

Sindrome di Wolf-Hirschhorn

Cinzia Sforzini & Angelo Selicorni
I Clinica Pediatrica Università di Milano

La sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) prende il nome dai due autori che per la prima volta, nel 1965, descrissero, indipendentemente, una condizione clinica caratterizzata da anomale craniofaciali multiple, tra cui la tipica conformazione "ad elmo greco", ritardo di crescita intrauterino e postnatale, ritardo dello sviluppo psicomotorio associate ad una delezione della porzione distale del braccio corto del cromosoma 4.

Da allora sono stati descritti oltre 130 casi che hanno permesso di definire meglio il quadro clinico della sindrome.

L'incidenza di questa patologia è pari a 1/50000 nati vivi con una predominanza per il sesso femminile (F:M=2:1) anche se probabilmente è sottostimata.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il quadro clinico dei soggetti affetti può essere così sintetizzato:

FACIES. I dismorfismi cranio-facciali sono considerati tra i criteri fondamentali per la diagnosi di WHS, anche perché non si modificano con l'età. Caratteristica è la conformazione della regione frontonasale che è stata definita "ad elmo di guerriero greco" dovuta alla combinazione di ipertelorismo e glabella prominente. Tale conformazione è riconoscibile in tutti i pazienti già dalla nascita, diventando meno evidente nel periodo puberale. Il quadro completo delle anomalie minori del viso comprende la presenza di microcefalia con asimmetria del cranio, fronte alta con glabella prominente, ipertelorismo, ptosi palpebrale, epicanto, radice nasale alta, filtro breve, commissure labiali rivolte verso il basso, micrognazia. I padiglioni auricolari sono ad impianto basso, con elice appiattito e spesso sono presenti appendici preauricolari o fossette.

RITARDO DI CRESCITA. La maggioranza dei bambini presenta ritardo di crescita intrauterino con scarsa mobilità fetale; il neonato con sindrome di Wolf è solitamente un bambino piccolo per età gestazionale (peso medio di 2 Kg, H 44 cm, CC 30,7 cm) e mantiene uno scarso accrescimento staturoponderale, al di sotto del 3° percentile, anche negli anni successivi. Oltre al potenziale genetico una concausa di questo pattern di crescita è rappresentata dalla difficile suzione e deglutizione secondaria ad una ipotonia selettiva del distretto orofaringeo presente nella grande maggioranza dei pazienti. Il problema assume a volte una tale rilevanza da rendersi a volte necessaria un'alimentazione tramite sondino nasogastrico. La presenza di labiopalatochisi può ulteriormente complicare la situazione.

RITARDO SVILUPPO PSICOMOTORIO. In tutti i pazienti è presente un ritardo dello sviluppo psicomotorio di grado molto variabile. E' presente sin dai primi mesi di vita un ipotono generalizzato che condiziona l'acquisizione delle principali tappe di sviluppo motorio. Il linguaggio è spesso limitato a suoni gutturali o bisillabici. La volontà di comunicare sembra essere presente in tutti i pazienti e migliora nel tempo con l'acquisizione di una maggiore gestualità. Sono peraltro noti pazienti che sono in grado di acquisire un linguaggio verbale elementare. Il 10% circa dei casi raggiunge un controllo sfinterico diurno tra gli 8 e i 12 anni; il 45% acquisisce la deambulazione tra i 2 e i 12 anni con (20%) o senza supporto (25%). Il 30% dei pazienti si raggiunge una discreta autonomia nell'alimentazione, e nella gestione personale: tutti mostrano un lento ma costante miglioramento.

Oltre a queste peculiari caratteristiche i soggetti con questa condizione possono mostrare una serie di anomalie associate e/o frequenti complicanze mediche che possono essere così schematizzate

ANOMALIE SCHELETRICHE. Sono state riscontrate nel 60-70% dei casi, tra queste ricordiamo clinodattilia del 5° dito, scoliosi, cifosi, malformazioni dei corpi vertebrali, ali iliache piccole con coxa valga, piedi equino vari, sinostosi radioulnare, etc

ANOMALIE CARDIACHE. Sono presenti nella metà dei pazienti; le anomalie di più frequente riscontro sono costituite da difetti interatriali (27%) o interventricolari e da stenosi polmonare.

