

# La Genetica della sindrome di Wolf-Hirschhorn



**XI Convegno AISIWH**

**Genova 17-19 Giugno 2011**

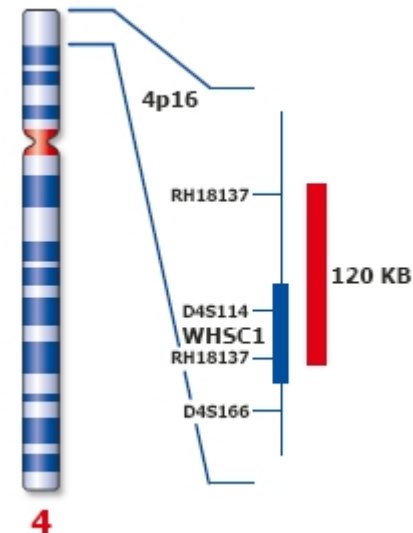
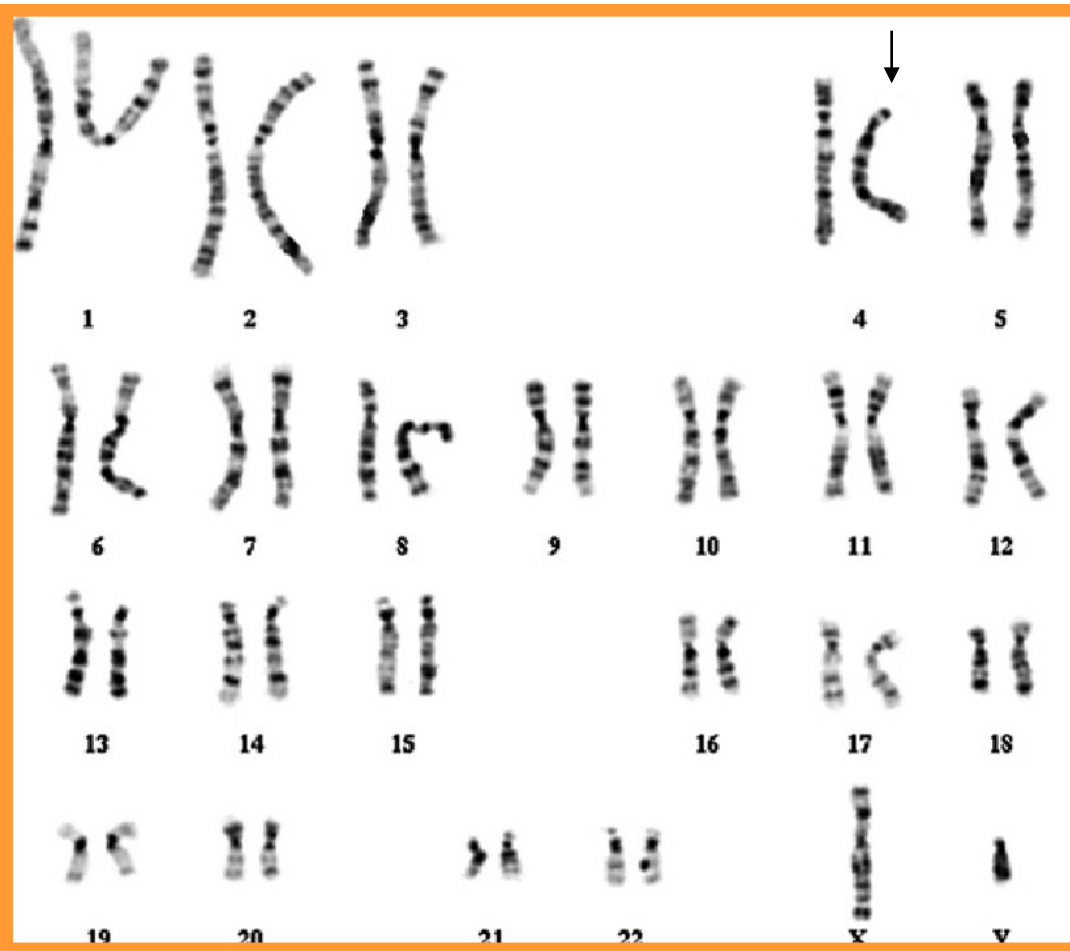
**Maja Di Rocco  
Istituto  
Gaslini, Genova**



