

IL CONSOZIO REGIONALE PIEMONTESE SULLE DISPLASIE SCHELETRICHE

Roberto Lala

Tavolo tecnico-scientifico malattie rare Regione Piemonte

**Meeteing Fibrodisplasia Ossificante Progressiva,
Verbania, 17 aprile 2010**

Displasie scheletriche

Le displasie scheletriche costituiscono un gruppo di patologie rare di origine genetica caratterizzate da anomalie di crescita della cartilagine e dell'osso. Di regola, esitano in disabilità funzionali: bassa statura, dismorfismi multipli, con possibili complicanze neurologiche; comportano inoltre rischio elevato di disabilità sociale.

Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision

A. Superti-Furga, S. Unger and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society
(Am J Med Genet Part A 143A:1-18, 2007)

372 condizioni divise in 37 gruppi

Classificazione sulla base delle caratteristiche molecolari, biochimiche e/o radiologiche

International Skeletal Dysplasia Registry: www.csmc.edu/skeletaldysplasia

Prevalenza complessiva 2-5/10.000 Newmann e Wallis, Clin Genet 2003

FORMAZIONE DELL'OSSO

ENCONDRALE

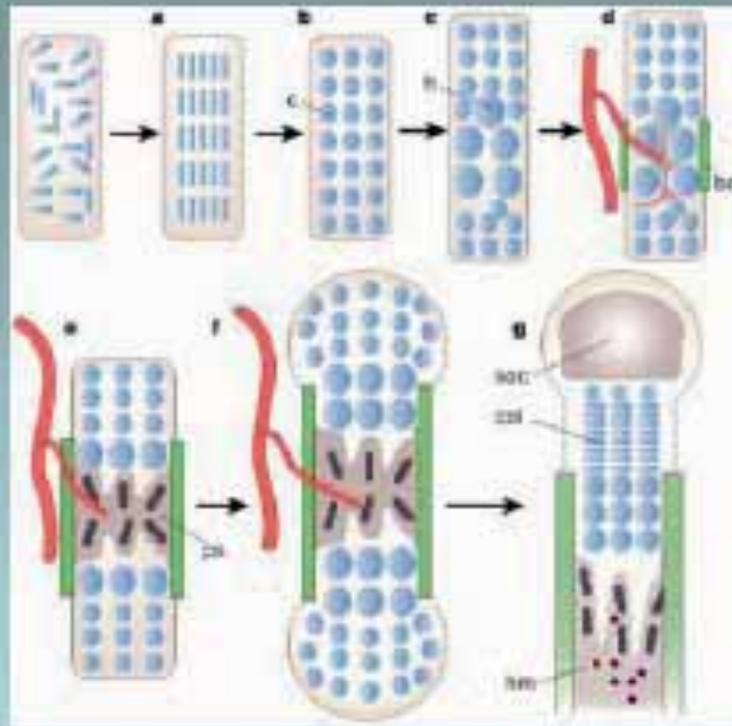
- ❑ Da abbozzi cartilaginei
- ❑ Processi successivi di condrogenesi, ipertrofia, apoptosi, sostituzione ossea
- ❑ E' il principale processo nella formazione dello scheletro

INTRAMEMBRANOSA

- ❑ Si condensano cellule mesenchimali
- ❑ Il tessuto si vascolarizza
- ❑ Le cellule si differenziano direttamente in osteoblasti
- ❑ In questo modo si formano le ossa piatte del cranio e le clavicole

