

12° Congresso Nazionale

20° Anniversario



**Sindrome di
Cornelia de Lange:
tante facce
di un solo nome**

**Dr Angelo
Selicorni**



Associazione
Nazionale
di Volontariato
Cornelia
de Lange



Associazione
Nazionale
di Volontariato
Cornelia
de Lange



Associazione
Nazionale
di Volontariato
Cornelia
de Lange



Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Lariana

La storia

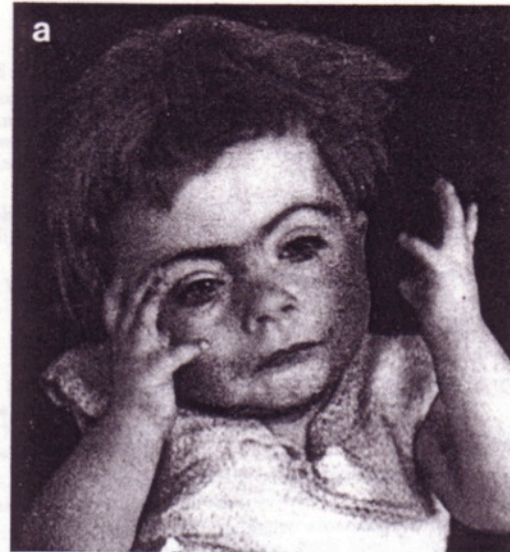


Fig. 1. Cornelia de Lange (painted by Lizzy Ansingh in 1957 after a photograph).

1933

Cornelia de Lange

"Typus Degenerativus
Amstelodamensis" in 2
pts Olandesi



Cosa è la CdLS?



..... Marta disse che.....

- È una malattia genetica ma non causata di genitori
- I bambini CDLS hanno un viso particolare e simile ma non sono brutti
- Possono avere tante o poche dita
- Crescono lentamente
- Sono intelligenti ma come bambini più piccoli della loro età

S. di Cornelia de Lange

- Condizione clinica multi sistemica che coinvolge:
 - * crescita in peso e altezza
 - * sviluppo psico-motorio ed intellettuale
 - * possibile presenza di malformazioni maggiori
 - * possibile presenza di complicanze mediche
 - * **presenza di caratteristiche somatiche specifiche**

Cosa si pensava «a quel tempo» ?

- **Sindrome** => quadro clinico abbastanza omogeneo
- **Difetto genetico di base unico**
- **Slogan:**
una sindrome => un gene => una proteina

de Lange Syndrome: A Clinical Review of 310 Individuals

L. Jackson, A.D. Kline, M.A. Barr, and S. Koch

Division of Medical Genetics, Departments of Medicine, Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania

Mental development

(Jackson et al 1993)

“..sustantial number of patients have higher developmental potential than older literature would suggest..”



Clinical Variability Within Brachmann-de Lange Syndrome: A Proposed Classification System

Margot I. Van Allen, Giorgio Filippi, Jacqueline Siegel-Bartelt, Siu-Li Yong, Barbara McGillivray, Ron M. Zuker, Charles R. Smith, J.F. Magee, Susan Ritchie, Ants Toi, and James F. Reynolds

Department of Medical Genetics, University Hospital-Shaughnessy Site (M.I.V.A., S.-L.Y., B.M., G.F.), and Department of Pathology B.C. Children's Hospital (J.F.M.), University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; Department of Medical Genetics, Shodair Children's Hospital, Helena, Montana (J.F.R.); Departments of Medical Genetics (J.S.-B.), Plastic Surgery (R.M.Z.), and Pathology (C.R.S.), Hospital for Sick Children, and Departments of Pathology (S.R.) and Ultrasound (A.T.), Toronto General Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and Department of Medical Genetics, University of Trieste, Trieste, Italy (G.F.)

Fenotipo classico
Fenotipo lieve
Fenocopia de Lange

Am J Med Genet. 1993 Nov 15;47(7):999-1002.

Brachmann-de Lange syndrome: diagnostic difficulties posed by the mild phenotype.

Saul RA, Rogers RC, Phelan MC, Stevenson RE.

Greenwood Genetic Center, SC 29646.

Am J Med Genet. 1993 Nov 15;47(7):969-76.

Mild Brachmann-de Lange syndrome. Phenotypic and developmental characteristics of mildly affected individuals.

Moeschler JB, Graham JM Jr.

Clinical Genetics and Child Development Center, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire 03756.

Am J Med Genet. 1993 Nov 15;47(7):992-4.

Mild mental retardation with classic somatic phenotype in the Brachmann-de Lange syndrome.

Clericuzio CL.

Department of Pediatrics, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque 87131.

Am J Med Genet. 1993 Nov 15;47(7):983-91.

On the variability of the Brachmann-de Lange syndrome in seven patients.

Leroy JG, Persijn J, Van de Weghe V, Van Hecke R, Oostra A, De Bie S, Craen M.

Department of Pediatrics, Ghent University Medical School, Belgium.

Am J Med Genet. 1993 Nov 15;47(7):959-64.

Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype.

Ireland M, Donnai D, Burn J.

Department of Human Genetics, University of Newcastle Upon Tyne, United Kingdom.

Variability of the Brachmann-de Lange Syndrome

A. Selicorni, F. Lalatta, E. Livini, V. Briscioli, T. Piguzzi, D. Clerici Bagozzi, P. Mastroiacovo, G. Zampino, G. Gaeta, A. Pugliese, P. Cerutti-Mainaroli, A. Guala, L. Zelante, M. Stabile, S. Belli, P. Franceschini, A. Gianotti, and G. Scarano

Laboratorio di Citogenetica (A.S., F.L.), Seconda Clinica Pediatrica (E.L., V.B., T.P.) e Patologia Neonatale (D.C.B.), Istituti Clinici di Perfezionamento, Università di Milano, Milano, Servizio Difetti Congeniti Clinica Pediatrica U.C.S.C., Roma (G.Z., P.M.), Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo," Trieste (G.G.), Reparto di Terapia Intensiva Neonatale Ospedale Cardarelli, Napoli (A.P.), Divisione di Pediatria USSL n 45, Vercelli (P.C.-M., A.Gu.), Servizio di Genetica Medica Ospedale C.S.S. S. Giovanni Rotondo, Foggia (L.Z.), Servizio Gravidanze a Rischio, Ospedale Cardarelli, Napoli (M.S.), Ospedale Infantile, Trento (S.B.), Servizio di Genetica Clinica, Istituto di Discipline Pediatriche, Torino (P.F.), Servizio Genetica Medica Ospedale Bambin Gesù, Roma (A.Gi.), Centro di Genetica Medica, Ospedale "G. Moscati", Avellino (G.S.), Italy

Liu and Krantz (2008)
prevalenza del fenotipo lieve
20-30%



Fenotipo Lieve

Van Allen et al 1993

Sviluppo PM borderline o ritardo lieve

Ritardo di accrescimento meno marcato

Assenza o minor gravità delle malformazioni maggiori



Nel mondo delle «sindromi»

- Variabilità di espressione clinica = regola generale
- Slogan iniziale (una sindrome => un gene=> una proteina) messo in crisi
- Sempre più frequente la situazione opposta
 - Una malattia => tanti geni diversi (magari correlati sul piano della funzione)

2004: inizio dell'era genomica

nature
genetics

Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster* *Nipped-B*

Ian D Krantz¹, Jennifer McCallum¹, Cheryl DeScipio¹, Maninder Kaur¹, Lynette A Gillis¹, Dinah Yaeger¹, Lori Jukofsky¹, Nora Wasserman¹, Armand Bottani², Colleen A Morris³, Malgorzata J M Nowaczyk⁴, Helga Toriello⁵, Michael J Bamshad⁶, John C Carey⁶, Eric Rappaport¹, Shimako Kawauchi^{7,8}, Arthur D Lander⁷, Anne L Calof^{7,8}, Hui-hua Li⁹, Marcella Devoto^{9,10} & Laird G Jackson^{1,11}

nature
genetics

NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome

Emma T Tonkin^{1,3}, Tzu-Jou Wang^{1,3}, Steven Lisgo¹, Michael J Bamshad² & Tom Strachan¹

Aprile 2006

X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to *SMC1L1* mutations

Antonio Musio¹, Angelo Selicorni², Maria Luisa Focarelli¹,
Cristina Gervasini³, Donatella Milani², Silvia Russo⁴,
Paolo Vezzoni¹ & Lidia Larizza^{3,4}

molecules contribute to the correct function of the cohesin complex: Scc2 (Nipped-B in *Drosophila melanogaster*; encoded by *NIPBL* in humans), Eco1 (encoded by *ESCO2* in humans) and Pds5, which probably have a role in cohesin loading, chromatin interaction and/or cohesion maintenance⁴. Notably, *ESCO2* has been found to be mutated in two human developmental disorders that share many features with CdLS: Roberts syndrome (MIM 268300) and SC phocomelia (MIM 269000)^{5,6}.

