minori**

Disturbi morfologici minori di nessuna rilevanza medica

Si trovano nel 15% dei neonati

20-30% delle morti in epoca neonatale e 30-50% di quelle che avvengono dopo il periodo neonatale sono da attribuirsi a malformazioni

Malformazioni

- Circa 1 in 40 (2.5%) nuovi nati ha un'anomalia congenita alla nascita
- 50% singole malformazioni
- 50% malformazioni multiple
- Numerose (nell'ordine di migliaia) malattie ereditarie si presentano con una alterata morfogenesi
- > di 1000 sindromi con quadri malformativi multipli sono state descritte

Malformazioni isolate comuni

Testicoli ritenuti	1:30
Difetti cardiaci	1:150
Piede equinovaro	1:300
Difetti del tubo neurale	1:500
Labio/palato schisi	1:1000
Ipospadia	1:1000
Polidattilia	1:1500
Craniosinostosi	1:2000
Sindattilia	1:2000



Labiopalatoschisi

Difetti del tubo neurale



Deformazioni

- *Causate da forze meccaniche che distorcono una struttura peraltro normale*
- *Oligoidramnios*
- *riduzione del volume uterino*
- *malformazione uterina*
- *gravidanza gemellare*

Lacerazioni

- *Anomalia della struttura di un organo o di un tessuto che origina da fattori esterni*
- *Difetto estrinseco, secondario a*
 - *traumi*
 - *infezioni*
 - *ischemie*

Schisi facciale da briglia amniotica



Displasia

- *Anomalia dell'organizzazione delle cellule in un tessuto*
- *interessa tutte le parti dell'organismo dov'è presente quel tessuto*
- *Hanno di solito un'origine mendeliana*
- *elevato rischio di ricorrenza*

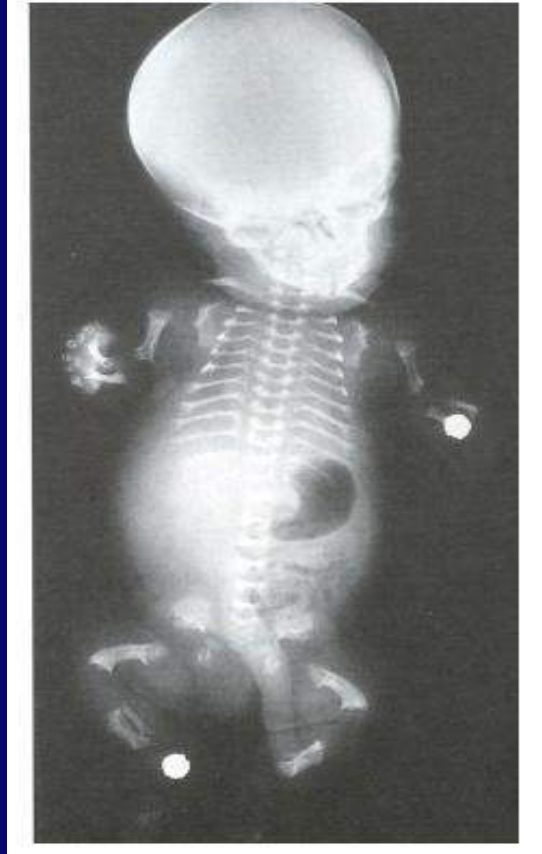
- **Aplasia, ipoplasia, iperplasia** *Anomalie nella proliferazione cellulare di un determinato tessuto o di un organo*
- *Aplasia assenza di proliferazione cellulare*
- *Ipoplasia insufficiente proliferazione che porta a scarso accrescimento*
- *Iperplasia formazione di una massa di tessuto abnorme dovuta ad eccessiva crescita cellulare*

Esempi di displasie

- *Displasia ectodermica*

- *capelli*
- *unghie*
- *Cute*





Displasia
scheletrica grave.
Osteogenesi
Imperfetta



Classificazione dei difetti o malformazioni congenite

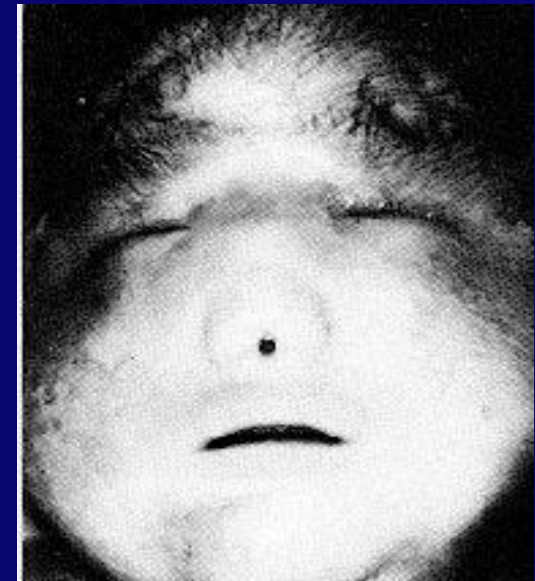
- **Malformazione**
- **Lacerazione**
- **Deformazione**
- **Displasia**
- **Sequenza**
- **Sindrome**
- **Associazione**

Sequenza

- *Un fenotipo che origina da una cascata di eventi avviati da un singolo fattore iniziale*
- *spesso è una malformazione di un singolo organo*
- *Oloprosencefalia*
 - *difetto primitivo nel mesoderma precordale nei primi 25 giorni di gravidanza*
 - *determina un'anomala divisione e morfogenesi della porzione anteriore del cervello*

oloprosencefalia

- *Ventricolo cerebrale unico*
- *agenesia*
 - *corpo calloso*
 - *lobi olfattivi*
 - *nervo ottico*
- *ipoplasia ipofisi*
- *microcefalia, RM, convulsioni*
- *Eziologia eterogenea*



