



La Presa in Carico dei pazienti con Patologie Genetiche Oculari

Fabiana D'Esposito MD, PhD

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
MAGI - Euregio, Bolzano

Associazione Retinopatici Ipovedenti Siciliani (ARIS) - Palermo

XLI Congresso SOSI
Campofelice di Roccella, 14 Aprile 2016



MEDICINA TRASLAZIONALE

**“From bench to bedside”
...and to patient’s soul...**



MALATTIE GENETICHE OCULARI

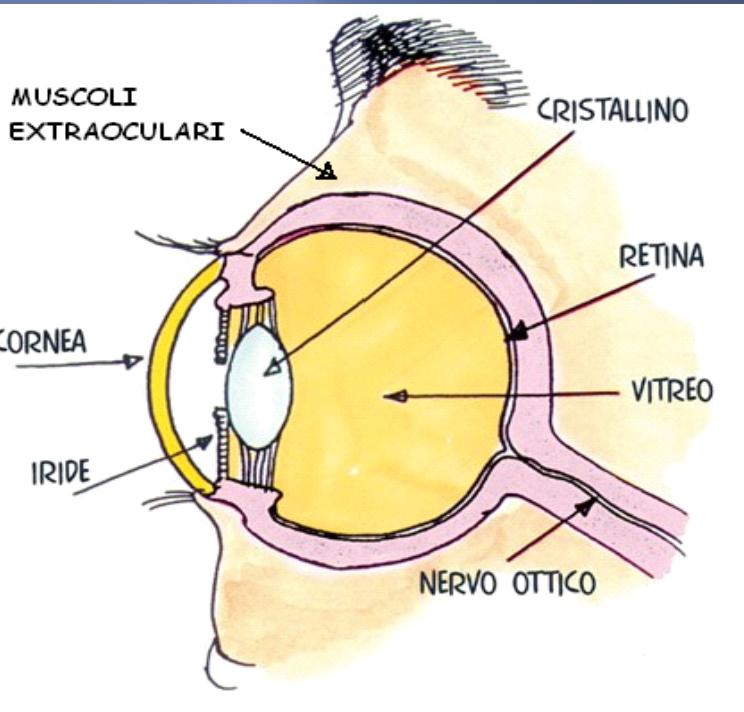
- LOCALIZZAZIONE -

ANOMALIE DI SVILUPPO

DISTROFIE CORNEALI

GLAUCOMA

CATARATTA



DEGENERAZIONI RETINICHE

VITREORETINOPATIE

OTTICOPATIE

TUMORI

DISTURBI DELLA MOTILITÀ

MALATTIE GENETICHE OCULARI

MALATTIA OCULARE GENETICA



ISOLATA

PARTE DI SINDROME




- ✓ diagnosi precoce di altre anomalie
- ✓ problemi riabilitativi complessi

Rare?

- Retinite Pigmentosa 1:3,500
- Degenerazione Maculare di Stargardt 1:8,000 -1:10,000
- Distrofie dei Coni e Cone-rod 1:40,000
- Acromatopsia 1:30,000-1:50,000
- Coroideremia 1:50,000-1:100,000
- Retinoschisi Giovanile 1:5,000-1:25,000 maschi
- Sindrome di Usher 1:30,000
- Amaurosi Congenita di Leber 1:30,000-1:50,000
- Distrofia Maculare Vitelliforme di Best 1:5,000-1:67,000
- CSNB, Vitreoretinopatia Essudativa Familiare, S. di Goldman-Favre, Distrofie a Pattern, Dominant Drusen, Deg. Mac. Di Sorsby, S. di Bardet-Biedl, ...
- Forme non retiniche...

Cause di Cecità nei Bambini dei Paesi ad Elevato Sviluppo Socio-economico

CAUSE	PERCENTUALE
Genetiche ereditarie	45% 
Intrauterine (teratogeni es. rosolia, toxoplasma, talidomide)	7%
Perinatali (retinopatia del pretermine, traumi da parto)	24%
Infanzia (defic. vitamina A, morbillo, traumi)	10%
Non identificate	14%
Totale	100%

Patologie Genetiche Oculari

- INSORGENZA -

➤ **MANIFESTAZIONE
CONGENITA**

*MANIFESTAZIONE
DURANTE:*

- **INFANZIA**
- **ADOLESCENZA**
- **ETÀ ADULTA**
- **ETÀ SENILE**

Distrofie Retiniche - CARATTERISTICHE -

- Bilaterali
- Per la maggior parte evolutive
- Alterano progressivamente la funzione retinica e l'anatomia degli strati retinici
- Presenza o meno di storia familiare

Distrofie Retiniche

- CARATTERISTICHE -

- ❖ Estremamente eterogenee per quanto riguarda:
 - ✓ **Epoca di insorgenza**
 - ✓ **Caratteristiche fenotipiche**
 - ✓ **Sintomatologia**
 - ✓ **Modalità di trasmissione**
 - ✓ **Difetto molecolare responsabile**

