



ASPETTI PEDIATRICI

ANNA CEREDA





DI COSA DOBBIAMO (PRE)OCCUPARCI IN UN BAMBINO CON CDLS?



BISOGNI DI UN BAMBINO CDLS

- ▶ bisogni **comuni a tutti** i bambini
- ▶ bisogni **particolari del singolo** bambino
- ▶ bisogni **speciali legati alla CdLS**



BISOGNI COMUNI A TUTTI I BAMBINI

VACCINAZIONI

- ▶ **non** ci sono motivi per pensare che un bambino CdLS abbia un rischio maggiore di manifestare complicanze in seguito alla somministrazione dei vaccini comunemente usati nella popolazione pediatrica
- ▶ ci sono invece **molte ragioni** per suggerire che un bambino CdLS sia vaccinato secondo il calendario previsto



BISOGNI PARTICOLARI DEL SINGOLO BAMBINO

- ▶ allergie respiratorie
- ▶ celiachia
- ▶ ipertrofia adenoidea e tonsillare
- ▶ appendicite
- ▶ fratture
- ▶



DOLORE E PROBLEMI COMPORTAMENTALI

PROBLEMI COMPORTAMENTALI

- ▶ agitazione
- ▶ iperattività
- ▶ irritabilità
- ▶ auto-eteroaggressività
- ▶ disturbo del sonno



CAUSE DI DOLORE

- ▶ appendicite/occlusione intestinale
- ▶ esofagite da RGE
- ▶ otite/sinusite
- ▶ problemi dentali
- ▶ problemi alle anche
- ▶ fratture



BISOGNI SPECIALI LEGATI ALLA CDLS



- ▶ problematiche malformative/mediche tipiche della condizione
- ▶ complicanze mediche più frequenti rispetto alla popolazione generale
- ▶ problematiche mediche trasversali legate alla disabilità



PROTOCOLLO DI STANDARD DI FOLLOW-UP



HOME PAGE | LEADERI RISPONDE



Per la tutela delle persone affette da Sindrome di Cornelia De Lange

Per **DONARE** il 5 per mille
Codice Fiscale: **207743004**

Per donazioni
Banca Postale - IBAN
IT 46 0335921100000000034
C/C postale: 1000015



CdLS Foundation UK & Ireland
the Cornelia de Lange Syndrome Foundation



Helpline: +44 (0)1375 376439 | Home | What's On | About the Foundation | Contact Us

Information Centre | Background | Treatment Protocols | Medical Q&As | Reaching Out | Fund Raising | Links



CdLS Foundation
Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc.

WHAT IS CdLS? | WHO WE ARE | WHAT WE DO | RESEARCH | GET INVOLVED | FIND SUPPORT | EVENTS



Regione Lombardia
Sanità

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 16 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

CORNELIA DE LANGE SINDROME DI
Codice esenzione RN1410

© 2007 Wiley-Liss, Inc. American Journal of Medical Genetics Part A 143A:1287–1296 (2007)

Research Review
Cornelia de Lange Syndrome: Clinical Review, Diagnostic and Scoring Systems, and Anticipatory Guidance

Antonie D. Kline,^{1*} Ian D. Krantz,² Annemarie Sommer,³ Mark Kliever,⁴ Laird G. Jackson,^{2,5} David R. FitzPatrick,⁶ Alex V. Levin,⁷ and Angelo Selicorni⁸

international CdLS guidelines project



COSA FARE AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI



- ▶ screening malformazioni maggiori
- ▶ screening delle problematiche funzionali
- ▶ test genetico



SCREENING MALFORMAZIONI MAGGIORI

VALUTAZIONE CLINICA

- ▶ anomalie delle estremità (30%)
- ▶ anomalie genitali (30%)
- ▶ anomalie del palato (10%)



SCREENING MALFORMAZIONI MAGGIORI

VALUTAZIONE CARDIOLOGICA CON ECOCARDIOGRAFIA

- ▶ presenti in circa il 25-35% dei soggetti (stenosi polmonare, DIA, DIV)
- ▶ cardiopatie complesse e molto severe sono **rare**
- ▶ presenza di cardiopatia correla con **severità clinica complessiva**
- ▶ presenza di cardiopatia **non** correla in modo specifico con **genotipo**



SCREENING MALFORMAZIONI MAGGIORI

ECOGRAFIA ADDOME

- ▶ anomalie rene e vie urinarie (30-40%)