Associazione



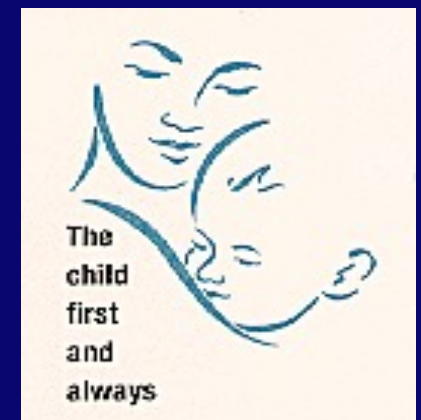
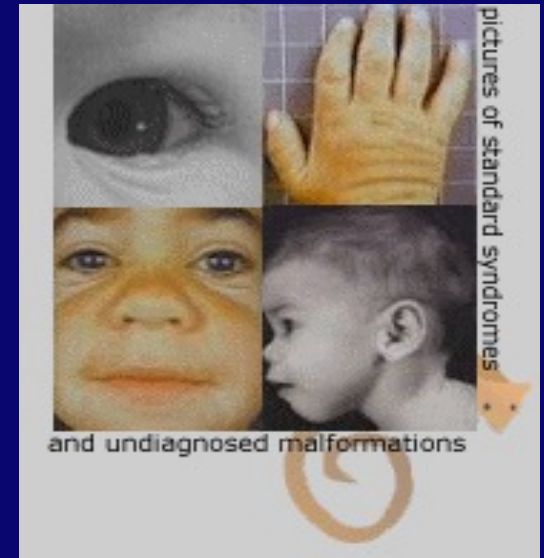
- Malformazioni presenti con maggior frequenza rispetto all'atteso
- senza un singolo fattore iniziale
- meccanismo patogenetico incerto
- maggiore variabilità fenotipica
- **CHARGE** Choanal Atresia, Posterior Coloboma, Heart defect, Retardation, Genital and Ear anomalies.
- **CATCH22** Cardiac defect, Abnormal facies, Thymichypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia, 22q11 deletions

Sindromi

- *Un'insieme di anomalie che sono dovute ad un'unica causa nota*
- *Eziologia*
 - cromosomica (Down)*
 - mendeliana (Sindrome Oro-facio-digitale)*
 - ambientale (feto-alcolica)*
- *Sono note alcune migliaia di sindromi*
- *Dismorfologia*
- *Classificazione complessa*
- *Identificazione aiutata da programmi computerizzati*

Programmi computerizzati

- POSSUM (Picture of standard Syndromes and Undiagnosed Malformations)
 - <http://murdoch.rch.unimelb.edu.au/Possum.htm>
- OMIM
 - <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html>
- Dismorphic features
 - <http://www.hgmp.mrc.ac.uk/DHMHD/search.html>



Localizzazione dei difetti maggiori (su 1000 nati)