**ATTUALMENTE NON ESISTE UNA
TERAPIA CODIFICATA**

Distrofie Retiniche Ereditarie

➤ ETEROGENEITÀ GENETICA

STESSO FENOTIPO → DIVERSI GENI

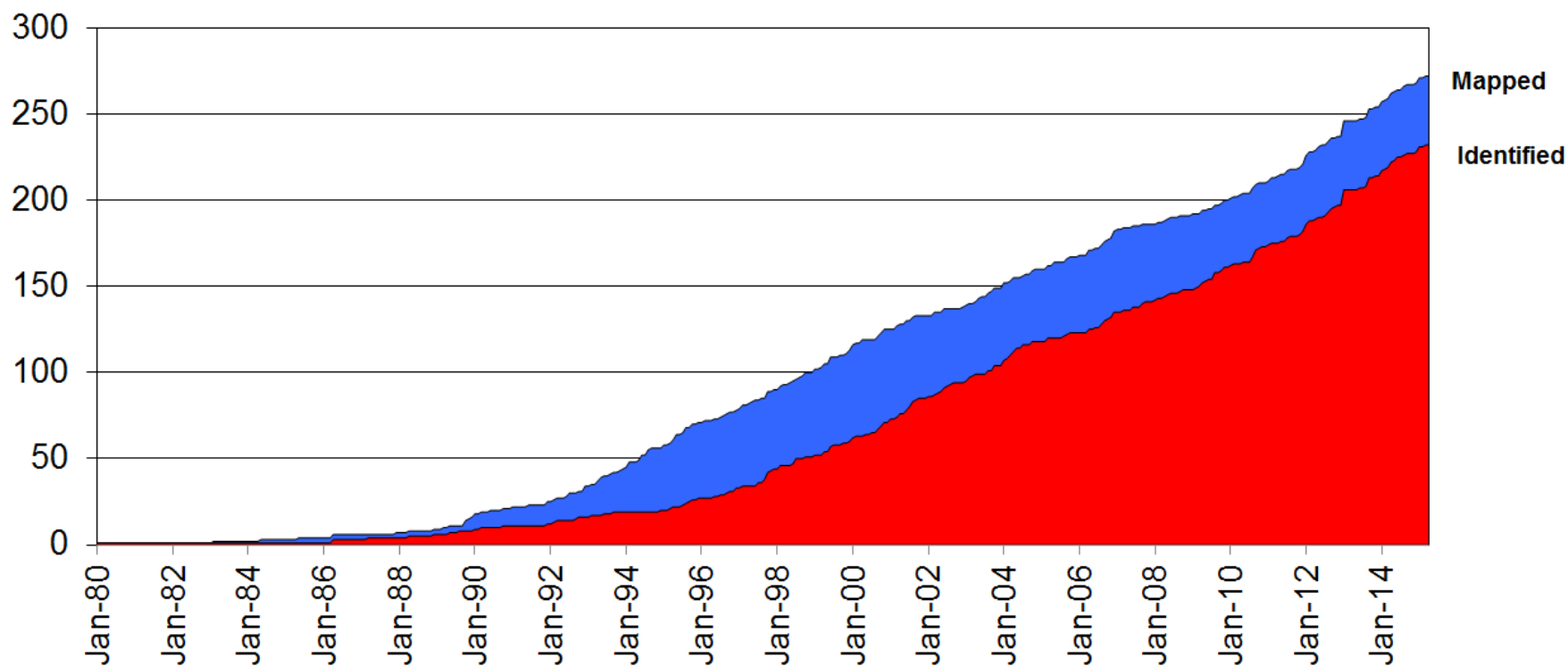
➤ ETEROGENEITÀ FENOTIPICA

STESSO GENE → DIVERSI FENOTIPI

➤ ETEROGENEITÀ ALLELICA

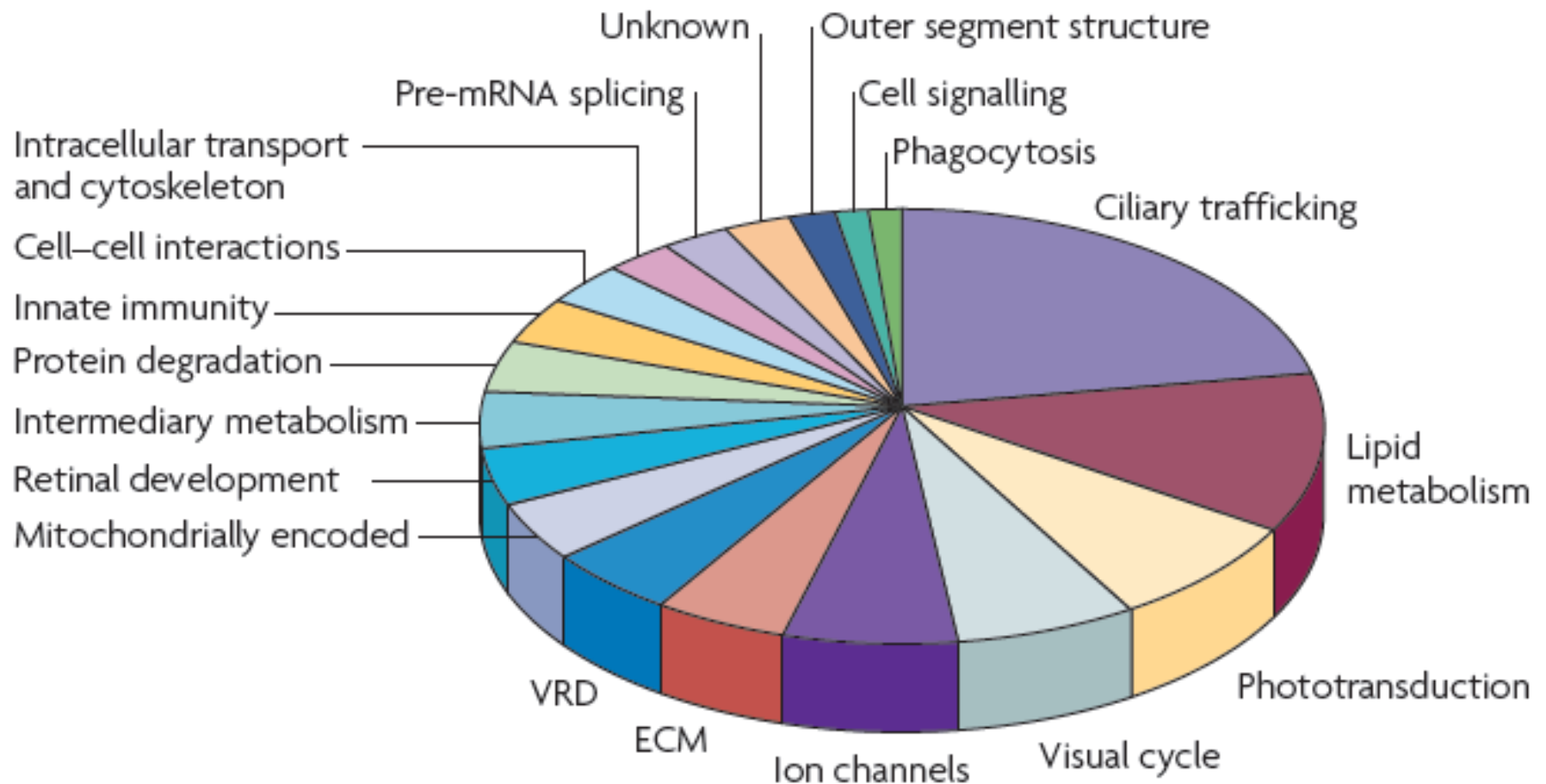
COMBINAZIONI DI MUTAZIONI DIVERSE
