

**Le 12 sindromi che ogni pediatra e ogni NPI deve conoscere**  
FM FAD - la Formazione A Distanza della Fondazione Mariani  
**20 giugno 2024 – 15 dicembre 2024**

**Direttore del Corso**

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

**Comitato Scientifico**

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

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  
Roma

**Segreteria Scientifica**

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

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  
Roma

La conoscenza della storia naturale delle sindromi malformative rappresenta una parte importante del bagaglio culturale del pediatra, genetista clinico o neuropsichiatra infantile soprattutto quando ci si riferisce ad alcune specifiche condizioni la cui prevalenza nella popolazione generale è meno rara delle altre. Per molte di queste, infatti, sono disponibili precise informazioni circa 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 si pone come obiettivo di fornire tutte queste informazioni al partecipante attraverso la dinamicità, duttilità e immediatezza dello strumento stesso. A completamento e ulteriore arricchimento delle informazioni che verranno condivise è prevista la produzione di mini interviste 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.

## **PROGRAMMA**

### **Introduzione al corso**

Angelo Selicorni, Como

### **Moderatori**

Chiara Pantaleoni, Milano

Angelo Selicorni, Como

### **Lezione 1**

#### **• SINDROME DI CORNELIA DE LANGE**

##### **Testimonianza introduttiva**

Sauro Filippeschi, Pisa - genitore

##### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

##### **Storia naturale clinica**

Angelo Selicorni, Como

##### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Paola Francesca Ajmone, Milano

### **Lezione 2**

#### **• SINDROME DI WOLF HIRSHHORN**

##### **Testimonianza introduttiva**

Alice Cardani, Dairago (MI) - genitore

##### **Aspetti diagnostici/genetici**

Silvia Maitz, Lugano

##### **Storia naturale clinica**

Chiara Fossati, Monza

##### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

### **Lezione 3**

#### **• SINDROME CHARGE**

##### **Testimonianza introduttiva**

Barbara Penzo, Roma - genitore

##### **Aspetti diagnostici/genetici**

Giuseppe Zampino, Roma

##### **Storia naturale clinica**

Roberta Onesimo, Roma

##### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Daniela Ricci, Roma

#### **Lezione 4**

##### **• SINDROME DI WILLIAMS**

###### **Testimonianza introduttiva**

Paolo Ziliani, Piacenza - genitore

###### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

###### **Storia naturale clinica**

Anita De Paoli, Como

###### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

#### **Lezione 5**

##### **• SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI**

###### **Testimonianza introduttiva**

Tiziana Pizzorno, Avegno (GE) - genitore

###### **Aspetti diagnostici/genetici**

Silvia Maitz, Lugano

###### **Storia naturale clinica**

Chiara Fossati, Monza

###### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Paola Francesca Ajmone, Milano

#### **Lezione 6**

##### **• SINDROME DA MICRODELEZIONE 22q11.2**

###### **Testimonianza introduttiva**

Giulietta Cafiero, Roma - genitore

###### **Aspetti diagnostici/genetici**

Yasmin Al Naber, Venezia

###### **Storia naturale clinica**

Luigi Memo, Venezia

###### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Fabio Di Fabio, Roma

## **Lezione 7**

### **• SINDROME KABUKI**

#### **Testimonianza introduttiva**

Sonia D'Ambrosio, Varese - genitore

#### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

#### **Storia naturale clinica**

Paola Cianci, Como

#### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Paola Francesca Ajmone, Milano

## **Lezione 8**

### **• SINDROME DI JOUBERT**

#### **Testimonianza introduttiva**

Charlie Biscuola, Settimo Milanese (MI) - genitore

#### **Aspetti diagnostici/genetici**

Claudia Ciaccio, Milano

#### **Storia naturale clinica**

Silvia Esposito, Milano

#### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

## **Lezione 9**

### **• SINDROME DI SMITH MAGENIS**

#### **Testimonianza introduttiva**

Ester Montrone, Bologna - genitore

#### **Aspetti diagnostici/genetici**

Marcella Zollino, Roma

#### **Storia naturale clinica**

Roberta Onesimo, Roma

#### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Chiara Veredice, Roma

## **Moderatori**

Chiara Pantaleoni, Milano

Giuseppe Zampino, Roma

### **Lezione 10**

#### **• SINDROME DI ANGELMANN**

##### **Testimonianza introduttiva**

Vincenzo Raia, Bergamo - genitore

##### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

##### **Storia naturale clinica**

Angelo Selicorni, Como

##### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

### **Lezione 11**

#### **• SINDROME DI PRADER WILLI**

##### **Testimonianza introduttiva**

Roberto Garofalo, Roma - genitore

##### **Aspetti diagnostici/genetici**

Fiorella Gurrieri, Roma

##### **Storia naturale clinica**

Antonino Crinò, Roma

##### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Ilaria Contaldo, Roma

### **Lezione 12**

#### **• SINDROME DELL'X FRAGILE**

##### **Testimonianza introduttiva**

Stefania Ansbacher, Milano - genitore

##### **Aspetti diagnostici/genetici**

Claudia Ciaccio, Milano

##### **Storia naturale clinica**

Silvia Esposito, Milano

##### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

**Questionario di apprendimento ECM (5 tentativi con doppia randomizzazione)**

## **RELATORI E MODERATORI**

### **Ajmone Paola Francesca**

Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Milano

### **Al Naber Yasmin**

Ambulatorio di Genetica Clinica  
UOC Pediatria  
Ospedale San Giovanni e Paolo, Venezia

### **Ansbacher Stefania**

Genitore, Milano

### **Biscuola Charlie**

Genitore, Settimo Milanese (MI)

### **Cafiero Giulietta**

Genitore, Roma

### **Cardani Alice**

Genitore, Dairago (MI)

### **Ciaccio Claudia**

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

### **Cianci Paola**

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

### **Contaldo Ilaria**

UOC Neuropsichiatria Infantile  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS  
Roma

### **Crinò Antonino**

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

### **D'Ambrosio Sonia**

Genitore, Varese

### **D'Arrigo Stefano**

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

**De Paoli Anita**

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

**Di Fabio Fabio**

Dipartimento Neuroscienze Umane  
Policlinico Umberto I  
Università La Sapienza, Roma

**Esposito Silvia**

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse  
SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello Sviluppo  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta  
Milano

**Filippeschi Sauro**

Genitore, Pisa

**Fossati Chiara**

UOS Genetica Clinica Pediatrica  
Clinica Pediatrica Fondazione MBBM  
ASST S. Gerardo, Monza

**Garofalo Roberto**

Genitore, Roma

**Gurrieri Fiorella**

Genetica Medica  
Università Campus Bio-Medico  
Roma

**Mariani Milena**

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

**Maitz Silvia**

Servizio di Genetica Medica, IOSI  
Ente Ospedaliero Cantonale  
Lugano, Svizzera

**Memo Luigi**

Ambulatorio di Genetica Clinica dell'Ospedale dell'Angelo  
Mestre e San Giovanni e Paolo, Venezia  
SC di Genetica Medica, IRCCS Materno  
Infantile Burlo Garofolo, Trieste

**Montrone Ester**

Genitore, Bologna

**Onesimo Roberta**

UOS Malattie Rare  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS  
Roma

**Pantaleoni Chiara**

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

**Penzo Barbara**

Genitore, Roma

**Pizzorno Tiziana**

Genitore, Avegno (GE)

**Raia Vincenzo**

Genitore, Bergamo

**Ricci Daniela**

UO Neuropsichiatria Infantile  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS  
Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

**Selicorni Angelo**

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

**Veredice Chiara**

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS  
Roma

**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  
Roma

**Ziliani Paolo**

Genitore, Piacenza

**Zollino Marcella**

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

## ABSTRACT

### SINDROME DI CORNELIA DE LANGE

#### Aspetti diagnostici/genetici

Milena Mariani, Como

La Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) comprende uno spettro di quadri clinici di severità variabile. La CdLS classica è caratterizzata da caratteristiche facciali distintive, ritardo di crescita a esordio prenatale e microcefalia, ipertricosi, mani e piedi piccoli e/o difetti in riduzione degli arti superiori. Queste caratteristiche possono accompagnarsi a disturbi comportamentali e varie complicanze mediche. La diagnosi di Sindrome di Cornelia De Lange può essere quindi sospettata in quei pazienti che presentano una combinazione delle seguenti caratteristiche:

- note dismorfiche specifiche
- ritardo di accrescimento staturo-ponderale
- ritardo psicomotorio evidente fin dalle prime tappe di sviluppo
- anomalie di mani e piedi

Nel 2018 è stata pubblicata la prima consensus internazionale volta a definire gli aspetti assistenziali, riabilitativi e diagnostici della CdLS. In questo documento viene definita l'esistenza di uno spettro CdLS che include individui con fenotipo CdLS classico nei quali sia stata o meno identificata una variante patogenetica in un gene coinvolto nel funzionamento delle coesine (anche se è assente la conferma molecolare, la diagnosi può essere posta clinicamente), così come individui con fenotipo CdLS non-classico con variante patogenetica in un gene del complesso coesinico. Gli individui con una variante patogenetica in un gene delle coesine con un fenotipo scarsamente o per nulla sovrapponibile al fenotipo CdLS non rientrano nello spettro CdLS. È importante sottolineare che individui affetti con coinvolgimento lieve o severo possono presentare sia un fenotipo CdLS classico che non-classico. Nella consensus conference viene inoltre definito uno score clinico volto a differenziare le classi fenotipiche e l'indicazione all'esecuzione di approfondimenti molecolari.

Le cause molecolari della condizione sono eterogenee. Il primo gene identificato è stato NIPBL seguito da altri geni coinvolti nel pathway delle coesine (SMC1A, SMC3, HDAC8, RAD21, BRD4), le mutazioni di questi geni sono state osservate anche in forma di mosaicismo somatico. Inoltre, in alcuni pazienti con caratteristiche fenotipiche sovrapponibili alla CdLS sono state osservate varianti in geni solitamente correlati ad altre condizioni genetiche (ANKRD11, EP300, TAF6, AFF4, KMT2A, NAA10).

Negli individui con fenotipo CdLS classico, l'approccio diagnostico molecolare di prima linea dovrebbe essere un'analisi basata su sequenziamento di nuova generazione (NGS) comprendente i geni CdLS attualmente noti (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 e ANKRD11). Se l'NGS non è disponibile, i test molecolari dovrebbero iniziare con il sequenziamento di NIPBL. In individui con fenotipo CdLS non-classico, il fenotipo stesso può permettere a clinici esperti di decidere quale gene candidato dovrebbe essere sequenziato prima.

Un approccio alternativo, soprattutto nei pazienti con fenotipo meno classico è rappresentato da WES. In caso di risultato negativo, NIPBL e successivamente gli altri geni CdLS dovrebbero essere analizzati alla ricerca di un quadro di mosaicismo somatico utilizzando quindi tessuti diversi dal sangue, per esempio, fibroblasti, mucosa buccale o cellule epiteliali della vescica raccolte dalle urine. La ricerca di delezioni e duplicazioni di NIPBL può essere effettuata usando amplificazione mediante sonde multiple ligando-dipendenti (MLPA) o microarray.

Nel tempo si stanno delineando alcune correlazioni genotipo/fenotipo; tra queste la più consistente sembra quella che riguarda gli individui con varianti troncanti nel gene NIPBL quasi sempre caratterizzati da un fenotipo più classico e severo.

#### Storia naturale clinica

Angelo Selicorni, Como

I pazienti affetti da CdLS (Spettro della Sindrome di Cornelia de Lange) presentano usualmente un ritardo di accrescimento prenatale e post natale. Sono disponibili curve di crescita specifiche scaricabili dal sito dell'Associazione Italiana ([www.corneliadelange.org](http://www.corneliadelange.org)) indispensabili per seguire adeguatamente la crescita di questi bambini. Nei primi mesi di vita una percentuale rilevante di pazienti mostra difficoltà di suzione con necessità non rara di utilizzo di nutrizione assistita per via enterale. L'assoluta maggioranza di questi pazienti riesce però con il tempo a riacquisire una oralità. In termini malformativi a parte i gravi difetti in

riduzione degli arti superiori (presenti in 1/3 circa dei pazienti) con elettivo coinvolgimento dei segmenti di derivazione ulnare, non vi sono difetti congeniti specificamente associati alla condizione. Tutti gli organi e apparati possono occasionalmente mostrare la presenza di malformazioni (cuore, SNC, palato, occhi, diaframma, apparato- genito-urinario). In questo senso alla diagnosi, soprattutto se eseguita nei primi giorni mesi di vita, è indispensabile effettuare un accurato screening malformativo. Le malformazioni cardiache e diaframmatiche possono rappresentare elementi critici in termini di mortalità precoce. La sindrome presenta inoltre una ampia gamma di comorbidità/complicanze mediche che devono essere attentamente monitorate. In primis i pazienti affetti mostrano la presenza di MRGE da sospettare sempre in presenza di sintomatologia anche atipica (comportamentale); la prevalenza della MRGE è indipendentemente dalla gravità del quadro clinico anche se la necessità di correzione chirurgica è spesso correlata con i quadri più classici e severi. Altra complicanza importante è la presenza di ipoacusia, frequentemente conduttiva, a volte mista, nel 20% circa dei casi neuro-sensoriale. Non elevata la prevalenza di problemi epilettici solitamente ben controllati dalla terapia medica salvo nei pazienti con mutazioni del gene SMC1A in cui l'epilessia può essere particolarmente severa. Come frequentemente osservato in molte condizioni sindromiche si osserva una aumentata prevalenza di patologia refrattiva e anomalie della colonna (cifo scoliosi), assai frequenti a livello oculistico le blefariti. Segnalata in singoli lavori una prevalenza aumentata di trombocitopenia e deficit immunitari; tali dati sono ancora oggetto di approfondimento. Non rara la presenza di disturbi del sonno, spesso condizionata dalle altre comorbidità (MRGE su tutte)

La sopravvivenza di pazienti con CdLS, quando non condizionata da eventi malformativi gravi che determinano una mortalità nei primi anni di vita, è discreta. Le due problematiche cliniche maggiormente responsabili di mortalità nelle persone con CdLS è rappresentata da occlusione intestinale non riconosciuta favorita dalla presenza di malrotazione intestinale e da broncopolmoniti ab ingestis secondarie a grave RGE

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Paola Francesca Ajmone, Milano

La ricerca e le maggiori conoscenze in ambito genetico hanno permesso nel corso degli anni di definire sempre di più con attenzione e precisione le caratteristiche del fenotipo comportamentale di ogni condizione e le loro traiettorie di sviluppo garantendo così una presa in carico neuropsichiatrica e riabilitativa su misura per questi bambini e le loro famiglie.

