

Cos'è la sindrome di Cornelia de Lange?

Informazioni cliniche a scopo divulgativo – dr.ssa Anna Cereda, dr.ssa Milena Mariani, dr.ssa Laura Bettini, dr. Angelo Selicorni

La Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è una sindrome malformativa descritta per la prima volta nel 1933 da una pediatra olandese, dott.ssa Cornelia de Lange da cui prende il nome. Le caratteristiche principali di un soggetto affetto sono costituite da scarso accrescimento in epoca prenatale con basso peso alla nascita, scarsa crescita post-natale in peso ed altezza, circonferenza cranica piccola (microcefalia), peluria in eccesso in particolare a livello delle braccia e della regione lombare (irsutismo), mani e piedi piccoli e possibili gravi alterazioni malformative a carico degli arti superiori (presenti in circa un terzo dei pazienti). I soggetti con CdLS presentano inoltre alcune caratteristiche del volto peculiari che li rendono molto somiglianti tra loro. Possono essere presenti malformazioni maggiori a livello di diversi organi e apparati, ma la loro presenza non costituisce un elemento indispensabile per la diagnosi. I bambini e i ragazzi con CdLS presentano ritardo nello sviluppo psicomotorio e intellettuale di grado variabile con una specifica compromissione nell'area della comunicazione verbale. Sia in età pediatrica che in età adulta possono essere presenti complicanze mediche e comportamentali di vario tipo sulla base delle quali viene impostato il programma di follow-up.

Alcuni sinonimi con cui può essere definita la CdLS sono sindrome di Brachmann-de Lange, sindrome di de Lange, Typus degenerativus amstelodamentis.

La CdLS è una condizione genetica rara la cui esatta incidenza è di difficile definizione.

L'incidenza può essere stimata tra 1:10000 e 1:20000 nati (circa 25-50 nuovi casi all'anno in Italia).

Caratteristiche cliniche

Tratti somatici

I tratti del volto delle persone con CdLS sono fortemente caratteristici e rappresentano uno dei criteri diagnostici più importanti. I capelli sono folti con un'attaccatura bassa a livello della fronte, le sopracciglia hanno una conformazione arcuata e tendono ad unirsi sulla linea mediana (sinofria), le ciglia sono lunghe e folte, la punta del naso ha una forma triangolare ed il filtro (la regione tra il naso e il labbro superiore) è lungo e liscio, le labbra sono sottili con gli angoli della bocca rivolti verso il basso, il mento può essere piccolo. Queste caratteristiche sono variamente presenti in tutte le epoche della vita (dal neonato al giovane adulto).

E' molto frequente la presenza di ipertricosi, ossia di peluria eccessiva soprattutto a livello degli avambracci e della regione lombo-sacrale. A livello cutaneo è inoltre frequente il riscontro di cutis marmorata (chiazze cutanee reticolari) ed iposviluppo delle areole mammarie e dell'ombelico. La voce è classicamente di bassa tonalità.

Le mani e i piedi sono solitamente piccoli, in particolare il 1° e il 5° raggio; questa caratteristica, di solito, non si associa a problemi funzionali specifici. Per una particolare anomalia strutturale dell'articolazione del gomito (ipoplasia del capitello radiale prossimale) è spesso presente un'impossibilità ad una completa flessione-estensione del gomito e ad una completa pronazione-supinazione dell'avambraccio.

Crescita staturale-ponderale

Già in epoca prenatale è frequente un ritardo di crescita. I parametri auxologici neonatali (peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita) sono spesso al di sotto dei limiti di norma e mediamente più bassi rispetto alla media della popolazione generale.

Il ritardo di accrescimento si mantiene anche in epoca postnatale. La crescita staturale-ponderale ridotta rispetto alla popolazione generale è determinata sia dalla caratteristica genetica di base sia dalle frequenti difficoltà di suzione e di deglutizione osservabili in molti bambini nei primi mesi di vita. Sebbene queste difficoltà siano transitorie e la maggior parte dei bambini nelle età successive acquisiscano la capacità di alimentarsi regolarmente per via orale, per alcuni bambini può essere necessario, soprattutto nei primi anni di vita, l'utilizzo di modalità di alimentazione alternative

(nutrizione enterale tramite sondino naso-gastrico o tramite gastrostomia). Non sono stati dimostrati ad oggi deficit ormonali alla base del difetto di crescita nella popolazione CdLS. In età adolescenziale, invece, si può verificare un significativo incremento del peso fino ad una vera e propria obesità.

