



**AISIWH**

**PRESENTE E FUTURO**

**2013 – 2016**

**XII Congresso Nazionale A.I.Si.W.H.**

Campegalliano (Mo) 7-8-9 Giugno 2013

Si ringraziano i Relatori che hanno collaborato alla realizzazione di questo progetto

**Associazione Italiana sulla Sindrome di Wolf Hirschhorn**  
**Associazione di Volontariato**

Via Bologna, 65 62010 Montecosaro (Mc)

Tel./Fax. 0733/864275 C.F. 97216930152

E-mail: [segreteria.aisiwh@gmail.com](mailto:segreteria.aisiwh@gmail.com) Web : [www.aisiwh.it](http://www.aisiwh.it)

# **Geni candidati per epilessia, ritardo di crescita e caratteristiche facciali della WHS: stato della ricerca.**

**Prof.ssa Marcella Zollino,**  
Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica Sacro Cuore,  
Policlinico A.Gemelli, Roma

La sindrome di Wolf-Hirschhorn [WHS (MIM 194190)] è una condizione con ritardo psicomotorio/anomalie congenite multiple causata da una delezione parziale del braccio corto di un cromosoma 4.

Anche se la complessità dei segni clinici dipende dalla grandezza di delezione, variabile nei diversi individui, il fenotipo basale è definito dall'associazione di ritardo psicomotorio, grave ritardo di crescita, caratteristiche facciali tipiche e convulsioni. Tutti questi segni mappano in una regione molto ristretta in 4p16.3 di circa 300 kb, dove è stata individuata la regione critica per questa condizione, WHSCR-2.

Siamo insieme coinvolti da diversi anni nello studio della WHS, per la quale sono stati osservati il maggior numero di pazienti descritti finora (N: 92). I contributi scientifici sostanziali in questo campo sono:

- ridefinizione della regione critica, WHSCR-2;
- definizione di fattori genetici di variabilità fenotipica;
- delucidazione dei meccanismi di origine dei riarrangiamenti associati a WHS;
- definizione di una mappa fenotipica per i segni principali, soprattutto "epilessia" e "ritardo di crescita", che sono i fattori prognostici più significativi.

In particolare, lo stato recente della ricerca ha consentito di considerare i seguenti geni come geni patogenetici maggiori per i segni critici della condizione:

## **1) il gene *LETMI* come maggior gene candidato per epilessia.**

Il gene *LETMI* (OMIM 604407) è deletato nella totalità dei pazienti con WHS con fenotipo tipico. Codifica per una proteina della membrana mitocondriale interna che possiede due putativi domini *EF hands* leganti gli ioni calcio, coinvolta nello scambio mitocondriale  $K^+/H^+$  (KHE), essenziale per il mantenimento del potenziale di membrana mitocondriale.

In *S. Cerevisiae*, in *C. elegans* e in cellule HeLa delezioni dell'ortologo di *LETMI* causano anomalie morfologiche e funzionali dei mitocondri: rigonfiamento mitocondriale con frammentazione delle creste per aumento di ioni  $K^+$  all'interno della matrice mitocondriale, alterazioni nell'omeostasi degli elettroliti  $K^+/H^+$  e aumentata letalità cellulare.

La disponibilità di linee di mioblasti provenienti da tre individui con WHS, come nobilmente consentito da tre delle famiglie afferenti all'associazione, è stata cruciale per studiare la possibile connessione tra delezione di *LETMI*, funzionalità mitocondriale ed epilessia;

## **2) il gene *WHSC1* come maggiore gene candidato sia per il ritardo di crescita sia per le caratteristiche facciali.**

Già da nostri studi precedenti avevamo osservato che la perdita del solo gene *WHSC1* non basta a causare il fenotipo completo, riguardo al ritardo di crescita e alle caratteristiche facciali, ma che devono esserci altri geni in cooperazione.

Le attuali tecnologie di fine analisi genomica, e soprattutto la loro diffusa applicazione alla diagnosi del ritardo psicomotorio, vanno evidenziando delezioni parziali 4p "atipiche", che sono fonte di

importanti suggerimenti per la definizione delle regioni cromosomiche dove, a livello molecolare, possano essere indagati altri geni patogenetici.

Rispetto al precedente congresso scientifico promosso dall'associazione Aisiwh, i dati prodotti sono i seguenti.

**Gene *LETMI*.**

Gli studi funzionali a livello mitocondriale, condotti sotto la guida del Prof. Paolo Bernardi, hanno evidenziato delle differenze funzionali nei mitocondri dei pazienti, rispetto ai controlli, che tuttavia sono variabili in esperimenti differenti. L'ipotesi di relazione tra il gene *LETMI*, mitocondri e epilessia non è smentita da questi risultati, ma è indicativa di una verosimile cooperazione con altri geni.

Negli ultimi due anni si è compiuto un passo importante verso la ricerca di nuovi geni per l'epilessia, attraverso lo studio di fine correlazione genotipo-fenotipo di alcune delezioni atipiche, i cui verranno presentati e discussi in sede di convegno.

