

L'approccio al bambino con ritardo mentale e dismorfismi: la dismorfologia

Manuela Priolo, Carmelo Laganà

Unità Operativa di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

Pubblichiamo una versione integrale di questo articolo. La versione breve è stata pubblicata su [Quaderni acp 2005;12\(2\):78](#)

Abstract

Approaching a child with mental retardation and dysmorphisms: dysmorphology

Genetic syndromes are specific clinical entities characterized by multiple congenital malformations, dysmorphisms, and frequently, mental retardation. Dysmorphology involves various medical specialties, an important role is played by the clinical geneticist whose task is recognizing these specific clinical forms. He should coordinate the interdisciplinary work and support the family. Diagnostic approach of these patients is extremely complex and different for every specific case. In fact, even a simple karyotype needs a precise diagnostic evaluation, useful in order to give geneticist precious suggestions. In this paper, the different modalities and tools used by the geneticist in the diagnostic approach of a patient with mental retardation and dysmorphisms are analysed.

Quaderni acp on line 2005:1-8

Key words *Dysmorphology. Multiple malformations. Mental retardation. Cytogenetics*

Le sindromi di origine genetica sono delle specifiche entità cliniche caratterizzate da dismorfismi, malformazioni congenite multiple e, nella maggior parte dei casi, ritardo mentale. La sindromologia (o dismorfologia) è una specialità che vanta collaborazioni vaste ed eterogenee coinvolgenti gran parte delle aree della specialità medica. Lo specialista che si occupa del riconoscimento di queste specifiche forme cliniche, il genetista clinico, fornisce un valido e sostanziale aiuto inter-specialistico per un adeguato coordinamento di tutte le fasi necessarie per il corretto inquadramento del singolo paziente e può fornire un più ampio sostegno al nucleo familiare del probando. L'approccio diagnostico ai pazienti con sospetta patologia genetica è molto complesso e differenziato per ogni specifico caso. Infatti anche l'esecuzione di un semplice cariotipo non può prescindere da una adeguata valutazione clinica del paziente che potrebbe fornire preziosi suggerimenti al citogenetista che poi esegue l'esame. Tratteremo in questo articolo alcuni aspetti dell'approccio del genetista clinico al paziente con ritardo mentale e dismorfismi, accennando ad alcuni degli strumenti a sua disposizione e all'iter diagnostico-genetico di alcune delle più frequenti malformazioni osservate.

Parole chiave *Dismorfologia. Malformazioni multiple. Ritardo mentale. Citogenetica*

Introduzione

Le sindromi d'origine genetica sono delle specifiche entità cliniche caratterizzate da dismorfismi, malformazioni congenite multiple e, nella maggior parte dei casi, ritardo mentale.

La sindromologia (o dismorfologia) è una specialità che vanta collaborazioni vaste ed eterogenee coinvolgenti gran parte delle aree della specialità medica.

Il termine "**sindrome**" riconosce una deriva-

zione greca dal verbo *sundromo*, ovvero, "corro insieme". Circa 1% dei nati vivi presenta anomalie multiple riconducibili ad una patologia genetica complessa. Di questi, il 40% è affetto da un complesso malformativo o sindromico riconoscibile e noto, il restante 60% presenta forme ad etiologia sconosciuta e non ancora descritte.

Un approccio completo al bambino con ritardo mentale e dismorfismi non può non avva-

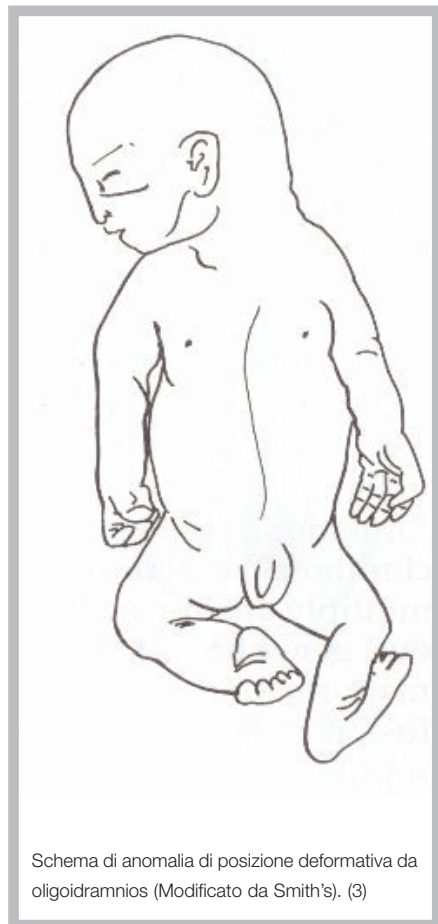
lersi, accanto alle indispensabili figure del pediatra, del neuropsichiatra e degli altri specialisti che affrontano le varie malformazioni ed anomalie presenti nel singolo paziente, della collaborazione del genetista clinico ed in particolare del dismorfologo, che è lo specialista che si occupa del riconoscimento di sindromi e patologie congenite a probabile etiologia congenita/genetica. Il dismorfologo, è a volte considerato un collezionista di francobolli rari. Tuttavia la sua opera, lungi dall'essere un puro ed elegante esercizio di diagnostica, fornisce un valido e sostanziale aiuto inter-specialistico nella tempestiva identificazione di pazienti affetti da patologie a probabile etiologia genetica, nella diagnosi differenziale con fenocopie di altra etiologia, nel trattamento più adeguato di tali forme tramite la formulazione di una prognosi specifica di sopravvivenza e qualità di vita e nella prevenzione primaria e secondaria attraverso un accurato "counselling", un'anamnesi genetica familiare particolareggiata ed un eventuale specifico esame obiettivo dei membri a rischio identificati.

