



WORKSHOP FAD SINCRONA

LE 8 SINDROMI CHE OGNI PEDIATRA E OGNI NPI DEVE CONOSCERE



Organizzato da



FONDAZIONE
MARIANI

con i bambini per la neurologia infantile

In collaborazione con



Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia
ASST Lariana

col patrocinio di



SIMGePeD

Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite



SINPIA
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza



PROGRAMMA

INTRODUZIONE

La conoscenza della storia naturale delle sindromi malformative rappresenta una parte importante del bagaglio culturale del pediatra, genetista clinico o neuropsichiatra infantile soprattutto per quelle condizioni la cui prevalenza nella popolazione generale è meno rara delle altre. In questi casi, infatti, sono disponibili informazioni abbastanza codificate per quanto attiene i criteri di sospetto e di diagnosi clinica, il percorso di conferma della diagnosi stessa attraverso specifici test genetici, la storia naturale pediatrica, base essenziale dell'impostazione del follow-up assistenziale, l'evoluzione neuro-cognitiva con la definizione di specifiche peculiarità che possono rappresentare conoscenze preziose per l'impostazione del percorso abilitativo.

Il corso in oggetto ha l'obiettivo di fornire tutte queste informazioni al partecipante attraverso la dinamicità, duttilità e immediatezza dello strumento stesso. Per rendere attuali e concrete le problematiche trattate ogni condizione sarà introdotta da una mini-intervista a genitori di pazienti affetti per rappresentare anche il punto di vista della famiglia in termini sia di criticità, ma anche di peculiarità e ricchezza dei pazienti con le specifiche condizioni trattate.

DIRETTORE DEL CORSO

Angelo Selicorni

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

COMITATO SCIENTIFICO

Chiara Pantaleoni

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità Intellettiva
Disturbo dello Spettro Autistico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Giuseppe Zampino

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti
Dipartimento della tutela della salute della donna, della vita nascente, del bambino e dell'adolescente
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Stefano D'Arrigo

UOC Neuropsichiatria Infantile 1 - Disordini del Movimento
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Milena Mariani

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

Chiara Leoni

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Il corso si svolgerà interamente online (FAD sincrona): partecipazione a sessioni formative remote attraverso una piattaforma multimediale dedicata (webinar), fruibile in diretta tramite connessione a internet. La partecipazione dei discenti viene rilevata attraverso la registrazione degli accessi alla piattaforma durante la sessione di formazione. Ogni sessione verrà registrata e resa disponibile nei 3 giorni successivi la fine del corso. La visione della registrazione del corso non è calcolata ai fini dell'ottenimento dei crediti ma è da intendersi solo come strumento utile per la compilazione del Test di apprendimento.

RELAZIONI

MARTEDÌ 8 NOVEMBRE 2022

ore 15

Saluti e presentazione corso

Moderatori

Chiara Pantaleoni, Milano
Angelo Selicorni, Como

ore 15.05

SINDROME DI KLEEFSTRA

- **Testimonianza introduttiva**
Nicoletta Balbo, Milano - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Milena Mariani, Como
- **Storia naturale clinica**
Angelo Selicorni, Como
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Giulia Palermo, Como

ore 16.30

SINDROME CRI DU CHAT

- **Testimonianza introduttiva**
Maura Masini, San Casciano in Val di Pesa (FI) - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Michela Malacarne, Genova
- **Storia naturale clinica**
Maria Elena Liverani, Roma
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Alexandra Liava, Como

ore 18

Chiusura della giornata

MERCOLEDÌ 9 NOVEMBRE 2022

Moderatori

Chiara Pantaleoni, Milano
Angelo Selicorni, Como

ore 15

SINDROME DI MOWAT WILSON

- **Testimonianza introduttiva**
Greta Michela Barbanti, Milano - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Marcella Zollino, Roma
- **Storia naturale clinica**
Livia Garavelli, Reggio Emilia
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Duccio Maria Cordelli, Bologna

ore 16.30

SINDROME DA MUTAZIONE DEL GENE PTEN

- **Testimonianza introduttiva**
Alessandro Di Giorgio, Milano - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Claudia Ciaccio, Milano
- **Storia naturale clinica**
Giovanna Sironi, Milano
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Stefano D'Arrigo, Milano

ore 18

Chiusura della giornata

MARTEDÌ 15 NOVEMBRE 2022

Moderatori

Chiara Pantaleoni, Milano
Angelo Selicorni, Como

ore 15

SINDROME DI RETT

- **Testimonianza introduttiva**
Lucia Dovigo, Milano - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Angela Peron, Milano
- **Storia naturale clinica**
Rosangela Arancio, Milano
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Agliaia Vignoli, Milano

ore 16.30

SINDROME DI SOTOS

- **Testimonianza introduttiva**
Jessica Baccarin, Caravate (VA) - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Donatella Milani, Milano
- **Storia naturale clinica**
Lidia Pezzani, Bergamo e Milano
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Paola Francesca Ajmone, Milano

ore 18

Chiusura della giornata

MERCOLEDÌ 16 NOVEMBRE 2022

Moderatori

Angelo Selicorni, Como
Giuseppe Zampino, Roma

ore 15

RASOPATIE

- **Testimonianza introduttiva**
Maria Grazia Cerami, Crasciana (LU) - genitore
- **Aspetti diagnostici/genetici**
Marco Tartaglia, Roma
- **Storia naturale clinica**
Giuseppe Zampino, Roma
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Paolo Alfieri, Roma

ore 16.30

SINDROME FETO-ALCOLICA

- **Testimonianza introduttiva**
Massimo Castrucci, Milano - genitore
- **Meccanismi patogenetici ed epidemiologia**
Mauro Ceccanti, Roma
- **Storia naturale clinica**
Luigi Tarani, Roma
- **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**
Giovanna Coriale, Roma

ore 18

Chiusura del corso

Test di apprendimento ECM*

Il Corso è accreditato ECM (18 crediti formativi) per Medici, Psicologi, Terapisti occupazionali, Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Logopedisti, Fisioterapisti, Tecnici della riabilitazione psichiatrica, Tecnici di Neurofisiopatologia, Educatori professionali, Infermieri, Infermieri Pediatrici.

* Il test di apprendimento ECM verrà somministrato on line e dovrà essere completato entro 3 giorni dalla fine del corso.

