

# Percorso genetico per il riconoscimento delle anomalie dello scheletro

dr. Aniello Di Meglio – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# Le anomalie scheletriche

- Il riconoscimento delle anomalie congenite dello scheletro rappresenta un tema estremamente affascinante, ma al tempo stesso difficile per il ricercatore che esegue la diagnostica prenatale ultrasonografica.
- Le difficoltà derivano da vari fattori che sono rappresentati:



# Le anomalie scheletriche

- da un lato dall'enorme numero di anomalie scheletriche presenti (oltre 400 ne sono state finora catalogate)
- dalla evolutività di numerose anomalie che pur essendo congenite si rendono manifeste il più delle volte nel secondo o nel terzo trimestre, o a distanza di molti mesi o anni dalla nascita
- dalla difficoltà di catalogarle secondo dei criteri certi in quanto i vari tentativi finora fatti risultano tutti imprecisi dal momento che l'unica classificazione valida è quella "genetica molecolare". Ma anche qui la suddivisione in gruppi di malattie che riconoscono un comune "locus genico", ma che hanno spesso un fenotipo profondamente diverso, non aiuta la diagnosi prenatale.



# Le anomalie scheletriche

- Per poter comunque classificare le varie displasie ossee congenite ricorreremo ad un criterio inusuale classificando le anomalie attraverso il “***segno caratteristico***” che rappresenterà il metodo didattico per permettere al discente di cercare di giungere al sospetto diagnostico che poi sarà integrato, ove possibile, dalla diagnosi genetica, ma soprattutto verrà catalogata dopo la nascita attraverso altre indagini che non possono essere eseguite in utero come l’indagine radiografica, fotografica, ecc.



# Le anomalie scheletriche

- L'incidenza delle malformazioni connatali è di circa il 2-3% dei nati, e circa il 25% di tali anomalie riguarda l'apparato scheletrico.



# Le anomalie scheletriche

- Tratterò delle anomalie delle ossa lunghe ed in parte delle strutture acromeliche e delle patologie delle articolazioni connatali indicando un percorso diagnostico fatto da interrogativi cui debba rispondere l'ecografista.



# Le anomalie scheletriche

- Lo studio ecografico dello scheletro fetale è eseguibile agevolmente dalla 13<sup>a</sup> alla 30<sup>a</sup> settimana, mentre è difficile in un'epoca precedente ed è progressivamente sempre più difficoltoso dopo la 31<sup>a</sup>.



# Le anomalie scheletriche

- Esso è composto di diversi momenti rappresentati da:
- la visualizzazione dei quattro arti;
- la valutazione biometrica delle ossa lunghe;
- il grado di ossificazione di tutte le strutture scheletriche.
- La morfologia delle ossa lunghe.
- eventuali presenza di anomalie associate scheletriche ed extrascheletriche.





# Le anomalie scheletriche

- Per tale motivo riteniamo utile seguire un protocollo fatto da tanti quesiti rispondendo a quali è possibile individuare l'anomalia scheletrica presente.



# Le anomalie scheletriche

- **QUESITO: “Sono presenti i 4 arti?”**
- Questo quesito riguarda tutti i segmenti dei quattro arti; deve essere studiato il tratto rizomelico o prossimale (femore ed omero), il tratto mesomelico o intermedio (tibia - perone e radio - ulna) ed il tratto acromelico o distale (piede e mano).



