



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
ROMA
ISTITUTO DI PEDIATRIA

TESI DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**IL DEFICIT DI CRESCITA IN PAZIENTI CON SINDROME DI
WOLF HIRSCHHORN.**
**DEFINIZIONE DELLE CAUSE, STIMA DEL METABOLISMO
ENERGETICO**

Relatore:

Prof.

Giuseppe Zampino

Correlatore:

Prof.ssa

Marcella Zollino

Candidato:

Alessio Maurizi

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

INDICE

1.	Introduzione.....	4
1.a	Definizione e dati epidemiologici.....	4
1.b	Caratteristiche genotipiche.....	4
1.c	Caratteristiche fenotipiche, note di correlazione genotipo-fenotipo.....	6
1.d	Diagnosi.....	19
1.e	Ereditarietà.....	20
1.f	Prognosi e presa in carico dei pazienti.....	22
2.	Complicanze mediche più frequenti.....	25
3.	Valutazione del ritardo di crescita.....	30
3.a	Calorimetria indiretta.....	32
3.b	Diario alimentare.....	35
3.c	LARN di riferimento.....	35
4.	Obiettivi dello studio.....	37
5.	Popolazione e metodi.....	38
6.	Risultati.....	51
6.a	Parametri auxologici.....	51
6.b	Valori nutrizionali.....	54
7.	Discussione.....	79
8.	Conclusioni.....	86
9.	Bibliografia.....	89

1. INTRODUZIONE

1. La Sindrome di Wolf-Hirschhorn

a) Definizione e dati epidemiologici

La sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) è una condizione dovuta ad una anomalia cromosomica descritta per la prima volta nel 1961 da Ulrich Wolf, Kurt Hirschhorn e collaboratori.

E' una patologia rara con un'incidenza stimabile intorno a 1:50.000 nati vivi e una prevalenza di 1-9:100.000. Più colpito è il genere femminile con un rapporto F/M = 2:1.

b) Caratteristiche genotipiche

Quella che nella pratica clinica viene definita Sindrome di Wolf-Hirschhorn corrisponde alla perdita di materiale genetico appartenente al braccio corto del cromosoma 4. Nello specifico questa è considerata il prototipo delle delezioni "terminali", intese quindi come la mancanza di parte del genoma nella porzione più vicina al telomero, il segmento terminale appunto 1.

La clinica è assai ampia e variabile e in gran parte correlata all'entità della perdita genomica. Sarà possibile quindi osservare una notevole incostanza nell'estensione della delezione del 4p, sempre in misura di alcune Megabasi (Mb). Più frequentemente le Mb perse sono 9 ma ci sono anche casi in cui la delezione è inferiore alle 2 Mb.

Viene definita “regione critica” quel segmento cromosomico dove si localizzano i più piccoli riarrangiamenti presenti nei pazienti con fenotipo caratteristico di una sindrome. In pratica se quel segmento è interessato si avranno le classiche caratteristiche della patologia e, in caso contrario, il fenotipo sarà, come è comprensibile, completamente diverso.

Nella Sindrome di Wolf-Hirschhorn, inizialmente, grazie a numerosi studi, una prima regione critica è stata localizzata in un intervallo di 165 Kb nella porzione subterminale del 4p (4p16.3), tra i loci D4S166 e D4S3327 ².

Tale ristretta localizzazione, a distanza di circa 1,5-2 Mb dal telomero, suggeriva inoltre che forse solo alcuni geni (o addirittura solo uno) erano responsabili del fenotipo WHS, agendo da regolatori della trascrizione di altri geni. Tra i geni candidati vi erano WHSC1 ³ e WHSC2 ⁴: il primo mappante per due terzi nell'estremità distale della regione WHSCR, l'altro posizionato interamente nella WHSCR. Un altro gene candidato per produrre la WHS è il gene LETM1, importante per lo scambio ionico di Ca²⁺ e quindi nella segnalazione cellulare ^{5, 6, 7, 8, 9, 10}.

Inizialmente si ipotizzava che LETM1 potesse avere un coinvolgimento particolare nello sviluppo delle convulsioni; tuttavia sono stati descritti alcuni individui con delezioni 4p comprendenti LETM1 che non hanno convulsioni e inoltre convulsioni sono state descritte in pazienti con una delezione 4p non comprendente il gene LETM1 ^{11, 12, 13, 14, 15, 16}. Pertanto, è

probabile che LETM1 non è il solo gene coinvolto nella comparsa di convulsioni.

Tutte queste considerazioni, insieme alla identificazione di una delezione di 1.9 Mb produttiva del pieno fenotipo WHS, incluse le manifestazioni convulsive, ma non comprendente tutta la WHSCR, ha permesso la ridefinizione della regione critica entro un intervallo di 300-600 Kb tra loci D4S3327 (a 1,9 Mb dal telomero) e D4S98-D4S168 (a 1,6-1,3 Mb dal telomero) ¹⁷. Questa nuova regione fu denominata WHSCR-2. Distalmente è contigua alla precedente (WHSCR-1), e condivide con essa il gene WHSC1 che ricordiamo essere, solo per 2/3, nella WHSCR-1. Vale la pena notare, infine, che LETM1 si trova all'interno di questa regione.

E' possibile quindi ritenere la WHSCR-2 come la regione critica per WHS.

c) Caratteristiche fenotipiche, note di correlazione genotipo-fenotipo

Il sospetto diagnostico è avanzato in base alle caratteristiche cliniche.

In molti casi già nella vita intrauterina è possibile riscontrare un difetto di crescita (IUGR). Una semplice ecografia di routine può rivelare lo scarso accrescimento e, seppur del tutto aspecifico, può indirizzare il clinico verso una valutazione più attenta del feto, ponendo le basi per il sospetto che guiderà le indagini.

L'aspetto clinico è molto variabile e i distretti colpiti sono numerosi.

I segni craniofacciali sono forse i più caratteristici: la facies tipica è ad "elmo da guerriero greco" con microcefalia, radice del naso larga che continua sulla fronte (molto più evidente prima della pubertà), glabella prominente, fronte alta, sopracciglia molto arcuate, filtro corto, bocca rivolta verso il basso, micrognazia, orecchie poco formate con fossette/appendici, ritardo nello sviluppo dei denti e agenesia dentale. I pazienti nei quali si osserva una delezione superiore a 3 Mb avranno un rischio più elevato di labiopalatoschisi.

Anche i **segni oculari** sono molto caratteristici e consistono in ipertelorismo (aumento anomalo della distanza tra gli angoli palpebrali interni), strabismo, errori di rifrazione, epicanto, proptosi, rime palpebrali rivolte verso il basso, microftalmo, microcornea, coloboma dell'iride e del nervo ottico, cisti oculari, ptosi, glaucoma, e nistagmo.

Uno studio condotto tra il 2003 e il 2004 e pubblicato nel 2009 ha indicato che la gravità di molte delle tipiche manifestazioni oculari ha una stretta correlazione con l'entità della delezione del 4p. Ne è un esempio la presenza dell'ipertelorismo nel 100% dei pazienti con una larga delezione e solo nell'80% dei pazienti con una delezione più piccola.

Sono presenti anche **malformazioni scheletriche** come cifosi o scoliosi con malformazione dei corpi vertebrali, costole fuse o accessorie, piedi torti e schisi delle mani. A **livello muscolare** possono essere riscontrate alterazioni,

sia anatomiche che funzionali con ipoplasia delle masse muscolari e con ipotonia.

Un altro aspetto caratteristico è il **ritardo dello sviluppo**, nella maggior parte dei casi grave. Molti pazienti non riusciranno mai ad ottenere un controllo sfinterico e un'autonomia per mangiare o vestirsi da soli; solo il 50% camminerà tra i 2 e i 12 anni di età, anche se alcuni solo grazie ad ausili ortesici. Il **deficit cognitivo** è moderato-grave, raramente lieve. Il linguaggio è altamente compromesso e spesso è ridotto a suoni gutturali o bisillabici o, in alcuni casi, a semplici frasi.

La sfera oro-deglutitoria può essere coinvolta con influenza negativa sul ritardo di crescita.