Owing to the frequent severe presentation of CdLS, most cases arise sporadically as a consequence of *de novo* mutations, whereas the often



NIPBL
(60%)



SMC1L1
(5%)



HDAC8
(5 %)



RAD21
<1 %



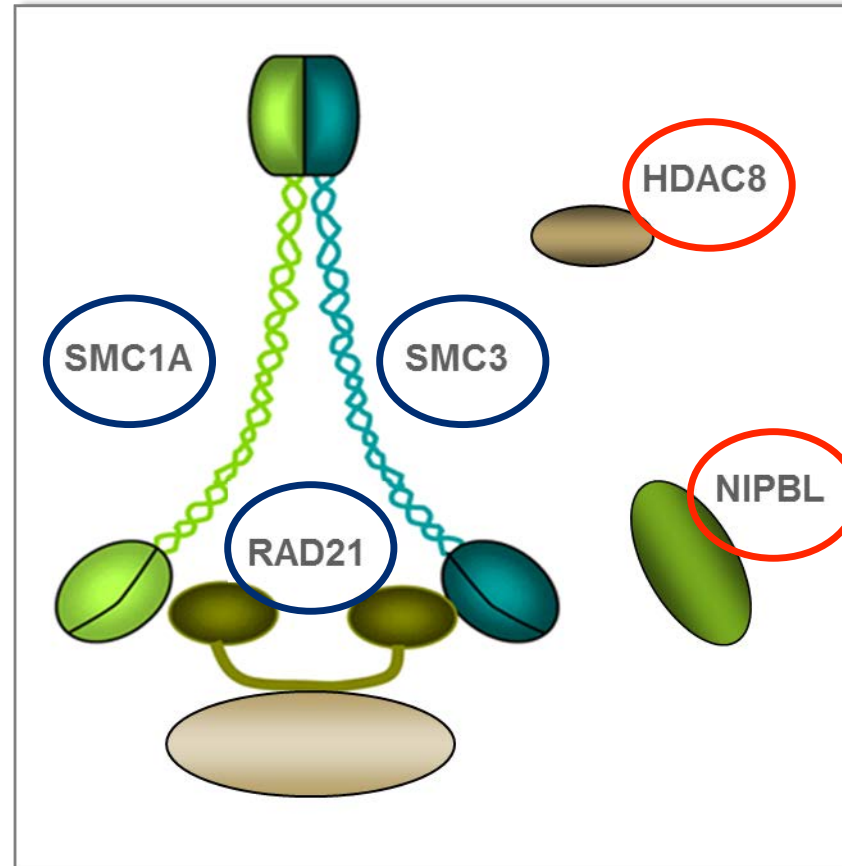
SMC3
<1 %



Coazione cromatidi (SCC)

Segregazione
dei cromosomi

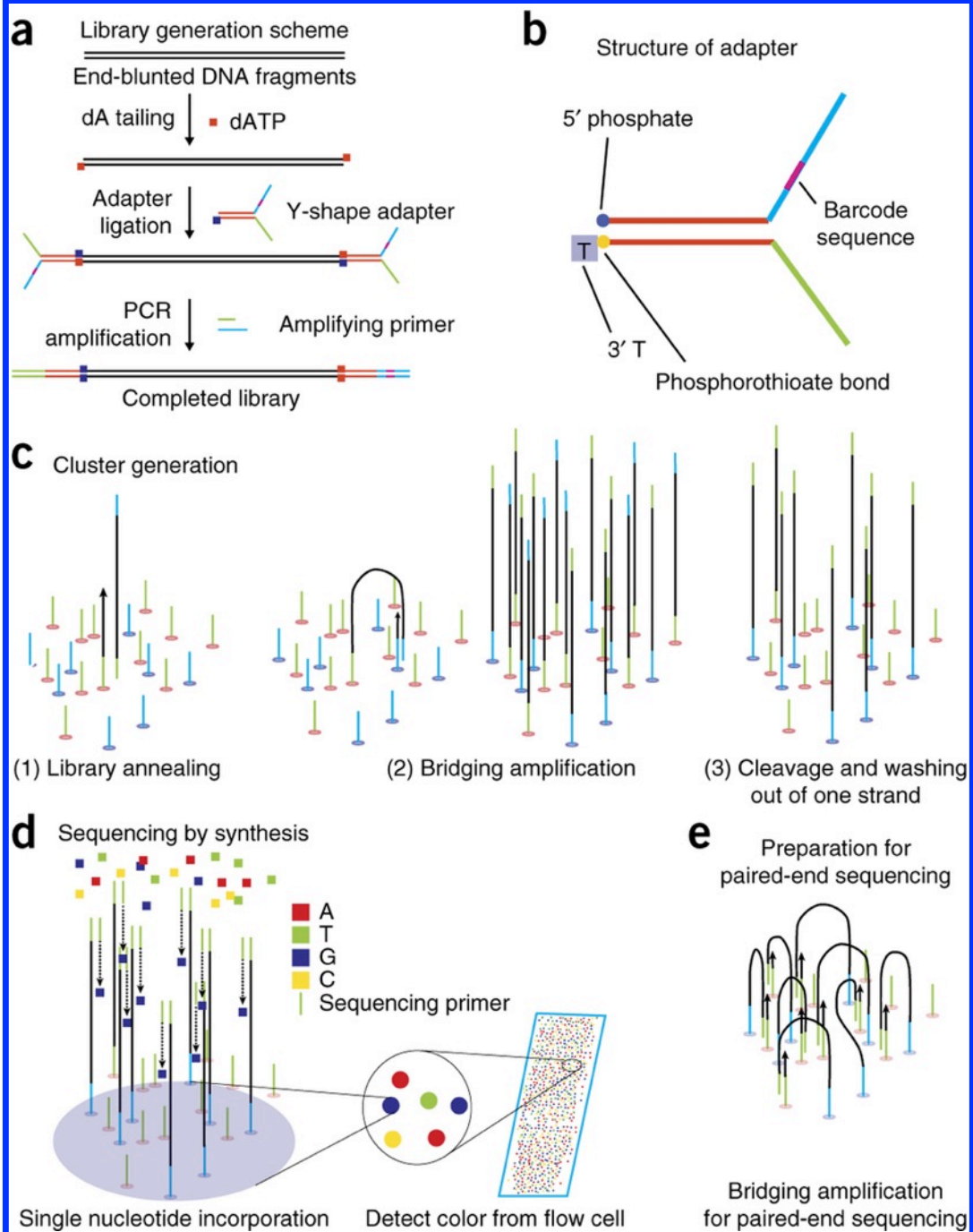
Interazione
tra regioni
genomiche tra
loro distanti



Mantenimento
della stabilità
genomica

Rimodellamento della
cromatina e
organizzazione
tridimensionale del
genoma

Regolazione
dell'espressione dei geni



Nuovo approccio tecnologico
in ambito genetico

Next
Generation
Sequencing

Pazienti che accedono alla diagnosi genetica

- Inizialmente quasi esclusivamente pazienti con diagnosi clinica (+ o - corretta) di sindrome di Cornelia de Lange
- Ora pazienti anche pazienti con «quadro sindromico» senza una diagnosi precisa attraverso le nuove tecniche di studio del DNA (exome sequencing)

Short Report

Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in *ANKRD11* in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype

I. Parenti^{1,2}, C. Gervasini¹, J. Pozojevic²,
L. Graul-Neumann³, J. Azzollini¹, D.
Braunholz², E. Watrin⁴, K.S. Wendt⁵, A.
Cereda⁶, D. Cittaro⁷, G. Gillessen-
Kaesbach⁸, D. Lazarevic⁷, M. Mariani⁶, S.
Russo⁹, R. Werner¹⁰, P. Krawitz^{3,11}, L.
Larizza^{1,9}, A. Selicorni^{6,†} and F.J. Kaiser
2,†,*

Article first published online: 25 FEB 2015

Issue



Clinical Genetics

Early View (Online Version of
Record published before
inclusion in an issue)



Fig. 1. Phenotype of the patients. (a–h) Patient A: (a, b) frontal and lateral view of the patient at the age of 4 months. (c) Facial gestalt at the age of

CHOPS syndrome



T254S



T254A



R258W

C for Cognitive impairment and Coarse facies

H for Heart defects,

O for Obesity,

P for Pulmonary involvement

S for Short stature and Skeletal dysplasia

Mutazione missenso **gene AFF4**

**Sempre
più
difficile !!!**

Short Report

Somatic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome: a further contributor to the wide clinical expressivity?