Alcune definizioni

Così come per tutte le altre specialità mediche, anche la genetica clinica ha definito alcune singole categorie patologiche con significato altamente specifico. Ciascuna di esse sottintende meccanismi etiopatogenetici differenti e, pertanto, la loro conoscenza è uno strumento molto utile per il dismorfologo al fine di formulare una corretta diagnosi nel singolo caso e di conseguenza porre una adeguata prognosi sia per il paziente che per il nucleo familiare attraverso la definizione di un rischio di ricorrenza per ulteriori gravidanze. Come già accennato in precedenza, una **sindrome** è rappresentata da un insieme di segni e sintomi che risultano essere patogeneticamente correlati fra di loro e non

Per corrispondenza:
Manuela Priolo
e-mail: prioloma@libero.it

aggiornamento avanzato

FIGURA 1: DEFORMAZIONE IN OLIGODRAMNIOS

Schema di anomalia di posizione deformativa da oligoidramnios (Modificato da Smith's). (3)

riconducibili come secondari ad un singolo evento. La sindrome sottintende una causa unitaria anche se etiopatologicamente essa può essere determinata da meccanismi molto differenti tra loro, come nel caso delle sindromi cromosomiche dovute a sbilanciamento del corredo genetico (*sindrome di Down o trisomia 21, sindrome di Patau o trisomia 13*), di sindromi causate da alterazioni di un singolo gene (*sindrome di BOR, sindrome di Stickler, oloprosencefalia sindromica autosomica dominante*), o di sindromi ad etiologia ancora non conosciuta.

Una **sequenza**, invece, è caratterizzata da un insieme di anomalie multiple derivanti da una unica anomalia primaria o, più frequentemente, da un fattore meccanico. L'esempio più classico è dato dalla sequenza da oligoidramnios in cui il feto presenta anomalie multiple riconducibili al diminuito volume del liquido

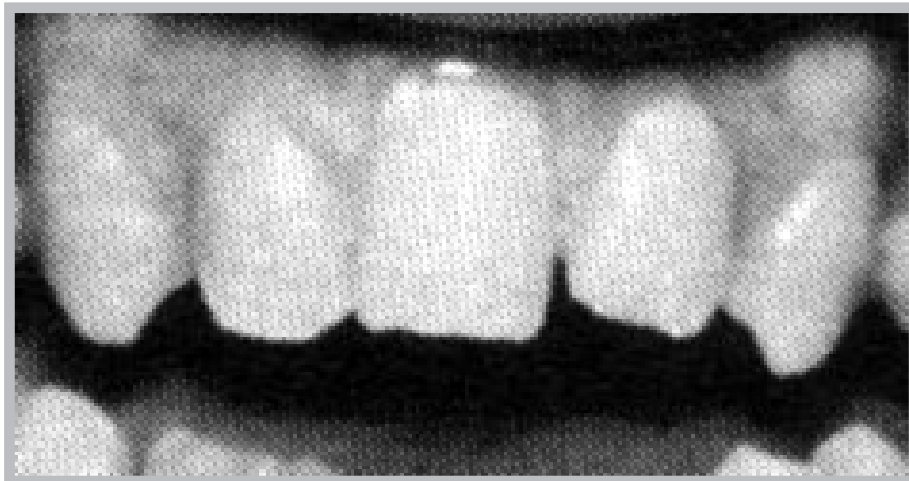
amniotico (*figura 1*).

Per **associazione** si intende la ricorrenza non randomizzata di due o più anomalie multiple non riconducibili, né ad una sindrome né ad una sequenza. Un esempio è dato dalla *associazione VATER/VACTERL*. Generalmente tali complessi malformativi non sono ereditabili, anche se vengono descritti alcuni rari casi di associazioni con ricorrenza di più affetti nello stesso nucleo familiare.

L'insieme di anomalie osservate e valutate dal genetista dismorfologo comprende un ampio ventaglio di segni e sintomi che devono essere correttamente identificate e classificate al fine di differenziare forme cliniche simili ma con etiologia differente: questo viene definito come **fenocopia**. Questa distinzione è fondamentale per la definizione del rischio di ricorrenza, poiché nel caso si tratti di una anomalia congenita sindromica una determinata patologia può presentare un rischio di ricorrenza valutabile nei singoli casi; in caso contrario, una fenocopia può essere determinata da fattori ambientali o da altri elementi patogeni come per esempio l'assunzione di farmaci teratogeni in gravidanza. Un esempio eclatante è dato dalla *condrodiplosia puntata* e la *embrio-feto-patia da dicumarolici* che clinicamente presentano le stesse caratteristiche, ma che etiologicamente riconoscono due patogenesi differenti con rischio di ricorrenza presente nel primo caso e nullo nel secondo caso, a condizione che si modifichi la terapia anticoagulante nella gravida in caso di ulteriori gravidanze. A volte persino nel caso di patologie congenite sindromiche occorre

prendere in considerazione l'eventualità di fenocopie differenti ugualmente ereditabili (quindi con etiologia genetica per entrambi i casi), ma con rischio di ricorrenza diverso. E' il caso della *oloprosencefalia*, che può rappresentare uno dei segni caratteristici di *trisomia 13*, ma che può essere causata anche da una singola alterazione monogenica a carico del gene SHH ereditabile con modalità autosomica dominante. In questo ultimo caso, è fondamentale la valutazione di entrambi i genitori, al fine di ricercare la presenza di anomalie minime suggestive di patologia, come un incisivo unico centrale (*figura 2*) o l'assenza della *crista galli* a livello dell'etmoide. E' questo un classico esempio di patologia caratterizzata da espressività variabile. Si intende infatti per **espressività variabile** la caratteristica di alcune patologie congenite genetiche di presentarsi in pazienti differenti o addirittura nell'ambito dello stesso nucleo familiare con caratteristiche e gravità di presentazione diverse.

Compito del dismorfologo è anche quello di distinguere nell'ambito delle anomalie congenite, osservate in circa il 5-6% di tutti i nati vivi, quelle che appartengono al gruppo delle malformazioni, delle deformazioni e delle distruzioni di organo. Questo procedimento è di fondamentale importanza poiché generalmente solo le malformazioni riconoscono una base etiologica di tipo genetico e con un rischio di ricorrenza per ulteriori gravidanze, mentre gli altri due gruppi di anomalie sono determinati da fattori estrinseci al feto a condizioni materno fetali specifiche.