L'evoluzione delle conoscenze cliniche e molecolari della Sindrome di Cornelia de Lange ha mostrato la presenza di una chiara eterogeneità genetica e clinica. Infatti, sebbene il fenotipo classico (o tipico) della sindrome sia facilmente riconoscibile, la sua espressione clinica è molto variabile ed eterogenea. Il recente "International Consensus Statement" ha definito il fenotipo della CdLS come uno "spettro CdLS" che riunisce sia i quadri "classici" che i "non classici". La variabilità clinica nella CdLS è chiaramente espressa anche negli aspetti cognitivi e comportamentali dando quadri clinici "mild" o più severi "classical". Tali differenze comportano una prognosi e una evoluzione diversa che impongono approcci valutativi e riabilitativi mirati. Il fenotipo comportamentale della CdLS è caratterizzato da ritardo psicomotorio con alta incidenza (50%) di problematiche ortopediche (malformazioni maggiori e minori, scoliosi...), da disabilità intellettiva, disturbo della comunicazione e problematiche comportamentali. Le persone con CdLS mostrano difficoltà nella comunicazione e nel linguaggio, con caratteristiche variabili che vanno dalla presenza del linguaggio verbale in alcune forme mild alla completa assenza del linguaggio nelle forme più severe. È presente disabilità intellettiva che nella maggior parte dei soggetti è di grado moderato o severo. Sono inoltre stati evidenziati deficit di alcune funzioni esecutive che sono indipendenti dal livello cognitivo quali la flessibilità e la memoria visiva a breve termine. Gli individui con variante SMC1A presentano generalmente livelli di funzionamento intellettuale migliori rispetto a quelli con varianti NIPBL. Le problematiche comportamentali sono caratterizzate da disturbi dello spettro autistico (43%), comportamenti autolesivi (56%), disturbi dell'umore, dell'attenzione e ansia sociale soprattutto nell'adolescenza. Di fronte a comportamenti di autoaggressività, irritabilità e agitazione, appare fondamentale escludere cause organiche (dolore, RGE) che possano favorire le problematiche comportamentali. Gli individui con variante SMC1A presentano una minor probabilità di mostrare comportamenti autolesivi e disturbi dello spettro autistico rispetto alle varianti NIPBL.

In conclusione le priorità valutative e riabilitative nella CdLS variano a seconda delle diverse fasi di crescita e del fenotipo comportamentale senza dimenticare la variabilità individuale del singolo individuo e del suo contesto di vita (familiare, scolastico, sociale).

## SINDROME DI WOLF HIRSHHORN

### Aspetti diagnostici/genetici

Silvia Maitz, Lugano

La Sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) è caratterizzata da tratti del volto tipici nell'infanzia. Tra questi si segnalano la conformazione "ad elmo greco" del naso (una radice nasale alta che appare in continuità con la fronte), microcefalia, attaccatura alta dei capelli anteriormente, ipertelorismo, epicanto, sopracciglia arcuate, filtro breve, commessure labiali rivolte verso il basso, micrognazia, padiglioni auricolari semplificati con possibili fistole o peduncoli preauricolari.

Tutti i soggetti affetti mostrano un ritardo di crescita a esordio prenatale e ipotonia alla nascita. Un ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva di grado variabile è presente in tutti gli affetti.

Una delle complicanze più frequenti è rappresentata dall'epilessia che riguarda il 90-100% dei bambini con WHS.

Altre caratteristiche meno frequenti sono le anomalie scheletriche, cardiopatie congenite, ipoacusia (soprattutto trasmissiva), malformazione delle vie urinarie e anomalie cerebrali strutturali.

Il sospetto diagnostico di WHS può essere confermato con il riscontro di una delezione della regione critica (WHSCR) nella regione cromosomica 4p16.3. Nel 50-60 % dei casi la delezione è de novo e riguarda esclusivamente il braccio corto del cromosoma 4. Nel 40-45% dei casi invece alla delezione 4p si associa una trisomia parziale di un altro cromosoma nell'ambito di una traslocazione cromosomica sbilanciata. Queste traslocazioni possono essere de novo o essere ereditate da un genitore che presenta la traslocazione in forma bilanciata. Vi sono poi meccanismi genetici più rari, come il cromosoma 4 ad anello.

Il rischio di ricorrenza nei familiari affetti dipende dal meccanismo alla base della delezione 4p.

### Storia naturale clinica

Chiara Fossati, Monza

I soggetti con Sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) mostrano sin dalla vita intrauterina scarso accrescimento, che si conferma alla nascita con un peso medio di circa 2 kg. Il fenotipo facciale tipico (Greek warrior helmet appearance) è evidente sin dai primi giorni di vita.

L'accrescimento dei bambini con WHS è ben al di sotto delle curve di normalità pediatriche utilizzate per la popolazione generale, nonostante un apporto calorico e proteico adeguato. Il 75% delle persone affette da WHS mostra gravi difficoltà alimentari e il 50% necessita di nutrizione tramite gastrostomia. Tale caratteristica è certamente influenzata geneticamente, ma è complicata da difficoltà di grado variabile nell'assunzione di cibo per l'ipotonia del distretto oro-faringeo che determina suzione e deglutizione ipovalide, per la presenza di labio-palatoschisi, cardiopatia congenita o di altre complicanze mediche funzionali quali la malattia da reflusso gastroesofageo.

Le malformazioni maggiori associate sono abbastanza frequenti ma, a differenza di altre sindromi, nessuna è così specifica o così prevalente da rappresentare un criterio diagnostico. Dopo la diagnosi o il sospetto diagnostico, si impone l'esecuzione di un attento screening alla ricerca delle problematiche malformative.

Le anomalie cardiache sono presenti nel 40-50% dei casi; il difetto più frequente è il difetto del setto interatriale, seguito, in ordine decrescente di frequenza, da stenosi polmonare, difetto del setto ventricolare, pervietà del dotto arterioso, insufficienza aortica e tetralogia di Fallot. La gravità di tali anomalie condiziona la prognosi, peraltro normalmente buona.

La letteratura descrive la presenza di ritardo psicomotorio e intellettivo di differente gravità; in particolare il 65% dei soggetti ha un ritardo grave, il 25% moderato e il 10% lieve. Frequentemente inoltre sono stati descritti disturbi del sonno e sonnambulismo. L'80% circa dei pazienti con diagnosi di WHS presenta malformazioni a livello del SNC; l'anomalia più frequente è rappresentata dall'ipo-aplasia del corpo calloso; altre anomalie osservate sono la dilatazione di ventricoli laterali, l'atrofia corticale, il ritardo di mielinizzazione e le anomalie cerebellari.

Nel 40% dei casi è stata verificata la presenza di anomalie oculari come microftalmia, coloboma, cataratta, glaucoma, difetti del disco ottico o dell'iride.

Una percentuale compresa tra un terzo e un quarto circa dei pazienti presenta malformazioni del tratto genitourinario che includono agenesia renale, displasia o ipoplasia vescicale, rene a ferro di cavallo, uropatia ostruttiva o reflusso vescico ureterale ed estrofia vescicale. Sono segnalate anche anomalie funzionali quali riduzione della filtrazione glomerulare e acidosi tubulare. Nel sesso maschile è discretamente frequente il riscontro di ipospadia e/o criptorchidismo (50% dei soggetti); nel sesso

femminile sono più raramente osservate anomalie quali ipoplasia clitoridea, atresia/agenesia vaginale e/o uterina, ovaie fibrotiche.

Sono inoltre raramente osservabili anomalie scheletriche maggiori quali piede torto o ectrodattilia; più frequenti anomalie scheletriche minori quali clinodattilia 5° dito, duplicazione falangea del primo raggio ecc. spesso associate a un ritardo consistente di maturazione scheletrica.

Per quanto concerne le possibili complicanze mediche, sicuramente la più frequente e impegnativa è rappresentata dall'alta incidenza delle crisi convulsive. Tale problema, spesso inizialmente scatenato da episodi di iperpiressia, può insorgere dal terzo mese al 23° mese di vita ed è osservato, a seconda delle casistiche, in una percentuale compresa tra il 50-100% dei casi.

Il 60-70% dei pazienti mostra scoliosi e cifoscoliosi che impongono un monitoraggio ortopedico. Dal punto di vista odontostomatologico è descritta una ipodontia severa. Sono segnalate otiti medie ricorrenti con conseguenze negative sulla funzione uditiva e sullo sviluppo del linguaggio. È stata anche osservata la presenza di ipoacusia neurosensoriale nel 15% circa delle persone con WHS.

Le informazioni disponibili circa la storia naturale del paziente WHS in età giovane-adulta sono a oggi ancora scarse. I dati a disposizione ci dicono che queste persone mostrano una costante, lenta evoluzione positiva nel corso degli anni. In ambito medico la complicanza di maggior impegno dell'età pediatrica, rappresentata dalle crisi epilettiche, tende ad avere un'evoluzione favorevole. Particolare attenzione deve essere posta al monitoraggio della funzione renale in quanto sono state osservate evoluzioni verso l'insufficienza renale terminale con necessità di successivo trattamento dialitico a partire dalla seconda infanzia/adolescenza/età giovane-adulta in pazienti con anomalie strutturali/displesie renali. In età giovane adulta più difficilmente saranno ancora persistenti problematiche alimentari così gravi da necessitare un'alimentazione enterale. Non va infine mai dimenticato che una problematica comportamentale di recente insorgenza in una persona con WHS potrebbe essere la spia di una patologia internistica causante dolore che il soggetto non è in grado di comunicare che quindi non viene riconosciuta e trattata adeguatamente (reflusso gastroesofageo/esofagite, otite, sinusite, dolore dentale). Si raccomanda quindi di mantenere il più alto indice di sospetto possibile in questo senso.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

Il "core phenotype" della Sindrome di Wolf Hirschhorn è abbastanza caratteristico e comprende la presenza di disabilità intellettiva, disgenesia cranio-facciale, ritardo di crescita, epilessia o anomalie EEG.

La storia prenatale è caratterizzata dalla presenza di movimenti fetali ipovalidi e di un ritardo di crescita intrauterino, che si protrae anche nella vita post-natale. La storia precoce di questi pazienti è caratterizzata da nascita spesso pretermine, da un ritardo dello sviluppo psicomotorio con un linguaggio espressivo gravemente compromesso e spesso limitato a suoni gutturali o bisillabici, mentre più raramente vengono prodotte semplici parole, non necessariamente usate a scopo comunicativo. La comprensione è solitamente limitata a consegne semplici e contestuali. Poiché è possibile la presenza di un'ipoacusia neurosensoriale, che potrebbe inficiare ulteriormente le abilità comunicative di questi pazienti, uno screening audiologico è sempre raccomandato. L'ipotonico generalizzato comporta una significativa difficoltà nell'alimentazione, con peggioramento del ritardo di crescita, ed è spesso associato a ipotrofia distale degli arti inferiori. L'ipotonico, tuttavia, tende a migliorare nel corso del tempo. Non tutti i soggetti raggiungono la deambulazione autonoma o con sostegno e solo una minoranza dei pazienti acquisisce una certa autonomia in attività della vita quotidiana come vestirsi, alimentarsi e raggiungere il controllo sfinterico. Il profilo cognitivo è caratterizzato da una disabilità intellettiva solitamente grave spesso accompagnata da difficoltà attentive e comportamentali importanti e stereotipie motorie di vario tipo (hand washing, rocking, sfarfallamento delle mani). È possibile la presenza di un disturbo del sonno con difficoltà di addormentamento, ciclo sonno-veglia irregolare, sonno irrequieto, incubi notturni, risvegli frequenti.

La maggioranza dei pazienti presenta un'epilessia a esordio nei primi tre anni, con picco tra i 6 e i 12 mesi di vita. Le crisi sono spesso scatenate da episodi di iperpiressia anche modesta. Più frequentemente le crisi epilettiche sono a semeiologia tonico-clonico generalizzata e in alcuni pazienti queste sono l'unico tipo di crisi, mentre una parte dei pazienti presenta assenze atipiche spesso con mioclonie di mani e palpebre; meno frequenti sono gli spasmi tonici e le crisi focali complesse. Circa la metà dei pazienti sviluppa nei primi anni di vita uno stato di male epilettico generalizzato o limitato a un emilato, nonostante il trattamento farmacologico. L'epilessia presenta solitamente una buona risposta alla terapia farmacologica e tende ad avere un buon outcome nel tempo. Le indagini di neuroimaging solitamente mostrano alcune anomalie

strutturali a livello cerebrale, quali una riduzione della sostanza bianca cerebrale, ventricoli laterali dilatati e anomalie del corpo calloso.

Il trend migliorativo nel tempo non riguarda solo l'epilessia, ma anche le abilità grosso-fino motorie, il funzionamento adattivo e sociale di questi pazienti, compresa la comprensione verbale, le abilità comunicative e il repertorio gestuale; pertanto, la presa in carico e l'avvio di un progetto riabilitativo in fase precoce è fortemente raccomandato. L'intenzionalità comunicativa è spesso presente, ma in considerazione della difficoltà nella comunicazione verbale e non verbale, strategie di Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) e l'utilizzo del linguaggio dei segni (LIS) possono fornire un valido aiuto a questi pazienti nella comunicazione dei propri bisogni. L'intervento riabilitativo dovrebbe pertanto prevedere un potenziamento delle strategie comunicative non verbali e, quando possibile, anche verbali, un intervento sulle prassie orali con l'obiettivo di ridurre le difficoltà di alimentazione e, in linea più generale, un percorso riabilitativo volto a una maggiore acquisizione delle autonomie personali e delle abilità socio-relazionali, allo scopo di ridurre la necessità di assistenza di questi pazienti.

