



Regione Lombardia

Sanità

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*

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

## **CORNELIA DE LANGE SINDROME DI**

### **Codice esenzione RN1410**

#### **Definizione**

La sindrome di Cornelia de Lange (CdLS), dal nome della pediatra olandese che per prima la descrisse nel 1933, è una condizione plurimalformativa complessa caratterizzata dalla presenza di tratti dismorfici peculiari, ritardo di accrescimento pre e postnatale, ritardo di sviluppo psicomotorio e cognitivo, brachidattilia, irsutismo e, in un terzo circa dei soggetti, difetti in riduzione degli arti. Malformazioni maggiori associate sono state descritte a livello di ogni organo e apparato ma queste anomalie non costituiscono un elemento indispensabile per la diagnosi. Sono inoltre state descritte svariate complicanze, sia sul piano medico che su quello comportamentale, che possono insorgere durante l'età pediatrica e sulla base delle quali è impostato il programma di follow-up assistenziale.

L'incidenza esatta della sindrome non è chiara. I dati pubblicati in letteratura non sono infatti concordi: essi segnalano un'incidenza compresa tra 1/10.000 nati secondo lavori più datati a 1/20.000-1/40.000 secondo lavori più recenti.

#### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)**

Il sospetto di CdLS deriva da valutazioni cliniche fatte in età pediatrica (prevalentemente) ma anche in età adolescenziale/giovane adulta in pazienti che mostrano:

- ritardo mentale, dismorfismi (eventualmente associati a bassa statura, malformazioni maggiori soprattutto "limb reduction", ipoacusia neurosensoriale).

I dati più recenti della letteratura dimostrano l'esistenza di una impressionante variabilità di espressione fenotipica. A fianco di pazienti con quadro classico diagnosticabili già in epoca neonatale esistono pazienti i cui tratti somatici e la cui evoluzione funzionale è assolutamente sfumata che quindi possono essere non diagnosticati per moltissimi anni.

#### **Criteri diagnostici**

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### **ELEMENTI CLINICI**

Nella Tabella in Appendice I sono riassunti i criteri diagnostici clinici da considerare per la diagnosi (Kline et al. 2007).

## DATI LABORATORISTICI

Non applicabile

## ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Indicazioni al test genetico

La CdLS presenta una dimostrata eterogeneità genetica. Attualmente è possibile ottenere una conferma di laboratorio della diagnosi clinica nel 55-60% dei casi. Il 45-50% dei pazienti presenta infatti una mutazione nel gene NIPBL (localizzato sul braccio corto del cromosoma 5), mentre un ulteriore 5% mostra mutazioni nel gene SMC1L1 (localizzato invece sul braccio corto del cromosoma X). I test di laboratorio per l'identificazione di difetti genetici nel gene NIPBL prevedono l'esecuzione di 2 step successivi: a) sequenziamento del gene NIPBL per il riconoscimento di mutazioni puntiformi, piccole delezioni/duplicazioni che interessano circa il 40-50% dei pazienti con diagnosi clinica di CdLS; questa analisi è riconosciuta dal Servizio Sanitario Nazionale e può essere regolarmente prescritta con un ricettario nazionale, b) analisi mediante MLPA (Multiple Ligation Probe Assay) che permette di evidenziare la presenza di delezioni/duplicazioni di interi esoni, ed è presente nel 5% dei pazienti CdLS; in questo caso l'esame può essere richiesto con pagamento dell'Azienda Ospedaliera ma non è inserito (almeno in Lombardia) nel tariffario nazionale. Per il gene SMC1 viene eseguito a tutt'oggi solo il sequenziamento. L'ordine di analisi dei due geni, prima NIPBL e secondo SMC1, può essere invertito sulla base del quadro clinico che può essere più lieve in presenza di mutazioni di SMC1. Un terzo gene (SMC3) è stato descritto come correlato a CdLS, ma in un solo paziente e il risultato non è mai stato replicato. È stata infine segnalata la mutazione di un ulteriore gene codificante per una proteina appartenente al gruppo delle coesine/aderine cromosomiche, PDS5B. Anche in questo caso il dato non è ancora stato confermato in altri pazienti affetti al di fuori dell'unica famiglia originale.

La sequenza logica dei test di fronte ad una diagnosi clinica convincente prevede l'esecuzione dell'analisi per NIPBL seguito (se normale) dall'analisi per SMC1.