FIGURA 2: INCISIVO CENTRALE UNICO

Si intende per **malformazione** un difetto morfologico a carico di un organo, o una parte di esso o di una regione corporea più vasta determinata da uno sviluppo anomalo intrinseco. La frequenza globale delle malformazioni è di circa 2-3% di tutti i nati vivi. Esempi di questo tipo di anomalia sono dati dalla *labiopalatoschisi* o dalla *polidattilia*. Poiché ogni organo ha un suo preciso timing di embriogenesi si ritiene che le malformazioni siano determinate da specifiche *noxae* patogene intervenute nel corso di un breve intervallo di tempo specifico per ogni malformazione.

Una **deformazione** è caratterizzata da una anomala posizione o forma di una parte del corpo determinata da forze meccaniche non distruttive. Esempi di tale tipo di anomalia sono dati dal piede torto, dalla *plagiocefalia*, dalla dislocazione congenita dell'anca, dalla scoliosi posturale. La causa principale di deformazione è data dalla diminuzione dei movimenti fetali dovuto anche a cause estrinseche meccaniche come un' oligoidrannios che determina un vizio posturale. Tuttavia molte malformazioni fetali possono determinare deformazioni aggiuntive a carico di altre parti del corpo fetale non interessate dalla malformazione primaria. Nel caso di una *spina bifida*, ad esempio, si osservano piede torto e dislocazione dell'anca associati per paralisi parziale delle gambe. Infine esistono anche cause funzionali intrinseche al feto capaci di determinare deformazioni, come nel caso di ipotonia congenita del feto o di *artrogriposi neuromuscolare*. In questi casi è compito del genetista una accurata valutazione del neonato al fine di poter porre una adeguata diagnosi differenziale tra deformazioni da cause meccaniche (senza alcun rischio di ricorrenza) e da cause malformative o funzionali per le quali è necessaria una accurata individuazione del difetto principale per una corretta diagnosi e la conseguente valutazione del rischio di ricorrenza specifico. La frequenza delle deformazioni è di circa 1-2% su tutti i nati vivi.

Si intende infine per **distruzione** di un organo, o di una parte di esso o di una regione corporea fetale, un difetto morfologico causato da una alterazione o da una interferenza con un processo di morfogenesi altrimenti normale. La causa più frequente di distruzioni fetali è rappresentata dalle rotture di mem-

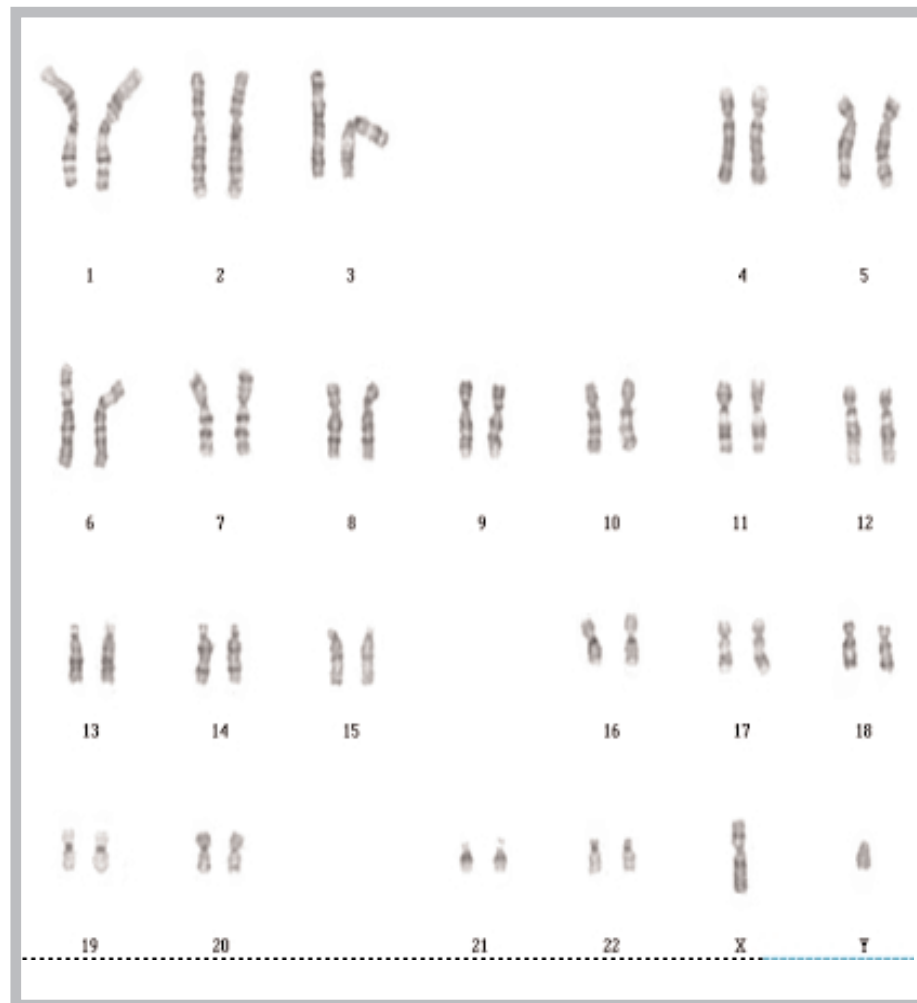
brana amniotica da lesioni vascolari, ma anche le anossie fetali, le radiazioni, o fattori meccanici possono determinare l'insorgenza di distruzioni fetali. La loro frequenza varia tra 1 e 2% di tutti i nati vivi. Esempi di distruzione fetale sono dati dalle amputazioni da *briglie amniotiche*, dalla *poroencefalia*, dalla *gastroschisi*.