## SINDROME CHARGE

### Aspetti diagnostici/genetici

Giuseppe Zampino, Roma

L'acronimo CHARGE che identifica la sindrome, introdotto nell'era pre-molecolare, sta per Coloboma, Heart defect, choanal Atresia, Retarded growth, Genital hypoplasia ed Ear anomalies (inclusa sordità). Dopo l'identificazione del gene CHD7 come causa genetica della condizione, lo spettro fenotipico si è ampliato per includere anomalie dei nervi cranici, difetti vestibolari, labiopalatoschisi, ipotiroidismo, anomalie tracheoesofagee, anomalie cerebrali, convulsioni e anomalie renali. È stato attribuito un diverso valore alle anomalie definendo alcuni elementi maggiori di diagnosi e sono state costruite flow chart diagnostiche che aiutano a orientare la diagnosi.

La Sindrome di CHARGE è dovuta, generalmente, a una mutazione in eterozigosi del gene CHD7. È quindi una condizione a trasmissione autosomica dominante tipicamente causata da una variante patogena de novo. In questa situazione chi ne è affetto ha il 50% di avere un figlio affetto, mentre per i genitori il rischio empirico di ricorrenza è basso, circa 1-2% a causa della possibilità di mosaicismo germinale nei genitori. In relazione alla robustezza della diagnosi clinica vi sono diversi approcci di conferma molecolare. Se la diagnosi clinica è stabilita in un probando con suggestivi segni clinici e di imaging, la conferma può essere effettuata utilizzando la ricerca di mutazioni del gene CHD7, mentre quelli con segni atipici hanno maggiori probabilità di trovare elementi molecolari di conferma utilizzando i test genomici (microarray cromosomico, sequenziamento dell'esoma, exome array, sequenziamento del genoma).

### Storia naturale clinica

Roberta Onesimo, Roma

La Sindrome CHARGE (CS; OMIM 214800) è una malattia genetica rara con un'incidenza stimata di 1/12.000. Il termine CHARGE è un acronimo delle caratteristiche cliniche tipiche della syndrome: coloboma, difetti cardiaci, atresia coanale, ritardo di crescita e sviluppo psicomotorio, malformazioni genitourinarie e anomalie dell'orecchio (dismorfismo dei canali semicircolari). La diagnosi di CS si basa su criteri clinici maggiori e minori.

Criteri maggiori:

- Coloboma
- Atresia delle coane
- Anomalie dei nervi cranici
- Anomalie dell'orecchio interno, medio ed esterno

Criteri minori:

- Malformazioni cardiovascolari
- Ipoplasia dei genitali o ritardo dello sviluppo puberale
- Cheilognatoschisi e/o palatoschisi
- Difetti tracheo-esofagei
- Facies caratteristica
- Ritardo di crescita
- Ritardo dello sviluppo

Occasionalmente sono presenti anomalie renali: doppio distretto, reflusso vescico-ureterale anomalie della colonna vertebrale: scoliosi, osteoporosi.

I test molecolari in soggetti con diagnosi clinica mostrano mutazioni nel gene CHD7 (OMIM 608892) nel 90% dei casi.

L'ampia gamma di organi e sistemi interessati rende la gestione della CS molto impegnativa, con medici di diverse discipline coinvolti nella sorveglianza clinica. I bambini con CS soffrono di molteplici disabilità sensoriali. Il sistema uditivo è invariabilmente colpito, con anomalie dell'orecchio e ipoacusia neurosensoriale. Anche il sistema visivo è spesso influenzato con la presenza di coloboma e altre anomalie oculari presenti fino al 90% dei pazienti.

Il coloboma è tipicamente corioretinico, ma può interessare anche la palpebra, l'iride, il disco ottico ed è solitamente bilaterale. Il coinvolgimento della macula è responsabile di una significativa riduzione dell'acuità visiva centrale, informazioni dettagliate sull'acuità e altri aspetti della funzione visiva sono limitate a causa dello scarso livello di collaborazione dei pazienti con CS e della complessità clinica complessiva.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Daniela Ricci, Roma

Il bambino con Sindrome di CHARGE richiede una presa in carico multidisciplinare, anche per gli aspetti neuropsichiatrici e per la riabilitazione. Lo sviluppo psicomotorio del bambino è strettamente legato alle competenze sensoriali, vista, udito, tatto in particolare. L'alterazione di queste vie di informazione può incidere sullo sviluppo motorio, del linguaggio, dell'attenzione, del comportamento e delle competenze cognitive.

Nonostante diversi studi abbiano descritto il deficit visivo e uditivo nei bambini con Sindrome di CHARGE, le competenze motorie, cognitive, visive e il linguaggio non sempre corrispondono alla gravità della compromissione sensoriale. Lo sviluppo delle diverse competenze appare piuttosto variabile, con prevalenza di un deficit sensoriale rispetto all'altro o con prevalenza degli aspetti relazionali, che sono più frequentemente coinvolti nel caso di difficoltà sensoriali.

Appare quindi fondamentale una diagnosi precoce che identifichi non solo la sindrome specifica, ma le alterazioni delle diverse competenze. Individuare precocemente i punti di forza su cui costruire le proposte riabilitative, considerando anche gli interessi del bambino, permette di favorire lo sviluppo del piccolo e compensare maggiormente le difficoltà.

## **SINDROME DI WILLIAMS**

### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

La Sindrome di Williams (WS) è una condizione sindromica caratterizzata da facies distintiva malattie, ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva (solitamente di grado lieve, moderata), caratteristiche uniche della personalità (cocktail party behaviour), anomalie di crescita staturale-ponderale associata assai frequentemente a malformazioni cardiache cardiovascolari (stenosi sopraorticale aortica (SVAS), stenosi polmonare periferica). In passato nota con Ipercalcemia idiopatica infantile; nel corso del tempo si è fortemente ridimensionato il peso diagnostico della presenza di ipercalcemia.

La condizione è quindi sospettabile in bambini con ritardo dello sviluppo psicomotorio con tratti somatici specifici specie se associati a cardiopatia congenita quale la SVAS. Non sono disponibili criteri diagnostici internazionalmente definiti clinici per porre diagnosi della Sindrome di Williams.

Il difetto genetico di base è rappresentato da una microdelezione 7q11.23: tale delezione coinvolge il gene dell'elastina (ELN) la cui aploinsufficienza è ritenuta responsabile di molte delle caratteristiche cliniche e delle complicanze mediche della condizione (dismorfismi, arteriopatia, patologia connettivale). Sono in corso approfondimenti e ricerche per definire il ruolo di alcuni altri geni coinvolti nell'intervallo di delezione classico nella genesi del fenotipo soprattutto dal punto di vista neuro-comportamentale. La delezione cromosomica può essere dimostrata mediante ibridazione in situ fluorescente (FISH) specifica o array CGH. La delezione correlata alla Sindrome di Williams mostra solitamente una estensione tipica di 1,55 megabasi (Mb) (90% -95% di individui con WS) o 1,84 Mb (5% -10% di individui con WS). L'ampiezza della delezione correla con la gravità del fenotipo. Negli individui con ampie delezioni (> 2-4 Mb) che includono la WBSCR si

osserva un fenotipo più grave con capacità cognitive inferiori rispetto agli individui con una delezione tipica di 1,5-1,8 Mb.

### **Storia naturale clinica**

Anita De Paoli, Como

La Sindrome di Williams (SW), anche nota come Sindrome di Williams-Beuren, è un disordine multisistemico che presenta caratteristiche cliniche assai peculiari, quali tratti somatici caratteristici, cardiopatie congenite (fino al 90% dei soggetti), scarso accrescimento e ritardo di sviluppo psico-intellettivo.

L'andamento dell'accrescimento staturale-ponderale mostra un andamento inferiore ai limiti di norma nei primi anni di vita a cui può far seguito una tendenza a sovrappeso-obesità in età giovane/adulta. Un terzo dei soggetti presenta un quadro di microcefalia. Essendo disponibili curve di crescita specifiche per la condizione ne è raccomandato l'uso per un monitoraggio corretto dei dati auxologici.

La presenza di malformazioni maggiori è descritta a carico di diversi organi e apparati. Le più frequenti (circa 80% dei soggetti con SW) sono a livello cardiovascolare. Di queste, la più rappresentata è la stenosi sopralvalvolare aortica (SVAS - 75% delle cardiopatie congenite), eventualmente associata a displasia della valvola aortica. La SVAS può essere stabile o mostrare un'evoluzione peggiorativa nel tempo (circa il 30% dei pazienti necessita di correzione chirurgica). Numerose sono le altre anomalie cardiache descritte nei soggetti con SW: il prollasso e la stenosi della valvola mitralica, la pervietà del dotto arterioso, i DIV, la coartazione aortica. A livello vascolare, le alterazioni stenotiche possono interessare potenzialmente ogni distretto (l'aorta discendente, le arterie coronariche, renali, mesenteriche e intracraniche).

Nel 35-50% dei casi, i soggetti con SW possono inoltre presentare anomalie maggiori a carico dell'apparato urinario (cisti renali, displasia renale, reflusso vescico-ureterale, idronefrosi).

A livello del sistema nervoso centrale, nel 10% dei soggetti con SW è stato descritto un quadro di anomalia di Chiari tipo 1.

La presa in carico dei pazienti con SW necessita la conoscenza delle complicanze cui questi soggetti vanno incontro, con frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale, al fine di diagnosticare precocemente queste condizioni e di trattarle adeguatamente.

Le complicanze mediche possono interessare vari distretti. Il più frequentemente interessato è quello cardiovascolare (oltre ai noti quadri malformativi, i soggetti con SW presentano aumentata incidenza di ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca acuta, sindrome del QT lungo, raramente IMA). Il programma di follow-up dovrà inoltre comprendere accertamenti per eventuali complicanze gastrointestinali (celiachia, stipsi, diverticolosi del colon, RGE), endocrinologiche (ipotiroidismo subclinico e pubertà precoce durante l'infanzia, diabete di tipo II dall'età adolescenziale), genitourinarie (diverticoli vescicali, incontinenza urinaria/enuresi), ortopediche (rigidità muscolo-articolari a carico degli arti inferiori, scoliosi), uditive (iperacusia nei primi anni, ipoacusia neurosensoriale per i toni acuti in adolescenza), oculistiche (strabismo, difetti di rifrazione), odontostomatologiche (malocclusione, agenesia dentaria, anomalie dello smalto). Esistono inoltre alcune complicanze acute, rare nella popolazione pediatrica generale, che sono importanti da considerare per questi soggetti in condizione di emergenza-urgenza (crisi ipertensiva, scompenso cardiaco acuto conseguente a quadri malformativi di base, infarto miocardico da anomalie coronariche o aritmie gravi da anomalie della ripolarizzazione, addome acuto come complicanza di diverticolite o di infarto intestinale, stroke cerebrale). La conoscenza dell'associazione di queste condizioni con la SW permette di identificare precocemente quadri potenzialmente severi e di trattarli tempestivamente.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

Il quadro neurologico precoce dei pazienti con Sindrome di Williams (WS) è caratterizzato dalla presenza di ipotono con iperlassità legamentosa, con conseguente ritardo dello sviluppo psicomotorio e difficoltà nella coordinazione soprattutto fino-motoria. Dal punto di vista cognitivo, questi pazienti presentano solitamente una disabilità intellettiva da lieve a moderata, tuttavia, alcuni soggetti presentano un QI nei limiti di norma. Il profilo cognitivo è caratteristico, con abilità verbali superiori a quelle non verbali e una compromissione delle abilità visuo-spaziali, visuo-costruttive (orientamento spaziale, memoria visuo-spaziale, discriminazione visiva) e delle funzioni esecutive (inibizione comportamentale, abilità di pianificazione) e un funzionamento adattivo inadeguato. Sebbene vengano segnalate performance relativamente buone in lettura, questi pazienti presentano significative difficoltà nell'apprendimento della scrittura, delle abilità logico-matematiche e nel disegno. Lo sviluppo del linguaggio è peculiare, c'è una

maggior compromissione del linguaggio ricettivo rispetto al linguaggio espressivo; l'eloquio può essere fluente, ma è povero di contenuti, la loquacità di questi pazienti può dare una falsa impressione di un buon livello di comprensione e mascherare la reale entità del deficit cognitivo. Vi è inoltre una importante compromissione del linguaggio socio-pragmatico rispetto alle abilità fonologiche, lessicali e morfo-sintattiche. Anche il profilo comportamentale è caratteristico, questi pazienti presentano un temperamento ipersociale, un carattere estroverso e una bassa ansia sociale, sono alla continua ricerca di attenzione, logorroici e disinibiti, ma carenti nella comprensione delle regole sociali e nella comprensione dello stato mentale altrui (la cosiddetta "teoria della mente"); cioè li espone a situazioni di esclusione sociale e a una maggiore suscettibilità a essere vittime di abuso e bullismo. La comorbidità psichiatrica più frequente in questi pazienti è l'ADHD seguita dalla presenza di fobie specifiche e dal disturbo d'ansia generalizzato. Altre caratteristiche comportamentali tipicamente descritte sono la presenza di abilità musicali superiori a quelle cognitive, aumentata sensibilità ai suoni, interessi ristretti e comportamenti ripetitivi. La maggior parte dei pazienti presenta anche un disturbo del sonno a esordio precoce, con difficoltà di addormentamento, risvegli frequenti, ridotto sonno notturno, aumentata sonnolenza diurna e un'alterazione della struttura del sonno per un aumento in percentuale del sonno a onde lente e dei cicli di sonno irregolare e una diminuzione della percentuale di sonno REM. In considerazione dell'alterata produzione endogena di melatonina e cortisolo in questi pazienti, la somministrazione di melatonina può fornire un valido aiuto nella gestione dei disturbi del sonno.

La gravità del fenotipo clinico nei pazienti con WS sembrerebbe correlare col tipo di mutazione, in quanto individui con delezioni più lunghe (> 2-4 Mb) presentano un fenotipo più severo e una dotazione cognitiva più compromessa rispetto a individui con la delezione tipica di 1.5-1.8 Mb. Individui con delezioni che non includono il gene GTF2I, invece, non presentano disabilità intellettiva, ma presentano il profilo cognitivo tipico della sindrome.