Test genetici:

- cariotipo standard
- analisi molecolare NIPBL
- analisi molecolare SMC1

Nei pazienti risultati negativi a questi test genetici è certamente utile proporre l'esecuzione di arrayCGH, una metodica che permette di evidenziare la presenza di piccole perdite o acquisizioni di materiale genetico a livello di tutto il genoma. Tale indagine non è strettamente legata ad una conferma della diagnosi clinica di CdLS ma può, nei casi in cui la diagnosi clinica sia assolutamente certa, essere utile a scopo di ricerca (clonaggio posizionale di nuovi loci malattia).

NOTA: consulenza genetica

Nell'assoluta maggioranza delle famiglie ci si trova in una situazione di una coppia di genitori sani che ha avuto un figlio con CdLS. Per queste famiglie il rischio di avere un secondo figlio affetto è basso (stimato inferiore all'1%). Il genetista clinico deve però escludere due rare ma importanti situazioni: la prima è quella in cui uno dei genitori è affetto da CdLS in forma sfumata, la seconda è quella in cui il bambino ha una mutazione del gene SMC1L1 di cui la madre è portatrice eterozigote (sana). Queste situazioni sono oggi ben definibili su base clinica e molecolare grazie ai test genetici disponibili. Non va infine dimenticata la

possibilità rara ma osservata di una ricorrenza familiare in seguito a una condizione di un mosaicismo germinale per mutazione NIPBL in uno dei genitori. E' quindi indispensabile l'esecuzione di un'accurata e competente consulenza genetica in ogni famiglia con una persona affetta da CdLS.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: **"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"**.

## ***Criteria terapeutici***

### TERAPIE MEDICHE

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

#### Misure generali

Se l'accrescimento staturale-ponderale appare stentato, anche in riferimento alle curve specifiche per la patologia di base, può essere necessario, soprattutto durante i primi mesi-anni di vita, il ricorso temporaneo alla nutrizione enterale attraverso sondino naso-gastrico o attraverso PEG. Nell'età giovane-adulta è invece possibile l'insorgenza di sovrappeso per cui dovrà essere attivato un approccio dietetico mirato e promossa una adeguata attività fisica.

Una terapia farmacologica può essere instaurata nel caso del trattamento di alcune complicanze mediche (come il reflusso gastro-esofageo, le otiti e sinusiti ricorrenti e le crisi convulsive). In casi selezionati anche le problematiche comportamentali possono trarre beneficio dall'uso di farmaci specifici soprattutto a partire dall'età pre-adolescenziale.

Le categorie di farmaci prevalentemente utilizzate sono: ansiolitici, proserotoninergici, antidopaminergici, stabilizzatori dell'umore, antistaminici.

### INTERVENTI CHIRURGICI

Le malformazioni maggiori che possono essere presenti a carico dei vari organi (cuore, palato, genitali, arti superiori) possono richiedere un trattamento chirurgico. Anche il reflusso gastro-esofageo può non essere responsivo alla terapia farmacologica e quindi necessitare di una correzione chirurgica. Le cure dentali e molte valutazioni specialistiche (oculistica, ORL) possono necessitare di una sedazione profonda data la scarsa collaborazione del paziente. A questo riguardo si segnala che le persone con CdLS non hanno rischi anestesilogici generali aumentati. In relazione al grado di micrognatia possono però presentare maggiori difficoltà all'intubazione.

## ***Aspetti assistenziali***

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: **"Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"**.

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Età pediatrica

Alla diagnosi: screening clinico strumentale delle malformazioni maggiori e dei problemi funzionali associati.

L'elenco seguente riporta la prevalenza dei problemi malformativi in base ai dati della letteratura disponibili.

Tipo di malformazione maggiore	Percentuale di osservazione
- Cardiopatia congenita	Circa 25-30%
- Palatoschisi	10%
- Malformazione oculare	Descritta ma non definita
- Malformazione del sistema nervoso centrale (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

Di seguito sono segnalati gli accertamenti necessari per lo screening sopracitato:

Screening per le malformazioni maggiori associate

- Valutazione clinica (palato, genitali esterni, estremità)
- Valutazione cardiologica con ecocardiografia
- Ecografia addominale
- Ecografia cerebrale/risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale
- Rx arti superiori
- Rx digerente

Screening per i problemi funzionali associati

- Valutazione oculistica
- Valutazione neuropsichiatrica infantile (eventuale elettroencefalogramma - EEG)
- Valutazione otorinolaringoiatrica (ORL)
- Audiometria/potenziali evocati uditivi/impedenzometria