Gli strumenti del dismorfologo: non solo cromosomi

L'analisi dei cromosomi da qualsiasi tessuto, il cariotipo, è considerata una indagine di primo livello in genetica, raccomandata in tutti i pazienti che presentano anomalie congenite e ritardo mentale (*figura 3*). Tuttavia, la negatività di tale indagine non è sufficiente per escludere una causa genetica: basti pensare che le anomalie cromosomiche nel loro

insieme (*aneuploidie, trisomie, larghe delezioni o duplicazioni* di segmenti cromosomici, sbilanciamenti di segmenti autosomici secondari a traslocazioni, *microdelezioni e delezioni subtelomeriche*) sono responsabili di circa il 6-7% di tutte le patologie genetiche caratterizzate da malformazioni multiple dimorfismi e ritardo mentale osservate sui nati vivi. Una altra buona fetta di plurimalformati presenta anomalie a carico di un singolo gene (eredità monogenica) nei quali lo studio dei cromosomi risulta perfettamente nella norma, mentre sono necessarie altre indagini per la corretta identificazione del difetto molecolare alla base. Se invece si considerano le malformazioni isolate, la maggior parte degli affetti presenta una malattia causata da meccanismi embriopatologici di tipo multifattoriale (dove accanto ad una predi-

FIGURA 3: CARIOTIPO MASCHILE NORMALE



sposizione genetica vi è un fattore coadiuvante ambientale estrinseco) o una causa genetica ancora non conosciuta.

L'approccio diagnostico ai pazienti con sospetta patologia genetica è pertanto molto complesso e differenziato per ogni specifico caso. Infatti anche l'esecuzione di un cariotipo non può prescindere da una adeguata valutazione clinica del paziente che potrebbe fornire preziosi suggerimenti al citogenetista su eventuali regioni cromosomiche da valutare più approfonditamente sulla base di alcuni segni clinici peculiari. Nel caso poi di indagini più sofisticate e specifiche (esecuzione di analisi di citogenetica molecolare o **FISH** su specifiche regioni cromosomiche, indagini di genetica molecolare su singoli geni), considerato il loro l'elevato costo, non è possibile farli eseguire alla cieca, senza cioè uno specifico dubbio diagnostico, o, peggio ancora, a tappeto su tutti i pazienti che arrivano alla osservazione del clinico. Più ragionevolmente, una accurata valutazione clinico-dismorfologica, seguita dall'esecuzione di esami mirati, può essere più utile in alcuni casi per la definizione di patologia piuttosto che l'esecuzione routinaria di una batteria di esami che, soprattutto in genetica, rischiano di risultare negativi o nella norma, creando maggiore confusione nell'iter diagnostico e scarsa compliance nella famiglia. Il primo tipo di intervento che andrebbe applicato a qualunque paziente con sospetta patologia sindromica o malformativa, è un semplice colloquio con raccolta dei dati anamnestici e ricostruzione dell'albero genealogico su almeno tre generazioni (fino ai nonni per entrambi i gentilizi), alla ricerca di ricorrenza di uno o più segni osservati e nel tentativo di verificare che si tratti di una reale patologia congenita ereditabile. Lo studio anamnestico, inoltre, fornisce utili informazioni anche su altre patologie presenti in famiglia che potrebbero ulteriormente chiarire la natura della malformazione osservata nel nostro probando.

A volte, infine, la diagnosi di patologia genetica può essere raggiunta con semplici esami di tipo "non genetico" come una radiografia di arti e colonna per sospetta osteocondrodysplasia, o per la definizione di polidattilia minima, in quest'ultimo caso per la ricerca di specifici segni suggestivi di malattia per l'identificazione di affetti in forma minima.

Ma come prosegue il dismorfologo nella individuazione di una patologia sindromica?

La maggior parte delle sindromi malformative possono essere identificate attraverso specifiche caratteristiche facciali immediatamente riconoscibili nel loro insieme (*gestalt*). Tale impressione facciale è ovviamente modificata dalle caratteristiche peculiari di ciascun individuo che rendono ancora più difficile la diagnosi per *gestalt*. La capacità di un dismorfologo di riconoscere un numero elevato di sindromi è direttamente proporzionale alla sua esperienza, ovverosia a quanti pazienti con una determinata patologia egli ha osservato e, in ogni caso alla sua sensibilità e capacità di riconoscere segni dismorfici chiave. Inoltre alcuni fenotipi sindromici variano con il tempo, pertanto una determinata diagnosi può risultare molto agevole in uno specifico momento e più difficile in altri. Ecco perché una valutazione seriata del paziente a distanza di intervalli precisi può essere di notevole ausilio per la formulazione di un sospetto diagnostico. In questo contesto, la documentazione iconografica dell'evoluzione del fenotipo a diverse età rappresenta per il dismorfologo un vero e proprio strumento diagnostico.

In alcuni casi, nel momento in cui si pone un sospetto diagnostico, può risultare utile la misurazione di alcuni parametri antropometrici e caranofacciali che risultano essere specificatamente alterati in alcune sindromi.

E' questo, ad esempio il caso della *sindrome di Noonan* che è caratterizzato da un fenotipo estremamente variabile con il tempo ma che presenta alcune variazioni antropometriche e facciali altamente specifiche e costanti ad ogni età.

Purtroppo non sempre questo tipo di approccio porta ad una diagnosi. Studi hanno dimostrato che solamente il 30-40% dei pazienti con patologia congenita sindromica arriva ad una diagnosi di certezza, ed ancora minore è il numero di pazienti per i quali è possibile una conferma molecolare del sospetto diagnostico, poiché il numero di sindromi genetiche è sempre più crescente e gravato dalla enorme variabilità nell'espressione del fenotipo che spesso confonde il clinico.

Ecco che dunque spesso il dismorfologo deve chiedere l'ausilio di specifici sistemi computerizzati per un sostegno nella formulazione di un sospetto diagnostico. Si tratta di vere e

proprie banche dati periodicamente aggiornate nelle quali confluisce l'esperienza di numerosi dismorfologi che mettono in comune alcuni casi personalmente valutati ed estremamente rari. Compito del dismorfologo è l'individuazione nel proprio paziente di alcuni segni clinici chiave da inserire in tali database che forniranno in seguito una lista di patologie che con probabilità decrescente potrebbero coincidere con la patologia osservata. Anche in questi casi, la diagnosi è tutt'altro che semplificata, poiché l'errato inserimento di segni clinici non rilevanti potrebbe sviare nella diagnosi, che risulta sempre un atto medico basato sulla esperienza del clinico.