La circonferenza cranica (CC) presenta valori al di sotto dei valori di normalità (microcefalia). Dal 1993 sono disponibili curve di crescita specifiche per peso, altezza e CC per i soggetti affetti da CdLS che rappresentano uno strumento essenziale per seguire in modo adeguato l'accrescimento di questi bambini.

Malformazioni maggiori

Nonostante la presenza di malformazioni maggiori non costituisca un criterio diagnostico dirimente, la loro osservazione non è infrequente nei soggetti con CdLS.

Tipiche sono le malformazioni a carico degli arti superiori, presenti in circa 1/3 dei soggetti, che coinvolgono i raggi di derivazione ulnare (ultime 3 dita): la variabilità di questo tipo di anomalie è molto ampia, con la possibile presenza di quadri severi con compromissione funzionale molto importante.

Ogni altro organo ed apparato può essere colpito, anche se, a differenza di altri quadri sindromici, non vi è correlazione specifica tra tipologia di malformazione e la sindrome stessa.

La tabella n. 1 segnala la prevalenza dei problemi malformativi in base ai dati della letteratura disponibili.

Per quanto riguarda le cardiopatie congenite, nella maggior parte dei casi si tratta di cardiopatie semplici (stenosi della valvola polmonare, difetto interventricolare, difetto interatriale) che solo in una quota minima di pazienti richiedono un trattamento chirurgico.

Per le altre malformazioni maggiori il trattamento non differisce rispetto a quello previsto per i soggetti non affetti da CdLS.

Tipo di malformazione maggiore	Percentuale di osservazione
Cardiopatía congenita	Circa 25-30 %
Palatoschisi	10%
Malformazione oculare	Descritta ma non definita
Malformazione del SNC	Descritta ma non definita
Malformazione renale/vie urinarie	12-40%
Malformazione gastro-intestinale (malrotazione intestinale)	Descritta ma non definita
Anomalia genitale (criptorchidismo)	33%
Ernia diaframmatica	Rara

Tabella n.1

Sviluppo psicomotorio e cognitivo

Lo sviluppo psicomotorio ed intellettuale è ritardato. Come per le curve di accrescimento, sono disponibili tabelle specifiche che identificano il range di variabilità di acquisizione di ciascuna delle principali tappe di sviluppo (stazione seduta, primi passi, prime parole, ecc.) nei bambini con CdLS. E' necessario segnalare che queste tabelle sono state costruite utilizzando dati raccolti 20 anni fa, quando non era nota l'ampia variabilità di espressione, anche a livello del grado di compromissione intellettuale, dei soggetti CdLS.

La severità del ritardo risulta variabile, sebbene solitamente sia nel range del ritardo medio/medio-grave. L'aumento delle conoscenze sulla CdLS negli ultimi 20 anni ha permesso di dimostrare l'esistenza di una quota di pazienti (pari a circa il 20%) che presentano uno sviluppo funzionale migliore con sviluppo cognitivo borderline o un ritardo di grado lieve.

Una caratteristica tipica delle persone con CdLS è un'importante compromissione delle capacità espressive verbali, mentre la capacità di comprensione risulta meno compromessa. Secondo una ricerca americana il 25-30% delle persone con CdLS non svilupperà alcuna comunicazione verbale (non talkers) mentre il 20-25% la acquisirà in modo limitato e con estremo ritardo (limited talkers). Risulta quindi fondamentale fornire a queste persone dei canali di comunicazione

alternativa a quella verbale, utilizzando per esempio un approccio di Comunicazione Aumentativa Alternativa.

Sul piano comportamentale sono segnalate scarsa capacità di attenzione/concentrazione ed iperattività; è inoltre descritta la possibile presenza di comportamenti auto- ed etero-aggressivi. La frequenza e la gravità di queste problematiche sembra presentare una correlazione positiva con la gravità del ritardo mentale. E' importante ricordare però che è sempre necessario verificare che il disturbo comportamentale non sia la conseguenza della presenza di dolore derivante da complicanze mediche misconosciute e non trattate (esofagite, otite, patologia dentale, dolore a carico delle anche) a causa della difficoltà di espressione verbale. E' stata infine segnalata nei soggetti giovani-adulti la possibile insorgenza di disturbi ansiosi ed ossessivo-compulsivi. Queste problematiche comportamentali, quando presenti, necessitano di un inquadramento e di un trattamento in ambito specialistico.