Follow-up età pediatrica

I bambini affetti da CdLS mostrano un andamento auxologico specifico ben definito dalle curve di crescita disponibili per i pazienti affetti da questa condizione. Tali curve devono quindi essere rigorosamente utilizzate per il monitoraggio dell'accrescimento staturale-ponderale. Gli stessi pazienti con 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. A volte può essere difficile riconoscere questa complicanza perché nei bambini con CdLS questo disturbo può non associarsi alla sintomatologia classica (vomito, rigurgito, scarso accrescimento) ma esprimersi con una sintomatologia atipica (agitazione notturna, infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree, iperattività, auto-aggressività). Nel sospetto di RGE deve quindi essere eseguita Ph-metria ed eventuale esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per poter documentare e monitorare nel tempo i segni della malattia da reflusso. La presenza di RGE può essere complicata, in età giovane-adulta, dalla precoce comparsa di metaplasia della mucosa (esofago di Barrett) nel 10% circa dei casi; l'età media di comparsa di esofago di Barrett nei pazienti CdLS sembra essere significativamente più precoce (19-36 anni) rispetto alla

popolazione generale. La metaplasia intestinale potrebbe essere causata dalla presenza di un RGE silente prolungato nel tempo, da un inadeguato trattamento del RGE stesso oltre che essere espressione di una tendenza all'invecchiamento precoce di questi pazienti. Deve inoltre sempre essere effettuato un esame radiografico del tratto digestivo per escludere la presenza di malrotazione intestinale; il volvolo intestinale conseguente a malrotazione rappresenta infatti una delle cause di morte più frequente delle persone con CdLS dopo il secondo anno di vita. Infine nei pazienti giovani adulti può essere presente stipsi.

Altre complicanze frequenti riguardano:

- la vista: blefariti croniche e grave miopia che può complicarsi con distacco di retina.
- 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 media effusiva. Ciò assume un grande rilievo ricordando che i soggetti CdLS presentano un'elettiva compromissione delle competenze espressive verbali; la presenza di un deficit uditivo potrebbe solo peggiorare la situazione.
- 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 e disturbi funzionali a carico della colonna (scoliosi, cifosi). Problemi possono insorgere anche a livello dell'articolazione coxo-femorale che, se trascurati, possono determinare dolore e difficoltà nella deambulazione. Nell'età giovane-adulta è inoltre segnalata la presenza di osteoporosi.
- crisi convulsive: segnalate nel 20% dei casi, solitamente ben controllabili farmacologicamente.
- il sonno: le persone con CdLS mostrano infatti 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. Segnaliamo invece che non sono riportate anomalie dello sviluppo puberale né della fertilità in questi soggetti. Per questo motivo è necessario porre particolare attenzione alla possibile dismenorrea utilizzando idonei trattamenti farmacologici e considerare la possibilità di un controllo della fertilità nel sesso femminile in età giovane adulta.

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. La periodicità dei controlli clinici ed il protocollo di follow-up assistenziale sono sintetizzati di seguito. La valutazione di ulteriori specialisti quali il chirurgo plastico, il chirurgo pediatra ed il nefrologo pediatra saranno inserite in caso di necessità clinica (presenza di palatoschisi, criptorchidismo e/o anomalia strutturale/funzionale di reni/vie urinarie).

#### Periodicità dei controlli

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

NOTA: lo schema sopracitato 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 a sospetti clinici.

Di seguito riportiamo invece il protocollo di follow-up da eseguire annualmente nei bambini di età inferiore ai 6 anni e ogni 2-3 anni successivamente.

Almeno una volta all'anno (entro i 6 anni), ogni 2-3 anni (dopo i 16 anni):

- valutazione pediatrica generale
- valutazione auxologia
- valutazione neuropsichiatrica infantile (almeno annuale anche dopo i 6 anni)
- valutazione gastroenterologica pediatrica +/- chirurgica pediatrica in caso di posizionamento di gastrostomia
- valutazione cardiologica (ogni 3-4 anni se assenza di cardiopatia congenita)
- valutazione oculistica
- valutazione odontoiatrica
- valutazione ortopedica
- esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, reticolociti, sideremia, transferrinemia, ferritinemia, funzionalità renale, metabolismo fosfo/calcico, esami nutrizionali - soprattutto nei primi anni di vita -, esame urine, ricerca sangue occulto fecale)

#### Follow-up età 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 ad ingrigirsi assai più precocemente. Sempre in riferimento ai tratti del viso va ricordato che l'evoluzione della fisionomia di questi pazienti può portare, in coloro in cui il fenotipo è più lieve, a serie difficoltà nel riconoscimento gestaltico.

