



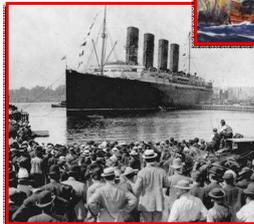
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "G. Martino" MESSINA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE MEDICHE E CHIRURGICHE
UNITA' OPERATIVA DI GENETICA ED IMMUNOLOGIA PEDIATRICA
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GENETICA MEDICA
CATTEDRA DI PEDIATRIA



IL PEDIATRA NELL'ERA DELLA GLOBALIZZAZIONE

Carmelo Salpietro

LA GLOBALIZZAZIONE NEI SECOLI



**VIAGGI
GUERRE
MIGRAZIONI DEI POPOLI
SCAMBIO DI MERCI**

LE DIVERSE REALTA' NEL MONDO



DALLA SEMEIOLOGIA...



"... quando la semeiologia era l'unica arma dei medici..."

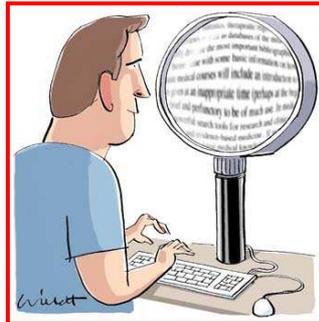


"Osservare, toccare, ascoltare"
Ippocrate, 460-377 a.C.

"Percuotere"
L. Auenbrugger 1722-1809

"Auscultare"
R. Laennec 1781-1826

...ALL' EVIDENZA



EVIDENCE BASED MEDICINE

MEDICINA BASATA SULLA FORZA DELLE PROVE

"L'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso della migliore evidenza disponibile nel prendere decisioni sulla gestione del singolo paziente"
(Sackett et al. BMJ 1996;312:71-2)

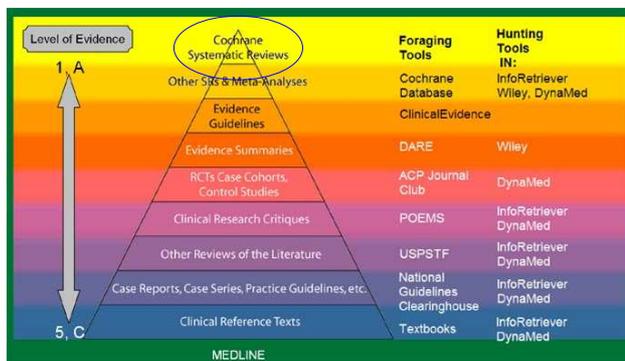


Strumento per facilitare il trasferimento della ricerca scientifica nella pratica clinica

OBIETTIVITÀ

GERARCHIA DELLE EVIDENZE

1. Revisioni sistematiche e metanalisi
2. Studi clinici controllati randomizzati, che abbiano fornito risultati definitivi
3. Studi clinici controllati randomizzati, i cui risultati non siano definitivi
4. Studi di coorte
5. Studi caso-controllo
6. Studi osservazionali trasversali
7. Casi clinici



la Repubblica.it

NOTIZIE DI CRONACA...

CORRIERE DELLA SERA

Gazzetta del Sud



**Trovato in una fossa il corpo di Sarah
Lo zio confessa: "L'ho strangolata"**

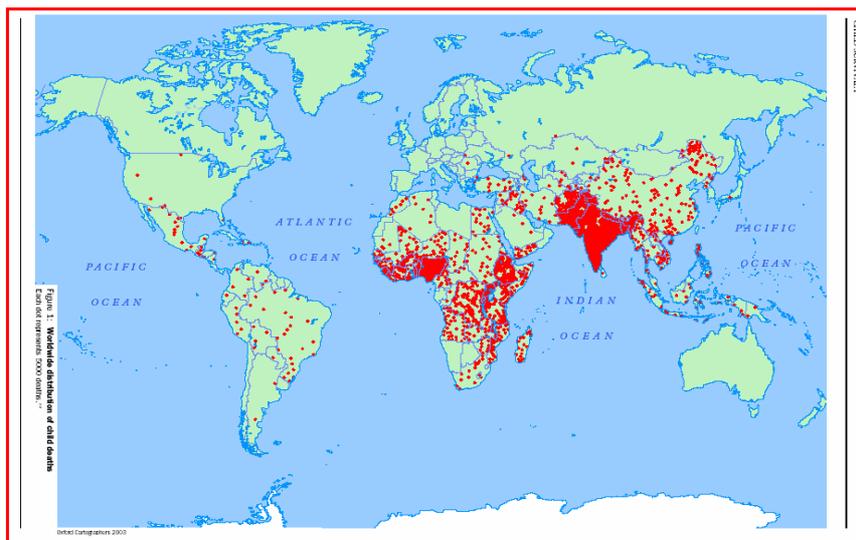


**LA
CONFESSIONE
Sarah
strangolata
dallo zio. Non
cedeva alle sue
molestie**

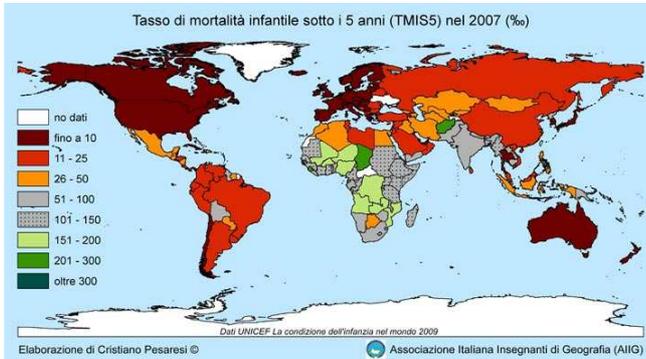
**Violentata bimba di
due anni: arrestato
giovane a Savona**



**Distribuzione mondiale delle morti dei bambini
al di sotto dei 5 anni (ogni punto=5000 morti)**



Oltre un miliardo di persone e circa $\frac{1}{2}$ miliardo di bambini vivono nella povertà più assoluta con la disponibilità di meno di 1 dollaro al giorno



Oltre 30 mila bambini al giorno muoiono per cause prevenibili

150 milioni di bambini sono malnutriti

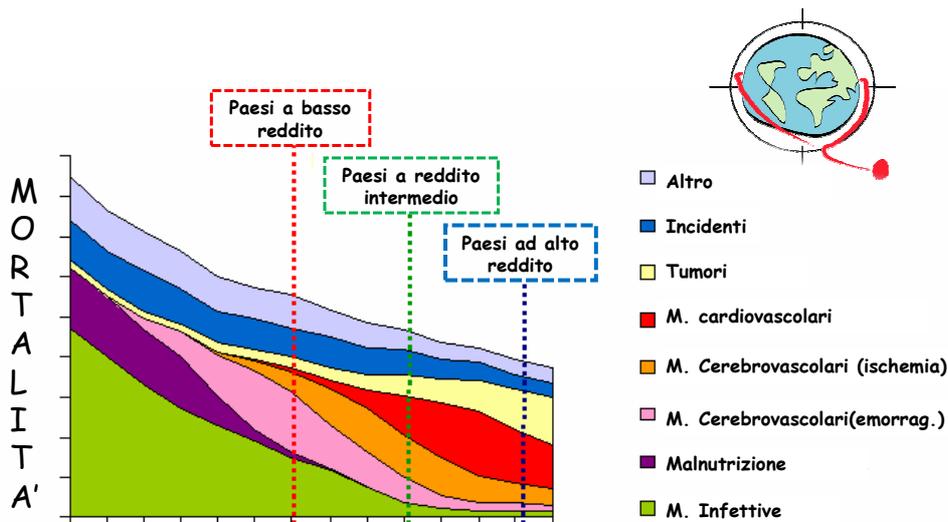
In Africa solo il 47% dei bambini è vaccinato per tetano, difterite e pertosse

Nell'ultimo decennio circa 500.000 mila bambini sono morti per AIDS e più di 2 milioni sono rimasti orfani della madre o di entrambi i genitori

Un numero difficilmente quantificabile di bambini, ma certamente enorme, viene sfruttato come lavoratori, come soldati, avviato alla prostituzione ed utilizzato nel "commercio di organi"