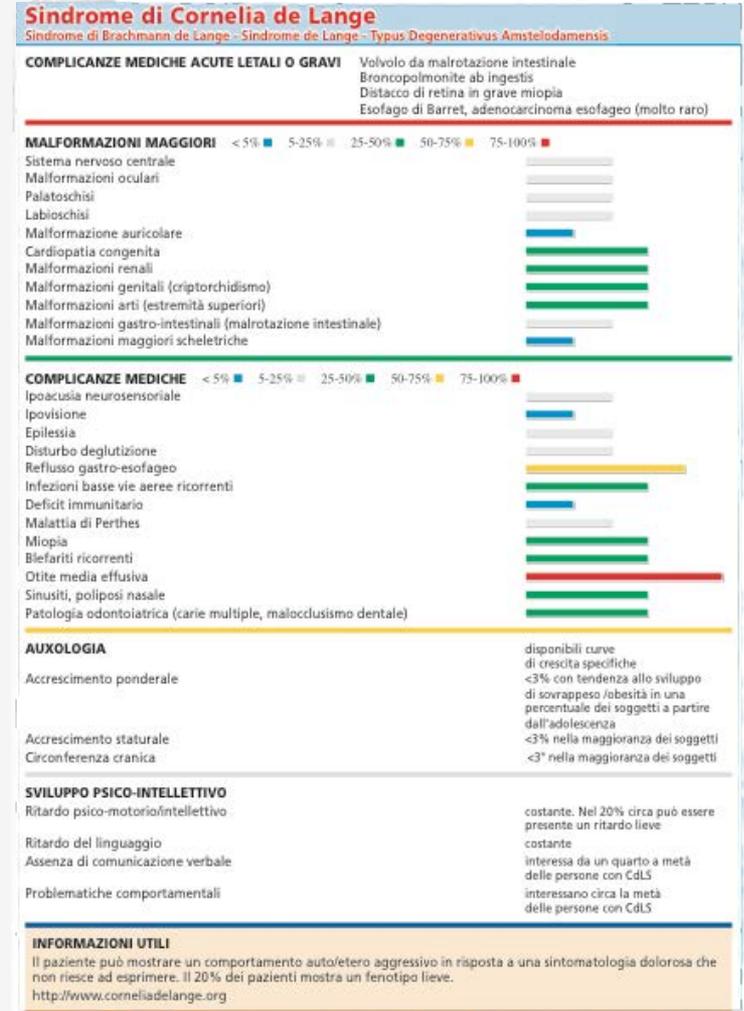
RX TUBO DIGERENTE

- ▶ malrotazione intestinale (% non definita)



URGENZE IN UN BAMBINO CDLS

- ▶ occlusione malrotazione
- ▶ polmonite
- ▶ gravi carenze
- ▶ ernia diaframmatica
- ▶ crisi convulsive



SCREENING MALFORMAZIONI MAGGIORI

VALUTAZIONE NEURARDIOLOGICA (NON INDISPENSABILE)

Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2016 Jun;172(2):190-7. doi: 10.1002/ajmg.c.31503. Epub 2016 May 10.

Cornelia de Lange syndrome: Correlation of brain MRI findings with behavioral assessment.

Roshan Lal TR, Kliwer MA, Lopes T, Rebsamen SL, O'Connor J, Grados MA, Kimball A, Clemens J, Kline AD.

Pediatr Radiol. 2015 Jul;45(8):1198-205. doi: 10.1007/s00247-015-3300-5. Epub 2015 Feb 21.

Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome.

Whitehead MT¹, Nagaraj UD, Pearl PL.

Bol Asoc Med P R, 2015 Apr-Jun;107(2):73-7.

Functional Brain Imaging in Cornelia de Lange Syndrome: Case Report and Literature review.

Silva-Hernández F, Rodríguez-Cuadrado GI, Martin-Ruaigip RJ, Barreras-Ávila L, González-Chevere B, Valentin-Rivera R, Labat-Alvarez E.