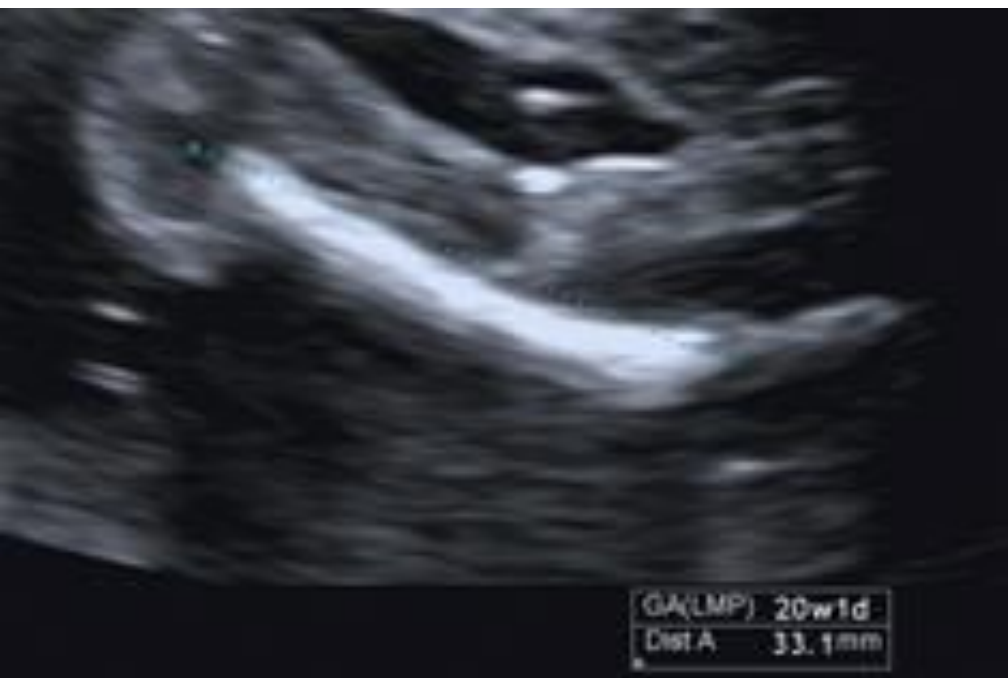
# Ectromelia

- La patologia può interessare un intero arto definendo l'amelia, ovvero interessare più arti quali la diamelia, la triamelia o la tetraamelia. Questi difetti sono di facile riconoscimento.
- La patologia può interessare il segmento rizomelico e mesomelico con un segmento acromelico attaccato al tronco; questa è definita focomelia.
- Può interessare il tratto rizomelico determinando una agenesia dell'omero o del femore.
- La patologia può interessare il segmento mesomelico ed acromelico con regolare segmento rizomelico; questa è definita emimelia.
- La patologia può riguardare il solo segmento acromelico definendo l'acheiria e/o l'apodia.
- Vi può essere un solo arto inferiore in sede mediana che definisce la sirenomelia.



