

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Sindrome di Waardenburg e sindrome del primo arco. Uno studio genealogico

Mario Lagrasta

Pediatra di Base, ASL Ba, Corato, Bari

PREMESSE E SCOPO DEL LAVORO

Obiettivi:

1) l'eterocromasia dell'iride rappresenta la forma monosintomatica della sindrome del primo arco o meglio della sindrome di Waardenburg?

Waardenburg's syndrome and first arch syndrome. A genealogical study

Abstract

Aim of the Work Answering the following questions: a) Is iris heterochromia a monosymptomatic form of Waardenburg's syndrome? b) May deaf-mutism and cleft lip have the same genetic substrate? c) Are these anomalies due to a monogenic defect?

Materials and Methods 9 genealogical trees were studied. For 7 families, cases of deaf-mutism and cleft lip (or cleft palate, or palate agenesis, or Pierre-Robin's syndrome) were found in two or three different generations; whereas for 2 other families, cases of cleft palate and iris heterochromia with or without white tuft were found (Waardenburg's syndrome). All these cases can be classified under a single definition of first arch syndrome (McKenzie), whose expressions can be very different (Havel). All these anomalies are related to abnormal face structure developments to be regarded as different expressions of a single development defect (mandibular-facial dysostosis or Teacher-Collins' syndrome, Pierre Robin's syndrome, deformation of external and middle ear, deaf-mutism, cleft lip and cleft palate, hypertelorism and, last but not least, congenital deafness with hypertelorism, white tuft and iris dyschromia or Waardenburg's syndrome). A genetic defect (Hox gene) is responsible for the malformation or the absence of stapes artery. Hence, the absence of vascularisation is responsible for one of the expressions of the first arch syndrome. Such an expression and its penetration depend upon the rate of development of collateral cephalus. **Conclusions** These remarks do confirm the assumption that the aforementioned malformations are not due to accidental embryogenetic mistakes, but to a single genetically controlled defect.

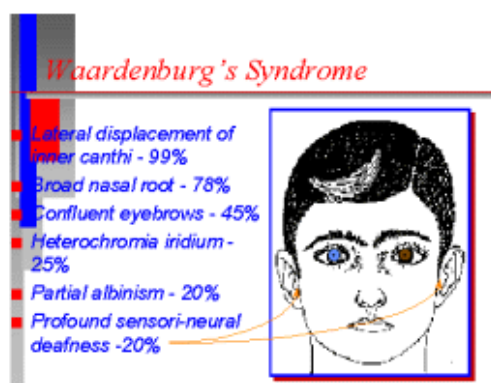


Figura 1.

2) un sordomuto e un labbro leporino o palatoschisi hanno lo stesso genotipo?

3) tali malformazioni sono dovute a difetti geneticamente controllati?

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati nove alberi genealogici che sembrano confortare i nostri obiettivi.

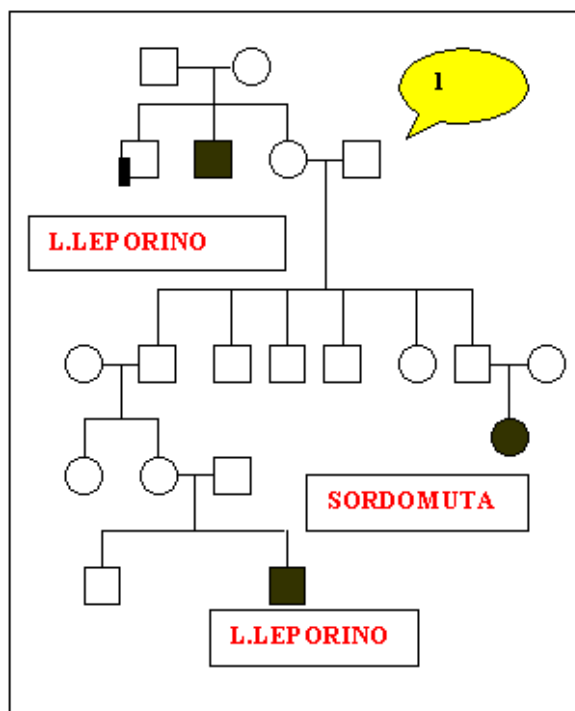


Figura 2. Albero genealogico.