RELATORI E MODERATORI

AJMONE PAOLA FRANCESCA

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

ALFIERI PAOLO

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

ARANCIO ROSANGELA

UO Pediatria
Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo
Milano

BACCARIN JESSICA

Caravate (VA) - genitore

BALBO NICOLETTA

Milano - genitore

BARBANTI GRETA MICHELA

Milano - genitore

CASTRUCCI MASSIMO

Milano - genitore

CECCANTI MAURO

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Sapienza Università di Roma

CIACCIO CLAUDIA

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità Intellettiva
Disturbo dello Spettro Autistico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

CORDELLI DUCCIO MARIA

UOC Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

CORIALE GIOVANNA

Centro Alcolologico Regione Lazio
ASL Roma 1
Roma

D'ARRIGO STEFANO

UOC Neuropsichiatria Infantile 1 – Disordini del Movimento
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

DI GIORGIO ALESSANDRO

Milano - genitore

DOVIGO LUCIA

Milano - genitore

GARAVELLI LIVIA

Struttura Complessa di Genetica Medica
Dipartimento Materno-Infantile
AUSL IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova
Reggio Emilia

LIAVA ALEXANDRA

UOC Neuropsichiatria Infantile
ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

LIVERANI MARIA ELENA

Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea
Roma

MALACARNE MICHELA

UOC Laboratorio Genetica Umana
IRCCS Giannina Gaslini
Genova

MARIANI MILENA

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

MASINI MAURA

San Casciano in Val di Pesa (FI) - genitore

MILANI DONATELLA

Rete Fondazione Mariani Malattie Neuropediatriche Rare
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

PALERMO GIULIA

UOC Neuropsichiatria Infantile
ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

PANTALEONI CHIARA

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità Intellettiva
Disturbo dello Spettro Autistico
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

PERON ANGELA

SSD Genetica Medica
ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo
Milano

PEZZANI LIDIA

ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

SELICORNI ANGELO

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile
UOC Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna
Como

SIRONI GIOVANNA

SC Pediatria Oncologica
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Milano

TARANI LUIGI

Dipartimento Materno Infantile
Sapienza Università di Roma

TARTAGLIA MARCO

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

VIGNOLI AGLAIA

Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano

ZAMPINO GIUSEPPE

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti
Dipartimento della tutela della salute della
donna, della vita nascente, del bambino e
dell'adolescente
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ZOLLINO MARCELLA

Medicina Genomica
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

ABSTRACT

SINDROME DI KLEEFSTRA

Aspetti diagnostici/genetici

Milena Mariani, Como

La sindrome di Kleefstra è caratterizzata da disabilità intellettiva moderata-severa con particolare compromissione del linguaggio, disturbi dello spettro autistico, ipotonia e caratteristiche del volto peculiari. Queste caratteristiche possono accompagnarsi a varie complicanze mediche.

Il gene associato a tale condizione è EHMT1 per cui la diagnosi richiede l'identificazione di una delezione 9q34.3 che includa tale gene o il riscontro di mutazione puntiforme o delezione intragenica dello stesso.

L'analisi arrayCGH è dunque in grado di identificare circa il 50% dei casi mediante il riscontro di delezione 9q34.3, ma non consente di identificare il 5% di delezioni intrageniche per cui è necessaria l'analisi MLPA; la restante parte dei casi viene diagnosticata mediante sequenziamento mirato o, più frequentemente mediante WES o pannelli NGS di geni associati a disturbi del neurosviluppo. In alcuni rari casi il cariotipo potrebbe identificare riarrangiamenti cromosomici bilanciati che interrompono EHMT1 impedendone l'espressione. Esistono infine degli studi recenti che avrebbero identificato uno specifico profilo epigenetico nei leucociti dei pazienti con sindrome di Kleefstra, ma ad oggi non può essere ritenuto strumento diagnostico. Generalmente gli individui con mutazioni puntiformi/delezioni intrageniche o piccole delezioni 9q34.3 hanno caratteristiche cliniche tra loro sovrapponibili mentre delezioni 9q34 più ampie (>1Mb) si associano ad una più severa compromissione intellettiva e una maggiore incidenza di problemi medici (anomalie congenite, problemi alimentari o respiratori).

È una condizione a trasmissione autosomica dominante e nella maggior parte di casi si tratta di varianti de novo. Il rischio riproduttivo dei genitori deve essere ritenuto superiore a quello della popolazione generale per la possibilità di mosaicismo germinale o in caso di traslocazioni cromosomiche bilanciate predisponenti.

Storia naturale clinica

Angelo Selicorni, Como

La sindrome di Kleefstra è una condizione molto rara la cui prevalenza è ancora non definita. È caratterizzata da ritardo psicomotorio-cognitivo di entità variabile, tratti del viso specifici e ipotonia. Possono essere presenti problematiche cardiache (sia malformative che legate ad aritmie come il flutter atriale) anomalie dell'apparato urogenitali ed epilessia. I bambini affetti inoltre possono presentare più raramente ipoacusia, disturbi visivi, infezioni respiratorie ricorrenti, reflusso gastro-esofageo, stipsi e disturbi del sonno. Sul piano del neurosviluppo è descritto un ritardo di grado variabile. Non infrequente l'insorgenza di problematiche comportamentali; da segnalare in alcuni pazienti una possibile regressione delle competenze acquisite. Dal punto di vista causale la sindrome è determinata dalla perdita di una copia del gene EHMT1 causata o da una delezione cromosomica parziale della regione 9q34.3, o da una delezione di parti del gene o da una mutazione della sequenza del gene stesso. Solitamente i pazienti con delezioni ampie a carico del cromosoma 9q possono presentare una maggiore gravità del quadro clinico.

Come avviene in tutte le sindromi genetiche note ad oggi non esiste una terapia specifica, ma è indispensabile porre in atto un accurato follow-up pediatrico/internistico e un altrettanto efficiente percorso abilitativo e di promozione dell'autonomia.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Giulia Palermo, Como

La Sindrome di Kleefstra è causata nel 50% dei casi da una delezione in eterozigosi di 9q34.3 e nell'altro 50% dei casi da una variante patogenetica in eterozigosi di EHMT1. Tale Sindrome si caratterizza clinicamente per dismorfismi facciali specifici, ritardo psicomotorio e coinvolgimento multiorgano. Dal punto di vista del Neuropsichiatra Infantile le principali caratteristiche cliniche sono: disabilità cognitiva di grado variabile; ritardo nel linguaggio espressivo a fronte di competenze comunicative non sempre deficitarie; ipotonia generalizzata con conseguente ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo motorio; disturbo dello spettro dell'autismo; epilessia e/o convulsioni febbrili; anomalie morfostrutturali aspecifiche dell'encefalo; disordini psichiatrici di diverso tipo (disordini del comportamento, dell'umore e/o della forma e del contenuto del pensiero).

Tali caratteristiche si associano e si sovrappongono secondo pattern variabili.

