



# **LA SINDROME INCONTRA I MEDICI**

**IX Congresso Nazionale A.I.Si.W.H.**

Campegalliano (Mo) 5-6-7 Giugno 2009

Si ringraziano i Relatori che hanno collaborato alla realizzazione di questo progetto

**Associazione Italiana sulla Sindrome di Wolf Hirschhorn**  
**Associazione di Volontariato**

Via Bologna, 65 62010 Montecosaro (Mc)

Tel./Fax. 0733/864275 C.F. 97216930152

E-mail: [segreteria.aisiwh@gmail.com](mailto:segreteria.aisiwh@gmail.com) Web : [www.aisiwh.it](http://www.aisiwh.it)



# Ricerca clinico-genetica nella sindrome di Wolf-Hirschhorn: acquisizioni recenti e prospettive future.

Marcella Zollino,  
Giuseppe Marangi, Serena Lattante, Daniela Orteschi

Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

La sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) è una condizione con ritardo mentale e anomalie fenotipiche multiple causata da una delezione parziale delle braccia corte di un cromosoma 4.

La regione criticamente deleta risiede nell'intervallo terminale di 1.9 Mb, nella regione 4p16.3. Essa include solo 300-600 kb, e delezioni parziali delle braccia corte del cromosoma 4, che lasciano integra questa regione, causano problemi clinici completamente differenti dalla WHS.

Queste osservazioni suggeriscono che nel piccolo intervallo della regione critica risiedono dei geni importanti e determinanti per questa condizione.

Anche se sono stati descritti alcuni geni candidati ad essere primariamente responsabili del fenotipo (come *WHSC1* e *LETM1*), non è tuttora noto il loro ruolo nei segni e sintomi distintivi della WHS.

La ricerca clinico-genetica sulla WHS ci vede coinvolti da diversi anni, durante i quali si sono raggiunte nuove acquisizioni, illustrate di seguito:

- E' stata ridefinita, a livello molecolare, la regione critica per WHS. La nuova regione da noi caratterizzata è nota come WHSCR-2. Essa è subito contigua alla prima regione critica descritta, e condivide con essa il gene candidato *WHSC1*. La precisazione della regione critica consente una corretta diagnosi molecolare (scelta della sonda molecolare per la diagnosi condotta tramite FISH), ma soprattutto focalizza la regione cromosomica dove dirigere la ricerca di geni patogenetici;
- E' stato caratterizzato in maniera estensiva il difetto genetico di base della WHS. I riarrangiamenti de novo, tutti attesi di essere delezioni isolate, nel 30% dei casi circa sono più complessi, e includono traslocazioni sbilanciate de novo, prime tra tutte, come frequenza, traslocazioni t(4p;8p). La presenza di una doppia anomalia cromosomica quantitativa ha delle implicazioni prognostiche.
- Nell'ambito dello studio di correlazione genotipo-fenotipo, si sono distinte almeno tre differenti categorie, a gravità differente.
  1. La prima, più lieve, è associata a delezioni piccole, inferiori a circa 3.5 Mb, e comporta una sintomatologia limitata a ritardo psicomotorio, ritardo di crescita, aspetto peculiare del volto e convulsioni (o soltanto anomalie EEGrafiche); in questa categoria non compaiono in genere malformazioni maggiori, ad eccezione di palatoschisi, che dunque, quando è presente, non rappresenta da solo un elemento di aggravamento prognostico. La forma lieve del fenotipo WHS può sfuggire all'accertamento, sia per il ridotto numero di segni e sintomi, sia per il grado più contenuto del ritardo mentale e motorio.
  2. La seconda forma, più frequente, si associa a delezioni 4p di circa 6-12 Mb. Clinicamente compaiono i segni che sono ritenuti tipici della WHS, che includono quindi malformazioni maggiori, come cardiopatie congenite, difetti della linea mediana e colobomi; il ritardo psicomotorio è più grave, e la capacità di linguaggio più limitata.
  3. La terza forma, molto rara, si associa a perdita quasi completa del braccio corto di un cromosoma 4; sul piano clinico si caratterizza come forma con grave ritardo psicomotorio, che può includere anche disturbi psichiatrici.
- E' stato apportato un notevole contributo a chiarire la patogenesi della WHS. Nella sua forma tipica, per quanto possa essere benigna, è sempre causata da un fenomeno di delezione cromosomica. Geni differenti sembrano essere responsabili dei segni distintivi di questa

condizione. Riguardo al ritardo di crescita, il gene candidato *WHSC1* è verosimilmente uno dei geni principali; tuttavia altri geni devono concorrere a determinare il ritardo di crescita. Nei nostri precedenti studi di caratterizzazione di una mappa fenotipica per WHS abbiamo individuato una ristretta regione cromosomica, di circa 300 kb, associata al tipico ritardo di crescita della WHS: in questa regione può essere diretta la ricerca di nuovi geni candidati per il ritardo di crescita. Riguardo al problema “convulsioni”, il gene candidato più forte è *LETM1*.