L'**epilessia** è uno dei caratteri distintivi della sindrome di Wolf-Hirschhorn. Si riscontra in una percentuale superiore al 50 % dei pazienti con esordio tra il periodo neonatale e i 36 mesi e un picco d'incidenza tra i sei e i dodici mesi. Le crisi, come riportato nelle varie casistiche, si possono presentare in varie forme: crisi cloniche unilaterali o toniche, con o senza generalizzazione secondaria, o tonico-cloniche generalizzate fin dall'inizio della manifestazione. Sono stati descritti anche spasmi tonici, crisi miocloniche e crisi parziali complesse mentre le assenze atipiche si sviluppano soprattutto nel periodo d'età tra uno e sei anni.

Talvolta le convulsioni possono essere innescate dallo stato febbrile e, in alcuni casi, possono verificarsi in cluster e durare più di 15 minuti.

E' importante ricordare che in alcuni casi, nonostante un'adeguata terapia antiepilettica, non vi è controllo delle crisi ma che comunque questi segni sono transitori e in gran parte dei pazienti si avrà cessazione nell'infanzia o nella prima adolescenza.

Vista l'altissima frequenza con la quale si riscontrano anomalie elettroencefalografiche, l'epilessia può essere considerato come un marcatore per la WHS.

Le **cardiopatie congenite** possono essere presenti in circa il 50% dei casi, in particolare il difetto del setto atriale. Tra i difetti sensoriali ricordiamo il deficit uditivo.

Possono infine presentarsi infezioni ricorrenti delle vie respiratorie ed otite media da deficit immunitario (in particolare la sottoclasse Ig1 o IgG2) e malformazioni dentarie.

Non bisogna dimenticare, tra le tante manifestazioni cliniche, **le alterazioni odontoiatriche, gastrointestinali e il deficit di crescita.**

Di regola i pazienti mostrano problemi di **scarso accrescimento** sia nel corso della gravidanza che nella successiva vita postnatale: il neonato affetto dalla sindrome tende ad avere un basso peso alla nascita (circa due chili) e a crescere secondo un ritmo più lento delle attese.

Le alterazioni a carico del canale alimentare, sia funzionali che anatomiche, è probabile giochino un ruolo determinante nello sviluppo del difetto di crescita.

L'ipotonia, caratteristica di questa sindrome, non influisce negativamente solo sulla capacità del paziente di stare seduto, di muoversi o di deambulare ma anche sulla capacità di succhiare, masticare e deglutire.

Il prendersi cura dei pazienti con la sindrome di Wolf-Hirschhorn deve necessariamente far porre particolare attenzione sulla difficoltà ad alimentarsi. La frequenza di questa problematica è altissima attestandosi oltre il 75%¹⁸ e i risvolti sono palesi se si considera il difetto di crescita.

In **ambito odontoiatrico** ci sono alcune anomalie, presenti addirittura nel 50-75% dei casi, che contribuiscono alla difficoltà ad alimentarsi. In primis va segnalata la ritenzione della dentizione primaria, correlata alla mancanza delle gemme dentali, e l'oligodontia, cioè un'agenesia dentaria di più elementi contemporaneamente, che sembra riguardare principalmente premolari e molari¹⁹.

Frequenti sono anche casi di ritardo sia della maturazione che dell'eruzione dentale. Infine, in letteratura si fa riferimento alla presenza di taurodontia²⁰,²¹,²².

Questa anomalia consiste in radici corte e in un allungamento della camera pulpare con dislocazione verso l'apice del dente senza però un'associata costrizione a livello della giunzione cemento-smalto. I denti più frequentemente colpiti sono i molari.

Anche questa anomalia, a causa delle grandi dimensioni dei denti, può condizionarne negativamente l'eruzione, contribuendo al ritardo della dentizione.

A livello orale la labio-palatoschisi è una malformazione che può causare seri problemi di alimentazione. Questo difetto di fusione (mesodermizzazione) dei bottoni embrionali (i due mascellari e quello nasofrontale) può interessare il labbro, il palato o entrambi diventando quindi più complesso sia sul piano clinico che sul piano del trattamento.

La frequenza di questa anomalia è direttamente proporzionale all'ampiezza della delezione passando dall'8% (<3,5 Mb) al 25% (5-18 Mb) al 44% per le delezioni di entità tra le 22 e le 25 Mb ²³.

La schisi del labbro/palato ha importantissime ripercussioni, nel neonato, sulla suzione e sulla deglutizione e, successivamente, sulla masticazione, sulla fonazione e sulla respirazione.

Riguardo specificatamente **il tratto digerente**, la sindrome di Wolf-Hirschhorn si caratterizza per numerose patologie che possono ridurre l'apporto di nutrienti e quindi determinare un deficit di crescita.

Una delle più frequenti patologie è il reflusso gastro-esofageo che, oltre a creare una condizione di malessere nel paziente, può avere una presentazione atipica con agitazione notturna, scialorrea, tosse stizzosa e problemi comportamentali.

Bisogna ricordare anche che questo disturbo prenderà parte nello sviluppo di manifestazioni respiratorie, prime tra tutte infezioni ricorrenti che, aumentando il dispendio metabolico, determinano uno squilibrio nel bilancio energetico.

Più rare sono manifestazioni quali intolleranze alimentari o malassorbimento mentre decisamente più frequente è la stipsi. I fattori che concorrono allo sviluppo della stipsi sono numerosi e possono essere divisi in organici e funzionali.

Quelli organici comprendono: uso di farmaci, squilibri metabolici (disidratazione in primis), alterazioni neurologiche e condizioni ano-rettali dolorose (emorroidi, ragadi).

Le cause funzionali includono fattori dietetici (dieta povera di fibre), ambientali e altri fattori come l'inattività o l'allettamento.

Questa condizione è corretta mediante l'uso, talvolta ripetuto e spesso eccessivo, di lassativi. Probabilmente con una maggiore attenzione alle abitudini alimentari, in primis aumentando il consumo di fibre e di acqua, sarà possibile prevenire il disturbo migliorando la qualità di vita dei pazienti e, magari, evitando di dover far ricorso ad farmaci aggiuntivi.

Talvolta le alterazioni sopra descritte hanno una gravità tale da richiedere interventi per bypassare il problema. E' per questo che si ricorre al posizionamento di un sondino naso-gastrico o di una Gastrostomia endoscopica percutanea (PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)).

In casi meno gravi invece, non ci sarà l'indicazione a presidi terapeutici/chirurgici e la famiglia stessa, o chi si occupa del paziente, risolverà il problema mediante l'utilizzo di accorgimenti che spesso si riveleranno incongrui. E' il caso per esempio di una postura scorretta: essa potrà facilmente esitare in infezioni broncopolmonari da ingestione di alimenti (Broncopolmoniti ab ingestis), che rappresentano una delle più frequenti e gravi complicanze che arrivano a condizionare negativamente anche la sopravvivenza del paziente.

Non bisogna poi dimenticare tre fattori che possono concorrere allo sviluppo della iponutrizione: il primo è la difficoltà comunicativa del paziente, il secondo è la praticamente nulla capacità ad alimentarsi autonomamente e per ultimo, ma non meno importante, lo scarso controllo del capo/tronco, connesso maggiormente a disfagia e aspirazione.

Per ultime ma non meno importanti sono le **alterazioni genitourinarie**.

Il tratto genito urinario ne è colpito con un'incidenza intorno al 25-30% ^{24, 25, 26, 27, 28}. Anche in questo caso c'è una stretta relazione tra l'ampiezza del difetto genetico e le manifestazioni cliniche presentate. Alcune interessano più propriamente il rene, portandolo ad essere displastico o ipoplastico; altre volte potrà mancare (agenesia) o ci potranno essere delle anomalie di posizione/fusione come le malrotazioni renali o il rene a ferro di cavallo.

Una particolare forma di ipoplasia è la oligomeganefroma. Essa consiste in una marcata riduzione del numero dei nefroni (anche -80%) associata ad una

caratteristica ipertrofia dei glomeruli e dei tubuli rimanenti. Deriva forse da un precoce blocco della maturazione renale e può essere diagnosticata attraverso l'ecografia che evidenzierà reni di ridotte dimensioni.