Per il management della Sindrome di Kleefstra è auspicabile il lavoro in équipe multidisciplinare per la gestione delle singole manifestazioni patologiche in base all'età e alle caratteristiche specifiche del singolo paziente.

Nello specifico la disabilità cognitiva va affrontata con i dovuti mezzi di supporto scolastici ed extrascolastici; le capacità espressive vanno potenziate con terapie riabilitative motorie e terapie favorevoli lo sviluppo di forme di comunicazione alternative; cicli di Fisioterapia sono necessari per sostenere lo sviluppo motorio e prevenire complicanze e quindi trattamenti farmacologici e/o chirurgici. Per quanto riguarda i disturbi del comportamento, dell'umore e del pensiero l'approccio è spesso farmacologico, in base ai sintomi emergenti, oltre che comportamentale. Per la gestione delle crisi epilettiche non esistono trattamenti più specifici dei comuni farmaci anticrisi.

SINDROME CRI DU CHAT

Aspetti diagnostici/genetici

Michela Malacarne, Genova

La Sindrome del Cri du Chat (SCdC OMIM 123450), descritta per la prima volta da Lejeune e collaboratori nel 1963, è causata da un'anomalia cromosomica strutturale. È stata descritta in varie parti del mondo con un'incidenza molto bassa da 1:15.000 a 1:50.000 nati vivi. L'anomalia cromosomica alla base è una monosomia parziale del braccio corto di un cromosoma 5 derivante da una delezione. L'ampiezza della delezione può variare dall'intero braccio corto alla sola banda distale p15.3 del cromosoma 5. Nella maggioranza dei casi (circa l'80%) è de novo, in circa il 10% deriva da una traslocazione sbilanciata per lo più familiare e nell'10% è dovuta a più rare alterazioni cromosomiche.

La SCdC non correla con l'età materna o paterna, ma la maggior parte delle delezioni coinvolge il cromosoma paterno.

Le principali caratteristiche cliniche sono il pianto acuto tipico che ricorda il miagolio di un gatto, da qui il nome della Sindrome, l'importante deficit intellettivo, la microcefalia e un fenotipo facciale caratteristico.

Nel tempo numerosi studi hanno permesso di identificare una regione critica in 5p15.2 e 5p15.3 e regioni correlate con specifici segni clinici come la banda 5p15.2 associata a microcefalia, deficit intellettivo e alcune caratteristiche facciali, la banda 5p15.3 al caratteristico pianto e al ritardo del linguaggio.

Ulteriori studi hanno anche permesso di individuare geni candidati come CTNND2 associato al grave deficit intellettivo.

La diagnosi genetica può essere fatta mediante analisi del cariotipo o, ancora meglio mediante Array CGH (Array Comparative Genomic Hybridization) che permette di avere una dimensione della delezione, dei punti di rottura e del contenuto genico più precisi.

Storia naturale clinica

Maria Elena Liverani, Roma

La sindrome del Cri du Chat è una malattia rara (dovuta alla delezione di una parte del braccio corto del cromosoma 5), che oggi, con la diagnosi prenatale, è diventata rarissima (2-3 nuovi casi all'anno in Italia). Vi è correlazione tra la delezione e alcuni dei sintomi e tra l'ampiezza della delezione e l'entità del ritardo mentale. Nella relazione si parla del fenotipo alla diagnosi (microcrania, facies peculiare, basso peso, ipotonia, pianto acuto e tipico) e della sua evoluzione con la crescita; dei problemi più frequenti (malocclusione, scoliosi, disturbi visivi, problemi di fonazione e deglutizione, ritardo mentale) e dei controlli suggeriti alle varie età. Si sottolinea come l'accudimento in famiglia e l'opportunità di un approccio riabilitativo personalizzato e continuativo abbiano consentito di raggiungere tappe di sviluppo e di vita in comunità impensabili solo 20 anni fa, sebbene l'autonomia non sia mai completa ed il carico sulle famiglie, anche in termini economici, gravoso.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Alexandra Liava, Como

La sindrome del Cri du Chat (CdC) (OMIM 123450), descritta per la prima volta da Lejeune et al nel 1963, è associata ad una delezione del braccio corto del cromosoma 5. L'incidenza va da 1:15.000 a 1:50.000 nati vivi; attualmente in Italia si segnalano 2-4 casi all'anno.

Tutti i pazienti presentano segni cerebellari, disprassia globale e del distretto oro-linguale e rinolalia; la microcefalia è costante. Il ritardo cognitivo è più spesso medio o grave, ma le performances psicosociali dipendono molto dalla precocità ed intensità della presa in carico psicomotoria ed educativa. A volte i pazienti sono autonomi nell'igiene personale e nell'alimentazione; molti sono in grado di formulare frasi complete, alcuni hanno una produzione linguistica limitata a singole parole o suoni finalizzati. In merito al linguaggio emerge una discrepanza tra il versante recettivo ed espressivo dello stesso, a favore del primo.

Alla RM encefalo il reperto più comune è l'ipoplasia isolata del ponte, seguito dall'ipoplasia del corpo calloso e del verme cerebellare, anomalie a carico dei ventricoli laterali e alterazioni della struttura della corteccia cerebrale, per lo più polimicrogiria bilaterale frontoparietale. Un recente studio mediante PET ha rilevato che la principale area ipometabolica era il lobo temporale inferiore sinistro e il polo temporale omolaterale.

Spesso i genitori riportano una ridotta sensibilità dolorifica al calore. Questo riscontro correla con lesioni cutanee autoinflitte anche gravi soprattutto sulle braccia e sulle mani (skin picking, SP). Lo SP è presente nell'85% dei casi e può esordire già nel primo anno di vita.

SINDROME DI MOWAT WILSON

Aspetti diagnostici/genetici

Marcella Zollino, Roma

La sindrome di Mowat-Wilson (MWS) è un raro disordine del neurosviluppo autosomico-dominante caratterizzato da caratteristiche facciali peculiari, ritardo dello sviluppo globale, disabilità intellettiva, epilessia, malformazioni congenite a carico del cuore, del sistema genito-urinario e del SNC (in particolare da agenesia del corpo calloso), malattia di Hirschsprung, bassa statura, e carattere dolce e amichevole.

È una neurocrestopatia, e tale prerogativa spiega la natura sistemica e multiorgano del disordine.

L'unico gene causativo è ZEB2 localizzato nella regione cromosomica 2q22. La proteina ZEB2 è un fattore di trascrizione zinc finger che interagisce con le proteine SMAD e funziona come un repressore trascrizionale in risposta alla segnalazione del TGF- β .

Sono noti finora in letteratura circa 350 pazienti con MWS.