# L'alterazione genetica della sindrome di Wolf Hirschhorn è nota da molti anni

- Cooper H, Hirschhorn K. Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion .  
*Mammalian Chrom Nws* 1961; 4: 14.
- Wolf et al. and Hirschhorn et al.,  
*Humangenetik*, 1965

# Delezione della regione distale del braccio corto del cromosoma 4



# Quale è la causa della delezione?

La delezione può essere “pura” cioè non essere associata ad altre alterazioni citogenetiche

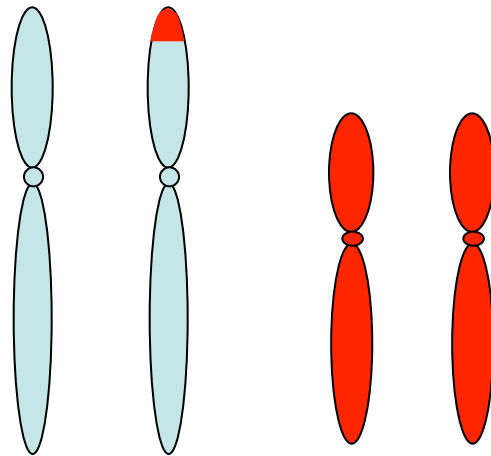
La delezione pura è presente nella maggioranza delle persone con WHS



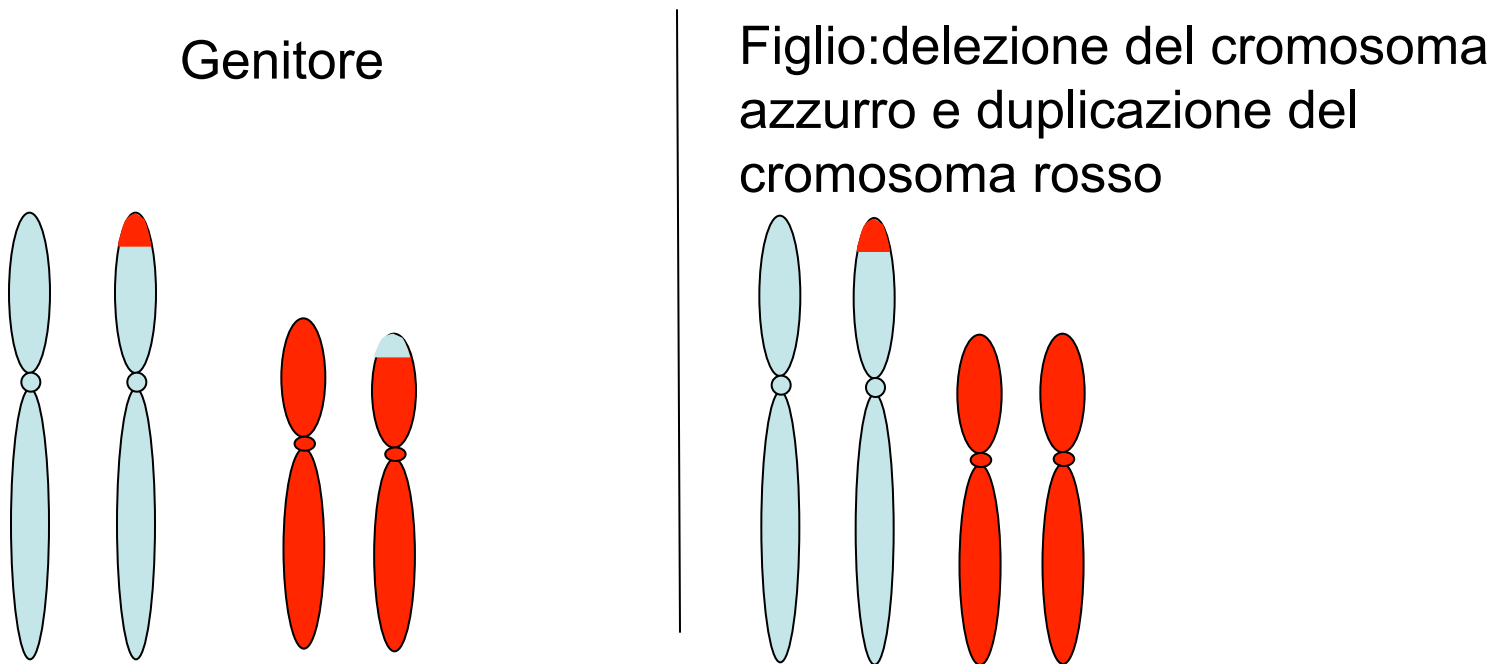
In questi casi la delezione è “de novo”, cioè non ereditata