"ladri di bambini" di Haiti

DIVERSE DINAMICHE DELLA MORTALITA' NEL MONDO



Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing. WHO Report 2009

LA TUBERCOLOSI



La TBC in Italia : 1995 - 2007

- **decremento pari al 19%**
(da 10 casi/100.000 abitanti a 7,7 casi/100.000 abitanti)
- **maggiore incidenza negli anziani**
(13 casi ogni 100.000 ultrasessantacinquenni)
- **Maggiore incidenza fascia di età 15 - 24 anni**
(9 casi/100.000 nel 2007)

Epidemiologia della tubercolosi in Italia (anni 2005 - 2007)

	2005	2006	2007
Numero totale di casi	4.137	4.510	4.527
Incidenza (* 100.000 abitanti)	7,1	7,7	7,7
Rapporto MF	1,5	1,4	1,5
	Casi % sul tot	Casi % sul tot	Casi % sul tot
Numero di casi in cittadini non italiani	1.809 43,7	2.112 46,8	1.960 43,3
Numero di nuovi casi	3.245 78,4	3.302 73,2	3.283 72,5
Casi con coltura positiva	1.594 38,5	1.735 38,5	1.842 40,7
Casi di TBC polmonare	3.002 72,6	3.297 73,1	3.289 72,7

Situazione attuale in Italia

- bassa incidenza nella popolazione generale
- concentrazione in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età
- emergere di ceppi tubercolari multiresistenti

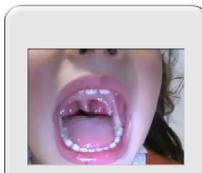
Fonte:

- *Malattie Infettive e Profilassi Internazionale - Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. 2007*

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "G. Martino" MESSINA
 DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE MEDICHE E CHIRURGICHE
 UNITA' OPERATIVA DI GENETICA ED IMMUNOLOGIA PEDIATRICA
 SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GENETICA MEDICA
 CATTEDRA DI PEDIATRIA



Anita 7 anni



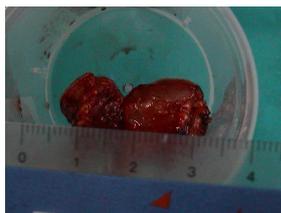
FARINGOTONSILLITI FEBBRILI RICORRENTI



CONVULSIONI FEBBRILI



LINFOADENITE LATEROCERVICALE SINISTRA (cute sovrastante "rosso-lilla")

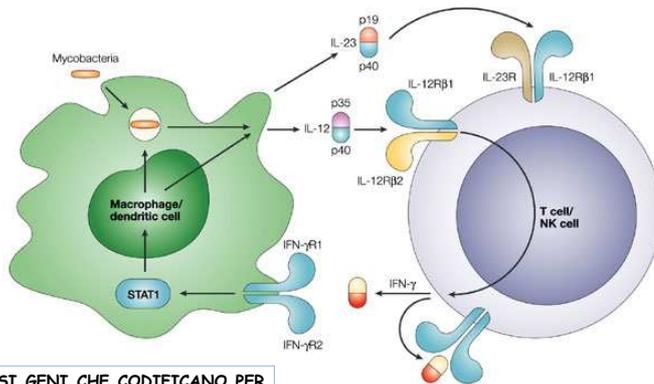


Exeresi completa dei linfonodi interessati a sede dermica e confluenti caratterizzati da una "flogosi cronica granulomatosa necrotica e calcifica":
LUPUS TUBERCOLARE.
 L'esame colturale consente l'isolamento di un *Micobacterium Avium*

NUOVE IMMUNODEFICIENZE

IMMUNODEFICIENZE SELETTIVE SUSCETTIBILITA' A SPECIFICI PATOGENI

IMMUNODEFICIENZE DA AUMENTATA SUSCETTIBILITA' AD INFEZIONI DA MICOBATTERI

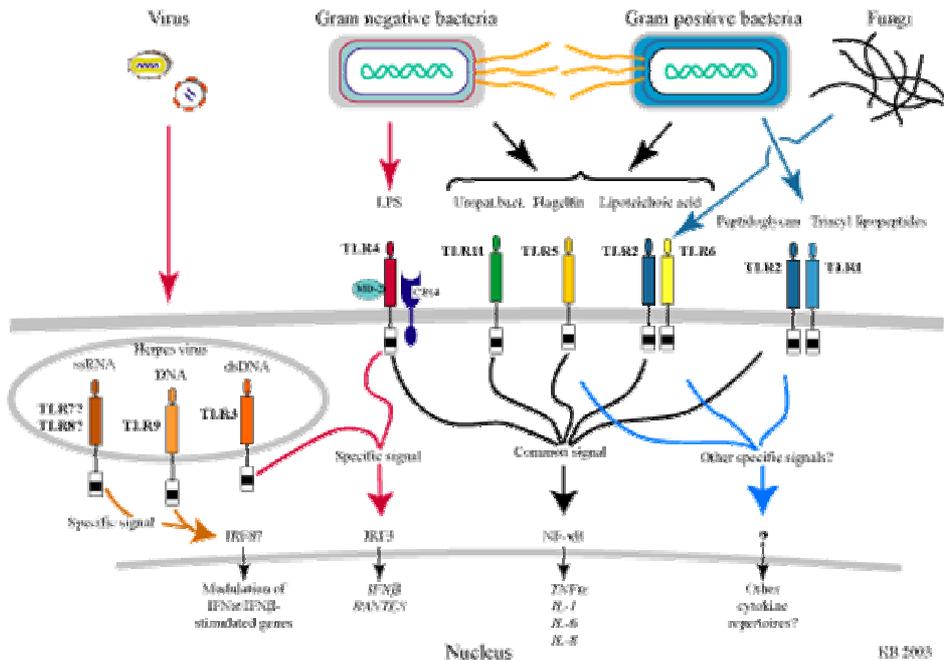


MUTAZIONI A CARICO DI DIVERSI GENI CHE CODIFICANO PER MOLECOLE FUNZIONALMENTE ORGANIZZATE LUNGO L'ASSE IL-12/IL-23/IFN γ /IFN γ -R, DETERMINANO SUSCETTIBILITA' AD INFEZIONI RICORRENTI E GRAVI DA MICOBATTERI

Nature Reviews | Immunology

Nature Reviews Immunology 4, 55-66 (January)

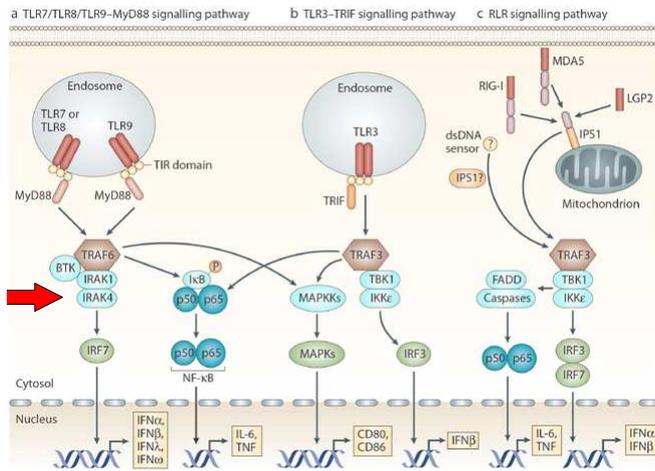
INTERAZIONE TRA AGENTI PATOGENI E TLR



KB 5005

NUOVE IMMUNODEFICIENZE

IMMUNODEFICIENZE SELETTIVE SUSCETTIBILITA' A SPECIFICI PATOGENI



DIFETTI DI IRAK4 E INFEZIONI DA PIOGENI

Nature Reviews Immunology 8, 594-606

KAWASAKI E TLR

AGENTE BATTERICO



Streptococco
Micobatteri
Salmonella
Mycoplasma
Yersinia

AGENTE VIRALE



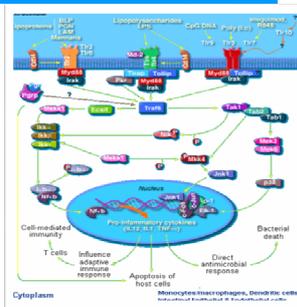
Retrovirus
Epstein - Barr virus
Rabdovirus



"SUPERANTIGENI" SaG

RUOLO DEI TLR NELLA MK

- ✓ Zhongua Er Ke Za Zhi. May 2006
- ✓ Zhongua Er Ke Za Zhi. *Changes and significante for regulary factors for signal pathways of Toll-like receptors in immunological pathogenesis of Kawasaki disease.* Jan 2008