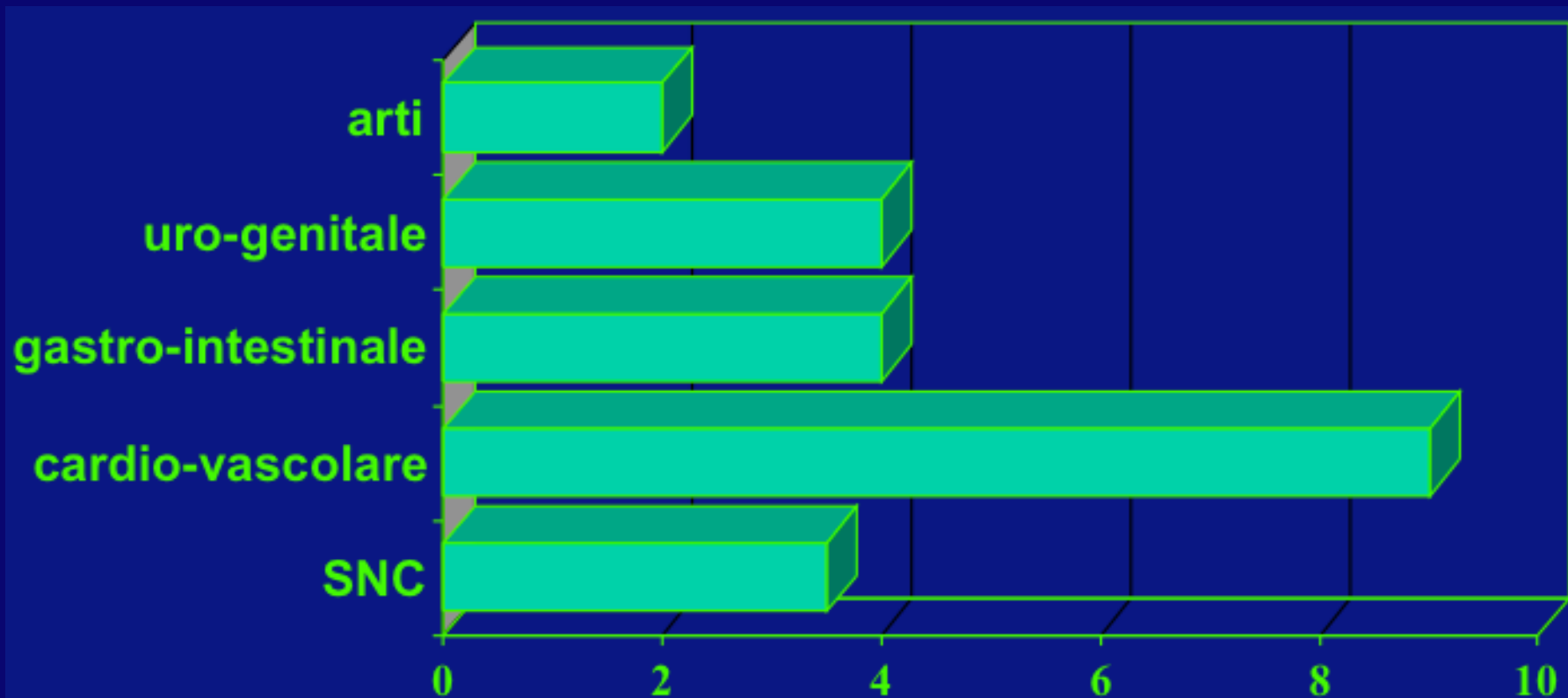
sistema nervoso centrale 35-40%

arti 20%

apparato urogenitale 40%

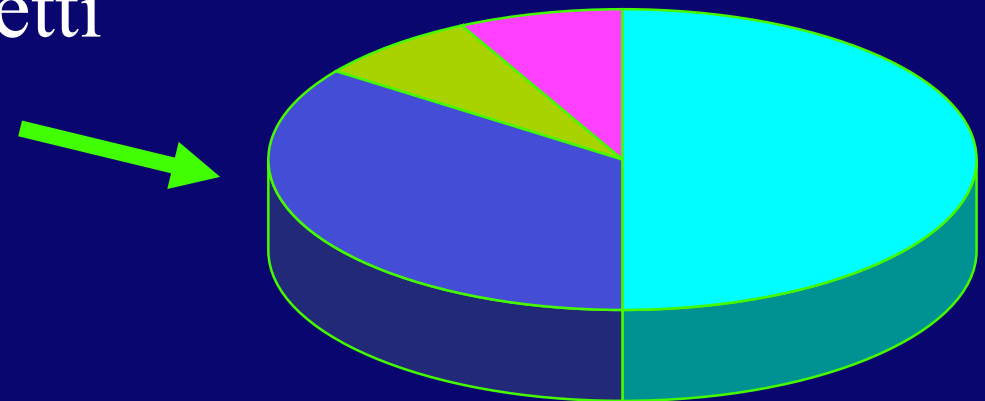
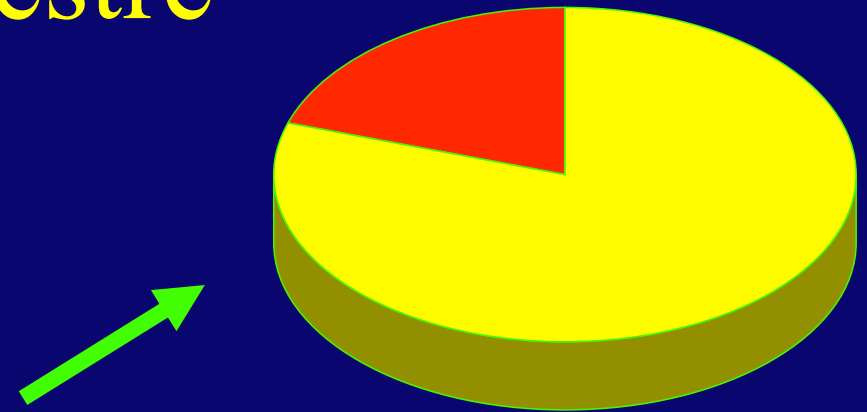
apparato gastro-intestinale 40%

apparato cardiovascolare 90%



Difetti strutturali negli aborti del primo trimestre

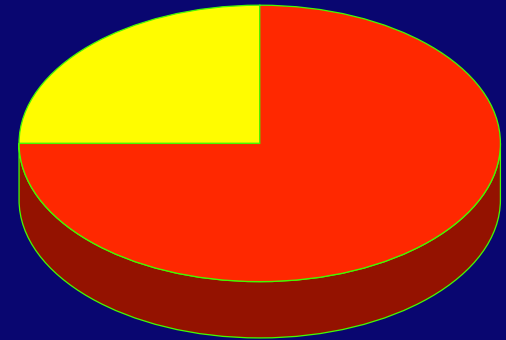
- 15% gravidanze esita in aborto spontaneo 1° trimestre
- 80% di questi presenta difetti strutturali
- 50% degli aborti presenta anomalie cromosomiche



■ normale	■ trisomie
■ monosomie	■ poliploidie

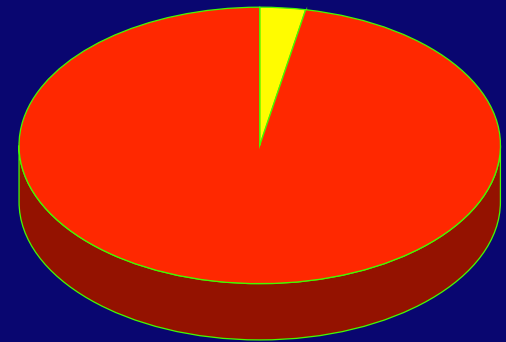
Difetti strutturali nelle morti perinatali

- 25-30% presenta difetti strutturali
- 80% è di origine genetica
- il rischio di ricorrenza è circa 1%