Sul piano auxologico si mantiene anche in età adulta la bassa statura tipica dell'età pediatrica. Sul piano ponderale invece si può assistere sia ad una evoluzione verso il sovrappeso che, in una piccola ma significativa percentuale, a situazione di gravissima denutrizione.

La complicanza medica più importante è rappresentata dal reflusso gastro-esofageo (RGE) e dalla precoce comparsa di metaplasia della mucosa (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 in un recente lavoro specifico è risultata essere compresa tra 19 e 36 anni; ben più precoce quindi dell'età media della popolazione generale. Da ricordare il rischio di volvolo intestinale conseguente a malrotazione, che rappresenta una delle cause di morte più frequente delle persone con CdLS. I pazienti CdLS giovani adulti possono inoltre soffrire di stipsi.

Sul piano oculistico si assiste ad una progressiva riduzione della blefarite a fronte di una significativa incidenza di miopia grave con possibile conseguente distacco di retina.

A livello dell'apparato muscolo-scheletrico, oltre alle note malformazioni maggiori di base, è assai frequente il riscontro di displasia dell'anca, dismetria a carico degli arti inferiori, scoliosi e cifosi e comparsa di callosità; queste ultime possono essere responsabili di dolore, concausa di comportamento iperattivo. Altro riscontro significativo nell'età giovane adulta è quello dell'osteoporosi. Questa complicanza ha molte differenti concause quali il poco esercizio fisico, lo scarso introito alimentare di Calcio e vitamina D ed il frequente ipogonadismo; l'osteoporosi è un altro segno significativo di invecchiamento precoce di queste persone. Viene segnalato inoltre una significativa prevalenza di problematiche del sonno caratterizzate da frequenti risvegli notturni, spesso secondari a RGE silente, scarsa necessità di sonno (sino a 2-4 ore per notte) notevole capacità di resistenza a lunghi periodi senza dormire.

Anche in età giovane adulta alta è la prevalenza di ipoacusia sia neurosensoriale che trasmissiva.

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.

Ulteriore problematica di grande impegno assistenziale è rappresentata dal capitolo dei disturbi psichici e

comportamentali. L'auto/etero aggressività è assai frequente a partire dall'adolescenza sino attorno ai 20 anni; successivamente questi atteggiamenti tendono ad essere meno presenti mentre sembrano evidenziarsi disturbi ansiosi, ed ossessivo-compulsivi.

Le raccomandazioni assistenziali in ambito medico internistico sono riassunte in Appendice II.

#### Definizione del livello di gravità

Data la notevole variabilità di espressione clinica, la Tabella in Appendice III definisce uno score atto a stabilire il livello di gravità della condizione nel singolo paziente.

#### Follow-up neuropsichiatrico infantile e cognitivo

##### Premesse generali

Scopo della valutazione clinico funzionale in età evolutiva è di pervenire ad un inquadramento diagnostico funzionale che, attraverso l'individuazione delle aree di modificabilità nei diversi ambiti, permetta di impostare un progetto esistenziale, educativo e riabilitativo. Inoltre il progetto dovrà necessariamente contemplare anche l'analisi delle risorse e della compliance ambientale familiare ed extrafamiliare.

La formulazione del progetto esistenziale nelle sue diverse componenti richiede quindi elevata interdisciplinarietà e un costante raccordo-rete tra i centri ad alta specializzazione con i presidi territoriali socio-sanitari e scolastico-educativi. La gestione quotidiana infatti non può prescindere da una stretta integrazione socio-sanitaria in cui il bambino e la sua famiglia siano il centro della programmazione. Questa modalità, valida per ogni disabilità, diventa cruciale in quadri con compromissioni multiassiali e ad andamento cronico e deve in prospettiva essere estesa oltre i confini dell'età evolutiva sia in termini di assistenza sanitaria, che di sostegno alle famiglie, alla partecipazione e all'inserimento sociale. La problematica per la gestione dei quadri complessi in età adulta è attualmente da considerare una criticità.

#### Strumenti

La valutazione delle competenze in età evolutiva deve essere effettuata con strumenti standardizzati che presentino una sufficiente diffusione per permettere il confronto sia nel tempo (fondamentale per follow-up) che in contesti differenti.

