

## Cosa sappiamo dell'età giovane adulta

Dr.ssa Silvia Maitz

Ambulatorio di Genetica Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM AO S Gerardo Monza

La conoscenza della storia naturale delle sindromi genetiche in età adulta e delle possibili complicanze che possono insorgere con il passare dell'età è ancora francamente scarsa. Parlando in modo specifico della sindrome di Cornelia de Lange, alcune delle caratteristiche fondamentali dell'età pediatrica permangono nell'età adulta, come per esempio le malformazioni maggiori, le caratteristiche particolari del volto, l'ipoaccrescimento e le problematiche cognitive e comportamentali. In analogia con molte altre condizioni però si hanno pochi dati su cosa aspettarsi nell'età adulta, sia dal punto di vista medico sia da quello psicomotorio.

Nella letteratura internazionale sono stati pubblicati due lavori principali sull'età giovane adulta nella CdLS: uno nel 2007 (autori Kline et al.) e uno nel 2009 (autori Oliosio et al.) entrambi riportati sull'*American Journal of Medical Genetics*.

Il primo lavoro ha studiato 40 pazienti, di età compresa tra gli 11 e i 50 anni (con una media di 17 anni e 9 mesi), tramite raccolta della storia personale e familiare, esame obiettivo, fotografie, valutazione dei parametri di crescita, test genetico con analisi molecolare dei geni *NIPBL* ed *SMCIA* e con delle visite specialistiche.

Da questo studio sono emersi moltissimi dati interessanti. Il primo riguarda il momento della diagnosi di CdLS che è stata posta alla nascita nel 57% dei casi, durante l'infanzia nel 36% e dopo i 18 anni nel 7% dei pazienti.

L'**accrescimento** ha mostrato un'altezza media di 131 cm per le femmine con un peso di 30,5 kg ed un'altezza di 156 cm e peso di 47,6 kg nei maschi. La circonferenza cranica si assesta intorno ai 49 cm per entrambi i sessi. Il 63% dei pazienti risulta sotto i limiti di norma per tutti e 3 i parametri di crescita, il 98% ha una crescita sotto i livelli di normalità e il 73% presenta una circonferenza cranica ridotta. Il 18% dei giovani adulti sviluppa obesità, principalmente a carico della regione truncatale, mentre nell'11% dei casi i soggetti sono sottopeso per la loro altezza. Questi dati ci permettono di dire che nei giovani adulti la statura finale è quasi sempre bassa, ma sempre in modo parzialmente dipendente da fattori familiari. Dato il rischio di obesità viene consigliata una dieta sana ed esercizio fisico per tutti gli adulti affetti da CdLS. Per i soggetti sottopeso sarà invece importante prevedere una supplementazione alimentare e prevedere una correzione precoce dell'eventuale palatoschisi per facilitare l'alimentazione.

Con il passare degli anni evolvono anche le **caratteristiche del volto**. Tipicamente la forma del viso tende ad allungarsi e i tratti si fanno più grossolani. Le sopracciglia e la sinofria possono infoltirsi, le fessure palpebrali si restringono, il mento diventa squadrato e "ossuto", gli angoli della bocca tendono ad essere rivolti verso il basso. Non si modificano invece il naso e la regione del filtro che sono tipici della condizione. In generale in alcuni pazienti le caratteristiche del volto non sono più così tipiche come nell'infanzia e il volto tende a sembrare più invecchiato rispetto alla vera età cronologica. Queste parziali modificazioni dei tratti del volto possono rendere più difficile la diagnosi dei casi lievi in età adulta.