SCREENING DELLE PROBLEMATICHE FUNZIONALI

VALUTAZIONE VISIVA

- ▶ ostruzione dotti lacrimali
- ▶ blefariti croniche
- ▶ ptosi palpebrale
- ▶ miopia (possibile miopia severa, distacco di retina)
- ▶ strabismo



SCREENING DELLE PROBLEMATICHE FUNZIONALI

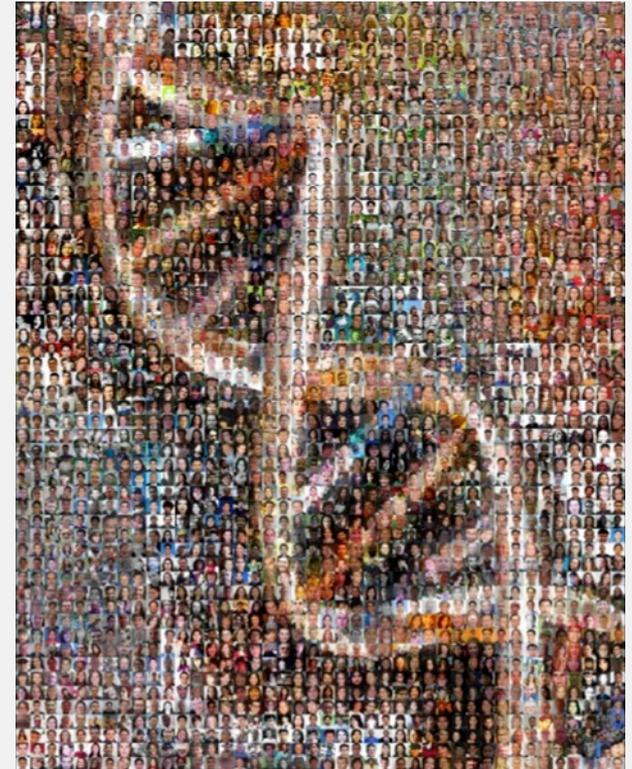
VALUTAZIONE AUDIOLOGICA

- ▶ ipoacusia neurosensoriale (20%)
- ▶ ipoacusia trasmissiva da otite effusiva (80%)



COSA ASPETTARSI DAL TEST GENETICO

- ▶ non dà una risposta patologica nel 100% dei casi, ma un esito negativo non significa che la diagnosi sia scorretta
- ▶ non fornisce indicazioni prognostiche precise sulla severità del quadro clinico complessivo e sull'outcome intellettivo



INDICATORI PROGNOSTICI

American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)

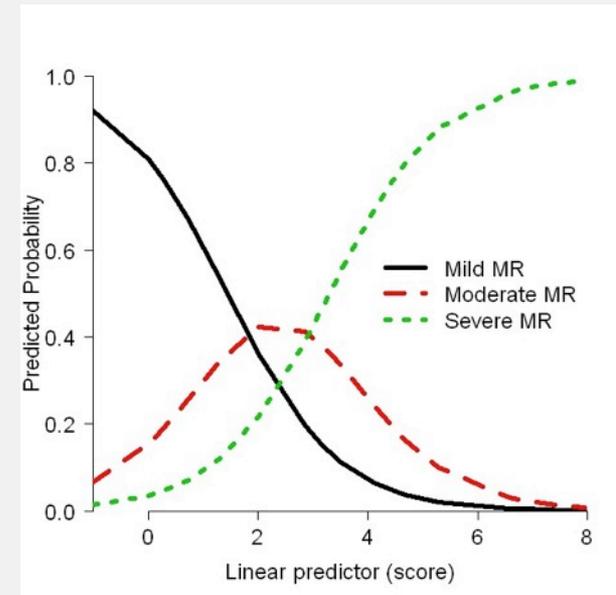
ARTICLE

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*

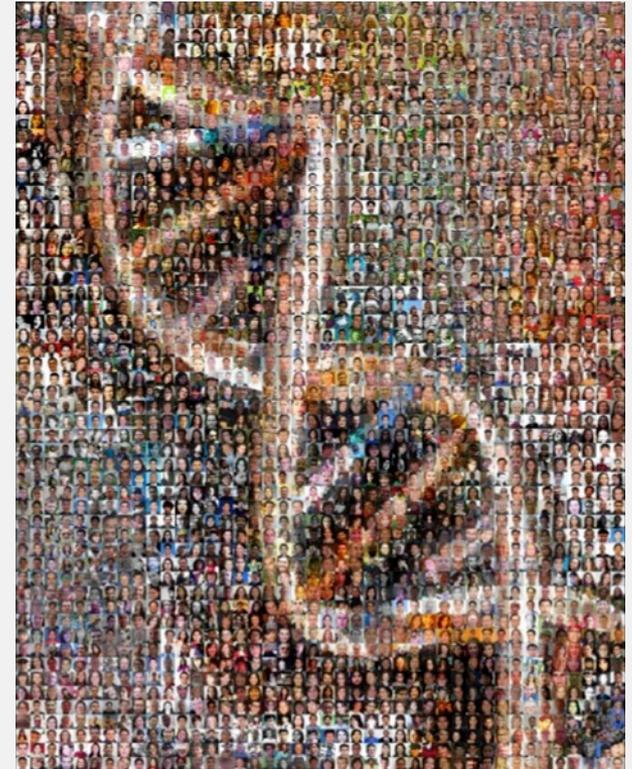
PARAMETRO CLINICO	PUNTEGGIO ATTRIBUITO
SGA	1,5
ALTEZZA <50° P CURVE CdLS	2
MALF. CARDIACA	1
MALF. ARTI	1
IPOACUSIA NS MODERATO-GRAVE	3,5
MUTAZIONE NIPBL TRONCANTE	0
MUTAZIONE SMC1A	1,5