NELLO STESSO GENE → DIVERSI FENOTIPI

GENI COINVOLTI NELLE PATOLOGIE RETINICHE



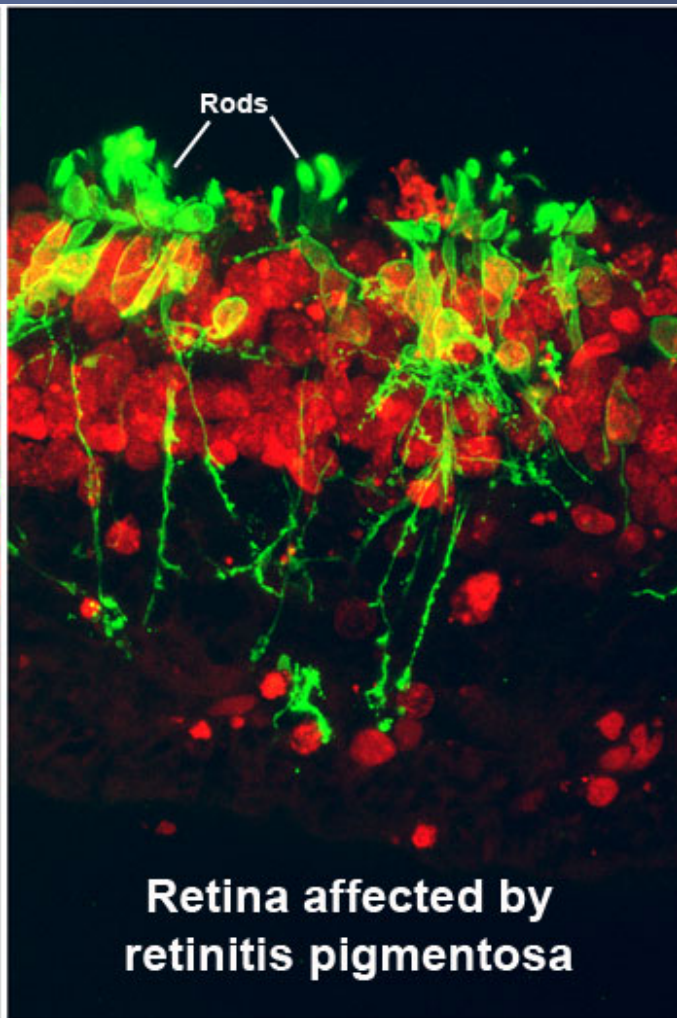
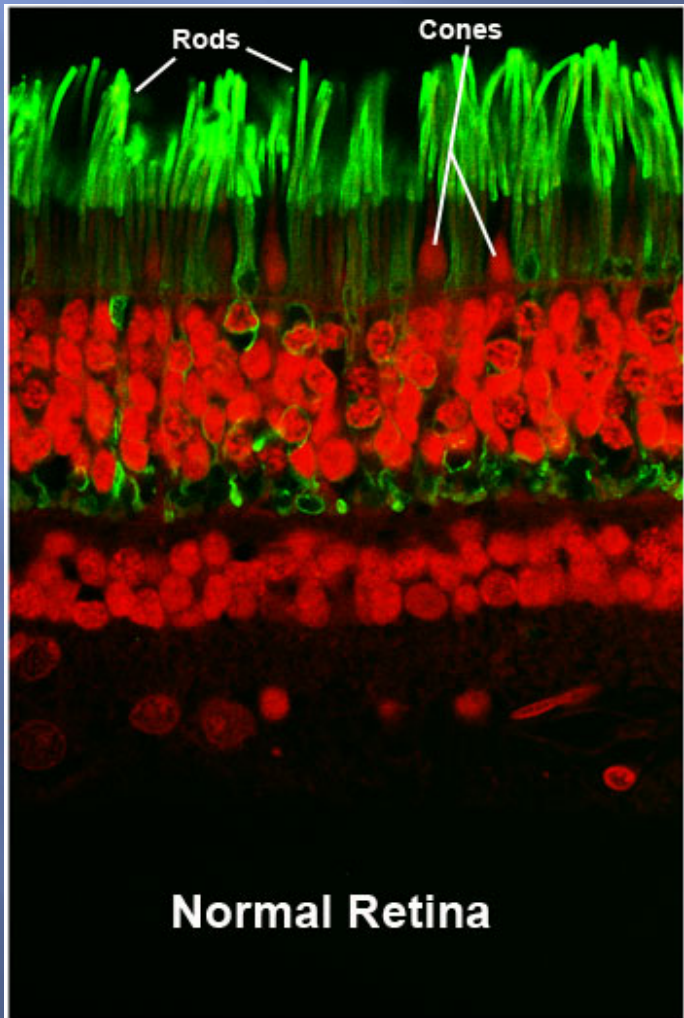
Mapped and Identified Retinal Disease Genes 1980 - 2015

DIVERSI RUOLI DEI GENI



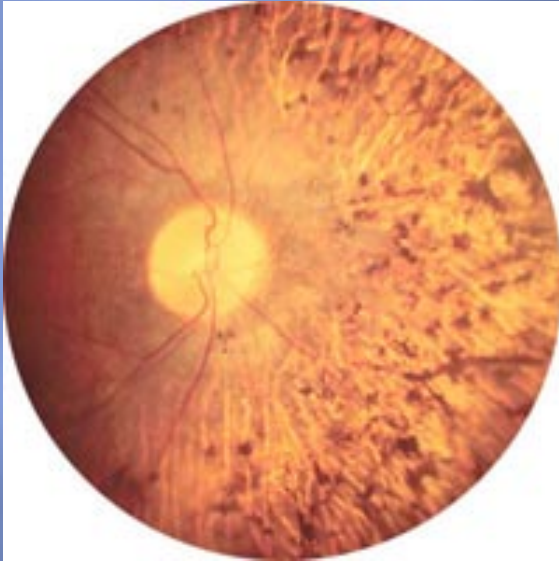
Difetti molecolari molto diversi tra loro
portano allo stesso evento finale...