# Diamelia



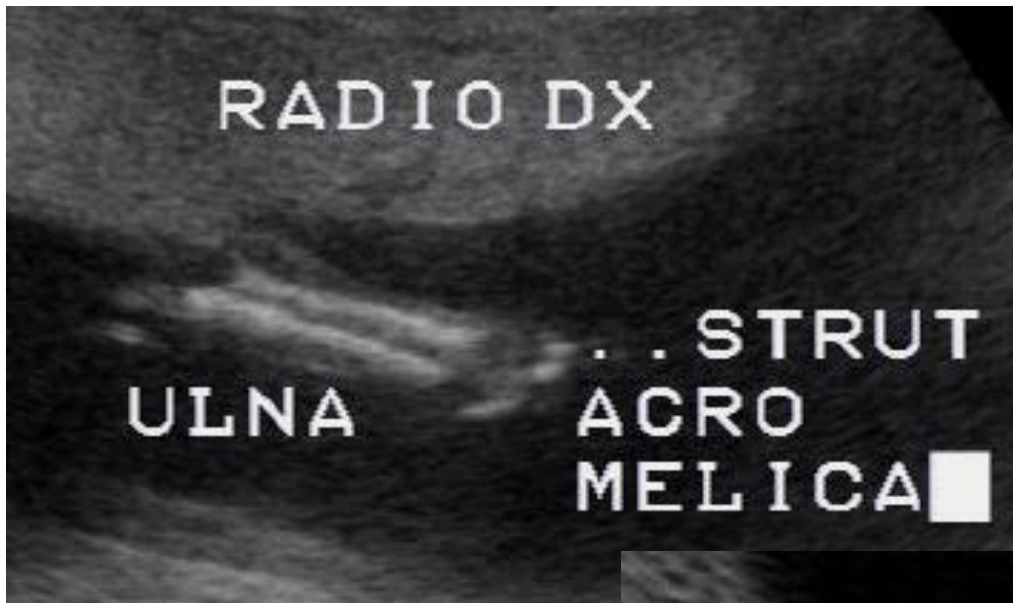


# Emimelia

- L' emimelia può essere trasversa o longitudinale. Per emimelia trasversa si intende la mancanza del segmento osseo distale, che più frequentemente è monolaterale e riguarda l'arto superiore, ed in rapporto all'interessamento può mancare solo la struttura distale acromelica con presenza di uno o più raggi digitali (oligodattilia fino alla adattilia) ovvero mancare tutta la struttura acromelica (acheiria se è interessata la mano) , o apodia (se è interessato il piede); se l'emimelia trasversa interessa la struttura mesomelica vi sarà parte o nulla delle ossa antibrachiali.



# Acheiria Apodia



# Emimelia longitudinale

- L'emimelia longitudinale è l'assenza di una delle ossa antibrachiali (radio o ulna, tibia o fibula) con relativa alterazione della struttura acromelica con oligodattilia e quasi sempre alterazione del normale asse (mano torta o piede torto).





# Emimelia e sindromi genetiche

- Vi sono numerose sindromi in cui può essere presente una emimelia longitudinale, tra le quali trisomia 18, sindrome di Fanconi, Tar, Cornelia de Lange, fibrocondrogenesi, displasia campomelica, e tante altre.
- Nell' emimelia longitudinale può essere completamente assente l'osso lungo o osservarsene un frammento più o meno esteso.



