

---

# *La Sindrome di Cornelia de Lange*

PROTOCOLLO CLINICO 2005

ONLUS



Associazione  
Nazionale  
*di Volontariato*  
Cornelia  
de Lange

*Redatto dal Coordinatore Scientifico  
dell'Associazione Nazionale Cornelia de Lange  
**dr. Angelo Selicorni**  
I Clinica Pediatrica - Università di Milano*



Associazione Nazionale di Volontariato  
Cornelia de Lange - ONLUS

## LA SINDROME DI CORNELIA DE LANGE

La sindrome di Cornelia de Lange (CDLS)



è una patologia plurimalformativa descritta per la prima volta da una pediatra olandese, la dottoressa Cornelia de Lange appunto, nel 1933.

Dopo una trentina di anni iniziali in cui vi è stata una scarsa segnalazione di nuovi casi, la descrizione di pazienti affetti ha subito un importante incremento tanto da diventare dopo gli anni '80 una condizione discretamente nota anche nella cultura pediatrica generale.

L'esatta incidenza del quadro è tutt'ora ignota. Alcuni importanti autori (J.Opitz) hanno in passato prospettato una frequenza di 1 caso ogni 10000 nati.

Stime più recenti di autori inglesi (M.Ireland) propongono valori meno consistenti (1/15000-1/20000).

Certamente è possibile affermare che la reale stima dell'incidenza di questa sindrome è inficiata in entrambe le direzioni, sia da un alto numero di mancate diagnosi (falsi negativi soprattutto dei casi ad espressione più lieve) che da un discreto numero di diagnosi scorrette (falsi positivi).

### Caratteristiche cliniche

Il sospetto diagnostico di CDLS è basato sulla concomitante presenza di specifiche caratteristiche cliniche (tratti somatici, conformazione peculiare di mani e piedi, ipertricosi), accrescimento staturo-ponderale deficitario e sviluppo psicomotorio variamente ritardato.

### \_\_Accrescimento staturo-ponderale

I pazienti affetti mostrano di solito uno scarso accrescimento già nel corso della vita intrauterina; assai frequentemente infatti un neonato affetto da CDLS ha un basso peso alla nascita. Le difficoltà di crescita persistono anche nel corso della vita post-natale. I bambini con CDLS possono infatti presentare difficoltà nella suzione/deglutizione e assumere nei primi mesi di vita scarse quantità di cibo. Nonostante in alcuni casi sia necessario introdurre sistemi di somministrazione dell'alimentazione particolari ( sondino naso-gastrico) va ricordato che si tratta certamente di una problematica transitoria e che tutte le persone con CDLS delle età successive mangiano per via orale senza specifici problemi. Per quanto riguarda l'andamento dei parametri di crescita va sottolineata l'importanza dell'uso delle curve di accrescimento specificamente costruite per i pazienti affetti da questa sindrome che consentono al pediatra ed ai genitori di



avere una stima più corretta dell'andamento del peso e dell'altezza del proprio figlio i cui parametri di crescita vengono rapportati alla "sua normalità". Anche il valore della circonferenza cranica tende ad essere al di sotto dei limiti di norma (**vedi curve specifiche**).

L'andamento lento della crescita non sembra determinato da deficit ormonali specifici (es. deficit di GH); per questa ragione

non trova un'applicazione elettiva il trattamento con questo ormone se non in rari e mirati casi ove i tests effettuati ne dimostrassero una carenza

Lo sviluppo puberale delle persone con CDLS è del tutto normale così come lo è la loro fertilità. Questo fa sì che in età adolescenziale questo problema debba essere preso in seria considerazione una gestione corretta delle pulsioni sessuali. Nel sesso femminile dovrà inoltre essere posta attenzione alla possibile presenza di importanti dolori mestruali in particolare per quelle persone nelle quali il grado di comunicatività è più seriamente compromesso

#### \_\_Tratti somatici

Come accade in tutte le sindromi malformative i soggetti con CDLS presentano delle caratteristiche del viso comuni che costituiscono l'elemento fondamentale della diagnosi. L'impianto dei capelli sulla fronte è infatti solitamente basso con presenza di peluria frontale.

La tendenza ad un eccesso di peluria corporea (irsutismo o ipertricosi) caratterizzata in misura assai variabile la gran parte dei pazienti; sedi elettive di questa ipertricosi sono gli avambracci e la regione lombo-sacrale.

Tra i tratti somatici più tipici di questa condizione vi è da segnalare la conformazione arcuata, quasi disegnata con un tratto di penna, delle sopracciglia che tendono ad unirsi sulla linea mediana (sinofria); anche le ciglia sono caratteristicamente assai lunghe e folte. Il naso ha solitamente una punta un po' triangolare, la regione

compresa tra il naso e la bocca (filtro) è spesso lunga e appiattita. Le labbra sono sottili con angoli della bocca (commesure labiali) rivolte in basso; a livello della parte mediana del labbro superiore è presente spesso una sorta di protrusione a cui fa riscontro una compellente infossatura a carico del labbro inferiore. Il mento può essere piccolo.

A livello cutaneo è frequente il riscontro di una particolare mazzatura definita tecnicamente cutis marmorata. E' spesso presente un iposviluppo di areole mammarie ed ombelico.



#### \_\_Arti ed estremità

Un altro distretto assai frequentemente coinvolto in questa condizione è costituito dalle estremità.

Le mani ed i piedi dei soggetti con CDLS sono solitamente piccoli; in particolare il 1° ed il 5° raggio. Questa caratteristica di solito non si associa a problemi funzionali specifici.

In circa 1/3 delle persone con CDLS invece possono essere evidenti vere e proprie malformazioni a carico delle mani che vanno dall'assenza completa della mano a mancanza di una o più dita solitamente con maggior interessamento degli ultimi segmenti (raggi di derivazione ulnare).

In questo caso l'impedimento funzionale può essere maggiore ed il bambino va specificamente valutato per massimizzare la funzionalità delle estremità eventualmente con un trattamento di tipo chirurgico.

Sempre a carico degli arti superiori può essere dimostrato un certo grado di riduzione dei movimenti di flessione-estensione

del gomito e prono-supinazione dell'avambraccio a causa di una specifica anomalia del capitello radiale.

Solo raramente questa caratteristica porta a veri e propri problemi funzionali.

Va inoltre segnalata la possibile evidenza di problemi a carico dell'articolazione coxo-femorale che può portare a difficoltà in ambito di deambulazione con il passare degli anni.

### Malformazioni maggiori

Pur non essendo "*conditio sine qua non*" per porre la diagnosi, nei soggetti con CDLS non è infrequente il riscontro di una o più malformazioni maggiori associate.

Ogni distretto corporeo può esserne coinvolto.

Assai frequente, ad esempio, il riscontro di criptorchidismo mono o bilaterale nel sesso maschile.

Non infrequente l'evidenza di una palatoschisi che può

ulteriormente interferire sia con le problematiche alimentari che audiologiche.

Possono inoltre essere osservate sia cardiopatie congenite (senza una specifica prevalenza di una tipologia) sia anomalie strutturali a carico delle vie urinarie.

Di più raro riscontro sono le malformazioni oculari e a carico del sistema nervoso centrale.

Sono inoltre descritti rari pazienti che presentano ernia diaframmatica la cui presenza può condizionare negativamente la prognosi "*quoad vitam*" del neonato.