APOPTOSI



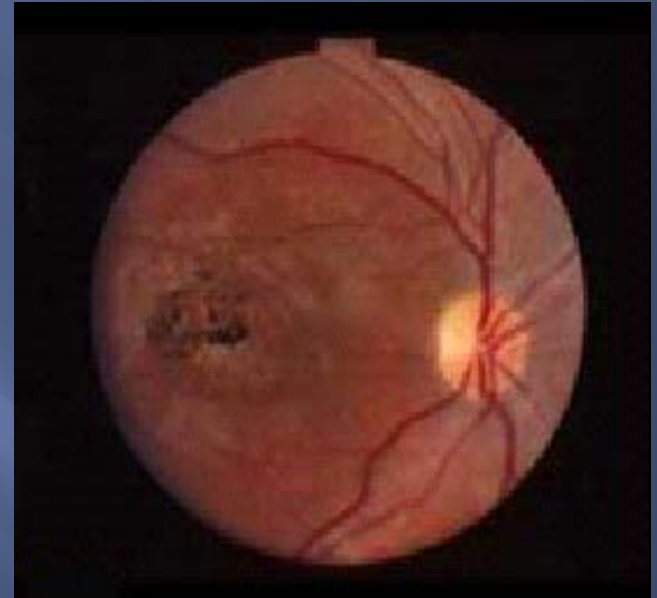
COINVOLGIMENTO PREVALENTE

PERIFERIA



RETINITE PIGMENTOSA

MACULA

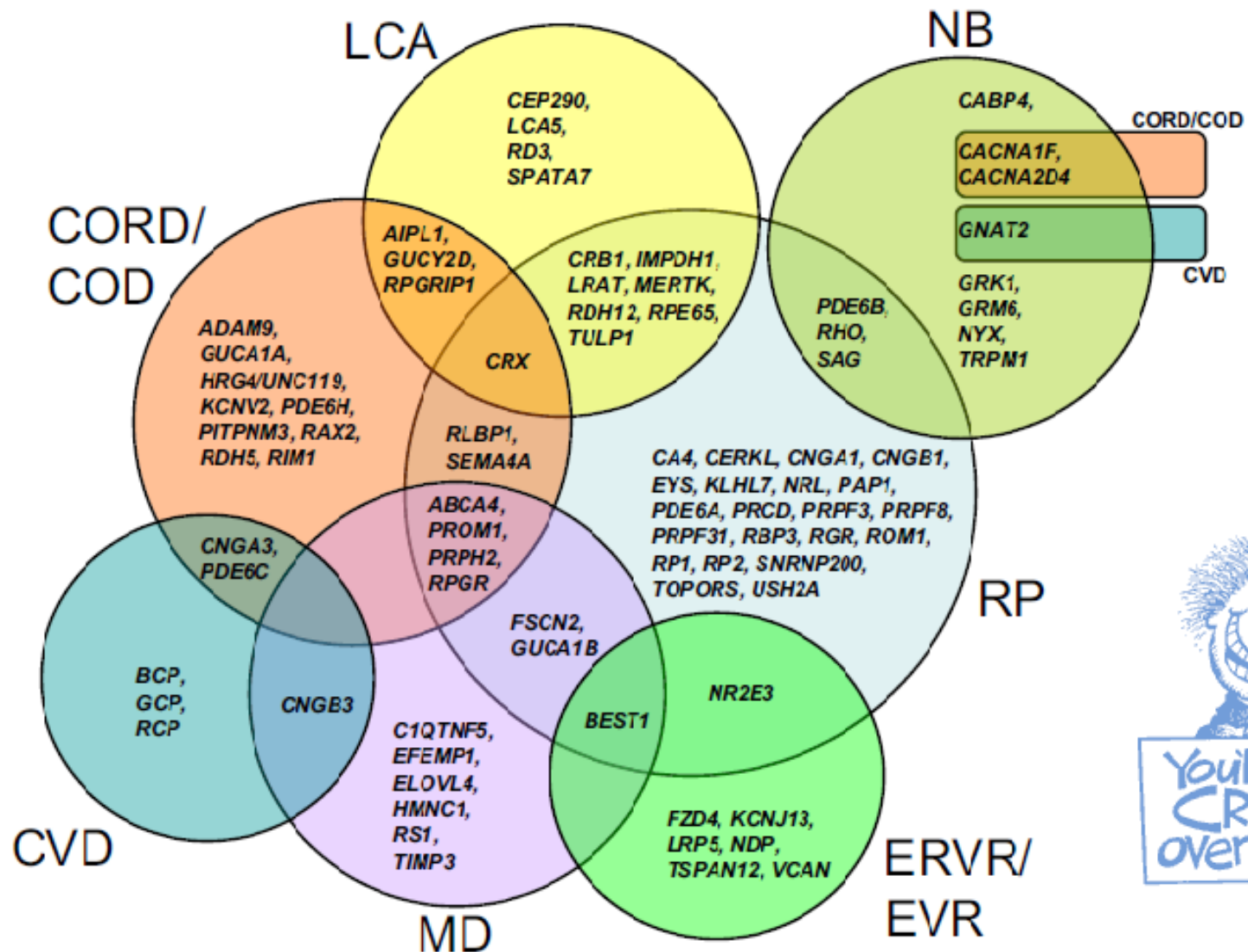


STARGARDT

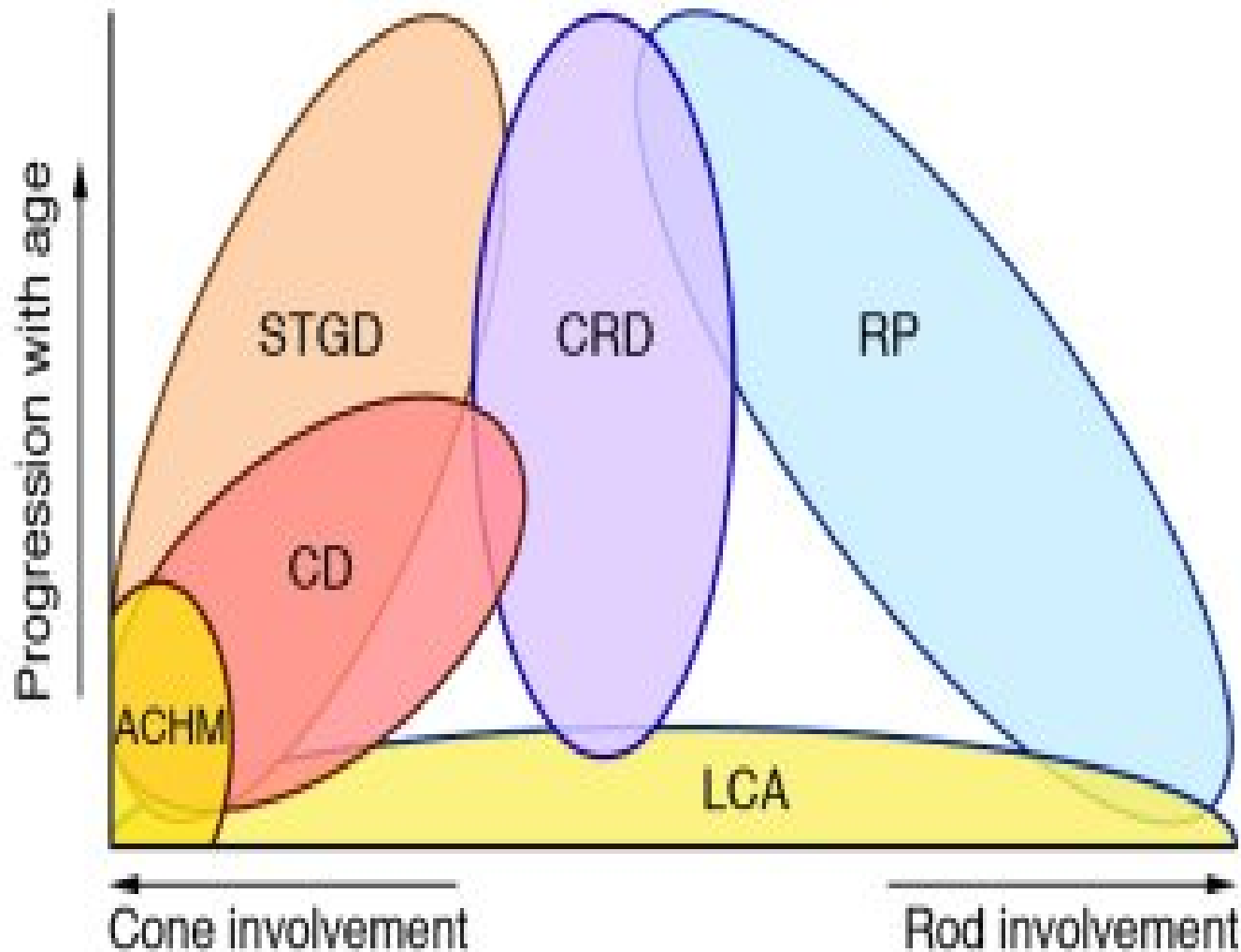
DEGENERAZIONI CONE-ROD

LE DEGENERAZIONI VITREORETINICHE