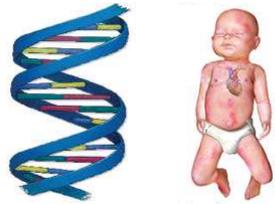


POLIMORFISMI GENICI E SUSCETTIBILITA' ALLA MALATTIA DI KAVASAKI

L'interazione CCR5-CCL3L1 gioca un ruolo fondamentale nella suscettibilità allo sviluppo della Malattia di Kawasaki

correlazione inversa tra la distribuzione dell' allele CCR5-Δ32 e l'incidenza di malattia

Burns JC et al. *Genetic variations in the receptor-ligand pair CCR5 and CCL3L1 are important determinants of susceptibility to Kawasaki disease.* J Infect Dis 2005



MALATTIA DI KAVASAKI E SUSCETTIBILITA' ALLO SVILUPPO DI ANEURISMI CORONARICI

geni codificanti per il recettore FC gamma, per l' enzima di conversione dell'angiotensina, IL-10

gene che codifica per il recettore C-C delle chemochine (CCR5)

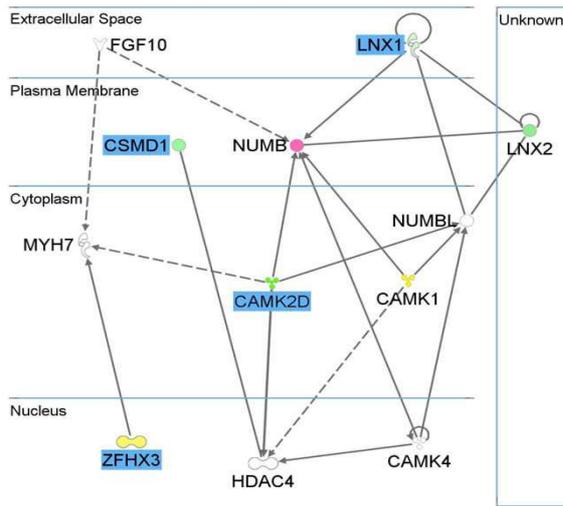
polimorfismo CCR5 (-2135C/T) e sviluppo di aneurismi coronarici

Won Kyoung Jhang et al. *The CCR5 (-2135C/T) Polymorphism may be Associated with the Development of Kawasaki Disease in Korean Children.* J Clin Immunol (2009)

Biezeveld M et al. *The involvement of Fc gamma receptor gene polymorphisms in Kawasaki disease.* Clin Exp Immunol 2007

Desmetz C, et al. *The strength of the chemotactic response to a CCR5 binding chemokine is determined by the level of cell surface CR5 density.* Immunology 2006

PUTATIVE GENE NETWORK



In una coorte di 119 pz di razza caucasica identificati:
 -40 SNPs
 -sei alotipi
 -variazioni in 31 geni

SUSCETTIBILITÀ ALLA MALATTIA DI KAVASAKI

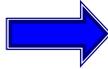
- INFIAMMAZIONE
- PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE
- APOPTOSI

Burgner D et al. *A Genome-Wide Association Study Identifies Novel and Functionally Related Susceptibility Loci for Kawasaki Disease.* International Kawasaki Disease Genetics Consortium. PLoS Genetics 1 January 2009

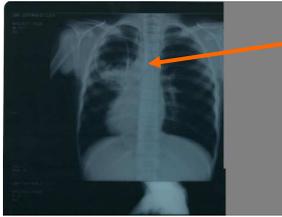
Maazouf 12 anni



DIFFICOLTA' A REPERIRE DATI ANAMNESTICI



TOSSE ASSOCIATA AD EPISODI DI VOMITO ALIMENTARE DA CIRCA 1 SETTIMANA



RX E TC TORACE

CISTI IDATIDEA del lobo superiore sx (10X6CM) TENUI FOCOLAI CONTROLATERALI DA PROBABILE ASPIRAZIONE DI FLUIDO IDATIDEO



ALBENDAZOLO
EXERESI CHIRURGICA



Ab anti-*Echinococco (IHA)*
1:2560



Quantiferon: probabile infezione latente tubercolare

INFEZIONE DA HIV IN ETÀ PEDIATRICA: EPIDEMIOLOGIA



Total: 33 million HIV infected individuals

Cifre e principali caratteristiche dell'epidemia di AIDS in Italia dal 1982 ad oggi

Totale casi AIDS dall'inizio dell'epidemia	~ 62.000
Totale decessi AIDS dall'inizio dell'epidemia	~ 39.500
Percentuale di donne	~ 27%
Totale casi dovuti alla trasmissione madre-figlio	~ 716

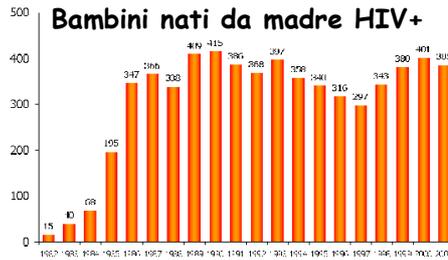
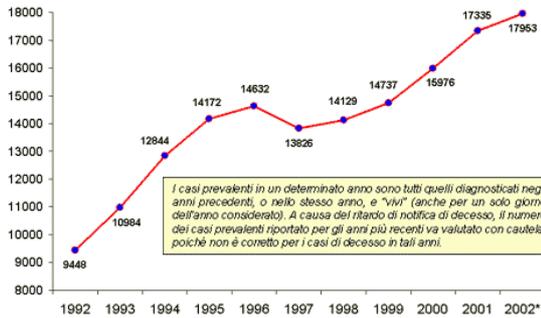
Si stimano circa 30 milioni di persone infette da HIV nel mondo

I 2/3 dei quali nella regione sub-sahariana

La metà di essi sono bambini e giovani donne

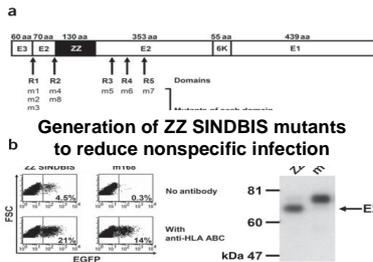


* Dati a Nov. 2009

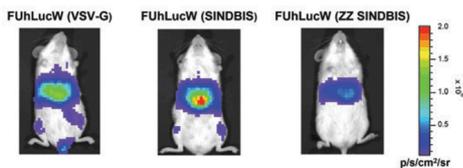


Registro Pediatrico Nazionale: aumento del numero di bambini nati da madri sieropositive a partire dal 1997; questi risultano essere 385 nel 2001 ma, a causa del ritardo della notifica, il numero è destinato a salire ad oltre 400 secondo le proiezioni dell'ISS

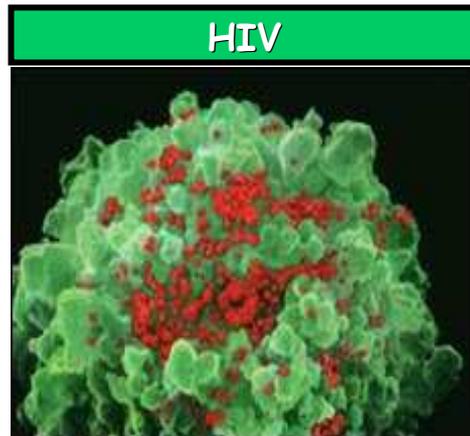
MALATTIE DA DISREGOLAZIONE IMMUNOLOGICA: TUMORI



The m168 pseudotyped lentiviral vector has reduced nonspecific infectivity and mediates antibody-directed targeted gene transduction after systemic injection into mice.



NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

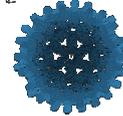
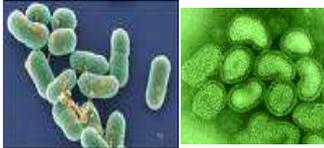


Lentiviral vector retargeting to P-glycoprotein on metastatic melanoma through intravenous injection
Kouki Morizono et al. *Nature Medicine* 11, 346 - 352 (2005)

DIAGNOSI MOLECOLARE NELLE INFEZIONI

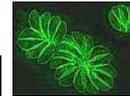
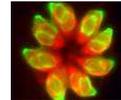
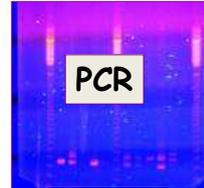
VIRUS

Hepatitis B virus (HBV)
 Hepatitis C virus (HCV)
 Human Immunodeficiency Virus (HIV)
 Citomegalovirus (CMV)
 Epstein-Barr Virus (EBV)
 Human Papilloma Virus (HPV)
 Parvovirus B19 (B19V)
 Herpes Simplex Virus (HSV 1)
 JC Virus (JCV)
 Poliovirus (PV)
 Varicella Zoster Virus (VZV)



BATTERI

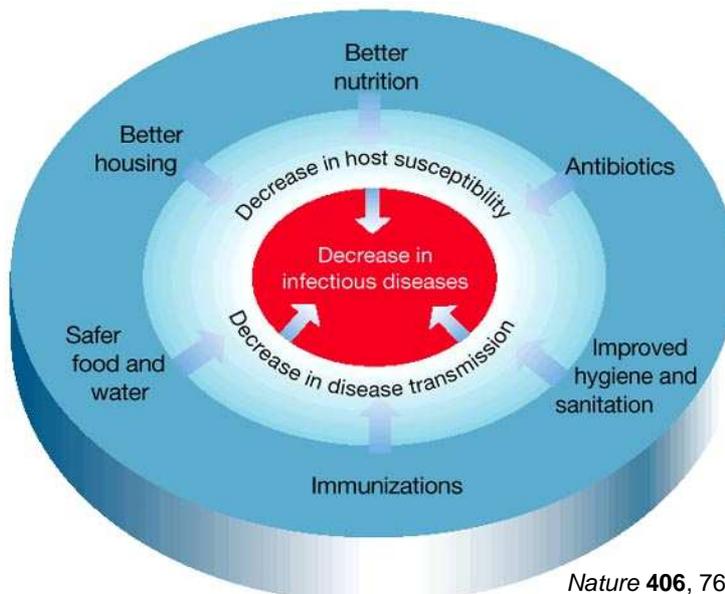
Mycobacterium tuberculosis
 Helicobacter pylori
 Chlamydia trachomatis
 Chlamydia pneumoniae
 Mycoplasma pneumoniae
 Legionella pneumophila
 Borrelia burgdorferi
 Periodontal Disease Multiplex
 Listeria monocytogenes
 E.coli O157:H7
 Salmonella
 Bacillus anthracis



PROTOZOI

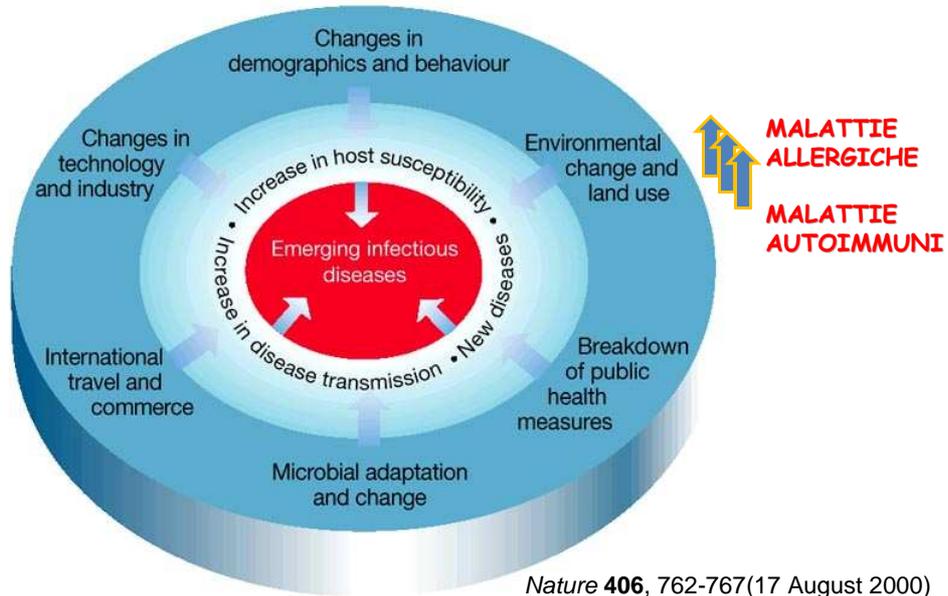
Toxoplasma gondii
 Plasmodium falciparum
 Plasmodium ovale
 Plasmodium vivax
 Plasmodium malariae
 Leishmania

CAUSE FAVORENTI IL DECREMTO DELLE MALATTIE INFETTIVE

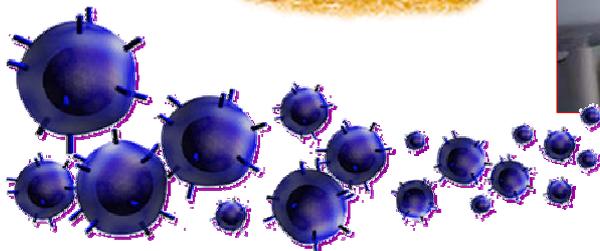


Nature 406, 762-767(17 August 200

CONSEGUENZE DELLA RIDUZIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE

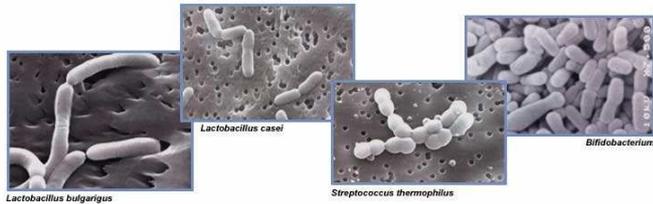
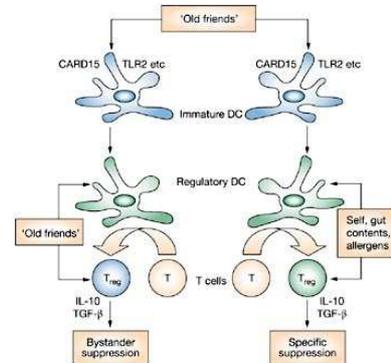
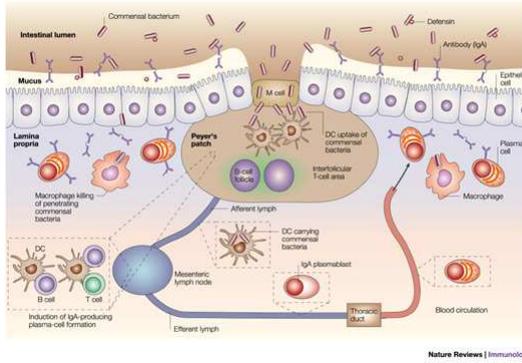


HYGIENE HYPOTHESIS



Strachan, 1989

OLD FRIENDS HYPOTHESIS



Graham Rook, 2004

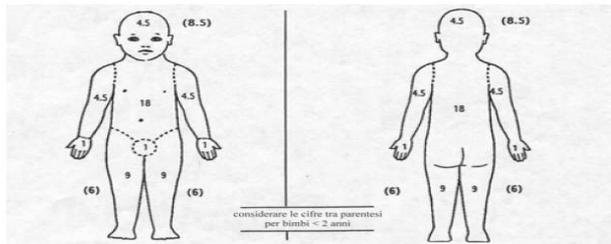


SCORAD
39
DA MODERATA

DA LIEVE: <15 PUNTI
DA MODERATA: 15-40 PUNTI
DA SEVERA: >40 PUNTI

SCORAD (EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS)

A: ESTENSIONE DELLE LESIONI



B: INTENSITA' DELLE LESIONI

C: SINTOMI SOGGETTIVI

(negli ultimi tre giorni / notti)

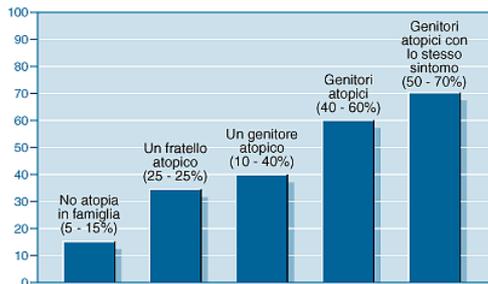
	Punteggio (0-1-2-3)		Punteggio (da 0 a 10)
Eritema / colorito scuro			
Edema / papule		Prurito	
Essudazione / croste		Perdita del sonno	
Escoriazione		Totale	C=.....
Lichenificazione / prurito			
Secchezza*			
Totale	B=.....		