Il management dei pazienti con WS prevede la messa a punto di un percorso riabilitativo che includa diversi tipi di intervento (logopedia, terapia neuropsicomotoria e occupazionale, supporto psicologico). Una terapia logopedica che prenda in considerazione tutti gli aspetti della comunicazione potrebbe essere necessaria non solo nei primi anni di vita, ma anche in età scolare e in adolescenza, sia per guidare il bambino nell'apprendimento della letto-scrittura che per le persistenti difficoltà nel linguaggio socio-pragmatico. Relativamente alla gestione delle comorbidità psichiatriche, il metilfenidato si è dimostrato efficace nel controllo della sintomatologia ADHD; tuttavia, è stata osservata una frequente comparsa di sentimenti di tristezza e ritiro sociale in risposta al metilfenidato in questi pazienti. Ci sono poche evidenze empiriche sul trattamento della sintomatologia fobica e ansiosa sia in età pediatrica che in età adulta nei soggetti con WS, ma secondo alcuni studi, la loro intensità si riduce nel tempo anche senza trattamento farmacologico.

## SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI

### Aspetti diagnostici/genetici

Silvia Maitz, Lugano

La Sindrome di Rubinstein Taybi (RTS) è caratterizzata da tratti del volto peculiari, alluci e pollici slargati e spesso deviati e bassa statura. È presente disabilità intellettiva, solitamente da moderata a severa, ma è descritta una grande variabilità interindividuale.

Tra i dismorfismi più frequenti si segnalano downslanting delle fessure palpebrali, columella prominente, palato ogivale e una tipica espressione del volto durante il sorriso detta "grimacing".

La crescita prenatale spesso è normale; l'altezza, il peso e la circonferenza cranica tendono a rallentare nei primi mesi di vita postnatale. L'altezza finale è solitamente inferiore alla norma. Nell'infanzia o nell'adolescenza può comparire obesità.

Altre manifestazioni meno frequenti sono anomalie oculari, deficit uditivo, difficoltà respiratorie, cardiopatie congenite, anomalie renali, criptorchidismo nei maschi, difficoltà di alimentazione, infezioni ricorrenti e stipsi.

La diagnosi clinica si basa principalmente sulle caratteristiche del volto e può essere confermata dal riscontro di una variante patogenetica in eterozigosi a carico dei geni CREBBP o EP300. Il gene CREBBP è coinvolto circa nel 50-60% dei casi; il 20% delle alterazioni di questo gene sono rappresentate da delezioni/duplicazioni. Nell'8-10% dei casi è coinvolto il gene EP300 che può associarsi a quadri clinici meno tipici; sono rare le delezioni/duplicazioni in questo gene.

Ad oggi nel 30% dei casi di diagnosi clinica di RTS non è possibile definire la causa genetica sottostante. La RTS mostra un'ereditarietà autosomica dominante. Solitamente i soggetti affetti rappresentano casi sporadici all'interno della famiglia e la variante patogenetica si presenta de novo. I genitori di un bambino affetto quindi solitamente sono sani. Per le successive gravidanze della coppia di genitori viene comunque considerato un rischio di ricorrenza leggermente aumentato legato a un possibile mosaicismo germinale.

### **Storia naturale clinica**

Chiara Fossati, Monza

La Sindrome di Rubinstein Taybi (RTS) è una condizione plurimalformativa principalmente caratterizzata da dismorfismi del volto, bassa statura, pollici e alluci ampi e disabilità intellettiva. La prevalenza alla nascita è pari a circa 1:100.000-125.000, senza distinzione tra maschi e femmine.

La crescita prenatale e i parametri auxologici alla nascita sono solitamente nella norma. Il ritardo di crescita si rende evidente nel corso del primo anno di vita, in cui circa l'80% dei bambini presenta problemi di alimentazione causati, in particolare, da ipotonia generalizzata, reflusso gastroesofageo e infezioni respiratorie ricorrenti. L'assenza di spurt puberale rende ragione della bassa statura definitiva. Durante l'adolescenza si osserva una tendenza al sovrappeso e in età adulta il 33% dei soggetti presenta obesità, che può costituire un elemento aggravante la presenza di apnee ostruttive del sonno già favorite dalla combinazione di palato ogivale, micrognatia, ipotonia e facile collassabilità delle pareti laringee.

Quest'ultima caratteristica deve essere tenuta in considerazione prima di eventuali anestesi generali.

Le mani e i piedi presentano tipicamente pollici e alluci ampi e/o deviati e clinodattilia del quinto dito, mentre raramente si osserva polidattilia pre-assiale con pollici e alluci bifidi. È possibile osservare anche polidattilia post-assiale dei piedi, sindattilia parziale del secondo/terzo dito dei piedi e del terzo/quarto dito delle mani. È comune il riscontro polpastrelli prominenti ("fetal pads"). Altre anomalie scheletriche includono lassità legamentosa, anomalie vertebrali, scoliosi, cifosi e un rischio aumentato di dislocazione della testa femorale e della rotula (22%); in adolescenza può manifestarsi dolore per infiammazione asettica dell'anca (quadro Perthes-like).

Il ritardo di sviluppo psicomotorio è tipico nella RTS. È sempre presente una disabilità intellettiva, anche se di grado molto variabile.

Nei pazienti affetti da Sindrome di Rubinstein Taybi qualsiasi organo o apparato può essere coinvolto, anche se nessuna di queste problematiche cliniche o malformazioni è così frequente o specifica da costituire un criterio diagnostico fondamentale. Le anomalie più frequenti sono:

- anomalie cardiache (24-38%): nel 65% dei casi il difetto è unico (dotto arterioso pervio, difetti settali, coartazione o stenosi della polmonare), nel 35% dei casi i difetti sono multipli e più complessi;
- anomalie del sistema nervoso centrale (5-25%): anomalie aspecifiche all'EEG, convulsioni, rischio aumentato di anomalie delle vertebre cervicali e mielopatia conseguente a stenosi della giunzione cranio-vertebrale. Sono segnalati casi di malformazione di Chiari, siringomielia e midollo ancorato;
- anomalie dell'orecchio medio (50%) e otiti ricorrenti che possono causare ipoacusia trasmissiva; nel 25% dei casi è presente invece ipoacusia neurosensoriale;
- anomalie oculari (5-25%): dacriostenosi (43% bilaterale e 7% unilaterale) causa di congiuntiviti ricorrenti, ptosi, cataratta (7%), glaucoma, coloboma (11%), difetti di refrazione, strabismo (65%), disfunzioni retiniche;
- anomalie genitourinarie (50-75%): quasi tutti i maschi presentano criptorchidismo o ritardata discesa dei testicoli, nell'11% dei casi associato a ipospadia. Anomalie renali sono segnalate in più del 50% dei casi e possono favorire l'insorgenza di infezioni delle vie urinarie;
- anomalie odontoiatriche: ipodontia, iperodontia e persistenza di denti neonatali. La più importante caratteristica è l'alta incidenza, sia nella dentizione decidua (9%) ma soprattutto permanente (92%), di cuspidi ad artiglio, strutture accessorie a cuspidi sul lato linguale dei denti, in particolare gli incisivi, che aumentano il rischio di carie per ristagno alimentare;
- anomalie endocrinologiche: ipotiroidismo congenito, ipoplasia tiroidea, deficit di GH, ipoplasia ipofisaria;
- anomalie gastrointestinali: stipsi, reflusso gastroesofageo, morbo di Hirschsprung;
- anomalie cutanee: pilomatricomi, tendenza a formare cheloidi.

I pazienti con Sindrome di Rubinstein Taybi mostrano una tendenza aumentata a sviluppare tumori di elementi derivanti dalla cresta neurale quali rabdomiosarcoma nasofaringeo, neurilemmoma intraspinale, feocromocitoma, meningioma, seminoma e leucemia. Circa la metà dei tumori è maligna e si manifesta prima dei 15 anni nell'86% dei casi. I meningiomi, invece, insorgono più frequentemente attorno ai 40 anni.

Data la variabilità dei tumori descritti, non vi è indicazione attuale all'esecuzione di uno screening tumorale specifico.

La sopravvivenza dei pazienti con RTS non è significativamente ridotta rispetto alla popolazione generale. Le complicanze che possono determinare una mortalità precoce sono la presenza di gravi cardiopatie congenite e la frequente presenza di disfagia e reflusso gastro-esofageo che può favorire severe infezioni polmonari ab ingestis. Circa il 10% di pazienti presenta apnee ostruttive del sonno che a lungo termine possono portare a ipertensione polmonare con ipertrofia ventricolare destra e scompenso. Infine l'aumentato rischio tumorale può condizionare negativamente la sopravvivenza.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Paola Francesca Ajmone, Milano

La Sindrome di Rubinstein Taybi 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. Le abilità cognitive non verbali appaiono migliori di quelle verbali ed è stato inoltre osservato un Quoziente di Ragionamento fluido migliore del QI a dimostrare una migliore flessibilità cognitiva. Nel 90% dei soggetti è presente ritardo del linguaggio con maggior compromissione del linguaggio espressivo rispetto al recettivo. Nonostante le difficoltà gli individui affetti da RSTS presentano una buona intenzionalità comunicativa e sociale, vengono infatti descritti come socievoli e amabili anche se possono sviluppare diverse problematiche comportamentali. Nel 90% dei casi sono state osservate difficoltà attentive che si incrementano con l'età e impattano fortemente sulle abilità adattive. Sono inoltre descritti comportamenti ripetitivi (movimenti ripetitivi, rituali, domande continue reiterate), di auto ed eteroaggressività, disturbi dell'umore, compulsioni, comportamenti ossessivo compulsivi e disturbo d'ansia che possono intensificarsi in adolescenza e nell'età adulta. Nel 37% dei casi sono stati segnalati disturbi dello spettro autistico. Anomalie Elettroencefalografiche vengono descritte con una percentuale che varia dal 66 al 76%, uno studio inoltre suggerisce la presenza di un pattern EEG specifico prevalente nelle registrazioni in sonno caratterizzato da un'attività lenta monomorfa nelle regioni posteriori osservato nel 33% dei pazienti descritti. Le anomalie neuroradiologiche osservate mostrano microcefalia, dismorfismi del corpo calloso associati o meno ad anomalie del verme cerebellare, ritardo della mielinizzazione e anomalie della sostanza bianca, malformazioni di Chiari I e alterazioni della giunzione craniovertebrale. Sono stati inoltre segnalate alterazioni alla colonna con quadri di tethered spinal cord (midollo ancorato) nella maggior parte dei casi non associati a sintomi neurologici.

## **SINDROME DA MICRODELEZIONE 22q11.2**

### **Aspetti diagnostici/genetici**

Yasmin Al Naber, Venezia

La Sindrome da microdelezione 22q11.2 (Del22q11.2) rappresenta la più comune condizione clinica da microdelezione cromosomica osservata nell'uomo con un'incidenza stimata di 1: 1.000-4.000 nati vivi. Si ritiene che sia presente in 1/68 neonati con cardiopatia congenita e sia la causa più comune di palatoschisi sindromica.

Clinicamente è caratterizzata da cardiopatia congenita, anomalie del palato, deficit immunitario, ipocalcemia neonatale, dismorfismi facciali, difficoltà di linguaggio e di apprendimento e disturbi del comportamento con un'estrema variabilità clinica sia inter- che intra-familiare. È stato inoltre descritto il coinvolgimento occasionale di numerosi altri organi e apparati.

Alla nascita il pediatra deve sospettare la Del22q11.2 nei neonati con cardiopatia congenita, anomalie del palato, ipocalcemia e dismorfismi facciali.

Deve essere inoltre sospettata nel bimbo più grande se il paziente presenta accanto a difficoltà nell'apprendimento, lievi dismorfismi facciali, insufficienza velofaringea (voce nasale), palatoschisi corretta chirurgicamente e/o cardiopatia congenita operata, ipoacusia, infezioni ricorrenti.

A tutt'oggi non sono stati stabiliti a livello internazionale precisi criteri diagnostici.

La condizione è dovuta a una delezione a carico del braccio lungo di un cromosoma 22 (banda q11.2). La delezione nella sua forma classica, presente in oltre il 90% dei soggetti, ha un'estensione di circa 3Mb mentre in una percentuale minore (7-8%) risulta più piccola, pari a circa 1,5 Mb e definita come "regione

critica per la DiGeorge/Velocardiofaciale". Nella regione sono presenti oltre una quarantina di geni tra cui sembrerebbe avere un ruolo patogenetico importante TBX1.

In oltre il 90% dei soggetti la delezione è insorta de novo mentre nel restante 10% è ereditata da uno dei genitori, spesso asintomatico. Ogni persona portatrice della delezione ha una probabilità del 50% di trasmettere l'anomalia ai figli, indipendentemente dal sesso, senza poter prevedere la gravità del quadro clinico.

La presenza della delezione viene confermata utilizzando analisi di citogenetica molecolare.

La maggior parte delle delezioni è identificata ricorrendo all'analisi FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) con sonde specifiche.

L'indagine citogenetica standard identifica solo una minima parte dei soggetti con Del22q11.2 ma è comunque indicata in quanto alcuni pazienti presentano riarrangiamenti cromosomici complessi coinvolgenti questa regione.

Negli ultimi anni l'applicazione di nuove metodiche quali array-CGH (Comparative Genomic Hybridization), WGA (Whole Genome/SNP arrays) e MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ha permesso di identificare delezioni "atipiche" di dimensioni minori.

La diagnosi prenatale è possibile utilizzando le indagini citogenetico-molecolari applicate alle metodiche diagnostiche invasive (prelievo di villi coriali e amniocentesi).

### **Storia naturale clinica**

Luigi Memo, Venezia

La Sindrome da microdelezione 22q11.2 (Del22q11.2) rappresenta la più comune condizione clinica da microdelezione cromosomica osservata nell'uomo con un'incidenza stimata di 1: 1.000- 4.000 nati vivi. Si ritiene che sia presente in 1/68 neonati con cardiopatia congenita e sia la causa più comune di palatoschisi sindromica.