### **Caratteristiche neurologiche e comportamentali**

Lo sviluppo psicomotorio ed intellettuale dei pazienti con CDLS è ritardato. Esistono tabelle specifiche che identificano il range di variabilità di acquisizione di ciascuna delle principali, classiche tappe di sviluppo (stazione seduta, primi passi, prime parole ecc.) nei soggetti affetti.

L'entità del ritardo è variabile essendo solitamente classificabile come un ritardo di grado medio; un dato caratteristico è che questi soggetti hanno una importante compromissione delle capacità di espressione verbale anche se la loro capacità di

comprensione è di gran lunga superiore. Da questo deriva la necessità di fornire al bambino ed al giovane adulto modalità di comunicazione alternativa alla via verbale poiché questa difficoltà di esprimersi può creare nel bambino delle importanti



situazioni di frustrazione con conseguenze comportamentali. Sul piano comportamentale queste persone mostrano scarsa capacità di concentrazione ed attenzione; è inoltre frequente il riscontro di iperattività: più raramente si osservano problematiche di vera e propria auto ed etero-aggressivo. Ciò che attualmente si sa è che questo comportamento, presente in una discreta percentuale di soggetti e correlato positivamente con la gravità del ritardo mentale, può essere anche secondario alla presenza di complicanze mediche causanti dolore non scoperte e, per questo, non

trattate. A riprova di ciò in alcune persone il trattamento farmacologico di queste specifiche situazioni porta spesso ad un evidente miglioramento anche sul piano comportamentale. Come concausa del fenomeno non va infine dimenticata una componente emotivo-psicologica legata all'incapacità di espressione verbale. In quest'ottica le problematiche comportamentali di questi pazienti devono essere quindi affrontate in modo interdisciplinare al fine di trovare per ciascun soggetto la giusta causa e l'adeguato approccio terapeutico.

### Complicanze mediche

I pazienti affetti da CDLS possono presentare una vasta gamma di disturbi medici, spesse volte trattabili e risolvibili, abbastanza specifici e subdoli nella loro estrinsecazione.

La complicanza medica più importante è rappresentata dal reflusso gastro-esofageo, presente a secondo delle casistiche tra il 70 ed il 90% dei soggetti; è ormai chiaro che in queste persone questa problematica può non associarsi ai classici sintomi osservabili in generale nella popolazione pediatrica (vomito, rigurgito, scarso accrescimento) ma si esprimersi con una sintomatologia atipica (agitazione notturna, infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree, iperattività, auto-aggressività). Nella nostra esperienza, purtroppo, quando il pediatra si convince della necessità di eseguire accertamenti (phmetria, radiografia del tubo digerente, endoscopia) sono spesso già presenti infiammazione dell'esofago (esofagite) se non addirittura ulcerazioni della sua parete interna.

Il trattamento è inizialmente farmacologico; può in certi casi essere però necessa-

rio un intervento chirurgico.

Altre complicanze frequenti riguardano l'occhio (presenza di grave miopia e di blefariti croniche), l'apparato uditivo (nel 20% dei casi è osservabile un certo grado di ipoacusia, sono frequentissime le otiti), i seni paranasali (alta



incidenza di sinusiti e di poliposi), i denti (malocclusione, malposizione dentale, carie multiple da scarsa igiene orale), l'apparato gastro-intestinale (discreta incidenza di malrotazione che predispone allo sviluppo di volvolo con occlusione intestinale) e l'apparato scheletrico (problemi a carico delle anche, sviluppo nel tempo di un certo grado di ipertono a carico degli arti inferiori). Nel 20% circa dei casi è infine descritta l'insorgenza di crisi convulsive di solito ben controllabili farmacologicamente.

### Prognosi

La sopravvivenza dei pazienti con CDLS non è per definizione ridotta in modo significativo. Sono infatti ben noti pazienti che hanno raggiunto l'età giovane adulta. Certamente il crocevia del problema è rappresentato dalla presenza di malformazioni maggiori importanti. Le cause di mortalità più frequente nel primo, primi anni di vita sono infatti rappresentate da eventuali severe cardiopatie congenite ed ernia diaframmatica.

Altre importanti cause si riferiscono alla diagnosi tardiva o alla non diagnosi di complicanze mediche della patologia



(occlusione intestinale da volvolo, grave broncopolmonite da aspirazione in pazienti con grave reflusso gastro-esofageo).

tare di prevedere la potenziale gravità del danno funzionale futuro di fronte ad un lattante in cui questa diagnosi viene posta

### Classificazione clinica

Dopo lunghi anni di discussione a partire dal 1993 è stata definitivamente accettata una classificazione del quadro clinico in forme classiche e forme lievi.

La differenziazione è esclusivamente basata sulla gravità di criteri di tipo clinico (peso alla nascita, accrescimento post-natale, presenza /assenza di gravi malformazioni a carico degli arti, presenza /assenza di altre malformazioni maggiori associate clinicamente rilevanti, ecc.)

Il merito di questa differenziazione sta nell'aver dimostrato l'ampia variabilità di espressione clinica della sindrome. L'impressione generale è che la distinzione non sia così netta come in precedenza ipotizzato e che si debbano individuare indicatori prognostici più accurati per ten-

### Causa

La sindrome riconosce una causa genetica rappresentata da una mutazione di un singolo gene a trasmissione autosomica dominante.

Recenti ricerche hanno permesso di dimostrare che una percentuale variabile di persone con CDLS (compresa tra il 30 ed il 50 %) mostra mutazioni di vario tipo del gene NIPBL, localizzato sul braccio corto del cromosoma 5 (5p13.1).

Il gene è estremamente grosso (46 esoni) e non sembrano evidenti veri e propri *hot spots* mutazionali.

Data la sua recente individuazione sia l'esatta detection rate sia le potenziali correlazioni tra genotipo e fenotipo sono ancora in via di definizione.

In base a quanto descritto è possibile proporre  
il seguente programma di valutazioni cliniche  
per il follow-up medico delle persone affette da CDLS.

**Alla diagnosi**

\_\_\_ *Screening per la presenza di malformazioni maggiori associate mediante:*

- \_ Valutazione clinica
- \_ Ecografia addominale
- \_ Ecografia cerebrale / RMN cerebrale
- \_ Valutazione cardiologia con ecocardiografia
- \_ Visita oculistica
- \_ RX bacino ed arti inferiori

\_\_\_ *Screening dei problemi funzionali associati:*

- \_ Valutazione oculistica
- \_ Valutazione ORL
- \_ Audiometria / BAER / Impedenzometria
- \_ Valutazione neurologica / NPI (eventuale EEG)

\_\_\_ *Test genetici*

- \_ Cariotipo standard
- \_ Analisi molecolare gene NIPBL
- \_ Studio riarrangiamenti telomerici / CGH (in caso di negatività del test molecolare)



**Valutazioni periodiche**

Le valutazioni cliniche routinarie dovranno avere la seguente periodicità nelle differenti fasce d'età:

0- 2 anni	trimestrale,
2-4 anni	semestrale,
4-6 anni	annuale,
6-12 anni	biennali,
12-18 anni	triennali
over 18 anni	triennali

Nei primi 4 anni di vita la valutazione clinica periodica consisterà in una visita pediatrica, auxologica, nutrizionale, neurologica/NPI. Eventuali approfondimenti saranno conseguenti a sospetti diagnostici mirati.