Accanto alla valutazione delle malformazioni maggiori (cardiopatologia, onfalocoele, labiopalatoschisi) che devono essere considerate come segni clinici chiave, un posto rilevante viene occupato dalle anomalie minori, o errori minori della morfogenesi o, più precisamente, malformazioni minori. Si tratta di malformazioni o anomalie che non hanno una rilevanza clinica specifica e non determinano un pericolo reale per il paziente, ma piuttosto un danno estetico. Sono malformazioni minori la *plica epicanthica*, l'*ipertelorismo*, la rima oculare particolarmente allungata, la ptosi palpebrale, tutte le anomalie a carico dell'orecchio esterno, le anomalie di forma e conformazione del naso, l'ugula bifida, l'ipoplasia dello smalto dentale, la cute retronucleare sovrabbondante, una *polidattilia accennata*, la plica palmare unica, la sindattilia cutanea a carico di alcune dita di mani e piedi, i nevi pigmentati, gli angiomi, piccole depressioni cutanee (dimple o pits) o rilievi (tags) a carico di specifiche regioni corporee (soprattutto a carico dell'orecchio esterno e del collo), capezzoli soprannumerari, uno sterno prominente o carenato (*figura 4*).

La scelta di considerare o meno uno o più di questi segni dipende esclusivamente dalla singola esperienza del dismorfologo che valuta il paziente e dalla sua decisione di considerarli clinicamente rilevanti o meno nella definizione complessiva di quadro sindromico. Poiché le malformazioni minori sono presenti in numerose sindromi e persino nella popolazione generale, la scelta di considerarli rilevanti ai fini diagnostici deve essere estremamente accurata. Si calcola che una singola anomalia minore sia presente nel

15% della popolazione generale, mentre la ricorrenza di tre o più anomalie minori sia riscontrabile nell'1% di tutti i neonati.

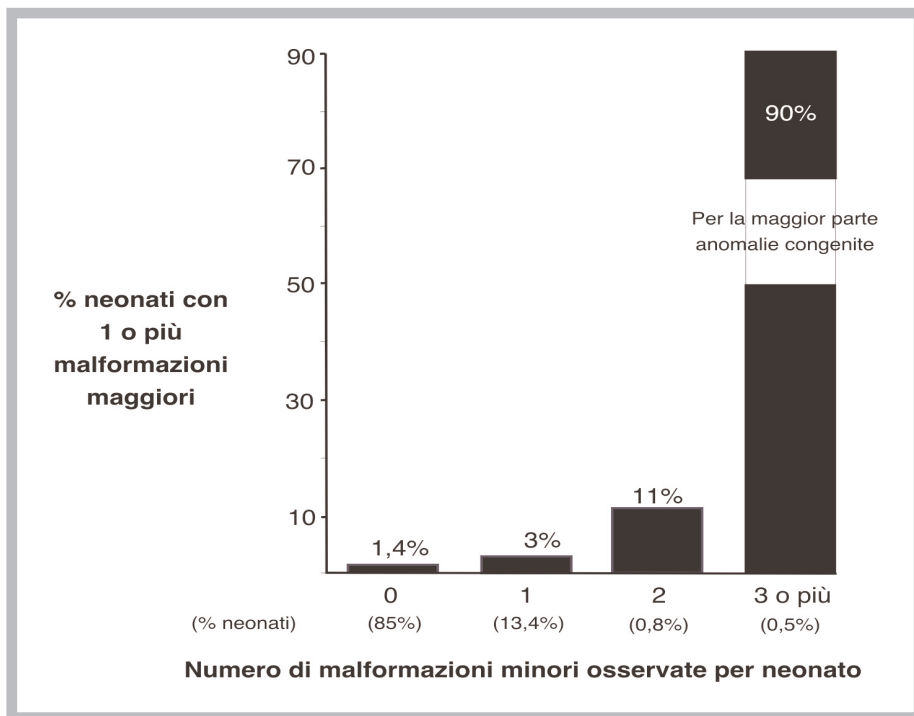
Gli stessi neonati hanno una probabilità del 90% di presentare una malformazione maggiore associata (figura 5). Ecco perché se da un lato una malformazione minore deve essere ridimensionata al proprio significato, l'associazione di più anomalie minori ed eventualmente di dimorfismi facciali più significativi, deve essere sempre valutata con cura per una precoce individuazione di patologie maggiori associate (come ad esempio una cardiopatia congenita) che potrebbero avere rilevanza ai fini della prognosi. In ogni caso, la presenza di dimorfismi o di numerose anomalie minori implica una corretta valutazione dello sviluppo psicomotorio del soggetto, per l'esclusione di ritardo mentale associato che deve essere considerato a tutti gli effetti una anomalia funzionale maggiore. Si calcola che il 42% di tutti i ritardi mentali presentino 3 o più anomalie associate e di questi circa l'80% sia rappresentato da anomalie minori.

La valutazione del dismorfologo non termina al momento della formulazione di un sospetto diagnostico. Infatti alcune patologie genetiche possono presentare una ampia variabilità del fenotipo (*espressività variabile*) riscontrabile nell'ambito dello stesso nucleo familiare in esame. Ecco perché la valutazione di tutti i familiari a rischio alla ricerca di eventuali segni minimi di malattia è uno dei compiti principali del genetista clinico al fine di fornire una corretta consulenza genetica a tutti i componenti della famiglia in esame. Un esempio per tutti è dato dalla *oloprosencefalia* ereditata con modalità autosomica dominante, in cui accanto a pazienti con forma clinica evidente, è possibile trovare familiari ugualmente affetti, ma che presentano come unico segno di malattia un incisivo unico superiore o un ipertelorismo spiccato. Ancora la *sindrome di Holt-Horam* è caratterizzata, nella sua forma completa da difetti in riduzione del lato radiale a carico degli arti superiori, e da anomalie cardiache quali difetto interatriale o interventricolare, stenosi polmonare. Un segno minimo di malattia può essere identificato in genitori di pazienti con forma clinica accertata completa; tali segni minimi possono essere rappresentati da polidattilia minima centrale o post assiale, anomalie minime a carico delle ossa del carpo, blocco di branca

FIGURA 4: ANOMALIE MINIME



FIGURA 5: PERCENTUALE DI NATI CON MALFORMAZIONI MAGGIORI. (3)



destra. Ecco perché una diagnosi di sindrome di Holt-Horam non può prescindere da una accurata valutazione dei genitori, al fine di escludere una eventuale ricorrenza di patologia in future gravidanze ed un adeguato monitoraggio delle stesse tramite diagnostica prenatale o imaging specifico.