Clinicamente è caratterizzata da cardiopatia congenita, anomalie del palato, deficit immunitario, ipocalcemia neonatale, dismorfismi facciali, difficoltà di linguaggio e di apprendimento e disturbi del comportamento con un'estrema variabilità clinica sia inter- che intra-familiare. In aggiunta alle caratteristiche fenotipiche principali è descritto il coinvolgimento occasionale di numerosi altri organi e apparati.

Spesso i bambini con Del22q11.2 hanno difficoltà a coordinare il meccanismo di suzione/ deglutizione/respiro per cui presentano disturbi dell'alimentazione, indipendentemente dalla presenza di difetti cardiaci e/o del palato. L'alterata motilità dei muscoli orofaringei e dell'esofago può portare a reflusso gastroesofageo ed esofagite. Frequente il riscontro di stipsi, specie in presenza di anomalie intestinali.

Le infezioni delle vie respiratorie sono frequenti, anche come conseguenza delle malformazioni presenti (cardiopatia, anomalie laringotracheoesofagee, ernia diaframmatica, malformazioni esofagee, alterata motilità gastrointestinale) oltre che dei deficit immunitari.

L'associazione di anomalie del palato e anomalie dei linfociti T spiega l'alta frequenza di otiti medie e sinusiti croniche che possono portare a ipoacusia di tipo trasmissivo.

Nell'età adolescenziale o adulta si può avere una condizione di ipoparatiroidismo latente che può portare a ipocalcemia transitoria in situazioni di stress quali interventi chirurgici o infezioni gravi. Segni di ipocalcemia possono essere anche dolori addominali e crisi convulsive.

Più frequentemente rispetto alla popolazione generale si osservano disturbi su base autoimmune quali artrite reumatoide giovanile, spesso poliarticolare, porpora trombocitopenica idiopatica, neutropenia autoimmune e malattia celiaca. Meno frequentemente sono stati descritti casi di anemia emolitica, pancitopenia autoimmune, tireopatia autoimmune (malattia di Graves) e diabete mellito.

Nelle femmine si può avere amenorrea primaria per presenza di malformazioni uterine. Non esiste una terapia risolutiva, ma la qualità di vita dei pazienti può essere notevolmente migliorata attraverso una presa in carica precoce e pluridisciplinare (il genetista, il cardiologo, l'endocrinologo, il neurologo, il chirurgo plastico, l'immunologo, lo psichiatra, il pediatra).

La mortalità, grazie anche alla precocità della diagnosi e alle migliorate opzioni terapeutiche, è relativamente bassa: in età pediatrica il 4% dei pazienti affetti decede a causa delle complicazioni, soprattutto cardiache, collegate alla condizione clinica.

## **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Fabio Di Fabio, Roma

La Sindrome da delezione 22q11.2 (22q11DS) rappresenta la condizione multisistemica più comune con variazione del numero di copie cromosomiche (CNV); la sua incidenza è di 1: 4000 sulle nuove nascite (da 1: 3000 a 1: 6000). È causata da una microdelezione autosomica dominante nel filamento 11.2 del braccio lungo (q) del cromosoma 22, e rappresenta la delezione interstiziale più frequente nota nell'uomo. La sindrome è causata da una delezione emizigotica di 1,5-3 megabasi di DNA e coinvolge circa 40 geni codificanti. La 22q11DS mostra un'ampia espressione fenotipica con penetranza del 100%. A causa delle variegatae manifestazioni la sindrome ha ricevuto nel corso degli anni varie denominazioni (Sindrome di DiGeorge, Sindrome velo-cardio-faciale, Sindrome di Shprintzen, Sindrome CATCH22) ma solo attraverso la definizione genotipica è stata poi unificata in un unico quadro clinico. Le sue caratteristiche cliniche derivano da un difetto dello sviluppo degli archi brachiali che comporta una serie di anomalie a livello cardiaco (tetralogia di Fallot, difetti interventricolari, ecc.), immunologico (tipicamente una ipoplasia timica) ed endocrinologico (ipocalcemia, ecc.), nonché un alterato sviluppo del palato e dismorfismi facciali. Oltre a questi diversi difetti congeniti, la 22q11DS provoca anomalie dello sviluppo delle cellule della cresta neurale responsabili di disabilità intellettive e di apprendimento e altri disturbi neuropsichiatrici. In particolare, è stata osservata una percentuale significativa di disturbi comportamentali durante l'età evolutiva e un'aumentata incidenza di disturbi mentali nei soggetti con 22q11.2DS rispetto alla popolazione generale. Il rischio di 22q11.2DS per lo sviluppo di una malattia psicotica durante la vita, inclusa la schizofrenia e il disturbo schizoaffettivo, varia tra i vari studi dal 23% al 43%. Per questo motivo, questa microdelezione rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio genetico per la schizofrenia. La 22q11DS è un prezioso modello biologico semplificato per lo studio dei disturbi neuropsichiatrici. Tale approccio mira a svelare l'eziopatogenesi della psicosi indagando le influenze tra le basi neurobiologiche e i fattori ambientali con un ruolo di primo piano nella schizofrenia idiopatica. Il profilo neurocognitivo di 22q11DS varia sia da individuo a individuo che diacronicamente nello stesso individuo durante la sua vita. I pazienti mostrano tipicamente un quadro cognitivo borderline (QI da 70 a 84) e difficoltà di apprendimento, oltre a disturbi dell'elaborazione visuo-spaziale, ragionamento matematico, memoria di lavoro e altre funzioni esecutive. Nei pazienti con 22q11DS sono state descritte difficoltà interpersonali, impulsività, introversione e caratteristiche dello spettro autistico. Appare particolarmente importante un precoce riconoscimento della sindrome per indirizzare i pazienti presso i centri polispecialistici che su base nazionale sono stati approntati per seguire la sindrome in modo integrato con i servizi territoriali. Anche per quanto riguarda l'aspetto neuropsichiatrico appare fondamentale un precoce riconoscimento dei fattori di vulnerabilità e di rischio clinico per individuare specifici interventi di prevenzione. Nel corso dell'intervento verranno illustrate le principali acquisizioni che provengono dalla letteratura internazionale riguardo al rischio clinico e alla sua gestione in ambito neuropsichiatrico.

## **SINDROME KABUKI**

### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

La Sindrome Kabuki (KS) è caratterizzata dai tipici tratti del viso che ricordano la maschera Kabuki del teatro giapponese (da cui il nome), anomalie scheletriche minori, persistenza dei polpastrelli fetali, disabilità intellettiva da lieve a moderata e deficit di crescita postnatale. Possono essere inoltre presenti: difetti cardiaci congeniti, anomalie genito-urinarie, difetti palato-labiali, anomalie gastrointestinali, difetti visivi e uditivi e anomalie dentarie accompagnate da varie complicanze mediche.

La Sindrome Kabuki dovrebbe quindi essere sospettata in presenza di ritardo di crescita e sviluppo in pazienti con note dismorfiche compatibili.

È stata recentemente pubblicata una consensus internazionale secondo cui la diagnosi viene stabilita in un individuo che presenti una storia di ipotonia infantile, ritardo dello sviluppo e/o disabilità intellettiva in associazione a note dismorfiche tipiche e/o riscontro di variante patogenetica in eterozigosi in KMT2D (autosomica dominante) o in KDM6A (X-linked).

Negli individui con fenotipo suggestivo per Kabuki, l'approccio diagnostico molecolare di prima linea dovrebbe essere un'analisi basata su sequenziamento di nuova generazione (NGS) comprendente i geni Kabuki attualmente noti (KMT2D e KDM6A) ed eventualmente geni di condizioni in diagnosi differenziale. Se l'NGS non è disponibile, i test molecolari dovrebbero iniziare con il sequenziamento di KMT2D ed

eventualmente la successiva ricerca di delezioni e duplicazioni con analisi di amplificazione mediante sonde multiple ligando-dipendenti (MLPA) o microarray. In caso di negatività, le stesse analisi dovrebbero essere eseguite per il secondo gene, KDMT6A. Se non venisse individuato il difetto genetico causativo, i geni sopracitati dovrebbero essere analizzati alla ricerca di un quadro di mosaicismo somatico utilizzando quindi tessuti diversi dal sangue, per esempio, fibroblasti, mucosa buccale o cellule epiteliali della vescica raccolte dalle urine. Negli individui con caratteristiche cliniche atipiche è suggeribile utilizzare analisi genomiche ad ampio spettro (WES) come test di prima linea, da approfondire eventualmente con esecuzione di arrayCGH. Per quanto concerne le correlazioni genotipo/fenotipo, sembra che le caratteristiche cliniche siano più conclamate nei soggetti con variante nel gene KMT2D. Viene tuttavia descritta una maggiore correlazione tra varianti in KDMT6A e alcune complicanze mediche, quali ad esempio l'iperinsulinismo. Le donne portatrici di variante in KDMT6A possono essere asintomatiche o paucisintomatiche.

### **Storia naturale clinica**

Paola Cianci, Como

I pazienti con Sindrome Kakuki (KS) mostrano un accrescimento intra-uterino solitamente regolare. Nel periodo post natale tipico è uno scarso accrescimento ponderale nel primo anno di vita, seguito invece da tendenza all'obesità dopo i 5 anni e in adolescenza. L'accrescimento staturale è tendenzialmente lento, con una statura finale di norma ai limiti inferiori. Nel 30% circa dei casi può essere evidente microcefalia. Sono disponibili recenti curve di crescita specifiche per la condizione, utili per un corretto monitoraggio auxologico.

Non è descritta una malformazione maggiore tipica; ma tra quelle più frequentemente osservate ricordiamo le cardiopatie congenite (circa 60%), in particolare la coartazione aortica e tutte le cardiopatie associate a ipo-efflusso sinistro. Sono frequenti anche le anomalie renali o del tratto urinario e degli organi genitali (40%). La oligodontia sembra caratterizzare la quasi totalità dei soggetti (90%).

Le complicanze mediche osservabili con maggior frequenza nei bambini con KS sono varie e possono riguardare: apparato visivo (strabismo, nistagmo), udito (ipoacusia neurosensoriale e conduttiva), apparato gastroenterico (reflusso gastroesofageo e stipsi), articolazioni (iperlassità, lussazione della rotula, dislocazione dell'anca). L'epilessia è descritta dal 20 al 40% dei casi, solitamente associata a una buona prognosi. Alcuni lavori hanno ipotizzato la presenza di un pattern EEG specifico per la KS, ma i dati non sono ancora conclusivi. Vi sono poi complicanze endocrinologiche come telarca prematuro isolato, pubertà precoce e ipotiroidismo congenito; relativamente frequenti sono i deficit immunitari, in particolare il deficit di IgA e/o di IgG, con conseguente predisposizione a infezioni, in particolare otiti e polmoniti batteriche ricorrenti. Sono stati segnalati casi di ipoglicemia sia neonatale che post-neonatale, correlabili solo parzialmente a iperinsulinismo o a deficit dell'ormone GH.

Le complicanze mediche da considerare in ambito di urgenza emergenza in questi bambini sono: scompenso cardiaco in caso di cardiopatia congenita, stato di male epilettico soprattutto nel paziente con epilessia nota ma non solo, grave ipoglicemia, infezioni ricorrenti che possono essere indice di un quadro di immunodeficit, cheratiti acute o croniche in caso di lagofalmo.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Paola Francesca Ajmone, Milano

Il Fenotipo comportamentale della Sindrome di Kabuki è caratterizzato da ritardo psicomotorio, disabilità intellettiva di vario grado, ritardo del linguaggio e difficoltà comportamentali. Sono inoltre segnalati disturbi neurologici e difficoltà dell'udito e della vista che possono impattare sulle traiettorie dello sviluppo. I bambini con Sindrome di Kabuki mostrano un ritardo psicomotorio favorito dall'ipotonia, presente tra il 25-98% e dall'iperlassità legamentosa. È inoltre presente ritardo del linguaggio caratterizzato da difficoltà articolatorie, fonetico fonologiche e morfosintattiche, tali difficoltà sono favorite dalle difficoltà uditive e dall'ipotono. Il livello cognitivo dei soggetti con KS varia dall'assenza di ritardo a una severa ID (disabilità intellettiva). Studi sulle funzioni esecutive hanno mostrato come la memoria di lavoro e verbale e la comprensione verbale appaiono essere punti di forza in questi soggetti rispetto alle abilità visuoperceptive e visuomotorie che rappresentano tipici punti di debolezza. Le problematiche comportamentali sono maggiormente presenti nei bambini con basso funzionamento e sono caratterizzate da inattenzione, pensieri ripetitivi, interessi ristretti, ansia, ossessioni, disturbi dello spettro autistico. Anche nei bambini ad alto funzionamento sono stati descritti problemi d'ansia, pensieri ossessivi e difficoltà attentive e iperattività. In adolescenza sono stati osservati sintomi d'ansia e disturbo dell'umore che impattano sulle autonomie e sul benessere.

Diversi studi sono concordi nel segnalare anomalie strutturali e funzionali del SNC. La letteratura ci segnala nel 40% degli individui anomalie morfologiche, generalmente non specifiche, quali anomalie del corpo calloso (agenesia, ipoplasia), microcefalia, anomalie cerebellari, anomalie della sostanza bianca, malformazioni corticali. Tra il 10 e il 39% dei soggetti sono state osservate anomalie Elettroencefalografiche ed epilessia.

La presa in carico riabilitativa e neuropsichiatrica si basa sull'individuazione delle priorità valutative al fine di pianificare piani di trattamento ad hoc in accordo con la famiglia in un'ottica Family Centred care, che tengano conto del fenotipo comportamentale della sindrome (tipici punti di forza e di debolezza), ma anche la variabilità individuale del singolo bambino/ragazzo e delle risorse del contesto di vita e della compliance familiare ed extrafamiliare.