In ogni caso **una volta all'anno** dovrà essere effettuata una valutazione polispecialistica completa con l'esecuzione di esami ematochimici.

- \_ Valutazione pediatrica/ internistica generale
- \_ Valutazione auxologica secondo le curve di crescita specifiche
- \_ Valutazione neurologica e NPI (utilizzo Denver test modificato)
- \_ Valutazione gastro-enterologica pediatrica
- \_ Valutazione oculistica
- \_ Valutazione ortopedica

\_\_\_ **Esami ematochimici routinari:**  
Emocromo + F+R, sideremia, transferrina, ferritina, sangue occulto fecale, funzionalità renale, metabolismo Ca/P ed elettroliti, esami nutrizionali (spt primi 4 aa di vita) es. urine.



**Problematiche specifiche**

**— Gastro-intestinali**

Dovrà essere mantenuto un alto indice di sospetto, indipendentemente dalla gravità del fenotipo, alla possibile presenza di reflusso gastro-esofageo soprattutto in presenza di problematiche comportamentali (iperattività, auto/etero aggressività). Qualora vi sia questo dubbio sarà importante effettuare il percorso diagnostico più completo (pHmetria, e successiva EGDS) per porre una diagnosi più accurata e poter monitorare nel tempo con maggior efficacia la malattia da reflusso.

Dovrà essere considerata la possibilità di eseguire un RX digerente a prescindere dalla presenza o meno di sintomatologia

gastro-intestinale per screenare la presenza di malrotazione.

**— Ipoacusia e patologia delle alte vie aeree**

Data l'elettiva compromissione delle competenze espressive verbali nella maggioranza delle persone affette, la ricerca di una ipoacusia neurosensoriale, trasmissiva o mista deve essere eseguita in modo sistematico.

Il trattamento dell'ipoacusia trasmissiva deve essere inoltre molto accurato in quanto molteplici possono essere le potenziali ricadute negative di una compromissione non evidenziata e non trattata.

Alto indice di sospetto dovrà essere infine posto alla possibile presenza di infiammazione a carico dei seni paranasali (esecuzione di RX seni paranasali).

**— Sviluppo puberale**

Considerare la possibilità di un controllo della fertilità nel sesso femminile in età giovane adulta e porre particolare attenzione alla possibile dismenorrea utilizzando idonei trattamenti farmacologici.



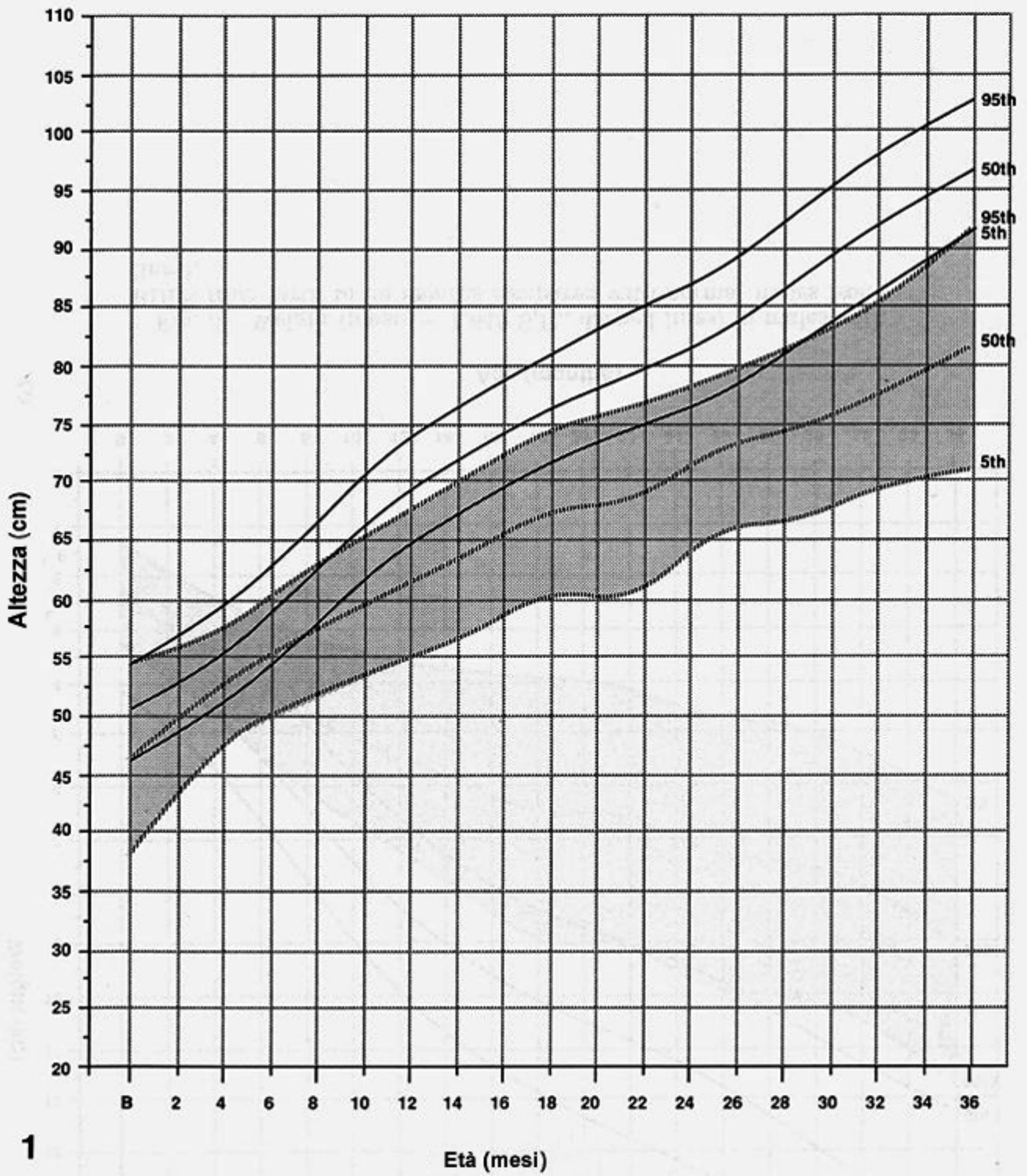


Fig. 1.