* (nelle aree non coinvolte)
(0= assente; 1= medio; 2= moderato; 3= severo)

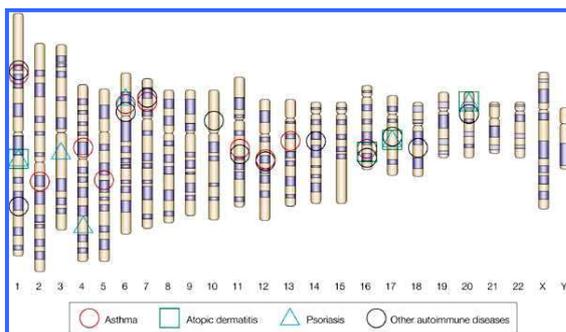
TOTALE SCORAD A+B+C

A/5	
7B/2	
C	
SCORAD /103
SCORAD oggettivo (A/5+7B/2) /83





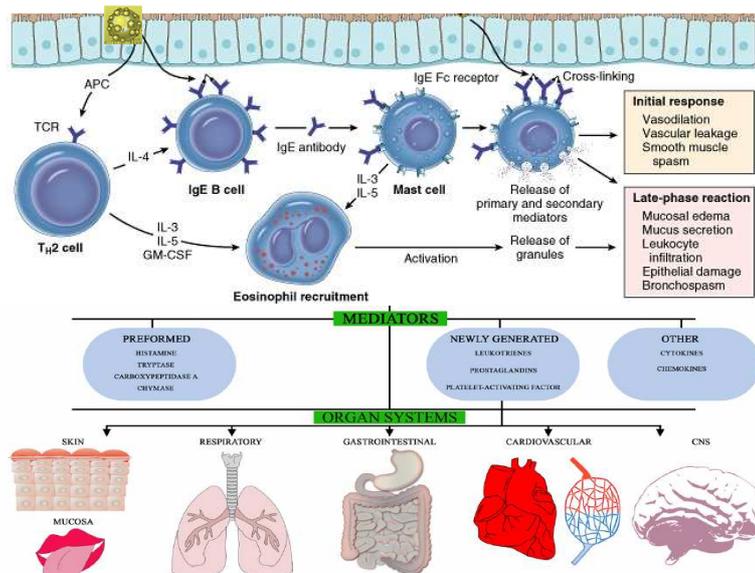
GENI ED ALLERGIA



ATOPIA : LOCI DI SUSCETTIBILITA' IDENTIFICATI

Kjellman et al. 1977

ALLERGIA ALIMENTARE: MECCANISMO IMMUNOLOGICO



TOLLERANZA IMMUNOLOGICA



Crautea /Mitrivate VI re del Ponto
(ca. 132-63 a.C.)

Nicandro da Colofone
" *Theriaca* "

Andromaco il Vecchio/ Nerone
Theriaca di Andromaco (54-68 d.C.)

Galeno
De antidotis (138-201 d.C.)



EDERA VELENOSA

Toxicodendron radicans
famiglia delle *Anacardiaceae*

Tipica del Nord America dove circa il **20%** della popolazione ne è immune



MESSINA E PROVINCE

- Anni '50-'60: epidemia di tifo
- Nessun bambino da Ganzirri
- Qualche rarissimo caso spesso mortale