La vescica, se colpita, può presentare una estrofia, cioè una presentazione della vescica all'esterno del corpo attraverso un tramite nella parete addominale anteriore.

Anche le vie urinarie possono presentare delle alterazioni come uropatia ostruttiva, reflusso vescico-ureterale.

Un'altra cosa da tener presente è che spesso le malformazioni del distretto genito-urinario non si presentano in modo isolato; in particolare quelle che interessano il rene saranno il più delle volte associate a difetti vescicali o ureterali ²⁸.

Da non dimenticare infine la concomitanza esistente tra anomalie urinarie e genitali: ipospadia, associata o meno al criptorchidismo, è di riscontro nel 50% dei pazienti maschi ²³; più rare nelle femmine patologie quali atresia o agenesia vaginale e uterina, ipoplasia clitoridea e fibrosi ovarica ^{24, 29, 30, 31}.

Nei pazienti affetti dalla sindrome di Wolf-Hirschhorn la funzionalità renale deve essere adeguatamente investigata e controllata nel tempo per evitarne la diminuzione.

Lo studio con esami ecografici, indicatori ematici della funzione renale e addirittura con la scintigrafia renale sono un utile supporto nell'inquadramento e nel follow-up dei pazienti. Bisogna fare attenzione

anche ai pazienti che non presentano alterazioni organiche; anche essi infatti possono andare incontro ad un deterioramento funzionale.

Nei casi in cui ci siano associate malformazioni strutturali, il peggioramento può essere di entità tale da esitare in insufficienza renale che, se terminale, richiederà trattamento dialitico. I controlli e l'eventuale trattamento saranno di fondamentale importanza per tutti i pazienti e dovranno svolgersi periodicamente al fine di evitare un'evoluzione della patologia e di mettere in atto gli accorgimenti necessari ³², primo tra tutti una dieta povera di proteine.

Il decadimento della funzionalità renale può anche dipendere dall'azione delle adipochine. Le adipochine sono delle citochine, quindi molecole proteiche di segnalazione intercellulare, prodotte e secrete dal tessuto adiposo. Possono essere considerati dei veri e propri ormoni e la loro quantità sarà, chiaramente, direttamente proporzionale alla quantità di tessuto adiposo.

- Le adipochine e il danno renale

Le adipochine sono tante e ognuna svolge un ruolo diverso nello sviluppo o nella progressione del danno renale.

Una sola adipochina, l'adiponectina, che è anche la più abbondante nel plasma, agendo a livello della parete vascolare si contraddistingue per un'azione antiinfiammatoria, antiaterogena e sensibilizzante per l'insulina;

sono state evidenziate anche proprietà di sopprimere l'azione infiammatoria di altre citochine, prime tra tutte TNF- α e IL-6.

Le altre adipochine sono invece coinvolte in processi “negativi”.

Leptina e resistina sono preponderanti per lo sviluppo di una risposta infiammatoria, per l'aterogenesi e per l'attivazione del sistema simpatico.

Visfatina e Angiotensina sono invece importanti per promuovere la liberazione di molecole profibrotiche come il TGF- β .

Infine IL-6, e TNF- α partecipano nel processo infiammatorio, incrementando il tasso di mortalità cellulare e facilitando l'infiltrazione macrofagica.

Un altro fattore che determina danno a livello delle strutture endoteliali renali è lo stress ossidativo; le adipochine infatti hanno la capacità di promuovere la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Infine le adipochine concorrono a creare una sorta di EPO-resistenza, ovvero una minore sensibilità midollare all'eritropoietina. Se a questo aggiungiamo il fatto che un rene danneggiato cronicamente ha già di base una diminuzione della capacità di produrre eritropoietina, facilmente daremo spiegazione al riscontro di anemia in pazienti nefropatici cronici.

Tabella n. 1

Frequenza delle alterazioni anatomiche

<i>Difetto</i>	<i>Frequenza</i>
Caratteristiche tipiche del viso Ritardo di crescita intrauterino/postnatale Ritardo cognitivo Ipotonia Diminuzione massa muscolare Convulsioni e/o alterazioni EEG tipiche Difficoltà ad alimentarsi	>75%
Alterazioni cutanee (emangioma; pelle secca/marmorea) Anomalie scheletriche Asimmetria craniofacciale Ptosi Anomalie dentali Carenza di anticorpi	50%-75%
Perdita dell'udito Difetti cardiaci Anomalie oculari/del nervo ottico Labio(palato)schisi Anomalie tratto genito-urinario	25%-50%

Anomalie strutturali del cervello Stereotipie (lavaggio delle mani/sbattimento, dondolio)	
Anomalie di: Fegato, Colecisti, Intestino Diaframma, Esofago, Polmone Aorta	< 25%

33

Alcuni autori, basandosi su osservazioni riguardanti l'ampiezza e la gravità fenotipica, hanno identificato 3 classi fenotipiche di gravità.

1. La prima si riferisce a piccole delezioni di lunghezza inferiore alle 3,5 Mb; i pazienti in questo gruppo mostrano un fenotipo che può essere considerato minimo: facies caratteristica, lieve ipotonia congenita e lieve ritardo psicomotorio e di crescita. Sono proprio questi ultimi segni clinici che vengono considerati come criteri essenziali per poter porre la diagnosi di Sindrome di Wolf-Hirschhorn ³⁴. Malformazioni rilevanti non sono comuni. Questi pazienti sono probabilmente i più sotto diagnosticati.
2. La seconda classe, apparentemente la più rappresentata, ha un fenotipo pienamente espresso che è associato ad una delezione di 5-18 Mb: sono

presenti ritardo psicomotorio grave e di crescita, l'eloquio è gravemente compromesso o addirittura assente, la deambulazione ritardata. Inoltre, sono spesso presenti malformazioni gravi.

3. Infine la terza classe, la meno frequente in termini di prevalenza, è identificata da una delezione di 22-25 Mb. Il fenotipo è molto grave con severo ritardo psicomotorio, pregiudicante lo sviluppo del linguaggio e delle abilità sociali. E' necessario porre attenzione alle anomalie facciali che non assomigliano alle classiche della WHS. I pazienti di solito non si siedono senza supporto e hanno disabilità intellettive gravi. Scoliosi grave e comportamento psicotico possono essere manifestazioni aggiuntive.

d) Diagnosi

La diagnosi passa dall'identificazione di caratteristiche cliniche suggestive di WHS e successiva ricerca citogenetica.

Come già si era detto, la gravità del fenotipo è direttamente proporzionale all'estensione della delezione e a questo proposito viene considerata discriminante un'ampiezza di 3,5 Mb.

La conferma diagnostica, in alcuni casi, può essere formulata attraverso un esame cromosomico convenzionale (50-60%), soprattutto per quanto riguarda le grandi delezioni e i riarrangiamenti più complessi. In altri casi invece, come traslocazioni bilanciate, sbilanciate o le delezioni terminali

associate a duplicazioni invertite, il classico esame cromosomico può risultare normale. Questo dato però non deve trarre in inganno e far abbandonare le indagini, bensì è importante proseguire lo studio con tecniche di citogenetica molecolare o ricorrendo alla FISH (Fluorescent In Situ Hybridization, Ibridazione in situ fluorescente) utilizzando quindi delle sonde a fluorescenza che si legano in modo estremamente selettivo ad alcune specifiche regioni del cromosoma; con questa metodica si arriva a diagnosticare fino al 95% delle delezioni nella WHS. L'analisi delle delezioni/duplicazioni tramite array-CGH è anch'essa molto precisa nelle determinazioni e permette, soprattutto in associazione alle altre tecniche, di caratterizzare i riarrangiamenti cromosomici responsabili.

e) Ereditarietà

Circa l'85-90% delle delezioni sono eventi de novo ³⁵, ovvero la delezione non è presente nel genoma di uno dei genitori ma ha avuto luogo esclusivamente in una delle loro cellule germinali che ha poi dato origine al nuovo organismo, pertanto in questi casi ci si orienta maggiormente verso delezioni isolate (70%) ^{36, 37}.