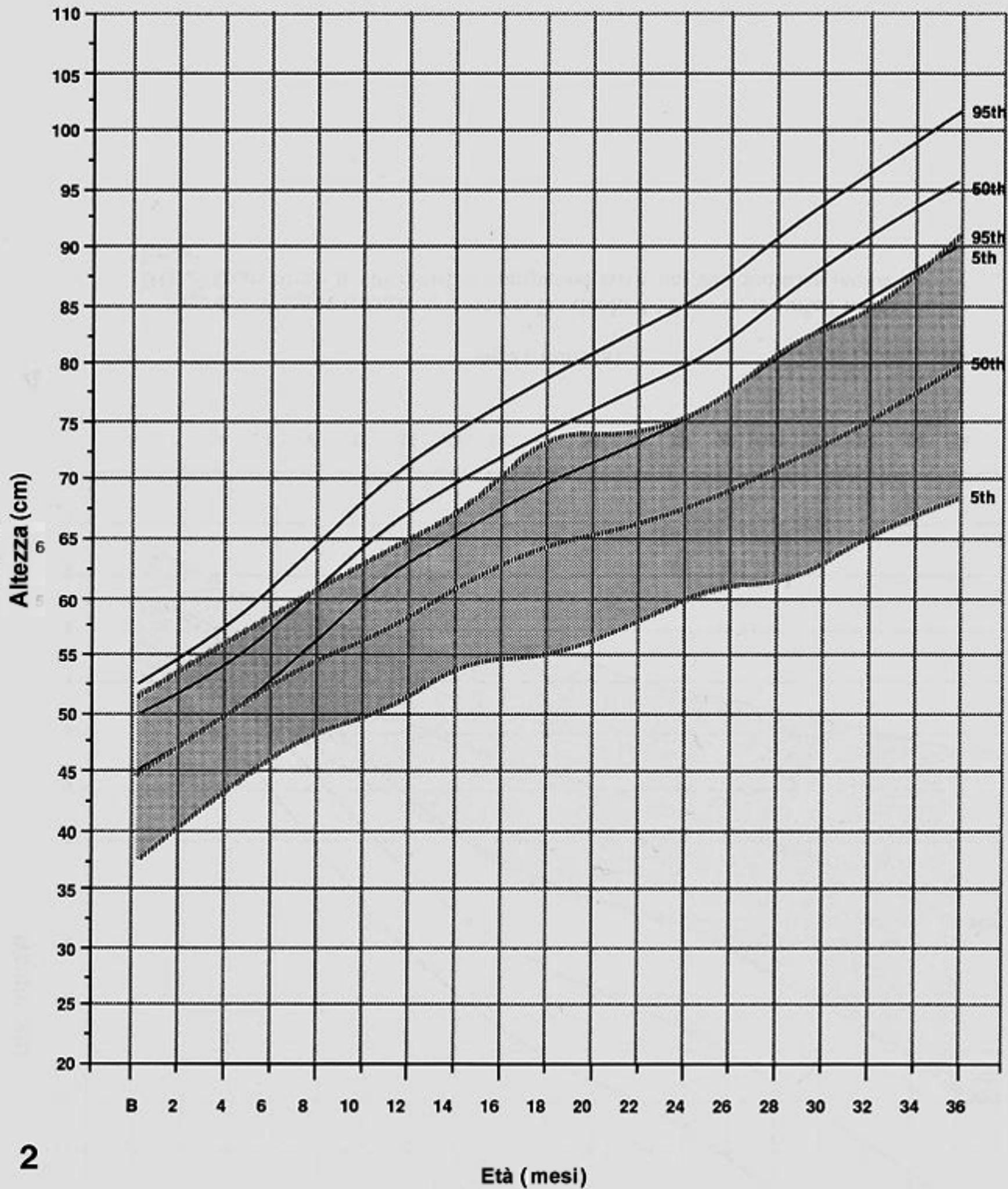
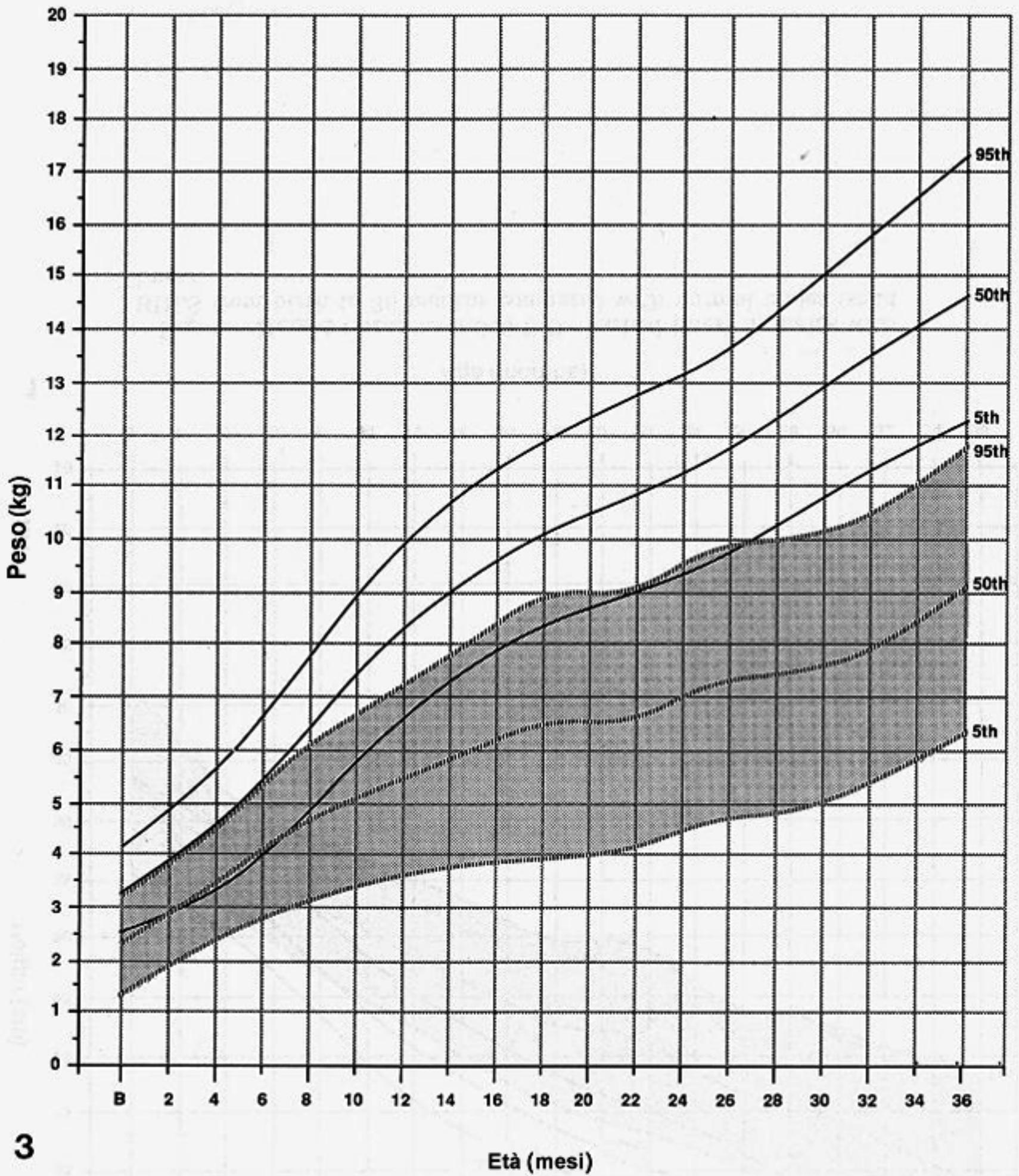


Fig. 2.



3

Fig. 3.