Endochondral Bone Formation

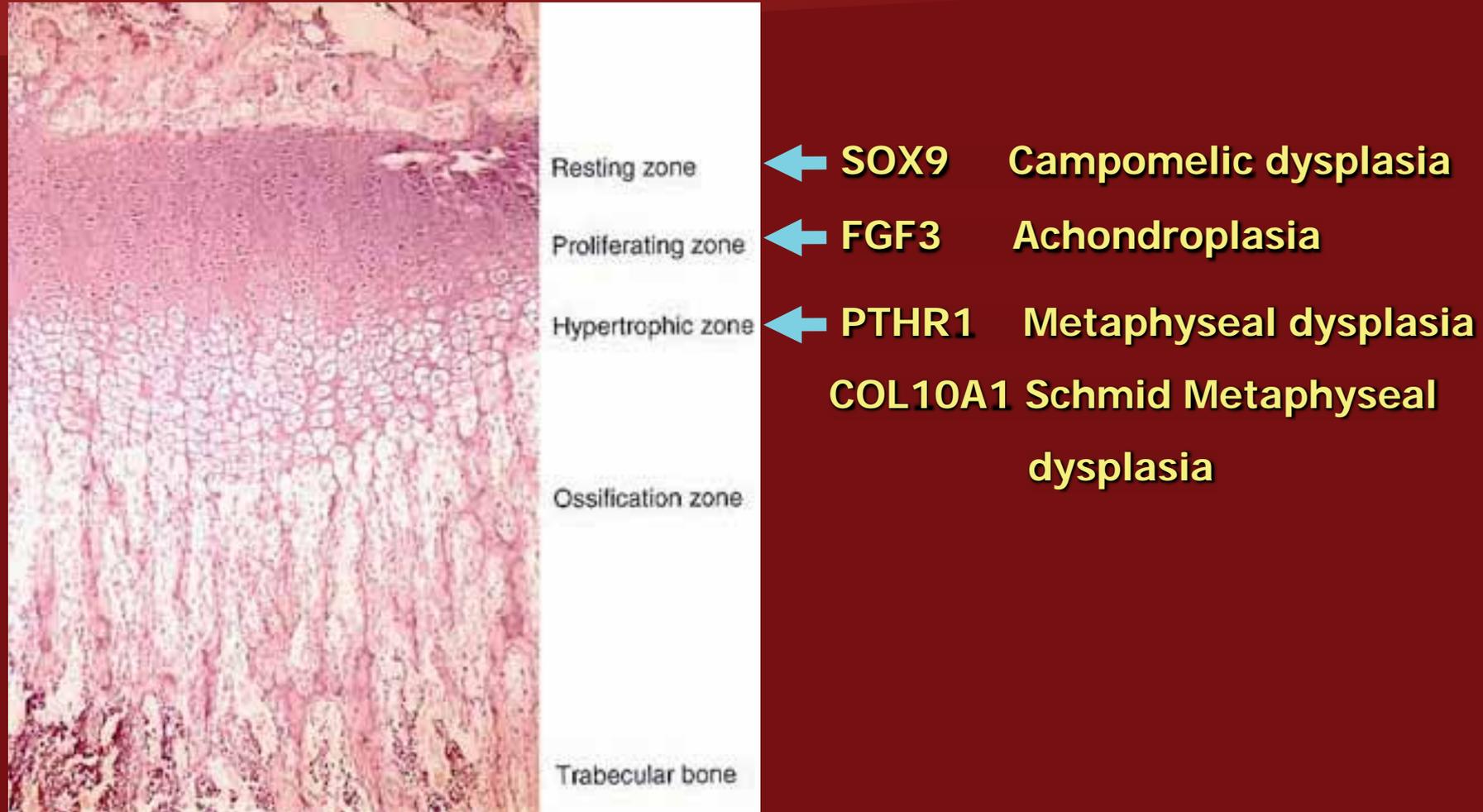
- Limb patterning **A**
- Mesenchymal condensation **B**
- Cartilage differentiation
- Cartilage maturation and hypertrophy **C**
- Vascular invasion and ossification



A: fattori di trascrizione: SHOX, Bone Morphogenetic Protein, Noggin, SOX9

B e C: geni regolatori della differenziazione dei condrociti e della matrice extracellulare

Mutazioni che influenzano la differenziazione delle cellule della cartilagine in osteociti



REGOLAZIONE ENDOCRINA DELLA CARTILAGINE DI ACCRESCIMENTO

GH

Proliferazione dei condrociti della resting zone

Stimolazione dell'espressione locale di IGF1

IGF1

Aumenta la proliferazione dei condrociti della resting zone e della zona proliferativa