Castronovo P, Delahaye-Duriez A, Gervasini C, Azzollini J, Minier F, Russo S, Masciadri M, Selicorni A, Verloes A, Larizza L. Somatic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome: a further contributor to the wide clinical expressivity?

Clin Genet 2010; 78: 560–564. © John Wiley & Sons A/S, 2010

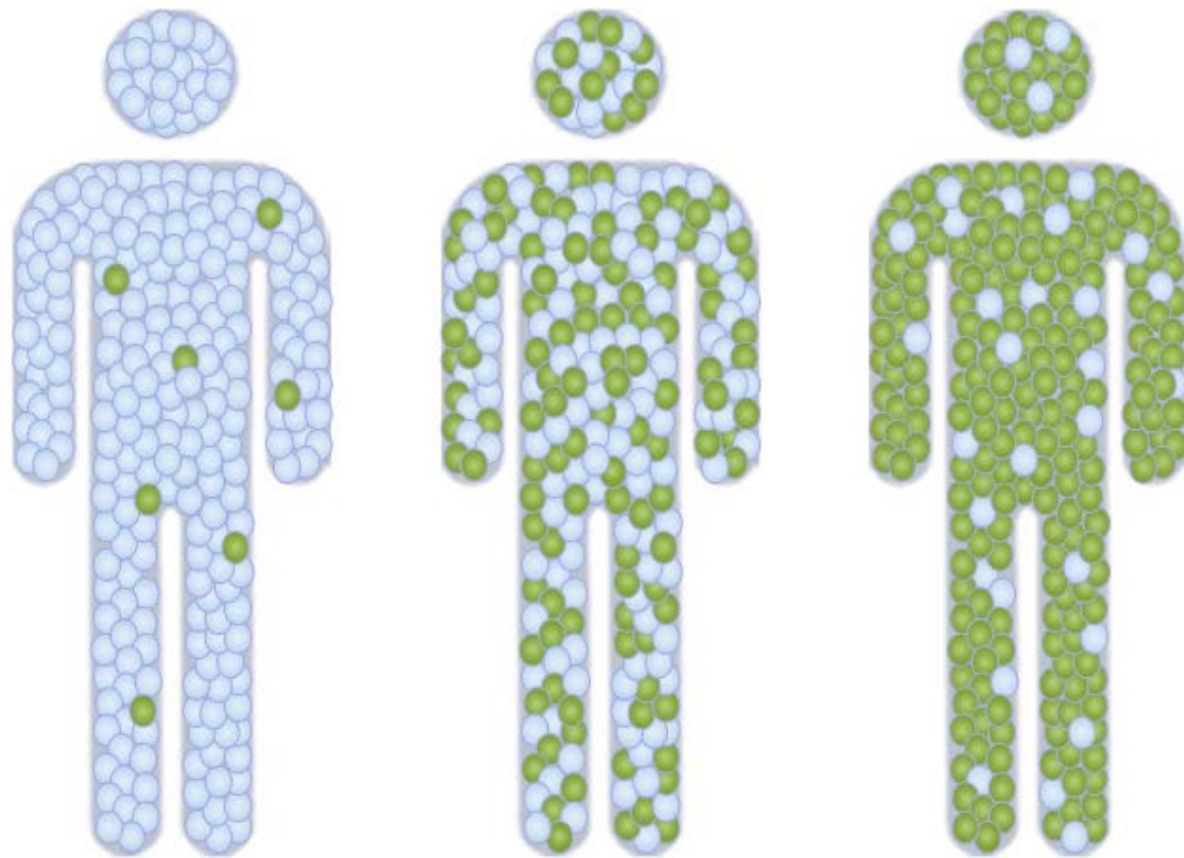
Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare, congenital syndrome

**P Castronovo^{a,b},
A Delahaye-Duriez^{c,d},
C Gervasini^a, J Azzollini^a,
F Minier^{d,e}, S Russo^f,
M Masciadri^f, A Selicorni^b,
A Verloes^g and L Larizza^{a,f}**

ORIGINAL ARTICLE

High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome

Sylvia A Huisman,^{1,2} Egbert J W Redeker,³ Saskia M Maas,^{1,3} Marcel M Mannens,³
Raoul C M Hennekam^{1,3}



low-level
mosaicism

1/2 abnormal
cells

high-level
mosaicism

● abnormal karyotype
● normal karyotype



ORIGINAL ARTICLE

High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome

Sylvia A Huisman,^{1,2} Egbert J W Redeker,³ Saskia M Maas,^{1,3} Marcel M Mannens,³
Raoul C M Hennekam^{1,3}

Una percentuale rilevante (**circa 25%**) di pazienti con analisi genetiche normali su sangue periferico hanno **mutazioni del gene NIBPL su altro tessuto** (buccal smear)

Non sembra che i pazienti con mosaicismo mostrino un **fenotipo più lieve** rispetto ad altri pazienti con mutazione «completa»



**Sogno nel
cassetto**

**Stretta
correlazione tra
difetto genetico
e quadro clinico
(prognosi ?!?)**

Caratteristiche tipiche di una sindrome

- Tratti somatici
- Malformazioni maggiori
- Anomalie dell'accrescimento
- Gravità maggiore o minore dello sviluppo PM e cognitivo
- Complicanze mediche (RGE, udito, epilessia, alimentazione...)

Caratteristiche tipiche di una sindrome

- Tratti somatici => poca rilevanza pratica
- Malformazioni maggiori => problemi presenti / assenti
- Anomalie dell'accrescimento
- Gravità maggiore o minore dello sviluppo PM e cognitivo
- Complicanze mediche (RGE, udito, epilessia, alimentazione...)

Caratteristiche tipiche di una sindrome

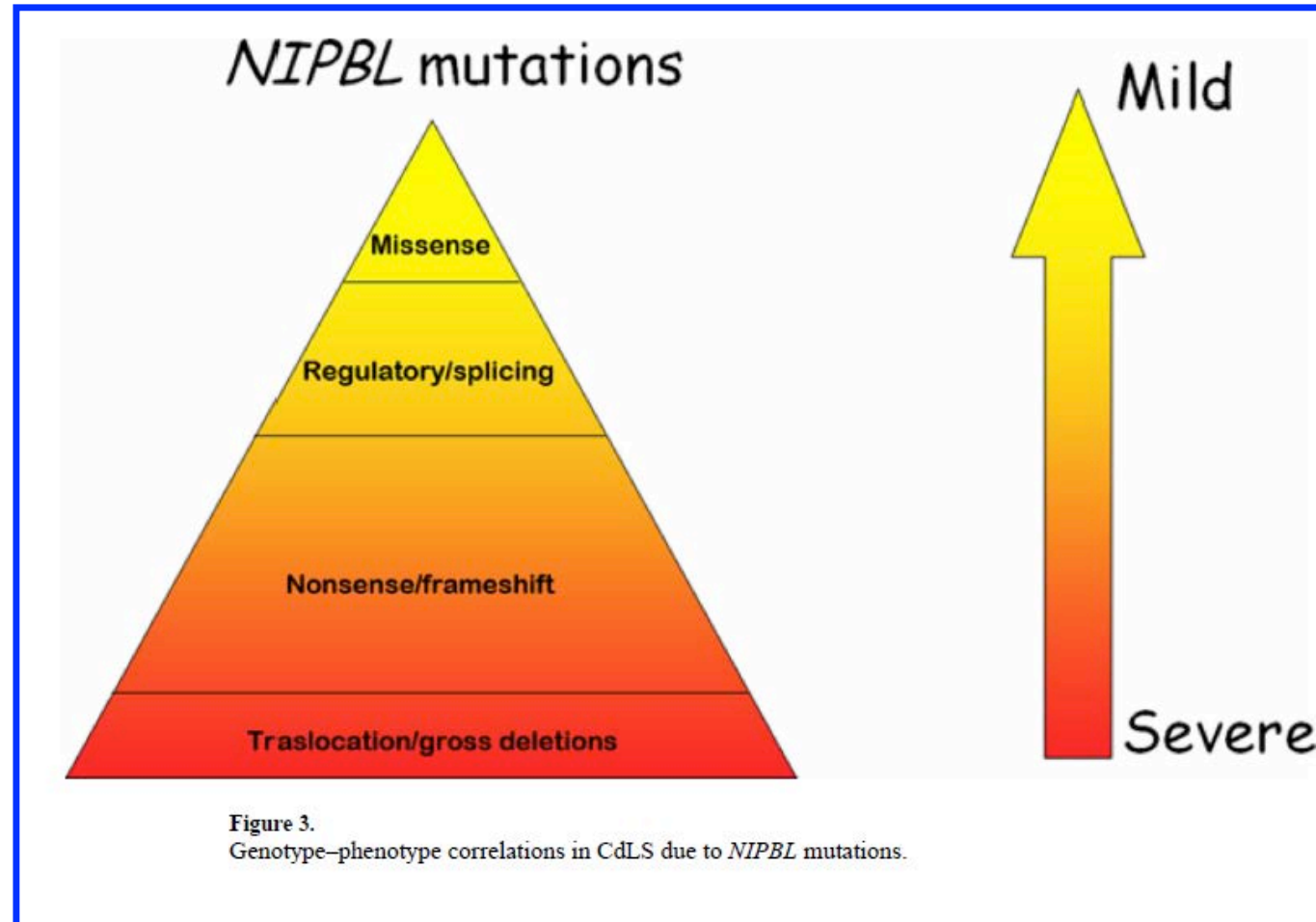
- Tratti somatici => poca rilevanza pratica
- Malformazioni maggiori => problemi presenti / assenti
- **Anomalie dell'accrescimento**
- Gravità maggiore o minore dello sviluppo PM e cognitivo
- Complicanze mediche (RGE, udito, epilessia, alimentazione...)