### **Sviluppi futuri della ricerca**

La ricerca sarà incentrata sullo studio del ruolo patogenetico del gene *LETM1* sia nei confronti delle convulsioni sia nei confronti del ritardo di crescita, in base all'evidenza sperimentale in organismi inferiori.

Il gene *LETM1* codifica per una proteina localizzata nei mitocondri, che sono gli organelli preposti alla genesi della fonte energetica per le cellule, particolarmente attivi nei muscoli e nel cervello.

La strategia di tale ricerca, già avviata, prevede di verificare se anche nei soggetti con WHS la delezione di *LETM1* causa una disfunzione mitocondriale, già dimostrata in organismi inferiori.

Tramite la creazione di un modello animale, si verificherà se la delezione del gene è funzionalmente legata alla comparsa delle convulsioni e del ritardo di crescita.

Questi studi sono la premessa necessaria per verificare la possibilità di modulare il fenotipo epilettico agendo o direttamente a livello del DNA, tramite incremento della trascrizione del gene normale residuo, o a valle di questa funzione, possibilmente a livello mitocondriale.

# La sindrome di Wolf-Hirschhorn

## Manifestazioni cliniche e follow-up

John Carey

Dipartimento di Pediatria

Università del Centro di Scienze della Salute Salt Lake Utah

Agatino Battaglia

Istituto Scientifico Stella Maris per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza Calambrone, Pisa

### La sindrome di Wolf-Hirschhorn Manifestazioni cliniche e follow-up

John Carey  
Department of Pediatrics  
University of Utah Health Sciences  
Center  
Salt Lake City

Agatino Battaglia  
Istituto Scientifico Stella Maris  
per la Neuropsichiatria dell'Infanzia  
e dell'Adolescenza  
Calambrone, Pisa

The Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS), one of the original autosomal deletion syndromes, was described in two separate papers in the same issue of *Humangenetik* in 1965. The original two patients had very large visible deletions, but exhibited the now well-established and characteristic phenotype known as WHS. In the late 1960s, other reports began to appear, and by 1970, clinicians in Pediatrics and Medical Genetics recognized that the syndrome was one of the more common autosomal deletions disorders. Since then, over 100 cases have been reported in various parts of the world, and the deletion of the distal 4p that causes the syndrome has been better characterized. WHS is an important disorder, not only because of its frequency, but also because of its potential for understanding of the individual components of a microdeletion syndrome.

WHS is characterized by typical craniofacial appearance, consisting of a high and broad nasal bridge continuing to the forehead (the so-called "Greek warrior helmet" appearance), prenatal onset microcephaly, a high forehead with prominent glabella, ocular hypertelorism, highly arched eyebrows, short philtrum, downturned corners of the mouth, micrognathia, and poorly formed auricles, often with ear pits or tags. Most individuals with WHS have prenatal onset growth deficiency and all have a characteristic postnatal short stature and slow weight gain, accompanied by hypotonia and muscle underdevelopment. A postnatal microcephaly accompanies the prenatal onset alteration of cranial growth. Feeding difficulties are highly consistent and many children require feeding tubes in infancy and go on to have gastrostomy tubes by later infancy. Developmental delay and intellectual disability are present in all patients, but to a variable degree. Seizures occur in the majority of children, with reports as high as 90% in some series. Individuals with WHS have a predisposition to major congenital malformations including structural heart defects (occurring in about 50% of children), urinary tract malformations in 25%, and structural brain anomalies in about a third. About 25% to 30% of children will have an orofacial cleft consisting either of cleft lip with or without palate

or cleft palate by itself. Other less frequent congenital defects include ocular defects and anomalies of the GI tract or diaphragm. Most families are concerned early on about the postnatal growth deficiency, the challenges with feeding, and the neurologic abnormalities (to be discussed in more detail in the ensuing presentation by Dr. Battaglia). Guidelines for health supervision and anticipatory guidance have been proposed by Battaglia and Carey, and are based on the manifestation described above, and the natural history of the condition (Battaglia and Carey 2001, 2009).