Ipotizzando la condizione che entrambi i genitori abbiano un assetto cromosomico regolare, il rischio di ricorrenza, cioè il rischio di concepire un altro bambino affetto dalla stessa sindrome, è molto basso. E' stato riportato

un solo caso di ricorrenza familiare in due fratelli con una delezione pura del 4p; in questo caso è stata poi riconosciuta una piccola delezione materna ¹². Nel restante 10-15% dei casi invece la delezione deriva da una traslocazione presente in un genitore ^{36, 38}.

E' fondamentale che ogni coppia di genitori di un bambino con WHS effettui una consulenza genetica ed esegua le analisi necessarie a stabilire il meccanismo d'insorgenza del riarrangiamento cromosomico. In caso di traslocazioni già presenti nel genoma di uno dei genitori infatti, sarà possibile la nascita all'interno della stessa famiglia di più di un soggetto affetto.

Nelle traslocazioni parentali i cromosomi coinvolti sono molteplici: alcuni molto frequentemente come l'8p, l'11q, 10q e 7p, altri in modo più sporadico come le braccia corte di 13, 14, 15, 21, 22 e Y (cromosomi acrocentrici) ¹; sarà in questi ultimi casi che la delezione 4p sarà associata a trisomia parziale dell'altro cromosoma interessato dalla traslocazione.

Nel caso dei riarrangiamenti *de novo* comunque, la situazione può essere più complessa di quanto precedentemente descritto: vi sono infatti situazioni di traslocazioni sbilanciate (22%), soprattutto con l'8p ^{39, 40, 41, 42, 43}, o di delezioni terminali associate a duplicazioni invertite di una regione più prossimale dello stesso braccio cromosomico (6%). Sarà proprio in questo caso che il segmento cromosomico extra, presente sul 4p delecto, potrà mascherare la reale estensione della delezione esitando quindi in un errore diagnostico o quantomeno di una apparente mancanza di correlazione

genotipo-fenotipo. Infine, l'ultima situazione descritta (2%) è il cromosoma 4 derivativo che consiste in una inversione pericentrica che causa la duplicazione di un lungo segmento del 4q posizionato sul 4p deieto ^{36, 37}. Per inciso, i cromosomi derivativi sono il risultato di una fusione tra un cromosoma parzialmente deieto, nel nostro caso il 4p, e un extrasegmento proveniente da un'altra regione cromosomica, qui il 4q ¹.

Nei casi di riarrangiamento de novo la maggior parte, stimati intorno al 80-85%, sono dovuti a eventi verificatisi sul cromosoma di origine paterna mentre il restante 15-20% ha derivazione materna ed è spesso associato a traslocazioni sbilanciate.

f) Prognosi e presa in carico dei pazienti

Per quanto riguarda la prognosi, sono numerosi i pazienti con la sindrome di Wolf-Hirschhorn che raggiungono l'età adulta.

La maggior parte dei pazienti infatti, non presenta rischi immediati per la sopravvivenza. In ogni caso bisogna sempre tener presente che l'entità stessa della patologia e le sue manifestazioni cliniche, come ad esempio malformazioni a carico di organi vitali, possono incidere notevolmente sulla qualità e sull'aspettativa di vita; oltre a questo sarà necessario porre particolare attenzione alle complicanze mediche, talvolta anche molto importanti, alle quali i pazienti sono predisposti per le condizioni anatomico-funzionali che presentano.

Di fondamentale importanza è il concetto di trattare, quando possibile e in maniera adeguata, tutte quelle manifestazioni cliniche che espongono a rischio di vita. I provvedimenti principali si concretizzano in primis con interventi di cardiocirurgia, con la terapia antiepilettica e con la terapia della polmonite ab ingestis.

La riabilitazione e la presa in carico multidisciplinare del paziente riveste un'importanza fondamentale permettendo di supplire ai deficit che i pazienti presentano. Essa sarà rivolta all'ambito psicomotorio, intellettuale e al supporto precoce della comunicazione, per evitare di perdere completamente il contatto con l'ambiente. L'obiettivo è l'acquisizione ed il mantenimento del benessere, delle autonomie possibili, di una comunicazione funzionale e della prevenzione dei possibili peggioramenti.

Infatti, benché l'evoluzione dei pazienti con la sindrome di Wolf-Hirschhorn sia di tipo migliorativo, seppur lentamente e in modo limitato, sono possibili cambiamenti in senso peggiorativo, sia spontanei per l'evoluzione delle patologie presenti sia indotti dall'ambiente esterno che, con il passare degli anni diventa più "esigente" aumentando il divario esistente tra la società, che cresce, ed il paziente disabile, soprattutto se mancano l'acquisizione di nuove abilità ed il loro mantenimento. In queste situazioni sarà quindi necessario attivare ulteriori interventi riabilitativi, meglio se mirati all'abilità particolarmente deficitaria. Un valido esempio è utilizzare precocemente

strumenti di supporto alla comunicazione, ambito particolarmente carente in questi pazienti.

Un notevole supporto, questa volta rivolto alle famiglie, viene dato dalle associazioni di genitori. L'AISiWH nasce nel 1998 con lo scopo di mettere in contatto i genitori dei pazienti con la Sindrome di Wolf-Hirschhorn cosicché, confrontandosi tra loro e ottenendo indicazioni sulla gestione dei figli, non arrivino a provare il (purtroppo) comune senso di abbandono, spesso derivante della mancanza di competenza specifica per le malattie rare da parte dei medici, e favorente il fenomeno del “medical shopping”.

2. COMPLICANZE

I pazienti affetti dalla sindrome di Wolf-Hirschhorn sono delle persone molto compromesse sul piano fisico e sul piano della disabilità intellettiva.

In alcuni casi sarà la disabilità intellettiva che li esporrà a maggiori rischi rispetto alla popolazione generale; in altre situazioni invece alla base del problema ci sarà proprio il difetto anatomico che, intrinsecamente, condiziona negativamente la qualità di vita e la possibilità di sviluppare le complicanze mediche.

Il primo aspetto che valutiamo, anche per una questione di frequenza, è quello inerente alla difficoltà ad alimentarsi che colpisce circa il 75% dei pazienti.

La difficoltà ad alimentarsi è un problema molto importante che, di riflesso, coinvolgerà l'individuo nella sua totalità provocando, primo tra tutti, un difetto di crescita.

Nel caso dei pazienti con la sindrome di Wolf-Hirschhorn le difficoltà che portano o a disturbi dell'alimentazione sono perlopiù organici. Tra questi abbiamo: alterazioni della deglutizione, disfagia, aspirazione (con conseguente polmonite ab ingestis) e diarrea. A tutto questo consegue poi una delle caratteristiche peculiari della sindrome: il difetto di crescita.

Gran parte dei pazienti con WHS mostrano problemi di scarso accrescimento sia nel corso della gravidanza che nella successiva vita postnatale: in epoca neonatale viene spesso evidenziato un basso peso alla nascita (circa due chili) e un rallentato ritmo di crescita nelle epoche successive

Le alterazioni a carico del canale alimentare, sia funzionali che anatomiche, è probabile giochino un ruolo determinante nello sviluppo del difetto di crescita.

Ci si rende conto di questa sofferenza fin dalla nascita dove spesso sono presenti problematiche durante suzione o durante la deglutizione. In questi casi la ragione di può risiedere in una malformazione anatomica, la schisi del labbro e/o palato, che impedisce la fisiologica meccanica dei movimenti necessari. E' indicato e sempre effettuato il trattamento chirurgico ricostruttivo che, in almeno due interventi, potrà aiutare i bambini a migliorare la funzionalità oro-deglutitoria.

Il quadro è spesso complicato dall'ipotonia, in particolar modo quella del canale alimentare che produce fenomeni di disfagia e, frequentemente, di rifiuto del cibo.

La situazione spesso raggiunge una gravità tale da fornire indicazione per l'utilizzo della nutrizione enterale tramite la gastrostomia (PEG) o il sondino naso-gastrico. Fortunatamente queste misure sono nella maggior parte dei casi transitorie ma in alcuni casi mal sopportate dai pazienti.