E' quindi importante utilizzare strumenti obiettivi condivisi, con riferimenti nella letteratura internazionale, metodologicamente validati e rispondenti a criteri di scientificità.

A seguito vengono indicati a titolo esemplificativo i protocolli e le scale maggiormente diffusi e utilizzati al momento attuale in ambito internazionale. Comunque la scelta dello strumento (purché con le caratteristiche descritte) dovrebbe restare libera in base a decisioni organizzative, gestionali e cliniche nei diversi contesti operativi.

#### Valutazione psicometrica

La valutazione psicometrica delle capacità intellettive dovrà essere effettuata tenendo conto dell'età cronologica e della variabilità funzionale dei soggetti.

Le scale principalmente utilizzate sono le seguenti: Griffiths, Leiter, WPPSI III (o WPPSI) , WISC III (o WISC-r) Stanford-Binet

#### Valutazione logopedica e Comunicazione Aumentativa Alternativa

La valutazione logopedica verrà svolta compatibilmente con i livelli funzionali del bambino (livello cognitivo, assenza/presenza del linguaggio, problematiche comportamentali).

Strumenti utilizzati: scale standardizzate TPL , TVPL, Test Rustioni, etc...

Valutazione del comportamento: valutazione clinica e utilizzo di scale standardizzate: ABC ( Autistic Behavior Checklist); DBC (Developmental Behavior Checklist); CARS (Childhood Autism Rating Scale)

Valutazione funzionamento adattivo

Vineland Adaptive Behavior Scales, Psychoeducational Profile Revised (PEP-R)

Fascia d'età 0-1 anno:

- valutazione NPI (tappe dello sviluppo neuropsicomotorio)
- valutazione sviluppo (scale di sviluppo)
- valutazione socio-familiare (risorse sociali e gestione della diagnosi)

Indicazioni

- generali, di stimolazione ed anticipatorie
- trattamenti specifici fisioterapici (in rapporto alla gravità dello sviluppo neuromotorio)
- sostegno socio-familiare (per i casi in cui si coglie l'esigenza)

Fascia d'età 2-5 anni

- valutazione NPI (tappe dello sviluppo neuropsicomotorio)
- valutazione sviluppo e competenze cognitive: 0-3 anni (scala di sviluppo); 3-5 anni (valutazione psicometrica che tenga conto dei diversi livelli funzionali e dell'assenza/presenza del linguaggio). Utile una valutazione psicometrica ogni 2 anni per i casi più compromessi cognitivamente (medio-gravi); ogni anno per i soggetti con livello cognitivo medio-lieve.
- valutazione linguaggio (comprensione, espressione: fonologico, morfosintattico e pragmatica). Valutazione annuale sia per i soggetti con abilità funzionali medio-lievi che per quelli con competenze comunicative maggiormente compromesse; valutazione dei requisiti alla comunicazione aumentativa/alternativa (livello cognitivo moderato-profondo).
- valutazione delle competenze adattive: abilità quotidiane, abilità sociali e motorie (fini e grosso motorie).
- valutazione problematiche comportamentali: introversione/estroversione, autolesionismo, ritiro sociale (pattern autistico). Una valutazione ogni 18 mesi per i soggetti con livello cognitivo medio-lieve; una valutazione annuale per i soggetti maggiormente compromessi (grave-profondo);
- valutazione familiare: gestione delle problematiche educative, risorse sociali e familiari, organizzazione familiare (una valutazione ogni 30 mesi)
- valutazione progetto prescolastico: progetto educativo (educazione strutturata e metodologie di educazione speciale) per i soggetti con maggiore compromissione funzionale (ritardo mentale medio-grave). Una valutazione annuale; didattica speciale per i soggetti meno compromessi (medio lievi) una valutazione annuale (compilazione P.E.I.)