**Gene *WHSCI*.**

Nel corso degli ultimi due anni si è definito ulteriormente il ruolo del gene *WHSCI* nel ritardo di crescita e nel determinismo delle caratteristiche facciali, e si è ristretta la regione cromosomica per il ritardo di crescita.

I dati relativi alla nuova mappatura genetica dei segni tipici della WHS, al concetto di "regione critica" e al suggerimento delle regioni molecolari coinvolte sono oggetto di una pubblicazione scientifica che è in corso di pubblicazione.

# **Aspetti Neuropsichiatrici della WHS con particolare riguardo alle crisi epilettiche**

**Dr. Agatino Battaglia**

Istituto Scientifico Stella Maris per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e  
dell'Adolescenza Calambrone, Pisa

Crisi convulsive e/o epilessia associate a disabilità intellettiva costituiscono due aspetti clinici molto importanti della sindrome di Wolf-Hirschhorn.

Il deficit di sviluppo psicomotorio è generalmente medio-grave: la maggior parte dei bambini non acquisisce il controllo sfinterico; non è in grado di alimentarsi o vestirsi autonomamente; circa il 50% deambula sia autonomamente che con aiuto. Il deficit intellettivo è medio-grave.

Il linguaggio espressivo è limitato a suoni gutturali o bisillabici, tranne che in alcuni bambini in grado di formulare brevi frasi semplici.

Il profilo cognitivo mostra alcuni punti di forza nel ragionamento verbale e quantitativo.

I profili del comportamento adattivo mostrano punti di forza nella sfera della socializzazione.

Riduzione del tono muscolare è presente in più del 75% dei bambini.

L'epilessia è presente in circa il 93% dei bambini, con esordio entro i primi 3 anni di vita.

Le crisi epilettiche possono essere di vario tipo e, generalmente, sono scatenate da febbre anche di lieve entità.

Crisi a tipo assenze atipiche si verificano in un terzo dei bambini in età compresa tra 1 e 6 anni, e sono accompagnate da lievi mioclonie coinvolgenti le palpebre e le mani.

Caratteristiche anomalie elettroencefalografiche si osservano nel 90% dei bambini e adolescenti con la WHS.

Nella WHS, l'epilessia ha una buona prognosi, sebbene, durante i primi anni di vita, costituisca un problema clinico serio.

# **Transizione dall'età pediatrica all'età adulta**

**Dr. Angelo Selicorni**

U.O.S. Genetica Clinica Pediatrica  
Clinica Pediatrica Università Milano Bicocca  
Fondazione MBBM  
A.O S Gerardo Monza

**Dr. Giuseppe Zampino**

Centro di Riferimento per le Malattie Rare e Congenite  
Dipartimento di Scienze Pediatriche Medico-Chirurgiche e  
Neuroscienze dello Sviluppo  
Policlinico Universitario "A.Gemelli"-Roma

# **Protezione giuridica e dopo di noi: Trust ed Amministrazione di sostegno**

**Dr. Giuseppe Reale**  
Collaboratore Notaio Pelle Torino

Gent.mi lettori cercherò di rappresentarvi il progetto relativo alla costituzione del Trust e degli atti collegati a tutela degli interessi della vostra famiglia.

Direi che questo è un testo base su cui potete riflettere e porre domande e questioni da chiarire. Si tratta di un progetto composito che merita di essere valutato con attenzione e rigore essendo inerente alla vita del Vostro intero nucleo familiare.

Il trust è istituito di diritto anglosassone e la sua funzione è quella di segregare un determinato patrimonio con la finalità di imprimere allo stesso una specifica finalità e quindi di vincolarlo alle indicazioni vostre che andate a costituirlo nell'interesse di tutti i componenti del nucleo familiare.

In altri termini voi andrete a determinare come utilizzare un certo patrimonio (denaro, titoli o diverse forme di investimento finanziario, immobili o altri beni suscettibili di valutazione economica) nell'interesse della cura ed assistenza secondo i vostri desideri e la vostra volontà, senza che nessuno possa in alcun modo interferire sulle scelte fatte da voi in un momento di piena autonomia decisionale e questo anche nel caso in cui la vostra capacità ed autonomia si vedesse ridotta.

Oggi il fenomeno di famiglie con figli che necessitano di protezione personale e patrimoniale sta crescendo. I genitori vanno in là negli anni e si pongono la questione di veder garantite le necessità di assistenza loro e del figlio con ridotte autonomie, sottoposto o meno a regime di protezione giuridica (amministrazione di sostegno, inabilitazione, interdizione).

Il Trust può comunque anche essere fatto in situazioni diverse, non necessariamente devono già essere presenti soggetti che necessitano di protezione giuridica.

Tre aspetti vanno presi in considerazione:

- 1) la costituzione del trust
- 2) l'atto di designazione dell'amministratore di sostegno per sé da parte dei genitori, per l'eventualità della loro futura incapacità o ridotta autonomia;
- 3) il testamento di entrambi i genitori diretto ad attribuire i beni in trust che non sono stati destinati in vita in tal senso.

Primo aspetto: la costituzione del trust.

