

Questo contributo è curato da SIMGePeD

La sindrome di Cornelia de Lange

Anna Cereda e Angelo Selicorni

Ambulatorio di Genetica Clinica, I Clinica Pediatrica IRCCS Fondazione Policlinico, Milano

Presentazione della rubrica *La sindrome del mese*

La genetica clinica pediatrica, nelle sue due componenti principali della dismorfologia clinica e delle malattie metaboliche ereditarie, ha registrato negli ultimi decenni enormi progressi, certamente attribuibili alle grandi conquiste delle scienze genetiche, ma anche dovuti al contributo che in particolare alcuni pediatri hanno fornito alla definizione clinica di quadri sindromici e alla messa a punto di terapie innovative.

Fino a pochi anni fa la dismorfologia clinica era considerata la Cenerentola della genetica clinica e i suoi cultori venivano spesso paragonati ad appassionati "collezionisti" di pazienti insoliti, con l'hobby della nosografia basata su sottili criteri clinici.

Lo scenario è completamente cambiato da quando è stato possibile identificare le basi genetiche e molecolari di molte sindromi malformative. Questo ha consentito in primo luogo di conoscere meglio i meccanismi fisiologici dello sviluppo embrionale e fetale, la cui alterazione su base genetica porta al quadro patologico. Si è poi realizzata un'immediata ricaduta di queste nuove conoscenze sulla consulenza genetica alla famiglia e sulla possibilità di aiutarla nelle sue scelte riproduttive. In particolare per le malattie metaboliche ereditarie, le nuove conquiste della biologia e della tecnologia in campo genetico hanno permesso lo sviluppo di terapie innovative per malattie prima considerate incurabili. Basti pensare a come l'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva nell'approccio al bambino con alcune malattie da accumulo lisosomiale abbia rivoluzionato la presa in carico di questi pazienti e migliorato la loro qualità di vita, aumentandone la speranza di sopravvivenza.

Nell'assistenza al bambino con patologia genetico-metabolica il ruolo del pediatra è centrale per due ordini di motivi. Anzitutto perché al pediatra per primo è offerta l'opportunità di sospettare una sindrome genetica o una malattia metabolica e di avviare quindi l'iter diagnostico, con l'aiuto dello specialista che potrà portare alla definizione corretta del caso. Ma soprattutto, perché il pediatra di famiglia rappresenta il fulcro della presa in carico del bambino con malattie genetico-metaboliche e il gestore intelligente e competente dei rapporti con il centro di riferimento specialistico da un lato e con i servizi socio-sanitari del territorio in cui il paziente risiede dall'altro.

La Società Italiana delle Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite (SIMGePeD) - che ho l'onore di presiedere - in stretta collaborazione con la Società Italiana di Pediatria e le altre società scientifiche pediatriche affiliate si è posta l'obiettivo di promuovere la definizione e l'implementazione di un modello assistenziale per pazienti con malattie rare di origine genetica, associate a disabilità complesse.

Per questo motivo la SIMGePeD è molto grata al Direttore e al Comitato di redazione di Area Pediatrica, per la sensibilità dimostrata nel cogliere la valenza formativa di una rubrica di aggiornamento sulle malattie rare pediatriche, nella cui assistenza il pediatra di famiglia e il pediatra ospedaliero sono sempre più coinvolti. La speranza è che questa rubrica, anche con il consiglio dei lettori, possa rappresentare un utile strumento di consultazione a cui fare riferimento nella pratica quotidiana.

Generoso Andria

Presidente SIMGePeD, Ordinario di Pediatria, Università Federico II di Napoli

La sindrome di Cornelia de Lange, 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, mani e piedi piccoli, irsutismo e, in un terzo circa dei soggetti, difetti in riduzione degli arti.