Alcuni esempi

In questa breve trattazione ci limiteremo a fornire alcuni esempi di patologia sindromica e di malformazioni maggiori chiarendo come da pochi segni clinici chiave sia possibile sospettare una sindrome genetica e quale possa essere l'iter diagnostico più adeguato

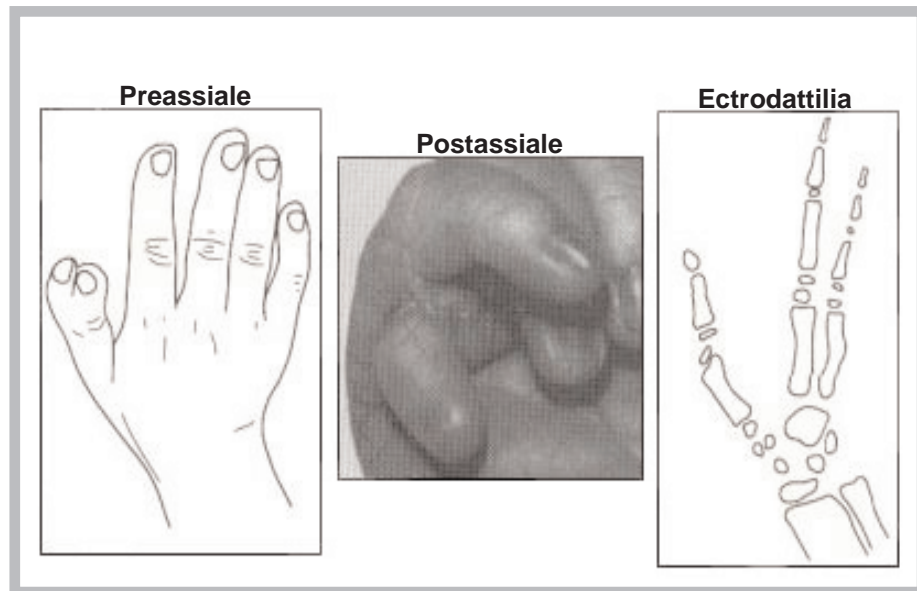
per ciascuna delle malformazioni citate al fine di escludere il coinvolgimento di altri organi e sistemi.

Si intende per *polidattilia* la presenza di un dito o porzione di esso soprannumerario a carico di mani e/o piedi.

Convenzionalmente le polidattilie sono distinte in tre gruppi (figura 6): preassiali, quando cioè il dito soprannumerario è presente sul lato radiale o tibiale (I o II raggio della mano o del piede), postassiale, quando il dito o la porzione di esso (dito rudimentale) è presente a livello della porzione ulnare o fibulare (IV o V raggio della mano o del piede) e mesoassiale (forma molto rara) quando la porzione soprannumeraria è riscontrabile a carico del raggio centrale della mano o del piede.

Tale anomalia si accompagna spesso ad altre malformazioni dell'arto come *ectrodattilia* (malformazione complessa con sovvertimento dei raggi centrali degli arti, del carpo e del tarso, sindattilie ossee e cutanee di numerosi raggi e configurazione della mano o del piede a chela di granchio). Una forma minima di duplicazione preassiale con polidattilia è data anche dal pollice trifalangeo, valutabile sia clinicamente che solo radiologicamente (falange soprannumeraria non totalmente articolabile o ultima falange bipartita). La polidattilia preassiale può essere un tratto isolato (malformazione isolata) anche essa ereditabile con modalità autosomica dominante, ma può far parte di complessi sindromici vari come ad esempio la *sindrome di Holt-Horam*, la *sindrome di Townes-Brocks*, l'*associazione VATER*, la *sindrome di Fanconi*, la *sindrome di Bloom*, la *cefalopolisindattilia di Greig*, la *sindrome LADD*. La polidattilia post assiale suggerisce più frequentemente rispetto alla polidattilia preassiale un quadro sindromico nel paziente, sia di tipo cromosomico (trisomia 13 o sindrome di Patau), ma anche monogenico o di altra natura, come nel caso della *sindrome acrocallosa*, la *sindrome di Bardet-Biedl*, la *sindrome di Smith-Lemli-Opitz*, o la *trigonocefalia di Opitz*. Ciascuna di queste forme sindromiche presenta specifiche caratteristiche aggiuntive che andrebbero ricercate al fine di indirizzare più precisamente il nostro sospetto diagnostico; in molti casi citati la gestalt del paziente risulta tipica e facilmente riconoscibile dal genetista clinico. Nel caso, infine di una o più anomalie associate,

FIGURA 6: POLIDATTILIA

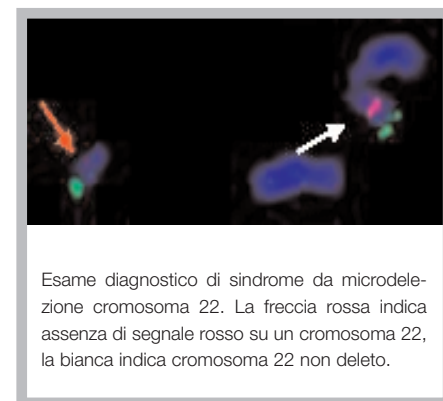


lo sviluppo psicomotorio dovrebbe essere sempre accertato.

