

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ASST Pavia

ATS Pavia



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

GRAND ROUNDS CLINICI con il Policlinico San Matteo

Aula Magna “C. Golgi” & WEBINAR

27/05/2025

Dott. Fabio Sirchia

*Servizio di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia*

**Pazienti con multiple diagnosi genetiche,
l'importanza della visita genetica e della
scelta del test più appropriato**





Koenig R, et al. 2010. Wiedemann-Steiner syndrome: Three further cases. Am J Med Genet Part A 152A:2372-2375.

- Ritardo psicomotorio
- Irsutismo
- Strabismo
- Dismorfismi



Il paziente è sindromico

Chiediamo la genetica!!



Analisi

MLPA

QF-PCR

CGH arrays o SNP-arrays?

Test di Metilazione

Cariotipo

Sequenziamento
Sanger

Pannello NGS

GENOMA

Esoma
clinico
o
WES?

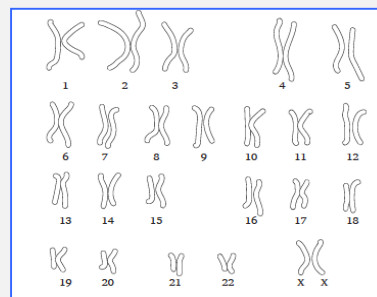
QUALE TEST?

3 fattori

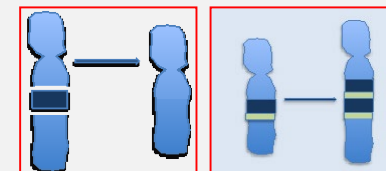
Tempo

Costo

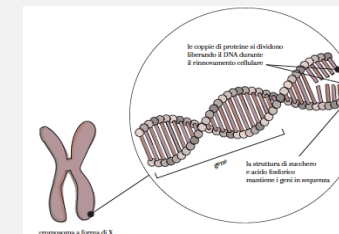
Detection
rate



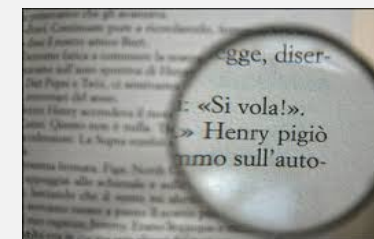
CLASSIC KARYOTYPE
Chromosomal abnormalities



ARRAY-CGH / SNP-ARRAY
Microdeletion and
microduplication syndromes



DNA SEQUENCING
Monogenic (Mendelian)
diseases



3,000,000,000 di nucleotidi

Caso clinico 1

- Ritardo dello sviluppo psicomotorio
- ADHD, comportamento aggressivo
- Ipotonia, grave iperlassità
- Lievi dismorfismi
- Candidiasi mucocutanee croniche



Analisi Genetiche:

- X- fragile: negativo
- Pannello NGS disabilità intellettiva: negativo
- Pannello NGS immunodeficienze: negativo
- Esoma clinico del trio (NGS): negativo

200 €

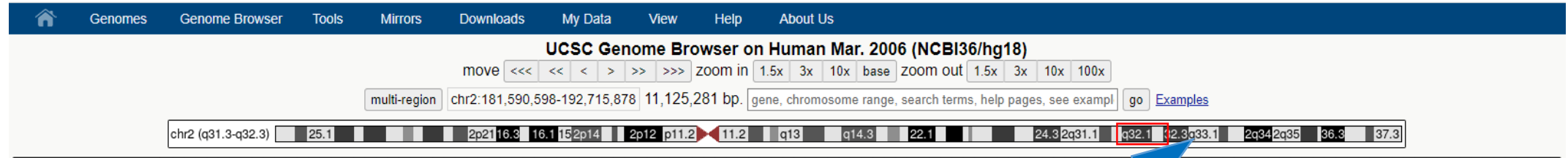
2000 €

2000 €

6000 €

10,200€

array-CGH: *de novo* deletion 2q31.3q32.3(181590598-192715878)x1



Array-CGH:
1000 €

Delezione di 11 Mb
sul cromosoma 2

50 geni
coinvolti

Malattie autosomiche dominanti per cui i geni sono compresi nella delezione:

- STAT1 (Immunodeficiency 31A, autosomal dominant)
- COL5A2 (Ehlers-Danlos syndrome, classic type, 2)
- COL3A1 (Ehlers-Danlos syndrome, vascular type)
- SLC40A1 (Hemochromatosis type 4)
- NEUROD1 (Type 2 diabetes mellitus, susceptibility to)



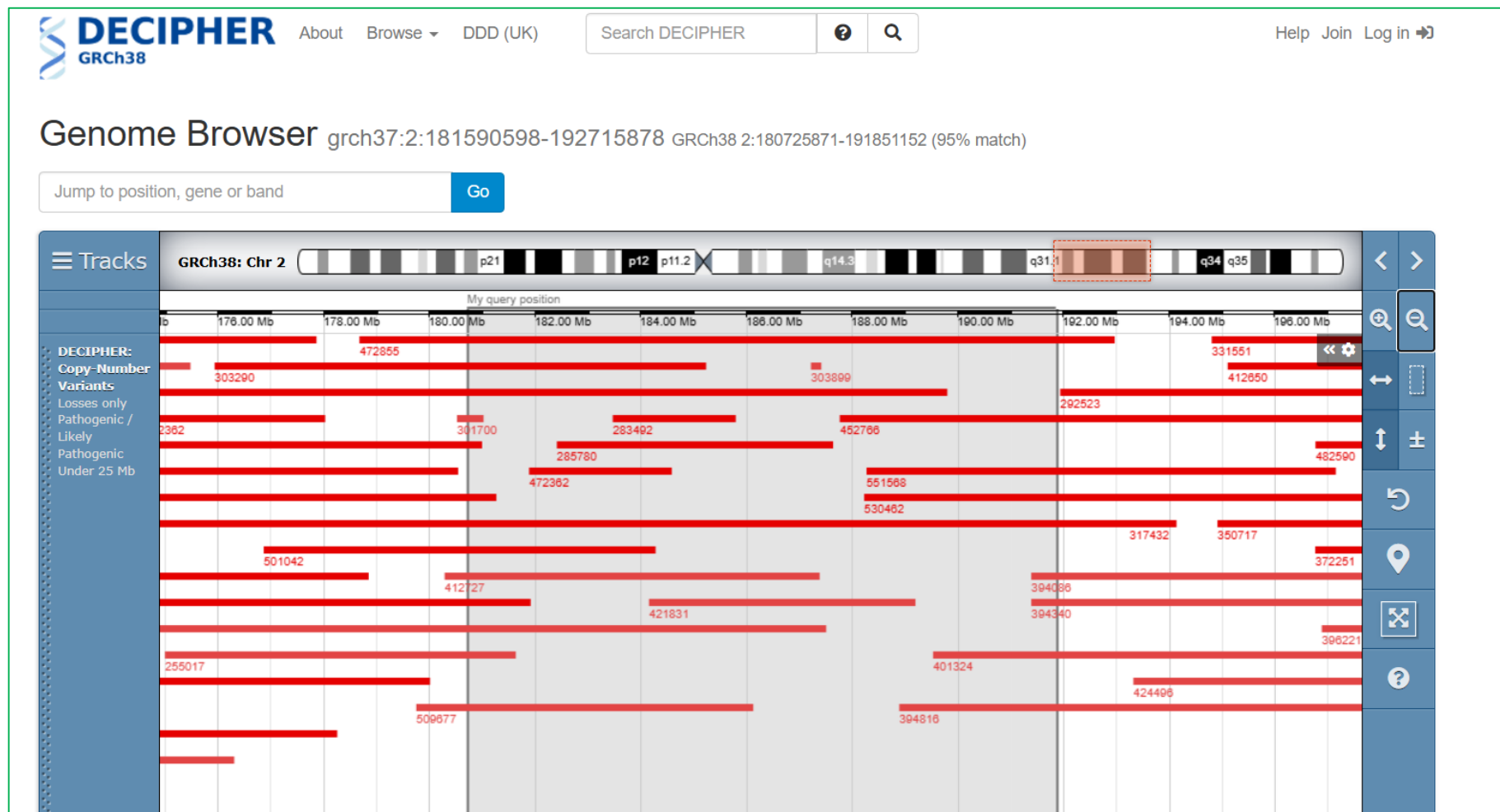
Follow-up per almeno 5 sindromi diverse!