Caratteristiche tipiche di una sindrome

- Tratti somatici => poca rilevanza pratica
- Malformazioni maggiori => problemi presenti / assenti
- Anomalie dell'accrescimento
- Gravità maggiore o minore dello sviluppo PM e cognitivo
- Complicanze mediche (RGE, udito, epilessia, alimentazione...)

Mutation Spectrum and Genotype–Phenotype Correlation in Cornelia de Lange Syndrome

Linda Mannini,¹ Francesco Cucco,^{1,2} Valentina Quarantotti,¹ Ian D. Krantz,³ and Antonio Musio^{1*}





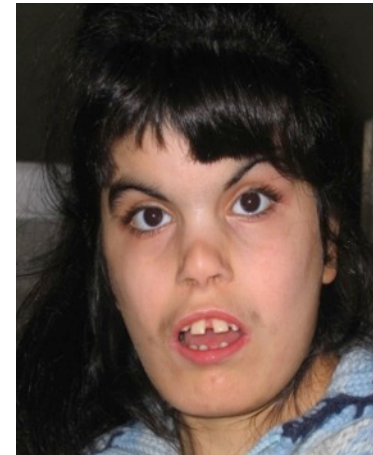
Mutazione gene NIPBL

- Caratteristiche facciali tipiche
- Ritardo di sviluppo/cognitive con grave compromissione della comunicazione
- Ritardo di crescita
- Possibili anomalie maggiori a carico degli arti e degli altri organi
- Grande variabilità di espressione

NIPBL mutations



exon 46 *NIPBL*
nonsense mutation



p.Arg1856Gly
missense mutation

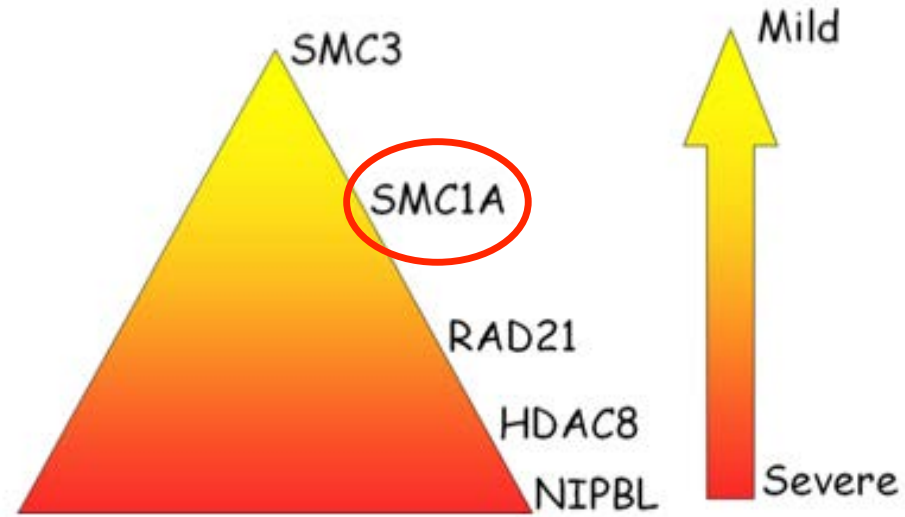
Musio et al, 2006

Deardoff et al, 2007

Borck et al, 2007

Mannini et al, 2009

Liu et al, 2009

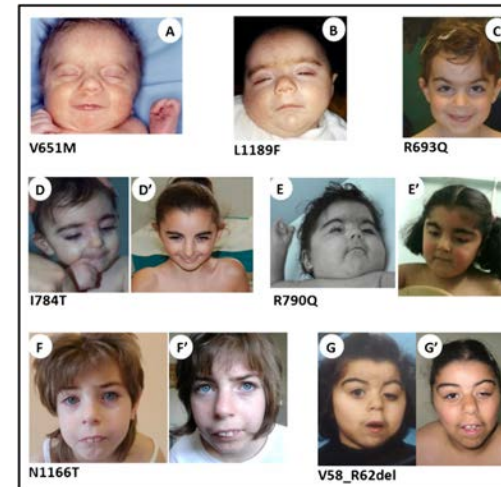


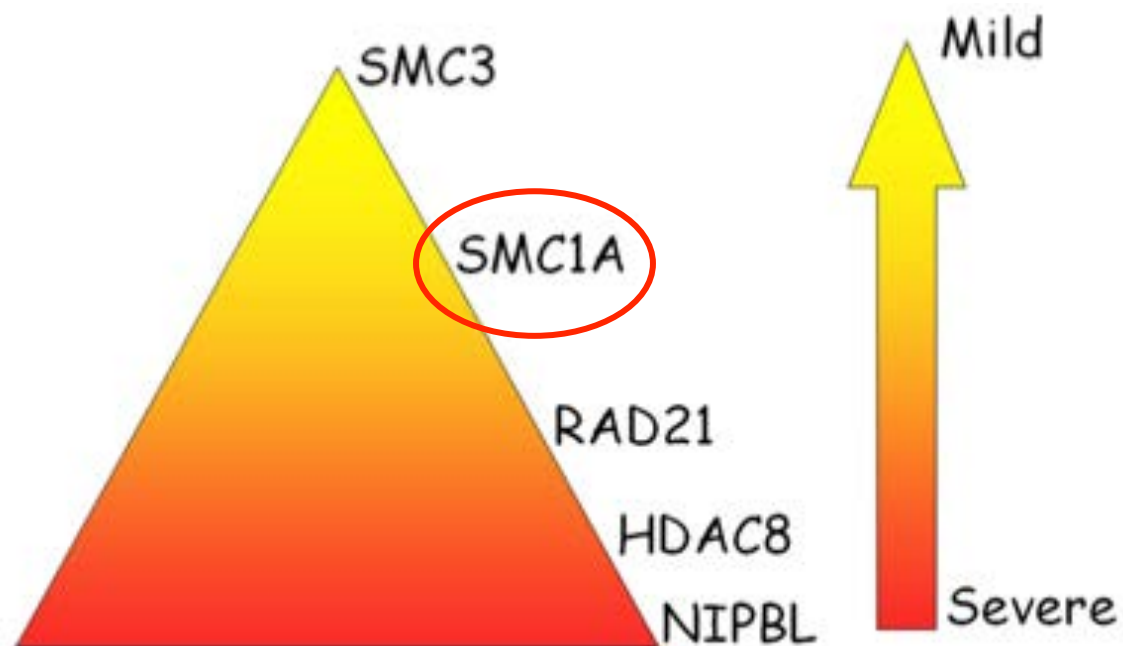
Pie et al, 2010

Musio et al, 2010

Mannini et al, 2013

Gervasini et al, 2013





**Fenotipo lieve
moderato più simile ai
pz con mutazione
NIPBL con mutazioni
missenso**



- **Tratti somatici meno tipici**
- **Ritardo cognitive lieve moderato**
- **Peso e CC alla nascita normali**
- **Assenza di malformazioni degli arti**