PUNTEGGIO	PROBABILITA' PIU' ELEVATA
<2	RM LIEVE
2-3	RM MODERATO
>3	RM GRAVE



COSA ASPETTARSI DAL TEST GENETICO

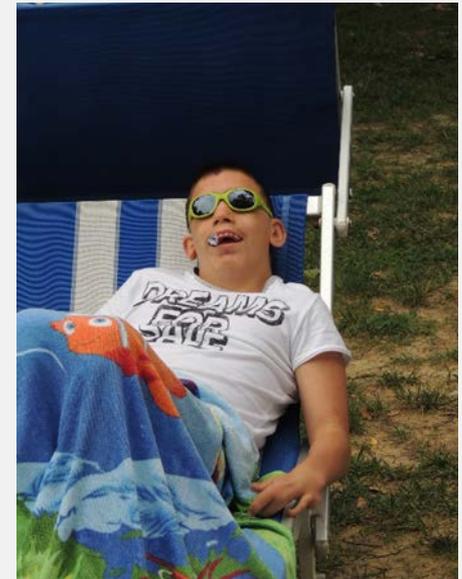
- ▶ può dare informazioni utili per la valutazione del rischio riproduttivo della coppia e può fornire uno strumento da utilizzare in diagnosi prenatale



COUNSELLING GENETICO

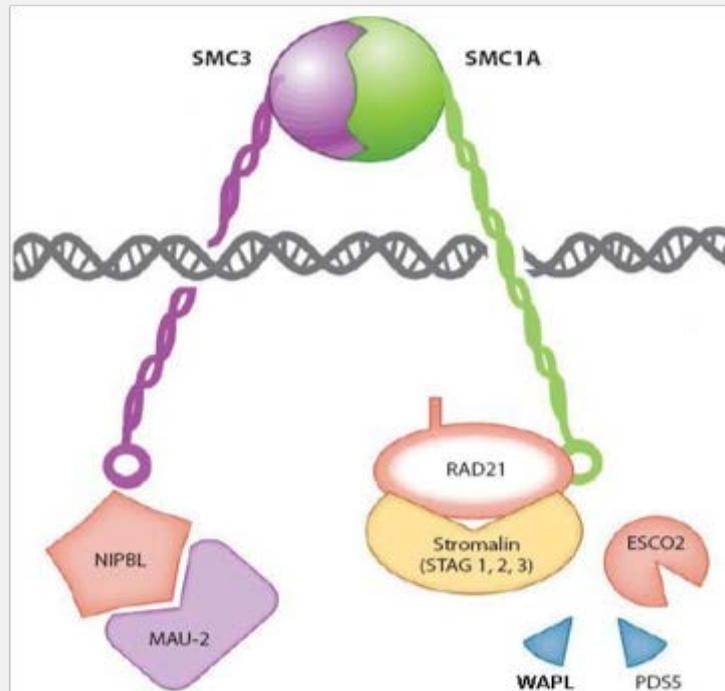
PER CHI?

- ▶ valutazione del rischio riproduttivo di genitori o parenti (fratelli, zii, cugini) di una persona con CdLS
- ▶ valutazione del rischio riproduttivo di una persona affetta da CdLS mild