Il difetto genetico

Le varianti genomiche che coinvolgono il gene ZEB2 consistono in:

- delezione completa del gene (spesso nel contesto di una delezione cromosomica 2q22 che può includere diversi altri geni contigui), o delezione parziale (diversi esoni): 19%
- mutazioni nonsense: 34%
- mutazioni con frameshift: 40%
- piccole delezioni parziali in frame: 5%
- mutazioni missenso: 1.5%
- rare mutazioni di splicing
- rari riarrangiamenti bilanciati che interrompono la sequenza codificante del gene

Una gran parte delle mutazioni coinvolgono l'esone 8 del gene, che è molto esteso, e che da solo codifica per il 60% della proteina. Come riassunto sopra, si tratta tipicamente di mutazioni di stop e con frameshift (loss-of-function).

Correlazioni genotipo-fenotipo

Riguardo alle correlazioni genotipo-fenotipo, le mutazioni di stop e con frameshift causano il fenotipo completo, e in genere grave, della condizione. Il meccanismo patogenetico è l'aploinsufficienza; le mutazioni inducono una nonsense-mediated decay dell'mRNA mutato.

Tuttavia, è riportato un numero limitato di mutazioni con frameshift o di piccole delezioni inframe che interessano la porzione C-terminale della proteina associate ad un fenotipo più lieve: si ritiene che non avvenga in questi casi la nonsense-mediated decay dell'mRNA mutato e che venga quindi prodotta una proteina tronca che conserva in parte le sue capacità funzionali.

Le rare mutazioni missenso si associano ad un fenotipo più lieve nei riguardi dell'entità del ritardo psico-motorio, della capacità di linguaggio e dell'assenza di microcefalia e di malformazioni cardiache o cerebrali, al contrario le caratteristiche facciali permangono tipiche, attenuate solo in parte. Possono essere definite per questo mutazioni ipomorfe.

Tuttavia, alcune mutazioni missenso si sono associate ad una grave encefalopatia epilettica ad esordio precoce, in assenza della tipica "gestalt" facciale. È verosimile che specifiche mutazioni missenso causano un meccanismo patogenetico differente, di "acquisto di funzione".

Procedura diagnostica

La diagnosi di precisione di MWS deriva dalla combinazione della diagnosi clinica e del test di laboratorio di conferma. La diagnosi clinica e la diagnosi di laboratorio devono procedere simultaneamente, sia

perché alcune mutazioni causano un fenotipo atipico, che può essere in senso migliorativo o in senso peggiorativo, sia perché la sensibilità diagnostica del test di laboratorio è inferiore al 100%. Per questo in alcuni casi con test di laboratorio apparentemente normale la diagnosi di MWS può essere condotta anche solo clinicamente.

Test di laboratorio

In accordo alla frequenza relativa dei difetti genomici a carico di ZEB2, si consiglia la seguente procedura diagnostica di laboratorio:

1. primo test qualitativo di sequenziamento genico; attualmente è svolto più spesso con tecniche NGS, tramite pannelli genici o altro, ma può essere anche destinato al solo gene ZEB2
2. se il primo test è normale: MLPA (delezioni di interi esoni?)
3. se MLPA evidenzia una delezione genica completa, procedere con array-CGH (geni contigui inclusi nella delezione cromosomica?)
4. se i primi tre step sono normali, procedere con esame cromosomico convenzionale (traslocazione bilanciata de novo gene disrupting?)

Diagnosi prenatale

Dopo la nascita di un primo figlio con MWS alla coppia dei genitori va offerta la diagnosi genetica prenatale, per rischio di mosaicismo germinale. La diagnosi prenatale sarà diretta ad accertare la mutazione specifica del figlio affetto. Per la prole di tutti gli altri familiari il rischio di ricorrenza è pari a quello della casualità.

Storia naturale clinica

Livia Garavelli, Reggio Emilia

La sindrome di Mowat-Wilson (MWS) è una rara sindrome con disabilità intellettiva/anomalie congenite multiple causata da varianti in eterozigosi del gene ZEB2.

Le caratteristiche facciali possono evocare il sospetto diagnostico: nell'infanzia, i lobi delle orecchie sembrano sollevati, con una depressione centrale, e le sopracciglia sono grandi, medialmente svasate e sparse nel mezzo. Possono essere presenti inoltre ipertelorismo, occhi grandi e infossati, columella prominente, labbro superiore ad M, mento prominente.

La microcefalia è stata talvolta osservata alla nascita, ma più frequentemente tende a svilupparsi gradualmente durante l'infanzia, anche se non tutti i bambini sono microcefalici.

Stipsi e malattia di Hirschsprung sono frequenti, verificandosi rispettivamente nel 43 % e nel 30 % dei pazienti.

La cardiopatia congenita si riscontra nel 60% dei bambini. Le anomalie cardiache più frequenti (>25% dei casi) non sono cardiopatie complesse e includono il dotto arterioso pervio, il difetto interventricolare e il difetto interatriale. La pulmonary artery sling con o senza stenosi tracheale è piuttosto rara (3,7%), ma più frequente rispetto alla popolazione generale e possiamo considerarla un segno clinico che può far sospettare la MWS.

Tra i segni clinici oculari, lo strabismo è il reperto più comune, seguito dall'astigmatismo. Le anomalie strutturali quali l'anomalia di Axenfeld e il coloboma sono più rare.

I pazienti con MWS hanno una disabilità intellettiva di grado variabile, con importante compromissione del linguaggio, ma mostrano abilità linguistiche ricettive e comunicano con successo utilizzando metodi alternativi, come la comunicazione aumentativa.

Il fenotipo neuroradiologico nei pazienti con MWS è caratterizzato da anomalie del corpo calloso (79% dei casi), anomalie dell'ippocampo (77%), dilatazione dei ventricoli cerebrali (68%), anomalie della

sostanza bianca, gangli della base ampi e malformazioni corticali e cerebellari. L'epilessia è una delle caratteristiche più frequentemente rilevate della MWS e l'84% dei pazienti ha avuto convulsioni, con esordio medio all'età di 27 mesi. Oltre il 60% dei pazienti mostra una elevata soglia del dolore.