## SINDROME DI JOUBERT

### Aspetti diagnostici/genetici

Claudia Ciaccio, Milano

Il termine Sindrome di Joubert (JS) raggruppa al suo interno condizioni molto eterogenee dal punto di vista genetico e fenotipico. La JS è parte di un gruppo più ampio di malattie chiamate ciliopatie, caratterizzate da una disfunzione del cilio primario, un organello cellulare non mobile che sporge dalla superficie cellulare indispensabile per il corretto funzionamento di numerosi sistemi, compresi cervello, reni, fegato, occhi e scheletro. Si tratta di una condizione rara, con una prevalenza stimata a 1:55000/200000.

La diagnosi viene posta sulla base dei tre criteri fondamentali: evidenza neuroradiologica del segno del dente molare, ipotonia nella prima infanzia che evolve in atassia, e ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva. Tra i criteri aggiuntivi figurano alterazioni del ritmo del respiro, aprassia/disprassia oculomotoria, distrofia retinica, malattia renale, colobomi oculari, fibrosi epatica, polidattilia, amartomi orali. Tali criteri sono fonte di continuo dibattito, ma c'è sostanziale accordo nella comunità scientifica sul fatto che la presenza del dente molare sia indispensabile per porre diagnosi. Nonostante le numerose pubblicazioni relative al neuroimaging in JS, la diagnosi viene inizialmente mancata in un numero sostanziale di individui ed è pertanto fondamentale che, in caso di sospetto clinico, la RM venga vista con un radiologo esperto.

Le cause genetiche della JS sono estremamente eterogenee: ad oggi sono noti 35 geni diversi che causano la condizione, ma il suo panorama genetico è in costante sviluppo ed è ancora più complesso se si considera che più della metà delle sindromi di Joubert ad oggi note sono disordini allelici ad altre ciliopatie. Tutti i sottotipi di JS seguono un modello di eredità autosomica recessiva, ad eccezione della JBTS10 (gene OFD1) legata all'X e della JBTS19, per la quale sono stati riportati due pazienti portatori di una mutazione eterozigote con effetto dominante negativo. L'approccio diagnostico è generalmente basato su pannelli che comprendono i 35 geni noti o, sempre più frequentemente, su un sequenziamento WES/WGS. Anche con queste ultime metodiche, la diagnosi viene raggiunta in un massimo di 92% dei casi e alcuni pazienti con diagnosi clinica certa rimangono quindi non diagnosticati dal punto di vista molecolare. Ciò è parzialmente dovuto a varianti patogenetiche non riscontrabili con tecniche di sequenziamento e quindi, soprattutto in quei casi in cui c'è evidenza di una mutazione su singolo allele, possiamo utilizzare metodiche diverse per identificare la seconda hit. In alcuni casi tuttavia anche con metodiche molto avanzate il caso rimane irrisolto e, vista l'alta eterogeneità genetica, non si può escludere che il paziente sia portatore di mutazioni in un gene ancora non associato a JS.

### Storia naturale clinica

Silvia Esposito, Milano

Anche se definita dalle caratteristiche neurologiche, la Sindrome di Joubert (JS) è spesso complicata da un progressivo coinvolgimento multisistemico; la compromissione dei diversi sistemi in associazione fra loro, e in particolare di rene, occhio e fegato, va a definire sottogruppi di condizioni specifiche che condividono il dato neuroradiologico (JSRDs).

Una delle problematiche più invalidanti della sindrome, presente fino al 30% dei casi, è la malattia renale che si manifesta come una nefropatia tubulo-interstiziale cronica a insorgenza nel corso della prima e seconda decade di vita e progressione allo stadio finale avviene in media entro i 13 anni. Si presenta con polidipsia, poliuria, difetti di concentrazione delle urine, ritardo della crescita e/o anemia e la periodica valutazione della capacità di concentrazione dell'urina dopo test alla desmopressina è attualmente

considerato un buon indicatore per il monitoraggio clinico dei pazienti. All'esame ecografico i reni appaiono piccoli e iperecogeni, occasionalmente si rilevano cisti alla giunzione corticomidollare.

Oltre alla nota problematica di oculomozione tipiche della JS, a livello oculare possono essere presenti disfunzione retinica (fino al 30%), coloboma a prevalente localizzazione corioretina o ottica (17%), ptosi palpebrale, atrofia ottica ed errori refrattivi.

La fibrosi epatica è riscontrabile inoltre in circa il 18% dei pazienti e molti soggetti presentano un rialzo isolato ma persistente delle transaminasi.

Nella sindrome sono inoltre presenti problematiche respiratorie caratterizzate da apnea, tachipnea o entrambe, a volte alternate. Relativamente all'apnea, questa è di origine sia centrale che ostruttiva, legata in tarda infanzia/adolescenza ad alcune caratteristiche fenotipiche proprie della sindrome (ipertrofia della lingua, ipotonia e obesità).

Alcuni sottotipi di JS presentano importanti problematiche scheletriche con cassa toracica malformata (costole corte, torace piccolo, arti corti, malattia cistica renale), polidattilia postassiale e dell'arto superiore, epifisi coniche. Possono inoltre essere presenti, definendo una sindrome specifica (Sindrome Oro-Facio-Digitale), labio/palatoschisi, schisi del solco mediano della lingua, ematomi della cresta alveolare o della lingua, oltre che dismorfismi facciali (ipertelorismo/telecantho, ipoplasia delle ali nasali, micrognazia).

In frequenza variabile sono stati infine descritti disturbi endocrini (soprattutto disfunzione ipofisaria), obesità, difetti cardiaci (nel 2%; difetti del setto, anomalie della valvola aortica e coartazione dell'aorta), difetti di lateralità tra cui situs inversus, malattia di Hirschsprung e ipoacusia.

Nel corso dell'intervento verranno presentate e discusse le principali problematiche cliniche che hanno guidato la definizione di protocolli di follow-up specifici.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

I pazienti con Sindrome di Joubert presentano nella maggior parte dei casi un ritardo dello sviluppo in almeno due o più dei seguenti domini: abilità grosso/finomotorie, sviluppo cognitivo, linguaggio, autonomie personali-sociali e attività della vita quotidiana. La storia precoce è caratterizzata da un ritardo nell'acquisizione dello sviluppo psicomotorio con deambulazione atassica, e linguaggio disartrico, in alcuni casi assente. L'aprassia oro-buccale in questi pazienti determina la caratteristica discrepanza tra linguaggio ricettivo ed espressivo, con maggior compromissione di quest'ultimo.

Il quadro neuroradiologico nella Sindrome di Joubert è patognomonico ed è evidente in sezione assiale alla giunzione mesencefalo-diencefalica con il cosiddetto segno del dente molare: è presente una displasia vermiana per assenza verme superiore e ipogenesi del verme inferiore, orizzontalizzazione e ispessimento dei peduncoli cerebellari superiori con assenza della fisiologica decussazione.

Il profilo cognitivo è caratterizzato nella maggior parte dei casi (65-72%) da una disabilità intellettiva di grado variabile (da lieve a severo), seppur alcuni pazienti presentino una dotazione cognitiva borderline o nel range di normalità. Il profilo cognitivo è disarmonico a causa di una discrepanza tra le abilità di comprensione verbale e le abilità di velocità di processamento e memoria di lavoro, le quali sono maggiormente compromesse in quanto più strettamente legate alle abilità grosso/fino-motorie e visuo-motorie, deficitarie in questi pazienti. Parimenti, anche il funzionamento adattivo risente delle limitazioni motorie, che compromettono l'acquisizione non solo delle autonomie personali/sociali, ma anche degli apprendimenti scolastici. La presenza di anomalie all'EEG e il grado di ipoplasia del verme cerebellare sembrerebbero correlare con il livello di compromissione del neurosviluppo, mentre per altri fattori quali la presenza anomalie cerebrali sovratentoriali, l'aprassia oculomotoria e l'epilessia non è stata osservata una correlazione significativa col livello di QI.

Sebbene solo occasionalmente i pazienti con Sindrome di Joubert soddisfino i criteri del DSM-V per un disturbo psichiatrico, frequentemente presentano difficoltà comportamentali di diverso tipo, nella maggior parte dei casi appartenenti alla categoria dei disturbi internalizzanti rispetto che a quella degli esternalizzanti (es. fragilità emotiva, ritiro sociale, disattenzione, iperattività, irritabilità, bassa tolleranza alle frustrazioni, atteggiamento oppositivo, autoaggressività, umore deflesso, ansia), con una frequenza che tende ad aumentare con l'età, ma con una necessità di terapia farmacologica percentualmente inferiore rispetto a quanto osservato in altre popolazioni di soggetti con disabilità intellettiva. Differentemente da quanto ritenuto in passato, pur potendo presentare tratti tipici e caratteristiche comuni, solo una minoranza di pazienti soddisfa pienamente i criteri per un disturbo dello spettro autistico.

Relativamente alle manifestazioni neuropsichiatriche, la presa in carico dei bambini con Sindrome di Joubert prevede la messa a punto di un progetto riabilitativo che vada a lavorare sulle competenze

neuromotorie, comunicative, comportamentali e sulle autonomie personali (fisioterapia, incluso un percorso riabilitativo sul controllo posturale; terapia logopedica, compresa la riabilitazione della disfunzione oro-motoria e l'utilizzo dei sistemi di Comunicazione Aumentativa e Alternativa (CAA); terapia occupazionale; programmi riabilitativi specifici per le difficoltà visive), ma che preveda anche una presa in carico del nucleo familiare, soprattutto per la gestione delle problematiche comportamentali per le quali può essere utile prevedere oltre che percorsi di terapia cognitivo-comportamentale, anche di Parent-child interaction therapy e counseling familiare.

## SINDROME DI SMITH MAGENIS

### Aspetti diagnostici/genetici

Marcella Zollino, Roma

La Sindrome di Smith Magenis (SMS), caratterizzata da disabilità intellettiva (ID) di gravità variabile, disturbi neurocomportamentali e disturbi del sonno, nel 90% dei casi è causata da una delezione interstiziale nella regione 17p11.2, derivante da un evento di ricombinazione omologa non allelica mediato da regioni di duplicazione segmentale (LCR: Low Copy Repeats). La regione 17p11.2 contiene 4 LCR. La più comune ricombinazione non allelica (70% dei casi) causa una delezione di circa 3,7 Mb, che è quindi la grandezza di delezione più frequente nella SMS. Nel 30% dei casi le delezioni cromosomiche sono atipiche, di dimensione variabile da 1,5 a 9 Mb. Tuttavia, pur in presenza di delezioni diverse, c'è una minima regione di delezione condivisa da tutti i pazienti, che è di circa 0.65 Mb, e che include il gene RAI1.

Mutazioni con perdita di funzione del gene RAI1 si riscontrano nel 10% dei pazienti con fenotipo clinico SMS.

Sia la delezione 17p11.2 che le mutazioni di RAI1 hanno penetranza completa. L'espressività clinica è variabile, soprattutto nei confronti dell'entità del ritardo psicomotorio, che può essere anche assente o limitato a difficoltà di apprendimento, ma alcuni segni e sintomi, soprattutto riguardo alle attitudini comportamentali e al pattern del sonno, sono pressoché costanti; riflettono le specifiche azioni biologiche della proteina RAI1 e hanno valenza per la diagnosi genetica di precisione.

I pazienti con varianti di RAI1 mostrano alcune differenze fenotipiche rispetto a quelli portatori di delezione, per minore incidenza di ipotonia e un grado più lieve di ID, ma hanno più accentuati problemi comportamentali e maggiore tendenza all'eccesso di peso.

Le varianti genomiche, sia in forma di delezione, sia in forma di mutazione intragenica di RAI1, hanno insorgenza de novo, con poche eccezioni, legate a sporadiche segnalazioni di un genitore portatore di mosaicismi somatico per il difetto genomico.

Il rischio di ricorrenza della SMS, in presenza di una mutazione de novo nell'affetto, per mosaicismi parentale esclusivamente confinato alla gonade (mosaicismo germinale) è basso, stimabile intorno all'1%. Per questo si pone indicazione a diagnosi genetica prenatale in ogni successivo concepimento della coppia di genitori, per ricerca della specifica alterazione osservata nel figlio affetto.

Si discutono ulteriormente nella presente relazione i seguenti aspetti:

- 1) appropriatezza della procedura della diagnosi genetica (array-CGH/FISH locus-specifica; MLPA per RAI1; sequenziamento Sanger o NGS limitato a RAI1 o esteso ad altri geni);
- 2) definizione dei segni fenotipici ad alta specificità, per l'arruolamento dei pazienti non deleti nelle tecniche di sequenziamento genico, ma soprattutto, nel corrente impiego di tecniche di sequenziamento pang genomico, per validare i risultati del test genetico-molecolare, con particolare riguardo alle varianti di incerto significato (VUS).

### Storia naturale clinica

Roberta Onesimo, Roma

La Sindrome di Smith Magenis (SMS) è una malattia genetica rara caratterizzata da molteplici anomalie congenite, disturbi del sonno, disturbi del comportamento e disabilità intellettiva.

È stata descritta per la prima volta nel 1986 da Ann Smith in nove pazienti non appartenenti alla stessa famiglia con un fenotipo comune che comprendeva il ritardo psicomotorio, problemi comportamentali e caratteristiche fenotipiche, in particolare caratteristiche facciali che si modificano con l'età (Smith et al., 1986).

L'incidenza alla nascita è stimata in 1: 25.000, mentre la prevalenza è in 1: 15.000 (Greenberg et al., 1991; Smith et al., 2005). L'aploinsufficienza del gene RAI1 è considerata causativa della SMS.

Nella maggior parte dei casi il difetto genetico sottostante consiste in una delezione interstiziale 17p11.2 che comprende RAI1 (Greenberg et al., 1996); nel 10% degli individui affetti si tratta di una mutazione intragenica di RAI1. Il fenotipo clinico e neurocomportamentale distintivo della sindrome è sovrapponibile in entrambe le categorie genetiche (Slager et al., 2003; Falco et al., 2017). Quadri malformativi più complessi si associano in genere a delezioni cromosomiche.

È stato riportato un ampio spettro di reperti clinici: disabilità intellettiva, disturbo del comportamento, disturbo del sonno, obesità anomalie scheletriche cranio-facciali, brachicefalia, ipoplasia della midface e prognatismo; otiti medie ricorrenti, anomalie oculari, renali/urinarie e metaboliche (Elsea e Girirajan, 2008).