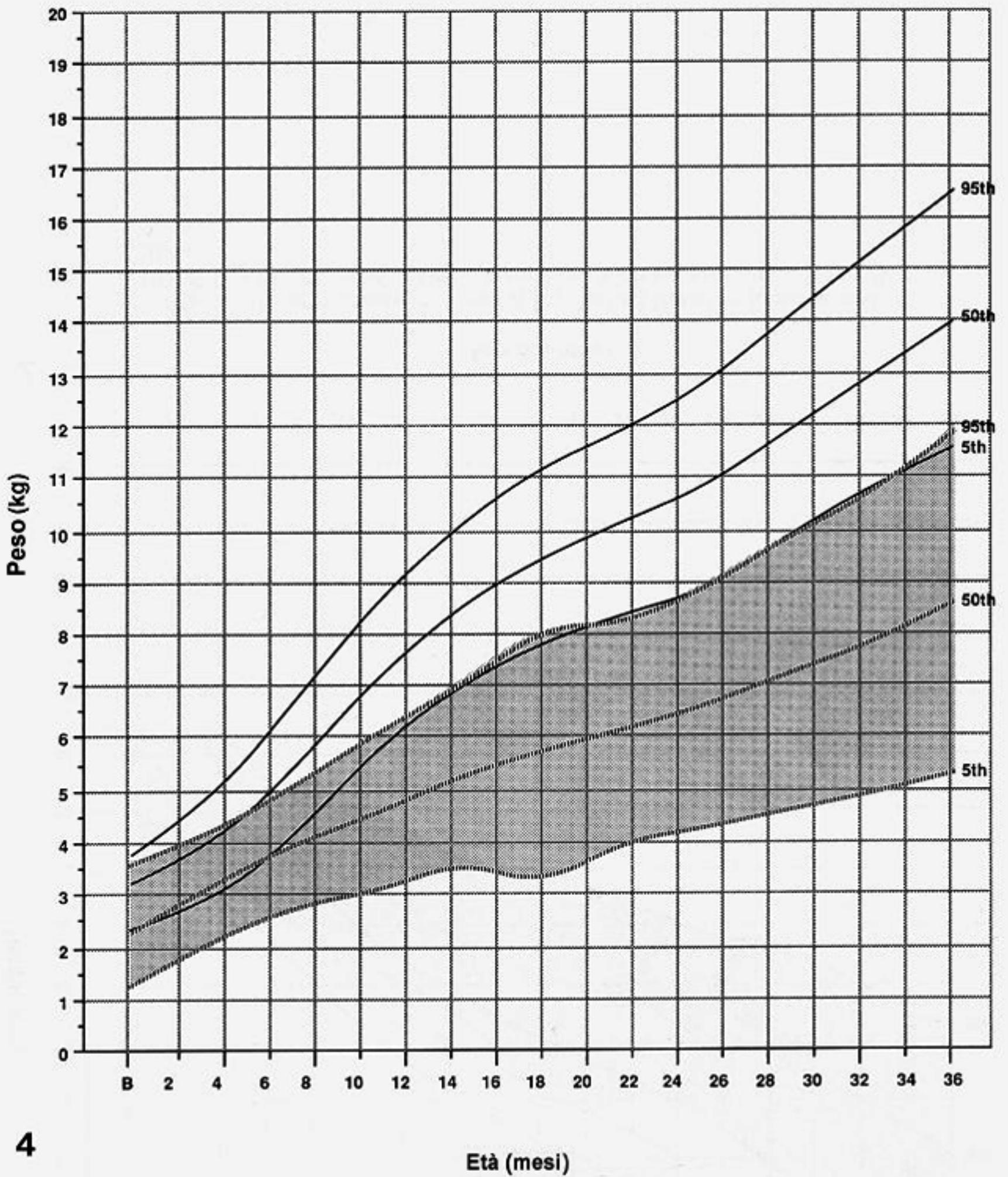
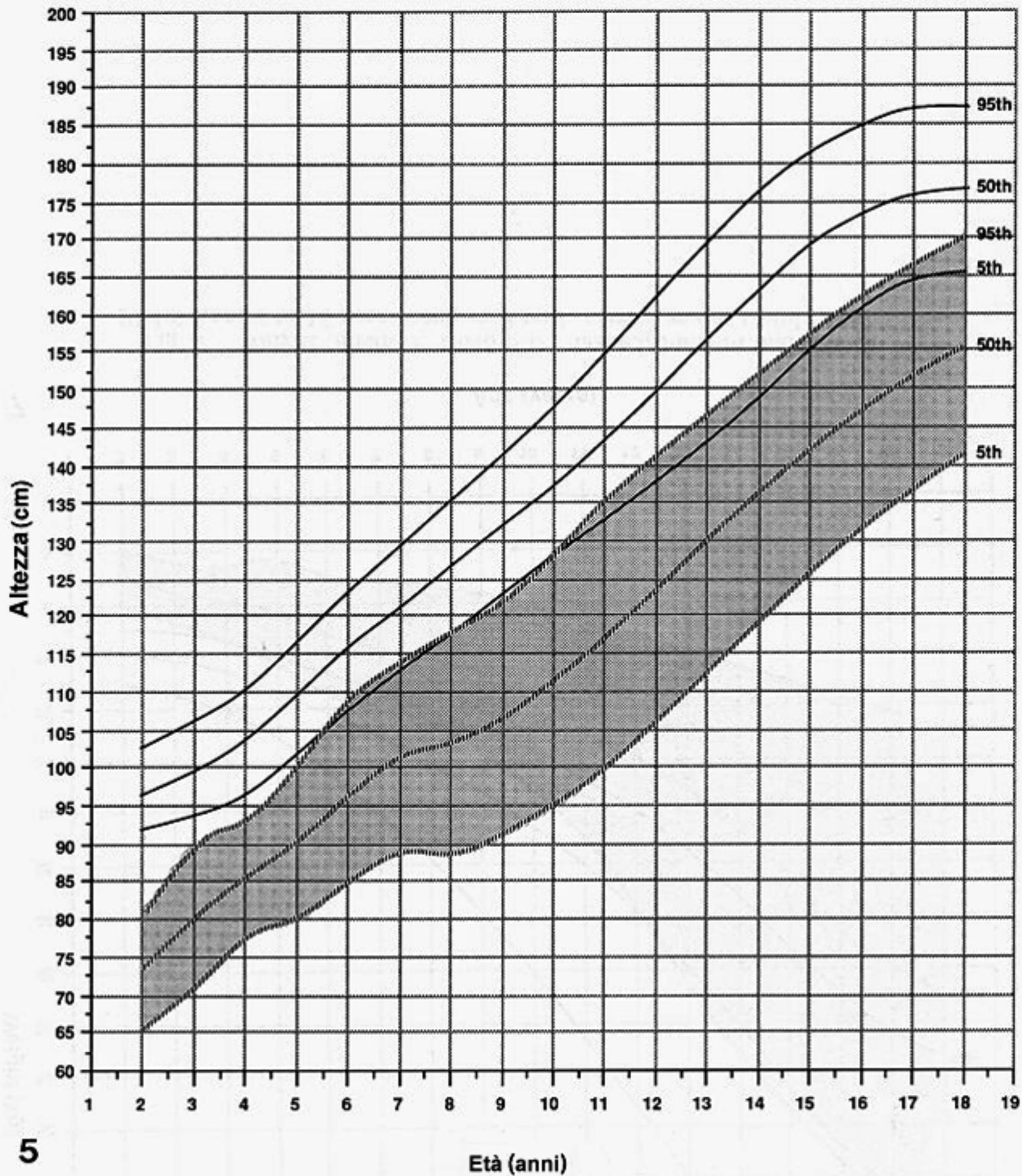
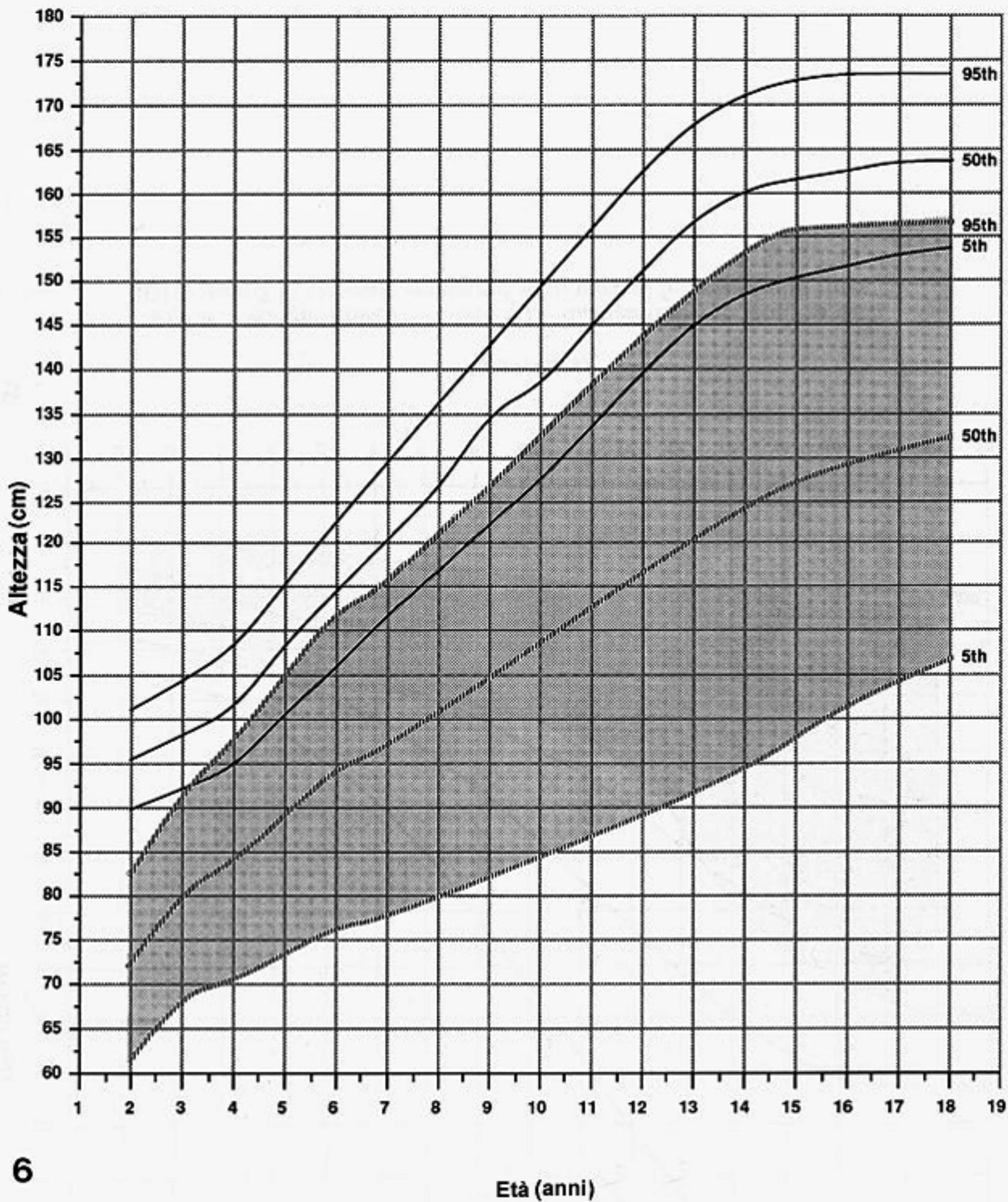