Aumenta la dimensione dei condrociti ipertrofici

Glicocorticoidi

Inibiscono la proliferazione dei condrociti

Ritardano la senescenza della cartilagine di accrescimento

Inducono apoptosi dei condrociti

REGOLAZIONE ENDOCRINA DELLA CARTILAGINE DI ACCRESCIMENTO

Ormoni tiroidei

Hanno effetto permissivo su proliferazione e differenziazione

Estrogeni

Inibiscono la proliferazione nella zona proliferativa

Accelerano la senescenza della cartilagine di accrescimento

Androgeni

Stimolano la proliferazione, la produzione di matrice e l'espressione dell'IGF1

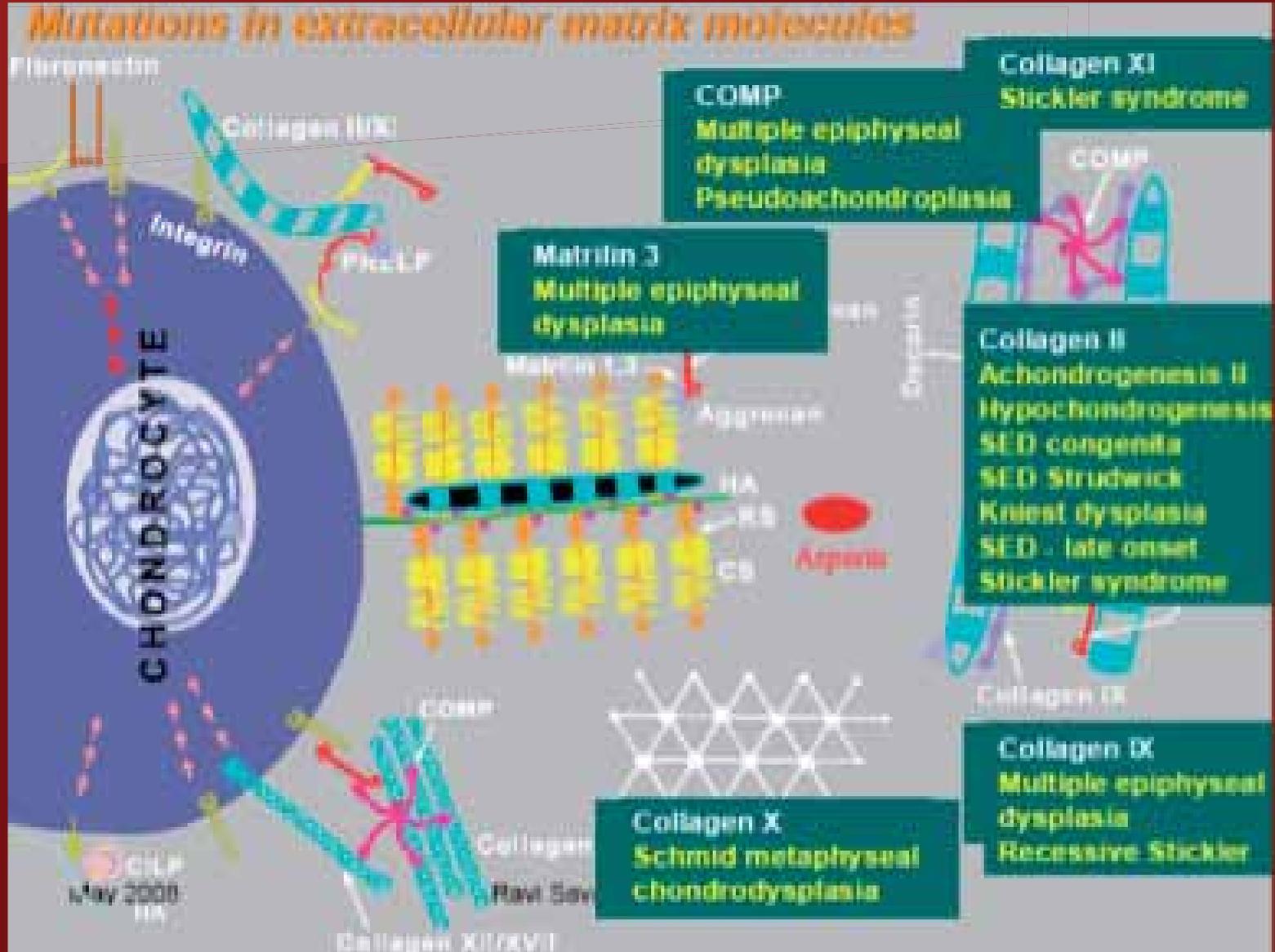
Vitamina D

Svolge azione permissiva per la differenziazione e l'apoptosi dei condrociti ipertrofici

