



Campione di sangue per un'estrazione del DNA, e profilo finale di sequenza del DNA.

Test Genetico

Un test genetico può confermare la diagnosi, ed è disponibile per valutare il rischio genetico per i membri della famiglia nella consulenza prenatale. Il gene di Norrie, l' *NDP*, è formato da tre esoni e codifica una proteina composta da 133 amminoacidi. Attraverso il sequenziamento diretto del DNA, è possibile individuare nella maggior parte dei soggetti maschili le mutazioni nel gene *NDP* che possono causare la malattia. Nei casi in cui l'esistenza della malattia di Norrie non possa essere confermata dall'analisi del DNA, è opportuno compiere un'indagine su altri geni che sono stati associati con condizioni cliniche simili (*FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*).

Terapia

Nella maggior parte dei casi, nel momento in cui la malattia viene notata si è già verificato un distacco retinico totale e irreversibile. Tuttavia, i pazienti che non hanno perso completamente la vista possono essere operati chirurgicamente o con laser, anche in tenera età. La perdita uditiva invece può essere trattata con ausili acustici o con impianti cocleari. Consulenza psicologica, terapia farmacologica o comportamentale e una cura da parte di educatori specializzati possono essere di aiuto nel miglioramento delle anomalie comportamentali o delle difficoltà cognitive. I maschi con malattia di Norrie possono aver bisogno di varie tipologie di assistenza da parte delle loro famiglie, amici e di chiunque se ne prenda cura, ma possono vivere una vita ricca e gratificante. Per ulteriori informazioni potete liberamente contattare la Norrie Disease Association (NDA) o uno dei professionisti facenti parte del nostro network e indicati nel retro della brochure.



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL



HARVARD MEDICAL
SCHOOL

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
& HARVARD MEDICAL SCHOOL

Katherine B. Sims, MD
Center for Human Genetic Research
Simches Research Building, 5-238
185 Cambridge St.
Boston, MA 02114, USA
Tel.: +1 (617) 726-5718
email: ksims@partners.org
Diagnostic lab: www.dnlab.org



University of Zurich

UNIVERSITY OF ZURICH
Wolfgang Berger, PhD
Medical Molecular Genetics & Gene Diagnostics
Schorenstrasse 16
8603 Schwerzenbach, Svizzera
Tel.: +41 (44) 655-7031
email: berger@medgen.uzh.ch
www.medmolgen.uzh.ch



BOSTON
EYE
GROUP



HARVARD MEDICAL
SCHOOL

BOSTON EYE GROUP
& HARVARD MEDICAL SCHOOL

Tatsuo Hirose, MD
1101 Beacon Street, 6W
Brookline, MA 02446, USA
Tel.: +1 (617) 566-0062
email: tatsuohirose@mac.com



Massachusetts
Eye and Ear
Infirmary

A Teaching Hospital of Harvard Medical School



MASSACHUSETTS EYE & EAR
INFIRMARY

Chris Halpin, PhD
Department of Audiology
243 Charles St.
Boston, MA 02114, USA
Tel.: +1 (617) 573-3266
email: chris_halpin@meei.harvard.edu

MALATTIA DI NORRIE



"Una rara forma di cecità congenita o ad esordio precoce, che è accompagnata da successive difficoltà uditive. Alcuni dei pazienti, normalmente maschi, possono anche avere difficoltà cognitive o anomalie comportamentali."



NORRIE DISEASE ASSOCIATION

email: joinnda@norriedisease.org
www.norriedisease.org

EREDITARIETÀ LEGATA AL CROMOSOMA X RECESSIVO

La Malattia di Norrie (ND) è un disordine genetico causato da mutazioni nel gene Norrie Disease Pseudoglioma (NDP). La malattia viene ereditata in modalità recessiva legata al cromosoma X e normalmente colpisce solo i maschi.

Le donne portatrici del gene mutato sono generalmente sane, ma statisticamente i loro figli hanno il 50% di probabilità di ereditare la malattia. I figli di una madre portatrice hanno il 50% della possibilità di essere colpiti, e il 50% delle figlie sarà portatrice come la madre (figura 1A).

I maschi colpiti avranno solo figli sani, ma tutte le loro figlie saranno portatrici della mutazione (figura 1B).

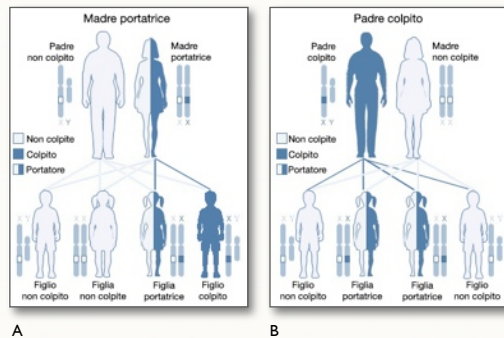


Figura 1: L'ereditarietà legata al cromosoma X. (A) Madre portatrice. (B) Padre colpito. Immagini modificate dalla National Library of Medicine degli Stati Uniti. (<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>).