Fig. 4.



5

Fig. 5.



6

Fig. 6.

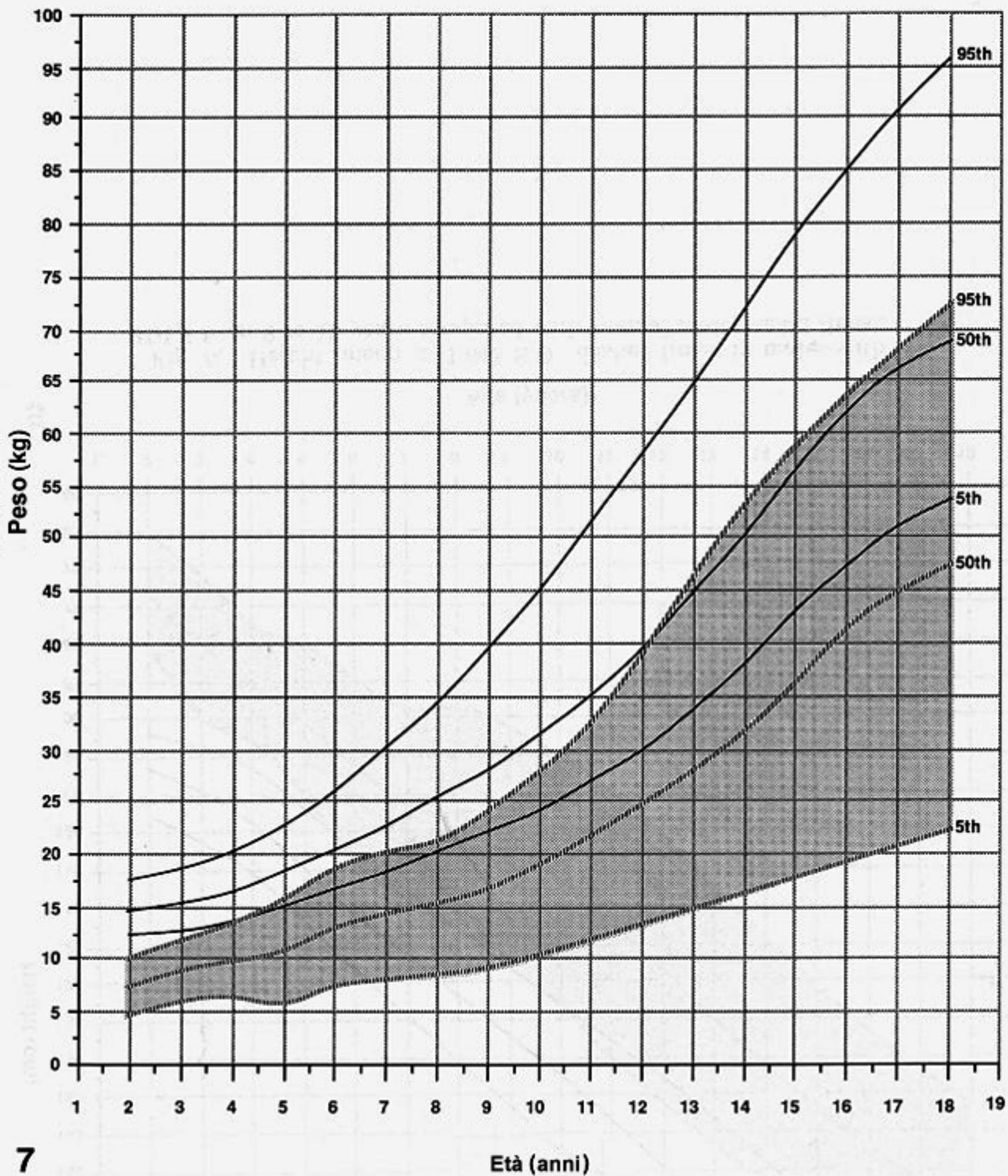


Fig. 7.