La delezione può essere associata ad altre alterazioni citogenetiche ( cromosoma 4 ad anello, mosaicismo 4p- etc , traslocazioni sbilanciate)

Delezione del cromosoma azzurro e duplicazione del cromosoma rosso (trisomia parziale)



- La traslocazione sbilanciata può essere de novo
- La traslocazione sbilanciata può essere riferita ad una traslocazione bilanciata presente in un genitore

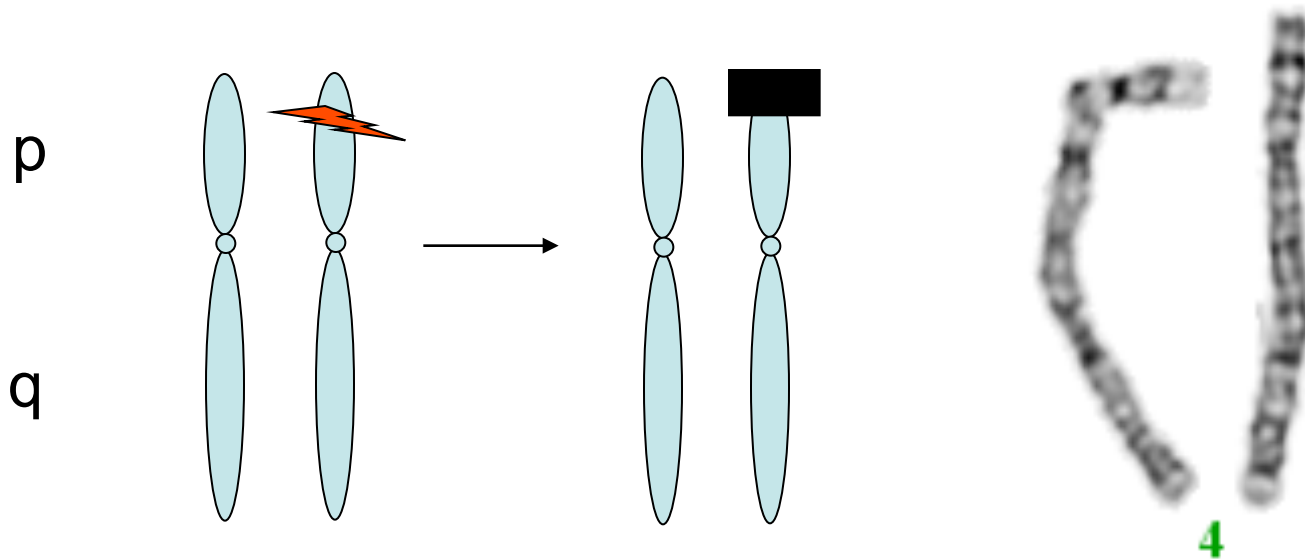


**TABLE IV. 4p De Novo Rearrangements in 54 Patients Studied With all Telomeres and/or Locus-Specific FISH, and/or a-CGH**

Type of the rearrangement (Tot 54)	No.	%
Isolated deletions	38	70
Unbalanced translocations	12	22
t(4p;8p) (7)		
t(4p;7p)		
t(4p;11p)		
t(4p;12p)		
t(4p;20q)		
t(4p;Dp/Gp)		
Dup/del 4p	3	6
der(4)(4qter → q32::4p15.3 → qter)	1	2

# La delezione può essere messa in evidenza con diverse tecniche

- **(1) Citogenetica** (esame cromosomico) (~50-60% dei casi)