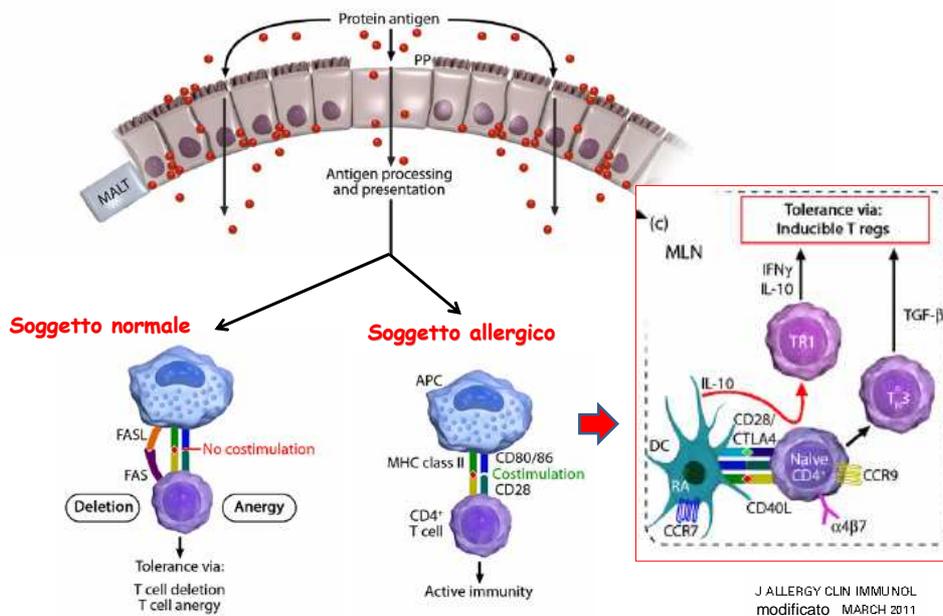


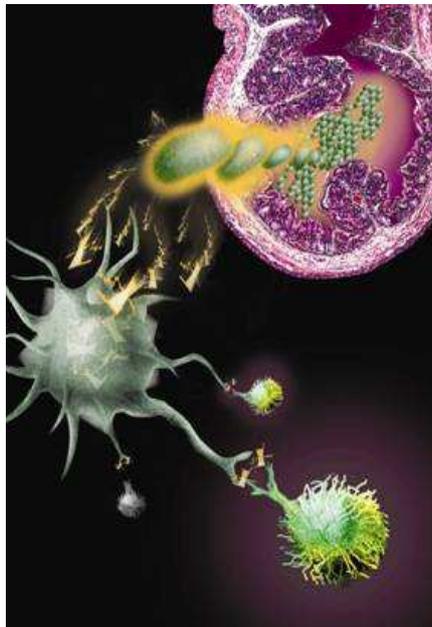
Ferlazzo et al. 1961



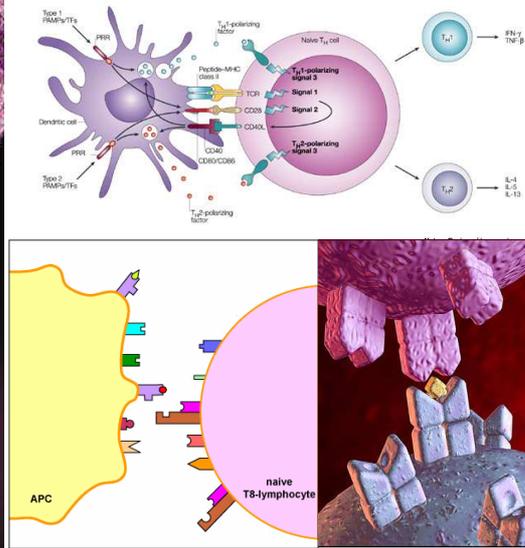
GANZIRRI

TOLLERANZA IMMUNOLOGICA

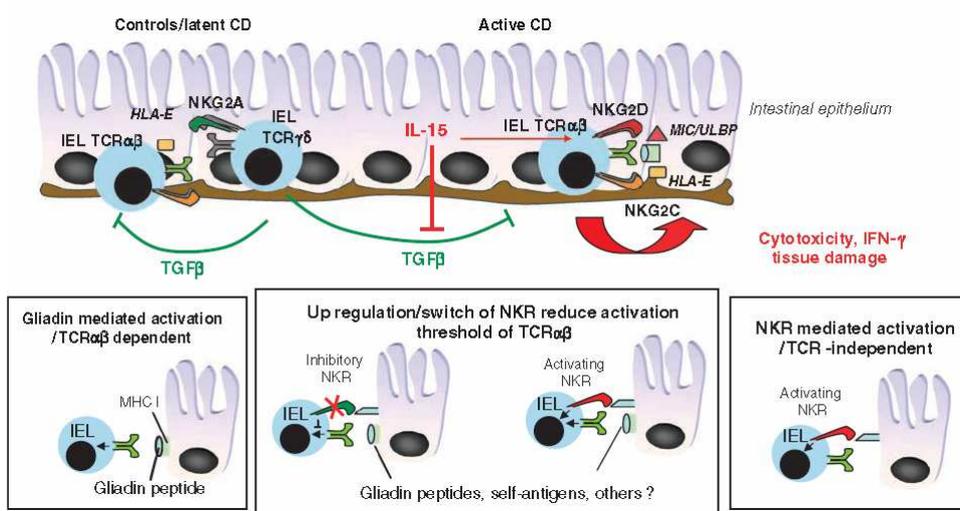




INTERAZIONE CELLULA DENDRITICA/LINFOCITA



CELIACHIA: ALLERGIA ALIMENTARE NON IgE MEDIATA



CELIACHIA: NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

INIBITORI CHE AGISCONO IN MANIERA SELETTIVA SULLE TRANSGLUTAMINASI

PEPTIDI CHE BLOCCANO IL DQ2

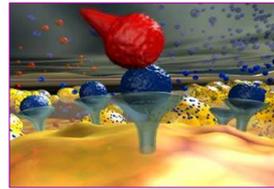
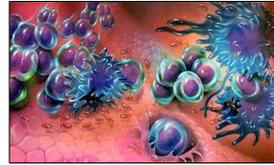
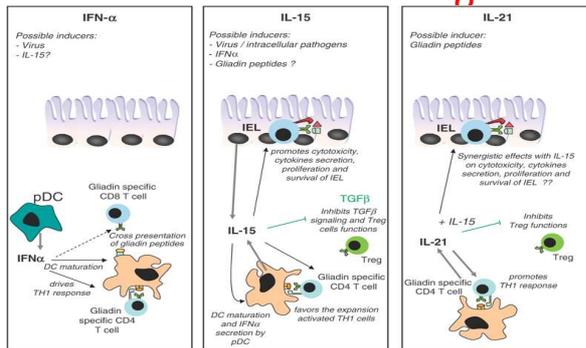
UTILIZZO DI IMMUNOREGOLATORI CHE NEUTRALIZZINO TNF-ALFA E INFAMMA



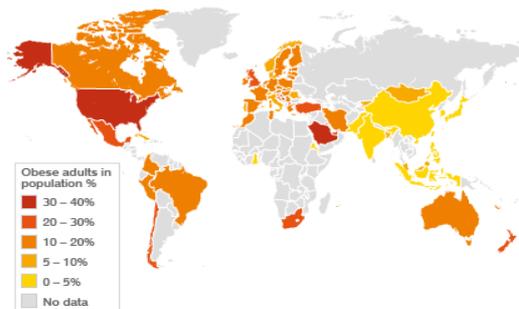
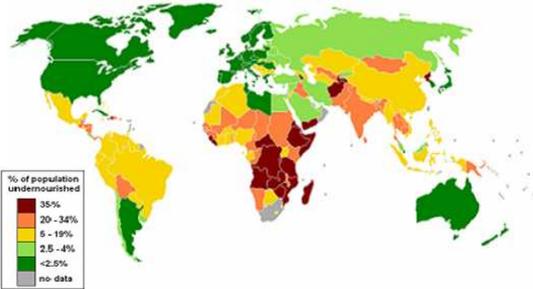
Ab ANTI-IL15

IL-10

VACCIN



MALNUTRIZIONE /OBESITA' NEL MONDO



OBESITA' IN ITALIA

L'OBESITÀ È IL DISTURBO NUTRIZIONALE PIÙ FREQUENTE NELLE SOCIETÀ INDUSTRIALIZZATE

9%

3-9 anni

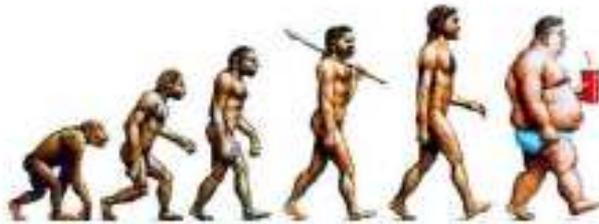
11%

9-12 anni

IL NUMERO DEI SOGGETTI ADULTI E DEI BAMBINI CON OBESITÀ È IN COSTANTE AUMENTO

20-25%

12-16 anni



Lorenzo Iughetti, Sergio Bernasconi, *L'obesità in età evolutiva*, The McGraw-Hill,

OBESITA' MONOGENICHE

MUTAZIONI

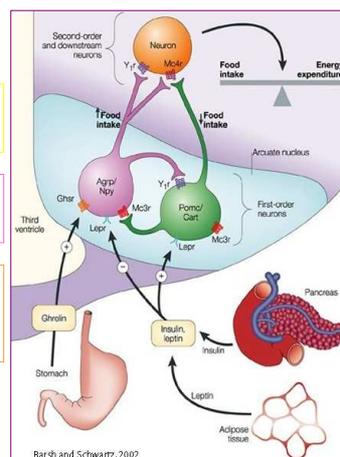
GENE CODIFICANTE LA LEPTINA (*lep*)

GENE CODIFICANTE IL RECETTORE DELLA LEPTINA (*lepr*)

GENE CODIFICANTE LA PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)

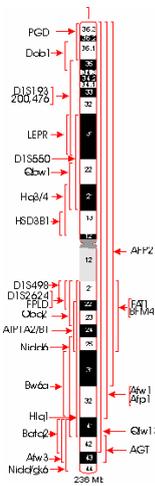
GENE CODIFICANTE IL "COCAINE AND AMPHETAMINE REGULATED TRANSCRIPT" (CART)

GENE CODIFICANTE IL "MELANOCORTIN-4-RECEPTOR" (MC4R)



Ricercatori del gruppo di Stephen O'Rahilly dell'Università di Cambridge hanno osservato che nella loro popolazione di obesi, costituita da bambini inglesi, caucasici e non, la prevalenza di mutazione su MC4R è di circa il 5%.

OBESITA'



DEFICIT DI LEPTINA (LEP):
 clinicamente si manifesta con
 ■ grave obesità ad esordio precoce
 ■ Iperfagia
 ■ riduzione della spesa energetica
 ■ ipogonadismo ipogonadotropo
Farooqi et al, 1999

DEFICIT RECETTORIALE PER LA LEPTINA (LEPR):
 clinicamente simile al deficit di leptina associata a
 ■ comportamento aggressivo
 ■ ritardata velocità di crescita staturale, bassi livelli di IGF1
 ■ ipotiroidismo ipotalamico
 ■ ipogonadismo ipogonadotropo
 ■ età ossea avanzata rispetto all'età cronologica
Clement et al, 1998



Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. Farooqi IS et al. *J Clin Invest.* 2002

Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. Hukshorn et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000



DIAGNOSTICA FENOTIPICA

ESAME OBIETTIVO E FENOTIPICO

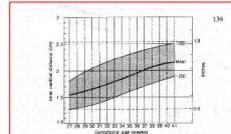
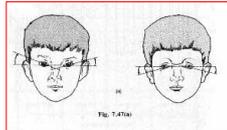
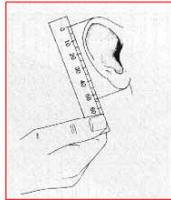
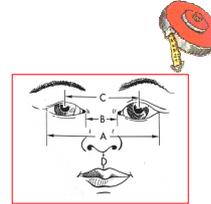
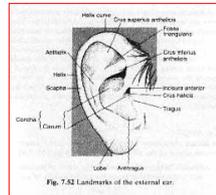
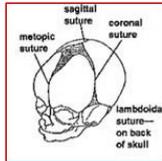
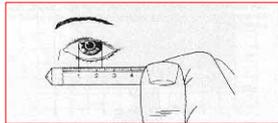
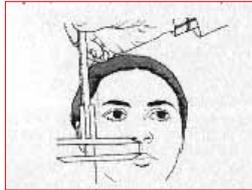
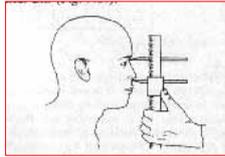


Fig. 7.33 Inner orbital distance, both sexes, at birth. (From Mochizuki et al. (1964), by permission.)

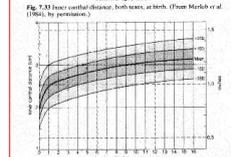
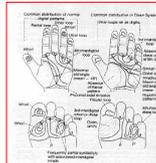


Fig. 7.34 Inner orbital distance, both sexes, birth to 16 years. (From Lichtenhan et al. (1960) and Fingold and Bousset (1974), by permission.)