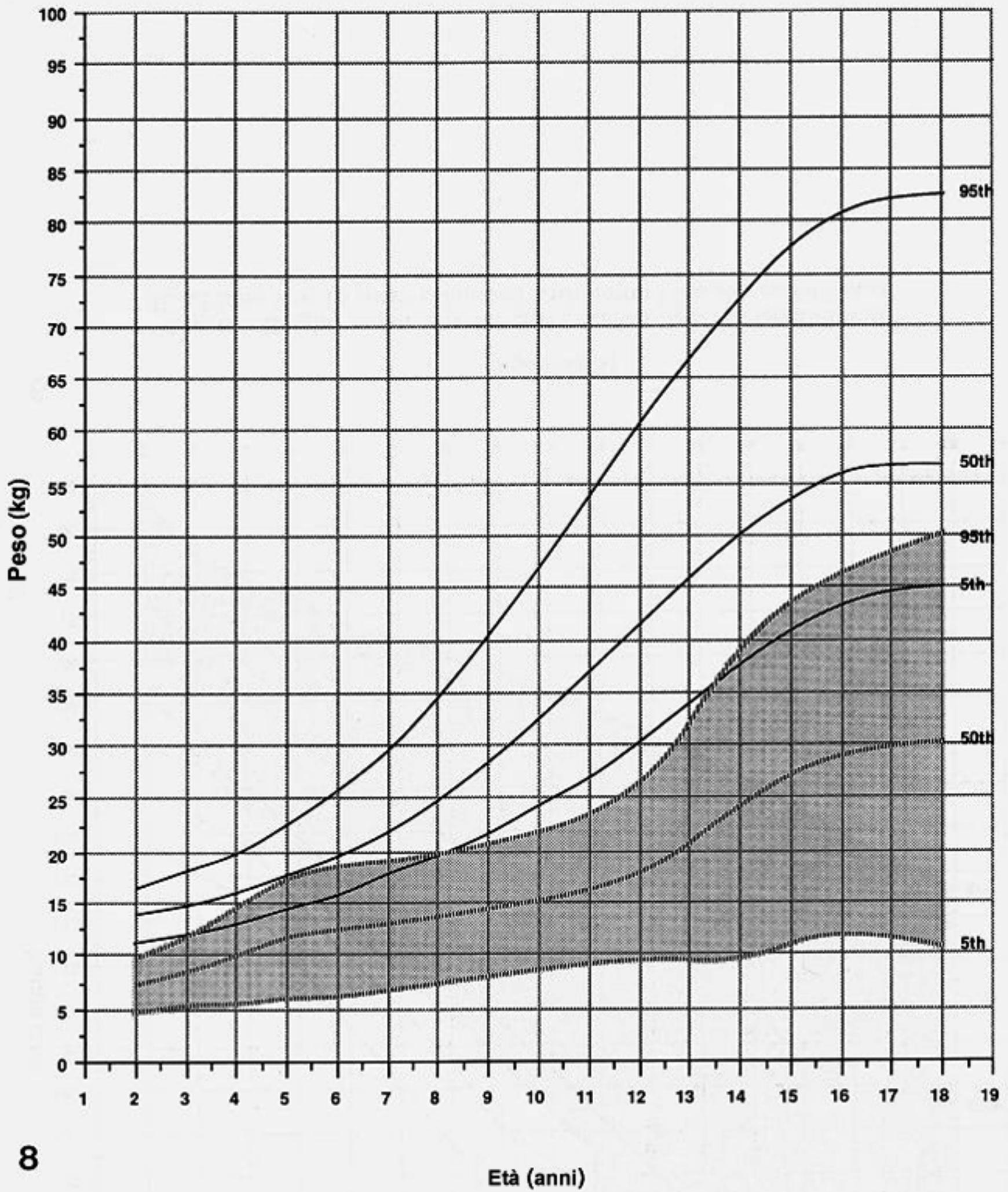


Fig. 8.