Alcune donne portatrici possono mostrare lievi segni clinici. Una spiegazione per questo piccolo rischio può derivare da un' inattivazione asimmetrica del cromosoma X e dal mosaicismo clinico. Di solito un cromosoma X in ogni cellula è casualmente inattivato (le donne hanno due cromosomi X, mentre i maschi un X e un Y), ed è possibile che la malattia possa manifestarsi in cellule/organi se la copia sana del gene è preferenzialmente inattivata.

MALATTIA DI NORRIE

CARATTERISTICHE CLINICHE

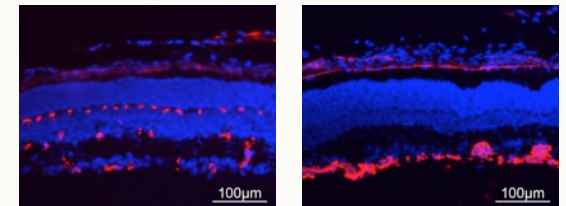
Il primo sintomo tipicamente visibile è un riflesso pupillare bianco (*leukokoria*; *pseudoglioma*). La malattia ha una forte variabilità (anche all'interno di una stessa famiglia) e ulteriori manifestazioni oculari possono includere *periferia retinica avascolare*, *emorragie vitreoretiniche*, *pieghe retiniche*, *distacco retinico essudativo e/o trazionale* e *persistente vascolarizzazione fetale*. Più avanti negli anni si può osservare un restringimento del bulbo oculare (*ptisi del bulbo*) e l'insorgenza di *cataratta*. La cornea, l'iride, il tessuto ciliato e l'epitelio pigmentato retinico possono essere danneggiati dalla malattia. Oltre alle manifestazioni oculari, nella maggior parte dei malati di Norrie si nota l'insorgenza di una *progressiva perdita uditiva* nella tarda infanzia o nella prima adolescenza che riguarda inizialmente le frequenze alte. In aggiunta, più della metà dei pazienti mostra *limiti cognitivi* o *anomalie comportamentali* che possono includere caratteristiche paragonabili all'autismo. Una piccola parte di pazienti può essere soggetta a crisi epilettiche. La malattia si presenta anche con un maggior rischio di anomalie del sistema periferico vascolare (es: *insufficienza venosa*).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Diverse altre malattie possono essere facilmente confuse con la Malattia di Norrie, tra le quali *il retinoblastoma*, *la displasia retinica infantile*, *il vitreo iperplastico primitivo*, *la retinopatia del prematuro*, *la displasia retinica di Reese*, *la sindrome di Coats*, *la retinoschisi giovanile legata al cromosoma X*, *la sindrome osteoporosi-pseudoglioma*, e specialmente *la vitreoretinopatia essudativa familiare (FEVR)*. Quest'ultima malattia è stata associata alla mutazione di quattro geni diversi (NDP, FZD4, LRP5, TSPAN 12). Per questo motivo il test genetico è fondamentale per una corretta diagnosi.

RICERCA

La ricerca continua a rivelare i modi in cui queste mutazioni genetiche causano le caratteristiche cliniche della malattia di Norrie, oltre a spiegare i fattori biologici che portano alla cecità, alla perdita uditiva, ai caratteristici aspetti cognitivi e comportamentali. Con una migliore comprensione di questi meccanismi, speriamo di capire come poter migliorare la prevenzione o il trattamento dei sintomi clinici e di dare supporto ai pazienti e alle famiglie colpite dalla Norrie. La forte somiglianza tra la ND e la FEVR ha portato a scoprire che i prodotti dei geni associati (NDP, FZD4, LRP5, TSPAN 12) interagiscono reciprocamente in un cosiddetto "percorso WNT canonico". Mutazioni in uno di questi geni causano difetti nella vascolatura sanguigna, che sembra essere il meccanismo comune alla base dei differenti sintomi clinici.



Sezioni attraverso la retina di un topo sano (a sinistra) e il mouse Norrie (a destra), che mostra la differenza nel sistema di vasi sanguigni (in rosso).

La **Norrie Disease Association (NDA)** è una organizzazione che propone di mettersi al servizio degli individui con ND, così come delle loro famiglie, operatori sociali, educatori, impiegati e professionisti medici. Stiamo lavorando per ampliare la nostra consapevolezza collettiva riguardo la ND facilitando la collaborazione tra questi gruppi. La nostra visione è di diventare la principale risorsa e punto di riferimento per la comunità internazionale dei malati di ND. Le attività della NDA dipendono interamente da volontari e dalle donazioni di membri e contiamo di ampliare la lista dei servizi offerti man mano che l'associazione crescerà. Per saperne di più, consulta il sito: www.norriedisease.org