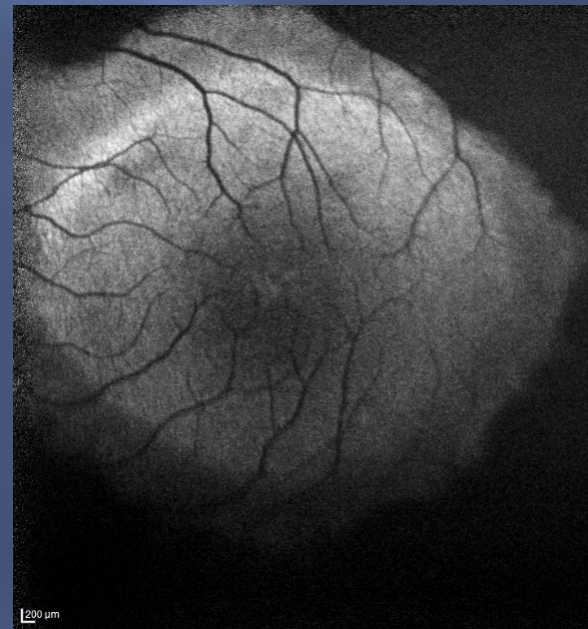
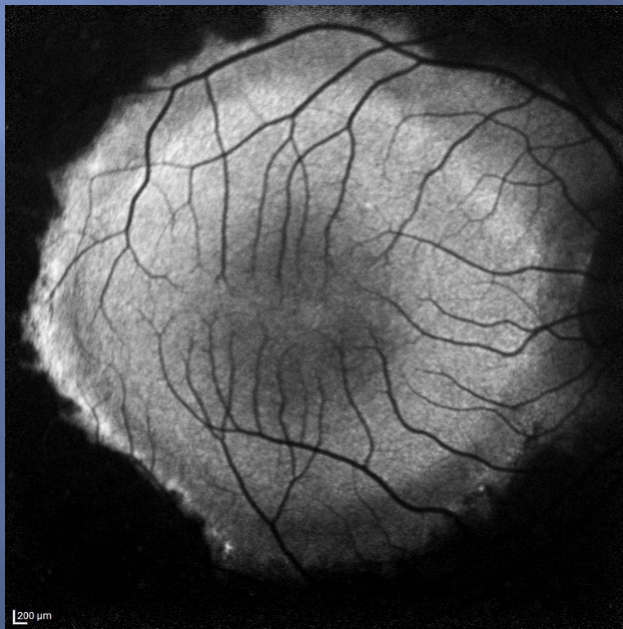
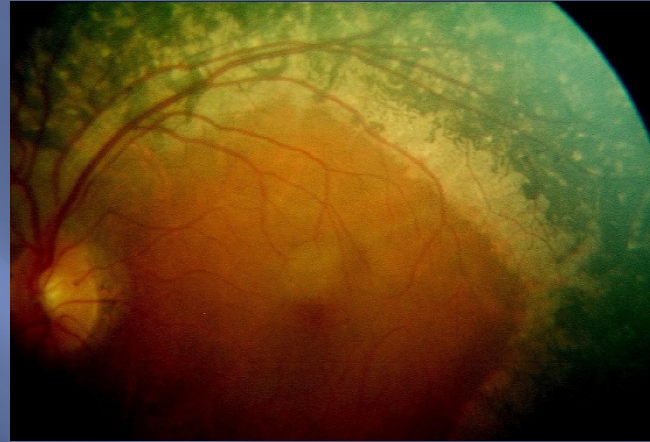
ETEROGENEITÀ GENETICA E FENOTIPICA



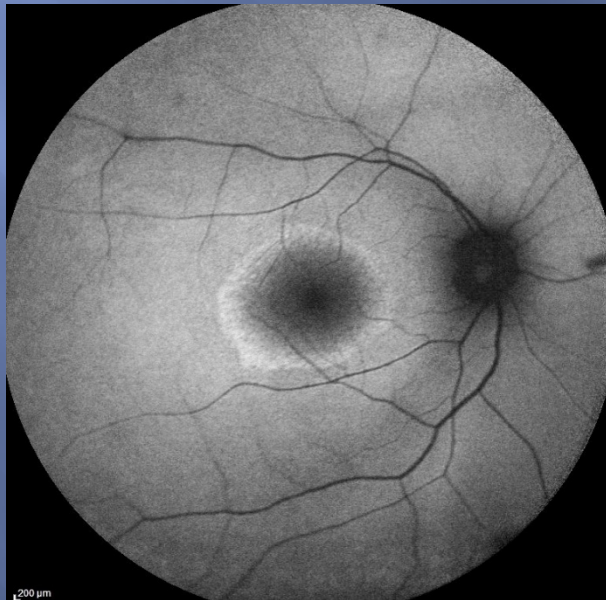
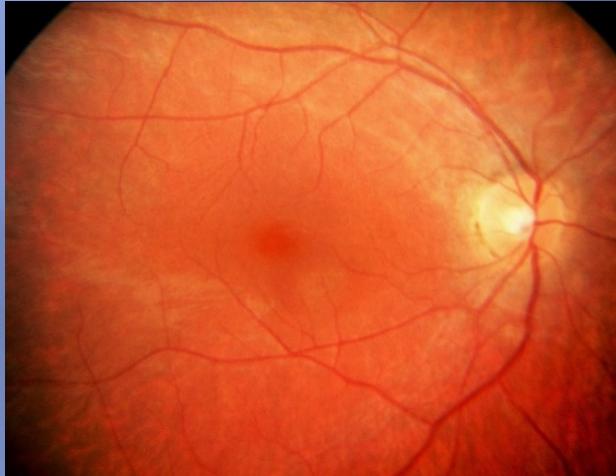
Coinvolgimento dei fotorecettori