EPILESSIA. Una delle complicanze mediche più rilevanti è la comparsa di crisi epilettiche. Sono presenti dal 50 al 100% dei bambini, l'età di insorgenza varia tra i 3 e i 23 mesi con un picco massimo intorno ai 9 mesi. Le crisi possono essere toniche, cloniche unilaterali con o senza generalizzazione secondarie o esordire come generalizzate. Le crisi possono essere scatenate dalla febbre, anche non alta, possono essere a grappoli e durare più di 15 minuti. Sono spesso poco responsive alla terapia farmacologica, e tendono a scomparire, nel 33% dei casi, tra i 2 e i 13 anni di vita, con la sospensione (17%) dei farmaci anti epilettici. Nel 70% dei casi è presente un tracciato elettroencefalografico caratteristico.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Lo studio neuroradiologico consente occasionalmente di ritrovare la presenza di anomalie di diverso tipo: difetti del corpo calloso, ipoplasia dei lobi posteriori degli emisferi cerebellari, pachigia, eterotopia delle cellule di Purkinje etc.

ALTRE CARATTERISTICHE.

Oltre il 40% dei pazienti presenta deficit uditivi, per lo più di tipo conduttivo, anche se sono stati segnalati casi di deficit neurosensoriale. Anche l'apparato visivo può essere coinvolto; frequente è il riscontro di strabismo, miopia, ma anche di anomalie strutturali/congenite quali microftalmo, colobomi oculari e cataratta.

Anomalie dentali sono presenti nel 50% dei casi (permanenza dei denti decidui, agenesie etc). Molto frequenti anche le anomalie cutanee: unghie iperconvesse prive di lunule (25%), piega palmare unica, ipoplasia delle creste cutanee.

Bisogna inoltre ricordare l'importanza di una valutazione anche dell'apparato genito-urinario. E' infatti riportata un'incidenza del 25% di malformazioni delle vie urinarie (cisti renali, uropatie ostruttive, reflusso vescicoureterale, ipoplasie o agenesie renali etc) che possono condurre ad insufficienza renale cronica.

Sono infine descritti deficit anticorpali di vario tipo che potrebbero essere corresponsabili, insieme al reflusso gastroesofageo, di frequente riscontro nei bambini con sindrome, delle ricorrenti infezioni delle vie respiratorie. I dati in questo senso non sono ancora conclusivi ed anzi meriterebbero una più ampia conferma con studi specifici.

Le anomalie genitali più frequentemente segnalate sono criptorchidismo e ipospadia nel maschio e gonadi a striscia e assenza di utero e vagina nella femmina.

La seguente tabella riassume, ordinate per frequenza, le diverse anomalie descritte nei soggetti affetti.

Frequenza	Caratteristiche
>75%	Anomalie cranio faciali Ritardo di crescita intrauterino e postnatale Ritardo di sviluppo psicomotorio
50-75%	Anomalie cutanee Alterazioni scheletriche Asimmetria craniofaciale Ptosi Anomalie dentali Deficit anticorpali
25-50%	Deficit uditivi Cardiopatia Alterazioni oculari/deficit nervo ottico Palatoschisi Anomalie genitourinarie Anomalie strutturali del SNC Stereotipie
<25%	Anomalie a carico di altri organi (fegato, cistifellea, vescica, diaframma, esofago, polmoni)

DIFETTO DI BASE

La sindrome riconosce come difetto di base la presenza di una delezione a livello del braccio corto del cromosoma 4 (4p16.3). Tale perdita di materiale può essere di entità variabile e quindi evidenziabile o con un cariotipo standard (delezioni più ampie) o solo con tecniche di citogenetica molecolare (FISH= fluorescent in situ hybridization).

Per questa ragione nel sospetto clinico di questa condizione va richiesta direttamente l'indagine citogenetica-molecolare.

Recenti lavori stanno cercando di correlare in senso quantitativo l'ampiezza della delezione con la gravità del quadro clinico. I primi risultati sembrano andare in questa direzione dimostrando che i soggetti con delezioni più ampie (>3,5 Megabasi) presentano un quadro clinico più frequentemente accompagnato dalla presenza di malformazioni maggiori a carico degli organi interni. La correlazione non sembra invece così lineare a livello di gravità del ritardo psicomotorio ed intellettuale.