Variabilità di espressione clinica

Dopo le prime descrizioni relative a pazienti con quadro clinico classico e prognosi, soprattutto intellettiva, gravemente compromessa, a partire dagli anni Novanta sono iniziate a comparire segnalazioni relative a pazienti con impatto clinico meno severo. Nel 1993 alcuni autori hanno proposto l'esistenza di un fenotipo classico e di un fenotipo lieve (mild). Le ulteriori osservazioni che si sono ripetute nel corso degli anni hanno portato a considerare la variabilità clinica dei soggetti con CdLS come un continuum di espressione clinica.

In termini generali la prevalenza del fenotipo lieve è ormai ritenuta essere pari al 20% circa delle persone affette da CdLS.

Diagnosi

Diagnosi clinica

La diagnosi di CdLS è primariamente clinica; il sospetto diagnostico viene posto in base alle caratteristiche dismorfiche, di accrescimento e di sviluppo del paziente. Vista la notevole variabilità di espressione nei diversi soggetti, la diagnosi può essere posta sin dalla nascita in alcuni casi, mentre in altri il sospetto diagnostico può insorgere più tardi, in età pediatrica o addirittura in età adulta.

Nel 2007 alcuni autori hanno proposto un algoritmo diagnostico sulla base del quale porre il sospetto clinico di CdLS.

Diagnosi molecolare

Nei soggetti con diagnosi clinica di CdLS possono essere attivati alcuni test genetici con lo scopo di identificare il difetto genetico di base. In analogia a molte sindromi malformative note, anche la CdLS mostra una eterogeneità dal punto di vista genetico, questo significa che alterazioni in diversi geni sono responsabili dello stesso quadro clinico, in questo caso della CdLS. Tutti i geni noti associati alla CdLS codificano per proteine appartenenti ad uno stesso gruppo definito delle coesine.

Attualmente è possibile identificare il difetto genetico di base nel 55-60% dei pazienti con una diagnosi clinica corretta di CdLS.

Nell'ambito di questo gruppo la maggioranza di soggetti (45-50% del totale) mostra mutazioni del gene NIPBL. Un ulteriore 5-6% di pazienti presenta invece mutazioni del gene SMC1A localizzato a livello del cromosoma X. In un unico paziente è stata dimostrata una mutazione nel gene SMC3. Recentemente sono emerse ulteriori novità dal punto di vista molecolare.

Nel 2012 sono stati pubblicati 2 lavori scientifici che hanno descritto la scoperta di 2 nuovi geni (RAD21 e HDAC8) in grado, se alterati, di causare un quadro clinico avvicinabile alla CdLS. Gli stessi autori segnalano che i pazienti con queste anomalie genetiche hanno un quadro clinico non totalmente sovrapponibile ai pazienti CdLS classici. In particolare il gene RAD21 si assocerebbe a un quadro clinico "simile" alla CdLS (CdLS-like) di grado lieve mentre HDAC8 a un quadro più severo.

Le mutazioni in questi geni sono state riscontrate in una piccola percentuale di pazienti studiati: inferiore all'1% per RAD 21 (0,7%) e attorno al 5% per HDAC8. Poiché l'identificazione di questi

nuovi geni è molto recente, l'entità di queste percentuali dovrà essere confermata da studi più ampi.

In un lavoro del 2013 invece è stata segnalata da parte di un gruppo di ricercatori olandesi un'elevata percentuale di mosaicismi somatici per mutazioni nel gene NIPBL in pazienti affetti da CdLS. Per mosaicismi si intende la presenza, in uno stesso individuo, di due popolazioni cellulari distinte, una recante un'informazione genetica "normale", l'altra recante la medesima informazione genetica in una forma anomala o mutata. Gli autori di questo lavoro hanno studiato un gruppo di pazienti con diagnosi clinica di CdLS risultati negativi all'analisi dei geni noti (NIPBL, SMC1A, RAD21 e HDAC8) su DNA estratto da linfociti, ossia cellule del sangue periferico. In questi pazienti è stata eseguita nuovamente l'analisi del gene NIPBL, questa volta estratto da cellule diverse, cioè cellule della mucosa buccale prelevate mediante un semplice tampone buccale. Questa analisi ha permesso di identificare mutazioni del gene NIPBL nel 23% dei pazienti studiati. Sembra quindi che il mosaicismi per mutazioni del gene NIPBL possa costituire il meccanismo genetico di base per una parte consistente dei pazienti finora risultati negativi alle analisi disponibili.