Recente studio internazionale in press

- 48 pz di cui 11 olandesi 9 USA, 8 UK, restanti Italia, Polonia, Danimarca, Spagna Francia e Svezia
 - Conferma dei dati noti
 - Discreta prevalenza di un quadro di encefalopatia epilettica in pazienti in cui l'aspetto clinico NON è così orientativo per CdLS
- => Gene SMC1A responsabile anche di quadro aspecifico su base neurologica non strettamente correlato a CdLS

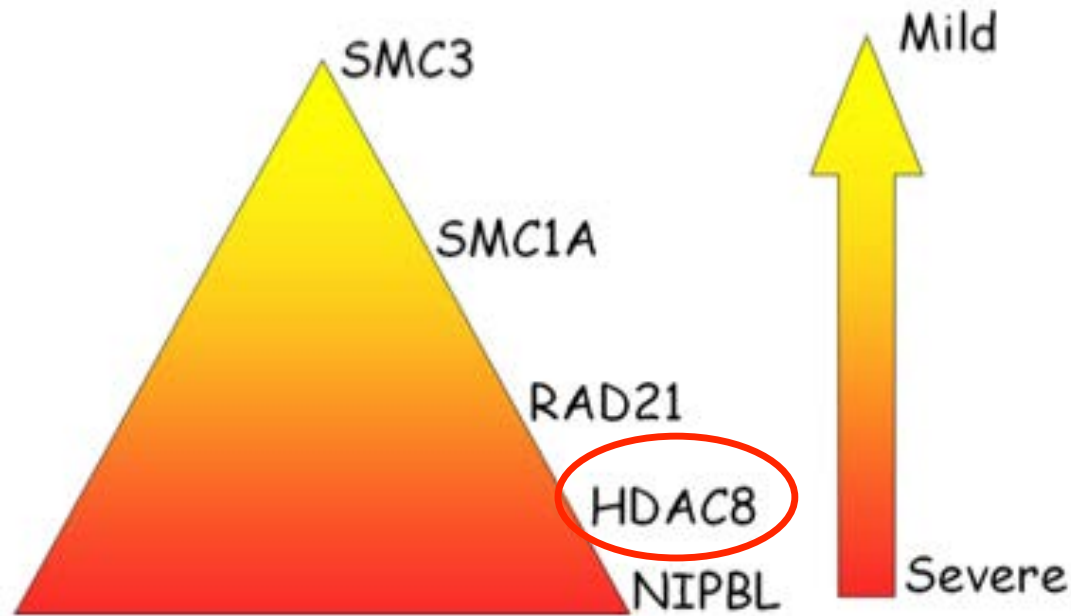
ns cause a
de Lange
pertelorism,
irritance

SMC3
SMC1A
RAD21
HDAC8
NIPBL

Mild
Severe

Expanding the clinical spectrum of the 'HDAC8-phenotype' – implications for molecular diagnostics, counseling and risk prediction