Leptina

stimola la proliferazione e la differenziazione

Mutazioni che influenzano la formazione della matrice extracellulare



CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA MOLECOLARE

Rimoin et Al Ann N Y Acad Sci 1117. 302-309 (2007)

- ❑ Difetti nelle proteine strutturali extracellulari**
- ❑ Difetti in vie metaboliche**
- ❑ Difetti nella trasformazione, trasporto e degradazione di macromolecole**
- ❑ Difetti di ormoni, fattori di crescita, recettori e trasduzione del segnale**
- ❑ difetti in proteine nucleari e fattori di trascrizione**
- ❑ Difetti nella trasformazione e metabolismo dell'RNA**
- ❑ Difetti nelle proteine del citoscheletro**

GRUPPO	PATOLOGIA	EREDITA'/GENE	
1) FGFR3	Acondro/ipocondroplasia	AD	FGF3
2)Collageno 2	SEDC/SEMD/Kniest/Stickler	AD	COL2A1
3)Collageno 11	OSMED(OtoSpodiloMegaloEpifisaria)/Stickler 2	AD	COL11A1
4)Disordini sulfatazione	Acondrogenesi 1B	AR	DTDST
	Atelosteogenesi 2	AR	DTDST
	Displasia diastrofica	AR	DTDST
5)Perlecan	Schwartz-Jampel syndrome	AR	Perlecan
6)Filamin	Displasia frontometafisaria	XLD	Filamin A
	Larsen Syndrome	AD	Filamin B
7)Short-rib dysplasia	D. condroectodermica	AR	EvC
8)MED/pseudoacondroplasia	Pseudoacondroplasia/MED 1	AD	COMP
	(multipl.epifis.)MED2/MED3	AD	COL9A2(3)
9)D. metafisarie	Schmidt	AD	COL10A1
	Jansen	AD	PTHrP1
10)D. spondilo-metafisarie	Indicati 4 tipi	AD/ AR	

ACONDROPLASIA

Ossa lunghe tozze con metafisi allargate A

Falangi tozze B

Riduzione distanze interpeduncolari delle vertebre C

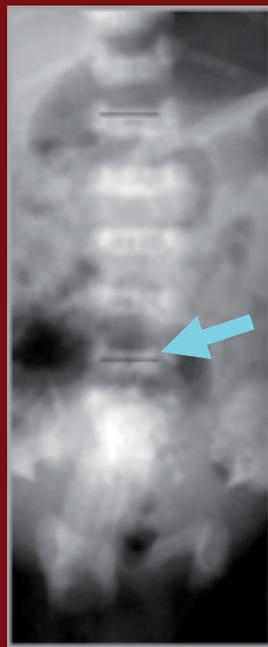
Riduzione di altezza delle vertebre D

Ipersviluppo della volta cranica E

Torace stretto con coste corte F



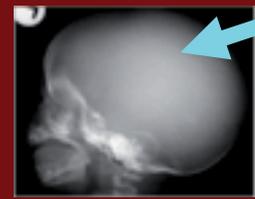
B



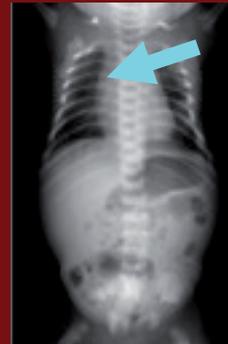
C



D



E



F

A

IPOCONDROPLASIA

Ossa lunghe moderatamente tozze con metafisi allargate A

Riduzione distanze interpeduncolari delle vertebre B

Ali iliache tozze C



A



B



C

11) Displasie spondilo-epi-metafisarie (SEMD)	16 tipi	varia	8 geni noti
12) D. spondilodisplastiche sev.	Acondrogenesi 1A	AR	COL2A1
13) D. spondilodisplastiche mod.	Brachiolmia	AR	
	Brachiolmia	AD	
14) Displasie acromeliche	D. tricornofalangea 1/3	AD	TRPS1
	D. tricornofalangea 2	AD	DTDST
	Acrodisostosi	AD	
15) D. acromesomeliche	Maroteaux	AR	NPR2
	Grebe	AR	GDF5
16) D. mesomeliche e rizomeliche	Leri Weill	pAD	SHOX
	Langer	pAR	SHOX
	Robinow	AR	ROR2
17) Bent bones dysplasias	D. campomelica	AD	SOX9
18) Slender bones dysplasias	Kenny-Caffey 1	AR	TBCE
	IMAGE syndrome	XLR	
19) D. con dislocazioni artcolari	Larsen-like recessiva	AR	

DISPLASIA SPONDILO-EPI- META- EPIFISARIA

Le SEMD sono un gruppo eterogeneo di disordini scheletrici caratterizzati da ridotta crescita e difetto di modellamento delle vertebre delle ossa lunghe.