*(traduzione Alfredo Miotti)*

La sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS), una delle sindromi originali da delezione di un autosoma, fu descritta in due diverse relazioni apparse nello stesso numero della rivista Humangenetik nel 1965. I due pazienti originali avevano delezioni molto grandi, ma presentavano il ben definito e caratteristico fenotipo conosciuto come WHS. Alla fine degli anni '60, altre relazioni cominciarono ad apparire e dal 1970, Pediatri e Genetisti riconobbero che la sindrome era uno dei più comuni disordini autosomici. Da allora, oltre 100 casi sono stati riportati in varie parti del mondo, e la delezione al braccio corto del cromosoma 4 che causa la sindrome è stata meglio definita. WHS è un importante disordine, non solo per la sua frequenza, ma anche per il suo potenziale per far comprendere le componenti di una sindrome con microdelezione.

WHS è caratterizzata dalla tipica conformazione cranio-facciale, consistente in un alto e largo ponte nasale che si prolunga sulla fronte (definita come conformazione "ad elmo di guerriero greco"), microencefalia a insorgenza prenatale, glabella prominente (*uno spigolo atipico sulla fronte al di sopra del naso ndt*), ipertelorismo (*occhi estremamente distanziati tra loro ndt*), sopracciglia molto arcuate, filtro corto (*il solco che decorre sulla linea mediana tra il labbro superiore e il naso è accorciato ndt*), bocca rivolta all'ingiù, micrognazia (*mento rimpicciolito/mascella inferiore piccola ndt*), braccia e gambe esili, spesso con fossette o escrescenze sulle orecchie. La maggior parte dei soggetti con WHS presentano scarso accrescimento nel corso della gravidanza e tutti hanno dopo la nascita una caratteristica bassa statura e uno scarso accrescimento ponderale, accompagnato da ipotonia e scarso sviluppo muscolare. Una microcefalia post natale accompagna le alterazioni della crescita cefalica a insorgenza prenatale. Le difficoltà di alimentazione sono molto gravi e molti bambini richiedono fin dalla prima infanzia tubi per l'alimentazione per arrivare fino alla gastrostomia nella tarda infanzia. Il ritardo nella crescita ed il ritardo intellettivo sono presenti in tutti i pazienti, ma in livelli differenti. Le convulsioni compaiono nella maggioranza dei bambini, in alcuni studi fino al 90% dei casi studiati. I soggetti con WHS presentano una predisposizione a malformazioni congenite inclusi difetti al cuore (50% dei bambini), all'apparato urinario nel 25%, e anomalie al sistema nervoso centrale in circa un terzo. Dal 25% al 30% i bambini hanno schisi o orofacciali consistenti in schisi del labbro con o senza palato schisi. Altre meno frequenti anomalie congenite includono difetti agli occhi e anomalie del tratto GI o del diaframma. La maggior parte delle famiglie è coinvolta fin da subito con lo scarso accrescimento post natale, le sfide con l'alimentazione, e con le anomalie neurologiche (che saranno discusse con maggiore dettaglio nella seguente presentazione del dr. Battaglia). Linee guida per la supervisione e per la prevenzione sono state proposte da Battaglia a Carey, e si basano sulle evidenze descritte in precedenza, e la storia naturale della sindrome (Battaglia e Carey 2001, 2009)

# Aspetti Neuropsichiatrici della sindrome di WOLF-HIRSCHHORN

**Agatino Battaglia**

Istituto Scientifico Stella Maris per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e  
dell'Adolescenza Calambrone, Pisa

Le crisi convulsive e/o epilessia costituiscono uno dei principali problemi clinici nella gestione dei bambini con la sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS), ed hanno un'incidenza del 90% circa. In un recente studio, condotto dall'autore, su 87 soggetti italiani e statunitensi con WHS, si sono osservate crisi epilettiche nel 93%, con esordio tra il periodo neonatale e 3 anni di età. Le crisi sono sia unilaterali, cloniche o toniche, con o senza secondaria generalizzazione, che generalizzate tonico-clonico sin dall'esordio. Quest'ultimo è il solo pattern critico nel 40% dei bambini con WHS. Le crisi sono frequentemente scatenate dalla febbre, anche di basso grado, e possono verificarsi a grappolo e durare più di 15 minuti. Altri fattori di rischio sono rappresentati da infezioni delle vie respiratorie o urinarie. Il 50% circa dei bambini presenta uno stato di male clonico o tonico-clonico unilaterale o generalizzato, particolarmente durante i primi 3 anni di vita. Un terzo dei bambini sviluppa delle assenze atipiche giornaliere e di lunga durata, tra 1 e 6 anni di età. Queste crisi sono spesso accompagnate da una lieve componente mioclonica coinvolgente le palpebre e, meno frequentemente, gli occhi e gli arti superiori. L'epilessia ha una naturale prognosi favorevole, con un buon controllo nell'80% dei casi, purchè le crisi vengano quanto prima diagnosticate correttamente e trattate con i conseguenti farmaci di prima scelta.