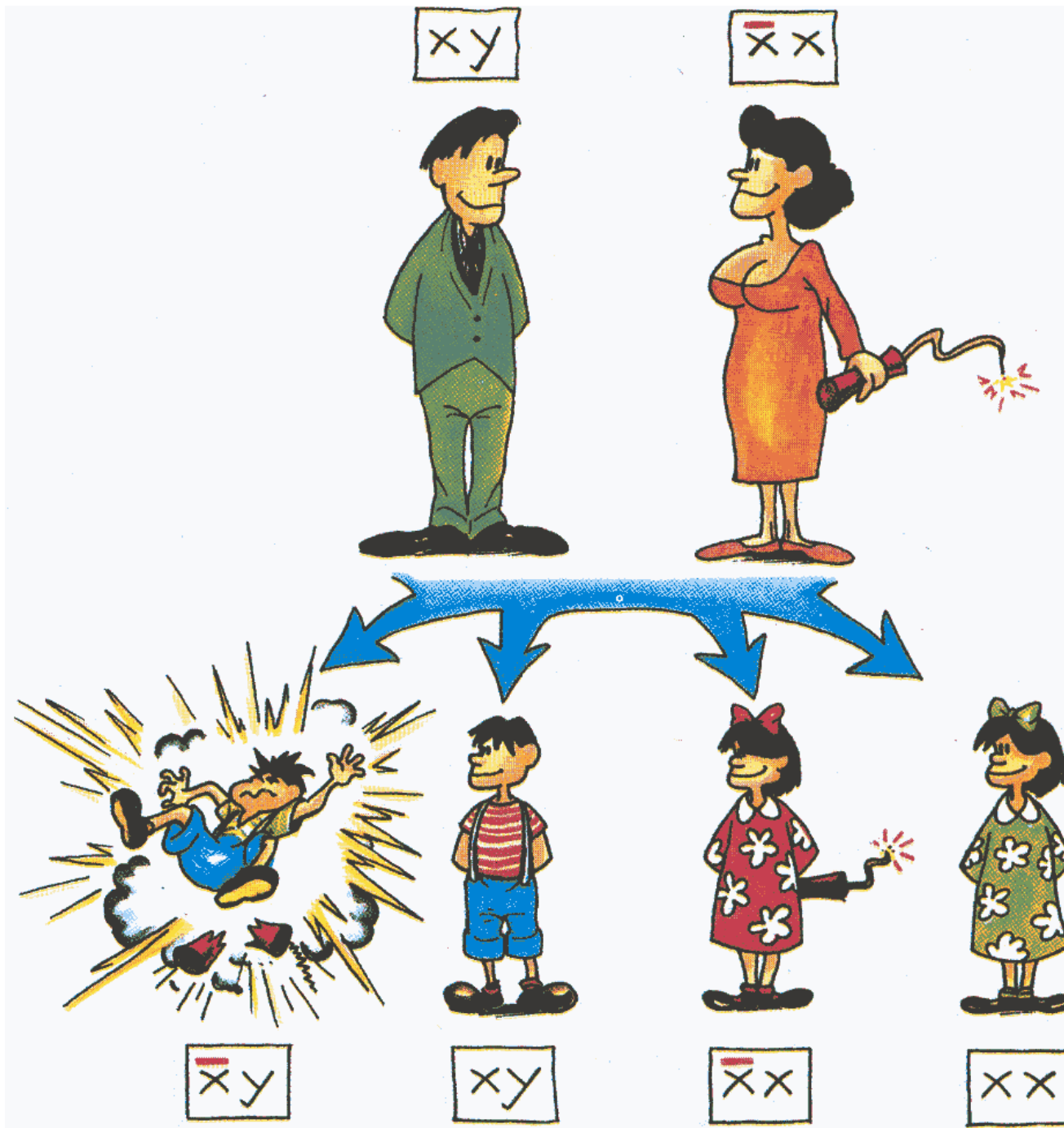


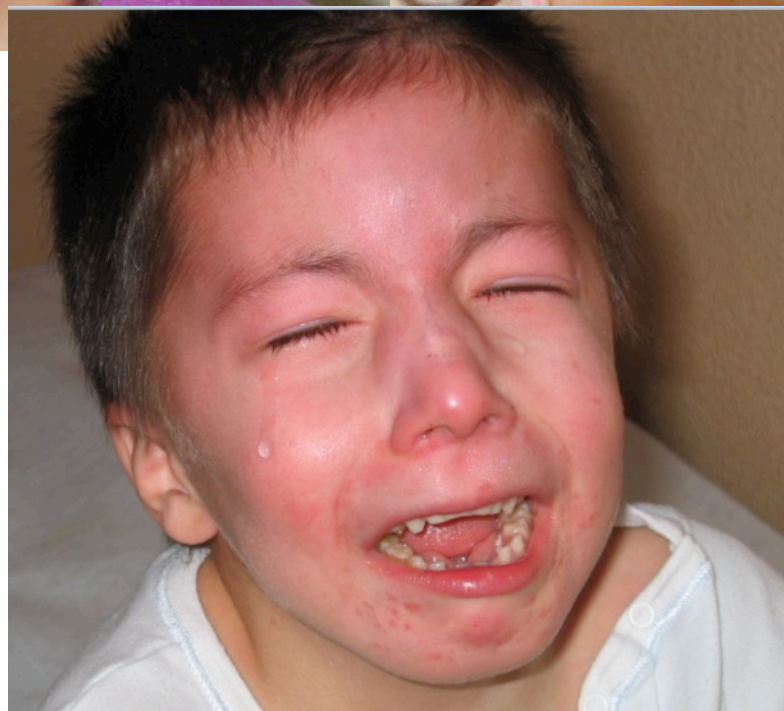
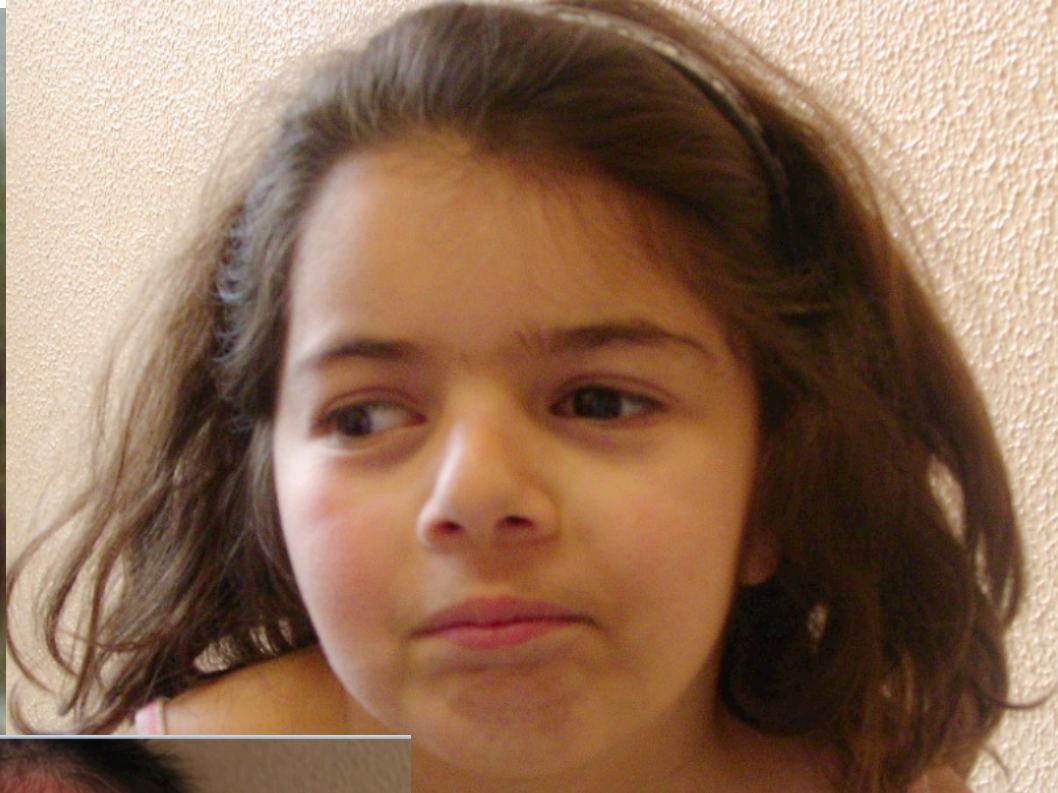


**Quadro clinico che
si sovrappone in
parte alle forme
classiche di CdLS**

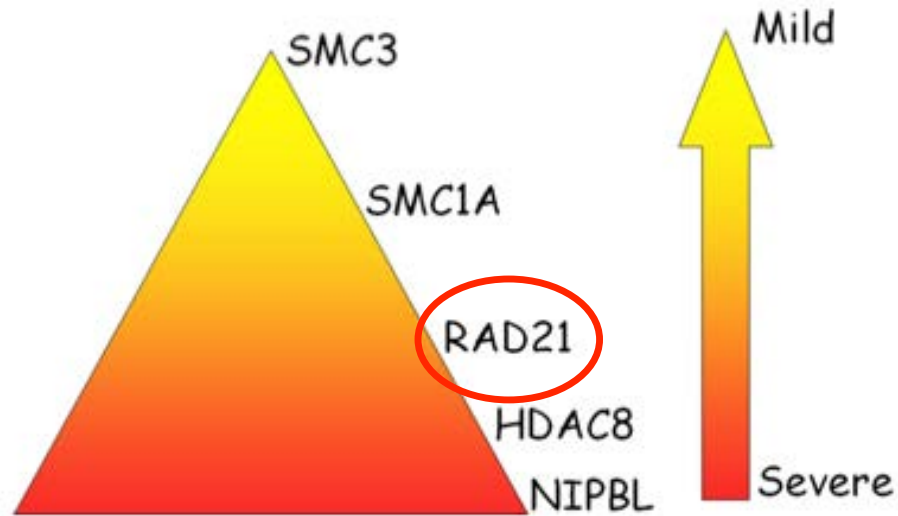
- Caratteristiche faciali variabili (da CdLS classica a CdLS-like)
- Grande variabilità (maschi/femmine)
- Maggiore gravità in termini di sviluppo cognitivo e di accrescimento nei maschi
- Assenza di malformazioni maggiori degli arti
- Emipetrofia

Malattia
legata all'**X**
SMC1A
HDAC8





Quadro CdLS-like



- Caratteristiche faciali simili a CdLS
- Bassa statura
- Assenza di malformazioni degli arti
- Lieve ritardo cognitivo

ARTICLE

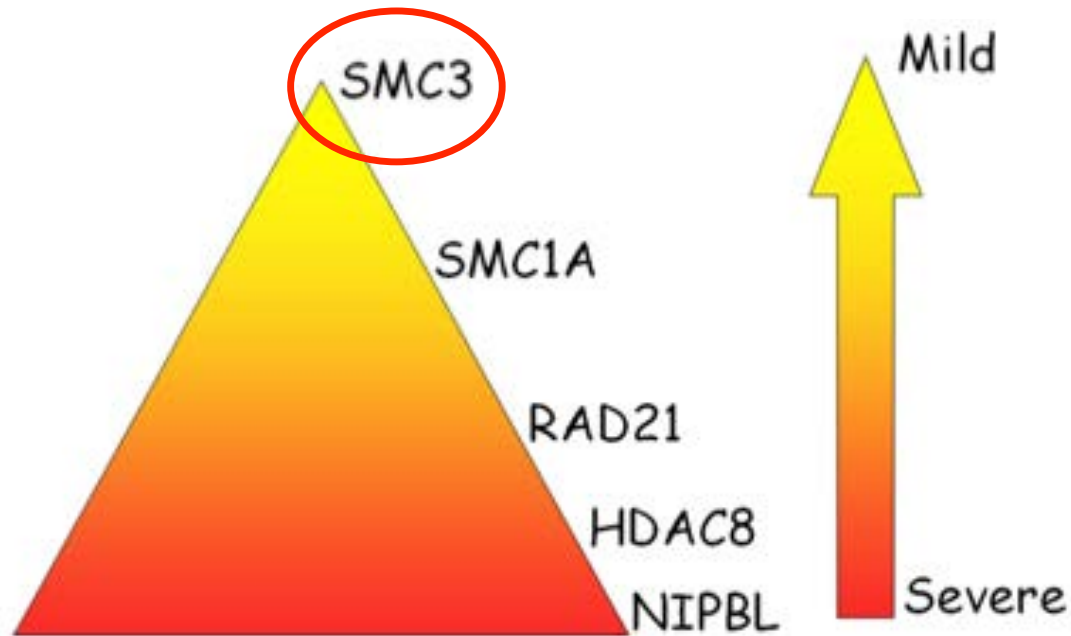
RAD21 Mutations Cause a Human Cohesinopathy

Matthew A. Deardorff,^{1,2,*} Jonathan J. Wilde,¹ Melanie Albrecht,³ Emma Dickinson,⁴ Stephanie Tennstedt,⁵ Diana Braunholz,³ Maren Mönich,⁴ Yuqian Yan,⁶ Weizhen Xu,^{3,7} María Concepción Gil-Rodríguez,^{3,8} Dinah Clark,¹ Hakon Hakonarson,^{1,2,9} Sara Halbach,¹⁰ Laura Daniela Michelis,¹ Abhinav Rampuria,¹ Eva Rossier,¹¹ Stephanie Spranger,¹² Lionel Van Maldergem,¹³ Sally Ann Lynch,¹⁴ Gabriele Gillessen-Kaesbach,³ Hermann-Josef Lüdecke,¹⁵ Robert G. Ramsay,^{6,16} Michael J. McKay,^{17,18} Ian D. Krantz,^{1,2} Huiling Xu,^{6,16} Julia A. Horsfield,⁴ and Frank J. Kaiser^{3,*}

Two novel *RAD21* mutations in patients with mild Cornelia de Lange syndrome-like presentation and report of the first familial case

