

IL FENOTIPO MILD

Anna Cereda

Ambulatorio di Genetica Clinica Pediatrica Fondazione MBBM AO S Gerardo Monza

Introduzione

Nel 1993, sessant'anni dopo la prima descrizione della sindrome di Cornelia de Lange (CdLS), venne messa in risalto l'esistenza di una maggior variabilità di espressione clinica all'interno del quadro della sindrome. Fino a quel momento si pensava che per porre diagnosi di CdLS dovessero essere presenti oltre ai caratteristici tratti del volto, ritardo di crescita pre e postnatale, microcefalia, irsutismo, anomalie a livello degli arti (in circa 1/3 dei soggetti) e ritardo mentale di grado moderato-severo. Per primo, un gruppo di studiosi canadesi (van Allen et al, 1993) propose una classificazione che comprendeva una forma "classica", quella conosciuta fino ad allora, e una forma "mild" ovvero lieve caratterizzata da un ritardo di crescita pre e postnatale meno severo, dall'assenza di anomalie a livello degli arti e da una minor frequenza di malformazioni maggiori a livello di altri organi e dalla presenza di uno sviluppo psicomotorio borderline o solo lievemente ritardato. In un lavoro di revisione recente un gruppo di lavoro americano (Liu e Krantz, 2008) riporta che il 20-30% dei soggetti con diagnosi di CdLS può essere classificata come "mild".

Lo studio collaborativo internazionale

Il nostro gruppo di lavoro ha quindi coordinato uno studio collaborativo a livello europeo con l'obiettivo di cercare di individuare l'esistenza di caratteristiche cliniche (di accrescimento, di sviluppo psico-motorio e malformative) o genetiche che fossero associate ad una prognosi funzionale migliore, ossia ad uno sviluppo cognitivo meno compromesso.

Grazie alla collaborazione con i gruppi di ricerca di Polonia, Germania e Spagna abbiamo raccolto dati clinici e genetici dettagliati di 69 soggetti con diagnosi clinica di CdLS (formulata secondo i criteri diagnostici pubblicati sulla letteratura scientifica) e con una definizione neuropsichiatrica di ritardo psicomotorio/intellettuale di grado lieve oppure di sviluppo normale/borderline. In base a questa definizione il 68% dei soggetti presentava un ritardo di sviluppo di grado lieve, il 23% uno sviluppo borderline e il 9% uno sviluppo nei limiti di norma.

L'analisi dei dati relativi all'accrescimento ha mostrato che il 63% dei soggetti presentavano un peso alla nascita >2500g (valore considerato il limite inferiore di normalità per una nascita a termine) e la quasi totalità dei pazienti (94-95%) mostravano un accrescimento post-natale in peso e altezza superiore al 50° percentile sulle curve di crescita specifiche per i soggetti CdLS.

Per quanto riguarda l'impatto malformativo, circa i ¾ dei soggetti non presentavano alcuna malformazione maggiore o solo un'anomalia malformativa; in quasi il 45% dei casi in cui erano presenti malformazioni, queste non avevano avuto un impatto clinico importante, non avevano richiesto cioè terapia medica o chirurgica. Solo 2 pazienti presentavano anomalie a livello degli arti.

Le prime tappe di sviluppo motorio erano state raggiunte in epoca adeguata o solo lievemente in ritardo dalla maggior parte dei bambini; in particolare la posizione seduta era stata raggiunta ad un'età media di 10 mesi e il 98% dei bambini l'aveva raggiunta entro i 18 mesi, mentre i primi passi erano stati raggiunti dal 75% dei bambini entro i 24 mesi con un'età media di 19 mesi. Tutti i bambini avevano acquisito un linguaggio verbale; le prime parole erano state formulate dall'84% dei bambini entro i 36 mesi con un'età media di 29 mesi.

Infine, dal punto di vista genetico, mutazioni nel gene NIPBL sono state riscontrate nel 36% dei pazienti.

Non abbiamo invece riscontrato differenze nell'incidenza delle principali complicanze mediche della condizione, in particolare nella frequenza delle problematiche alimentari nei primi anni di vita, delle convulsioni e, soprattutto, del reflusso gastro-esofageo.

Le conclusioni

I dati di questo studio confermano l'ampia variabilità di espressione all'interno della sindrome di Cornelia de Lange; infatti circa 1/3-1/4 dei soggetti presenta uno sviluppo funzionale migliore rispetto alla definizione "classica" di CdLS.

Gli aspetti clinici che possono essere considerati predittivi di una migliore prognosi funzionale sembrano essere:

- normale peso alla nascita
- assenza di malformazioni maggiori (soprattutto di degli arti)
- migliore crescita staturo-ponderale post-natale (su curve specifiche per CdLS)
- acquisizione delle prime tappe di sviluppo psicomotorio in epoca normale o solo lievemente ritardata

Non abbiamo invece osservato differenze nell'incidenza delle principali complicanze mediche; per questo motivo il programma di follow-up per questi bambini non deve essere diverso dai soggetti con forma "classica", in particolare per quanto riguarda la particolare attenzione da prestare alla problematica del reflusso gastro-esofageo.

La caratterizzazione genetica (presenza/assenza di mutazione in NIPBL e tipo di mutazione) non è invece di grande aiuto nella previsione della prognosi funzionale, poiché sebbene vi siano alcune indicazioni generali di correlazione tra difetto genetico e impatto clinico conseguente esse non possono essere automaticamente applicate sul singolo paziente