Il follow-up multidisciplinare è essenziale e dovrebbe consistere in valutazioni regolari eseguite da diversi specialisti; in primo luogo, pediatri, neurologi, cardiologi, nefrologi e gastroenterologi, soprattutto durante la prima infanzia.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Duccio Maria Cordelli, Bologna

Il ruolo di ZEB2 nello sviluppo del sistema nervoso si traduce nell'importante coinvolgimento neurologico nei bambini con Sindrome di Mowat-Wilson, che possono presentare microcefalia, malformazioni cerebrali, epilessia, disturbi del sonno e disturbi cognitivi e comportamentali. Tra le malformazioni cerebrali le più frequenti sono le alterazioni a livello del corpo calloso e degli ippocampi, presenti nella maggioranza dei casi. L'epilessia ha un fenotipo elettroclinico caratteristico, età correlato, è presente nella quasi totalità dei casi, non sempre ben responsiva alla terapia farmacologica. Sono molto frequenti anche i disturbi del sonno. I bambini con S. di Mowat Wilson presentano disabilità intellettiva di grado variabile associata a una importante compromissione del linguaggio variabile. Dal punto di vista comportamentale sono frequenti comportamenti stereotipati; sono possibili disturbi del comportamento, ma raramente di intensità tale da richiedere trattamento farmacologico. La conoscenza del fenotipo neurologico e neuropsichiatrico della sindrome è di basilare importanza per un approccio terapeutico e riabilitativo mirato.

SINDROME DA MUTAZIONE DEL GENE PTEN

Aspetti diagnostici/genetici

Claudia Ciaccio, Milano

PTEN è un gene oncosoppressore localizzato nella regione cromosomica 10q23.31 e incluso nel pathway cellulare di PI3K/AKT/mTOR, con ruolo di regolatore della replicazione e della crescita cellulare. Scoperto in associazione a sindromi predisponenti al cancro, mutazioni dello stesso gene sono successivamente state associate anche a un fenotipo pediatrico caratterizzato da macrocefalia e disturbo del neurosviluppo. Oggi sappiamo che alterazioni loss-of-function del gene (mutazioni, indels intrageniche, delezioni 10q23.31) causano una condizione denominata PTEN Tumor Hamartoma Syndrome: sotto questo termine ombrello comprendiamo tutte le possibili manifestazioni fenotipiche della malattia, dall'età adulta a quella pediatrica, dagli aspetti di neurosviluppo a quelli oncologici. Nel bambino non sono stati definiti criteri diagnostici specifici, sia per la relativamente recente storia della malattia che per la difficoltà nel definire un affidabile rischio oncologico nell'età giovanile/adulta. Viste le implicazioni legate al necessario follow-up di prevenzione, la Sindrome PTEN correlata è una diagnosi da non mancare in età pediatrica. Su base empirica e dei dati disponibili ad oggi in letteratura, il test di PTEN (che include sequenziamento e MLPA del gene + Array-CGH se negativi) è raccomandabile in caso di macrocefalia marcata (>3 SD), anche isolata, o di macrocefalia associata a uno dei possibili altri aspetti della condizione: disordine del neurosviluppo, alterazioni vascolari, segni neuroradiologici tipici, malformazioni vascolari/lipomi/amartomi e/o anamnesi familiare positiva per patologia oncologica.

Storia naturale clinica

Giovanna Sironi, Milano

PTEN è un gene oncosoppressore localizzato nella banda cromosomica 10q22q23. La mutazione di PTEN è una condizione autosomica dominante che è stata associata a differenti fenotipi caratterizzati da gradi variabili di disabilità intellettiva, macrocefalia e predisposizione allo sviluppo di neoplasie. Quando, in associazione a queste caratteristiche, viene riscontrata la mutazione di PTEN si parla di PHTS (PTEN Hamartoma Tumour Syndrome) che comprende una serie di presentazioni storicamente note come sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la sindrome di Cowden e il disturbo dello spettro autistico associato a macrocefalia. Data l'estrema variabilità fenotipica l'incidenza della mutazione di PTEN è probabilmente sottostimata nella popolazione generale e spesso viene riscontrata negli adulti, solo dopo diagnosi nella prole o alla diagnosi di patologia neoplastica. Sebbene la mutazione di PTEN predisponga allo sviluppo di alcuni tumori (carcinoma della tiroide, mammella, endometrio, rene, colon e melanoma) per cui è importante la diagnosi precoce e l'impostazione di un follow-up mirato, tuttavia tale incremento del rischio appare significativo nell'adulta.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Stefano D'Arrigo, Milano

Il quadro neurologico precoce dei pazienti con sindrome da mutazione nel gene PTEN è caratterizzato dalla presenza di ipotonia, con conseguente ritardo dello sviluppo psicomotorio. Un altro segno caratteristico della sindrome è la macrocrania che è sempre presente e può essere riscontrata fin in epoca prenatale. La macrocrania è importante, può essere progressiva nei primi anni di vita e in alcuni pazienti può raggiungere le 5 Deviazioni standard.

Le tappe dello sviluppo motorio sono acquisite globalmente con ritardo e la condizione entra in diagnosi differenziale con altre forme di ipotonia da coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Anche lo sviluppo del linguaggio può presentare un ritardo di grado variabile. Nonostante la presenza di ritardo psicomotorio, l'evoluzione può essere nettamente migliorativa e dal punto di vista cognitivo non esitare in una disabilità intellettiva, che se presente è di grado variabile, lieve nella maggioranza dei pazienti.

Il fenotipo comportamentale può essere caratterizzato da disturbo dello spettro autistico; studi in letteratura su bambini con ritardo dello sviluppo psicomotorio e autismo riportano il riscontro di mutazione nel gene PTEN nel 10-20% circa dei pazienti e tutti presentavano macrocrania, tanto che in un bambino con autismo e macrocrania la diagnosi deve essere sempre considerata.

La comorbidità psichiatrica in alcuni pazienti è stata descritta, ma non è particolarmente frequente: ADHD, fobie specifiche, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo ossessivo-compulsivo.

La risonanza magnetica in questi pazienti può essere normale; in alcuni casi possono essere evidenziate alterazioni non specifiche della sostanza bianca e spazi perivascolari dilatati, malformazioni arterovenose e più raramente emimegalencefalia e quadri malformativi corticali. Alcuni pazienti in genere in età adulta possono presentare il caratteristico Lhermitte Duclos gangliocitoma, lesione malformativa-amartomatosa cerebellare, cui si può associare una sintomatologia cerebellare specifica: il quadro è patognomico per mutazione del gene PTEN.

Il management dei pazienti con mutazione PTEN prevede la messa a punto di un percorso riabilitativo personalizzato e correlato allo specifico disordine del neurosviluppo presentato dal bambino.

SINDROME DI RETT

Aspetti diagnostici/genetici

Angela Peron, Milano

La sindrome di Rett è una rara malattia del neurosviluppo che colpisce prevalentemente le femmine. Nella sua forma classica, è caratterizzata da regressione psicomotoria con disabilità intellettiva, microcefalia progressiva, epilessia, e stereotipie manuali.