Le cardiopatie congenite sono un gruppo estremamente eterogeneo di malformazioni e che si osservano in circa 1% di tutti i neonati; di questi, più del 90% è una malformazione isolata con un'eredità di tipo multifattoriale influenzato da fattori esterni o di tipo poligenico, mentre solo il 3% segue una chiara eredità di tipo mendeliano. Un'altra piccola parte è causata da patologie intercorse in gravidanza, come una infezione congenita da rubeola o un diabete materno. Spesso le cardiopatie congenite si osservano in associazione con aneuploidie sia a carico degli autosomi che dei cromosomi sessuali (trisomia 21, trisomia 13, trisomia 18, trisomie e monosomie parziali varie, sindrome di Turner). Alcuni casi, invece fanno parte di complessi sindromici che seguono una eredità di tipo mendeliano. Tra le cardiopatie congenite meritano un posto di rilievo le anomalie conotruncali sia per il forte impatto sulla prognosi che tali malformazioni hanno, sia perché, dal punto di vista clinico-genetico, le anomalie conotruncali rappresentano un grosso segno chiave che può spesso indirizzare correttamente verso un sospetto sindromico specifico ed, in questo caso, verso una diagnostica molecolare appropriata e dirimente. Le anomalie conotruncali sono spesso presenti come malformazioni isolate. Si fornisce per-

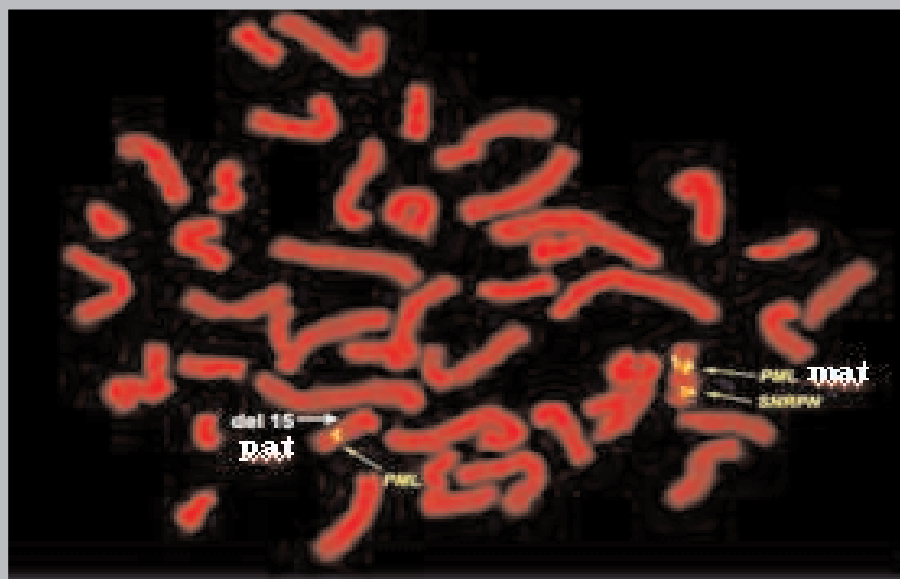
tanto in questi casi, così come per tutte le cardiopatie congenite isolate, una consulenza genetica appropriata con un rischio di ricorrenza basato su dati empirici. Ma alcuni casi possono far parte di un quadro sindromico più complesso soprattutto quando sono presenti alcune caratteristiche facciali tipiche o altre anomalie peculiari. Nei casi in cui si osservi ad esempio una ipocalcemia anche transitoria ed in periodo neonatale, una immunodeficienza, una labiopalatoschisi anche minima (come nel caso di ugula bifida), incompetenza velopalatina o voce ipernasale, il sospetto di sindrome da microdelezione del cromosoma 22 è legittimo e l'esecuzione di specifico esame di citogenetica molecolare (*FISH*) più che doverosa (figura 7). In caso di conferma

FIGURA 7: ESAME FISH



Esame diagnostico di sindrome da microdelezione cromosoma 22. La freccia rossa indica assenza di segnale rosso su un cromosoma 22, la bianca indica cromosoma 22 non deletato.

FIGURA 8: ESAME FISH



Esame diagnostico di sindrome da microdelezione cromosoma 15 di derivazione paterna (sindrome di Prader-Willi). Il cromosoma a sinistra evidenzia un mancato segnale per sonda FISH specifica regione critica Prader-Willi

FIGURA 9: PCR SENSIBILE A METILAZIONE SPECIFICA PER SINDROME DI PRADER-WILLI/ANGELMANN



NL controllo normale, AS Sindrome di Angelmann, PW Sindrome di Prader-Willi

del sospetto diagnostico mediante esame specifico, la stessa indagine andrebbe eseguita anche nei genitori, poiché tale patologia sindromica è caratterizzata da una ampia varia-

bilità fenotipica ed alcuni individui possono presentare solamente alcuni sfumati dimorfismi facciali o ipocalcemia transitoria non clinicamente evidente.

La *labioschisi* con o senza palatoschisi associata (*labiopalatoschisi*) è un'altra malformazione molto comune maggiore che spesso giunge all'osservazione del dismorfologo e che richiede una attenta valutazione clinica e diagnostica. La forma più comune è rappresentata dalla *labiopalatoschisi laterale* o paramediana ed è proprio questa che ci soffermeremo a considerare, poiché la forma molto più rara di *labiopalatoschisi mediana* merita una valutazione più complessa ed approfondita, sottintendendo nella maggior parte dei casi una malformazione a carico del distretto cerebrale più o meno complessa e, nella quasi totalità dei casi, un ritardo mentale associato. Convenzionalmente, la varia combinazione di schisi (*labioschisi*, *labiopalatoschisi*, *palatoschisi*) viene considerato, nel caso di malformazione isolata, un difetto di sviluppo ad etiologia multifattoriale, in cui, accanto ad una predisposizione genetica, si sommano varie componenti ambientali che contribuiscono a far emergere il fenotipo patologico. Anche in questo caso si utilizzano, per la definizione di rischio di ricorrenza, tabelle basate su rischi empirici che arrivano fino ad un 4% in caso di più figli affetti rispetto ad un rischio per la popolazione generale quantificabile intorno allo 0.1%. Tuttavia sono numerose le forme sindromiche che presentano nel loro quadro fenotipico *labiopalatoschisi*. Tra queste vi sono anomalie cromosomiche (come la trisomia 13, la trisomia 18, alcune aneuploidie parziali a carico di autosomi), ma anche patologie ad eredità autosomica dominante, recessiva e legata al cromosoma X. In particolare le forme sindromiche ad eredità autosomica dominante sono tutte caratterizzate da espressività variabile (come la *sindrome EEC*, la *sindrome di Stickler*, la *sindrome Rapp-Hodgkin*, la *sindrome BBB/Opitz*). Nei casi in cui si sospetti una forma di tale genere occorre eseguire un buon esame obiettivo dei genitori al fine di escludere la presenza della stessa patologia in forma minima o incompleta.