A alterazione dell'epifisi femorale prossimale

B alterazioni metafisarie

C alterazioni vertebrali



SINDROME D LERI WEILL

Defomità di Madelung con radio corto ed incurvato A e B

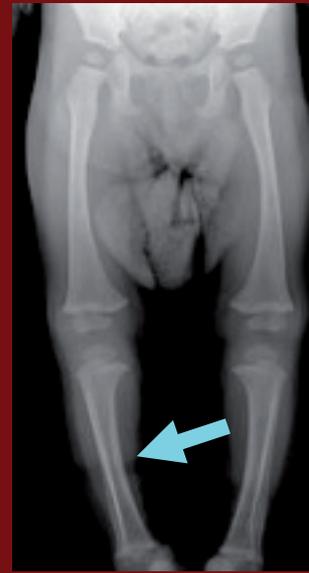
Riduzione mesomelica degli arti inferiori con tibia e perone ridotti rispetto al femore C e D



A



B



C



D

20)Condrodisplasia punctata	10 tipi	varia	7 geni noti
21)D. osteosclerotiche neon.	Caffey	AD	COL1A1
22)Malattie osteoaddensanti	Osteopetrosi neonatale	AR	TCRG1
	Osteopetrosi intermedie	AR	CLCN7
23)Malattie osteoaddensanti meta/diafisarie	Camurati-Engelmann	AD	TRFbeta1
	Pyle	AR	
24)Malattie osteorarefacenti	Osteogenesi imperfetta 1/2/3/4	AD	COL1A1/2
		AR	CRTAP
25)Difetti di mineralizzazione	Ipofosfatasia	AD	ALPL
	Rachitismo ipofosf.	XLD	PHEX
	Iperparatiroidismo neon.	AR	CASR
26)Malattie lisosomiali	Mucopolisaccaridosi/ Fucosidosi/mucolipidosi	varia	19 geni noti
27)Osteolisi	8 tipi	varia	5 geni noti
28)Disorganizzata formazione dello scheletro	Cherubismo/ Displasia fibrosa polioist./ Ollier/Esostosi 1/2	AR	SH3BP2i GNAS1 /EXT1(2)