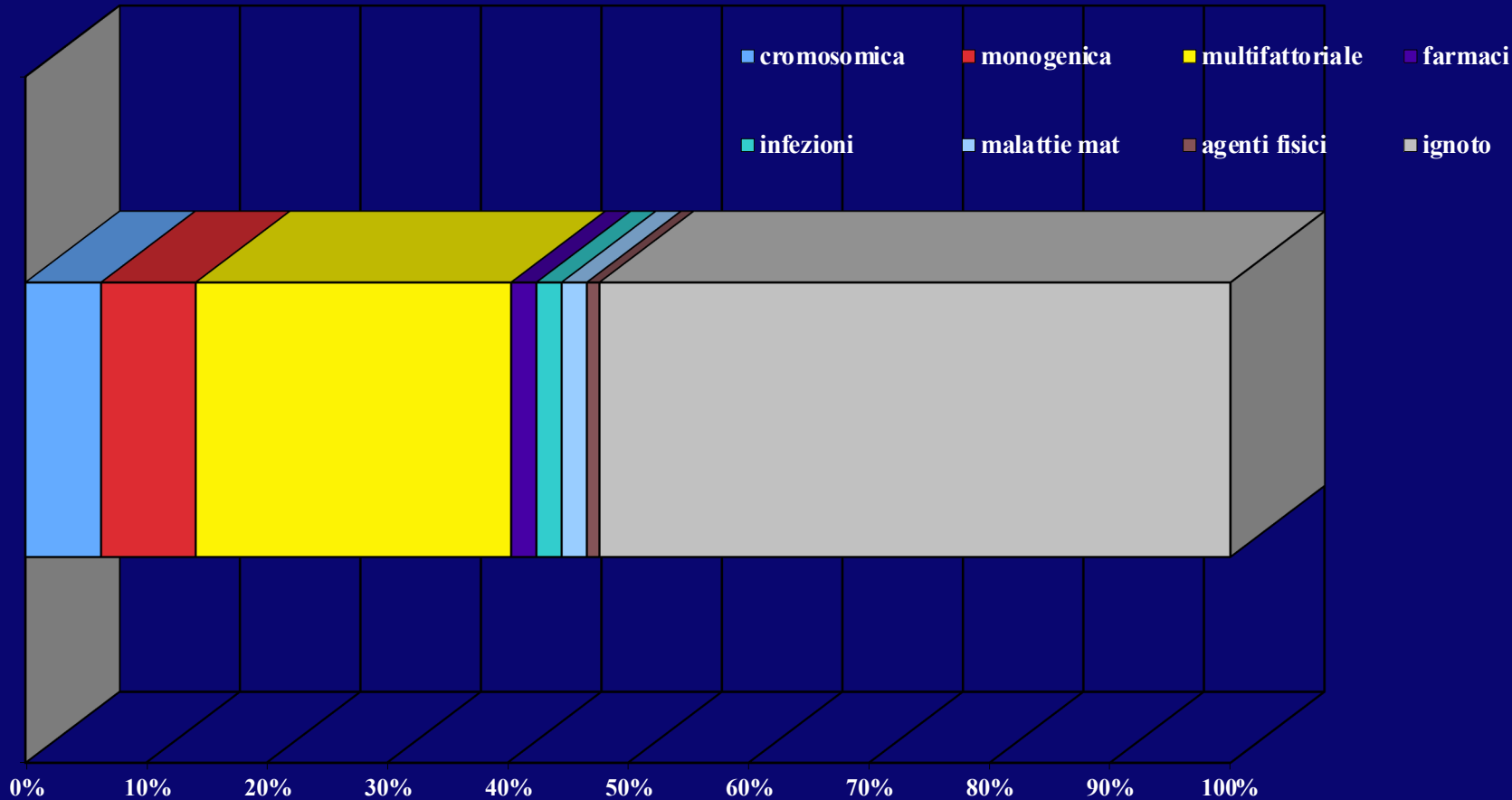


Difetti strutturali nei neonati

- 2-3% presenta difetti congeniti maggiori
- 10% presenta difetti congeniti minori
- 50% dei neonati con difetti maggiori non ha problemi dopo correzione, 25% muore e 25% rimangono disabili



Cause di Malformazioni



- Multifattoriale - 20%
- Sconosciuta - 50%
- Singolo-gene - 7.5%
- Infezioni - 2-3%
- Cause ambientali 6-7% (esposizione a teratogeni)
- Cromosomiche - 6%
- Diabete Materno - 1.5%
- Farmaci assunti durante la gravidanza - 1-2%

Cause genetiche mendeliane

- Difetti isolati
- organi ed apparati diversi (pleiotropismo)
- stesso gene per più difetti
- stesso difetto con più geni

- definizione certa del rischio di ricorrenza

OMIM, Knowledgebase for Human Developmental Disorders

Transcription factors	25-34%
Enzymes	19
Structural proteins	18
Receptors	9
Tumor suppressors	5

Fattori di trascrizione e funzioni

Table 2–1. Transcription Factor Families and Functions.

Family	Representative Transcription Factors	Some Functions
HOMEODOMAIN		
HOX	HOXA-1, HOXB-2, etc.	Axis formation
POU	PIT1, Unc-86, Oct-2	Pituitary development, neural fate
LIM	Lim-1, Forkhead	Head development
PAX	PAX1, -2, -3, etc.	Neural specification, eye development
Basic helix-loop-helix	MYOD, achaete	Muscle and nerve specification
Basic leucine zipper	C/EBP, AP1	Liver differentiation, fat cell specification
ZINC FINGER		
Standard	WT1, Krüppel	Kidney, gonad development
Hormone receptors	Estrogen receptor	Secondary sex determination
Sry-Sox	Sry, SOXD, Sox2	Bone, primary sex determination

Esempio di geni che quando mutati danno origine a malformazioni congenite

Gene	Type of Gene Product	Chromosome	Disorder
<i>PAX3</i>	Transcription factor	2q	Waardenburg syndrome (47)
<i>GLI3</i>	Transcription factor	7p13	Polydactyly, Grieg syndrome (52)
<i>GNAS1</i>	Signal transducer	20q13	McCune-Albright syndrome (42)
<i>FGFR3</i>	Receptor	4p16	Achondroplasia (40)
<i>L1CAM</i>	Cell adhesion molecule	Xq28	X-linked hydrocephalus (39)
<i>CX43</i>	Gap junction protein	6q21-23	Cardiac anomalies (6)
<i>ARSE</i>	Enzyme	Xp22.3	X-linked recessive chondrodysplasia punctata (20)
<i>FBN1</i>	Structural protein	15q21	Marfan syndrome (14)

Cause multifattoriali

- Difetti del tubo neurale
- labiopalatoschisi isolate
- lussazione non traumatica dell'anca
- piedi torti
- maggior parte delle cardiopatie congenite
- agenesia renale

- basso rischio di ricorrenza

Cause ambientali

- Agenti teratogeni, il cui effetto è correlato con
 - le caratteristiche fisico-chimiche
 - la dose
 - il momento di esposizione
- Infezioni materne
- Malattie materne
- Agenti fisici
 - radiazioni
 - ipertermia