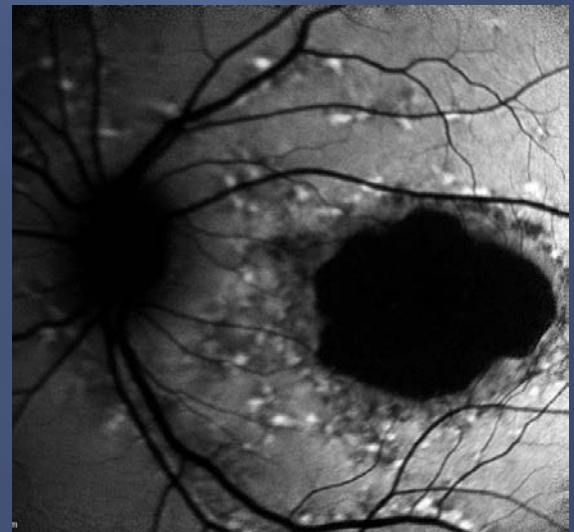
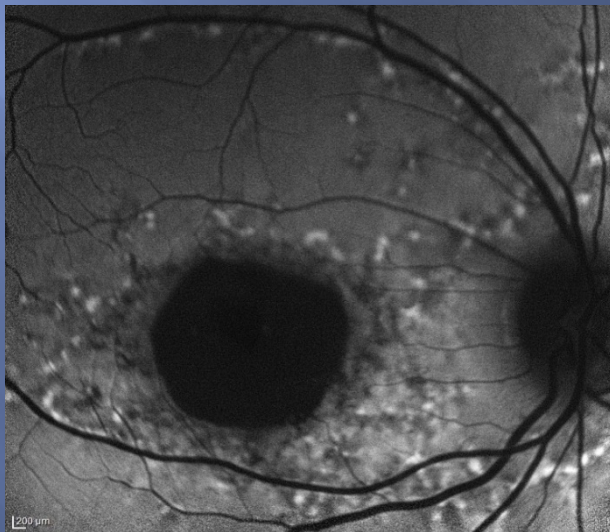
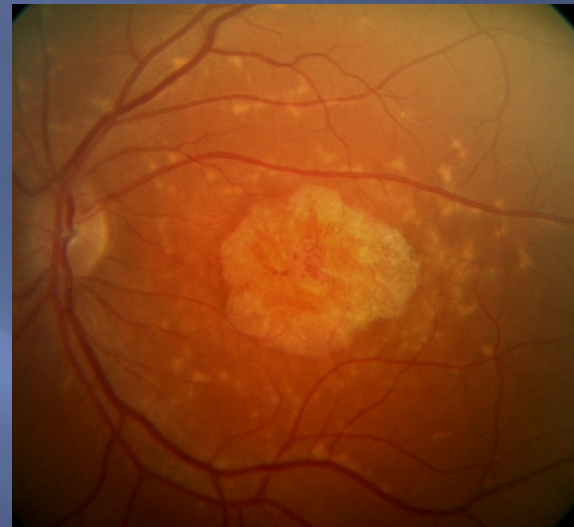
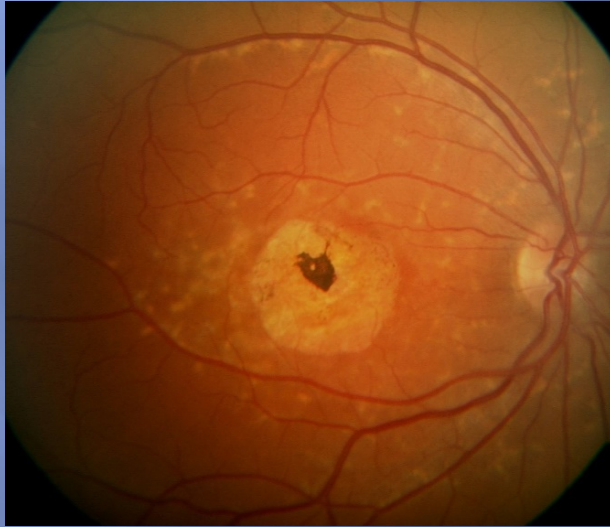
Retinite Pigmentosa



RP in Sindrome di Usher

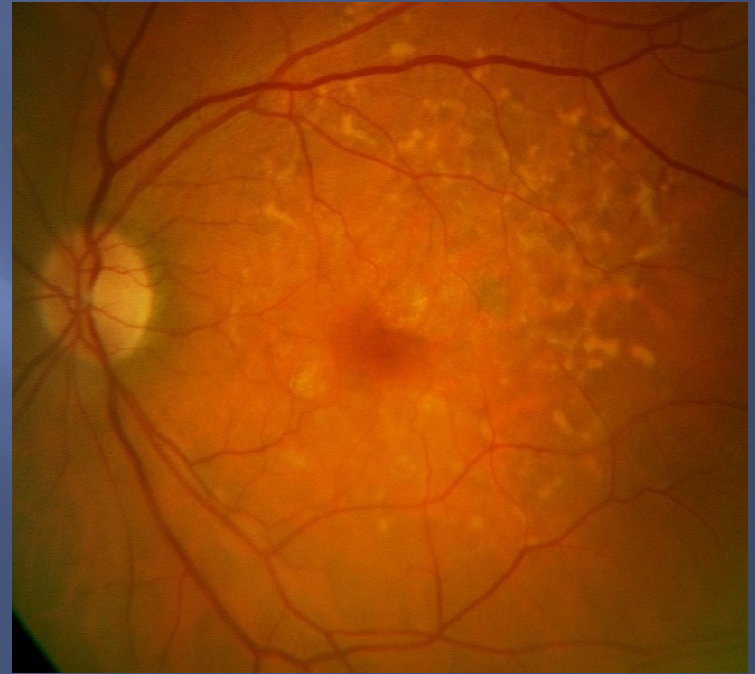
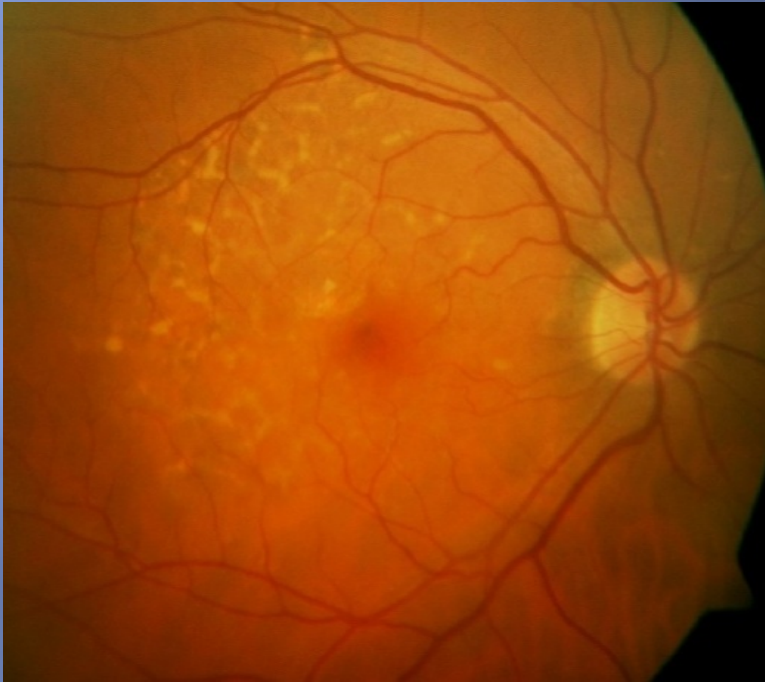