L'incidenza esatta della sindrome non è chiara in quanto i dati pubblicati in letteratura non sono concordi: si segnalano infatti tassi di incidenza compresi tra 1/10.000 nati, nei lavori più datati, e 1/20.000-1/40.000 nati, nei lavori più recenti.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Tratti somatici

I tratti del volto delle persone affette sono fortemente caratteristici e rappresentano uno dei criteri diagnostici più importati (**figura 1 e 2**): l'impianto dei capelli è basso a livello della fronte, con presenza di peluria frontale; le sopracciglia hanno una conformazione arcuata e tendono a unirsi sulla linea mediana (sinofria); le ciglia sono lunghe e folte; la punta del naso ha una forma triangolare e il filtro è lungo e liscio; le labbra sono sottili con commessure labiali rivolte verso il basso; il mento può essere piccolo.

I tratti descritti sono variamente presenti in tutte le



Figura 1 - Tratti somatici tipici della sindrome in un neonato.

epoche della vita (dal neonato al giovane adulto). È molto frequente anche la presenza di ipertricosi, soprattutto a livello degli avambracci e della regione lombo-sacrale (**figura 3**), manifestazione che nei casi più conclamati rappresenta un problema estetico di grande rilievo. Le mani e i piedi sono solitamente piccoli con impianto prossimale del pollice e clinodattilia del quinto dito (**figura 4**). È spesso presente un'ipoplasia del capitello radiale prossimale che rende impossibile la flessione-estensione completa del gomito e la pronosupinazione completa dell'avambraccio. A livello cutaneo è inoltre comune il riscontro di *cutis marmorata* e iposviluppo delle areole mammarie e dell'ombelico. La voce dei soggetti con sindrome di Cornelia de Lange è classicamente di bassa tonalità.

Dati auxologici

È possibile osservare già in epoca prenatale un ritardo di accrescimento, che si traduce in valori medi dei parametri auxologici neonatali al di sotto dei limiti di normalità e che resta una caratteristica costante anche dell'epoca postnatale. Anche la circonferenza cranica presenta valori al di sotto dei valori di normalità. Dal 1993 sono disponibili curve di crescita specifiche per peso, altezza e circonferenza cranica per i soggetti affetti da questa sindrome (www.corneliadelange.org), che rappresentano uno strumento indispensabile al pediatra al fine di seguirne in mo-



Figura 2 - Tratti somatici tipici della sindrome in età pediatrica.



Figura 3 - Modico irsutismo nella parte alta della schiena e in regione lombosacrale.



Figura 4 - Malformazione della mano tipica della sindrome.

do adeguato l'accrescimento.

Il ritardo di accrescimento ha certamente origine multifattoriale ed è secondario sia alla caratteristica genetica di base che alle difficoltà nella suzione e nella deglutizione frequentemente osservabili nei primi mesi di vita dei neonati affetti. Sebbene queste difficoltà siano transitorie e tutti i bambini acquisiscono nelle età successive la capacità di alimentarsi regolarmente per via orale, per alcuni pazienti può essere necessario il ricorso alla nutrizione enterale (tramite sondino naso-gastrico o tramite gastrostomia). Fino a oggi non sono stati invece dimostrati deficit ormonali alla base del difetto di crescita di questi bambini.

Sviluppo psicomotorio

Sviluppo psicomotorio e intellettuale sono costantemente rallentati. 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 sindrome di Cornelia de Lange (www.corneliadelange.org). L'entità del ritardo è variabile, sebbene solitamente sia nel range del ritardo medio/medio-grave. L'aumento delle conoscenze sulla sindrome ha permesso di dimostrare l'esistenza di una quota di pazienti (pari al 20% circa) che presentano un miglior outcome fun-

zionale, con sviluppo cognitivo *borderline* o solo lievemente ritardato.

Una caratteristica tipica di questi soggetti è l'importante compromissione delle capacità espressive verbali, mentre la capacità di comprensione risulta meno compromessa. Secondo una ricerca americana, il 25-30% dei pazienti non sviluppa alcuna comunicazione verbale (*non talkers*) mentre il 20-25% la acquisisce in modo limitato e con estremo ritardo (*limited talkers*). Ben si comprende come sia quindi fondamentale fornire a questi bambini dei canali di comunicazione alternativa a quella verbale (utilizzando per esempio la Comunicazione Aumentativa Alternativa).