Farmaci ad effetto teratogeno

FARMACO	EFFETTO
Acido retinoico	Idrocefalia, difetti orecchio e occhio
Acido valproico	Difetti del tubo neurale, facies tipica
Alcool	Microcefalia, facies, cardiopatia, deficit crescita
Clorochina	Corioretinite, sordità
Dietilstilbestrolo	Adenocarcinoma vaginale, malformazioni uterine
Fentoina	Palatoschisi, cardiopatie, ipoplasia digitale
Litio	Cardiopatie
Streptamicina	Sordità
Talidomide	Focomelia, cardiopatia, anomalie orecchio
Warfarina	Ipoplasia del naso, epifisi punteggiate, ipoplasia falangi

- Index for Australian Teratology Society <http://www.cchs.usyd.edu.au/Academic/BIO/ats/>
- DRUG USE IN PREGNANCY <http://www.cynapse.com/bdp2/preg/PregDrugs.html>

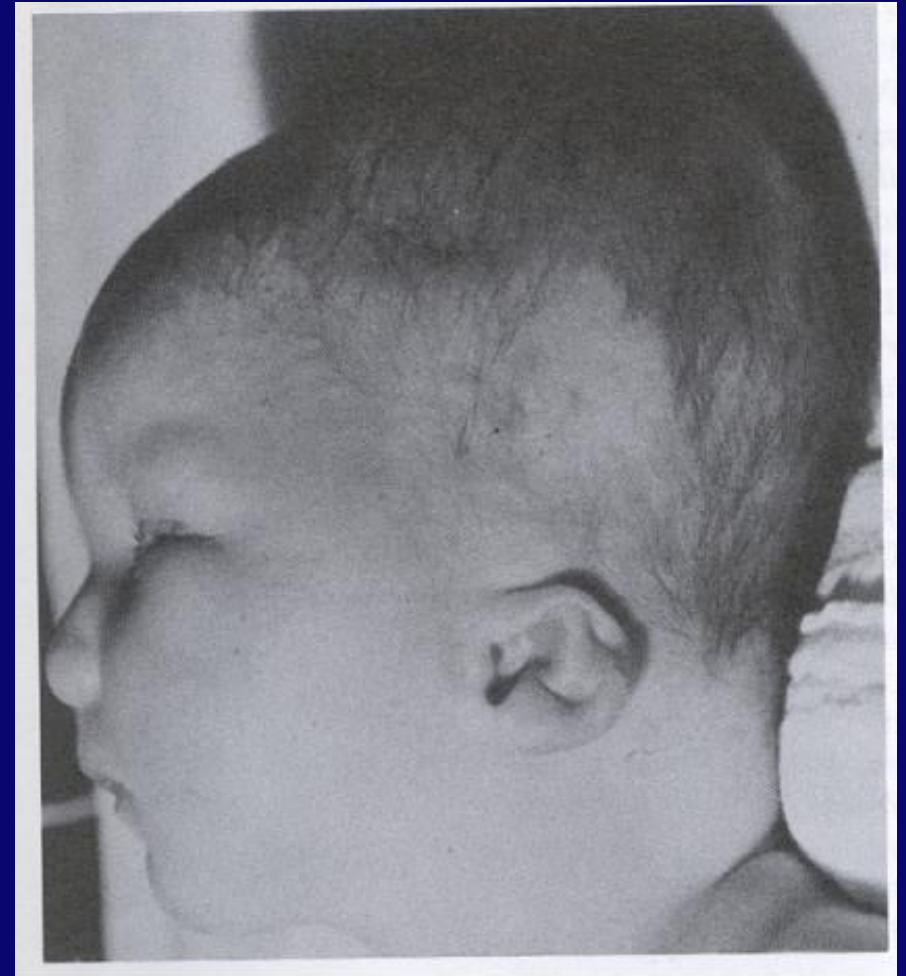
Teratologia –L'esempio della Talidomide

- Dato come sedativo alle donne gravide negli anni 50
- Causa difetti nella lunghezza degli arti in feti esposti tra la 4 ed 8 settimana di gestazione
- Il danno avviene a carico della “progress zone” importante nello sviluppo degli arti
- L'effetto e' specifico
- Non presenta altre controindicazioni



Teratologia –L'esempio dell'acido retinoico

- Malformazioni importanti se il feto viene esposto in utero
- Viene utilizzato per malattie della pelle (acne) ed alcune forme di leucemia - Ro-accutane
- Acido retinoico agisce su componenti dei signal transduction usati per la formazione degli archi brachiali
- Attenzione alle supplementazioni multivitaminiche