Nella casistica riportata le **manifestazioni gastrointestinali** sono rappresentate principalmente da reflusso gastroesofageo nell'82% dei pazienti. Il 55% dei pazienti in età adulta ha fatto l'intervento correttivo e il 22% ha una gastrostomia. All'endoscopia in un 10% di pazienti circa viene rilevato un esofago di Barrett, una lesione precancerosa conseguenza di un reflusso gastroesofageo cronico. Altre problematiche gastrointestinali frequenti sono il meteorismo, la disfagia, la diarrea cronica e la stipsi. Il 18% dei soggetti ha subito degli interventi per ernie inguinali. Altre complicanze presenti in meno di un decimo dei pazienti sono le occlusioni intestinali, le malrotazioni e la stenosi pilorica. Da questo quadro emerge che nei giovani adulti la stipsi può essere un problema e va trattata con dieta e farmaci a seconda del bisogno. Il reflusso gastroesofageo in alcuni pazienti può peggiorare con l'avanzare dell'età e, dato il rischio di sviluppare lesioni precancerose, sarà di fondamentale importanza un monitoraggio con visite gastrointestinali regolari. In questo studio l'esofago di Barrett è stato riscontrato in pazienti relativamente giovani (tra i 19 e i 36 anni) e in alcuni casi vi è stata un'evoluzione in adenocarcinoma. I controlli devono quindi essere frequenti anche in assenza di segni conclamati di reflusso gastroesofageo e devono essere eseguite biopsie ogni 1-3 anni dopo il riscontro di reflusso. In caso di malrotazione intestinale i soggetti sono predisposti ad un rischio maggiore di volvolo o perforazione intestinale. In tutti i pazienti vanno quindi eseguite delle radiografie dell'apparato digerente e le famiglie devono essere allertate sui possibili segni di presentazione di un volvolo, come ad esempio il vomito biliare.

Le **manifestazioni genitourinarie** sono rappresentate principalmente da criptorchidismo (82%), micropene (37%) e ipospadia (9%). Il ragazzo più grande della casistica studiata ha sviluppato un'ipertrofia prostatica. L'idronefrosi, il reflusso vescicoureterale e la sindrome nefrosica sono presenti solo in pochi casi. Nelle femmine sia l'anatomia dei genitali sia i controlli con Pap-test risultano nella norma.

E' dunque possibile la presenza di malformazioni renali o di reflusso vescicoureterale. Sarà quindi importante eseguire un'ecografia renale in età adulta se non è mai stata eseguita in precedenza, mentre si eseguono indagini più specifiche (quali la cistourografia) solo sulla base di un'indicazione clinica. In caso di criptorchidismo trattato con orchipessi e/o orchietomia bisognerà prevedere l'esecuzione di esami ematochimici ormonali. Nelle femmine le mestruazioni possono essere assenti o irregolari e i disturbi del ciclo vanno trattati quando necessario. Le visite ginecologiche devono essere fatte periodicamente con esecuzione di Pap-test ogni 3 anni.

I **difetti cardiaci congeniti** erano presenti nel 22% dei pazienti, senza un tipo di malformazione prevalente. L'8% dei pazienti ha sviluppato ipertensione arteriosa. Va dunque eseguita una ecocardiografia alla diagnosi. L'eventuale cardiopatia associata tende ad essere stabile in età adulta. Dal **punto di vista otorinolaringoiatrico** le manifestazioni possono essere molteplici: otite media cronica o severa (rara nell'età adulta), sinusite cronica, polipi nasali. Il 65% degli adulti presenta un'ipoacusia neurosensoriale, di cui metà di grado lieve e metà di grado moderato-severo. Non viene segnalata in questa casistica la presenza di ipoacusia di tipo trasmissivo, nonostante le frequenti otiti dell'età pediatrica.

Negli adulti quindi sono soprattutto sinusiti e polipi a dare dei possibili sintomi. La visita otorinolaringoiatrica va programmata al bisogno. Se necessario dovrà essere eseguita un polipectomia

Le principali **alterazioni dentali** sono rappresentate da sovraffollamento dentale, eruzione dentale secondaria ritardata, mancanza di alcuni elementi dentali, bruxismo e carie. Queste ultime rappresentano sicuramente la problematica odontoiatrica principale e richiedono delle visite di controllo ogni 4-6 mesi.