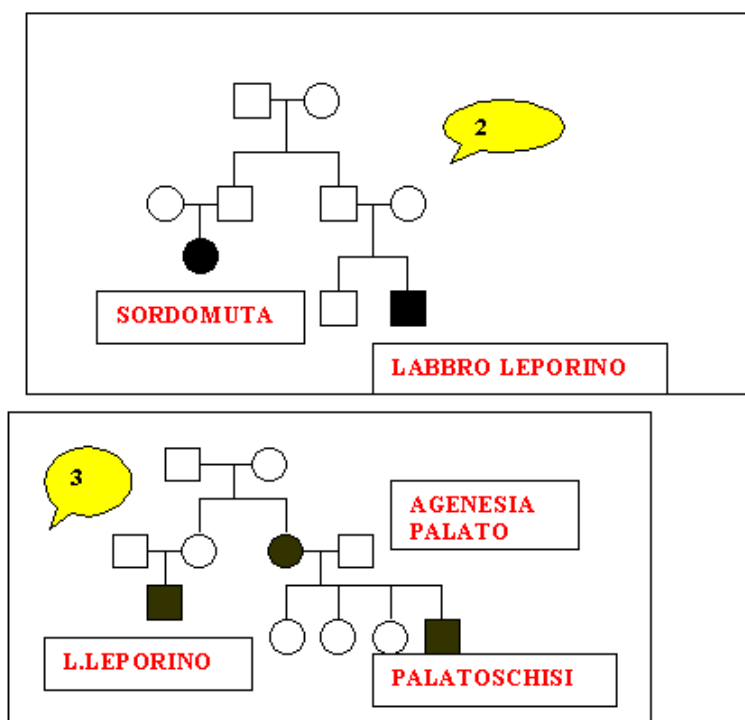


Figura 3. Albero genealogico.

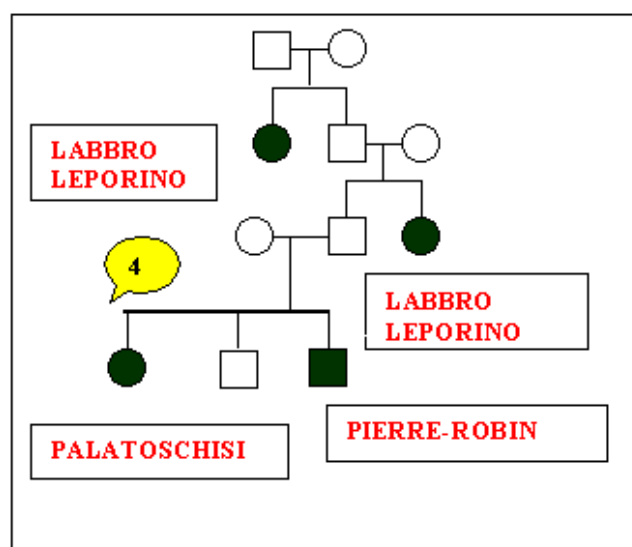


Figura 4. Albero genealogico.

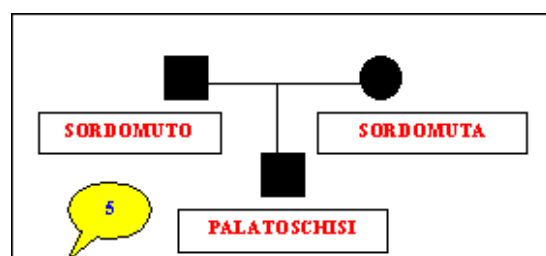


Figura 5. Albero genealogico.

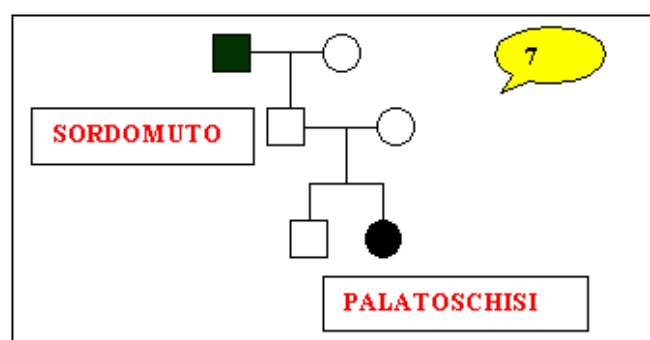


Figura 6. Albero genealogico.