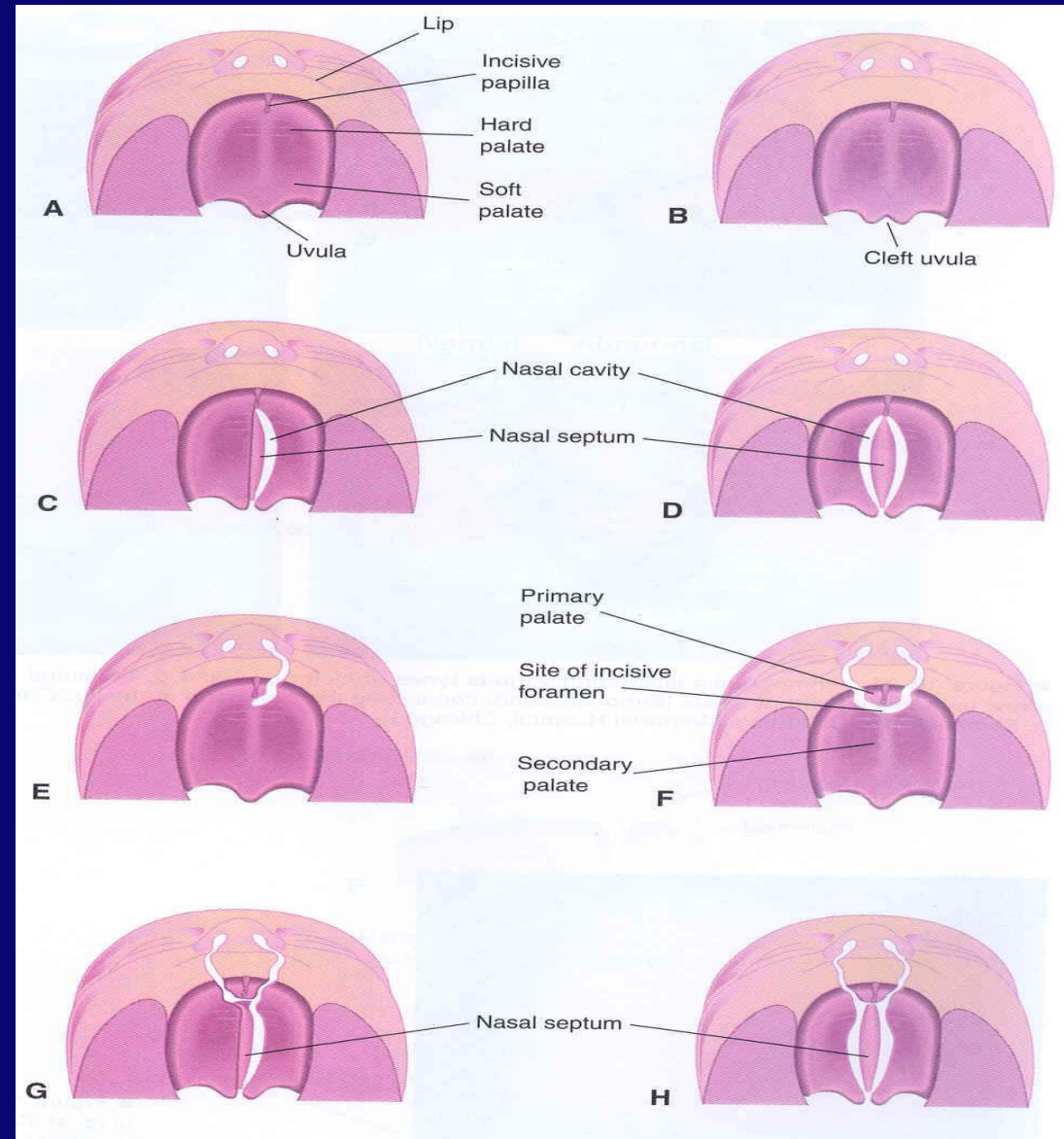
Teratogeni Comuni

- Malattie materne
- Infezioni Materne
- Farmaci, tossine e droghe
- Esposizione ad alcool e fumo



Teratogeni comuni. Malattie Materne

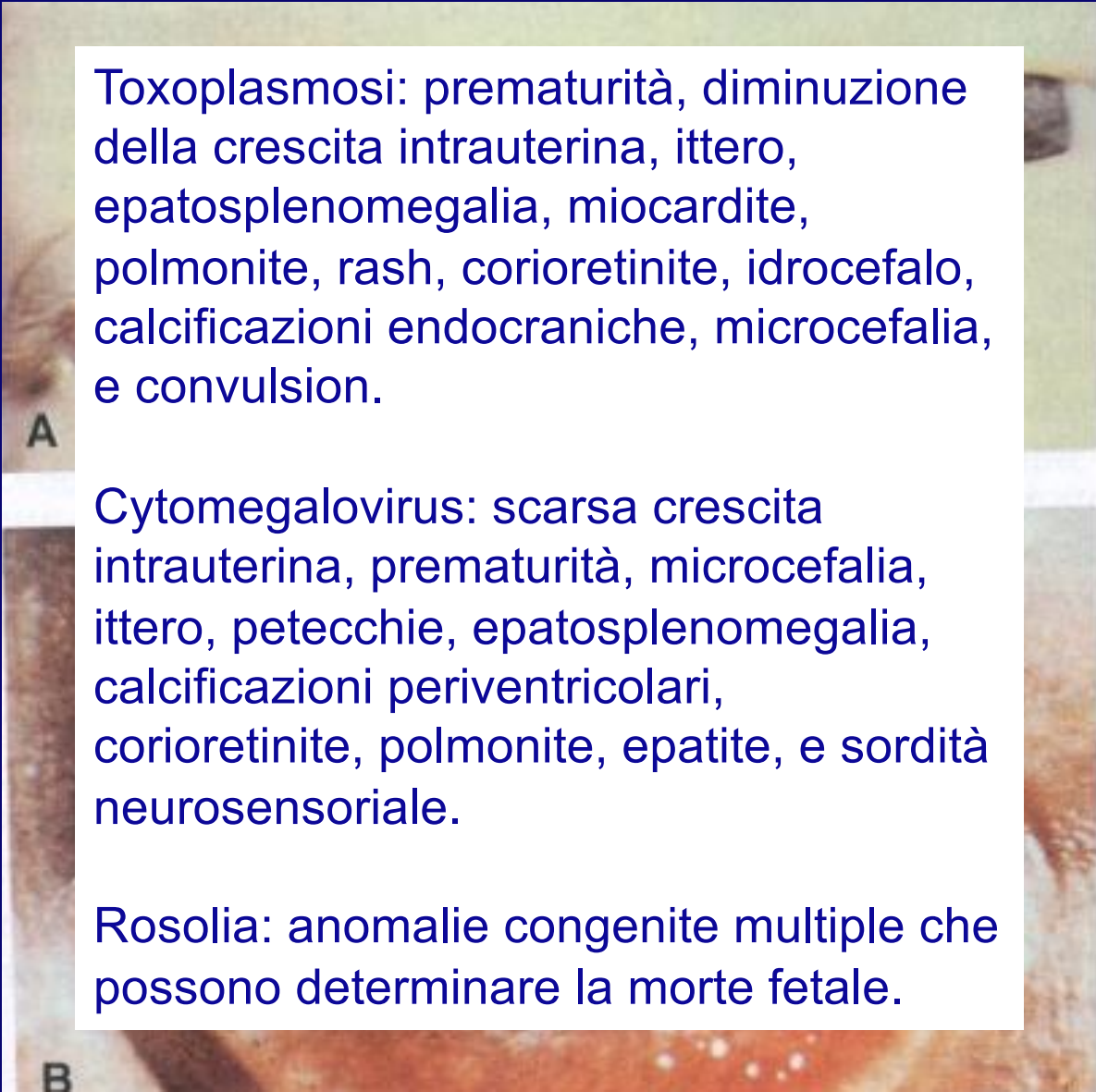
- Diabete mellito
- Fenilchetonuria
- Epilessia
- Ipertermia
- Ipotiroidismo
- Iperensione



Teratogeni comuni.