L'ipotonia generalizzata sarà alla base anche di un'altra complicanza: la polmonite ab-ingestis. Il paziente non riesce ad avere un adeguato controllo del capo e del tronco e, soprattutto durante i pasti, è frequente l'aspirazione di cibo. Un altro fattore di rischio è la scarsa esperienza dei familiari o del caregiver che, sempre durante i pasti, faranno assumere al paziente posture non idonee aumentando quindi il rischio di aspirazione.

L'aspirazione di cibo è una complicanza importante perché la broncopolmonite che ne deriva può incidere anche notevolmente sull'aspettativa di vita del paziente.

Le infezioni respiratorie ricorrenti possono anche essere un sintomo del reflusso gastro-esofageo. Questo disturbo pertanto, che spesso si presenta in modo atipico, deve essere sempre sospettato.

A complicare il quadro delle infezioni ricorrenti c'è anche il discorso dell'immunodeficienza umorale. Spesso i pazienti affetti da questa sindrome mostrano livelli di IgA e IgG al di sotto dei valori fisiologici (rispettivamente 70-400 mg/dl e 700-1600 mg/dl).

Anche il distretto urinario è sede di complicanze e l'insufficienza renale è sicuramente un fattore che incide notevolmente sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza stessa del paziente. Questa complicanza è più frequentemente associata a difetti anatomici del sistema escretore e, in particolare, dei reni (oligonefrosi e displasia in primis).

Difficilmente l'insufficienza renale compare in acuto senza dare disturbi più lievi in un momento precedente, più spesso invece essa si manifesta come uno stadio finale di una lenta e inesorabile evoluzione. In alcuni casi, quando è "terminale", il paziente richiederà un trattamento dialitico.

Il deficit uditivo è presente nel 40% dei pazienti, se di tipo trasmissivo, e nel 15% se si tratta invece di una ipoacusia neurosensoriale.

Questo deficit sarà molto importante per la fonazione e per lo sviluppo intellettuale della persona. Bisogna infatti considerare che un'ipoacusia porterà ad un'incapacità nell'apprendimento e nell'organizzazione dell'eloquio e quindi ad una difficoltà nel relazionarsi tanto nell'ambiente familiare quanto nella società.

Talvolta la sindrome di Wolf-Hirschhorn presenta, tra le sue caratteristiche fenotipiche, anomalie anatomiche delle strutture vertebrali. Queste, o anche la continua assunzione di un'errata postura, a lungo andare esiteranno in scoliosi o cifosi che, se di grado molto severo, potranno creare a loro volta problemi respiratori di tipo restrittivo.

Sebbene più rare, tra le complicanze da tener presente c'è quella di sviluppare disturbi ematologici maligni.

Infine merita la giusta attenzione la problematica inerente alla stipsi.

La stipsi è una condizione molto frequente nei paziente con la sindrome di Wolf-Hirschhorn e deriva da molti fattori, sia organici sia funzionali, che

insieme concorrono per il suo sviluppo. Il principale fattore che induce alla stipsi è l'ipotonia che interessa anche il canale alimentare.

Il vero problema della costipazione è la difficile gestione da parte delle famiglie; molto spesso infatti non si riuscirà a creare un corretto equilibrio nella motilità intestinale e il paziente stesso alternerà periodi di stipsi a periodi diarroici, perlopiù riconducibili all'uso/abuso di lassativi.

Sarà importante quindi porre particolare attenzione alla dieta, incrementando il consumo di fibre e di acqua. Spesso le fibre vengono assunte in quantità non idonee e questo peggiora il quadro di stipsi che invece si gioverebbe dell'aumento della massa fecale prodotta dalle fibre.

3. VALUTAZIONE DEL RITARDO DI CRESCITA

La crescita dell'organismo, come sappiamo, è il risultato di un equilibrio dinamico tra le "entrate", intese come apporto calorico, e le "uscite", ovvero quelle spese energetiche riconducibili al funzionamento del nostro organismo, alla produzione di energia e, nel caso dei soggetti in età pediatrica, per la crescita vera e propria.

In linea di principio se le spese energetiche superano l'apporto si avrà un dimagrimento mentre se le spese saranno inferiori all'introito calorico si avrà la lipogenesi.

E' evidente che una crescita armonica dell'organismo non sarà possibile in uno stato di malnutrizione.

La malnutrizione va distinta in tre diverse categorie, utili soprattutto nella una fase di correzione:

- Malnutrizione clinicamente evidente
- Malnutrizione evidente a livello ematologico
- Malnutrizione selettiva

Nel primo caso il soggetto è visibilmente malnutrito e sarà sufficiente una visita perché il medico possa notare la compromissione o il deficit di crescita conseguente.

Se l'evidenza c'è solo a livello ematologico, saremo in uno stadio precedente al primo e quindi anche di minore gravità. Tra gli indici che vanno analizzati

ci sono le proteine totali, l'albumina (un marker di lungo periodo per la lunga emivita) e la transferrina. Il colesterolo, vista la grande variabilità interindividuale, anche per condizioni familiari non è considerato un marker attendibile per valutare la malnutrizione.

Una delle principali caratteristiche cliniche dei pazienti affetti dalla Sindrome di Wolf-Hirschhorn è il difetto di crescita. Questo segno è uno dei più frequenti ed è considerato tra quelli necessari per poter porre una valida diagnosi di WHS ²³.

In un qualunque paziente la valutazione del consumo energetico giornaliero è importante per impostare un corretto piano dietetico.

E' quasi superfluo dire che quantificare le richieste energetiche vuol dire andare a calcolare a quanto corrispondono le richieste nutrizionali di quello stesso paziente.

In base a questi dati sarà quindi possibile stabilire se il regime dietetico del paziente è adeguato alla sua spesa energetica e, nel caso non lo sia, instaurare un percorso di educazione alimentare o un regime dietetico particolare.

Quando parliamo di malnutrizione possiamo parliamo di due opposte situazioni: in eccesso o in difetto. Le due variabili fondamentali che, sbilanciandosi, determinano il quadro finale di malnutrizione, sono l'apporto di nutrienti e la spesa energetica.

Un problema di apporto di nutrienti dipende soprattutto dallo sbilanciamento dietetico e in misura molto minore da patologie neuro-endocrine.

La spesa energetica invece si può articolare in diverse voci, tutte importanti per comporre il quadro finale di aumentato o diminuito metabolismo.

Primo tra tutti c'è il metabolismo basale, ovvero il dispendio energetico minimo che l'organismo ha in condizioni di digiuno e riposo. Associato ad esso vanno considerate tutte le situazioni che ne provocano un'alterazione: mentre infezioni ricorrenti, ipertiroidismo, cardiopatie, spasticità e iperreattività concorreranno a far aumentare la spesa energetica, una situazione di inattività o la sarcopenia ne determineranno la diminuzione. Un'altra variabile da prendere in considerazione è l'attività fisica, sia spontanea che volitiva e, infine l'effetto termico dei cibi cioè la termogenesi indotta dalla dieta stessa.

Queste voci concorrono per la spesa energetica rispettivamente per il 60-70%, 20-25% e 10-15%.

Un ultimo punto da tenere in considerazione è la composizione del nostro organismo; sappiamo infatti che il dispendio energetico sarà diverso in base al nostro stato nutrizionale. Nello specifico la massa grassa, cioè il tessuto adiposo, è inerte mentre la massa magra, cioè il muscolo, presenta un consumo calorico.

a) Calorimetria indiretta

Tra le varie metodiche per la misurazione del dispendio energetico la più usata, soprattutto per la sua praticità e praticabilità a livello ambulatoriale, è

la calorimetria indiretta. Grazie a questo esame è possibile stimare la quantità di calorie necessarie per mantenere le funzioni vitali minime, il metabolismo basale appunto.

Il principio chimico-fisico sul quale si basa questo esame è che l'organismo produce l'energia necessaria per le funzioni che svolge dall'ossidazione dei substrati energetici attraverso il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica.