Figura 7. Albero genealogico.

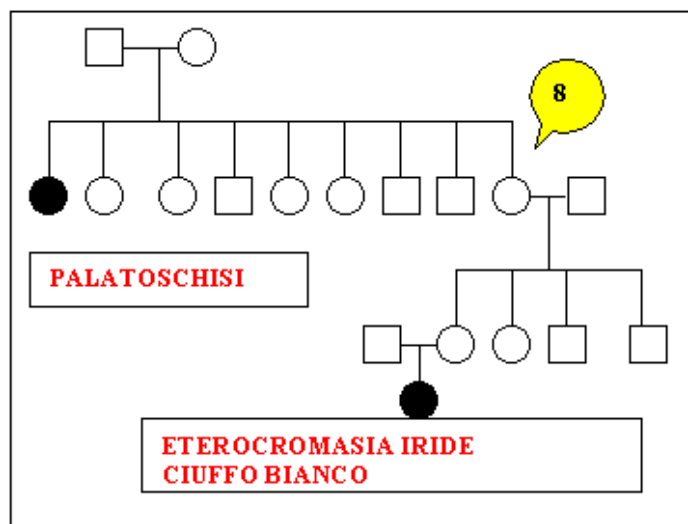


Figura 8. Albero genealogico.

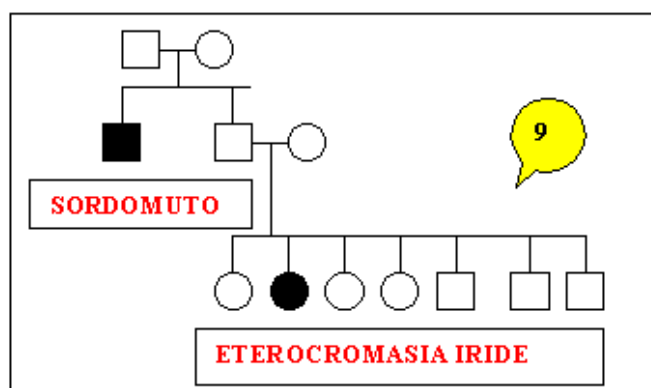


Figura 9. Albero genealogico.

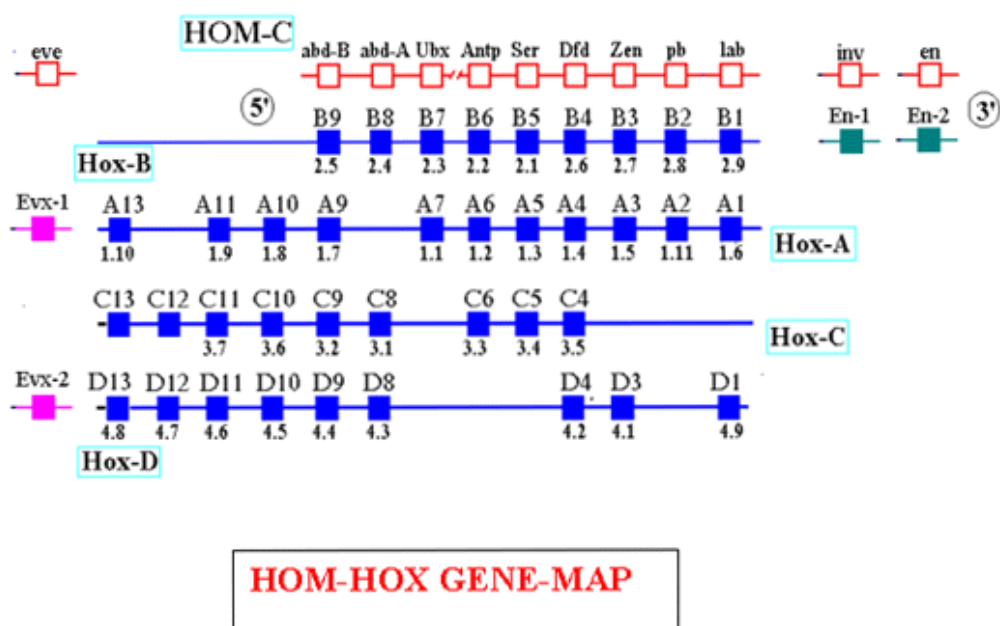


Figura 10. Albero genealogico.