La negatività delle indagini genetiche non esclude la diagnosi di sindrome di Cornelia de Lange posta sulla base delle caratteristiche cliniche, poiché in una quota di pazienti, sempre minore grazie alle nuove scoperte, non è noto il difetto genetico di base.

L'identificazione del difetto di base in un soggetto con CdLS ha una notevole importanza soprattutto per il counseling genetico familiare. Non è invece possibile stabilire precise correlazioni tra il tipo di mutazione (mutazione nei diversi geni o tipologie diverse di mutazioni in uno stesso gene) e la severità del quadro clinico, anche se i soggetti con mutazioni del gene SMC1A tendono ad avere un miglior accrescimento staturale-ponderale e della circonferenza cranica e una minore frequenza di malformazioni maggiori.

Accertamenti e valutazioni al momento della diagnosi

Al momento della diagnosi devono essere eseguiti accertamenti e valutazioni atti a verificare:

- lo stato di salute generale del bambino mediante valutazione dei parametri di crescita con riferimento alle curve specifiche per CdLS, la presenza di problematiche alimentari (difficoltà di suzione, di deglutizione, di masticazione) e l'adeguatezza dell'apporto alimentare, la presenza di complicanze gastrointestinali (reflusso gastroesofageo, stipsi, meteorismo), l'esecuzione di esami ematochimici di routine (emocromo con formula leucocitaria, sideremia, transferrinemia, ferritinemia, funzionalità renale, metabolismo Ca/P, esami nutrizionali, esame urine)
- la presenza di malformazioni maggiori mediante valutazione clinica per identificare anomalie degli arti superiori, del palato e dei genitali, valutazione cardiologica con ecocardiografia, ecografia addominale, radiografia del tubo digerente per escludere la presenza di malrotazione intestinale. L'esecuzione di indagini neuroradiologiche (RMN encefalo) potrà essere valutata nel singolo caso in presenza di problematiche neurologiche specifiche. Lo studio radiologico degli arti superiori trova indicazione solamente se in funzione di un dettagliato inquadramento chirurgico dell'eventuale malformazione presente.
- problemi funzionali associati: valutazione oculistica, valutazione audiologica con le tecniche appropriate in base all'età e alle competenze del bambino, valutazione Neuropsichiatria Infantile ed eventuale EEG solo su indicazione clinica.

Devono inoltre essere attivate le indagini genetiche specifiche per l'identificazione del difetto di base.

Complicanze mediche

Età pediatrica

I bambini affetti da CdLS possono presentare numerose complicanze mediche per le quali è importante prevedere uno stretto monitoraggio.

La complicanza più frequente è il reflusso gastroesofageo (RGE) che interessa il 70-90% dei soggetti. Da ricordare che questo disturbo può non associarsi alla sintomatologia classica (vomito, rigurgito, scarso accrescimento) ma esprimersi con una sintomatologia atipica (agitazione

notturna, aumentata salivazione, infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree, iperattività, auto-aggressività). Tra le problematiche gastrointestinali, frequente è la presenza di stipsi e meteorismo che possono determinare l'insorgenza di crisi dolorose.

Il reflusso gastroesofageo e le difficoltà di deglutizione possono predisporre allo sviluppo di infezioni polmonari da aspirazione o ab ingestis. Queste infezioni possono manifestarsi acutamente con quadri febbrili associati a sintomatologia respiratoria oppure ripetute piccole inalazioni senza apparente manifestazione clinica acuta possono determinare, nel tempo, problematiche respiratorie croniche.