LE OPPORTUNITA' DIAGNOSTICHE OGGI



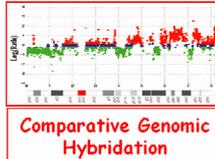
EVOLUZIONE NELLA DIAGNOSTICA FENOTIPICA

**D
A
T
A
B
A
S
E**

**ORPHANET
POSSUM
OMIM
LONDON DYSMORPHOLOGY**



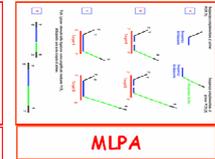
FISH



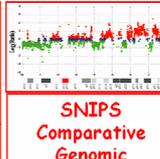
Comparative Genomic Hybridization



Analisi di Linkage



MLPA



**SNIPS
Comparative Genomic Hybridization**

IMMUNOLOGIA

DERMATOLOGIA

METABOLISMO OSSEO

INFETTIVOLOGIA

ONCOLOGIA

EMATOLOGIA

ALLERGOLOGIA

DISMORFOLOGIA

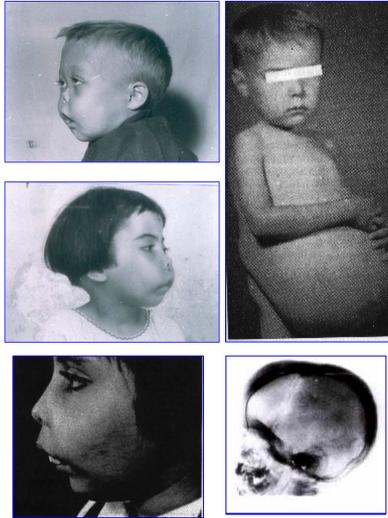
NEUROLOGIA

EPATOLOGIA

GASTROENTEROLOGIA

TALASSEMIA

IERI



OGGI

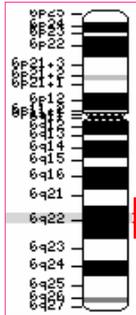


Approccio al bambino dismorfico con bassa statura

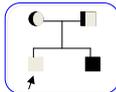


- "Bird face"
- Bassa statura
- **Ipoplasia mandibolare**
- Anomalie dentarie
- Ipotricosi
- Ipoplasia cartilagine nasale
- Clinodattilia V dito
- **Ritardo mentale**
- Ridotti livelli di GH e IGF-1

SINDROME DI HALLERMAN-STREIFF



An homozygous *GJA1* gene mutation causes an Hallermann-Streiff/ODDD spectrum phenotype
Pizzuti A, Flex E, Mingarelli R, Salpietro C, Zelante L, Dallapiccola B Human Mutation 23(3):286, 2004



GJA1 → CX43 6q22-23

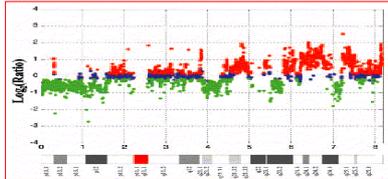
Mutazione del **gene GJA1** riscontrata in omozigosi nel nostro paziente e in eterozigosi nei genitori

227G>A → R76H

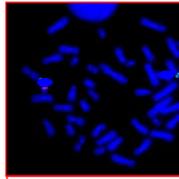
Hallerman-Streiff syndrome: patient with decreased GH and insuline-like growth factor-1. Salpietro DC, Briuglia S, Merlini MV, Valenzise M, Piraino B, Dallapiccola B American Journal of Medical Genetics 125 A (2):216-18, 2004



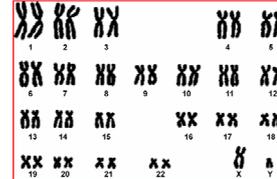
Brachicefalia
Profilo piatto
Ipoplasia del
mascellare
Iperptelorismo
Radice nasale
piatta
Brachisindattilia
Ritardo mentale
Iperattività



Comparative Genomic
Hybridation
Microdelezione interstiziale in
17p11.2



FISH



46, XY

SINDROME DI SMITH-MAGENIS

Greenberg et al. (1991) Natacci et al. (2000) Shaw et al. (2002)

SINDROME DI NABLUS

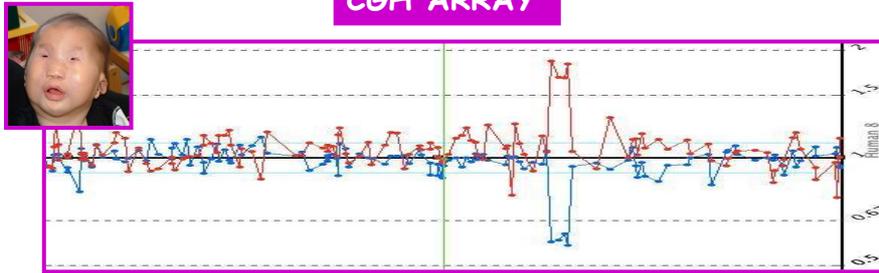


IPERTELORISMO
BLEFAROFIMOSI
BILATERALE
CIGLIA SOTTILI SOLO
SULLE PALPEBRE SUP
SOPRACCIGLIA RADE,
SOTTILI, ARCUATE
RADICE NASALE
APPIATTITA, NARICI
PICCOLE
FILTRO NASALE LUNGO E
LISCIO
BOCCA PICCOLA, LABBRA
SOTTILI,
LINGUA PROTRUSA
ORECCHIE DISMORFICHE

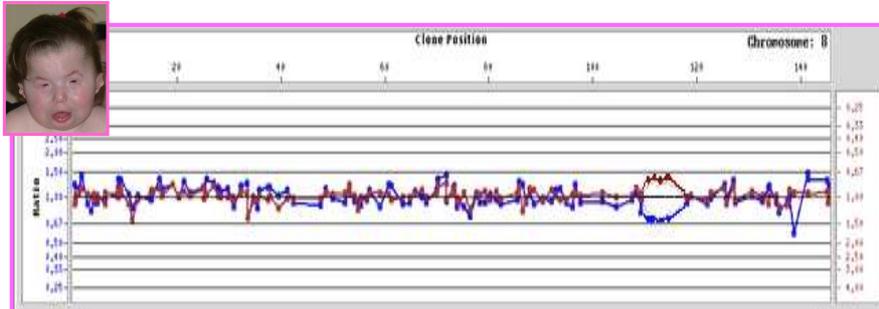
Nablus Mask-Like Facial Syndrome Teebi AS, Am J Med Genet, 2000

Confirmation of NablusMask-like Facial Syndrome. CD Salpietro, S Briuglia, MV Merlino, L Rigoli, B Dallapiccola Am J Med Genet, 2003

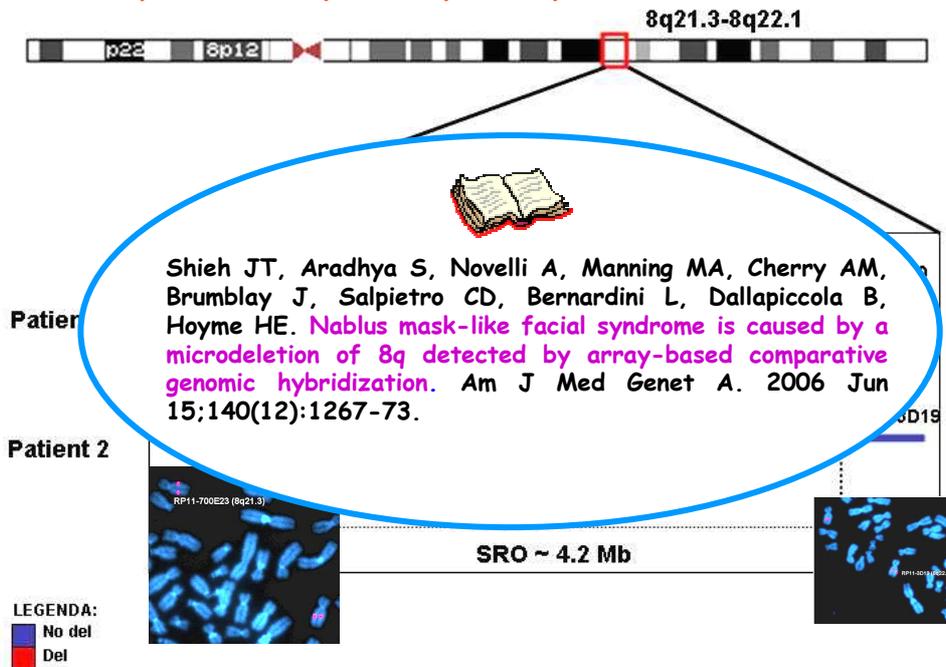
CGH ARRAY

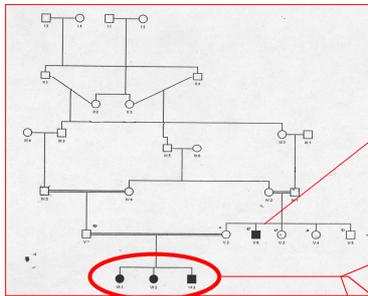


del(8)(q22.1q22.1)de novo



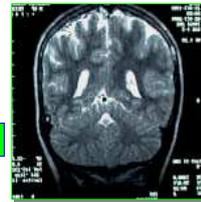
Nablus syndrome maps to 8q21.3-q22.1





SINDROME DI JOUBERT

ZIO 26 anni
Insufficienza renale:
nefronoftisi giovanile



Segno del "Dente Molare" (MTI)