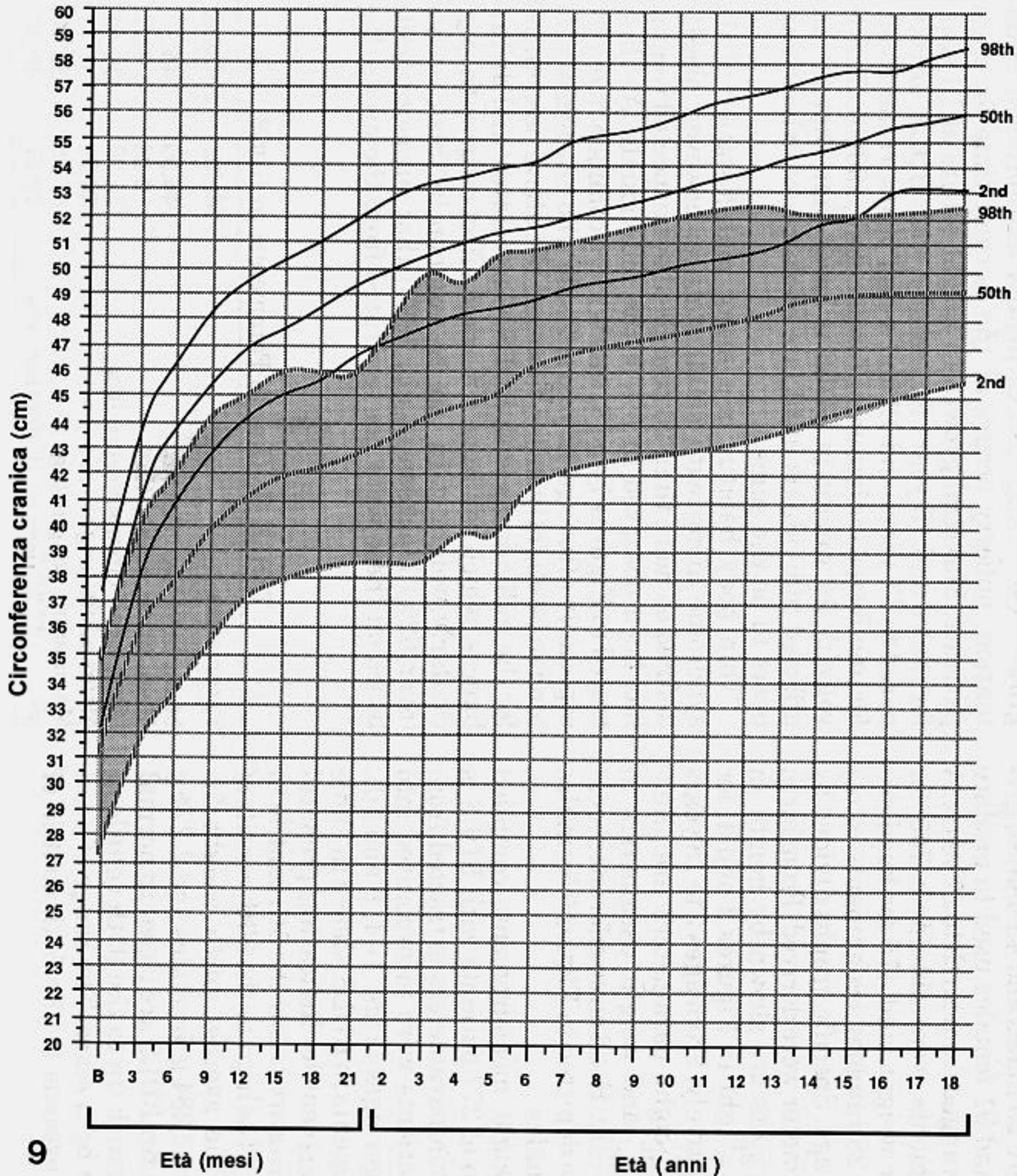
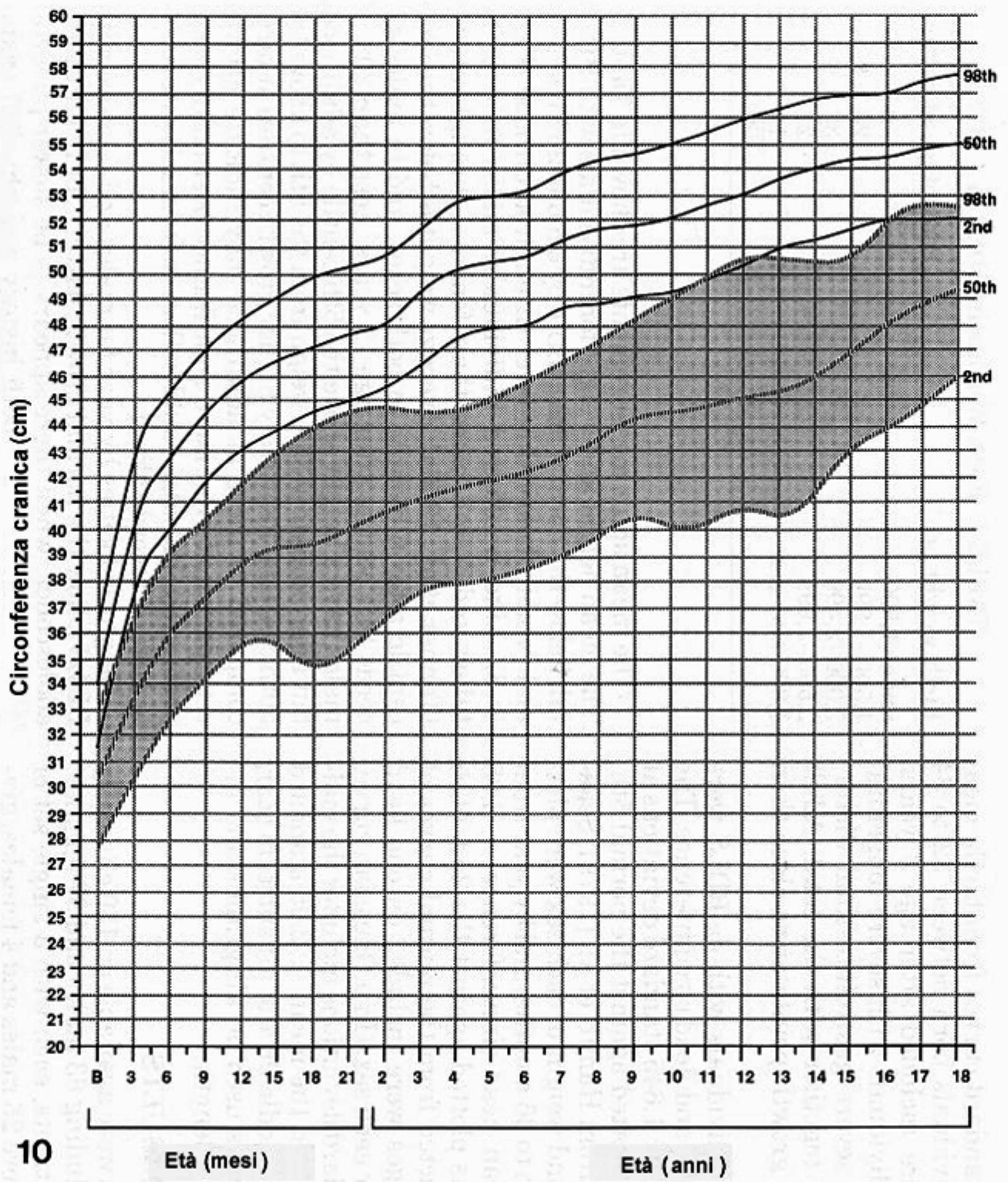


Fig. 9. Circonferenza cranica nei bambini con CDL dalla nascita fino a 18 anni comparato con le curve di crescita normali (linea continua).



10      Età (mesi)      Età (anni)

Fig. 10.

## Sviluppo psicomotorio nella Sindrome di Cornelia de Lange

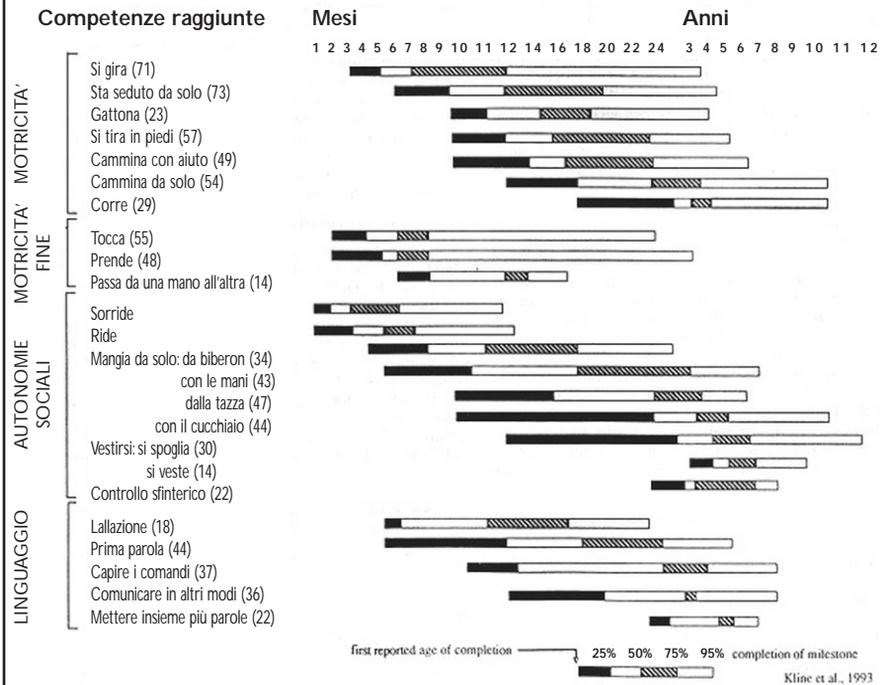


Fig. 1. Developmental chart for individuals with BDL comparing ages of completion of milestones. Number of individuals on whom each range is based (n) is shown after each skill. (See text for explanation.)



Associazione  
Nazionale  
di Volontariato  
Cornelia  
de Lange