Il calcolo è possibile attraverso una formula, l'equazione di Weir:

$$M = 3,941 \text{ VO}_2 + 1,106 \text{ VCO}_2 - 2,17 \text{ uN}_2$$

Dove: M = dispendio energetico (Kcal/min)

VO_2 e VCO_2 misurate in l/min

uN_2 = escrezione urinaria di azoto (gr/die)

Misurando quindi il consumo di O_2 e la produzione di CO_2 sarà possibile calcolare qual è il dispendio energetico che il paziente ha. Questo ancora di più potendo eliminare la variabile dell'escrezione urinaria di azoto (N), trascurando quindi l'effetto del metabolismo proteico tramite la formula:

$$M = 3,941 \text{ VO}_2 + 1,106 \text{ VCO}_2$$

Calcolando però un errore dell'1% per ogni 12-13% di kcal derivanti da proteine.

L'esame avviene in condizioni ambientali e soggettive standardizzate: l'ambiente viene termoregolato a tra i 22 e i 26 °C (termoneutralità) e vengono eliminati tutti gli stimoli esterni; il soggetto è esaminato in uno stato di digiuno da 12h (da 18h per le proteine), a riposo da almeno 12h, in totale rilassamento fisico e psicologico.

Il test ha una durata di circa 20-40 minuti durante i quali il paziente, nel nostro caso il bambino, viene quindi steso su un lettino, con una coppetta in plexiglass trasparente posizionata sul volto, collegata ad un erogatore di O₂ e ad un filtro.

Grazie al rapporto tra il volume di O₂ erogato e il volume di CO₂ prodotto è possibile calcolare il quoziente respiratorio (QR). Il quoziente respiratorio ($QR = VCO_2 / VO_2$) è di fondamentale importanza per capire qual è il substrato energetico maggiormente utilizzato. Sappiamo infatti che un QR = 1 indica un metabolismo di carboidrati, = 0,8 di proteine e = 0,7 di lipidi.

Il valore risultato dal rapporto indicherà, tendenzialmente, qual è il substrato maggiormente utilizzato considerando che è sempre usata una miscela dei tre possibili.

Il limite fisiologico del QR è tra 0,707 e 1,000. Valori al di sopra di 1 indicheranno una condizione di lipogenesi mentre valori al di sotto di 0,707 indicheranno una condizione di gluconeogenesi e chetogenesi.

b) Diario alimentare

Il diario alimentare è un valido strumento gestito dalle famiglie dei pazienti. Consiste nella compilazione molto dettagliata di tutti gli alimenti che il paziente ha assunto e le loro quantità. Grazie a questo strumento il medico e lo specialista dietista potranno valutare se l'introito calorico, quantitativo e soprattutto qualitativo è adeguato alle esigenze nutrizionali del paziente.

Studiare le abitudini alimentari è importante per andare a correggere gli eventuali squilibri che vengono evidenziati.

Nel diario alimentare le quantità vengono calcolate grazie ad un'equivalenza con le più comuni misure da cucina (cucchiaino/bicchieri) oppure con l'uso della bilancia.

c) Disabilità e LARN, Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti della popolazione Italiana, di riferimento

I LARN indicano la quantità giornaliera ottimale di tutti i nutrienti che devono essere assunti tramite la dieta. L'apporto di ogni nutriente non è fisso ma varia in base all'età, al sesso e, naturalmente, in base a condizioni fisiologiche o patologiche particolari, prime tra tutte la gravidanza e l'allattamento.

Non bisogna dimenticare però che anche la disabilità può modificare il metabolismo e quindi il corretto apporto di nutrienti.

I principali problemi inerenti alla condizione di disabilità neuromuscolare sono tre e insieme concorrono nella difficoltà di definire i fabbisogni alimentari: incapacità di comunicare senso di fame e di sete, ridotta attività fisica e sopravvalutazione degli introiti da parte dei familiari.

Il fabbisogno deve essere personalizzato, considerando:

- ✓ -metabolismo basale
- ✓ -attività fisica
- ✓ -tono muscolare
- ✓ -fattore di crescita

Come si è già detto la prima via da usare per l'alimentazione è quella per os; accade però che le condizioni del paziente non ne permettano l'utilizzo e pertanto viene posta indicazione ad usare la nutrizione enterale.

L'attenzione rivolta alla nutrizione è un'attenzione che si riversa automaticamente sul paziente, ancora di più se pediatrico.

E' infatti dimostrato come un'attenta sorveglianza nutrizionale porti a numerosi benefici: migliora la sopravvivenza, evita la malnutrizione e le frequenti ospedalizzazioni, aumenta l'efficacia della terapia farmacologica e riabilitativa e migliora la qualità della vita.

4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo dello studio è stato quello di identificare e descrivere il ritardo di crescita nei pazienti con WHS, identificando le cause e ipotizzando la possibilità di una correlazione genotipo-fenotipo.

5. POPOLAZIONE E METODI

Sono stati retrospettivamente raccolti e analizzati i dati relativi ai pazienti afferenti presso il Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti del Policlinico Universitario A Gemelli di Roma sottoposti a valutazioni seriate nutrizionali cliniche e strumentali in un periodo di tempo compreso tra il dall'ottobre 2012 al marzo 2015.

Gli strumenti utilizzati per lo studio del profilo nutrizionale sono stati il diario alimentare, la calorimetria indiretta, gli esami ematici e urinari, le valutazioni cliniche pediatriche, gastroenterologiche, nefrourologiche, neuropsichiatriche e nutrizionali seriate.

Non sono stati inclusi nello studio pazienti con disordini endocrino-metabolici (diabete, deficit di ormone della crescita) per non inficiare i risultati.

Sono stati arruolati 11 pazienti, 5 femmine e 6 maschi (Tab.2), con diagnosi clinica e molecolare di Sindrome di Wolf-Hirschhorn. L'età dei pazienti al momento della visita era compresa tra 4 anni e 6 mesi (54 mesi) e 25 anni e 5 mesi (305 mesi) con un'età media di $15 \pm 10,5$ anni (14,8 anni; 169 mesi), mediana 14.3 anni.

Durante la visita i pazienti sono stati sottoposti alla rilevazione dei parametri antropometrici-auxologici: in tutti i soggetti sono stati rilevati peso corporeo, altezza e BMI e circonferenza cranica.

I dati riscontrati sono stati successivamente confrontati con le curve di crescita della popolazione generale (CDC growth charts) in assenza di curve specifiche per WHS in soggetti > 4 anni di vita.

Tabella n. 2

I nostri pazienti

<i>N</i>	<i>Genere</i>	<i>Età alla visita (mesi)</i>
1	F	16,5 a (198)
2	M	25,4 a (305)
3	M	11,5 a (138)
4	M	14,3 a (172)
5	M	10,4 a (125)
6	F	4,5 a (54)
7	F	15,9a (191)
8	F	20,7a (248)
9	F	11,6 a (139)
10	M	16a (192)

11	M	7,7 a (92)
----	---	------------

(Vedi anche grafico n. 2)

a) Fenotipo

Paziente n. 1

La paziente n.1, A.G, è nata alla 36° settimana di gestazione da parto cesareo effettuato a causa dell'iposviluppo già presente e diagnosticato con ecografia prenatale. Alla nascita i parametri antropometrici erano: 1610g di peso corporeo, 45cm di lunghezza e 30cm di circonferenza cranica; tutti molto inferiori ai livelli normali.

Lo studio del cariotipo ha dimostrato una delezione del braccio corto del cromosoma 4p nella regione 16, D4S394-.

La facies era tipica dei pazienti affetti dalla sindrome di Wolf-Hirschhorn.

Tra le malformazioni maggiori riscontrate alla nascita è opportuno ricordare un diminuito spessore del corpo calloso, il difetto interatriale di tipo ostium secundum, rene a ferro di cavallo con rene destro in posizione mediale e disposizione obliqua.

I controlli successivi hanno evidenziato exotropia fissa dell'occhio sinistro, deviazione del setto nasale, MMTT nella norma e palato ogivale.

La valutazione ortopedica ha confermato piattismo.

L'EEG ha indicato alterazioni dell'attività elettrica cerebrale per l'organizzazione del ritmo di fondo e la presenza di attività parossistiche diffuse con prevalenza sulle regioni posteriori o anteriori di sinistra.