Ritardo mentale di grado variabile
Aprassia oculomotoria
Nistagmo
Atassia
Ipotonia
Normoreflessia osteotendinea
Circonferenza cranica nella norma
Alterazione funzionalità renale

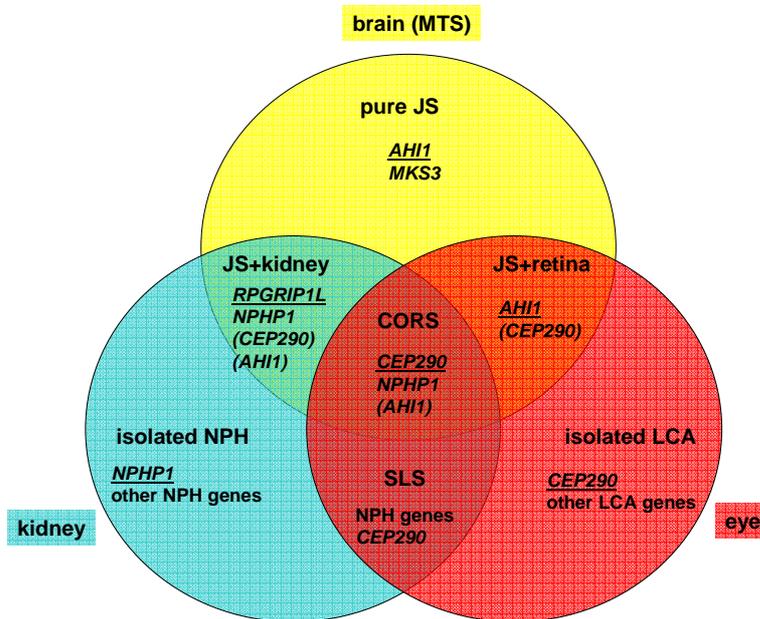
Aplasia del verme cerebellare
IV ventricolo allargato e deformato
Ispessimento dei peduncoli cerebellari superiori
Quarto ventricolo aperto ad ombrello
Fossa interpeduncolare abnormemente ampia



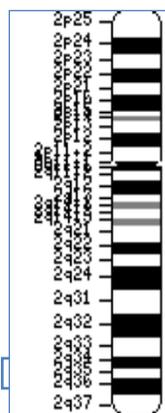
AH1 gene mutations cause specific forms of Joubert Syndrome Related Disorders. Valente EV, Brancati F, Silhavy JL, Castori M, Marsh SE, Barrano G, Bestini E, Boltshauser E, Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Aleem GMH, Bellacchio E, Battini R, Cruse RP, Dobyns WB, Krishnamoorthy KS, Lager-Tourenne C, Magee A, Pascual-Castroviejo I, Salpietro DC, Sarco D, International JSRD Study Group, Dallapiccola B, Gleeson JG. *Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):527-34.

CEP290 mutations are frequently identified in the oculo-renal form of Joubert syndrome-related disorders. Brancati F, Barrano G, Silhavy JL, Marsh SE, Travaglini L, Bielas SL, Amorini M, Zablocka D, Kayserili H, Al-Gazali L, Bertini E, Boltshauser E, D'Hooghe M, Fazzi E, Fenerci EY, Hennekam RC, Kiss A, Lees MM, Marco E, Phadke SR, Rigoli L, Romano S, Salpietro CD, Sherr EH, Signorini S, Stromme P, Stuart B, Sztriha L, Viskochil DH, Yuksel A, Dallapiccola B; International JSRD Study Group. Valente FM, Gleeson JG. *Am J Hum Genet.* 2007 Jul;81(1):104-13. *Emu* 2007

Genotype-phenotype correlates in JSRDs



SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR



Analisi molecolare del gene UGT1:

- Delezione di 13pb a livello dell'a.a. 294 dell'esone 2 in condizione di omozigosi
- A livello dell'esone 1A1 presenza dell'allele A(TA)₆ TAA in condizione di omozigosi

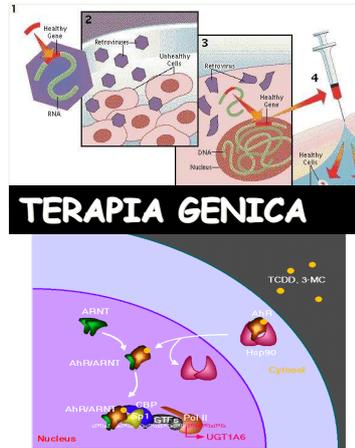


Ritter, J. K.; Yeatman, M. T.; Ferreira, P.; Owens, I. S. : *Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar type I patient.* J. Clin. Invest. 90: 150-155, 1992.

SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR



▪ IN QUESTO CEPPLO DI RATTI È PRESENTE UNA MUTAZIONE NEL CORRISPETTIVO GENE PER LA B-UDPGT, CON EFFETTI BIOCHIMICI DEL TUTTO SIMILI A QUELLI OSSERVABILI NEI PZ. AFFETTI DA SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR



Seppen J, van der Rijt R, Looije N, van Til NP, Lamers WH, Oude Elferink RP: *Long-term correction of bilirubin UDPglucuronyltransferase deficiency in rats by in utero lentiviral gene transfer*. Mol Ther. 2003 Oct;8(4):593-9

Ritter, J. K.; Yeatman, M. T.; Ferreira, P.; Owens, I. S. : *Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar type I patient*. J. Clin. Invest. 90: 150-155, 1992.

I COLORI DELLA MIA VITA

...mi piacciono i colori. adoro camminare tra prati fioriti o vedere un arcobaleno nel cielo: i colori non sono solo un effetto ottico, ma anche qualcosa con cui si può comunicare. così ho imparato che il rosso è il colore dell'amore, il bianco rappresenta la purezza, il viola la morte. ma in questi miei 15 anni alcune sfumature hanno cambiato il significato che un tempo la gente comune gli associava: il giallo, per me ed altri ragazzi non è un simbolo della gelosia, bensì di una rara malattia genetica dalla quale sono affetti circa 25 bambini in tutta Italia, tra cui io sono una di loro. sto parlando della sindrome di crigler-najjar. gli occhi di questi ragazzi assumono questo colore, e così la loro pelle è molto più olivastria rispetto a quelle comuni.nella mia vita è entrato un altro colore, il blu. fin dai primi giorni dopo la mia nascita, mi trovai legata ad una macchina, una lampada a luce ultravioletta che era la sola struttura in grado di concedermi la vita. ogni notte devo dormire nuda sotto questa attrezzatura, senza coperta, con una temperatura molto elevata per permettermi di non ammalarmi... in compagnia di quel blu che ora mi è diventato tanto caro. ma più passa il tempo, più questa lampada mi diventa stretta: le gite con i miei amici, le serate fuori a guardare le stelle etc.. ...ecco quindi che nella mia vita, come in quella degli altri ragazzi d'Italia, è entrato un altro colore; il verde, verde speranza. la speranza che qualcuno ascolti la nostra voce, una voce esile per numero, ma potente per convinzione, facendo in modo che i nostri sogni, le nostre aspettative, le nostre speranze siano più dolci e colorino un futuro migliore.

