

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXII

Luglio 2019

numero 7

MALATTIE RARE E SINDROMOLOGIA

NON TUTTI... RIESCONO CON IL FEGATO. OVVERO: QUANDO IL GENOTIPO RIBALTA IL FENOTIPO

Andrea Trombetta

IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: andreamer91@live.it

Giulia è una bambina di 6 anni che giunge presso il nostro Istituto per accertamenti in merito a una cefalea in-
gravescente. È nata a 36 settimane di EG da taglio cesareo
per sofferenza fetale, dopo gravidanza complicata da oli-
goidroamnios al 7° mese. La bambina subito dopo la na-
scita ha ricevuto una diagnosi neonatale di stenosi sovra-
valvolare dell'arteria polmonare, poi sottoposta con suc-
cesso a intervento correttivo. Inoltre Giulia è seguita in
altro ospedale per diagnosi di drusen e deficit di fonarti-
colazione con sviluppo psicomotorio nella norma. La
mamma e la sorella (di paternità differente) di Giulia pre-
sentano anch'esse drusen e agenesia degli incisivi laterali
superiori; la mamma inoltre presenta dislipidemia mista e
patologia retinica non meglio specificata che ha necessita-
to di terapia laser. Nel contesto di accertamenti per so-
spetta sindrome eseguiti presso altri ospedali la bambina
ha eseguito esami ematici (emocromo, funzionalità epati-
ca, gamma-gT, funzionalità renale, colesterolo totale e
frazionato) e una valutazione genetica con array nel so-
spetto di sindrome Noonan-like (pannello per rasopatie).
Tutti questi esami sono risultati nella norma, a eccezione
di un rialzo intermittente dei Sali biliari (valori compresi
tra 3.7 e 9.57 $\mu\text{mol/l}$) e della fosfatasi alcalina (ALP com-
presa tra 43U/l e 704 U/l nel corso di diverse misurazio-
ni), con metabolismo calcio-fosforo ed ecografia addome
negative per patologia. All'esame obiettivo la ragazza
presenta tratti dismorfici (fronte ampia, mento appuntito,
moderato ipertelorismo, naso a sella) e, curiosamente,
anch'essa presenta agenesia degli incisivi superiori latera-
li con canino inferiore bicuspidato. La visita oculistica rive-
lerà inoltre embriotoxon posteriore con alcuni tralci di
tessuto irideo e tortuosità dell'albero vascolare retinico

(quadro noto come anomalia di Axenfeld-Rieger). Di
fronte a un quadro così complesso, pur nella negatività
degli esami ematici e strumentali per patologia epatica,
valorizzando la facies peculiare, nonché il (nuovo) reperto
di anomalia oculare e cardiaca decidiamo di avviare
l'analisi genetica per i geni Notch 2 e Jag1, nel sospetto di
sindrome di Alagille: quest'ultimo in particolare risulterà
poi deletato in eterozigosi, confermando l'ipotesi clinica.

La sindrome di Alagille (ALGS) è una malattia siste-
mica multifforme a trasmissione autosomica dominante,
descritta inizialmente da istologia epatica suggestiva per
paucità dei dotti biliari, associata ad almeno 3 dei 5 criteri
maggiori (colestasi, facies dismorfica, malattia cardiaca -
solitamente stenosi polmonare, anomalie oculari - comu-
nemente embriotoxon posteriore, anomalie scheletriche -
caratteristicamente vertebre a farfalla). Nonostante lo sto-
rico interessamento del fegato, lo spettro della malattia è
ben più esteso e non include necessariamente alterazioni
epatiche. In questo senso, un ruolo sempre più dirimente è
assunto dalla genetica. Le alterazioni del gene Notch 2
(nel 2-3% dei casi) e del gene Jag1 (nel 94-95% dei casi)
hanno permesso di identificare particolari fenotipi non
legati a paucità biliare. In particolare quest'ultimo, identi-
ficato in pazienti con stenosi polmonare senza ALGS, ha
permesso di definire ulteriormente il complesso meccani-
simo di alterazione della neoangiogenesi cruciale nel cau-
sare malattia vascolare, e allo stesso tempo di definire la
prognosi della malattia. Non una malattia un gene, dun-
que, bensì un gene e più espressioni cliniche che spaziano
dal difetto cardiaco isolato sino a una penetranza comple-
ta attraverso le generazioni, di cui questo caso è emblema.