Un altro meccanismo che può determinare una patologia genetica (sia di tipo sindromico che non) è rappresentato da anomalie dell'**imprinting** genomico. Si intende per **imprinting** genomico la differente capacità di espressione di alcune regioni cromosomiche e di alcuni geni a seconda che essi vengano ereditati dalla madre o dal padre. In generale, l'imprinting "spegne" o riduce preferenzialmente l'espressione di alcuni geni, rendendo così funzionalmente attiva solo una copia di

essi. Alcune patologie sindromiche sono caratterizzate da anomalie di questo meccanismo. Ne sono un esempio la *sindrome di Prader-Willi* e la *sindrome di Angelman*, due sindromi caratterizzate da fenotipi molto differenti fra di loro ma che presentano un'alterazione dell'imprinting a carico della stessa regione cromosomica. I meccanismi attraverso i quali si verifica tale squilibrio sono molteplici, tra cui la presenza di una microdelezione a carico della regione critica identificata (15q11), una alterazione della metilazione e/o dell'attività del centro di imprinting o, più raramente, una traslocazione coinvolgente la regione critica. Nel caso più frequente di alterazione, una microdelezione, i pazienti con sindrome di Prader-Willi presentano una microdelezione a carico dell'allele di derivazione paterna, mentre nella sindrome di Angelman, si osserva una microdelezione a carico dell'allele di derivazione materna (*figura 8*). Tale alterazione submicroscopica è valutabile tramite esecuzione di FISH specifica per la regione critica PW/AS, mentre l'identificazione corretta della derivazione dell'allele mancante è confermabile tramite un esame di biologia molecolare apposito costituito da PCR sensibile a metilazione che permette di identificare i due alleli di derivazione materna e paterna ed eventualmente verificare una loro microdelezione (*figura 9*). ♦

Bibliografia essenziale

- (1) Cohen MM. The child with multiple birth defects. Oxford University press 2nd Ed. 1997
- (2) Harper P. Practical genetic counselling Wright 3rd Ed. 1988.
- (3) Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. Saunders Company 5th Ed. 1997.
- (4) Wiedemann H-R, Kunze J. Clinical syndromes. Mosby-Wolfe 3rd Ed. 1997.
- (5) Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekan RCM. Syndromes of the head and the neck. Oxford University Press 4th Ed. 2001.

GLOSSARIO

Amputazione da briglie amniotiche: malformazioni multiple derivanti dalla presenza di adesioni, costrizioni e nodi secondari a briglie amniotiche in utero.

Aneuploidia: presenza di materiale cromosomico soprannumerario o deficitario riconducibile sia ad un intero cromosoma (configurandosi quindi una trisomia completa o monosomia completa) sia ad una parte di esso (trisomia parziale o monosomia parziale per una porzione di cromosoma).

Associazione: ricorrenza non randomizzata di due o più anomalie multiple non riconducibili, né ad una sindrome né ad una sequenza, né ad un difetto di sviluppo di campo polipico.

Deformazione: anomala posizione o forma di una parte del corpo determinata da forze meccaniche non distruttive.

Delezione: assenza di un cromosoma o di una sua porzione determinante una monosomia completa o parziale.

Delezioni subtelomeriche: assenza della porzione terminale subtelomerica (immediatamente sotto al telomero) di un cromosoma non identificabile attraverso le comuni indagini di citogenetica classica, ma utilizzando metodiche di citogenetica molecolare specifiche (FISH).

Distruzione: (di un organo, o di una parte di esso o di una regione corporea fetale): difetto morfologico causato da una alterazione (generalmente estrinseca) o da una interferenza con un processo di morfogenesi altrimenti normale.

Duplicazione: duplicazione di una porzione di cromosoma determinante trisomia parziale per la regione duplicata.

Espressività variabile: caratteristica di alcune patologie congenite genetiche di presentarsi in pazienti differenti o addirittura nel-

l'ambito dello stesso nucleo familiare con caratteristiche e gravità di presentazione diverse.

Fenocopia/Fenocopia: forma clinica simile ad una altra per presentazione e gestalt, ma che riconosce una etiologia differente (nel caso specifico una di tipo genetico, l'altra di tipo ambientale).

FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation): Ibridazione in situ fluorescente. Tecnica di citogenetica molecolare utile per la identificazione di microdelezioni cromosomiche specifiche.

Gestalt: tipica presentazione facciale di un complesso malformativo immediatamente riconoscibile e diagnosticabile (apparenza).

Imprinting: differente capacità di espressione di alcune regioni cromosomiche e di alcuni geni a seconda che essi vengano ereditati dalla madre o dal padre.

Malformazione: difetto morfologico a carico di un organo, o una parte di esso o di una regione corporea più vasta determinata da uno sviluppo anomalo intrinseco.

Microdelezione: assenza di una porzione di cromosoma non identificabile attraverso le comuni indagini di citogenetica classica, ma utilizzando metodiche di citogenetica molecolare specifiche (FISH).

Multifattoriale: (etiologia) meccanismo attraverso il quale si ipotizza che una anomalia congenita sia determinata da una predisposizione genetica ed un fattore coadiuvante ambientale estrinseco.

Sequenza: insieme di anomalie multiple derivanti da una unica anomalia primaria o, più frequentemente, da un fattore meccanico.

Sindrome: insieme di anomalie congenite multiple verosimilmente correlate da un punto di vista patogenetico e che non rappresentano una sequenza o un difetto di sviluppo di campo.