# Emimelia longitudinale

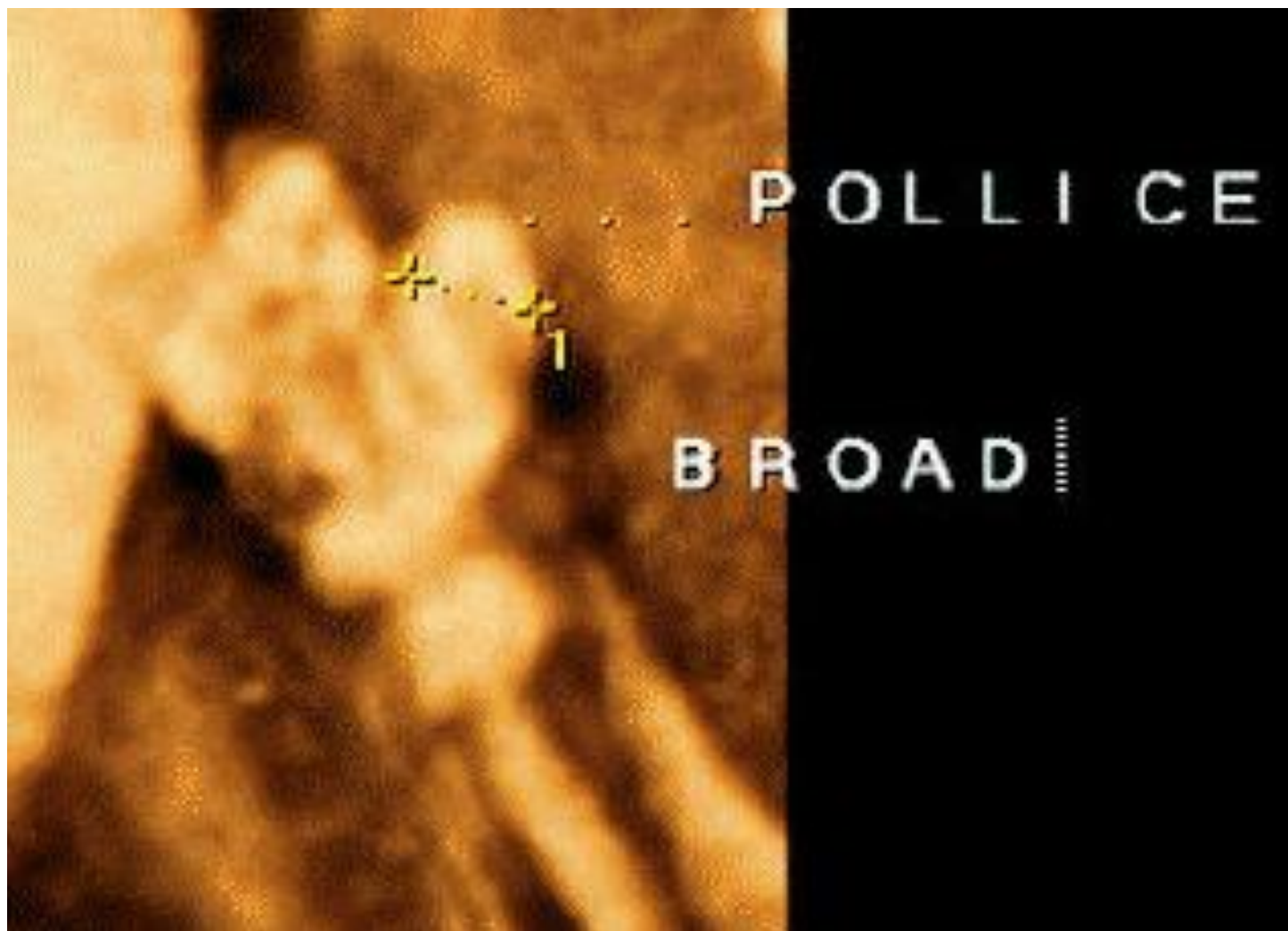


# Oligodattilia e Polidattilia

- L'oligodattilia è difficilissima da riconoscere se è isolata, così come non è facile da riconoscere una polidattilia se non vi sono anomalie associate che ne indicano la frequente associazione ( trisomia 13, sindrome di Eliis Van Creveld, Meckel Gruber, ecc).







Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# La biometria delle ossa lunghe

- **QUESITO: “Vanno eseguite le biometrie di tutte le ossa lunghe?”**



Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# La biometria

- In realtà si definisce affetto da ridotta biometria solo se il valore biometrico della diafisi (che è la parte ossificata che misuriamo) è uguale o inferiore al 3° percentile, ma invero una volta che si è escluso che la ridotta biometria dipenda da una gravissima insufficienza placentare o da un grossolano errore di epoca, vanno considerati a rischio anche valori intorno al 10-15° percentile ed andrà seguito un attento protocollo di studio su cui mi soffermerò dopo.



# I nanismi

- Stabilito che sia severo, ovvero quando la biometria è uguale o inferiore al 3° percentile, andrà fatta una successiva suddivisione in micromelico, rizomelico, mesomelico. Si definisce micromelico quel nanismo in cui tutte le ossa lunghe sono uguali o inferiori al 3° percentile, rizomelico se la riduzione biometrica predilige in severità i tratti rizomelici; mentre per mesomelico se la riduzione biometrica predilige il tratto intermedio.
- Quelle micromeliche sono quasi costantemente (per non dire sempre) letali.





**Tabella 2. Displasie ossee letali**

Displasia	Segni ecografici
Displasia tanatofora	Cranio a trifoglio (14 % dei casi), colonna vertebrale stretta, platispondilia, femore a cornetta telefonica "costante"
Acondrogenesi	Demineralizzazione cranica e/o rachidea e/o idrope
Osteogenesi imperfecta tipo II	Fratture multiple; fratture costali od ossa ispessite (segni variabili); demineralizzazione ossea
Ipofosfatasia congenita	Ossa sottili, delicate; fratture, demineralizzazione ossea
Displasia camptomelica	Incurvamento anteriore del femore (costante), tibia, fibula pur in presenza di una loro abbastanza normale lunghezza
Condrodisplasiapunctata, tipo rizomelico	Epifisi punteggiate (?), brevità rizomelica, contratture, ossificazione ventrale e dorsale dei corpi vertebrali
Acondroplasia omozigote dominante	Entrambi i genitori con nanismo acondroplastico; cranio a trifoglio (segno variabile). Mano a tridente
Sindrome coste-corte polidattilia	Polidattilia; schisi del labbro, cisti renali (segni variabili), torace stretto



# Displasie rizomeliche

- Le displasie ossee a prevalente interessamento rizomelico sono un numero relativamente ristretto e di solito non sono letali.
- Nella tabella successiva verranno presentate le più comuni sempre ricordando che solo la diagnosi molecolare ne permette il sicura inquadramento.