Altre complicanze frequenti riguardano:

- la vista: blefariti croniche (infezioni a livello palpebrale) e miopia anche di grado severo.
- l'apparato uditivo: l'ipoacusia neurosensoriale è presente nel 20% dei casi, ma molto più frequente è la presenza di ipoacusia trasmissiva legata ad otite catarrale.
- i seni paranasali: per l'incidenza aumentata di sinusiti e poliposi.
- i denti: presenza di malocclusione, malposizione dentale, carie multiple da scarsa igiene orale.
- l'apparato scheletrico: sviluppo nel tempo di un certo grado di ipertono agli arti inferiori (in particolare a livello del tendine d'Achille) e disturbi funzionali a carico della colonna (scoliosi, cifosi). Problemi possono insorgere anche a livello dell'articolazione dell'anca che, se trascurati, possono determinare dolore e difficoltà nella deambulazione.
- crisi convulsive: segnalate nel 20% dei casi, solitamente ben controllabili farmacologicamente.
- anomalie del sonno: le persone con CdLS mostrano frequenti risvegli notturni (che possono essere secondari a RGE silente), scarsa necessità di sonno e notevole capacità di resistenza a lunghi periodi senza dormire.

Molte di queste complicanze possono essere causa o concausa di problematiche comportamentali se non diagnosticate e trattate adeguatamente in quanto responsabili di dolore cronico misconosciuto.

I bambini con CdLS devono inoltre essere sottoposti a tutte le vaccinazioni normalmente prescritte ai bambini della popolazione generale in quanto non vi è evidenza di alcun rischio aumentato di complicanze.

Età giovane-adulta

Una delle caratteristiche ormai riconosciute come tipiche dell'evoluzione di una persona con CdLS dall'età pediatrica a quella giovane-adulta è rappresentata dalla comparsa di segni di invecchiamento precoce. Gli stessi tratti del viso si modificano assumendo un aspetto di età nettamente superiore all'età cronologica; anche i capelli tendono a ingrigirsi assai più precocemente.

Anche in età adulta si mantiene la bassa statura tipica dell'età pediatrica. Sul piano ponderale invece si assiste frequentemente a una evoluzione verso il sovrappeso, mentre in una piccola quota di soggetti si osserva una situazione di gravissima denutrizione.

La complicanza medica più importante è rappresentata dal reflusso gastroesofageo (RGE) e dalla precoce comparsa di alterazione della mucosa esofagea definita esofago di Barrett nel 10% circa delle persone con CdLS; questo riscontro potrebbe essere causato dalla presenza di un RGE silente prolungato nel tempo, da un inadeguato trattamento del RGE stesso o essere un altro segnale di invecchiamento precoce. L'età di comparsa di questa complicanza è molto più precoce rispetto all'età di insorgenza della medesima problematica nella popolazione generale. Anche nei pazienti adulti può essere presente stipsi.

Sul piano oculistico si assiste a una progressiva riduzione della frequenza di blefariti, mentre abbastanza frequente è il riscontro di miopia grave con possibile conseguente distacco di retina.

A livello dell'apparato muscolo-scheletrico è assai frequente il riscontro di alterazioni a livello delle anche, dismetria a carico degli arti inferiori, peggioramento di scoliosi e cifosi e comparsa di callosità; queste ultime possono essere responsabili di dolore. Altro riscontro significativo nell'età giovane-adulta è quello dell'osteoporosi. Questa complicanza ha molte differenti concause quali il poco esercizio fisico, lo scarso apporto alimentare di calcio e vitamina D; l'osteoporosi è un altro segno significativo di invecchiamento precoce di queste persone.

Anche nell'età adulta possono persistere significativi disturbi del sonno sia correlati alla presenza di RGE sia dovuti a una primitiva malstrutturazione del sonno.

In ambito neurologico può essere presente, come in età pediatrica, una problematica epilettica (15-20% dei pazienti) che di solito è ben controllata in monoterapia farmacologica. E' segnalato un lieve ritardo di sviluppo puberale sia nel sesso femminile sia in quello maschile, ma nel 90% delle ragazze si verifica il menarca anche se spesso il ciclo mestruale può presentare delle irregolarità. Per questo motivo è necessario porre particolare attenzione alla possibile insorgenza di dolori premestruali utilizzando idonei trattamenti farmacologici e considerare la possibilità di un controllo della fertilità nel sesso femminile in età giovane adulta.