OSTEOGENESI IMPERFETTA



Michel Petrucciani pianista jazz

D



A Sclere blu

B Incurvamento delle ossa lunghe

C Osteopenia

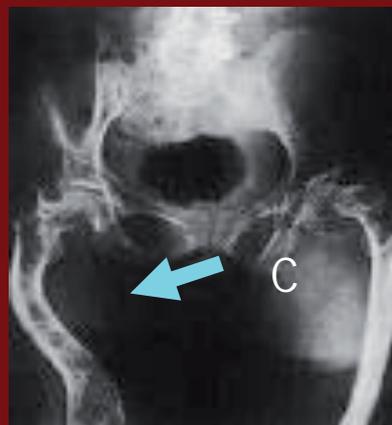
D Lassità legamentosa



B



B



C



A



Rachitismo ipofosfatemico familiare



Bassa statura

Osteopenia

Ginocchio varo

**Ingrandimento ed
irregolarità delle metafisi**

Perdita renale di fosfati



DISPLASIA FIBROSA POLIOSTOTICA



Deformità

Fratture patologiche

Perdita renale di fosfati



29)D. cleidocranca	D. cleidocranica	AD	RUNX2
30)Craniosinostosi	Pfeiffer Apert/Crouzon/Muenke	AD AD	FGFR1 FGFR2(3)
31)Disostosi craniofacciali	Treacher Collins S. oro-facio-digitale 1	AD XLR	TCOF1 CXORF5
32)Disostosi vertebro-costali	Currarino D. Spondilocostale 1/2/3	AD AR	XLXB9 D113/ MESP2/LFNG
33)D. patellari	Ischio-pubic patellar d. Nail-patella syndrome	AD AD	TBX4 LMX1B
34) Brachidattilie	Brachidattile A-C Osteodistrofia di Albright	AD AD	5 geni GNAS1
35)Limb Hypoplasia reduction	De Lange/Fanconi/Holt-Oram/ Ulnar Mammary/Split Hand Foot	varia	10 geni noti
36)Polidattila-sindattila-trifalangismo	Polidattilia preassiale 1/2/3/4 sindrome acrocallosa	AD AR	9 geni noti
37)Difetti articolari e sinostosi	Sinosostosi multiple / Sinfalangismo Sinostosi radio- ulnare	AD AD	NOG/GDF5 XOXA11

DISOSTOSI CLEIDO CRANICA

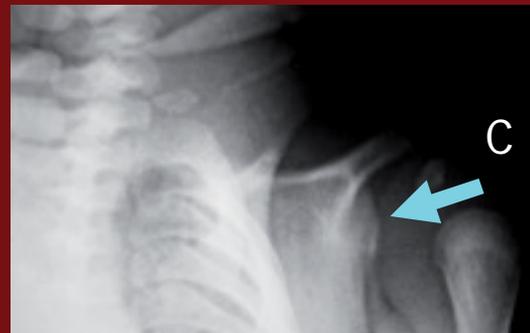
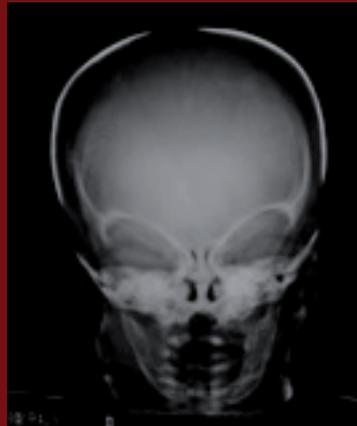
Bozze frontali prominenti A