COUNSELLING GENETICO

MECCANISMI DI EREDITARIETA' IN CDLS

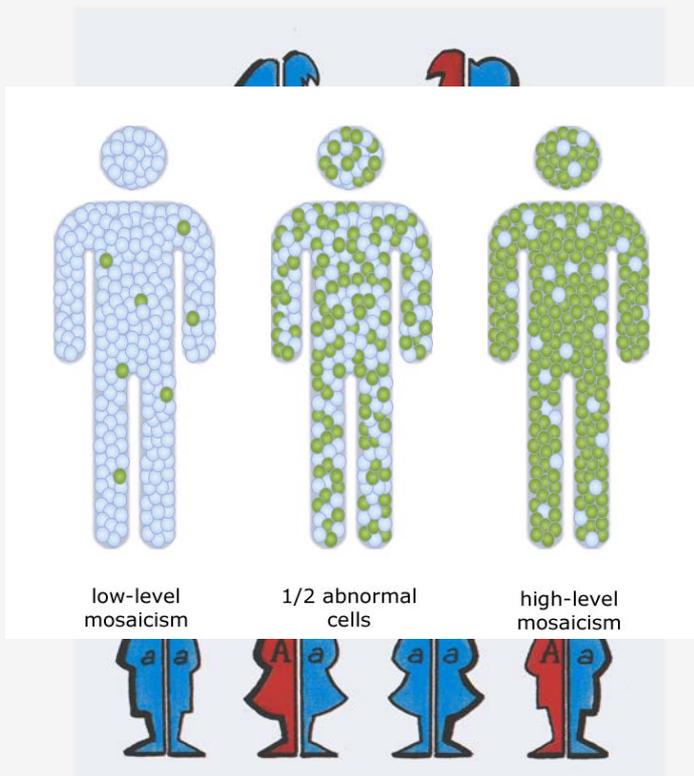


- ▶ autosomico dominante (NIPBL, SMC3, RAD21)
- ▶ X-linked (SMC1A1, HDAC8)



COUNSELLING GENETICO

TRASMISSIONE AUTOSOMICO DOMINANTE



- ▶ mutazione in un'unica copia del gene determina espressione fenotipica della malattia; grande variabilità di espressione fenotipica, ma penetranza completa
- ▶ maschi e femmine sono colpiti nello stesso modo (meccanismo ereditarietà, espressione)
- ▶ una persona affetta presenta il 50% di probabilità di trasmettere la malattia alla progenie in ogni gravidanza indipendentemente dal sesso
- ▶ la mutazione può essere insorte de novo (maggioranza o ereditata da un genitore affetto da una forma mild oppure da un genitore sano o da un genitori apparentemente sano portatore della traslocazione a mosaico (somatico o germinale)



COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS CON MUTAZIONE *DE NOVO*

rischio di ricorrenza per i genitori è **basso**, ma **lievemente più alto** rispetto alla popolazione generale per la possibile presenza di **mosaicismo germinale** o di mosaicismo somatico a bassa quota



2-3%



COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS CON MUTAZIONE *DE NOVO*

fratelli o parenti sani (cugini, zii) **non** devono fare nessun test genetico preconcezionale o prenatale, il loro rischio è **pari** a quello della popolazione generale

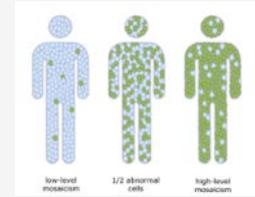
persona CdLS mild: rischio di avere un figlio con CdLS è pari al **50%** per ogni gravidanza



COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS CON MUTAZIONE IN UN GENE AD (NIPBL, SMC3, RAD21)

mutazione a mosaico



genitori, fratelli o parenti sani (cugini, zii) **non** devono fare nessun test genetico preconcezionale o prenatale, il loro rischio è **pari** a quello della popolazione generale

persona CdLS mild: rischio di avere un figlio con CdLS è difficilmente calcolabile con precisione, ma può arrivare **fino al 50%** per ogni gravidanza



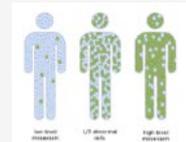
COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS CON MUTAZIONE IN UN GENE AD (NIPBL, SMC3, RAD21)

*mutazione ereditata da un genitore con
fenotipo lieve e mutazione omogenea*

rischio di ricorrenza per i genitori è pari al 50% per ogni gravidanza

*mutazione ereditata da un genitore con
fenotipo lieve e mutazione a mosaico*



rischio di ricorrenza per i genitori può arrivare fino al 50% per ogni gravidanza



COUNSELLING GENETICO

TRASMISSIONE X-LINKED RECESSIVA



- ▶ maschi: hanno un'unica copia dei geni X-linked (ereditati dalla madre), se mutati manifestano la malattia
- ▶ femmine: hanno due copie dei geni X-linked (ereditate una dalla madre e una dal padre), se una copia è mutata possono essere portatrici sane o manifestare la malattia in modo lieve



COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS CON MUTAZIONE IN UN GENE X-LINKED (SMC1A, HDAC8)

*mutazione ereditata da madre portatrice sana
o con fenotipo lieve*

rischio di ricorrenza per i genitori:

- se figlio **maschio** rischio di trasmettere la mutazione 50%, fenotipo CdLS moderato-severo
- se figlia **femmina** rischio di trasmettere la mutazione 50%, ma imprevedibilità del fenotipo
(portatrice sana, fenotipo CdLS lieve, fenotipo CdLS moderato-severo)



COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS CON MUTAZIONE IN UN GENE X-LINKED (SMC1A, HDAC8)

*mutazione ereditata da madre portatrice sana
o con fenotipo lieve*

- **sorella sana:** rischio del 50% di esser portatrice sana della mutazione familiare, test genetico preconcezionale in età adulta per definizione del rischio riproduttivo
- **fratello sano:** non c'è necessità di fare test genetici, rischio riproduttivo pari a quello della popolazione generale



COUNSELLING GENETICO

PERSONA CON CDLS SENZA DIFETTO GENETICO IDENTIFICATO

rischio di ricorrenza per i genitori deve essere considerato **basso** anche se **lievemente superiore** a quello della popolazione generale di pari età



COUNSELLING GENETICO

IN SINTESI

il counselling è importante per i genitori, i fratelli e i familiari

nella maggior parte dei casi il rischio di ricorrenza per i genitori e per i familiari di una persona con CdLS è basso, ma ci può essere una grande differenza in base allo specifico difetto genetico

la caratterizzazione genetica è fondamentale per fare un preciso counselling familiare



COSA FARE DOPO LA DIAGNOSI

VALUTAZIONI PEDIATRICHE E SPECIALISTICHE PERIODICHE

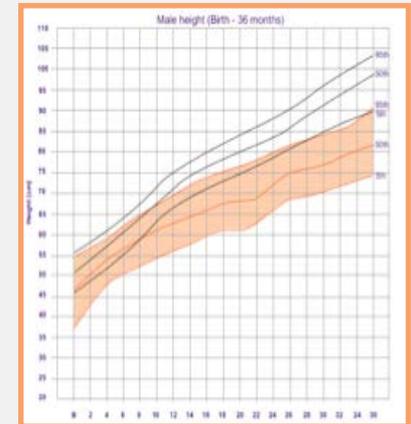
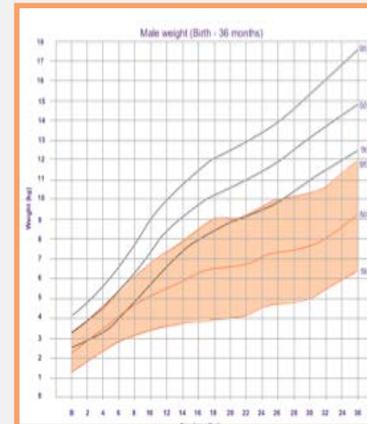
- ▶ monitorare la crescita del bambino
- ▶ seguire l'evoluzione delle problematiche cliniche note
- ▶ valutare la possibile insorgenza di complicanze mediche (specifiche/ trasversali/comuni)



VALUTAZIONE PEDIATRICA

MONITORAGGIO ACCRESCIMENTO STATURO-PONDERALE

- ▶ curve di crescita specifiche
- ▶ valutare lo stato nutrizionale
- ▶ valutare la possibile presenza di problematiche nell'alimentazione



PROBLEMATICHE ALIMENTARI/NUTRIZIONALI

- ▶ problematiche trasversali molto frequenti nei bambini con disabilità
- ▶ grande impegno per la famiglia
- ▶ possono essere causa di importanti complicanze secondarie



PROBLEMATICHE ALIMENTARI

COSA VALUTARE

- ▶ difficoltà di suzione
- ▶ difficoltà alimentari rispetto alla consistenza del cibo
- ▶ posizione del bambino durante il pasto
- ▶ difficoltà di masticazione
- ▶ disfagia
- ▶ rifiuto del cibo
- ▶ disagio o irritabilità durante o dopo il pasto
- ▶ durata eccessiva del pasto
- ▶ tosse, respirazione rumorosa, apnee
- ▶ vomiti, rigurgiti



PROBLEMATICHE NUTRIZIONALI

VALUTAZIONE

Birth to 6 months

- ▶ e 108 calories per kilogram of weight and 2.2 grams protein per kilogram of weight