CONCLUSIONI

Tutte queste manifestazioni possono raggrupparsi sotto il termine unico di sindrome del primo arco (McKenzie).

Si tratta d'anomalie di sviluppo delle ossa facciali da considerare come *manifestazioni diverse* di un unico errore di sviluppo.

Hovels riscontrò diversi gradi del processo evolutivo della malattia *dalla* semplice obliquità delle fessure oculari *fino alle* più gravi ipoplasie facciali.

- Sindrome di Treacher–Collins (disostosi mandibolo facciale)
- Sindrome di Pierre–Robin
- Deformità dell'orecchio esterno e medio
- Sordomutismo congenito
- Labbro leporino e palatoschisi
- Ipertelorismo
- Sordità congenita, ipertelorismo con ciuffo bianco, occhi di differente colore, ciglia bianche (sindrome di Waardenburg)

“L'origine di queste anomalie sembra dovuto ad un difetto di vascolarizzazione del primo arco in via di sviluppo. L'errore primitivo sta nella precoce involuzione dell'arteria della staffa. La gravità dell'anomalia che ne deriva dipende dalla velocità con la quale s'instaura un circolo collaterale. Tali anomalie si trasmettono con carattere dominante a penetranza variabile” (Schaffer).

Il difetto genetico (un gene *hox*) è responsabile della malformazione o assenza dell'arteria della staffa, mentre il circolo collaterale rende conto del grado di penetranza.

La penetranza esprime la relazione tra genotipo e fenotipo: quando la penetranza è completa, il 100% degli individui che portano un determinato genotipo mostrano lo stesso fenotipo.

Nella sindrome del primo arco la penetranza è incompleta in quanto solo una certa proporzione degli individui che portano un determinato genotipo manifesta il fenotipo corrispondente, mentre gli altri individui sono normali: **ad uno stesso genotipo corrisponde un fenotipo diverso.**

Questo spiega i salti di generazione che si traduce in un'irregolarità nella trasmissione verticale tipica dei caratteri o malattie autosomiche dominanti.

I geni *hox* fanno parte di un gruppo di geni altamente conservati che codificano –quando non mutati– per il *limite* dello sviluppo. I geni *hox* sono geni omeotici cioè geni mutanti il cui effetto sul fenotipo è l'omeosi in altre parole la trasformazione di singole strutture nelle sembianze di altre anteriori o posteriori rispetto alla normalità.

La mappa dei geni *Hox* è composta da quattro complessi A, B, C, D derivanti da due successive duplicazioni geniche di un cluster ancestrale, avvenute in due occasioni diverse.

In seguito a queste duplicazioni geni ubicati in complessi diversi ma in posizioni relativamente identiche sono più simili rispetto a geni localizzati nello stesso cluster: *geni paralogues*. Oltre l'omeosi i geni *hox* influenzano gli schemi di crescita: geni architetti.

“Essi provvedono alla modellizzazione del corpo e regolano la sequenza di formazione del capo e degli arti in senso cranio caudale e prossimo-distale.

Questo tipo d'osservazioni ci dice che le malformazioni suddette non sono dovute ad errori accidentali nell'embriogenesi ma a difetti geneticamente controllati.” (MeB dic. '97)

Bibliografia

- Schaffer AJ. “Sindrome del primo arco” in *Le Malattie Del Neonato*, Vol. II, pag. 807, Piccin, Padova, 1970.
- Panizon F. Novità in pediatria pratica 1996-1997. *Medico e Bambino* 10, 45, 1997.
- Jeffrey W. Innis. Ruolo dei geni *hox* nello sviluppo umano. *Current Opinion in Pediatrics*. Ed. Italiana 1, 1, 52, 1998.