Le caratteristiche anomalie elettroencefalografiche (EEG) osservate in quasi tutti i soggetti con WHS possono indirizzare il neuropsichiatra infantile/pediatra/epilettologo verso la corretta diagnosi. Tali anomalie includono: 1) frequenti, mal definiti complessi elemento aguzzo-punta/onda a 2-3,5 Hz, di elevata ampiezza, diffusi o generalizzati, occorrenti in scoppi di durata fino a 25", attivati dal sonno lento leggero; 2) frequenti complessi punta-polipunta/onda a 4-6 Hz, di elevata ampiezza, sulle regioni cerebrali posteriori, spesso attivati dalla chiusura degli occhi (non correlati con le crisi epilettiche; osservati anche dopo molti anni dalla scomparsa delle crisi; non modificati dalla terapia antiepilettica).

Uno studio preliminare sistematico degli aspetti cognitivo-comportamentali dei bambini con WHS mostra che: 1) la socializzazione è significativamente migliore rispetto alla comunicazione; 2) vi è una relativa forza nel ragionamento verbale e quantitativo, ed una relativa debolezza nel ragionamento visivo/astratto e nella memoria a breve termine.

L'ipotonia diffusa, presente nella quasi totalità dei bambini con WHS, tende a migliorare nettamente nel tempo, se trattata precocemente con adeguata fisioterapia.

L'ipotrofia delle masse muscolari, particolarmente marcata a livello delle gambe, sembra essere conseguenza dei ridotti movimenti in utero.

# La Comunicazione Aumentativa va “in vacanza”

**Antonella Costantino**

Laura Bernasconi, Eleonora Bergamaschi, Francesca Pozzi

UONPIA, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena, Milano

La maggior parte dei ragazzi con sindrome di Wolf sviluppano il linguaggio tardi, in modo parziale o non lo sviluppano affatto. La mancanza di strumenti di comunicazione, soprattutto nelle prime fasi della vita, può determinare ricadute negative su altre aree, essendo la comunicazione indispensabile nella crescita per poter interagire con l'ambiente, costruire le relazioni con gli altri e sostenere lo sviluppo cognitivo. Diventa allora necessario sostenere e potenziare le modalità di comunicazione esistenti, attraverso un intervento di Comunicazione Aumentativa (CAA). L'aggettivo “Aumentativa” sta ad indicare che non si va a sostituire ma ad accrescere la comunicazione naturale, affiancando altri strumenti. Sappiamo però che se i servizi di neuropsichiatria infantile o riabilitativi mancano o non hanno operatori formati in Comunicazione Aumentativa, è molto difficile poter mettere in campo un intervento di CAA, poiché viene a mancare il supporto tecnico locale alla scuola e alla famiglia.

E' per questo motivo che l'associazione fin dallo scorso anno ha deciso di provare a introdurre alcuni elementi di comunicazione aumentativa all'interno delle vacanze estive dei ragazzi a Pontremoli, e che intende ripetere l'esperienza quest'anno.

L'idea non è di usare le vacanze per far “lavorare” i ragazzi, sono vacanze anche per loro, ma di provare a usare nell'ambiente degli strumenti che possono facilitare le vacanze stesse, renderle più ricche e piacevoli, e vedere come rispondono i ragazzi.

Anche quest'anno l'attenzione sarà sull'uso della CAA da parte degli operatori con i ragazzi, per far capire meglio cosa succede intorno (in gergo si dice “in entrata”), senza ancora chiedere ai ragazzi stessi di usarla in modo attivo per farsi capire dagli altri (“in uscita”). E' un aspetto della CAA spesso trascurato ma di grande importanza. Prima di poter parlare (o nel nostro caso, di poter utilizzare la CAA per comunicare) è importante avere ascoltato, imparato a capire il linguaggio stesso e sperimentato come funziona e a cosa può servire.

L'anno scorso ci si è focalizzati soprattutto sulla costruzione di un libro che raccontasse per ogni ragazzo la storia della sua vacanza, con il testo in simboli, in modo che ci fosse un oggetto concreto da riportare a casa e da poter riguardare insieme alla famiglia e farsi rileggere tutte le volte che si vuole. Il libro in simboli permette inoltre di porre attenzione alla frase intera e non solo alle singole parole, e quindi è di maggiore interesse e stimolo per i ragazzi. Visto l'interesse dimostrato dai ragazzi per i libri in simboli, nelle vacanze 2009 verranno strutturati numerosi momenti di lettura ad alta voce da parte degli operatori di libri con testo in simboli.