La forma classica della sindrome di Rett è causata da varianti patogeniche nel gene MECP2, che insorgono de novo nella maggior parte dei casi, e segue una ereditarietà di tipo X-linked. Per la diagnosi molecolare è richiesto il sequenziamento del gene (attualmente mediante tecnologia NGS) e, in caso di negatività, la ricerca di delezioni/duplicazioni mediante MLPA.

Vengono storicamente riconosciute come forme atipiche di sindrome di Rett le condizioni dovute ad alterazioni nel gene FOXP1 e nel gene CDKL5. Mutazioni puntiformi o delezioni genomiche di FOXP1 sono responsabili della variante congenita, che segue una ereditarietà autosomica dominante con insorgenza de novo. Varianti patogeniche di CDKL5 causano, invece, una encefalopatia epilettica a esordio infantile, con ereditarietà legata al cromosoma X che può colpire sia maschi che femmine.

Con il recente sviluppo di metodi di sequenziamento di nuova generazione (NGS) sono stati identificati difetti molecolari in ulteriori geni diversi dai sopracitati nelle pazienti con quadri clinici assimilabili alla sindrome di Rett, ma negative per l'analisi del gene MECP2, che vengono definiti fenotipi Rett-like.

Storia naturale clinica

Rosangela Arancio, Milano

La Sindrome di Rett è una malattia genetica rara che colpisce soprattutto, ma non esclusivamente i soggetti di sesso femminile. Pertanto, è una delle più comuni cause genetiche di ritardo dello sviluppo e deficit cognitivo nelle bambine. Non è una condizione neurodegenerativa, ma piuttosto un disordine progressivo che interessa diversi organi e funzioni nel corso del tempo.

Fu riconosciuta per la prima volta da Andreas Rett, un medico austriaco che osservò le caratteristiche cliniche della malattia e pubblicò un articolo descrivendola nel 1966. Soltanto nel 1999 fu identificato un difetto del gene MECP2, localizzato nel cromosoma X come principale causa della malattia.

Caratterizzata da uno sviluppo somatico e neuromotorio inizialmente nella norma, si assiste tra i 6 e i 18 mesi a un arresto dello sviluppo neuro-cognitivo e motorio e a una regressione con perdita di funzioni cognitive, competenze motorie grossolane e fini, e abilità verbali e comunicative.

Compaiono inoltre tratti tipici del comportamento autistico con stereotipie manuali e isolamento.

L'età media delle bambine alla diagnosi è di 2 anni e mezzo.

La Sindrome di Rett è un disordine del neurosviluppo con comorbidi- tà mediche complesse che si estendono al di là del Sistema Nervoso e interessano numerosi organi.

È caratteristico un precoce rallentamento della curva di crescita e della circonferenza cranica: esitante in microcefalia (precoce indicatore clinico per la diagnosi).

Successivamente compare un ritardo della crescita soprattutto ponderale, legata a numerosi fattori.

Le problematiche nutrizionali e gastroenteriche ne sono sicuramente responsabili almeno in parte.

Le bambine presentano fin da subito alterazioni dell'apparato gastroenterico con difficoltà di masticazione e deglutizione, RGE, meteorismo e stipsi.

L'aspetto nutrizionale riveste particolare importanza soprattutto nell'età infantile e comunque durante tutta la vita per le peculiarità proprie della patologia. Un adeguato supporto nutrizionale garantisce una migliore qualità della vita non solo delle bambine con Sindrome di Rett, ma anche della famiglia e dei caregivers.

Peculiari sono le anomalie respiratorie con episodi di iperventilazione e apnea. Tali episodi sono frequenti anche durante il sonno che appare spesso disturbato con frequenti risvegli, bruxismo, e risa e urla immotivate.

Con l'avanzare dell'età le bambine vanno incontro a un peggioramento delle capacità motorie, con comparsa di spasticità agli arti inferiori, riduzione della forza muscolare, comparsa di disturbi di tipo extrapiramidale di tipo distonico.

In età più avanzata si può manifestare un quadro di ipomimia, bradicinesia e rigidità che compromette il cammino.

La presenza di alterazioni EEGrafiche e crisi convulsive completa il quadro neurologico.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Aglaia Vignoli, Milano

La sindrome di Rett nella sua forma classica si caratterizza per un fenotipo prevalentemente neurologico caratterizzato da microcefalia, perdita di competenze motorie, linguistiche e relazionali precedentemente acquisite e comparsa di stereotipie motorie coinvolgenti soprattutto gli arti superiori. Nella maggior parte dei casi il gene responsabile di questa forma è MECP2 (Methyl CpG-binding protein 2, legato al cromosoma X). Tra le patologie in comorbidità si osservano epilessia, scoliosi e deformità articolari, disturbi respiratori e disturbi del sonno. Le crisi epilettiche nella forma classica esordiscono in età pediatrica, possono presentare differente responsività ai farmaci anticrisi a seconda dell'età della paziente e talvolta vanno incontro a remissione in età adulta.

Nelle forme varianti della sindrome di Rett, si possono osservare crisi epilettiche a esordio precoce, ovvero nei primi mesi di vita, come nella forma sostenuta da varianti del gene CDKL5; oppure un quadro congenito, con dismorfismi del volto e anomalie a carico del SNC, sostenuto da varianti del gene FOXP1.

L'approccio riabilitativo deve considerare la complessità del quadro neurologico ed evolutivo, e prevedere interventi sia di tipo riabilitativo motorio, sia interventi volti a favorire i processi relazionali e comunicativi, spesso sostenuti da tecnologie innovative.

SINDROME DI SOTOS

Aspetti diagnostici/genetici

Donatella Milani, Milano

La sindrome di Sotos è una condizione rara, geneticamente determinata, che presenta una frequenza nella popolazione pari a circa 1:14000 nati. È caratterizzata principalmente da iperaccrescimento, disabilità intellettiva di variabile entità, tratti dismorfici del volto (dolicocefalia, fronte ampia e prominente, downslanting palpebrale, volto allungato e stretto con mento appuntito). A questi aspetti si possono associare svariate problematiche malformative e complicanze mediche. Non è ad oggi presente uno score clinico condiviso a livello internazionale per la diagnosi; anche per questo motivo assume particolare rilievo la conferma genetica, che avviene solitamente tramite l'esecuzione di pannelli NGS di geni associati a iperaccrescimento, o tramite il sequenziamento del gene NSD1, le cui mutazioni sono responsabili della gran parte dei casi di Sindrome di Sotos.

Il gene NSD1 (Nuclear receptor-binding Set Domain) è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5, nella regione 5q35.3, e regola l'attività di geni implicati nei processi di crescita e sviluppo; la sua disregolazione giustifica quindi tutte le caratteristiche sopracitate, tipiche della sindrome.