Nel 20% circa dei soggetti la microdelezione 4p trae origine dalla segregazione anomala di un riarrangiamento cromosomico bilanciato presente in uno dei genitori. La dimostrazione di tale situazione cromosomica è fondamentale per la definizione del possibile rischio di ricorrenza del quadro nella futura prole della coppia genitoriale. In quest'ottica, dopo la conferma diagnostica della patologia, entrambi i genitori di un soggetto affetto dovranno essere sottoposti ad un'indagine FISH specifica per la regione 4p al fine di escludere la presenza di un assetto cromosomico predisponente la ricorrenza del quadro. Solo dimostrando la normalità dell'assetto cromosomico dei genitori potrà essere formulato un rischio di ricorrenza sovrapponibile a quello della popolazione generale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Questa condizione entra in diagnosi differenziale con la sindrome di cri du chat, la trisomia 21,13 e 18 per lo scarso accrescimento e alcune caratteristiche del fenotipo.

Tali patologie possono essere facilmente escluse da analisi citogenetiche.

Il fenotipo della sindrome di Wolf è molto peculiare ma alcuni pazienti possono essere falsamente diagnosticati per alcune caratteristiche sovrapponibili ad altre sindromi:

- Sindrome di Seckel : ritardo di crescita intrauterino e post natale, microcefalia, naso prominente

- CHARGE : coloboma, deficit di crescita, microcefalia, cardiopatia

- Sindrome di Smith-Lemli- Opitz: difficoltà di crescita ritardo mentale microcefalia, anomalie urinarie

In passato si riteneva che la sindrome di Pitt-Roger-Danks costituisse un fenotipo differente da quello della sindrome di Wolf e pertanto questa condizione veniva considerata nella diagnostica differenziale del quadro. Dati citogenetico-molecolari successivi hanno dimostrato che questa condizione rientra nello spettro fenotipico

della sindrome di Wolf presentando il medesimo difetto cromosomico (microdelezione4p)

TERAPIA.

E' fondamentale una buona valutazione clinica e l'inserimento in un programma personalizzato di riabilitazione con particolare attenzione ai problemi motori, cognitivi, del linguaggio e alle abilità sociali. Un intervento precoce e appropriato è fondamentale per ottenere dei buoni risultati. Non va trascurata la possibilità di introdurre precocemente un sistema di comunicazione alternativa al linguaggio verbale per valorizzare l'intenzionalità comunicativa di queste persone.

Dal punto di vista medico è importante indagare, alla diagnosi tutti gli apparati (cardiaco, renale, visivo, scheletrico etc) che possono essere coinvolti nella patologia, ed eseguire un corretto follow up per trattare tempestivamente gli eventuali problemi. La maggior difficoltà gestionale è rappresentata dalle problematiche alimentari e dall'epilessia.

Per quanto riguarda l'alimentazione può essere necessaria una nutrizione enterale o parenterale; molto importante è anche instaurare tempestivamente un programma di fisioterapia specifico per migliorare l'ipotonia del distretto oroaringeo. Ogni paziente dovrà essere comunque indagato ed eventualmente trattato per la presenza di reflusso gastroesofageo.

Le crisi epilettiche sono particolarmente resistenti alla terapia nei primi anni di vita.

Poiché il 95% dei pazienti presenta crisi a grappolo che nei 2/3 dei casi diventano poi assenze atipiche responsive all'acido valproico, si ritiene utile iniziare il trattamento con tale farmaco dopo la prima crisi.

PROGNOSI

La mortalità precoce dei soggetti con questa condizione è secondaria alla eventuale presenza di gravi anomalie congenite maggiori (es cardiopatia congenita, ernia diaframmatica). La presenza di ipotonia e grave reflusso gastro-esofageo può condizionare l'insorgenza di infezioni bronco-polmonari recidivanti e/o bcp ab ingestis che, in rari casi, possono essere molto pericolose. Sono peraltro noti e descritti soggetti che hanno raggiunto l'età giovane adulta

Per quanto riguarda la qualità della vita e l'autonomia personale è evidente una ampia variabilità. La dimostrazione di soggetti con delezioni molto piccole sta ampliando in senso di minor gravità e maggiore competenza lo spettro fenotipico ad oggi noto.

SUPPORT GROUP

Associazione Italiana Sindrome Wolf Hirschhorn

Tel. 02 90600166

www.aisiwh.it