GRAND ROUNDS CLINICI

Pazienti descritti su
DECIPHER con delezioni
patogenetiche o
probabilmente
patogenetiche



Delezioni più piccole di
quella del nostro paziente
spesso *de novo* e associate
a disturbi del neurosviluppo



Il nostro paziente

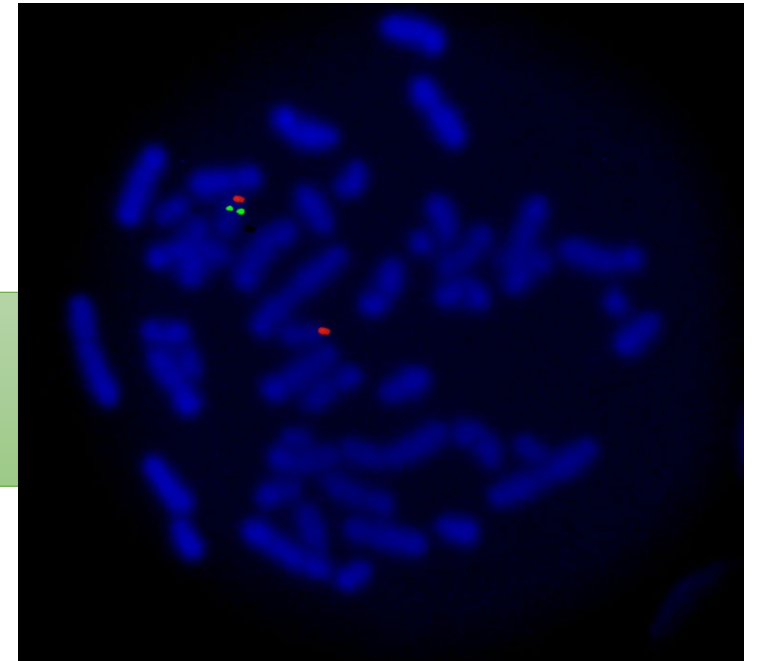
GRAND ROUNDS CLINICI

Caso clinico 2



- ipotonia, disabilità intellettiva moderata.
- dismorfismi facciali
- obesità
- etero-autoaggressività, disturbi del sonno

Diagnosi di Sindrome di Smith
Magenis in epoca pediatrica
mediante FISH



Sindrome di Smith-Magenis

- Delezione 17p11.2 -

- ipotonia, difficoltà di alimentazione neonatale
- anomalie scheletriche: brachicefalia, ipoplasia del massiccio facciale, brachidattilia, bassa statura
- anomalie otorinolaringoiatriche: malformazioni laringee e dell' orecchio medio, sordità
- disturbi metabolismo lipidico
- disturbi del ciclo sonno-veglia e del sonno REM (→ melatonina)
- ritardo psicomotorio
- profilo comportamentale specifico: stereotipie, etero-autoaggressività, deficit dell' attenzione