Meno frequentemente, la diagnosi avviene tramite MLPA o arrayC-GH, che mettono in evidenza rispettivamente la presenza di delezioni esoniche e microdelezioni; queste ultime comprendono, oltre al gene NSD1, anche geni contigui.

Non sono note ad oggi specifiche correlazioni genotipo-fenotipo, fatta eccezione per le microdelezioni più ampie, che comporterebbero una forma più grave della condizione.

La modalità di trasmissione è autosomica dominante; nella maggior parte di casi diagnosticati si tratta tuttavia di varianti de novo.

Storia naturale clinica

Lidia Pezzani, Bergamo e Milano

La sindrome di Sotos è una condizione genetica rara (prevalenza stimata di 1:14000 nati vivi) caratterizzata dalla presenza di segni clinici cardine, quali l'iperaccrescimento (altezza e/o circonferenza cranica >2 DS), il ritardo nell'acquisizione delle principali tappe di sviluppo psicomotorio e tratti del volto peculiari (dolicocefalia, attaccatura alta dei capelli, bozze frontali prominenti, ipertelorismo, rime palpebrali rivolte verso il basso, mento a punta e palato ogivale). Queste caratteristiche possono accompagnarsi ad altre problematiche e/o segni clinici, tra i più frequenti la presenza di cardiopatie congenite, anomalie genito-urinarie, età ossea aumentata, epilessia e iperlassità articolare condizionante la presenza di scoliosi e piedi piatti.

La condizione è causata da varianti eterozigoti loss of function intrageniche del gene NSD1 o da microdelezioni della regione cromosomica 5q35 coinvolgenti, oltre a NSD1, altri geni contigui.

Nei soggetti affetti da sindrome di Sotos il follow-up internistico è fondamentale, e va personalizzato sulla base dell'età e delle problematiche cliniche presentate dal paziente. Negli ultimi anni, tuttavia, grazie alla descrizione in letteratura scientifica di una casistica man mano crescente di pazienti adulti, si hanno maggiori informazioni sulla storia naturale della condizione e sulle eventuali complicanze più tardive, con importanti ripercussioni sulla programmazione del follow-up.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Paola Francesca Ajmone, Milano

La sindrome di Sotos è caratterizzata da ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, ID, disturbi della comunicazione e del comportamento. La letteratura segnala un range di ID che varia da un livello cognitivo borderline a una disabilità intellettiva di grado severo, la maggior parte dei soggetti presenta una disabilità intellettiva di grado lieve e borderline. I soggetti con microdelezione del gene NSD1 presentano un ritardo psicomotorio e una ID più severa rispetto ai soggetti con mutazione intragenica. Le abilità cognitive verbali appaiono migliori di quelle non verbali. Il profilo neuropsicologico è caratterizzato da punti di forza (abilità verbali, memoria visuospatiale, ricchezza del vocabolario) e punti di debolezza (abilità non verbali, abilità visuoperceptive, ragionamento quantitativo) che impattano sugli apprendimenti. Nonostante le buone abilità verbali sono presenti evidenti difficoltà nella pragmatica del linguaggio: faticano nell'utilizzare un linguaggio appropriato al contesto e presentano difficoltà nelle abilità di comunicazione non verbale. I soggetti affetti da sindrome di Sotos possono presentare difficoltà comportamentali caratterizzate da difficoltà attentive, impulsività, irritabilità con auto ed eteroaggressività, ansia e disturbi dello spettro autistico (ASD). La presenza di crisi epilettiche viene descritta con una percentuale che varia dal 9 al 51%, generalmente esordiscono nella prima infanzia come crisi febbrili e nel 70% dei sviluppano un'epilessia, hanno per lo più focalità temporale e rispondono bene alla terapia. La letteratura segnala inoltre anomalie neuroanatomiche caratterizzate generalmente da ventricolomegalia, dismorfismi del corpo calloso e anomalie della linea mediana.

RASOPATIE

Storia naturale clinica

Giuseppe Zampino, Roma

Le RASopatie sono un gruppo clinicamente definito di disordini causati da una mutazione germinale in uno dei geni che codificano i componenti della via RAS/MAPK, che è una cascata necessaria alla trasduzione del segnale ed è fondamentale per i normali processi cellulari come la proliferazione, la sopravvivenza, il differenziamento e il metabolismo.

La classificazione specifica delle RASopatie è oggetto di dibattito tra gli esperti. Tuttavia, le RASopatie sono generalmente accettate per includere la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), la sindrome di Noonan (NS), la sindrome di Noonan con lentiggini multiple (NS-ML), la sindrome cardiofaciocutanea (CFC), la sindrome di Costello (CS), la sindrome di Legius (LS), di recente anche la sindrome delle anomalie linfatiche a conduzione centrale (CCLA), la sindrome di SYNGAP1 e la sindrome da malformazione capillare arteriovenosa (CM-AVM). Molte delle RASopatie presentano caratteristiche cliniche sovrapposte; tuttavia, ogni sindrome ha anche caratteristiche uniche. Le problematiche cliniche più importanti che permettono la diagnosi clinica e che dovrebbero essere conosciute e gestite sono: ritardo di crescita, le cardiopatie congenite, le problematiche neurologiche e comportamentali, le disfunzioni linfatiche, il coinvolgimento scheletrico ed ectodermico ed il rischio neoplastico. Su queste problematiche oltre sulle caratteristiche fenotipiche utile all'inquadramento, si focalizza questa revisione. Inoltre, verranno date informazioni preliminari sul trattamento utilizzando inibitori della via di RAS, e in particolare di MEK per la gestione della cardiomiopatia ipertrofica e delle problematiche linfatiche.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Paolo Alfieri, Roma

Nel corso dell'intervento verranno illustrate le principali caratteristiche neuropsicologiche e comportamentali associate ad alcune Rasopatie, alla luce dei più recenti studi pubblicati in letteratura. Il disturbo di linguaggio è spesso una caratteristica di tali sindromi, in particolare modo della sindrome di Noonan, presente in più della metà dei casi. Anche i disturbi della coordinazione motoria sono particolarmente frequenti nella sindrome di Noonan che contrariamente ad altre Rasopatie presenta disabilità intellettiva solo nel 15% dei casi e ancora più raramente in caso di coinvolgimento del gene SOS1.