La figura del trust prevede tre figure:

- a) il trustee o amministratore/gestore del patrimonio disposto in trust, che non diviene proprietario dei beni o del patrimonio disposto, ma che li amministra rispettando le finalità di coloro che lo hanno costituito, in questo caso voi. Il vostro sforzo in via preliminare sarebbe quello di stabilire le direttive da dare a chi amministrerà il patrimonio, nei dettagli che vi indico appresso. Il trustee/amministratore è normalmente una persona fisica proprio per la elasticità e dinamicità dell'attività che deve svolgere, è preferibile che non sia un ente o una banca, perché non strutturati per un intervento di cura assistenza e rispetto di una gestione funzionale ai bisogni della persona. La banca può limitarsi alla gestione finanziaria per i capitali investiti in formule finanziarie, da verificare soprattutto in questo momento storico in cui le banche tendono a fornire prodotti il cui costo e le commissioni assorbono il rendimento, se non addirittura non si prospettano a rischio capitale;

- b) il controllore, può essere una persona fisica o un ente (la costituenda fondazione, che spero a breve prenda vita o un'associazione). La sua funzione è quella non solo di verificare la corretta amministrazione finanziaria, ma di verificare se sono rispettate le finalità che i disponenti, voi, hanno impresso al patrimonio vincolato in trust;
- c) infine i beneficiari, voi famiglia, i quali godono degli effetti dell'amministrazione del patrimonio. L'intero nucleo diviene beneficiario primario del trust ed in via successiva solo dopo la vita dei beneficiari tutti è possibile fare la previsione della devoluzione di quanto eventualmente residuasse del patrimonio alla Fondazione per l'intervento a favore di persone con ridotte autonomie, sempre secondo le Vostre indicazioni. La Fondazione o qualsiasi soggetto terzo di vostro interesse.

La parte delicata su cui è necessario un Vostro preciso apporto è quella relativa alle linee guida e prescrizioni sull'utilizzo del patrimonio costituito in Trust. Voi dovrete con precisione indicare quali sono i vostri interessi e volontà che dovranno essere soddisfatti nella gestione patrimoniale quindi: luogo di vita abituale (casa o struttura indicando di questa caratteristiche o addirittura già individuandola), tipo di assistenza, luogo di vacanza, passioni ed interessi, pratiche religiose, attività abituali quali viaggi, incontri ecc.....e così le indicazioni per il figlio o soggetto fragile già presente in famiglia, per far sì che il gestore possa intervenire ed utilizzare il patrimonio in modo preciso ed aderente alle vostre volontà. Tali indicazioni sono essenziali perché anche in caso di sottoposizione vostra ad amministrazione di sostegno, nessuno potrebbe impedire o ridurre l'utilizzo delle Vostre sostanze economiche in ragione dei desideri e delle volontà espressi. L'amministratore di sostegno ed il Giudice tutelare non potrebbero far altro che esercitare un controllo, ma non impedire il rispetto delle vostre volontà chiaramente espresse nel trust. Questo è di estrema garanzia e tutela delle vostre intenzioni e del vostro programma di vita.

Vi porto l'esempio di una anziana donna che è stata sottoposta ad amministrazione di sostegno e poi condotta durante il periodo estivo in casa di riposo contro la sua volontà. Ormai da due anni in struttura, chiede di far ritorno a casa propria ed il giudice lo impedisce, ritenendo che la ristrutturazione di casa non è conveniente, perché la signora ha 84 anni e quindi con ridotte prospettive di vita: ma la signora spenderebbe del suo patrimonio, perché impedirglielo?..... due anni di battaglie, ora in corte d'appello, tutto per permettere alla stessa di fare ciò che desiderava con il suo patrimonio e non altro. Con il trust questo è evitabile.

Unitamente all'atto di Trust verrebbero disposti due atti di designazione di amministrazione di sostegno, uno per ognuno dei due coniugi in cui ognuno indica l'eventuale amministratore di sostegno per l'ipotesi in cui versasse in condizioni di perdita di autonomie, dando direttive precise che possano confermare ed essere aderenti al contenuto del trust, questo per avere certezza che non vi siano contrasti tra la misura di protezione e l'attività del trustee/amministratore.

A seguire un testamento per ognuno in cui disporre dei beni non inseriti in vita nel trust evitando gestioni separate rispetto al trust di parte del patrimonio e ciò nell'interesse di chi del nucleo familiare sarà più longevo.

L'atto di dotazione del trust può vedere il trasferimento di beni immobili o diritti reali come anche la sola nuda proprietà, di denaro o altri beni. Il trust può essere dotato nel tempo e poi in via finale con il testamento.

E' necessario prevedere un compenso per il gestore del trust che in considerazione della complessità del caso può variare da euro 5 mila ad euro 12 mila annui.

Ritengo che non si possa organizzare un Trust senza aver valutato con attenzione ogni aspetto, per questo è importante un colloquio personalizzato.

Un caro saluto disponibile a costruire insieme a Voi tutto il progetto e la programmazione di gestione in modo funzionale ai vostri bisogni, desideri ed aspirazioni di vita. Possiamo poi prendere in considerazione gli aspetti fiscali ed i costi dei singoli atti.