Smith-Magenis syndrome: clinical evaluation in seven Brazilian patients

October 2011 · *Genetics and Molecular Research* 10(4):2664-70

DOI:10.4238/2011.October.31.17

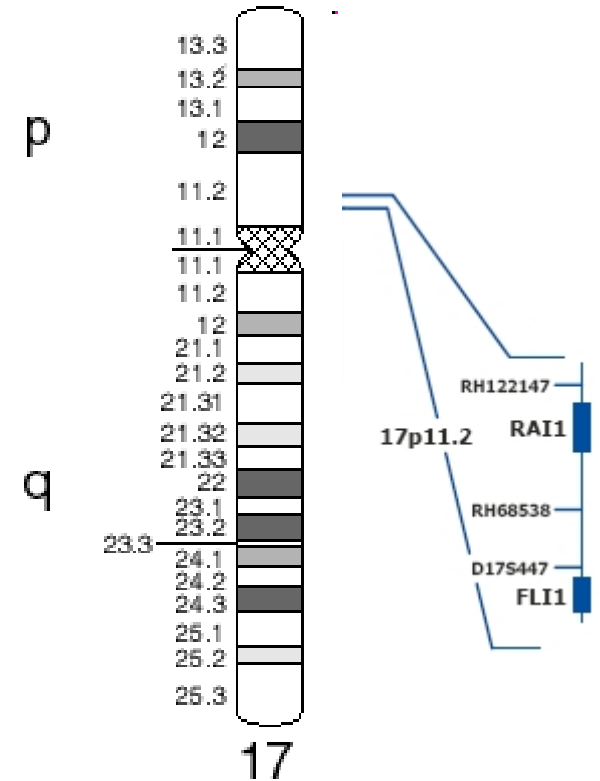
Source · PubMed

Sindrome di Smith-Magenis

- Delezione 17p11.2 -

Patogenesi:

- il gene RAI1 è l'unico ritenuto causativo delle caratteristiche cliniche
- RAI1 codifica per una proteina regolatrice della trascrizione
- molto espressa in epoca embrionale nel cuore e nel cervello
- Implicata nello sviluppo neuronale