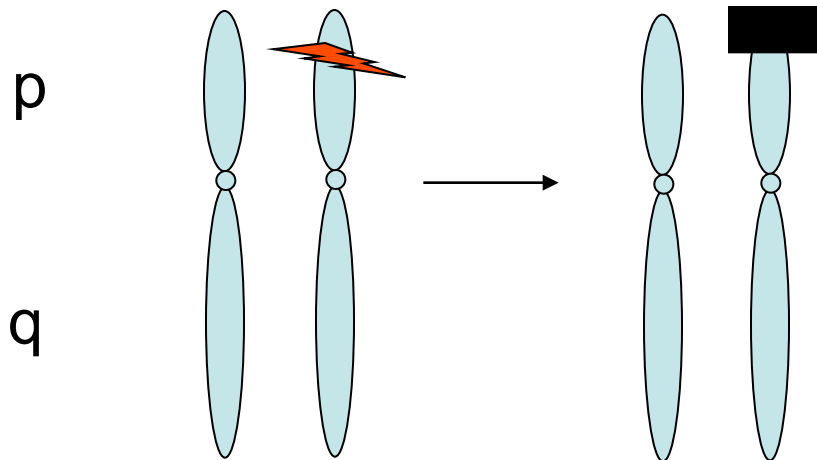


La delezione in questi casi ha dimensioni di più di 4 Megabasi (Mb)



## La delezione può essere messa in evidenza con diverse tecniche

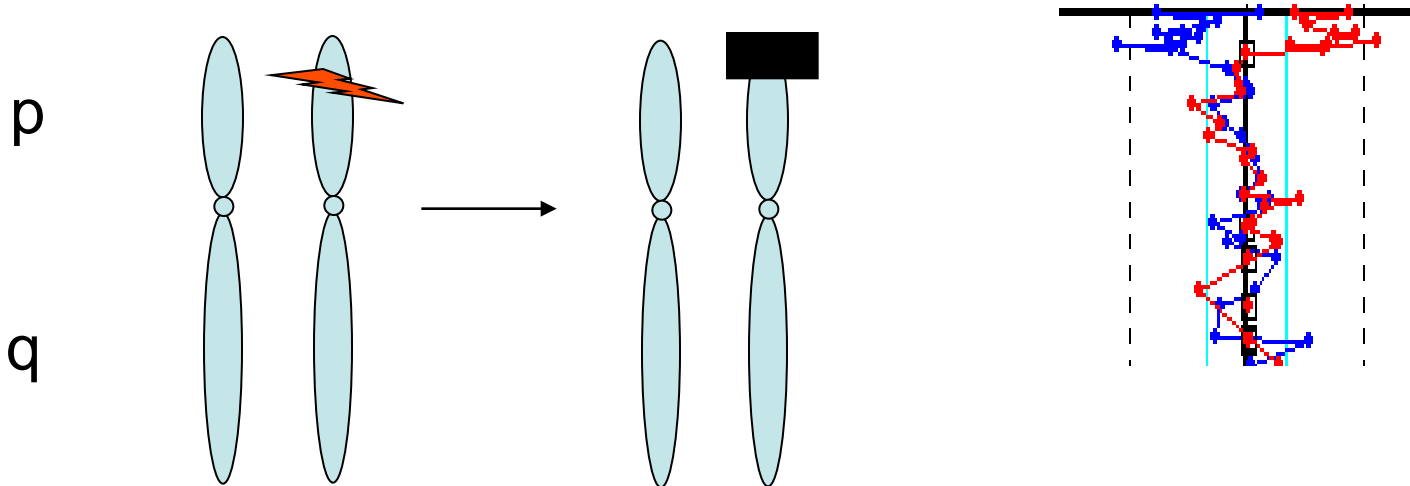
- **(2) FISH** , usando probe per la regione critica WHS o probe subtelomerico




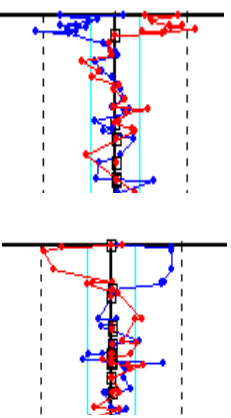
La delezione che si identifica con la FISH può essere anche di dimensioni minori :2-4 megabasi (Mb)