Ipoplasia della parte mediana del volto B

Alterazioni dentarie

Assenza o ipoplasia delle clavicole (possibile distress respiratorio) C

Ali iliache ipoplasiche D



OSTEODISTROFIA DI ALBRIGHT



A

Bassa statura

Facies rotonda A

Ritardo mentale

Brachimetacarpia B

Brachifalanga C

Vertebre tozze D



B



C

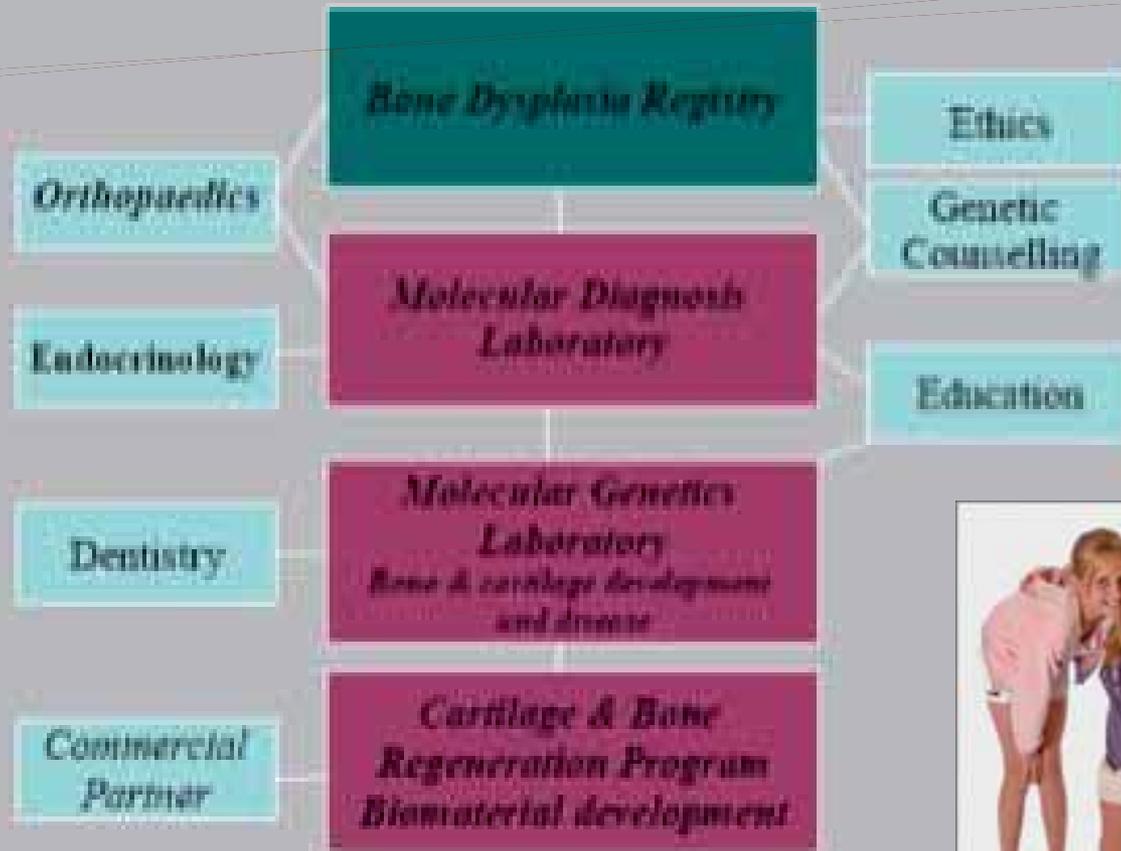


B



D

MELBOURNE BONE DYSPLASIA PROGRAM



May 2008

Ravi Saveroyan, Bologna

Consorzi regionali

- **Obiettivi**
 - rilevazione della prevalenza in Piemonte
 - protocolli assistenziali regionali
 - ricerca
 - formazione
 - integrazione socio-sanitaria
- **Metodi**
 - valutazione delle schede di segnalazione
 - validazione ed applicazione dei protocolli assistenziali
 - promozione di ricerche multicentriche
 - realizzazione di percorsi formativi regionali
 - realizzazione di progetti socio-sanitari
- **Strumenti**
 - discussioni periodiche di aspetti organizzativi e scientifici
 - coordinamento permanente
- **Risultati attesi** conoscenza dell'epidemiologia della patologia in

Le attività consortili

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Ipertensione polmonare primitiva

Connettivite indifferenziata

Sclerodermia

Amiloidosi

Pubertà precoce

Malattie da espansione di triplette

Porfirie

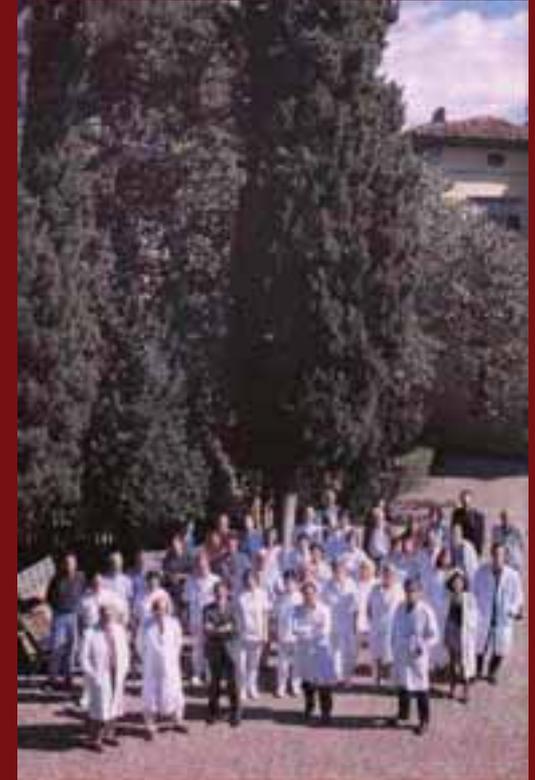
Displasie scheletriche

Sindrome di Prader Willi

Malattie lisosomiali

Neuropatie periferiche immunomediate

S. di Arnold Chiari, siringomielia e siringobulbia



Necessità clinico assistenziali delle displasie scheletriche

Dal punto di vista clinico-assistenziale, i problemi più rilevanti sono:

- diagnosi prenatale
- diagnosi neonatale
- trattamento medico in età pediatrica ed adolescenziale con ormone della crescita
- trattamento chirurgico correttivo
- supporto psicologico ai genitori e ai pazienti