Degenerazione Maculare di Stargardt



Degenerazione Maculare di Stargardt

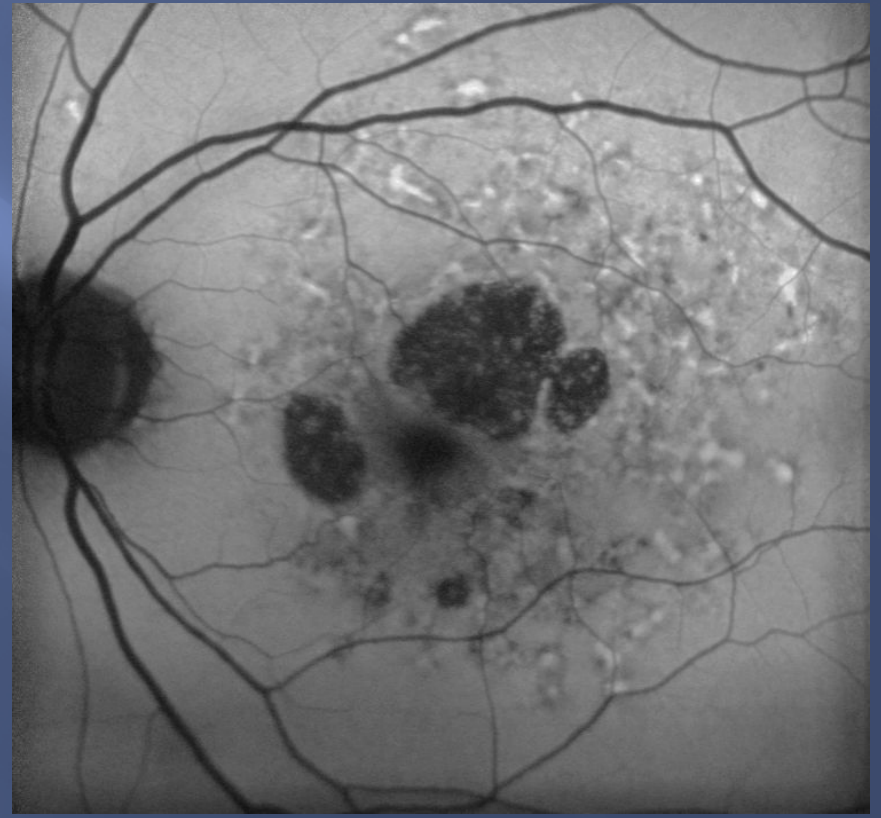
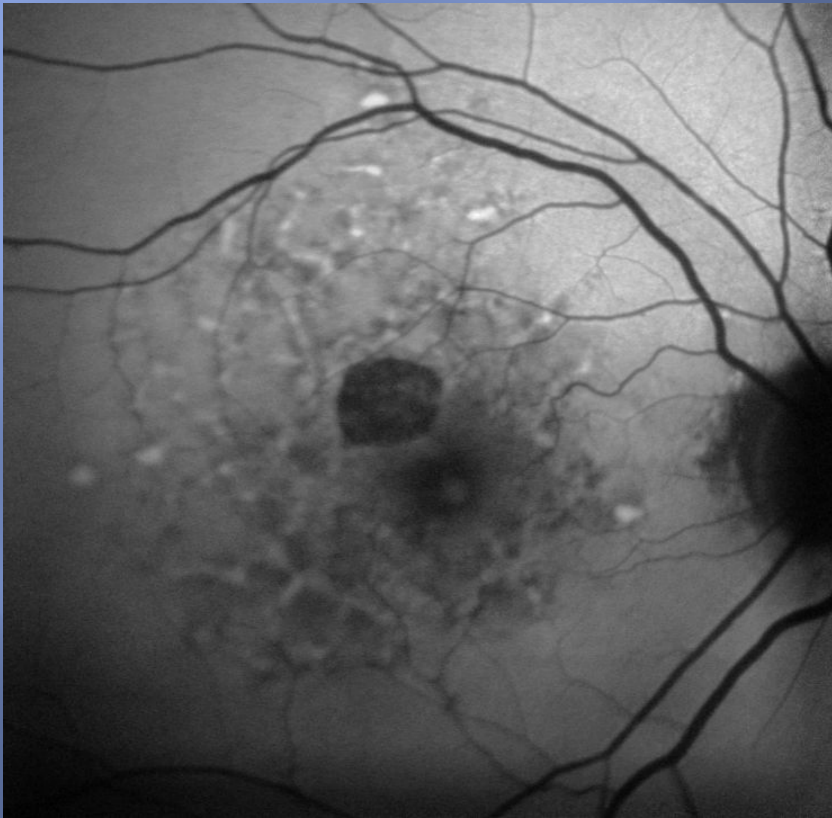
FORMA A INSORGENZA TARDIVA



- Paziente giunto alla prima osservazione all'età di 68 aa
- Calo del visus e fotofobia da circa 2 anni

Degenerazione Maculare di Stargardt

FORMA A INSORGENZA TARDIVA



COSA FARE?



- **caratterizzazione del quadro clinico**
- **identificazione della modalità di trasmissione**
- **consiglio genetico**
- **eventuali indagini molecolari**

Cosa fare? (Oculista-Ortottista)

CARATTERIZZAZIONE DEL FENOTIPO

- ✓ Acuità visiva (visus corretto)
- ✓ **Esame del fondo oculare**
- ✓ Campo visivo
- ✓ **Visione dei colori**
- ✓ OCT
- ✓ **Autofluorescenza**
- ✓ Esami elettrofisiologici

Diagnosi di Distrofia Retinica Genetica

Consulenza genetica

- Spiegazione al paziente
- Identificazione della modalità di trasmissione (albero genealogico)
- Consiglio genetico
- Indirizzo indagini molecolari (integrazione dei dati forniti dall'oculista e dall'ortottista con le informazioni ricevute dal paziente)

La Consulenza Genetica

Momento della comprensione reciproca su:

- ❖ Quali sono le aspettative
- ❖ Cosa si può fare
- ❖ Cosa **NON** si può fare

FONDAMENTALI:

- ❖ Tempo
- ❖ Privacy



Perché Identificare il Difetto Molecolare

- ❖ CARATTERIZZARE CON PRECISIONE UN QUADRO CLINICO
- ❖ EFFETTUARE UNA DIAGNOSI PREDITTIVA AI FAMILIARI A RISCHIO
- ❖ CORRELAZIONE GENOTIPO/FENOTIPO
- ❖ DIAGNOSI PRENATALE
- ❖ INSERIMENTO IN UN DATABASE



TEST GENETICI



L'informazione genetica è

- ✓ **Personale**
- ✓ **Potente**
- ✓ Potenzialmente predittiva
- ✓ Legata alla famiglia
- ✓ **Causa di pregiudizi**

Indagini Molecolari

- Eseguibili tramite il SSN con impegnativa oculista prescrittore (ed esenzione ticket)
- Per la maggior parte delle distrofie retiniche è necessaria l'analisi di numerosissimi geni (tramite *Next Generation Sequencing*)
- Tempi di attesa: 6 mesi (singoli geni) - 18 mesi (NGS)
- Consegna del referto con consulenza post-test

Il Referto (maneggiare con cura!)