Anomalie cardiache sono state segnalate sin dalla prima descrizione di Smith nel 1982 e rilevate in circa la metà dei pazienti con delezione 17p11.2 riportata fino ad oggi.

Un approccio multidisciplinare e personalizzato è fondamentale in termini diagnostici e riabilitativi per ridurre la morbilità e migliorare la qualità della vita del nucleo familiare.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Chiara Veredice, Roma

La Sindrome di Smith Magenis (SMS) è una malattia genetica sporadica causata da delezioni interstiziali del braccio corto del cromosoma 17 (Del17p11.2), in genere di grandezza compresa tra 2-9 Mb oppure da mutazione del gene RAI1 (retinoic acid induced 1) il quale sembra essere responsabile della maggior parte delle caratteristiche cliniche presenti nei pazienti con SMS. La diagnosi si stabilisce, nei probandi che hanno caratteristiche cliniche suggestive, mediante metodiche di diagnostica molecolare che includono l'analisi cromosomica dei microarrays, l'analisi specifica del singolo gene attraverso la FISH oppure l'avvio di pannelli multigene. Le caratteristiche cliniche distintive di tale sindrome comprendono la tipica triade: dismorfismi craniofacciali, disturbi del sonno e disturbi del comportamento. A tale triade si associano in maniera variabile altri segni e sintomi a carico di differenti apparati, e in particolar modo, in base all'estensione della delezione, può associarsi la condizione di neuropatia periferica. I pazienti con Sindrome di SMS hanno un quadro cognitivo caratterizzato da disabilità intellettiva moderata e in genere da ritardo del linguaggio e manifestano altresì gravi problematiche del comportamento quali auto ed eteroaggressività, stereotipie, polyembolokoilomania. La gestione clinica dei bambini affetti dalla Sindrome di Smith Magenis è molto complessa in quanto necessita di un approccio multidisciplinare, basato sull'efficienza e la tempestività degli interventi, sul lavoro di équipe e sulla collaborazione con il nucleo familiare e sulla piena comprensione dei possibili trigger che attivano le crisi comportamentali. I bambini, ragazzi o adulti con SMS sviluppano tutti un disturbo del sonno, e presentano un profilo comportamentale di difficile gestione. Tali caratteristiche determinano sempre un impatto importante sulle dinamiche familiari. Gli attuali studi sono finalizzati a una migliore comprensione del fenotipo comportamentale, e sul meccanismo patogenetico che ne è responsabile. Questo consentirà nel prossimo futuro un maggior consenso rispetto alle strategie farmacologiche e abilitative più efficaci.

## **SINDROME DI ANGELMAN**

### **Aspetti diagnostici/genetici**

Milena Mariani, Como

La Sindrome di Angelman (AS) è caratterizzata da grave ritardo dello sviluppo o disabilità intellettiva, grave compromissione del linguaggio, atassia dell'andatura e/o tremori degli arti e un comportamento tipico con felicità inappropriata che include frequenti risate, sorrisi ed eccitabilità (i soggetti affetti vengono anche chiamati "Happy puppets"). Sono comuni microcefalia ed epilessia con un tipico pattern del tracciato EEG. La condizione quindi entra nella diagnosi differenziale dei pazienti con ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva specialmente quando associata a grave disturbo della comunicazione verbale ed epilessia. La diagnosi clinica di AS viene posta attraverso dei criteri internazionali che suddividono le problematiche potenzialmente osservabili in 3 categorie (caratteristiche tipicamente presenti nei soggetti affetti, caratteristiche presenti in più dell'80% dei soggetti affetti, caratteristiche presenti in meno dell'80% dei soggetti affetti).

I difetti genetici di base della Sindrome di Angelman sono eterogenei; ciò che li accomuna è l'assenza del contributo materno del gene UBE3A a livello della regione 15q11.2-q13. Come noto tale regione è nota come essere soggetta al fenomeno dell'imprinting genomico cioè a una espressione differenziale del

patrimonio genetico a seconda della derivazione parentale della stessa regione. L'analisi del pattern di metilazione di questa regione cromosomica conferma la diagnosi clinica in circa l'80% degli individui con AS; tale test sottende i soggetti che presentano una microdelezione della regione stessa, una disomia uniparentale (UPD) o un difetto dell'imprinting (ID): meno dell'1% di gli individui presenta un riarrangiamento cromosomico citogeneticamente visibile (cioè traslocazione o inversione) coinvolgente la regione. L'analisi di sequenza del gene UBE3A rileva poi varianti patogenetiche in un ulteriore 11% circa di individui. Pertanto, i test genetici molecolari (analisi di metilazione e analisi di sequenza del gene UBE3A) identificano alterazioni in circa il 90% degli individui. Nel restante 10% degli individui con caratteristiche fenotipiche classiche di AS il meccanismo genetico risulta non ancora oggi identificato. Sebbene le caratteristiche della condizione siano trasversali, la variabilità di espressione sembra correlare con il genotipo, trovando un fenotipo più severo nei soggetti portatori di delezione rispetto agli individui con differente meccanismo patogenetico.

### **Storia naturale clinica**

Angelo Selicorni, Como

La Sindrome di Angelman (SA) ha una prevalenza stimata di 1/12-24000. Il decorso prenatale è solitamente regolare. I parametri auxologici alla nascita sono nella norma. In generale l'andamento della crescita è normale con una tendenza allo sviluppo di sovrappeso/obesità a partire dall'età adolescenziale a seguito di scarsa mobilità ed eccessivo appetito. La Circonferenza Cranica, solitamente normale alla nascita tende a mostrare un rallentamento tale da portare entro il 50% dei pazienti a un quadro di microcefalia entro i 12 mesi. Nei primi mesi di vita alcuni pazienti possono mostrare la presenza di difficoltà di suzione associati a un quadro di modesta ipotonia e/o di reflusso gastro esofageo; in questi casi l'andamento ponderale può venire condizionato negativamente. Non è segnalata una prevalenza aumentata di malformazioni maggiori né, in particolare, malformazioni maggiori specificamente correlate alla sindrome. La stessa morfologia del SNC è solitamente regolare sebbene possono essere presenti segni di atrofia corticale e anomalie della sostanza bianca. Come ben noto le problematiche prevalenti nei pazienti con SA sono di ordine neurologico. L'epilessia è la manifestazione più frequente con comparsa delle crisi entro i primi 3 anni di vita. L'EEG è spesso peculiare. Altrettanto tipici sono le anomalie del movimento con una tipica andatura atassica e una frequente iperattività motoria. Sul piano internistico i pazienti con SA possono sviluppare problematiche ortopediche (scoliosi, cifosi, rigidità degli Achillei) oftalmologiche (strabismo) e gastro enterologiche (stipsi e malattia da reflusso gastro esofageo). Altre problematiche mediche da considerare e che possono impattare in modo significativo con la qualità di vita dei ragazzi e delle famiglie sono rappresentati dalla eccessiva salivazione, possibili problematiche odontoiatriche favorite dalla difficoltà a mantenere una corretta igiene dentale e dalla presenza di disturbi del sonno (frequenti risvegli, dissonnie) che possono arrivare a una vera e propria iperattività notturna.

In termini di problematiche mediche da considerare in emergenza, va ricordato lo stato di male epilettico e la possibile presenza di broncopolmoniti ab ingestis secondarie e reflusso gastro-esofageo.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

I bambini con Sindrome di Angelman (AS) dal punto di vista neuropsichiatrico presentano un quadro clinico che inizia a rendersi evidente intorno ai 6-12 mesi con ipotonia assiale e ritardo dello sviluppo motorio. La deambulazione autonoma viene acquisita con importante ritardo, l'andatura è atasso-aprassica. La microcefalia secondaria è evidente prima dei 3 anni, ma non è presente in tutti i casi ed è più frequente nei portatori di delezione. Può essere presente un mioclono corticale e un tremore distale che viene accentuato dallo stress e che peggiora in età adulta.

Da un punto di vista cognitivo, presentano una disabilità intellettiva generalmente severa, raramente lieve-moderata e una pressoché totale assenza di linguaggio espressivo. Il profilo comportamentale è peculiare e caratterizzato da sorriso persistente, risate parossistiche, ipereccitabilità, temperamento apparentemente "felice". Presentano anche una buona intenzionalità socio-relazionale, con un valido contatto di sguardo e ricerca dell'interazione con l'altro, seppur non sempre con modalità adeguate. In alcuni casi, le abilità socio-relazionali sono scarse e vengono raggiunti i criteri per il disturbo dello spettro autistico; nella maggior parte dei casi, tuttavia, i soggetti con AS vengono erroneamente etichettati come autistici per la presenza di comportamenti condivisi con tale disturbo (stereotipie motorie, assenza di linguaggio). Altri aspetti comportamentali osservabili sono la presenza di disattenzione, ipermotricità, stereotipie motorie, ipersensibilità al calore, presenza di comportamenti atipici legati al cibo, fascinazione per l'acqua.

Nei pazienti con AS viene riportato un tasso di prevalenza di disturbi del sonno compresa tra il 40 e l'80%, con andamento che in genere migliora a partire dalla tarda infanzia. Vengono riportati non solo disturbi del ritmo sonno-veglia, ma anche disturbi dell'arousal (incubi notturni, pavor nocturnus, bruxismo, mioclonie ipnagogiche frequenti) con sonno conseguentemente frammentato ed elevata sonnolenza diurna.

L'80-90% dei pazienti presenta epilessia la cui gravità è maggiore nei portatori di delezione, seguiti dai portatori di mutazione di UBE3A. L'esordio critico si colloca solitamente tra 1 e 3 anni, le crisi possono essere sia generalizzate che focali (crisi miocloniche, prevalenti in età infantile; crisi atoniche; assenze atipiche) ed è possibile la co-occorrenza di diversi tipi di crisi nello stesso individuo. Il 35-85% dei pazienti presenta uno stato di male epilettico raramente convulsivo, più frequentemente mioclonico, soprattutto nei portatori di delezione 15q11-13 e mutazione UBE3A. L'epilessia è particolarmente grave nei primi anni di vita, tende a migliorare in età tardo infantile-adolescenza, ma è possibile una recrudescenza nella terza-quarta decade di vita. Il pattern EEG è caratterizzato da un delta ritmico di grande ampiezza sulle regioni frontali, da un theta ritmico di grande ampiezza in regione centro-temporale, frequente nei bambini piccoli anche in fase pre-sintomatica e da un'attività ritmica a 3-6 Hz di grande ampiezza sulle regioni posteriori e facilitata dalla chiusura degli occhi soprattutto prima dei 12 anni.

Il management della sintomatologia neuropsichiatrica prevede la messa in atto di un percorso riabilitativo a partire dagli aspetti motori e comunicativi. Relativamente a questi ultimi aspetti, in considerazione della pressoché assenza di sviluppo linguistico in questi pazienti, i sistemi di Comunicazione Aumentativa e Alternativa (CAA) sono sempre più utilizzati a supporto delle strategie comunicative. Il loro utilizzo può essere utile anche allo scopo di ridurre comportamenti disfunzionali, quali agiti di auto ed eteroaggressività, derivanti dalle difficoltà comunicative. Per la gestione dell'iperattività e dell'impulsività, l'uso del risperidone a basse dosi si è rivelato utile; tuttavia, i farmaci neurolettici non sono efficaci sugli aspetti cognitivi e attentivi e il loro utilizzo in questi pazienti deve essere attentamente calibrato in relazione ai possibili effetti indesiderati sul piano motorio, cognitivo ed endocrinologico. Per la gestione dei disturbi del sonno, il trattamento maggiormente utilizzato è la melatonina; l'uso delle benzodiazepine dovrebbe essere considerato con cautela e solo per brevi periodi. Nella gestione delle crisi epilettiche, i farmaci che si sono dimostrati maggiormente efficaci sono l'acido valproico e il clonazepam.

## SINDROME DI PRADER WILLI

### Aspetti diagnostici/genetici

Fiorella Gurrieri, Roma

La regione genomica 15q11-q13 nell'uomo contiene sia geni a espressione esclusivamente materna che geni a espressione esclusivamente paterna: mutazioni o delezioni dei primi sono responsabili della Sindrome di Angelman, delezioni dei secondi della Sindrome di Prader-Willi.

I geni mappati in questa regione sono diversi, ma per la Sindrome di Prader Willi non è ancora noto un gene principale le cui mutazioni possano causare il quadro clinico tipico.

I meccanismi molecolari alla base della Sindrome di Prader-Willi sono diversi: il denominatore comune è che manca il contributo paterno della regione 15q11-q13. La causa di gran lunga più frequente (70%) è la microdelezione della regione 15q11-q13 di derivazione paterna. La regione comunemente deleta è di poco prossimale ma parzialmente sovrapposta alla regione deleta nella Sindrome di Angelman. Meno frequente (20%) è la disomia uniparentale materna, e ancora più rara è la delezione del centro dell'imprinting o PWS-SRO, per cui si ha un difetto nella riprogrammazione di un cromosoma 15 "femminile" come "maschile" nella meiosi paterna. La funzione di PWS-SRO è infatti quella stabilire un imprinting di tipo paterno. Nei pazienti con Sindrome di Prader-Willi da difetto dell'imprinting la delezione di PWS-SRO è presente in modo silente su un cromosoma femminile ancestrale e solo quando passa attraverso una meiosi maschile dà origine alla Sindrome di Prader-Willi per l'impossibilità di stabilire un epigenotipo maschile. In questi casi la trasmissione del cromosoma non "resettato" da parte del padre fa sì che il feto abbia un cromosoma 15 paterno che però funziona come materno accanto all'omologo materno normale. Pertanto, manca il contributo paterno e si ha il fenotipo Prader-Willi. Le uniche forme ad alto rischio di ricorrenza (50%) sono quelle da difetto dell'imprinting.

Per quanto riguarda la diagnosi di laboratorio l'indagine più completa è rappresentata da un test di metilazione, basato sul fatto che in alcune sequenze della regione critica 15q11-q13 vi è uno stato di metilazione diverso a seconda che si tratti dell'allele paterno o materno: in particolare, quello paterno è demetilato mentre quello materno è metilato.