Un'ulteriore problematica di grande impegno assistenziale è rappresentata dai disturbi psichici e comportamentali. L'auto/etero aggressività è assai frequente a partire dall'adolescenza sino attorno ai 20 anni; successivamente questi atteggiamenti tendono a essere meno presenti mentre sembrano evidenziarsi disturbi ansiosi e ossessivo-compulsivi.

Urgenze ed emergenze nella CdLS

Le possibili complicanze acute letali o gravi della CdLS sono costituite in età neonatale dal possibile scompenso cardiaco acuto legato ad una cardiopatia congenita grave o dalla presenza (non frequente) di ernia diaframmatica.

Successivamente il volvolo intestinale conseguente a malrotazione rappresenta una delle cause di morte più frequente delle persone con CdLS. Per questo motivo in tutti i soggetti con CdLS deve essere effettuato un esame radiografico del tratto digerente per escludere la presenza di malrotazione intestinale.

In qualunque epoca della vita le infezioni polmonari ab ingestis possono rappresentare una problematica importante in questi soggetti.

Soprattutto nei soggetti giovani adulti con severa miopia il distacco di retina può essere una complicanza acuta difficile da diagnosticare per le difficoltà di comunicazione di questi pazienti.

Infine deve essere ricordato che, proprio in considerazione delle difficoltà comunicative, una sintomatologia dolorosa acuta a qualsiasi livello (orecchie, denti, apparato scheletrico, addome, stomaco, esofago) può rendersi manifesta con una sintomatologia comportamentale con episodi di auto/eteroaggressività ed iperattività.

E' disponibile una scheda riassuntiva delle principali problematiche mediche e delle possibili complicanze acute che possono presentare le persone con CdLS.

Protocollo di follow-up

Il paziente con CdLS deve essere seguito con un programma mirato di controlli clinici e strumentali periodici secondo un approccio multidisciplinare. La tabella n. 2 riporta la frequenza con la quale devono essere eseguiti i controlli clinici a seconda delle età; nei primi 4 anni di vita i controlli (trimestrali/semestrali) prevedono valutazioni pediatriche, auxologiche, nutrizionali, neuropsichiatriche infantili ed eventuali ulteriori approfondimenti in base al quadro clinico.

La tabella n. 3 riporta invece il protocollo di follow-up da eseguire annualmente nei bambini di età inferiore ai 6 anni e ogni 2-3 anni successivamente. La valutazione di ulteriori specialisti quali il chirurgo plastico, il chirurgo pediatra ed il nefrologo pediatra saranno inserite in caso di necessità clinica.

Età (anni)	Frequenza dei controlli pediatrici
0-2	Trimestrale
2-4	Semestrale
4-6	Annuale
6-12	Biennale
>12	Triennale

Tabella n. 2

Almeno una volta all'anno (entro i 6 anni), ogni 2-3 anni (dopo i 6 anni)
valutazione pediatrica generale
valutazione auxologica
valutazione neuropsichiatrica infantile (almeno annuale anche dopo i 6 anni)
valutazione gastroenterologica pediatrica +/- chirurgica pediatrica in caso di RGE non responsivo

alla terapia farmacologica o necessità di posizionamento di gastrostomia
valutazione cardiologica (biennale se assenza di cardiopatia congenita)
valutazione oculistica
valutazione odontoiatrica
valutazione ortopedica
esami ematochimici: emocromo con formula leucocitaria, reticolociti, sideremia, transferrinemia, ferritinemia, funzionalità renale, metabolismo Ca/P, esami nutrizionali (soprattutto nei primi anni di vita), esame urine

Tabella n. 3

Trattamento

La CdLS è una condizione costituzionale per la quale non esiste alcun trattamento medico-chirurgico risolutivo. Ogni tipo di approccio è quindi sintomatico e legato alla correzione/trattamento di manifestazioni parziali della sindrome.

Misure generali

Come segnalato la valutazione auxologica con l'utilizzo delle curve di crescita specifiche per la sindrome e il follow-up neuropsichiatrico infantile rappresentano gli aspetti di maggior rilievo. In età pediatrica dovrà essere considerata la possibilità di uso temporaneo di nutrizione con sondino naso-gastrico e/o di gastrostomia per superare le difficoltà di assunzione spontanea di cibo del paziente tipiche dei primi mesi/anni di vita se queste non permettono un accrescimento adeguato o determinano un rischio elevato di polmoniti ab ingestis. Per i giovani-adulti in sovrappeso dovrà essere attivato un approccio dietetico mirato e promossa una adeguata attività fisica in relazione alle possibilità del singolo soggetto.