Agata Minor^a, Marwan Shinawi^b, Jacob S. Hogue^c, Marisa Vineyard^b, Damara R. Hamlin^c, Christopher Tan^a, Kirsten Donato^a, Latrice Wysinger^a, Shaun Botes^a, Soma Das^a, Daniela del Gaudio^{a,*}





- Caratteristiche faciali CdLS like con alcune differenze
- Ritardo di crescita meno grave
- Variabilità di gravità del ritardo cognitive (meno grave cmq)
- Assenza di malformazione degli arti
- Frequente cardiopatia (50-60%)

De Novo Heterozygous Mutations in *SMC3* Cause a Range of Cornelia de Lange Syndrome-Overlapping Phenotypes

Maria Concepción Gil-Rodríguez,^{1,11} Matthew A. Deardorff,^{2,3,11} Morad Ansari,^{4,11} Christopher A. Tan,⁵ Ilaria Parenti,^{6,7} Carolina Baquero-Montoya,^{1,8} Lilian B. Ousager,⁹ Beatriz Puisac,¹ María Hernández-Marcos,¹ María Esperanza Teresa-Rodrigo,¹ Iñigo Marcos-Alcalde,¹⁰ Jan-Jaap Wesselink,¹¹ Silvia Lusa-Bernal,¹¹ Emilia K. Bijlsma,¹² Diana Braunholz,⁵ Inés Bueno-Martínez,^{1,13} Dinah Clark,² Nicola S. Cooper,¹⁴ Cynthia J. Curry,¹⁵ Richard Fisher,¹⁶ Alan Fryer,¹⁷ Jaya Ganesh,^{2,3} Cristina Gervasini,⁷ Gabriele Gillesen-Kaesbach,¹⁸ Yiran Guo,¹⁹ Hakon Hakonarson,^{3,19} Robert J. Hopkin,²⁰ Maninder Kaur,² Brendan J. Keating,^{3,19} Maria Kibæk,²¹ Esther Kinning,²² Tjitske Kleefstra,²³ Antonie D. Kline,²⁴ Ekaterina Kuchinskaya,²⁵ Lidia Larizza,⁷ Yun R. Li,^{10,26} Xuanzhu Liu,²⁷ Milena Mariani,²⁸ Jonathan D. Picker,²⁹ Angeles Pié,¹ Jelena Pozojevic,⁸ Ethel Queralt,³⁰ Julie Richer,³¹ Elizabeth Roeder,³² Anubha Sinha,¹⁴ Richard H. Scott,^{33,34} Joyce So,^{35,36,37} Katherine A. Wusik,²⁰ Louise Wilson,³⁵ Jianguo Zhang,²⁷ Paulino Gómez-Puertas,¹⁰ César H. Casale,³⁸ Lena Ström,³⁹ Angelo Selicorni,²⁸ Feliciano J. Ramos,^{1,13} Laird G. Jackson,⁴⁰ Ian D. Krantz,^{2,3} Soma Das,⁵ Raoul C.M. Hennekam,⁴¹ Frank J. Kaiser,⁸ David R. FitzPatrick,⁴¹ and Juan Pié¹

P2, Thr235del, ♀



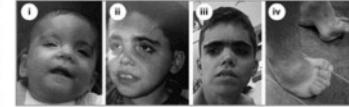
P5, Lys400_Ser401delinsAsn, ♀



P6, Glu488del, ♂



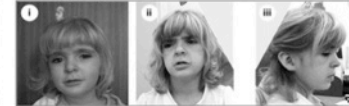
P7, Glu488del, ♂



P8, Glu488Lys, ♂



P9, Arg521*, ♀



P10, Gly655Asp, ♀



P11, Gly666Ala, ♂



P12, Leu832_Asn833del, ♂



P13, Arg839Cys, ♂



P14, His917Pro, ♀



P15, Gln1147Glu, ♂



Complicanze mediche

- **Dati ancora molto incompleti** perché troppo grande è la differenza di conoscenza delle diverse classi genetiche
- Confronto tra pazienti con mutazione NIPBL e SMC1A
 - ⇒ Prevalenza di RGE, ipoacusia, stipsi, disturbi visivi abbastanza sovrapponibile
 - ⇒ Prevalenza aumentata di epilessia nei paz con mutazione SMC1A

Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review

PAUL A MULDER, SYLVIA A HUISMAN, RAOUL
HENNEKAM, CHRIS OLIVER, INGRID D C VAN
BALKOM and SIGRID PIENING

*Cerebra Centre for Neurodevelopmental Disorders,
School of Psychology,
University of Birmingham*

Received: 25 April 2016

Accepted: 28 February 2017

DOI 10.1002/ajmg.a.38228
ty

ORIGINAL ARTICLE **WILEY** AMERICAN JOURNAL OF **medical genetics** PART A

Genotype–phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: Behavioral characteristics and changes with age

Joanna Moss^{1,2}  | Jessica Penhallow¹ | Morad Ansari³ | Stephanie Barton⁴ |
David Bourn⁴ | David R. FitzPatrick³ | Judith Goodship⁴ | Peter Hammond⁵ |
Catherine Roberts³ | Alice Welham¹ | Chris Oliver¹

Studio limitato a 34 pz

Differenze cercate tra NIPBL mut e NIPBL non mut

- Pz con mutazione gene NIPBL

- Minori autonomia personali

- Minore probabilità di avere abilità espressive verbali

Assenza di differenze significative per molti parametri comportamentali:

Irritabilità, umore, livello di interesse, impulsività, tratti autistici

Dati preliminari da approfondire relative a traiettorie evolutive in relazione a specifici assetti genetici

A R T I C L E

Cornelia de Lange Syndrome: Correlation of Brain MRI Findings With Behavioral Assessment

TAMANNA R. ROSHAN LAL, MARK A. KLIEWER, THELMA LOPES, SUSAN L. REBSAMEN, JULIA O'CONNOR, MARCO A. GRADOS, AMY KIMBALL, JULIA CLEMENS, AND ANTONIE D. KLINE*

**Studio di correlazione tra dati di RMN cerebrale
e scala ABC (problemi comportamentali)
15 pazienti analizzati (>5aa)**

Risultati

- 10/15 => anomalie di vario tipo a livello RMN (ipoplasia del cervelletto, atrofia corticale, dilatazione ventricoli cerebrali)
- Nessuna correlazione statisticamente significativa tra anomalie strutturali e prevalenza/severità dei problemi comportamentali => basi del comportamento anomalo non così eclatanti

Risultati

- Interessante **spunto di approfondimento** => associazione di anomalie cerebellari (ipoplasia del verme) e di ipo sviluppo della corteccia dei lobi frontali
- Nuova definizione => **alterazione della connettività** tra queste strutture implicata nella **genesì di:**
 - Disturbi delle funzioni esecutive
 - Linguaggio
 - Controllo emotivo
 - Interazione sociale
 - apprendimento

Caratteristiche cliniche predittive di un buon outcome funzionale

Peso alla nascita normale

Assenza di malformazioni maggiori gravi (spt limb reduction)

Accrescimento post natale discreto (sulle curve specifiche CdLS)

Acquisizione solo lievemente ritardata delle prime tappe di sviluppo PM (posiz. seduta, primi passi, prime parole)

ARTICLE

A New Prognostic Index of Severity of Intellectual Disabilities in Cornelia de Lange Syndrome

ANNA CEREDA, MILENA MARIANI, PAOLA REBORA, ANNA SAJEVA,
PAOLA FRANCESCA AJMONE, CRISTINA GERVASINI, SILVIA RUSSO, GAIA KULLMANN,
GRAZIA VALSECCHI, AND ANGELO SELICORNI*

TABLE VIII. Parameters Considered in the Prognostic Index With Rounded Coefficient Assigned

Parameter	Coefficient assigned
SGA	1.5
Length <50th centile (CdLS growth charts)	2
Heart malformation	1
Limb malformation	1
Moderate-severe sensorineural hypoacusis	3.5
NIPBL truncating mutation	0
SMC1A mutation	1.5

SGA, small for gestational age.