# La delezione può essere messa in evidenza con diverse tecniche

- (3) Array CGH

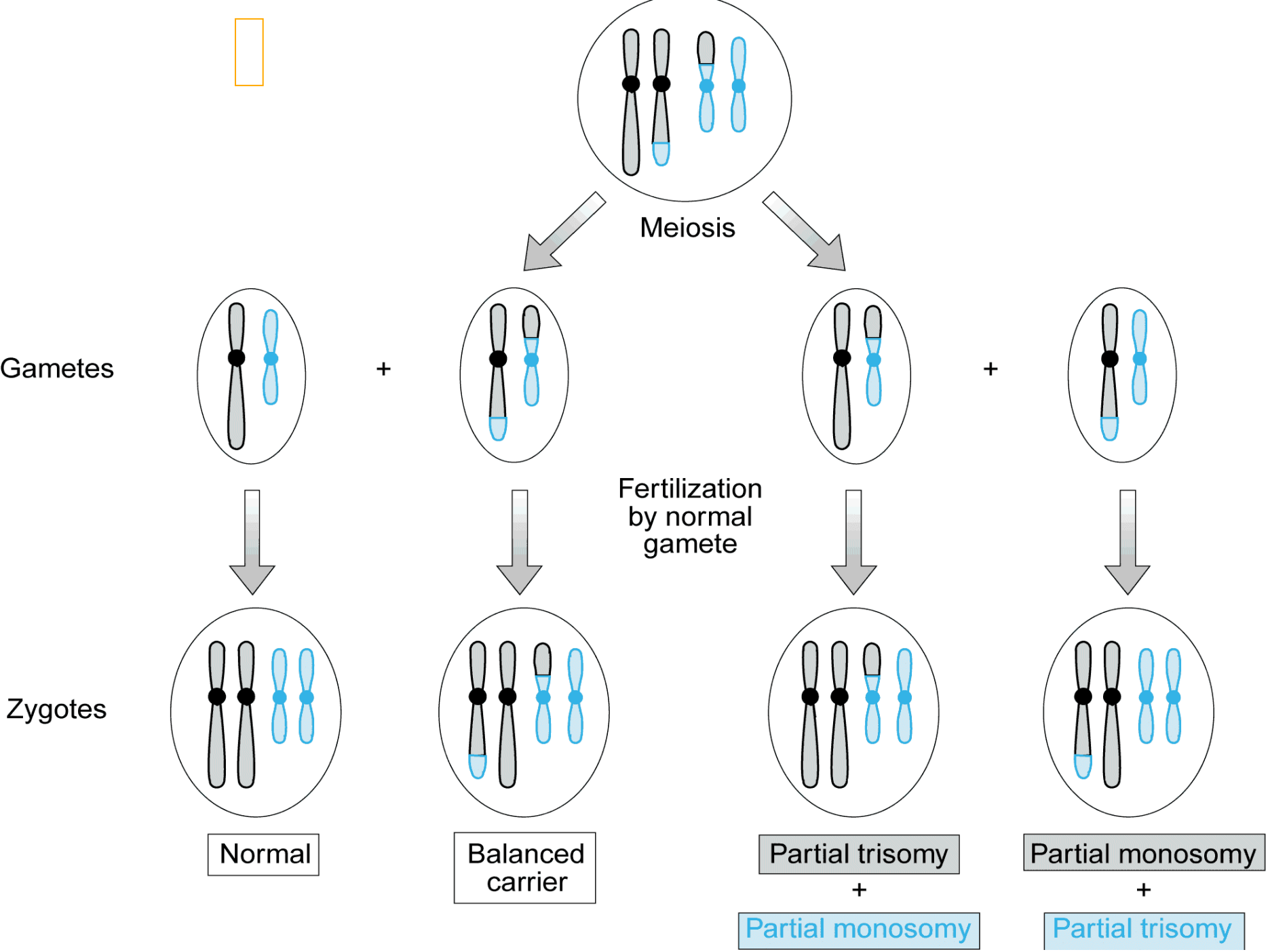


# Se anche la diagnosi è stata fatta con altra tecnica array CGH è necessario per caratterizzare il riarrangiamento genomico

	Citogenetica	FISH	Array CGH	
	 <p>4</p>	<p>Probe WHS</p> <p>Probe Sub-telomeric</p>	 <p>Delezione 4p 3.5-4.5 Mb</p> <p>Duplicazione 7p 6-7 Mb</p>	<p><b>Array CGH definisce il riarrangiamento genomico e le dimensioni della delezione e della duplicazione</b></p> <p><b>Array CGH non identifica traslocazioni sbilanciate in caso di cromosoma acrocentrico</b></p>