**A livello oculare** il problema principale è rappresentato dalle blefariti, spesso ricorrenti. Altre problematiche sono la miopia, talvolta di grado elevato, la ptosi palpebrale, che in genere è monolaterale e non richiede interventi, e le malformazioni dei dotti lacrimali. Sono invece meno frequenti la cataratta e il nistagmo. Date queste possibili complicanze, le visite oculistiche devono essere periodiche. Gli interventi chirurgici sono necessari solo per le eventuali malformazioni dei dotti lacrimali o per il distacco di retina nella miopia severa. Nell'età adulta il problema della blefarite tende a migliorare, in particolare con l'utilizzo di shampoo delicati.

**Le manifestazioni muscoloscheletriche** sono presenti, in grado variabile, in tutti pazienti. Il 65% dei soggetti presenta mani e piedi piccoli e il 53% ha una dislocazione del radio. Un 20% di soggetti mostra un pollice ad impianto prossimale, verosimilmente da metacarpo corto. L'avambraccio è assente nel 16% dei casi, nel 9% dei pazienti studiati c'erano delle dita mancanti, ma nessuno aveva delle protesi. Nel 6% è presente polidattilia.

A livello del torace il 39% dei pazienti giovani adulti presenta scoliosi, il 13% ha un pectus excavatum che non ha richiesto interventi chirurgici.

Gli arti inferiori sono coinvolti in grado meno severo rispetto agli arti superiori. Il problema più frequente a questo livello sono i calli. Possono inoltre essere presenti sindattilia parziale del secondo e terzo dito dei piedi, asimmetria degli arti inferiori, dislocazione o displasia dell'anca, contratture articolari e morbo di Perthes.

Tra i pazienti giovani adulti studiati, l'89% cammina autonomamente, gli altri utilizzano degli appoggi o delle sedie a rotelle. E' molto frequente una bassa densità ossea sopra i 18 anni, ma questo non sembra correlare con una frequenza aumentata di fratture pure presenti nel 20% dei soggetti studiati. Il 36% dei soggetti è andato incontro a degli interventi ortopedici per vari motivi. In conclusione quindi sono importanti delle visite ortopediche di controllo, soprattutto per escludere le problematiche legate all'anca. Queste infatti, se misconosciute, portano ad un'asimmetria degli arti e quindi alla formazione di scoliosi. Le callosità tendono a comparire ad un'età più precoce nei soggetti affetti da CdLS rispetto che nella popolazione generale e possono essere causa di dolore non riconosciuto. Bisogna inoltre tenere sotto controllo il rischio di osteoporosi precoce che potrebbe derivare da un deficit di vitamina D o da bassi livelli di testosterone nei maschi e da bassi livelli di estrogeni nelle femmine.

**A livello cutaneo** si osserva ipertricosi nell'80% dei giovani adulti con CdLS, in particolare a livello del volto, del dorso e delle estremità. Più della metà dei pazienti presentano cutis marmorata e il 18% dei soggetti ha dei capelli grigi prima dei 20 anni.

**Lo sviluppo puberale** è caratterizzato da ritardo in entrambi i sessi, con sviluppo di peluria pubica in quasi la totalità dei soggetti e sviluppo di peluria ascellare nel 33% dei pazienti.

Nelle femmine la pubertà compare in media intorno ai 13 anni. L'80% ha uno sviluppo mammario e nell'87% compaiono le mestruazioni. Nella metà delle pazienti si hanno però delle mestruazioni irregolari, spesso accompagnate da un'importante sindrome premenstruale.

Nei maschi la pubertà compare intorno ai 15 anni, ma non si ha il tipico abbassamento del tono della voce.

Dal punto di vista endocrinologico sono descritti dei casi di diabete mellito di tipo II e di ipotiroidismo.

Per quanto riguarda **le complicanze neurologiche** possono insorgere o peggiorare le convulsioni, che richiederanno quindi delle visite specialistiche ed eventuale terapia farmacologica.

Il secondo studio che prendiamo in considerazione è un lavoro basato su un gruppo di pazienti italiani. Sono state contattate 63 famiglie dell'Associazione Italiana Cornelia de Lange, con figli affetti tra i 13 e i 39 anni. I pazienti sono stati suddivisi in 3 fasce di età: la prima dai 13 ai 20 anni, la seconda dai 21 ai 29 anni e la terza sopra i 30 anni.