Ai fini della consulenza genetica è importante non solo confermare la diagnosi, ma anche conoscere il meccanismo genetico che ne è alla base: una disomia uniparentale o una microdelezione comportano un basso rischio di ricorrenza.

### **Storia naturale clinica**

Antonino Crinò, Roma

La Sindrome di Prader-Willi (PWS) rappresenta la forma più comune di obesità genetica causata da una alterazione del cromosoma 15 di origine paterna (delezione in circa il 70% dei casi, disomia uniparentale materna in circa il 28%, mentre in rari casi è dovuta a difetto del centro dell'imprinting, a traslocazioni o riarrangiamenti cromosomici che interessano la regione 15q11-13).

Colpisce in eguale misura entrambi i sessi con una prevalenza di circa 1:25000 ma è sicuramente sottostimata a causa ancora della scarsa conoscenza della sindrome.

Il quadro clinico, alla cui base sembra esservi una disfunzione ipotalamica, presenta una notevole complessità e variabilità tra i diversi pazienti e anche nel corso della vita stessa del soggetto.

Il periodo neonatale e la prima infanzia sono caratterizzati da una marcata ipotonia muscolare, che determina difficoltà di suzione con scarso accrescimento ponderale e ritardata acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio. Successivamente, tra il secondo e il quarto anno di vita, si assiste al progressivo miglioramento dell'ipotonia e alla comparsa di una iperfagia ingravescente, secondaria a un mancato senso di sazietà. In pochi anni, in assenza di un adeguato trattamento, si instaura un'obesità di grado elevato resistente al trattamento dietetico e farmacologico, che porta nelle età successive a gravi complicanze di natura cardiorespiratoria, metabolica e osteoarticolare.

A tali problematiche si devono aggiungere le disfunzioni endocrine [criptorchidismo e ipogonadismo, ipotiroidismo, deficit dell'ormone della crescita (GH), iposurrenalismo centrale, osteoporosi/osteopenia], la patologia ortopedica (cifoscoliosi), oculistica (strabismo), otorinolaringoiatrica e respiratoria (ipertrofia adenotonsillare, sindrome delle apnee ostruttive)].

È presente un deficit cognitivo (da lieve a grave) e un ventaglio variabile di disturbi psicologici e psichiatrici, alcuni dei quali compaiono per lo più in età evolutiva [scatti d'ira, testardaggine, impulsività, polemicità, autolesionismo cutaneo (skin-picking), disturbo oppositivo-provocatorio, disturbo ossessivo-compulsivo], altri in età adolescenziale e adulta (disturbi della personalità, depressione, psicosi, disturbo bipolare) che condizionano negativamente le relazioni sociali e la possibilità di condurre una vita indipendente.

Se da un punto di vista terapeutico non esistono ad oggi trattamenti specifici, è tuttavia da sottolineare come la diagnosi precoce, il trattamento con GH e la riabilitazione neuromotoria a partire dai primi mesi di vita, nonché le misure di prevenzione dell'eccesso ponderale abbiano consentito negli ultimi due decenni di cambiare sensibilmente la storia clinica dei soggetti con PWS.

La complessità del quadro clinico e la sua rarità richiedono inoltre l'identificazione di Centri di riferimento (sia per l'età pediatrica che per l'età adulta), allo scopo di creare dei team multidisciplinari di esperti e rendere in questo modo le decisioni diagnostiche e gli interventi terapeutici più coordinati ed efficaci.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Ilaria Contaldo, Roma

La Sindrome di Prader-Willi (PWS) è una rara malattia genetica dovuta a difetto dell'imprinting. Le basi genetiche della PWS risiedono nell'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione critica 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15 (15q11.2-q13). Differenti sono i difetti di base che portano all'alterazione di questa regione: delezione/microdelezione della regione 15q11-q13 sul cromosoma di origine paterna (65-70% dei casi); disomia uniparentale materna (circa 25-30% dei casi); mutazioni del centro di imprinting (2-5%). Ha una prevalenza che va da 1:10.000 a 1:30.000 casi. Il fenotipo neuropsichiatrico della sindrome è caratterizzato da un precoce disordine di neuro-sviluppo globale con un ritardo nell'acquisizione delle competenze motorie, ascrivibile anche all'ipotonia neonatale, e difficoltà linguistiche prevalenti sul versante espressivo e fono-articolatorio. A partire dalla prima infanzia emergono criticità inerenti agli aspetti cognitivi e comportamentali. Il fenotipo comportamentale è peculiare e caratterizzato dalla precoce insorgenza di tratti oppositivi e la precoce insorgenza di un disturbo ossessivo-compulsivo e atteggiamenti autolesivi. Una percentuale di pazienti presenta tratti comportamentali assimilabili a quelli del disturbo dello spettro autistico. A partire dall'adolescenza la comorbilità psichiatrica più frequente è quella del disturbo dell'umore di tipo depressivo con tratti psicotici. I pazienti affetti da Sindrome di Prader Willi necessitano di una presa in carico precoce e integrata, medica e riabilitativa. L'approccio integrato medico-riabilitativo in ambito neuropsichiatrico rimane essenziale al fine di

identificare precocemente e trattare in maniera puntuale le problematiche inerenti alle prime tappe dello sviluppo e successivamente le patologie psichiatriche età-relate.

## SINDROME DELL'X FRAGILE

### Aspetti diagnostici/genetici

Claudia Ciaccio, Milano

La Sindrome dell'X Fragile (FXS) è una condizione fondamentale da conoscere per chi lavora in contesto pediatrico, in quanto rappresenta la seconda causa di disabilità intellettiva dopo la Trisomia 21 e la prima nel sesso maschile. L'incidenza della malattia è stimata a circa 1:5000-7000 nei maschi e 1:4000-6000 nelle femmine.

La FXS è causata da una alterazione nel gene FMR1, situato nella regione Xq27.3. Nel 99% dei casi la perdita di funzione del gene è dovuta a un'espansione del numero di triplette CGG nella regione 5' non tradotta del gene; quando il numero di CGG supera la soglia critica di 200 (full mutation = FM) il promoter del gene viene metilato e non trascritto. I restanti meccanismi normalmente causativi della perdita di funzione di un gene (delezioni comprendenti l'intero gene, mutazioni puntiformi, delezioni intrageniche...) costituiscono tutti insieme l'1% dei casi di FXS non identificate dai test diretti verso l'espansione CGG. L'espansione CGG viene chiamata dinamica in quanto non viene trasmessa in maniera identica da genitore a figlio, ma nei passaggi generazionali alleli instabili tendono a espandersi fino a rendere manifesta la malattia.

Normalmente il numero di ripetizioni è 5-44; un numero tra 45 e 54 è considerato una zona grigia in cui è possibile una parziale instabilità dell'allele con tendenza all'espansione. Un range di 55-200 CGG è chiamato premutazione (PM) e identifica quegli alleli che hanno una forte spinta a espandersi nella generazione successiva. Oltre alle dimensioni delle ripetizioni CGG, uno dei principali fattori che influenzano la stabilità di FMR1 è la presenza di triplette AGG intervallate alle sequenze CGG, che sono presenti nel numero di una o due nel 94% degli alleli della popolazione generale e spesso assenti negli alleli FXS; la presenza anche di una sola AGG riduce significativamente il rischio di espansione soprattutto per gli alleli con <70 ripetizioni. I portatori di una PM possono loro stessi presentare problematiche cliniche: insufficienza ovarica prematura nelle donne e atassia legata alla PM (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome = FXTAS) in donne che uomini (16% vs 45%).

Il fenotipo clinico tipico del maschio con FM è caratterizzato da disabilità intellettiva, variamente associata ad altri disordini neuroevolutivi, volto lungo, orecchie grandi e sporgenti e macrorchidismo. Le femmine eterozigoti per l'allele FM hanno nel 30% dei casi un QI normale, nel 25% una disabilità con QI <70; nei restanti casi il QI è spesso borderline. Il fenotipo nelle femmine è fortemente connesso al pattern di inattivazione dell'X (XCI).

Dal punto di vista clinico, generalmente nessun problema viene identificato in gravidanza o alla nascita, momento in cui i parametri del neonato sono nella norma. Successivamente altezza e peso seguono per lo più curve standard, mentre la circonferenza cranica cresce progressivamente e la maggior parte dei bambini in epoca prepuberale presenta una CC oltre i percentili standard. Nello stesso periodo i bambini cominciano a mostrare le caratteristiche tipiche del volto, che sono sostanzialmente sempre presenti alla pubertà, ma assenti in fino al 30% dei bambini prescolari. Quando presenti tuttavia, insieme alla presenza del disordine neuroevolutivo, permettono di indirizzare il paziente al test genetico. Vista l'altissima prevalenza della FXS nei bambini con disabilità intellettiva, è consigliabile eseguire il test come indagine di screening in tutti i bambini con disabilità intellettiva, di entrambi i sessi, allo stesso modo in cui si effettua un ArrayCGH.

### Storia naturale clinica

Silvia Esposito, Milano

I sintomi neuropsichiatrici rappresentano il segno distintivo della Sindrome dell'X Fragile e sono l'espressione del ruolo cruciale che il gene FMR-1 svolge nello sviluppo delle strutture e delle connessioni cerebrali. La proteina FMRP, codificata dal gene FMR-1, per quanto espressa massimamente a livello cerebrale, è presente anche in altri tessuti, rendendo ragione delle diverse complicanze mediche che spesso vanno a aggravare il fenotipo clinico dei pazienti.

Il coinvolgimento del tessuto connettivo è presente in circa la metà dei pazienti e si esprime non solo con segni scheletrici quali scoliosi, pectus excavatum, piedi piatti e ipermobilità articolare prevalente a livello delle piccole articolazioni, ma anche con i difetti cardiaci tipici delle connettivopatie quali dilatazione della

radice aortica (25%) e prolasso della valvola mitrale (3-50%), e alterazioni gastrointestinali (31%) e in particolare reflusso gastroesofageo, rallentamento del transito intestinale e feci malconformate.

Molto frequente è la suscettibilità a infezioni a carico delle alte vie respiratorie quali otiti ricorrenti e sinusiti (45-63%), legate sia alla conformazione del volto che alla ipotonia del distretto orobuccale; tali affezioni, se non trattate tempestivamente e adeguatamente possono portare a ipoacusia conduttiva, con conseguenti ripercussioni sulla evoluzione, già rallentata, del linguaggio.

Inoltre è stata rilevata una aumentata prevalenza di anomalie oculari (25%) rispetto alla popolazione generale quali in particolare strabismo, vizi refrattivi e nistagmo.

Con il passaggio all'età puberale e quindi a quella adulta, i pazienti possono presentare macrorchidismo in una percentuale di soggetti fino al 95%, tale da far considerare tale aspetto genitale un segno distintivo della condizione. Vengono inoltre segnalati i comuni problemi cardiovascolari condivisi dalla popolazione generale, come l'ipertensione (24,2%) e i disturbi del ritmo cardiaco (24,2%), e un'aumentata incidenza di obesità/sovrappeso (53-61%) associati a elevati livelli di trigliceridi e ridotti livelli sierici di HDL.

Nel corso della presentazione verranno discusse e presentate le principali comorbidità mediche della sindrome e proposto un protocollo di monitoraggio orientato all'individuazione precoce delle possibili complicanze sistemiche con la finalità di attuare tempestivamente misure di trattamento/intervento.

### **Aspetti Neuropsichiatrici e riabilitativi**

Stefano D'Arrigo, Milano

Il primo sintomo che porta solitamente il bambino all'attenzione di uno specialista neuropsichiatra infantile è il ritardo psicomotorio, che interessa sia le tappe motorie che quelle del linguaggio. I maschi con full mutation hanno un quoziente intellettivo medio di 40-51 (68% <50, 18% > 70); esiste una correlazione positiva tra QI e mosaicismo e gli individui con mosaicismo di espansione (full mutation + pre-mutazione/zona grigia/alleli normali) hanno un QI più elevato. Le femmine con full mutation presentano una gamma più ampia di capacità cognitive rispetto agli uomini, a seconda del modello di inattivazione del cromosoma X: il 70% delle donne con full mutation presenta un certo grado di disabilità intellettiva.

Una possibile comorbidità nella Sindrome X Fragile è l'epilessia, la cui prevalenza è del 10-20% nei ragazzi e del 5-10% nelle ragazze. Le crisi parziali complesse sono le più frequenti (89%), seguite da crisi generalizzate convulsive (46%) e crisi parziali semplici (25%); convulsioni febbrili sono state riportate nel 7,1% dei pazienti. L'età di insorgenza è solitamente compresa tra 2 e 10 anni e il più delle volte la problematica scompare con la crescita, sebbene il 25% dei pazienti continui a soffrire di epilessia in età adulta. Nella maggior parte dei pazienti è sufficiente un solo farmaco per controllare gli episodi e solo il 7% dei pazienti assume una politerapia.

La risonanza magnetica è di solito normale, anche se sono stati descritti atrofia diffusa o al contrario aumento del volume corticale e aumento della complessità corticale, atrofia del verme cerebellare, assottigliamento del corpo calloso, anomalie ippocampali.

Nel corso degli anni, la Sindrome dell'X Fragile è stata associata a diversi fenotipi neuropsichiatrici e neuropsicologici, dimostrando che raramente la disabilità intellettiva è isolata in questa condizione. Fino al 30-50% dei maschi presenta anche un disturbo dello spettro autistico, che pure spesso determina una compromissione meno grave rispetto ai soggetti con autismo non sindromico. Anche l'ADHD è una comorbidità comune: più della metà dei pazienti maschi soddisfa i criteri diagnostici a un certo punto della vita. Una iperattività isolata è riportata in fino al 50-66% dei bambini.

I soggetti con Sindrome dell'X Fragile possono inoltre soffrire di disturbo d'ansia (fino al 50-80%), depressione (prevalente in adolescenti/adulti, 8-12%), fobie specifiche o sociali, mutismo selettivo, comportamenti auto o eteroaggressivi. I disturbi del sonno colpiscono circa il 30% dei bambini e si manifestano indifferentemente come insonnia da addormentamento, frequenti risvegli notturni o insonnia da risveglio precoce.