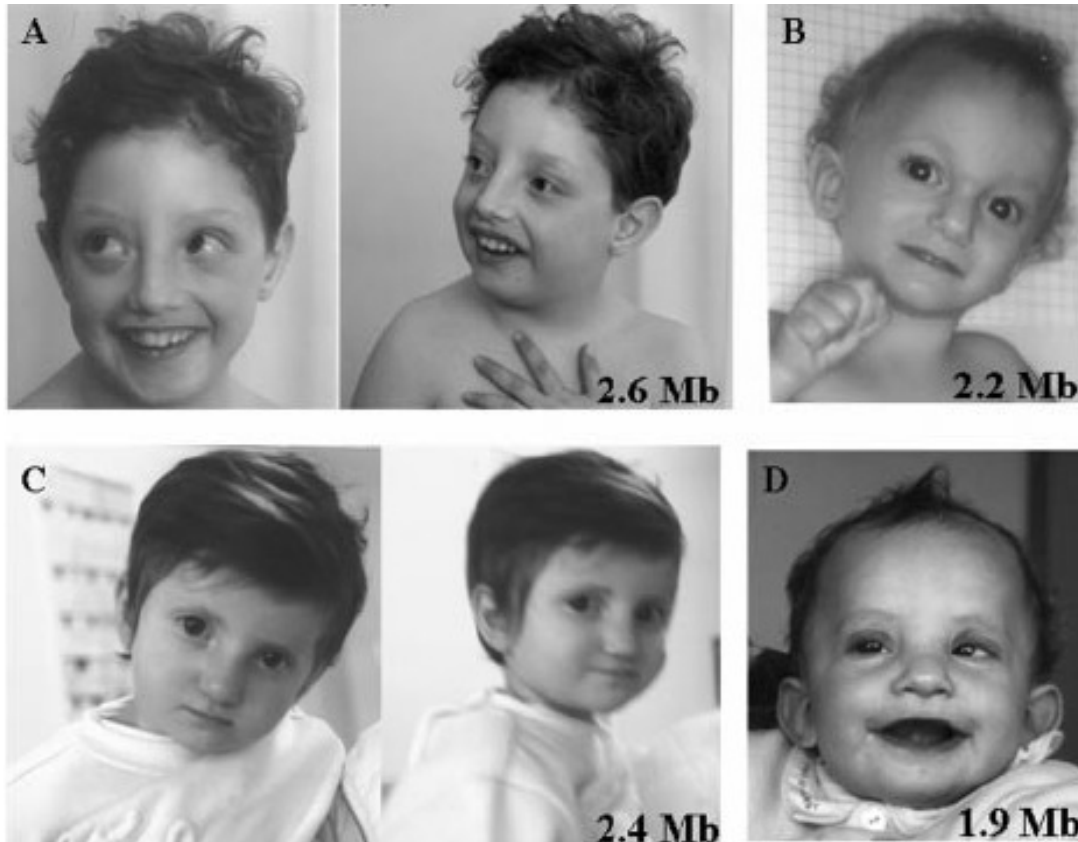
# Rischio di ricorrenza nei genitori

- Delezione “de novo” → rischio di ricorrenza inconsistente
- Traslocazione sbilanciata → rischio dipende dalla dimostrazione o meno di una traslocazione in un genitore
- E' possibile la diagnosi prenatale nei casi a rischio



# La grandezza della delezione determina la gravità del quadro clinico?

Ritardo mentale modesto  
Assenza di malformazioni d'organo



**TABLE I. Clinical Signs Associated With Deletions <3.5 Mb (Our Patients: 14; Literature Patients: 36)**

	No.	%
Typical facial dysmorphisms	50/50	100
Mild/moderate mental retardation	31/41	76
Severe mental retardation	10/41	24
Seizures	47/49	96
Prenatal growth delay	25/26	96
Postnatal growth delay	43/50	86
Microcephaly	44/47	94
Hypotonia	17/19	89
Congenital heart defects	1/47	2
Cleft lip/palate	4/49	8
Ocular colobomas	0/29	0
Hypospadias	6/10	60
Renal abnormalities	1/42	2
Skeletal anomalies	8/29	28

Gandelman et al. [1992], Johnson et al. [1994], Clemens et al. [1996], Lindeman-Kusse et al. [1996], Fang et al. [1997], Partington et al. [1997], Wieczorek et al. [2000a], Maas et al. [2007], South et al. [2008a], Zollino et al. [Zollino et al., 2000, Zollino et al., 2003, Zollino et al., 2004, Zollino et al., 2007].