Sempre sul piano comportamentale sono segnalate scarsa capacità di attenzione/concentrazione e iperattività; è inoltre descritta la possibile presenza di comportamenti auto- ed etero-aggressivi soprattutto a partire dall'adolescenza. La frequenza e la gravità di queste problematiche sembra presentare una correlazione positiva con la gravità del ritardo mentale. È importante, però, ricordare che è sempre necessario escludere che il disturbo comportamentale sia la conseguenza della presenza di dolore relativo a complicanze mediche (esofagite, otite, patologia dentale, dolore a carico delle anche) misconosciute e non trattate a causa della difficoltà di espressione verbale. È stata infine segnalata nei soggetti giovani-



Figura 5 - Malformazione maggiore della mano.

adulti l'insorgenza di disturbi ansiosi e ossessivo-compulsivi.

Malformazioni maggiori

Nonostante la presenza di malformazioni maggiori non costituisca un criterio diagnostico dirimente, la loro osservazione non è infrequente. Ogni organo e apparato può essere colpito.

Circa un terzo dei soggetti presenta malformazioni a carico delle estremità superiori; lo spettro di questo tipo di anomalie è molto ampio, andando da difetti trasversi a oligodattile anche molto severe che coinvolgono prevalentemente i raggi di derivazione ulnare (figura 5) con compromissione funzionale molto importante.

Tabella I Prevalenza delle malformazioni

Tipo di malformazione maggiore	Percentuale di osservazione
■ Cardiopatia 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

La **tabella I** riporta la prevalenza dei difetti malformativi in base ai dati della letteratura disponibili.

A differenza che in altri quadri sindromici, nella sindrome di Cornelia de Lange non vi è correlazione specifica con la tipologia delle malformazioni.

CRITERI DIAGNOSTICI

La sindrome è caratterizzata da 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% ha mutazioni nel gene SMC1L1 (localizzato invece sul braccio corto del cromosoma X). Un terzo gene (SMC3) è stato descritto come correlato alla sindrome in un solo paziente. Tutti questi geni codificano per proteine appartenenti al gruppo delle coesine/aderine cromosomiche. Nei pazienti che risultano negativi a questi test genetici è certamente utile proporre l'esecuzione di *array*-CGH (figura 6).

La diagnosi è quindi primariamente clinica.

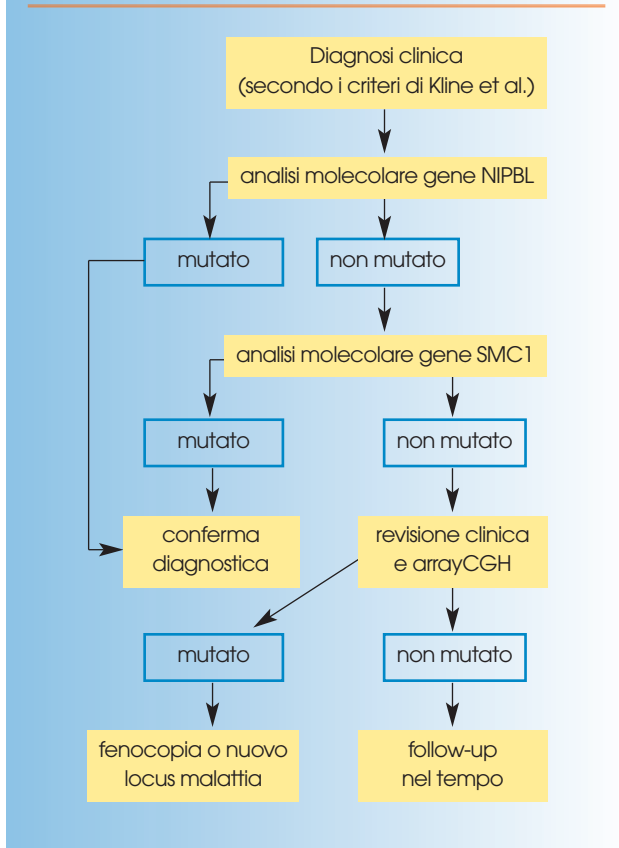
Vista la notevole variabilità di espressione della sindrome in alcuni pazienti la diagnosi può essere posta sin dalla nascita, mentre in altri il sospetto diagnostico può insorgere più tardi, in età pediatrica o addirittura in età adulta.