Paziente n.2

Il paziente n.2, M.S., è nato dopo prematura rottura delle acque, da un parto cesareo alla 36° settimana di gestazione. Alla nascita i parametri antropometrici erano tutti inferiori al fisiologico: 2300g di peso corporeo, 47 cm di lunghezza e 31 cm di circonferenza cranica. L'iposviluppo era già stato diagnosticato in gravidanza grazie allo studio ecografico di routine.

L'esame genetico per caratterizzare la delezione ha dimostrato una piccola delezione del braccio corto del cromosoma 4.

Il paziente alla nascita presentava ipospadia media, schisi gengivale superiore di grado lieve, bacinetto renale destro aumentato di volume e pseudo-volvolo dello stomaco.

Con l'esame ORL è stato descritto palato ogivale e ipertrofia dei turbinati.

La valutazione elettroencefalografica è risultata complessivamente nella norma; è documentata la presenza transitoria di onde aguzze inscritte nel ritmo di fondo.

Paziente n.3

Il paziente n.3, U.S., è nato alla 38° settimana di gestazione da parto cesareo eseguito per pregresso taglio cesareo. La gravidanza è intercorsa fisiologicamente fino alla 20° settimana quando è stato diagnosticato il ritardo di crescita endouterino.

Alla 23° settimana gestazionale viene eseguita l'amniocentesi (46, XY).

Alla nascita peso corporeo di 2150gr (SGA), lunghezza di 42 cm (SGA) e circonferenza cranica di 30 cm (SGA). La misurazione del punteggio di Apgar lo valuta 9-10.

Lo studio del cariotipo ha dimostrato una delezione 4p16.1 pter, della regione terminale del cromosoma 4, della grandezza di 12 MB.

Alla nascita presenta ipotrofia di un arto e viene diagnosticato coloboma bilaterale, microftalmo destro, ipoplasia del rene dx, criptorchidismo sinistro, DIA e palatoschisi.

La valutazione EEG dimostra alterazioni dell'attività elettrica cerebrale per l'organizzazione del ritmo di fondo e la presenza di attività parossistiche sulle regioni posteriori.

Paziente n.4

Il paziente n.4, R.A., ha tra le manifestazioni più importanti una grave disabilità intellettiva.

A livello genito urinario si dimostrano criptorchidismo sinistro, ipospadia, rene a ferro di cavallo e reflusso vescico-ureterale di grado IV – V.

Diagnosi eseguita con FISH: del4pdup4q (analisi molecolare eseguita mediante FISH, delezione di circa 18 MB e duplicazione di 20 MB).

Paziente n.5

Il paziente n.5, C.I.A., è affetto dalla Sindrome di Wolf-Hirschhorn che gli è stata diagnosticata tramite indagini genetiche che hanno dimostrato una delezione parziale 4p isolata estesa 3.5 Mb. I genitori non sono consanguinei e non riferiscono patologie malformative o neuropsichiatriche nelle rispettive famiglie.

Il bambino è nato a termine di gravidanza decorsa regolarmente con peso 2.600g, lunghezza 47 cm, circonferenza cranica 33 cm.

All'età di 3 mesi ricovero per epilessia.

Presentava malformazioni genitourinarie: ipoplasia renale, con proteinuria e insufficienza renale cronica; all'età di 10aa è stata posta la diagnosi di oligonefrosi.

Alla visita oculistica, exotropia variabile.

Paziente n.6

Alla paziente n.6, D.D.M., alla nascita viene documentata l'assenza di cardiopatie congenite strutturali.

Tra le manifestazioni cliniche si diagnosticano malformazioni oftalmiche: OD microftalmo, leucoma corneale completo, cisti orbitaria OS. All'esame del fondo oculare OS papilla escavata e pallida.

In anamnesi viene descritta una frattura spontanea.

La paziente mostra una disabilità intellettiva grave complicata da epilessia.

In seguito ad una grave polmonite ab ingestis è stata posizionata una tracheostomia. Viste le difficoltà ad alimentarsi è tuttora portatrice di PEG.

L'analisi genetica ha dato come risultato una delezione 4p15.2.

Paziente n.7

La paziente n.7, C.V., è nata da parto cesareo per iposviluppo fetale alla 34° settimana +6gg con peso di 1525g (-3DS), lunghezza di 37 cm e circonferenza cranica di 29,6 cm al 10° centile.

La diagnosi di Sindrome di Wolf-Hirschhorn è stata posta sulla base dell'esame genetico che ha dimostrato la delezione 4p16.1 tra i loci D4S96 e D4S43.

Alla nascita presentava ipotonia generalizzata, palatoschisi del palato molle, appendice preauricolare e lobo ipoplasico e filtro labiale corto.

Per quanto riguarda il distretto urinario era presente una lieve pielectasia sinistra con rene dx e pelvi di destra nella norma.

Il cuore presentava un Difetto InterAtriale di tipo 2 di piccolo diametro, circa 5 mm, e moderato/lieve shunt sx-dx, operato a 11 mesi.

Presenza di reflusso gastro-esofageo sporadico notturno, considerato comunque nella norma.

A tutt'oggi, dall'età di 3 anni è portatrice di PEG.

Paziente n.8

La paziente n.8, G.D., è nata a termine da parto podalico con peso alla nascita pari a 2210 g (SGA). Figlia di genitori non consanguinei, provenienti da aree geografiche simili, con anamnesi negativa per difetti congeniti nelle relative famiglie.

Fino al 3° mese di gestazione è cresciuta regolarmente, dopodiché ha iniziato a presentare ritardo di crescita. Primi movimenti fetali avvertiti al 4° mese.

Alla nascita veniva eseguito prelievo per analisi genetica che mostrava una ampia delezione 4p di 9,4 Mb e trisomia del braccio corto del cromosoma 8, estesa per 6,4 Mb.

A causa di glaucoma bilaterale è stata sottoposta a numerosi interventi.

L'occhio destro non è vedente.

All'Elettroencefalogramma si documentano alterazioni della attività elettrica cerebrale con presenza di attività epilettiformi focali e diffuse.

Paziente n.9

La paziente n.9, C.E., è nata a 38 settimane di età gestazionale da parto cesareo eseguito per ernia diaframmatica diagnosticata al 5° mese. I

parametri antropometrici alla nascita erano di 2250g (-2 DS), 43 cm di lunghezza (-4 DS) e 31 cm di circonferenza cranica (-4 DS).

L'analisi del cariotipo ha documentato delezione 4p16.3 associata a duplicazione 7q31.1.

Alla nascita ha necessitato di intubazione e ha presto richiesto l'uso di un sondino nasogastrico per l'alimentazione. Questo presidio però è stato subito abbandonato per vomito e la paziente è stata sottoposta a funduplicatio con posizionamento di gastrostomia (4° giorno di vita).

Alla nascita palatoschisi del palato molle e, dal punto di vista cardiologico, ha presentato pervietà del dotto arterioso di Botallo e del forame ovale oltre ad una lieve insufficienza tricuspidalica, risolta spontaneamente.

All'ecografia cerebrale si dimostra iperecogenicità sostanza bianca peri ventricolare.

Esegue regolarmente controlli EEG, che mostrano anomalie parossistiche multifocali.

Paziente n.10

Il paziente n.10, D.B.M., è nato con un peso corporeo di 1900g, per questo è stato ricoverato fino al raggiungimento di 2250g (1 mese).

Alla nascita presentava ipospadia, idrocele bilaterale, pollice sinistro a scatto, piede torto (equino varo talo supinato) bilaterale, persistenza della circolazione fetale e stenosi del dotto lacrimale.

All'età di un anno sono comparse le prime crisi convulsive inizialmente generali poi focali.

L'analisi molecolare ha messo in evidenza del4p16.1 (delezione estesa di circa 7-9 MB, l'esame molecolare è stato eseguito tramite FISH)

Paziente n.11

Il paziente n.11, M.M., è nato alla 36° settimana di età gestazionale con basso peso alla nascita, da una gravidanza decorsa fisiologicamente. Già alle ecografie pre-natali si riscontrava ipoaccrescimento fetale.