Indicazioni

- generali, di stimolazione ed anticipatorie
- trattamenti specifici: logopedia (linguaggio o sistema di comunicazione aumentativi); fisiokinesi (se indicato), psicomotricità (casi con livello intellettivo medio-lieve), educativi (acquisizione autonomia personale e sociale), neuropsicologici (se indicato)
- sostegno psicologico alla famiglia (parent training e/o counseling psicologico)
- indicazioni scolastiche ed integrazione ambientale

NOTA: ai 5-6 anni (valutazione per passaggio a scuola primaria): test standardizzati per livello, linguaggio; visita NPI; integrazione scolastica ai sensi della Legge 104/1992

Fascia d'età 6-12 anni

- valutazione NPI: annuale
- valutazione sviluppo e competenze cognitive
- scala standardizzata per livello almeno tre volte (6, 9, 11 anni) per soggetti con livello cognitivo medio-lieve, 2 volte (7 -11 anni) per i soggetti con livello cognitivo medio-grave

- valutazione linguaggio (comprensione, espressione: fonologico, morfosintattico e pragmatica). Valutazione ogni 2 anni sia per i soggetti con livello cognitivo medio-lieve che per i soggetti con livello cognitivo medio-grave
- competenze neuropsicologiche: valutazione per aspetti spaziali, costruttivi e grafici, attenzione, competenze esecutive. Test standardizzati ogni 2 anni per i soggetti con livello cognitivo in norma o con ritardo lieve
- valutazione comorbidità psicopatologica e profilo comportamentale (ogni 2 anni): introversione/estroversione, disturbo della condotta, disturbo ansioso (DOC, ansia generalizzata, autolesionismo)
- valutazione competenze adattive: abilità personali, comunitarie e sociali (valutazione ogni 2 anni)
- apprendimento formalizzato: valutazione clinica (eventuali prove standardizzate) annuale
- progetto scolastico: monitoraggio ed incontri regolari (come da legge 104/1992)
- valutazione familiare: gestione delle problematiche educative, risorse sociali e familiari, organizzazione familiare (una valutazione ogni 2 anni)
- valutazione fisiatrica (ipertono distale, scoliosi, protesi e/o ausili)

#### Indicazioni

- gestione intervento farmacologico (se indicato)
- area comunicazione: stimolazione funzionale delle abilità mio-funzionali del distretto orofacciale, miglioramento delle capacità fono-articolatorie, potenziamento della comunicazione aumentativa/alternativa con predisposizione di tabelle cartacee o informatizzate
- progetto educativo (autonomie sociali, personali e comunitarie)
- counseling familiare: parent training e/o counseling psicologico (se richiesto).
- progetto scolastico (indicazioni per apprendimenti formalizzati ed integrazione)
- indicazioni integrazione ambientale

#### Fascia d'età 13-18 anni

- valutazione NPI: orientativamente biennale (almeno ai 14 anni e ai 17-18 anni), comorbidità psichiatrica, progetto esistenziale
- valutazione sviluppo e competenze cognitive: scala standardizzata per livello almeno ai 17-18 anni (per i soggetti con livello cognitivo medio-lieve)
- apprendimento formalizzato: valutazione delle competenze adattive e lavorative (eventuali prove standardizzate); valutazione ogni 2 anni
- valutazione psicologica individuale per i soggetti con livello cognitivo nella norma o con lieve ritardo mentale (valutazione ogni 2 anni)
- valutazione delle dinamiche familiari: organizzazione e risorse familiari e accompagnamento alle autonomie, gestione delle problematiche educative e/o psicopatologiche

#### Indicazioni

- gestione delle problematiche psichiatriche (monitoraggio delle terapie farmacologiche)
- progetti educativi finalizzati all'autonomia personale, sociale e lavorativa (attività occupazionali, attività educative, attività ricreative di socializzazione)
- se indicato (ogni 2 anni), sostegno psicologico individuale per i soggetti con livello cognitivo nella norma o ritardo mentale lieve
- se indicato (ogni 2 anni), sostegno psicologico alla famiglia

#### Fascia d'età >18 anni

- valutazione neuropsichiatrica/psichiatrica: ogni 3-4 anni per assetto neurologico/psichiatrico
- valutazione competenze adattive e lavorative e profilo comportamentale
- valutazione sviluppo e competenze cognitive: scala standardizzata per livello. Ogni 4-5 anni (prima se

sospetto deterioramento), per soggetti con sviluppo cognitivo medio-lieve

- percorso formativo/lavorativo/esistenziale: monitoraggio ogni 4-5 anni

Indicazioni

- gestione delle problematiche psichiatriche (monitoraggio delle terapie farmacologiche)

- progetti educativi finalizzati all'autonomia personale, sociale e lavorativa (attività occupazionali, attività educative, attività ricreative di socializzazione)

- indicazioni integrazione ambientale ed extralavorativa

Transizione dall'età pediatrica all'età adulta

La transizione dovrà essere favorita sia a livello di assistenza territoriale (medicina di famiglia, strutture di presa in carico NPI) che di Presidio di riferimento.