Infezioni materne

- Toxoplasmosis
- Rubella
- Cytomegalovirus
- Herpes simplex
- Varicella zoster
- Sifilide
- Human Parvovirus B19
- HIV



A

Toxoplasmosi: prematurità, diminuzione della crescita intrauterina, ittero, epatosplenomegalia, miocardite, polmonite, rash, corioretinite, idrocefalo, calcificazioni endocraniche, microcefalia, e convulsioni.

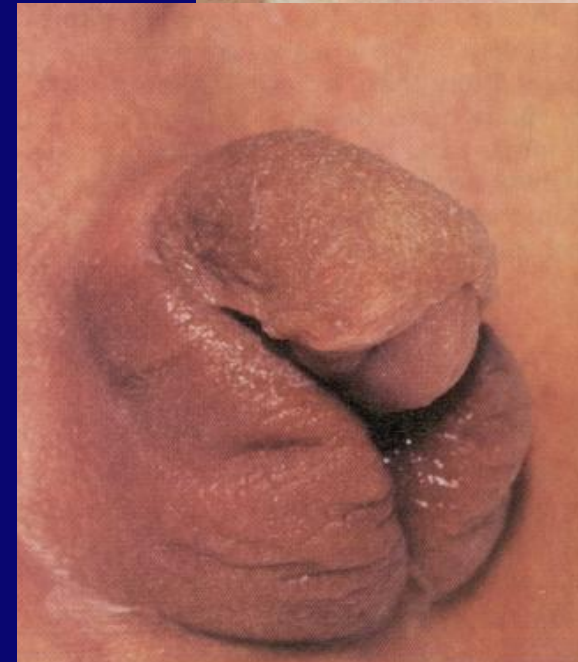
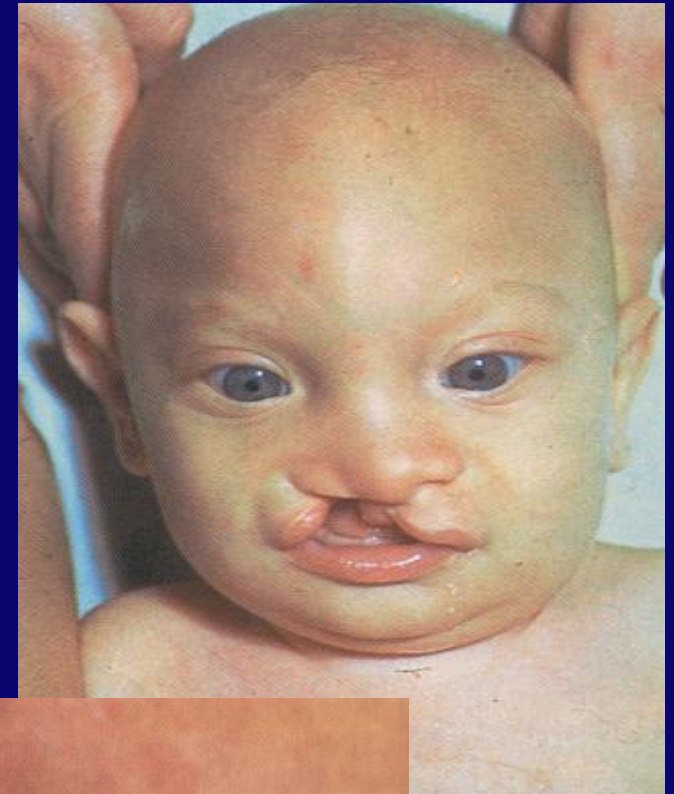
Cytomegalovirus: scarsa crescita intrauterina, prematurità, microcefalia, ittero, petecchie, epatosplenomegalia, calcificazioni periventricolari, corioretinite, polmonite, epatite, e sordità neurosensoriale.

B

Rosolia: anomalie congenite multiple che possono determinare la morte fetale.

Teratogeni comuni. Farmaci e sostanze chimiche

- Assunzione di Alcool
- Anti-coagulanti - Warfarin
- Anti-convulsanti - Fenitoina, acido Valproico
- Antibiotici - Streptomicina/Tetraciclina
- Farmaci Psichiatrici – Litio
- Droghe - cocaina/ eroina/ fumo
- Ormoni -estrogeni



Sindrome Feto-alcolica

- Sono affetti bambini nati da madri che hanno assunto in maniera regolare alcool durante la gravidanza
- Non e' chiaro se siano necessarie alte quantita' di alcool per l'insorgenza della sindrome
- Si raccomanda alle donne in gravidanza di astenersi completamente dall'assunzione di alcool
- Suscettibilita' Genetica