Dal punto di vista comportamentale si stima che circa metà dei bambini con Sindrome di Noonan manifestino un Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), mentre appare molto frequente il disturbo dello spettro autistico nell'ambito della sindrome Cardiofaciocutanea. Infine, la Sindrome di Costello si caratterizza per la presenza di sintomatologia ansiosa. Si rilevano, inoltre, difficoltà significative a carico della regolazione emotiva, labilità dell'umore e irritabilità sia nella sindrome di Noonan che nella sindrome Cardiofaciocutanea. Questi bambini possono manifestare reattività abnorme emotiva di fronte a stimoli poco significativi e bassa tolleranza alle frustrazioni, con un impatto negativo sul funzionamento relazione e sociale. La conoscenza del fenotipo neurocomportamentale delle Rasopatie è fondamentale per un corretto approccio terapeutico e riabilitativo.

SINDROME FETO-ALCOLICA

Meccanismi patogenetici ed epidemiologia

Mauro Ceccanti, Roma

La Sindrome Feto-Alcolica è una condizione malformativa complessa del neonato e del bambino, dovuta all'effetto teratogeno dell'alcol assunto dalla madre durante la gravidanza. I meccanismi patogenetici vengono attualmente ricondotti ad una serie di fattori (morte cellulare, deficit dei fattori di crescita, stress ossidativo, effetti sui sistemi trasmettitoriali, epigenetica, ecc.) in grado di alterare lo sviluppo neuro-cerebrale.

Evidenze fornite dagli studi sugli animali e sugli esseri umani sottolineano una notevole variabilità con cui si esprime l'effetto teratogeno dell'uso dell'alcol durante la gravidanza. La variabilità dipende da numerosi fattori, pertanto, il consiglio da dare alle donne in gravidanza (e nel periodo dell'allattamento) è di non bere alcolici.

Nel primo studio di prevalenza europeo sulla sindrome e disturbi correlati, nella regione Lazio, attraverso una metodologia di accertamento attivo, la percentuale di bambini esposti nel periodo perinatale all'alcol è stata pari al 4,7% del campione analizzato.

In uno studio condotto nel 2017, la Popova (Popova, Lange, Probst, Gmel, & Rehm, 2017) fornisce una stima della prevalenza di FAS nella popolazione globale. L'Italia si configura come uno dei Paesi con una prevalenza di bambini con FAS superiore al 50/10.000. Questi dati forniscono solo un'idea della pericolosità dell'uso di alcol in gravidanza.

Storia naturale clinica

Luigi Tarani, Roma

L'esposizione prenatale all'alcol (EPA) esercita il suo effetto tossico direttamente sul feto determinando una costellazione di anomalie organiche, fisiche, cognitive e comportamentali collocabile all'interno dello Spettro Alcolico Fetale (FASD). La FASD è oggi la più grave e negletta disabilità permanente di origine non genetica e pertanto totalmente evitabile mediante l'astensione completa dal consumo di alcol in gravidanza. Le difficoltà cognitive e comportamentali che si manifestano nel corso dello sviluppo del bambino sono il risultato diretto dell'esposizione del feto all'alcol e il danno cerebrale e organico che ne consegue è permanente. La disabilità intellettiva, i deficit del funzionamento esecutivo, della memoria e dell'elaborazione dell'informazione, il ritardo o disfunzione del linguaggio, la difficoltà nell'apprendimento verbale e di codifica, la difficoltà generale di apprendimento, di riconoscere e comunicare le proprie emozioni e di cogliere i nessi di causalità, i disturbi dell'adattamento, il deficit dell'attenzione e l'iperattività, sono alcune delle difficoltà presenti e note con il nome di disabilità primarie. Se queste non sono trattate tempestivamente, esitano nelle "disabilità secondarie", che appaiono più avanti nella vita e che includono problemi di salute, di dipendenza, di impiego lavorativo, un'esperienza scolastica fallimentare, problemi di droga e/o alcol. La prevalenza di ADHD (diagnosticata secondo i criteri del DSM-IV) è alta e molto superiore rispetto alla prevalenza di ADHD nella popolazione generale. La diagnosi precoce è di fondamentale importanza perché permette di ascrivere i sintomi a una diagnosi precisa ma, soprattutto, aiuta a pianificare tempestivamente un piano di intervento in grado di minimizzare le disabilità secondarie. Infatti, si è visto che se l'intervento inizia a essere implementato prima dei 6 anni di vita, le disabilità secondarie in età adolescenziale e in età adulta diminuiscono notevolmente.

Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi

Giovanna Coriale, Roma

Per ottenere una stima accurata della prevalenza dei FASD e fornire un intervento precoce ai soggetti affetti, è di fondamentale importanza identificare tempestivamente i bambini esposti prenatalmente all'alcol. L'identificazione è meno problematica nell'estremità grave dello spettro dove si colloca la sindrome feto-alcolica (FAS) perché è caratterizzata da un evidente ritardo nella crescita, da disfunzioni del sistema nervoso centrale (SNC) e da uno specifico modello di anomalie cranio-facciali. Tuttavia, molti, se non la maggior parte, degli individui colpiti dall'esposizione prenatale all'alcol non soddisfano i criteri per la FAS ma presentano significative alterazioni neurocomportamentali. Questi casi sono definiti disturbi del neurosviluppo legati all'alcol (ARND) e sono spesso difficili da identificare perché mancano i tratti facciali caratteristici e il ritardo di crescita osservato nella FAS. Infatti, una diagnosi di ARND richiede la conferma dell'esposizione prenatale all'alcol, che spesso non è disponibile o è inaffidabile. Ciò significa che molte persone con disturbi cognitivi e comportamentali potrebbero non essere mai diagnosticate come FASD. La maggior parte dei bambini con FASD presentano diversi disturbi neurocomportamentali. I disturbi più comuni includono le difficoltà nelle abilità sociali e nella costruzione di relazioni, difficoltà di autoregolazione, ritardo nello sviluppo delle abilità motorie o scarsa coordinazione motoria, difficoltà nelle abilità di vita quotidiana, difficoltà di elaborazione sensoriale, problemi di apprendimento, difficoltà a spostare l'attenzione da una cosa all'altra e a risolvere i problemi in modo flessibile, difficoltà a ricordare le informazioni apprese verbalmente. Non esiste una cura per la sindrome feto-alcolica. I bambini nati con questa sindrome si confronteranno con le disabilità neurocomportamentali per tutta la vita. Pur tuttavia il trattamento è di fondamentale importanza perché permette di modulare l'ingravescenza della sintomatologia. Nessun trattamento specifico è adatto a tutti i soggetti affetti da sindrome feto-alcolica. La FAS si colloca in uno spettro di disturbi e il modo in cui ogni persona è colpita dalla condizione può variare notevolmente. Importante è una esaustiva valutazione neurocomportamentale, interventi individualizzati e il monitoraggio dei progressi.



CONTATTI



WWW.FONDAZIONE-MARIANI.ORG
TEL. 02 795458