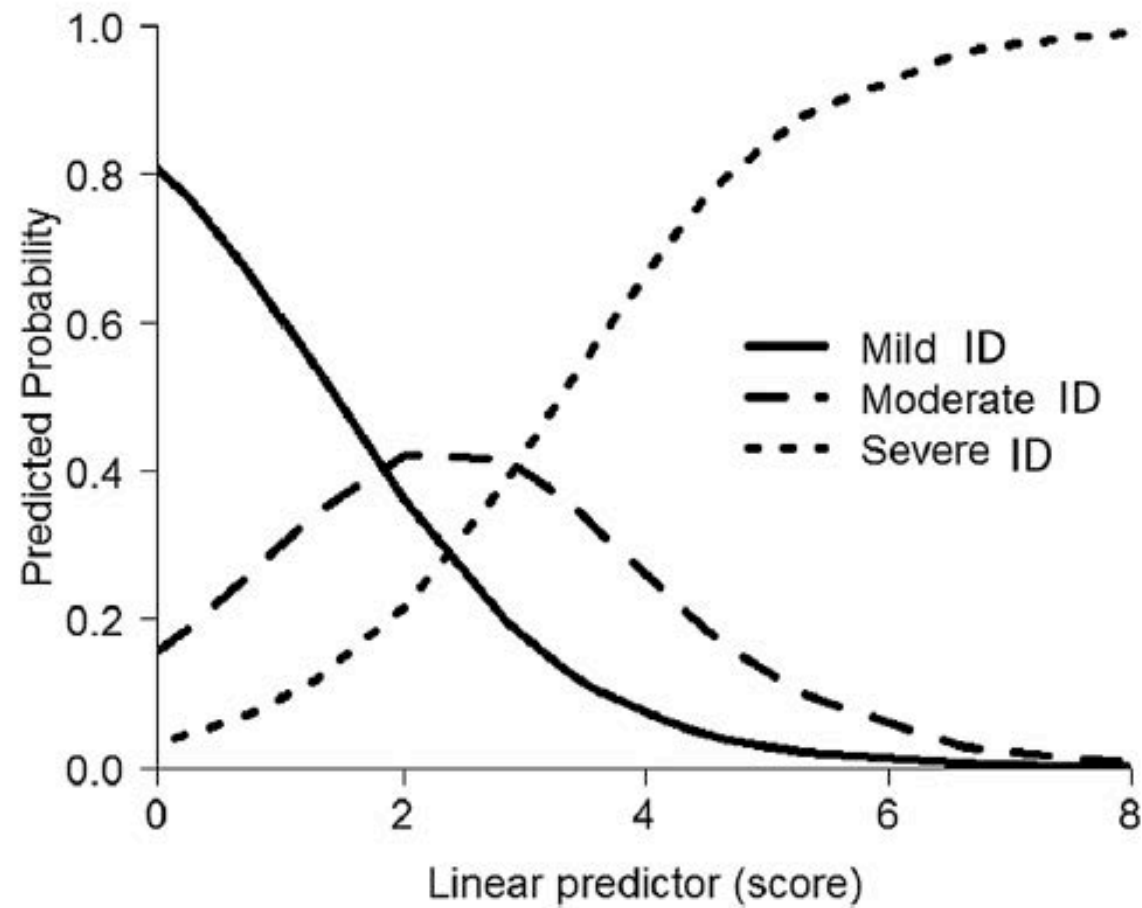


Figure 1. Predicted probability (on vertical axis) of having mild ID (solid line), moderate ID (dashed line) and severe ID (dotted line) by the value of prognostic score (horizontal axis).

Esempio pratico

Paziente A

• SGA	+
• Accrescimento <50°%	-
• Malformazione cardiaca	-
• Malformazione arti	-
• Ipoacusia M/S	-
• Mutazione NIPBL	+
• Mutazione SMC1A	-
• Totale	1,5

Paziente B

• SGA	+
• Accrescimento <50°%	+
• Malformazione cardiaca	-
• Malformazione arti	+
• Ipoacusia M/S	-
• Mutazione NIPBL	+
• Mutazione SMC1A	-
• Totale	4

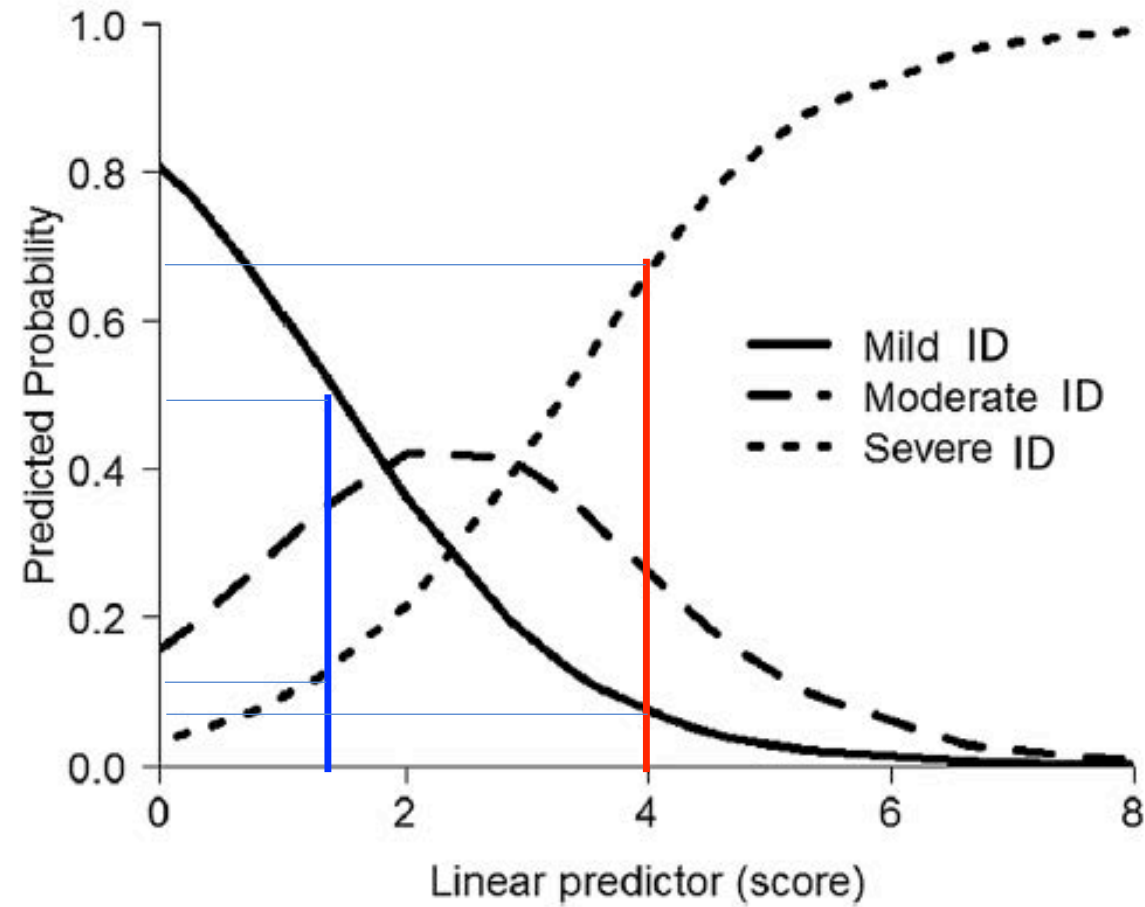


Figure 1. Predicted probability (on vertical axis) of having mild ID (solid line), moderate ID (dashed line) and severe ID (dotted line) by the value of prognostic score (horizontal axis).

Verifica interna alla casistica

Il valore predittivo del nostro **prognostic index** è risultato essere abbastanza soddisfacente:

- 72% per i pz con ID mild
- 83% per i pz con ID moderato
- 70% per i pz con ID grave

A R T I C L E

***NIPBL* Expression Levels in CdLS Probands as a Predictor of Mutation Type and Phenotypic Severity**

MANINDER KAUR, DEVANSHI MEHTA, SARAH E. NOON, MATTHEW A. DEARDORFF, ZHE ZHANG, AND IAN D. KRANTZ*

L'espressione di **mRNA NIPBL**
è finemente regolata

La sua **misurazione** tramite digital
droplet PCR **correla** in modo
preciso con la **gravità del fenotipo**

Take home messages

- Cosa abbiamo imparato

- 1) CdLS condizione ormai caratterizzata da una grandissima **variabilità clinica e genetica**

- 2) Esistono certamente **diversi sottotipi clinici** con percorso e storia naturale molto diversi tra loro

- 3) I geni correlati a CdLS possono essere responsabili di **quadri clinici neurologici aspecifici** non tipicamente CdLS

Take home messages

- Quali le criticità ?
- Difficile definire dei punti saldi per correlazione prognostiche mancando punti di riferimento definiti (Clinica ? Genetica?)
- Indispensabile promuovere raccolte di dati analitici su grandi numeri (base nazionale / sovranazionale) per definire con precisione la storia naturale dei vari sottogruppi esistenti in stretta collaborazione tra clinici/ricercatori e famiglie



Grazie per l'attenzione !!!