Anche a seconda del livello funzionale della persona con CdLS il percorso di transizione dovrà essere attivato a partire dai 16-18 anni da parte di chi ha in quel momento in carico il paziente stesso.

Il percorso dovrà essere totalmente condiviso con la famiglia

Il Presidio e/o il referente territoriale del paziente manterrà un rapporto di cura con il paziente e la sua famiglia fino a che le strutture/figure professionali dell'età adulta non siano state identificate e non sia stata verificata la loro reale possibilità di presa in carico.

In Appendice IV è proposto uno schema riassuntivo, per fasce di età, delle valutazioni previste.

Elenco degli specialisti da coinvolgere

Figure professionali coinvolte nel team multidisciplinare, in misura differente nelle varie fasce di età e in rapporto ai diversi livelli funzionali:

Neuropsichiatra infantile (NPI)

Psicologo

Pedagogista (programmazione didattico-educativa e formazione-inserimento lavorativo)

Terapisti della riabilitazione (logopedista, fisioterapista e neuropsicomotricista)

Educatori

Insegnanti di ruolo e di sostegno (didattica specializzata)

Psichiatra

Fisiatra

Assistente sociale

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

***Dati anamnestici e di base***

---

Mutazione gene NIPBL	si	no
Mutazione gene SMC1	si	no
Anomalia cromosomica causante delezione o interruzione funzionale di uno dei 2 geni sopracitati (NIPBL o SMC1)	si	no
Diagnosi clinica con positività ad algoritmo criteri diagnostici	si	no

---

## Appendice I

CRITERI DIAGNOSTICI (da Kline et al., 2007)

<b>CATEGORIE OGGETTO DI ANALISI</b>	<b>N°</b>	<b>CRITERI PRINCIPALI</b>	<b>CON</b>	<b>CRITERI SECONDARI</b>
1) Volto	/	- sinofria (sopracciglia arcuate e sottili)	e > = 3 di	- ciglia lunghe - naso corto, narici anteverse - filtro lungo e prominente - radice nasale ampia o depressa - mento piccolo o squadrato - labbra sottili, commessure labiali rivolte in basso - palato ogivale - denti spaziati o oligontia
2) Crescita	> = 2 di	- peso sotto il 5° percentile per l'età - altezza o lunghezza sotto il 5° percentile per l'età - OFC (circonferenza cranica) sotto il 2° percentile per l'età	/	/
3) Sviluppo psico- intellettivo	> = 1 di	- ritardo di sviluppo o ritardo mentale - difficoltà di apprendimento	/	/
4) Comportamento	> = 2 di	- deficit da attenzione eventualmente associato ad iperattività - comportamento ossessivo- compulsivo - ansia Aggressività Comportamento autolesionista Estrema timidezza Comportamento simil-autistico	/	/
5) Muscolo- scheletrico	oppure:	- difetti in riduzione con assenza degli avambracci - mani e/o piedi piccoli (sotto il 3° percentile) o oligodattilia - nessuna delle precedenti	soltanto e > = 2 di e > = 3 di	- clinodattilia del 5° dito - solco palmare unico - dislocazione della testa del radio / estensione anormale del gomito - 1° metacarpo corto - calli

<b>CATEGORIE OGGETTO DI ANALISI</b>	<b>N°</b>	<b>CRITERI PRINCIPALI</b>	<b>CON</b>	<b>CRITERI SECONDARI</b>
				- sindattilia parziale del 2°, 3° dito dei piedi - scoliosi - pectus excavatum - lussazione o displasia dell'anca
6) Neurosensoriale /Cute	> = 3 di	- ptosi palpebrale - malformazione dei dotti lacrimali e/o blefarite - miopia > = - 6 diottrie - malformazioni maggiori dell'occhio o pigmentazione peripapillare - sordità o ipoacusia - convulsioni - cute marmorata - irsutismo generalizzato - capezzoli e/o ombelico piccoli	/	/
7) Altri apparati principali	> = 3 di	- malformazione/ malrotazione gastrointestinale - ernia diaframmatica - malattia da reflusso gastroesofageo - palatoschisi o schisi submucosa del palato - difetti cardiaci congeniti - micropene - ipospadia - criptorchidismo - malformazioni renali o del tratto urinario	/	/

Diagnosi:

1) Mutazione positiva al test genetico per la CdLS; o 2) Caratteristiche facciali e la positività di due delle categorie tra crescita, sviluppo e comportamento; o 3) Caratteristiche facciali e positività di una dalle categorie tra crescita, sviluppo e comportamento e due dalle altre categorie.