A partire dagli anni Novanta sono stati infatti segnalati casi di pazienti con impatto clinico meno severo rispetto ai casi classici e caratterizzati da prognosi intellettiva grave descritti fino ad allora. Nel 1993 Van Allen e collaboratori hanno proposto l'esistenza di un fenotipo classico e di un fenotipo lieve. Le ulteriori osservazioni che si sono ripetute nel corso degli anni hanno portato a considerare la variabilità clinica dei soggetti con sindrome di Cornelia de Lange come un *continuum* fenotipico. In termini generali la prevalenza del fenotipo lieve è ormai ritenuta essere pari al 20% circa del totale dei pazienti.

Nel 2007 Kline e collaboratori hanno proposto un algoritmo per supportare il sospetto diagnostico su base clinica e scegliere in modo più accurato chi sottoporre ai test genetici (tabella II).

La diagnosi è considerata corretta se il criterio *facies*

Figura 6 Flow chart diagnostica



è positivo in aggiunta alla positività di due criteri tra quelli relativi all'accrescimento, allo sviluppo e al comportamento oppure di un criterio tra questi tre e di due tra gli altri criteri sistemici.

Nella **tabella III** sono invece riportati gli accertamenti e le valutazioni specialistiche necessari per completare la diagnosi.

CONSULENZA GENETICA E DIAGNOSI PRENATALE

Nella maggioranza dei casi un bambino con sindrome di Cornelia de Lange nasce da una coppia di genitori sani. Per queste famiglie il rischio di ricorrenza è basso e stimato inferiore all'1%. Devono però essere escluse due situazioni che possono determinare un aumento del rischio riproduttivo:

- uno dei genitori è affetto dalla sindrome in forma sfumata;
- il bambino presenta una mutazione del gene

SMC1L1 di cui la madre è portatrice eterozigote (sana).

Queste situazioni sono oggi ben definibili su base clinica e molecolare.

Esiste poi la possibilità che uno dei genitori, peraltro sano, presenti un mosaicismo germinale, vale a dire due diverse popolazioni cellulari a livello delle gonadi, una ad assetto genetico normale e una con mutazione del gene NIPBL.

È quindi indispensabile l'esecuzione di un'accurata consulenza genetica nelle famiglie dei pazienti.

La diagnosi prenatale è abbastanza complessa. In caso di familiarità nota e rischio di ricorrenza aumentato è possibile effettuare una ricerca della mutazione specifica presente nella famiglia su DNA fetale ottenuto da prelievo di villi coriali o amniociti.

In una gravidanza non a rischio, invece, possono essere presenti alcuni indicatori ecografici aspecifici (ritardo di crescita intrauterino) o più specifici (difetto in riduzione degli arti soprattutto per i segmenti di derivazione ulnare, tratti somatici anomali, ernia diaframmatica), che possono eventualmente far sorgere il sospetto clinico.

Sul piano biochimico, in un lavoro retrospettivo è stato segnalato il riscontro di una riduzione della concentrazione di PAPP-A serica nel primo trimestre in donne che avevano poi dato alla luce un bambino con sindrome di Cornelia de Lange classica, ma tale dato non è stato replicato in studi prospettici.