**Tabella 3. Forme Rizomeliche più comuni**

<b>Acondroplasia</b>
<b>Condrodisplasia puntata Ipocondroplasia</b>
<b>Displasia cifomelica</b>
<b>Displasia cranio-ectodermica</b>
<b>Nanismo metatropico</b>
<b>Nanismo diastrofico</b>
<b>Nanismo pseudo-diastrofico</b>
<b>Omodisplasia</b>
<b>Opsismodisplasia</b>



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)



A black and white ultrasound image showing a fetal hand in a trident position. The text "Mano a tridente" is overlaid in white. The image shows the bones of the hand and fingers, with the middle finger being significantly longer than the other two, creating a trident shape.

# Mano a tridente



Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# I nanismi mesomelici

- Le displasie mesomeliche sono anche esse un numero abbastanza ridotto e sono caratterizzate da un prevalente interessamento delle ossa lunghe del tratto intermedio con interessamento più frequente a carico degli arti superiori rispetto agli inferiori.



*Nanismo mesomelico tipo Langer*

*Nanismo mesomelicotipo Leroy-De Vos-Timmermans*

*Nanismo mesomelicotipoNievergelt*

*Nanismo mesomelico tipo Reinhard-Pfeiffer*

*Nanismo mesomelico tipo Robinow*

*Nanismo mesomelico tipo Werner*

*Sindrome di Desbuquois*



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**

**Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)**

**081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)**



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)



# Le acromesomeliche

- Esistono poi quelle acromesomeliche, riassunte in **Tabella 5**.
- 

<i>Displasia condro-ectodermica</i>
<i>Sindrome di Ellis-Van Creveld</i>
<i>Nanismo acro-mesomelico</i>
<i>Sindrome di Campailla-Martinelli</i>



Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio

Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)

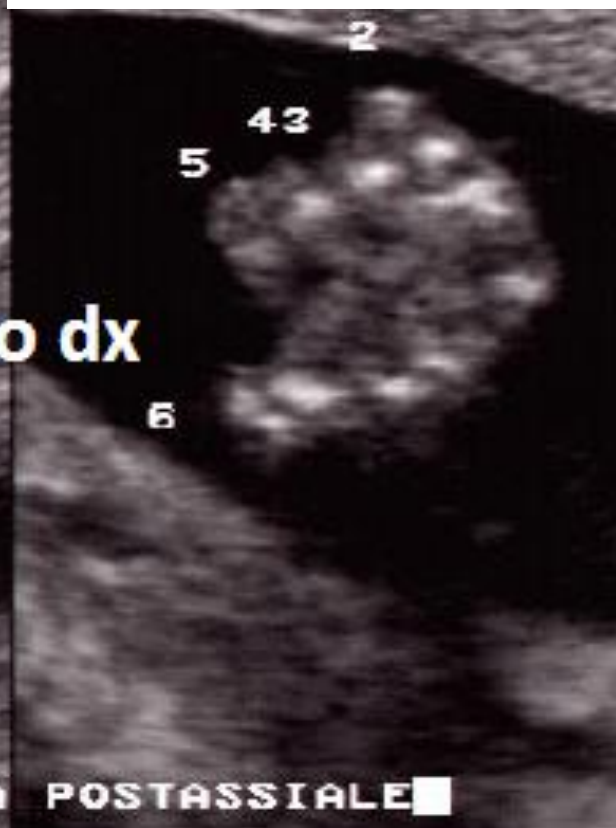
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

30Hz

FIBULA

TIBIA

FIB 19.1mm 17w5d ± 3.0mm



- **QUESITO: “E’ presente una riduzione dell’ossificazione?”**



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# Ridotta ossificazione

- Le principali sindromi scheletriche caratterizzate da ridotta ossificazione sono pochissime e per l'ostetrico è sufficiente sapere le 3 più frequenti che potrà diagnosticare in epoca prenatale: 1) osteogenesi imperfetta; 2) acondrogenesi; 3) ipofosfatasia.
- Ognuna di queste ha le sue caratteristiche:





**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)



# Osteogenesi imperfetta

- L'osteogenesi imperfetta è un gruppo eterogeneo di disordini del collagene caratterizzato da ipostosi generalizzata per riduzione dell'osteogenesi endostale, in seguito ad inibizione della funzione degli osteoblasti.