NOTA - Esempi di utilizzo della tabella:

1) Sinofria e tre delle caratteristiche facciali, crescita normale, difficoltà di apprendimento, reflusso gastroesofageo, criptorchidismo e palatoschisi submucosa sono diagnostici.

2) Sinofria e tre delle caratteristiche facciali, ritardo mentale, mani e piedi piccoli, calli e scoliosi sono diagnostici.

3) Sinofria e due delle caratteristiche facciali, bassa statura e ritardo mentale non sono elementi sufficienti per fare diagnosi.

## **Appendice II**

---

### RACCOMANDAZIONI ASSISTENZIALI IN AMBITO MEDICO INTERNISTICO

<b>APPARATO/ORGANO INTERESSATO</b>	<b>RACCOMANDAZIONE</b>
Apparato gastro-intestinale Approfondimento per RGE silente/esofago di Barret	Esecuzione di Rx digerente se mai eseguito
Occhi	Controllo ogni 6-12 mesi
Denti	Controllo ogni 6 mesi
Apparato genitale femminile	PAP test ogni 2 anni; pillola anticoncezionale per regolarizzazione delle mestruazioni
Apparato uditivo/seni paranasali	Valutazione se mai effettuata e follow-up in caso di sintomi
Cuore/reni	Valutazione strumentale se mai effettuata e follow-up se patologia specifica

## Appendice III

### DEFINIZIONE DEL LIVELLO DI GRAVITA'

	<b>1 PUNTO</b>	<b>3 PUNTI</b>	<b>5 PUNTI</b>
Peso alla nascita	> 2500 g	2000-2500 g	< 2000 g
Accrescimento post natale	> 75 % curve CdLS	25-75 % curve CdLS	< 25% curve CdLS
Posizione seduta	<9 mesi	Tra 9 e 20 mesi	> 20 mesi
Primi passi	< 18 mesi	Tra 18-42 mesi	> 42 mesi
Prime parole	< 24 mesi	Tra 24 e 48 mesi	> 48 mesi
N. di malformazioni maggiori	0-1	2-3	> 3
Presenza di difetto in riduzione degli arti superiori	Nessun difetto	Difetto parziale (più di 2 dita presenti)	Difetto severo (meno di 2 dita presenti)
Ipoacusia	Assente	Lieve	Moderata-grave

Punteggio > 22 = fenotipo grave

Punteggio tra 15 e 22 = fenotipo moderato

Punteggio < 15 = fenotipo lieve

## Appendice IV

### VALUTAZIONI SPECIALISTICHE PER FASCE DI ETÀ

<b>VALUTAZIONI</b>	<b>0-1 ANNO</b>	<b>2-5 ANNI</b>	<b>6-12 ANNI</b>	<b>13-18 ANNI</b>	<b>&gt; 18 ANNI</b>
Assetto neurologico/fisiatrico	X	X	X	X	X
Valutazione del linguaggio	X	X	X	X	X
Competenze neuropsicologiche (visuo-costruttivo, attenzione, ...)		X	X	X	(X)
Cognitivo generale	(X)	X	X	X	(X)
Comportamento		X	X	X	X
Adattivo/autonomie		(X)	X	X	X
Apprendimento formalizzato			X	X	(X)
Progetto formativo, lavorativo, esistenziale (vocational)		X	X	X	(X)
Compliance familiare	X	X	X	X	X

## ***Bibliografia essenziale***

---

Oliosio G, Passarini A, Atzeri F, Milani D, Cereda A, Cerutti M, et al. Clinical problems and everyday abilities of a group of Italian adolescent and young adults with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(11): 2532-7.

Kline AD, Grados M, Sponseller P, Howard PL, Blagowidow N, Schoedel C, et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007 Aug; 15145C: 248-260.

Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliewer M, Jackson LG, FitzPatrick DR, et al. Cornelia de Lange Syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:1287-1296.

Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007 Mar; 80(3): 485-494.

Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 2006; 5: 528-30.

Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A, et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 610-23.

Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. De Lange Syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993; 47: 940-946.

*Il presente documento è stato sviluppato nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n.VII-9459 del 20/05/2009*

**Contenuti aggiornati a Dicembre 2010**  
**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*  
*"Composizione del gruppo di lavoro"*

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)  
Telefono: 035-4535304 - Fax: 035-4535373*

*Stampato il: 25/09/2012*



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*