COMPLICANZE MEDICHE

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

La complicanza più frequente è il **reflusso gastroesofageo**, che interessa il 70-90% dei soggetti. È opportuno ricordare che 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). La presenza di reflusso gastroesofageo è complicata in età giovane-adulta dalla comparsa di metaplasia della mucosa esofagea (**esofago di**

Tabella II Approccio diagnostico in base ai criteri clinici di Kline (2007)

Dato clinico		Criterio di positività maggiore	Criterio di positività minore
■ Facies		- Sinofria (sopracciglia, arcuate, fini)	+ 3 o più fra: - Ciglia lunghe - Naso piccolo con narici anteverse - Filtro lungo prominente - Radice nasale larga o depressa - Mento piccolo o squadrato - Labbra sottili, commessure labiali rivolte in basso - Palato ogivale - Denti spaziati/oligodontia
■ Crescita	2 o più fra:	- Peso <3% per età - Lunghezza o altezza <3% per età - Circonferenza cranica <3% per età	
■ Sviluppo	1 o più fra:	- Ritardo di sviluppo/ritardo mentale - Difficoltà di apprendimento	
■ Comportamento	2 o più fra:	- ADHD associato o meno a iperattività - Comportamento ossessivo compulsivo - Ansia - Aggressività - Atteggiamento autolesionista - Tratti autistici - Estrema timidezza/ evitamento	
■ Sistema muscolo-scheletrico	Da solo	- Difetto in riduzione degli arti - Mani e piedi piccoli	+ 2 o più fra: - Clinodattilia del V dito - Dermatoglifi anomali
		- Nessuno tra quanto segnalato	3 o più fra: - Anomalie di prono-supinazione del gomito - I metacarpo corto/ impianto prossimale del pollice - Callosità - Sindattilia parziale II-III dito dei piedi - Scoliosi - Pectus excavatum - Displasia/lussazione anca
■ Cute/ Sistema neurosensoriale	3 o più fra:	- Ptosi - Blefariti/ malformazione dotti lacrimali - Miopia >-6 - Malformazione maggiore oculare o pigmentazione peripapillare - Ipoacusia neurosensoriale - Epilessia - Irsutismo - Cutis marmorata	
■ Altri sistemi maggiori	3 o più di:	- Malformazione gastro-intestinale/ malrotazione intestinale - Ernia diaframmatica - Reflusso gastro-esofageo - Palatoschisi o schisi sottomucosa - Cardiopatia congenita - Micropene - Ipospadias - Criptorchidismo - Malformazione sistema urinario	

Tabella III Indagini diagnostiche

Screening per le malformazioni maggiori associate	Screening per i problemi funzionali associati	Test genetici
<ul style="list-style-type: none"> ■ Valutazione clinica (palato, genitali esterni, estremità) ■ Valutazione cardiologica con ecocardiografia ■ Ecografia addominale ■ Ecografia cerebrale/RMN cerebrale 	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione oculistica Valutazione neuropsichiatrica infantile (eventuale EEG) Valutazione ORL Audiometria/potenziali evocati uditivi/impedenzometria 	<ul style="list-style-type: none"> Cariotipo standard Analisi molecolare NIPBL Analisi molecolare SMC1 Array-CGH
<ul style="list-style-type: none"> ■ Rx arti superiori ■ Rx digerente (esclusione di malrotazione intestinale) 		

Barret) nel 10% circa dei casi, ma nei pazienti con sindrome di Cornelia de Lange l'età media di comparsa di esofago di Barrett sembra essere significativamente più precoce (19-36 anni) che nella popolazione generale.

Va inoltre esclusa tramite esame radiografico del tratto digestivo la presenza di una **malrotazione intestinale**, poiché in questi soggetti il volvolo intestinale conseguente a malrotazione rappresenta una delle cause di morte più frequente dopo il secondo anno di vita.

Infine, nei giovani adulti può essere presente **stipsi**.