Integrazione di ospedale e territorio, di area pediatrica e medicina dell'adulto

- Le necessità assistenziali comprendono pertanto visite e ospedalizzazioni ripetute, controlli ravvicinati per la precisazione della diagnosi, il monitoraggio delle manifestazioni cliniche con particolare rilievo per il trattamento delle deformità e della bassa statura spesso invalidanti.
- Per le scarse conoscenze sull'andamento a distanza di queste patologie e sulla qualità di vita dei pazienti è auspicabile un'attività di documentazione e raccolta dati a livello regionale.
- L'assistenza a queste patologie richiede attività multispecialistica e specifica competenza che si estende dall'età pediatrica fino alla vita adulta

Aree assistenziali prioritarie: genetica, auxologia, pediatria, endocrinologia, ortopedia, psicologia

Il Consorzio Regionale si propone di reclutare e mettere in rete le risorse assistenziali specificamente dedicate alla problematica, in particolare si possono evidenziare i seguenti obiettivi generali:

- -studio epidemiologico della prevalenza delle displasie scheletriche nel territorio piemontese
- -creazione di percorsi assistenziali dedicati per le patologie più comuni
- -sperimentazione di trattamenti medici (ormone della crescita, bisfosfonati)
- -coordinamento dell'attività chirurgica
- -sviluppo di assistenza riabilitativa
- -sviluppo di assistenza psicologica

Strutture e Operatori partecipanti

Per i pazienti Pediatrici, Strutture e Servizi dell' AO OIRM-S. Anna, Torino :

Endocrinologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita Torino

Referenti: dr. Roberto Lala, dr.ssa Patrizia Matarazzo

Auxologia Ospedale Infantile Regina Margherita Torino

Referenti: dr.ssa Barbara Stasiowska, dr.ssa Silvia Vannelli

Radiologia Ospedale Infantile Regina Margherita Torino

Referente: dr. Claudio Defilippi

Genetica Clinica Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: prof.ssa Margherita Silengo, dr. Giovanbattista Ferrero

Laboratorio di Genetica Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr. ssa Gabriella Restagno

Laboratorio di Genetica Telethon Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr. ssa Luisa de Sanctis

Ortopedia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr. Antonio Andreacchio

Neurochirurgia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr.ssa Paola Peretta

Oculistica Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr.ssa Gabriella D'Alonzo

ORL Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr. Paolo Tavormina

Centro Neonati a Rischio Ospedale Infantile Regina Margherita

Referente: dr.ssa Luisa de Sanctis

Ecografia prenatale Ospedale S. Anna

Referente: dr.ssa Elsa Viora

Neonatologia Ospedaliera S. Anna

Referente: dr. Daniele Farina

Odontoiatria Pediatrica, Dental School Lingotto Torino, Consulente AO OIRM-S. Anna

Referente: prof.ssa Patrizia Defabianis

Per i pazienti Pediatrici, Pediatrie del Piemonte:

Clinica Pediatrica ASO Maggiore della Carità Novara

Referente: prof. Gianni Bona

SC Pediatria ASO "Santa Croce e Carle" Cuneo

Referente: dr. Valeria De Donno

SOC di Pediatria Ospedale Cardinal Massaia Asti

Referente: dr. Paola Gianino

Pediatria Ospedale di Savigliano

Referente. Dr. Antonella Aimar

SOC di Pediatria Ospedale di Tortona

Referente: dr. Franco Fontana

Pediatria Ospedale San Luigi di Orbassano

Referente: dr. Claudio Montanari

Per i pazienti adulti:

Endocrinologia Osp Mauriziano Torino

Referente: dr. Paolo Limone

Endocrinologia Osp. Valdese Torino

Referente: dr.ssa Enrica Ciccarelli

Radiologia ASO CTO Torino

Referente: dr. Carlo Faletti

Consulenze Specialistiche extra-regionali

Ortopedia Universitaria, Policlinico Tor Vergata, Roma

Referente: prof. Ernesto Ippolito

Laboratorio di Genetica, Ospedale Galliera, Genova

Referente: dr.ssa Ave Maria Baffico

Coordinamento del Consorzio:

dr. Patrizia Matarazzo, Endocrinologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita

dr. Claudio Defilippi Radiologia Ospedale Infantile Regina Margherita Torino