# La grandezza della delezione determina la gravità del quadro clinico?

Quadro clinico  
“classico” con  
più severo  
ritardo  
psicomotorio e  
patologia  
d’organo



Delezioni 5-18 Mb

Zollino Am J Med Genet 2008



**TABLE II. Clinical Signs Associated With 4p Deletions of an Average Size Between 5 and 18 Mb (Our Patients: 48; Literature Patients: 58)**

	No.	%
Typical facial dysmorphisms	106/106	100
Mild/moderate mental retardation	9/37	24
Severe mental retardation	28/37	76
Seizures <sup>a</sup>	61/76	80
Prenatal growth delay	26/31	84
Postnatal growth delay	79/87	91
Microcephaly	72/76	95
Hypotonia	39/43	91
Congenital heart defects	54/103	52
Cleft lip/palate	25/102	25
Ocular coloboma	30/101	30
Hypospadias	12/29	41
Renal abnormalities	31/83	37
Skeletal anomalies	23/58	37

Battaglia et al. [1999], Wiczorek et al. [2000a], South et al. [2008a], Maas et al. [2007], Zollino et al. [Zollino et al., 2000, Zollino et al., 2004, Zollino et al., 2007].

<sup>a</sup>EEG is not specified in several cases with apparently no seizures.

# La grandezza della delezione determina la gravità del quadro clinico?



**Delezioni 22-25 Mb**

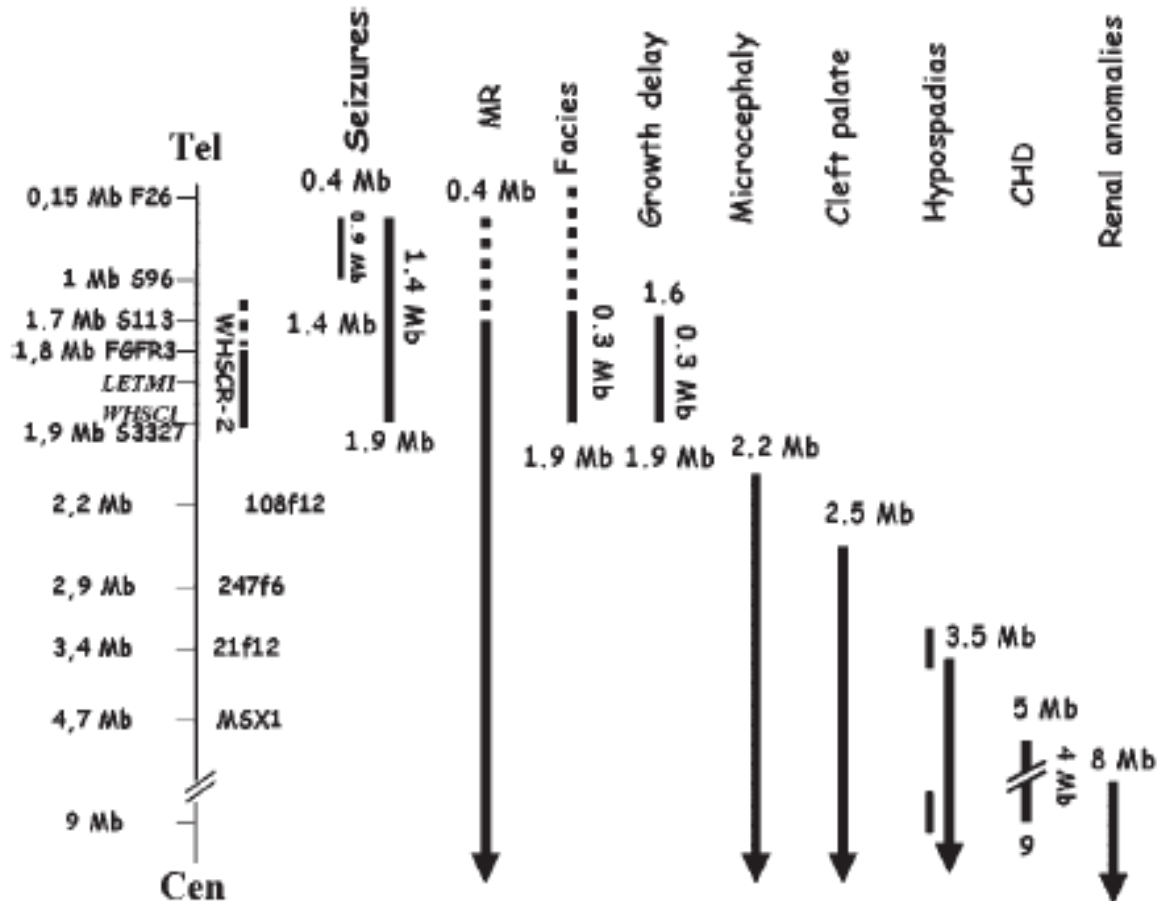