Fondamentale deve essere l'approccio riabilitativo/educativo del ritardo di sviluppo e, soprattutto, della compromissione della comunicazione verbale con la possibilità di utilizzo di approcci di comunicazione alternativa aumentativa.

Nel giovane-adulto grande attenzione dovrà essere posta alle problematiche relative all'autonomia personale e all'interpretazione/controllo delle problematiche comportamentali.

Trattamento farmacologico

Una terapia farmacologica sarà utile per il trattamento delle potenziali complicanze mediche della sindrome, dal reflusso gastroesofageo, alle otiti/sinusiti ricorrenti, alla blefarite cronica, alle crisi convulsive (di solito ben responsive alla terapia).

Un supporto farmacologico può essere considerato in ambito comportamentale per trattare situazioni di grave iperattività, auto/etero aggressività, disturbo d'ansia soprattutto a partire dall'età pre-adolescenziale.

Trattamento chirurgico

Ogni anomalia maggiore presente (soprattutto a carico del palato, del cuore, dei genitali e degli arti superiori) può richiedere un approccio e un trattamento chirurgico. Tra le complicanze mediche, da segnalare la possibilità che il trattamento farmacologico non sia risolutivo della problematica del reflusso gastroesofageo e che quindi sia necessaria una correzione chirurgica. Segnalata infine la necessità di posizionamento di gastrostomia in una minoranza di pazienti nei primi mesi/anni di vita per problematiche nutrizionali.

Consulenza genetica e diagnosi prenatale

Nella maggioranza dei casi un bambino con CdLS nasce da una coppia di genitori sani. Per queste famiglie il rischio di ricorrenza (ossia la probabilità di avere un secondo figlio affetto dalla medesima condizione) è basso e stimato intorno all'1-2% per ciascuna gravidanza successiva. Questo lieve aumento di rischio rispetto alla popolazione generale è dovuto alla possibilità che uno dei genitori presenti un mosaicismo germinale: in questo caso il genitore è sano ma, a livello

gonadico (ovaie nella mamma e testicoli nel papà) esistono due popolazioni cellulari distinte, una ad assetto genetico normale ed una con mutazione in uno dei geni associati a CdLS.

Esistono poi due situazioni che possono determinare un aumento del rischio riproduttivo per una coppia di genitori che abbia avuto un figlio con CdLS: uno dei due genitori può essere affetto da CdLS in forma molto sfumata oppure il bambino presenta una mutazione nei geni SMC1A o HDAC8 di cui la madre è portatrice sana. La prima situazione è verificabile con una valutazione clinica dei genitori da parte di un Genetista clinico e con la ricerca della mutazione eventualmente identificata nel bambino anche nel patrimonio genetico dei genitori. La seconda situazione si può verificare solo nel caso di mutazioni dei geni SMC1A e HDAC8 poiché questi sono localizzati sul cromosoma X; anche in questo caso è possibile verificare lo stato di portatore sano della madre ricercando nel suo patrimonio genetico la mutazione identificata nel figlio.

Fratelli e sorelle sane di una persona con CdLS non presentano, nella maggior parte dei casi, un rischio diverso da quello della popolazione generale di avere figli con CdLS. Nelle famiglie in cui sono presenti mutazioni dei geni SMC1A e HDAC8 e in cui la mamma è portatrice sana, la presenza di uno stato di portatrice sana nelle sorelle del soggetto affetto può essere esclusa mediante specifica analisi molecolare in età adulta.

E' quindi indispensabile l'esecuzione di un'accurata consulenza genetica in ogni famiglia in cui sia presente una persona affetta da CdLS, se possibile in epoca preconcezionale.

In caso di familiarità con caratterizzazione genetica nota, in epoca prenatale è possibile effettuare la ricerca della mutazione specifica su DNA fetale ottenuto mediante tecniche di diagnosi prenatale invasive (prelievo di villi coriali o di liquido amniotico).

In assenza di familiarità, invece, porre diagnosi di CdLS in epoca prenatale è molto più complesso poiché i rilievi ecografici possono essere spesso aspecifici (per esempio ritardo di crescita intrauterino oppure cardiopatia congenita).