6 months to 12 months

- ▶ ii 98 calories per kilogram of weight and 1.6 grams protein per kilogram of weight

1 to 3 years

- ▶ v 102 calories per kilogram of weight and 1.2 grams protein per kilogram of weight

4 to 6 years

- ▶ p 90 calories per kilogram of weight and 1.1 grams protein per kilogram of weight

7 to 10 years

70 calories per kilogram of weight and 1.0 gram protein of kilogram of weight

TRATTAMENTO

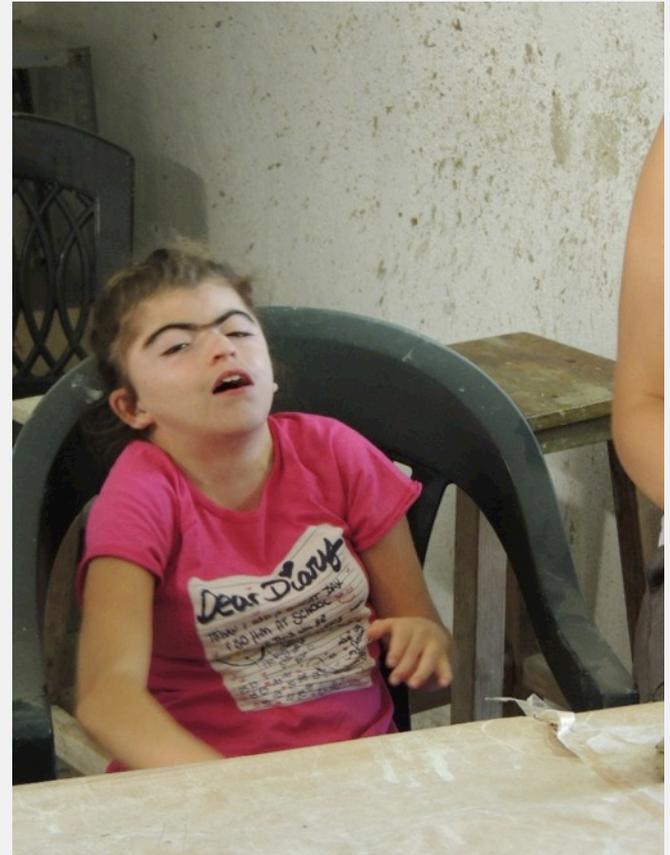
- ▶ garantire fabbisogni idrici e calorici
- ▶ garantire fabbisogni nutrizionali e vitaminici
- ▶ nutrizione assistita (bambino che non mangia abbastanza/bambino che non deve mangiare)



VALUTAZIONE PEDIATRICA

PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE

- ▶ malattia da reflusso gastro-esofageo
- ▶ stipsi
- ▶ malrotazione intestinale



PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE

MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO

circa 70% dei pazienti CdLS con correlazione con severità clinica complessiva

- ▶ rigurgito/vomito
- ▶ irritabilità
- ▶ rifiuto del cibo
- ▶ malnutrizione
- ▶ anemia sideropenica
- ▶ esofagite
- ▶ laringospasmo
- ▶ broncospasmo
- ▶ polmoniti ricorrenti
- ▶ apnee
- ▶ pianto inconsolabile
- ▶ problematiche comportamentali



PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE

MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO



VALUTAZIONE PEDIATRICA

PROBLEMATICHE RESPIRATORIE

- ▶ polmoniti da aspirazione (dall'alto o dal basso)
- ▶ broncospasmo ricorrente (irritazione da RGE)
- ▶ scarso riflesso della tosse
- ▶ anomalie scheletriche (scoliosi)
- ▶ ingestione di corpi estranei!!!



PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE

MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO - DIAGNOSI

- ▶ anamnesi
- ▶ esami ematochimici
- ▶ radiologia
- ▶ phmetria/impedenzometria
- ▶ fibroscopia
- ▶ EGDS con biopsie



PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE

MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO

terapia conservativa

- ▶ latti speciali, addensanti, riduzione volumi
- ▶ provvedimenti posturali (capo rialzato di 30°, posizione prona)
- ▶ misure dietetiche (ispessimento pasti)

terapia medica

- ▶ procinetici non hanno indicazione terapeutica (domperidone)
- ▶ inibitori di pompa (omeprazolo)

terapia chirurgica

- ▶ funduplicatio



PROBLEMATICHE GASTROENTEROLOGICHE

STIPSI

- ▶ inadeguata assunzione di cibo e liquidi
- ▶ inadeguata assunzione di fibre
- ▶ scarso movimento
- ▶ ridotto stimolo alla defecazione

trattamento

- ▶ adeguato apporto di fibre e liquidi
- ▶ trattamento delle ragadi
- ▶ rammollitori fecali