Altre complicanze frequenti riguardano:

- la vista, con **blefariti** croniche e **miopia** grave (che può complicarsi con distacco di retina);
- l'apparato uditivo, con presenza di ipoacusia neurosensoriale nel 20% dei casi o, molto più spesso, di **ipoacusia trasmissiva** legata a otite media effusiva;
- i seni paranasali, con aumentata incidenza di **sinusiti** e **poliposi**;
- i denti, con presenza di **malocclusione**, **malposizione dentale**, **carie** multiple da scarsa igiene orale;
- l'apparato scheletrico, con sviluppo nel tempo di un certo grado di **ipertono agli arti inferiori**, di **disturbi funzionali a carico della colonna** (scoliosi, cifosi) o a livello dell'**articolazione coxo-femorale** (che, se trascurati, possono determinare dolore e difficoltà nella deambulazione) e di **osteoporosi** in età giovane-adulta;
- il sistema nervoso centrale, con **crisi convulsive** nel 20% dei casi (solitamente ben controllabili farmaco-

logicamente) e **anomalie del sonno** (frequenti risvegli notturni, che possono anche essere secondari a un reflusso gastro-esofageo silente, scarsa necessità di sonno e notevole capacità di resistenza a lunghi periodi senza dormire);

- il peso corporeo, con **soprappeso** in età adolescenziale (benché siano segnalati anche casi, meno frequenti, di grave malnutrizione).

Molte di queste complicanze possono essere causa o concausa di disturbi comportamentali, soprattutto se non diagnosticate e trattate adeguatamente, in quanto responsabili di **dolore cronico misconosciuto**. Al contrario, non sono segnalate 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 affetti da sindrome di Cornelia de Lange possono essere sottoposti a tutte le vaccinazioni normalmente prescritte ai bambini della popolazione

Associazioni di genitori

- Associazione Italiana di Volontariato Sindrome di Cornelia de Lange
www.corneliadelange.org
- Federazione Mondiale delle Associazioni Nazionali per la Sindrome di Cornelia de Lange
www.cdlsworld.com

Tabella IV *Follow up* pediatrico consigliato

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

Tabella V Valutazioni di *follow up* consigliate

Da effettuarsi almeno una volta all'anno fino ai 6 anni e 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 posizionamento di gastrostomia
- Valutazione cardiologica (biennale in assenza di cardiopatia congenita)
- Valutazione oculistica
- Valutazione odontoiatrica
- Valutazione ortopedica
- Esami ematochimici (emocromo+F, reticolociti, sideremia, transferrinemia, ferritinemia, funzionalità renale, metabolismo Ca/P) esami nutrizionali (soprattutto nei primi anni di vita), esame urine, sangue occulto fecale

generale, in quanto non vi è evidenza di alcun rischio aumentato di complicanze.

Follow up

I pazienti con sindrome di Cornelia de Lange devono essere seguiti con un programma mirato di controlli clinici e strumentali periodici secondo un approccio multidisciplinare. Il *follow up* deve proseguire anche

durante l'età giovane-adulta perché anche in quest'epoca possono insorgere complicanze temibili (per esempio l'esofago di Barrett).

La **tabella IV** riporta la frequenza con la quale devono essere eseguiti i controlli clinici a seconda delle età: nei primi quattro anni di vita i controlli (trimestrali/semestrali) prevedono valutazioni pediatriche, auxologiche, nutrizionali, neuropsichiatriche ed eventuali ulteriori approfondimenti in base al quadro clinico.

La **tabella V** 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 e il nefrologo pediatra saranno inserite in caso di necessità clinica.

PER APPROFONDIRE

Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, 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;80:485-94.

Gillis LA, McCallum J, Kaur M, 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 A.D, Barr M.A, et al. De Lange Syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993;47:940-6.

Kline AD, Krantz ID, Sommer A, et al. Cornelia de Lange Syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:1287-96.

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

Selicorni A, Russo S, Gervasini C, et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin Genet* 2007;72:98-108.