45 famiglie hanno compilato un questionario con delle domande riguardanti diverse aree: caratteristiche cliniche dei figli affetti, problemi comportamentali, autonomie personali e informazioni riguardanti scuola e lavoro.

La parte sui dati clinici ha evidenziato che l'età media alla diagnosi è stata di 3 anni e 1 mese, con notevole differenza nei 3 sottogruppi, perché nei pazienti più giovani la diagnosi è stata fatta ad un'età più precoce.

**Tra le malformazioni congenite** più frequenti si segnalano le malformazioni a carico del palato, quelle del tratto gastrointestinale e quelle del sistema nervoso centrale. I problemi medici di più frequente riscontro sono invece le problematiche odontoiatriche, le complicanze ortopediche e i problemi visivi. Andando a vedere la prevalenza delle **problematiche mediche** nelle singole fasce d'età si evidenzia che il reflusso gastroesofageo e le problematiche alimentari tendono ad essere presenti in tutte le età. La problematica odontoiatrica sembra aumentare nel corso del tempo, mentre i problemi ortopedici e le convulsioni sono problematiche maggiori nelle fasce di età minori.

**Dal punto di vista cognitivo** i genitori riferiscono un ritardo mentale per tutti i pazienti, che viene identificato come lieve nell'8,9% dei casi, come moderato nel 37,8% e come severo nel 53,3%. Il linguaggio espressivo è assente nel 35% dei casi. Il restante 65% ha un linguaggio espressivo limitato a meno di 10 parole nel 18% dei casi, a 10-30 parole nel 4%, mentre il 33% dei soggetti dice più di 30 parole. La comprensione del linguaggio è limitata ad ordini semplici per la maggioranza dei soggetti.

Tra le **problematiche comportamentali** il deficit di attenzione sembra essere presente in tutte le fasce di età, mentre l'autoaggressività e i comportamenti distruttivi sono descritti più frequentemente nei soggetti di età superiore ai 30 anni. E' importante tenere presente che tutti i dati di questo studio non rappresentano dei dati oggettivi, ma si basano sulla percezione delle problematiche maggiori da parte dei genitori.

Dal punto di vista delle **autonomie personali** emerge che gli ambiti più carenti sono la pulizia della persona, il vestirsi e lo svestirsi da soli e l'utilizzo del bagno. Il punto di forza è rappresentato dalla capacità di alimentarsi autonomamente che è presente nel 62% dei pazienti valutati. Le performance migliori a livello delle autonomie personali si riscontrano nella fascia di età che va dai 21 ai 29 anni. Quasi tutti i pazienti sono in grado di muoversi autonomamente all'interno della propria casa, ma solo pochissimi sono in grado di capire il valore dei soldi.

Per quanto riguarda **la scuola e il lavoro** vanno a scuola il 31% dei soggetti (di età compresa tra i 13 e i 22 anni). Il 62% ha finito la scuola e il 7% non ha mai frequentato alcuna scuola. Coloro che frequentano o che hanno frequentato la scuola hanno avuto tutti un insegnante di sostegno. Tra i pazienti che non vanno a scuola 8 stanno a casa tutto il giorno, 20 frequentano un centro diurno, e 3 vivono in un centro. Tre pazienti lavorano in ambienti protetti, ma solo uno percepisce uno stipendio regolare. Da questi dati emerge quindi che il percorso di questi ragazzi va bene fino alla fine della scuola grazie al programma scolastico italiano che prevede l'integrazione dei ragazzi disabili all'interno delle scuole normali, mentre manca ancora l'inserimento lavorativo come tappa automatica alla fine della scuola.

Questo studio mostra il livello minimo di autonomia raggiungibile, ma la riabilitazione e stimolazione mirata di bambini, giovani e adulti affetti da CdLS porterà sicuramente in futuro a livelli di autonomia più elevati.