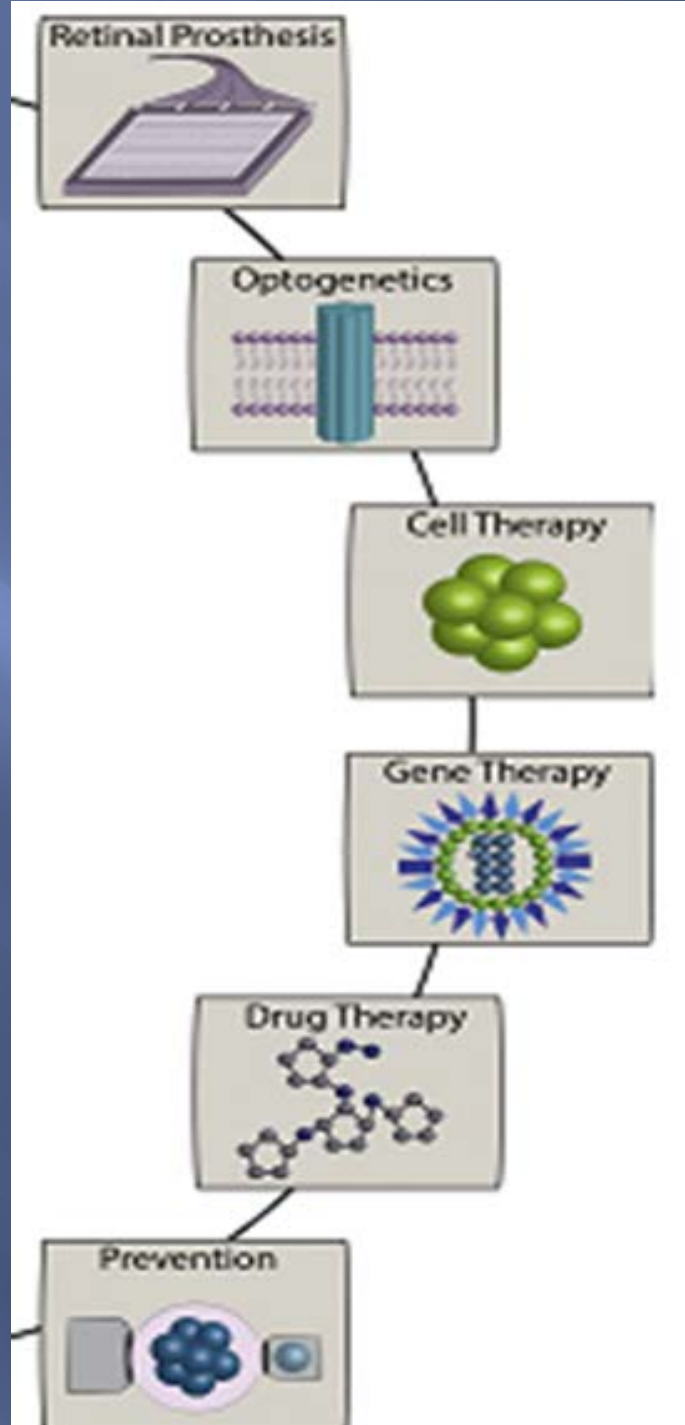
❖ Referti conclusivi

❖ Referti che necessitano approfondimenti

- ✓ Verifica che 2 mutazioni di patologia recessiva non siano sullo stesso cromosoma
- ✓ Verifica di patogenicità su familiari affetti e non
- ✓ Verifica di effetto geni modificatori

Knowledge of pathogenesis

Disease Progression



Punto cruciale : Stop - Reverse

- ✓ Timing
- ✓ Intervento pre-sintomatico

Facts not fiction

- Evitare l'esposizione alla luce intensa e utilizzare lenti con filtri
- Correggere al meglio eventuali difetti refrattivi
- Non dimenticare e trascurare le complicanze
- Dieta sana
- NON FUMARE
- INTERVENTI RIABILITATIVI/ABILITATIVI

Take home message

- ▣ Le patologie genetiche oculari sono “rare”, ma non troppo, ed estremamente eterogenee
- ▣ **Per la maggior parte non esiste una cura efficace, ma grandi sforzi della comunità scientifica per cercarla**
- ▣ La diagnosi molecolare, preceduta da un’attenta definizione del fenotipo e da consulenza genetica, oggi è un benefit concreto che possiamo offrire al paziente, ai suoi familiari e alla ricerca
- ▣ **Non sempre è possibile caratterizzare il difetto molecolare responsabile**
- ▣ **Una riabilitazione/abilitazione mirata, in sinergia con chi si occupa degli aspetti molecolari, è cruciale nella presa in carico dei pazienti**

PERCORSO MULTIDISCIPLINARE

GENETISTA
MOLECOLARE



PSICOLOGO

OCULISTA

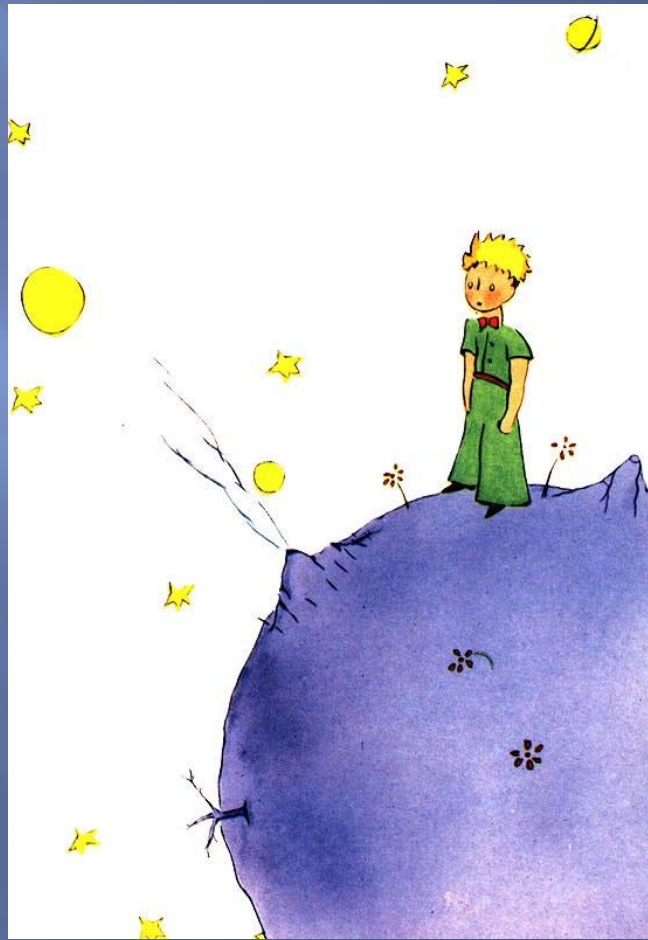
OTTICO

RIABILITATORE

ORTOTTISTA

PAZIENTE E
SUOI
FAMILIARI

ASSOCIAZIONI



“On ne voit bien qu'avec le cœur”

Antoine de Saint-Exupéry

GRAZIE!