Numerose sono le anomalie molecolari responsabili della patologia a carico del collagene tipo I sia A1 sia A2. Esse possono essere delle delezioni più o meno estese o delle mutazioni puntiformi.

Dal punto di vista clinico si caratterizza per la presenza di fragilità ossea, sclere blu, dentinogenesi imperfetta.









# Ossa curve

- **QUESITO: “Vi sono curvature patologiche a carico di una o più ossa lunghe?”**



# Ossa curve

Comuni	Rare
Acondrogenesi	Displasia acromesomelica
Displasia camptomelica	Displasia a boomerang
Displasia cifomelica	Displasia condroectodermica
Ipofosfatasia	Displasia diastrofica
Osteogenesi imperfecta, tipo II	Displasia dissegmentale
Displasia tanatofora	Fibrocondrogenesi
	Sindrome di Larsen
	Displasia mesomelica
	Sindrome Oto-palato-digitale
	Sindrome di Roberts
	Displasia spondiloepifisaria congenita
	Atelosteogenesi
	Ipocondroplasia



# Ossa curve

- Ovviamente l'attenzione del ricercatore va alle due più frequenti, caratterizzate da displasia lieve/moderata che sono la displasia campomelica e la displasia cifomelica. Nella campo melica quasi tutti i feti presentano genitali esterni femminili anche quelli con genotipo XY per presenza di ambiguità dei genitali esterni. Gli altri segni che possono talvolta aiutare l'ecografista è una maggiore riduzione biometrica della fibula. Anche qui solo la diagnosi molecolare permette di discriminare tra le due entità e ciò è fondamentale perché la displasia campomelica è quasi sempre letale dopo la nascita mentre la displasia cifomelica ha una prognosi migliore e soprattutto, dopo la nascita, la curvatura tende ad attenuarsi.



# Ossa curve



# Torace stretto

- **QUESITO: “E’ presente un torace stretto?”**
- Le principali displasie ossee che hanno come segno principe il torace stretto sono riassunte in questa successiva tabella.



# Torace stretto

Frequente in	Occasionale in
Displasia camptomelica Cerebro-costomandibolare Coste corte e polidattilia Disostosi cleidocranica Ellis-van Creveld Jarcho-Levin Jeune Melnick-Needles Displasia metatropica Displasia tanatofora Trisomia 9 a mosaico	Acondroplasia Displasia diastrofica Osteogenesi imperfetta Pseudoacrodrolasia (displasia spondilo-epifisaria)



# Torace stretto



Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)



# Altro quesito

- *“Vi è rigidità articolare?”*
- Tale segno ove sia presente indica una artrogriposi.



# Artrogriposi

Come segno fondamentale	Come segno occasionale
<p>WerdnigHoffmann,</p> <p>Aracnodattiliacontratturale</p> <p>Artrogriposi multipla congenita</p> <p>Condrodisplasia puntata</p> <p>Contratture multiple tipo finnico</p> <p>Distrofia osteo-condro-muscolare</p> <p>Malattia di Kuskokwim</p> <p>Pterigio multiplo letale</p> <p>Sindrome di Marden-Walker</p> <p>Sindrome di Pena-Shokeir II</p> <p>Trisomia 9</p>	<p>Sindrome di Moebius</p> <p>Trisomia 18</p>



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# Artrogriposi



Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

© 2001 <http://www.dimed.com>



© 2001 <http://www.dimed.com>



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# Artrogriposi - Piede torto

- Ed a proposito del piede torto, che altro non è se non una artrogriposi, e che rappresenta insieme alla schisi laterale del labbro la più frequente anomalia congenita è utile indicare all'Ostetrico quale sia il giusto percorso da seguire in caso di presenza di piede torto:



# Piede torto

- Escludere, se possibile, che sia legata **verosimilmente** alla presenza di una riduzione del liquido amniotico o a gemellarità o grosse alterazioni uterini, quali fibromatosi cavitaria o utero malformato;
- Escludere una genesi rachidea che va dalla spina bifida alla ben più grave agenesia del sacro;
- Escludere una genesi legata ad una displasia ossea dai nanismi, alla emimelia longitudinale della gamba;
- Escludere una atrogriposi distale e pertanto vanno osservate se anche le mani hanno contratture patologiche;
- Una aneuploidia;
- Una anomalia della conduzione nervosa (atrofia spinale o sindrome di Werdnig Hoffmann);
- Una causa legata ad una familiarità.
- E' bene, però, sapere che il più delle volte è idiopatica e non sempre necessita di intervento chirurgico riparatore. Ed allora ci si rende ulteriormente conto di come sia complesso lo studio dell'apparato scheletrico.



## Più frequenti osteodisplasie letali o subletali

acondrogenesi

ipocondrogenesi

picnocondrogenesi

nanismotanatoforo

sindrome coste corte e polidattilia

atelosteogenesi

nanismodissegmentario

displasia cefalo scheletrica di Taybi-Linder

Displasia ossea letale con bacino a chiocciola

Displasia ossea letale tipo del la Chapelle

Displasia ossea letale tipo Holmgren

Displasia diafisaria pomellata

Displasia letale con gracilità ossea

Displasia boomerang



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**

Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)

081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

## Più frequenti osteodisplasie frequentemente letali

Displasia campomelica
Displasia di Jeune



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**

Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)

081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)



© 2001 <http://www.dimed.com>

FEMORE

s n

Gn  
C8 / M  
P3 / E

c o r n d i t e l



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

# Sindrome coste corte e polidattilia

- La sindrome delle coste corte e polidattilia, di cui si conoscono almeno quattro tipi, tutti caratterizzate da una ereditarietà autosomica recessiva presentano come segni principali oltre alla micromelia severa, torace stretto, dolicocefalia e polidattilia postassiale sia alle mani che ai piedi, ed addome prominente.



TORACE

COSTE

TIBIA

2

1



# Nanismo dissegmentario

FEMORE INCURV  
ASPETTO A BOOMERANG

558/  
58

**Con metafisi allargata**

SCOLIOSI SEVERA



# Conclusioni

- Il discente deve però sapere che basta eseguire un attento studio biometrico e rispondere a tutti gli interrogativi dianzi descritti e delegare il Genetista all'approfondimento diagnostico molecolare atto a poter ottenere, il più delle volte, la diagnosi precisa e soprattutto il rischio di ripetibilità nelle successive gravidanze.
- Infine, in sommario, riteniamo utile suggerire che in presenza di una displasia ossea diagnosticata in epoca prenatale bisogna eseguire:



# Conclusioni

- un accurato studio ecografico del feto ed un'ecocardiografia, per escludere anomalie associate sia cardiache che di altri apparati;
- una consulenza genetica prenatale per stabilire se è possibile la diagnosi genetica di certezza dell'anomalia;
- un accurato studio del prodotto del concepimento con fotografie e radiografie alla nascita ed eventuale esame autoptico (se trattasi di aborto) con la conservazione di un campione biologico per lo studio genetico;
- una consulenza ortopedica infantile per cercare di stabilire, con tutte le suddette informazioni, la displasia ossea riconosciuta;
- ed una nuova consulenza genetica per valutare il rischio di ripetibilità della displasia stessa. Tale rischio può essere del 2% nelle displasie scheletriche sporadiche ed arrivare al 25% per le displasie trasmesse con carattere AR ed al 50% in quelle trasmesse con carattere AD.



**Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio**  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)

Se sei interessato puoi ascoltare questa relazione in forma ampia sul nostro canale youtube “dimedcom”.

La lezione ha il nome :

Percorso genetico per il riconoscimento delle anomalie dello scheletro



Diagnostica Ecografica e Prenatale Aniello Di Meglio  
Via dei Fiorentini 21 – 80133 – Napoli (Na)  
081-5528030 – [info@dimed.com](mailto:info@dimed.com)