VALUTAZIONE PEDIATRICA

PROBLEMATICHE ORTOPEDICHE

- ▶ scoliosi/atteggiamento cifotico
- ▶ problemi alle anche (malattia di Perthes)
- ▶ retrazione tendinea



VALUTAZIONE PEDIATRICA

PROBLEMATICHE DEL SONNO

Journal of Intellectual Disability Research doi: 10.1111/j.1365-2788.2008.01047.x
VOLUME 52 PART 5 pp 458-468 MAY 2008

Health and sleep problems in Cornelia de Lange Syndrome: a case control study

S. S. Hall,¹ K. Arron,² J. Sloneem² & C. Oliver²

¹ Department of Psychiatry and Behavioral Science, Stanford University, California, USA
² Centre for Neurodevelopmental Disorders, School of Psychology, University of Birmingham, Birmingham, UK

American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)

ARTICLE

Sleep Disorders in Cornelia de Lange Syndrome

ELENA ZAMBRELLI,* CHIARA FOSSATI, KATHERINE TURNER, MATTEO TAIANA, AGLAIA VIGNOLI, CRISTINA GERASINI, SILVIA RUSSO, FRANCESCA FURIA, MAURA MASCIADRI, PAOLA AJMONE, GAIA KULLMAN, MARIA PAOLA CANEVINI, AND ANGELO SELICORNI

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology xxx (2010) xxx-xxx



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijporl



Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome[☆]

Rose C. Stavinoha^a, Antonie D. Kline^b, Howard P. Levy^c, Amy Kimball^b, Tiffany L. Mettel^a, Stacey L. Ishman^{a*}

^a Johns Hopkins, Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 601 N. Caroline St, 6th Floor, Baltimore, MD 21287, United States

^b Greater Baltimore Medical Center, Harvy Institute of Human Genetics, 6701 N. Charles St, Towson, MD 21284, United States

^c Johns Hopkins, Department of Medicine and McKusick-Nuthans Institute of Genetic Medicine, 10753 Falls Rd, Suite 225, Lutherville, MD 21093, United States



VALUTAZIONE SPECIALISTICHE

AUDIOLOGICA/ORL

secondo necessità se deficit uditivo
screening annuale fino ai 6 anni



- ▶ evoluzione del deficit uditivo neurosensoriale (spesso miglioramento nei primi anni di vita)
- ▶ monitoraggio deficit uditivo trasmissivo (otite catarrale)
- ▶ segni indiretti di RGE



VALUTAZIONE SPECIALISTICHE

OCULISTICA

secondo necessità se deficit uditivo
screening annuale fino ai 6 anni

- ▶ evoluzione delle problematiche presenti
- ▶ blefariti croniche
- ▶ monitoraggio difetti rifrattivi (miopia)



VALUTAZIONE SPECIALISTICHE

ODONTOIATRICA screening semestrale-annuale

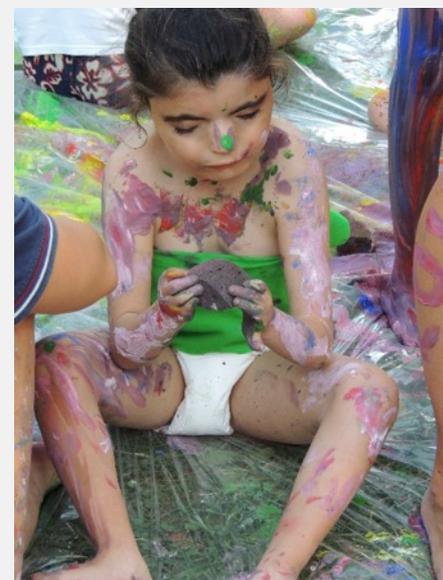
- ▶ scarsa igiene orale
- ▶ carie/prevenzione carie
- ▶ malposizione dentale



DOPO LA DIAGNOSI



PERCORSO DI CURA COSTRUITO
SULLA BASE DEI BISOGNI SPECIFICI DI UN
SINGOLO BAMBINO E DELLA SUA
FAMIGLIA





PER ME L'ASSOCIAZIONE DE
LANGE È QUEL POSTO DOVE
POSSO FARE IL DOTTORE
VENENDO CHIAMATA PER NOME

GRAZIE