Radiazioni ionizzanti: le mutazioni sugli animali

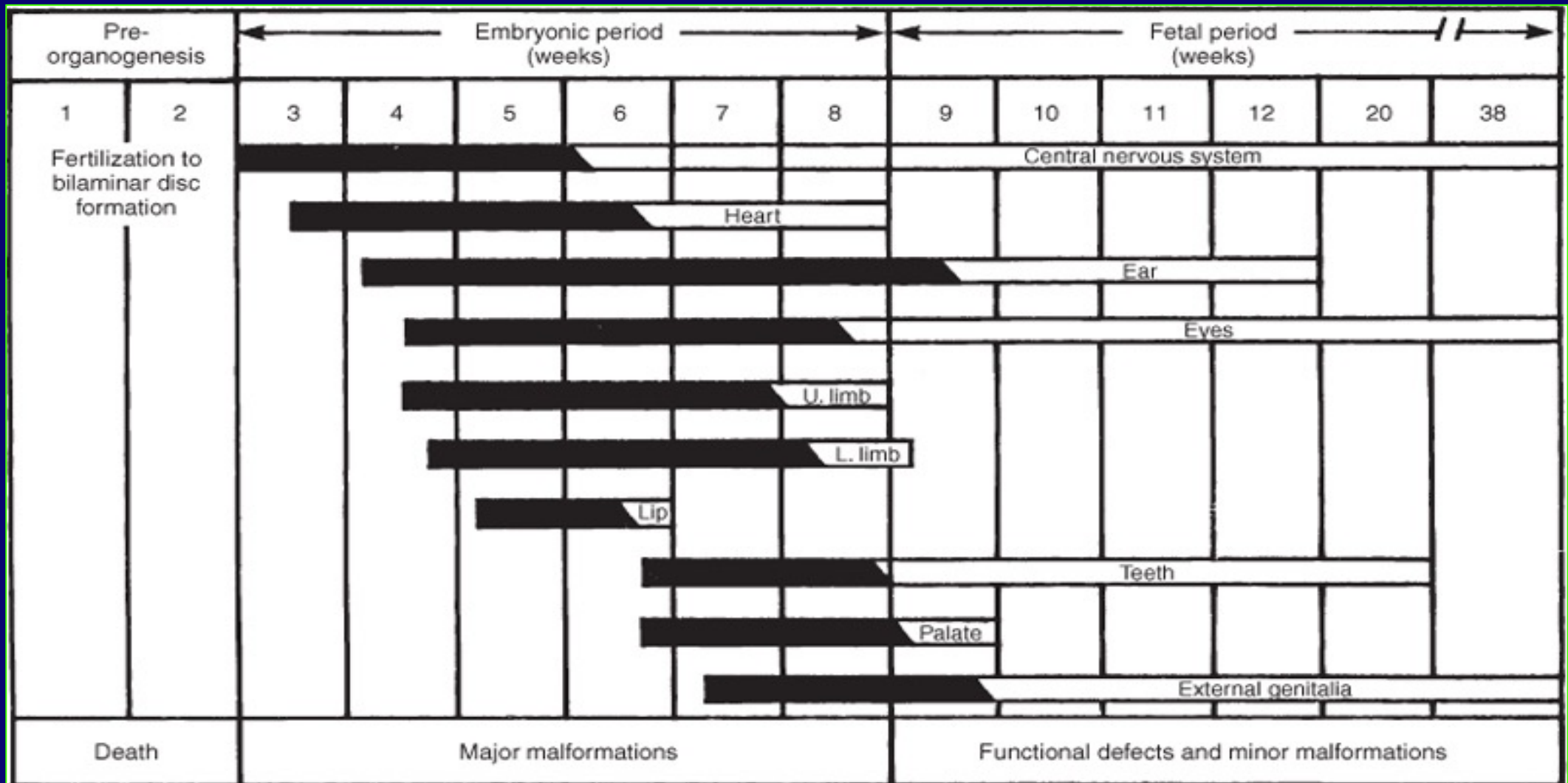


Le radiazioni ionizzanti – quali sono per definizione quelle emesse dall'inquinamento o contaminazione radioattiva – hanno proprietà mutageniche, ovvero modificano il DNA delle cellule, la macromolecola che contiene l'informazione genetica degli organismi viventi.

Esposizione a radiazioni Ionizzanti

- Sopravvissuti alla bomba atomica e soggetti che si sottopongono a radiazioni a scopo terapeutico
- Causano rotture nel DNA
- Provocano varie anomalie
 - sistema nervoso centrale
 - schisi del palato
 - malformazioni degli arti, scheletro e visceri





Copyright © 2007 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc.

Figure 19-1 Susceptibility to teratogenesis for different organ systems. Solid bar indicates highly sensitive periods. (From Sadler TW [1989] Langman's Medical Embryology, 6th ed. Williams & Wilkins, Baltimore.)

Suggerimenti per la gestione delle gravidanze

- Valutare ogni gravidanza per il rischio di malformazioni

Gravidanze a rischio malformazioni sono quelle con:

- Presenza di un figlio affetto o di una storia familiare di malformazioni o malattie cromosomiche
- Storia di aborti ricorrenti
- Ritardo della crescita intrauterina
- Olighydramnios o polyhydramnios

Nel sospetto di una gravidanza a rischio malformazione...

- Utilizzare l'esame ecografico come screening delle malformazioni fetali
- Indagini diagnostiche appropriate e consulenza genetica (inclusi cromosomi)
- Valutare altre possibili malformazioni associate
- Dare ai genitori chiare indicazioni diagnostiche e prognostiche
- Valutare il coinvolgimento di pediatri specialisti a seconda della malformazione identificata

Approccio alle malformazioni fetali e congenite

- Diagnosi accurata
- Prognosi accurata
- Gestione adeguata della gravidanza
- Riconoscimento delle malformazioni associate e dei problemi medici
- Prevenzione delle complicazioni
- Consulenza genetica per i genitori
- Prevenzione di eventi ricorrenti tramite misure preventive e diagnosi prenatale

Approccio clinico alle malformazioni e difetti congeniti

- Storia familiare e albero genealogico
- Storia ed andamento della gravidanza (malformazioni uterine e della placenta, anomalie posizione fetale, esposizione a teratogeni)
- Parametri di crescita fetale e riferimenti ecografici
- Esame fisico valutare parametri generali e rilievi specifici (segni dismorfici, percentili)