**TABLE III. Clinical Signs Associated With Deletions >22–25 Mb  
(Our Patients: 4; Literature Patients: 6)**

	No.	%
Typical facial dysmorphisms, not consistent with WHS	10/10	100
Mild/moderate mental retardation	0/5	0
Severe mental retardation with absent speech and walking	5/5	100
Seizures	9/10	90
Prenatal growth delay	8/8	100
Postnatal growth delay	7/9	78
Microcephaly	9/9	100
Hypotonia	7/7	100
Congenital heart defects	7/10	70
Cleft lip/palate	4/9	44
Ocular defects (coloboma)	8/10	80
Hypospadias	3/8	38
Renal abnormalities	6/16	38
Skeletal anomalies	6/18	33
Psychotic behavior	2/4	50

Wieczorek et al. [2000a], Maas et al. [2007], South et al. [2008a], Zollino et al. [Zollino et al., 2000, Zollino et al., 2007].

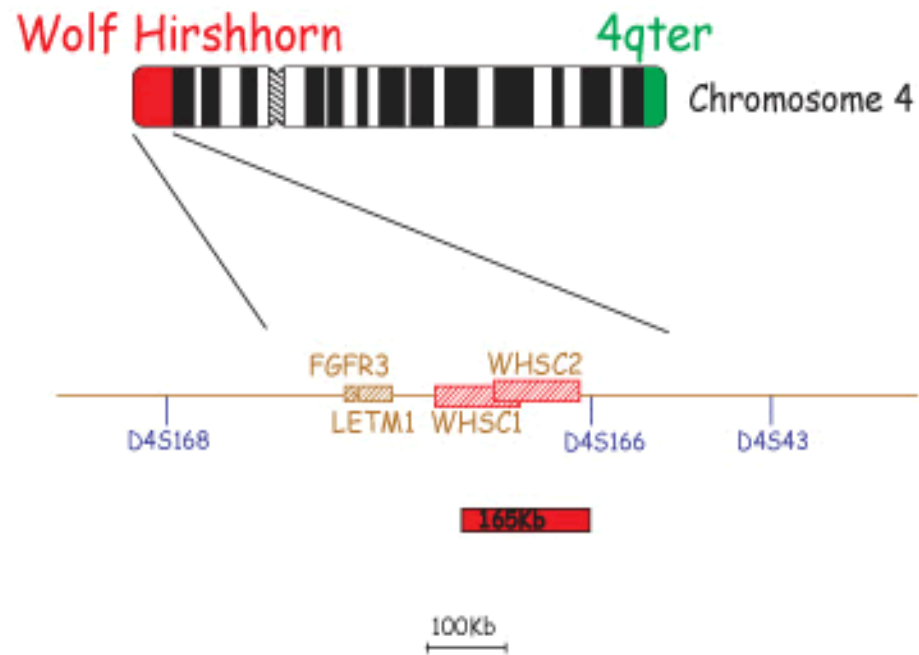
# La presenza di sintomi può essere correlata alla delezione?



# **Le persone con traslocazione sbilanciata hanno gli stessi sintomi di coloro che presentano delezione pura ?**

- In caso di traslocazione sbilanciata il quadro clinico può essere più grave di quanto ci si potrebbe aspettare dalle dimensioni della delezione

# Patogenesi di WHS



**Grazie dell' attenzione !**