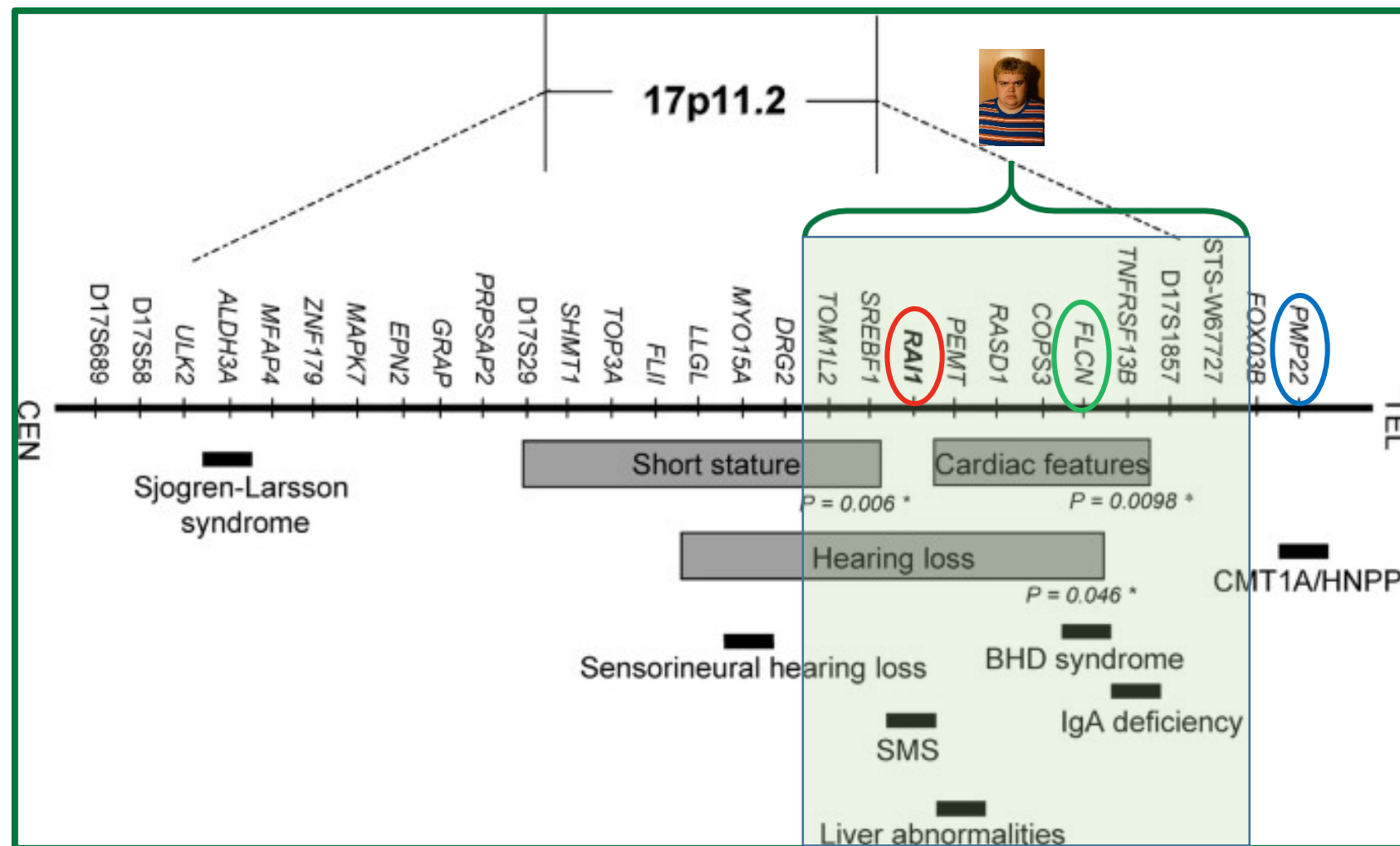


*Non serve il genetista, tanto la
paziente ha già la diagnosi!*



*Ma ne siamo sicuri? Sono tutte uguali
le Sindromi di Smith Magenis?*

La nostra paziente



MULTIPLE patologie nelle delezioni 17p11.2



PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Birt-Hogg-Dubé Syndrome (PDQ®. 2024 Dec 16. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002

BIRT-HOGG-DUBÉ (BHD) E SINDROME DI SMITH-MAGENIS

Sono necessarie due mutazioni del follicolinoma (FLCN) affinché compaiano i sintomi della BHD



PRIMA MUTAZIONE DEL GENE FLCN

- Delezione 17p11.2
- Include il gene FLCN
- Persona con SMS ha questa mutazione

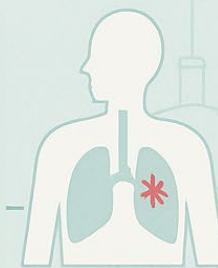


SECONDA MUTAZIONE DEL GENE FLCN

La seconda mutazione è spontanea e non ereditata



FAVORISCE LA CRESCITA CELLULARE



polmone



rene

pelle

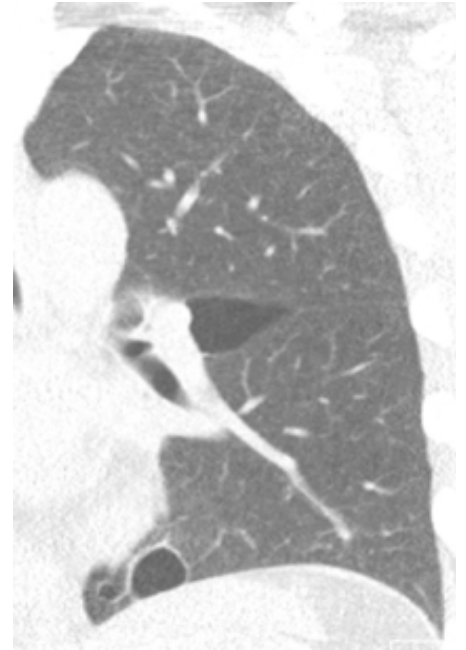
FOLLOW- UP

Alla diagnosi:

- TC torace
- RMN addome pelvi
- Visita dermatologica

Sorveglianza:

- RMN / ecografia addome ad anni alterni
- Riconoscere preventivamente pneumotorace o ostruzioni vie aeree
- Ridurre radiazioni



CONCLUSIONI

- NGS non è panacea di tutti i mali
- L'array-CGH (o SNP-array) è uno strumento ancora indispensabile nell'ambito della genetica medica
- Studiare sempre tutti i geni coinvolti nelle CNV (in particolare nelle delezioni)
- Pensare sempre anche alle **altre** doppie diagnosi



Grazie per l'attenzione