Nella famiglia è il terzogenito, con due sorelle senza problemi, figlio di genitori non consanguinei, di provenienza geografica diversa, con anamnesi negativa per difetti congeniti nelle relative famiglie.

I parametri antropometrici rilevati alla nascita sono: peso corporeo 1800 g (<3° percentile), lunghezza 41,2 cm (<3° percentile), circonferenza cranica di 29,8 cm (<3° percentile). Il punteggio di Apgar 7 e 8, rispettivamente al 1° e al 5° minuto.

Alla nascita è stata riscontrata cheilognatopalatoschisi, corretta in tre tempi: schisi labiale a un anno, palatale a 18 mesi e correzione fistola oronasale a 6 anni.

Riguardo il distretto genito-urinario sono stati riscontrati ipospadia, criptorchidismo e incompleta malrotazione renale, reflusso vescico-ureterale di terzo grado a destra; tutti corretti chirurgicamente.

E' presente, suo piano delle malformazioni cardiologiche, una stenosi valvolare polmonare, corretta all'età di 9 mesi con palloncino.

All'ecografia cerebrale, risultata nella norma, veniva diagnosticata un'eccettuata la presenza di aree di spiccata iperecogenicità periventricolare.

Alla visita neurologica si evidenzia ipotonia assiale e, successivamente, alle registrazioni EEG è risultato un pattern disorganizzato per età, con anomalie multifocali.

Sul piano cardiologico è presente una stenosi polmonare con gradiente di picco di 33 mmHg, refertata come modesta e senza indicazioni ad un trattamento immediato.

Il riscontro nefrologico di una condizione di ridotta funzionalità renale da displasia renale con microcalcificazioni ha portato a richiedere una valutazione nefrologica.

Lo studio ecografico dell'addome ha permesso di escludere la presenza di anomalie negli organi addominali.

Alla visita oculistica veniva diagnosticata la presenza di una pupilla piriforme suggestiva di coloboma irideo a sinistra.

L'analisi del cariotipo ha evidenziato una delezione de novo sul cromosoma 4: dalla regione sub-telomerica fino alla regione cromosomica 4p15.33, estesa per circa 11 Mb.

La prima crisi epilettica risale a poco prima del primo anno di età.

<i>Pz</i>	<i>Delezione</i>	<i>Cranio-facc</i>	<i>Disabilità intellettiva</i>	<i>Epilessia</i>	<i>GU</i>	<i>Card/CV</i>	<i>Oculari</i>	<i>Ortopediche</i>	<i>GI</i>	<i>Fenotipo</i>
<i>1</i>	<i>< 3,5 Mb</i>	<i>X</i>	<i>Lieve</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>		<i>Lieve</i>
<i>2</i>	<i>5 – 18 Mb</i>	<i>X</i>	<i>Moderata</i>	<i>X</i>	<i>X</i>				<i>X</i>	<i>Classico</i>
<i>3</i>	<i>5 – 18 Mb</i>	<i>X</i>	<i>Moderata</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>			<i>Classico</i>
<i>4</i>	<i>5 – 18 Mb</i>		<i>Moderata</i>		<i>X</i>					<i>Classico</i>
<i>5</i>	<i>< 3,5 Mb</i>		<i>Lieve</i>		<i>X</i>		<i>X</i>			<i>Lieve</i>
<i>6</i>	<i>22 – 25 Mb</i>		<i>Grave</i>	<i>X</i>			<i>X</i>	<i>X</i>		<i>Grave</i>
<i>7</i>	<i>5 – 18 Mb</i>	<i>X</i>	<i>Moderata</i>		<i>X</i>	<i>X</i>			<i>X</i>	<i>Classico</i>
<i>8</i>	<i>5 – 18 Mb</i>		<i>Moderata</i>	<i>X</i>			<i>X</i>			<i>Classico</i>
<i>9</i>	<i>< 3,5 Mb</i>		<i>Lieve</i>	<i>X</i>		<i>X</i>			<i>X</i>	<i>Lieve</i>
<i>10</i>	<i>5 – 18 Mb</i>		<i>Moderata</i>		<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>		<i>Classico</i>
<i>11</i>	<i>5 – 18 Mb</i>	<i>X</i>	<i>Moderata</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>			<i>Classico</i>

Tabella num. 3

Fenotipo dei nostri pazienti

Vedi anche grafico numero 1.

6. RISULTATI

a) Parametri auxologici

I pazienti sono stati sottoposti a misurazioni seriate dei dati antropometrici, di seguito riportiamo i dati relativi ai parametri di crescita di tutta la popolazione oggetto di studio al punto 0 in cui è stata eseguita la calorimetria, la compilazione del diario alimentare e gli esami ematici e urinari i cui risultati sono stati analizzati in questo studio.

Tabella numero 4

Il peso corporeo, l'altezza/lunghezza e circonferenza cranica

<i>N</i>	<i>Età alla visita (mesi)</i>	<i>Pc/età (DS)</i>	<i>H/età (DS)</i>	<i>CC/età (DS)</i>
1	16,5 a (198)	-2,75	-3,88	-2,5
2	25,4 a (305)	-4,31	-3,8	-3,7
3	11,5 a (138)	-4,2	-4,6	-3,5
4	14,3 a (172)	-5,5	-6	-8
5	10,4 a (125)	-0,5	-1,6	-2,3
6	4,5 a (54)	0	0,3	-4,8
7	15,9a (191)	-3,41	-5	-8

8	20,7a (248)	-6,4	-7,11	-6
9	11,6 a (139)	-2	-0,36	-1,75
10	16a (192)	-4,81	-5,13	-7,9
11	7,7 a (92)	-3	-1,8	-3

La quasi totalità dei pazienti (80%) ha un grave deficit del peso corporeo. I valori oscillano tra 0 DS e -5,5 DS con un valore medio di -3,4 DS, altamente indicativo per una malnutrizione.

In 4 casi su 11 (36,4%) i valori sono compresi tra 0 e -2,9 DS, il ritardo di crescita è stato definito assente (se < -2 SD) o lieve (se non > 3 SD).

In 5 pazienti (45,5%) i valori rilevati erano compresi tra -3 e -4,9 DS, in questo caso il ritardo è stato definito moderato.

Infine in 2/11 (18,2%) il ritardo di crescita è definito grave, essendo i valori di riferimento inferiori alle 5 DS.

Anche il parametro dell'altezza/lunghezza ha mostrato dati che nella maggior parte dei pazienti sono simili e sovrapponibili a quelli del peso corporeo.

Negli undici pazienti osservati la media delle DS si attesta a -3,5 indicando in media un notevole iposviluppo staturale.

Come per il dato sul peso, vi è un paziente (n 6) che mostra uno sviluppo, basandosi sulle curve di crescita, in linea con le attese; per tutti gli altri si riscontra un deficit più o meno marcato, arrivando addirittura a - 7,1 DS.

Il 36,4 % dei valori (4) è compreso tra 0 e -2,9 DS (ritardo assente/lieve) e il 27,3 % (3) è tra -3 e -4,9 DS. Altri 4 valori (36,4 %) sono inferiori alle -5 DS, mostrando quindi un grave ritardo.

La misurazione della circonferenza cranica mostra risultati in linea con i precedenti.

Infine, tra i parametri antropometrici è stato calcolato l'IMC, ovvero l'indice di massa corporea, o BMI. Questo valore è ottenuto dal rapporto tra il peso corporeo e l'altezza del paziente al quadrato (pc/h^2) ed è misurato in kg/m^2 .

Il massimo deficit è di -5,3 DS e il minimo è di 0 DS con una media di -2,6 DS.

Tabella numero 5

L'indice di massa corporea

<i>N</i>	<i>Età alla visita (mesi)</i>	<i>BMI/età (DS)</i>
1	16,5 a (198)	-2
2	25,4 a (305)	-3,7

3	11,5 a (138)	-3,45
4	14,3 a (172)	-5,3
5	10,4 a (125)	0,4
6	4,5 a (54)	0,5
7	15,9a (191)	-2,05
8	20,7a (248)	-4,6
9	11,6 a (139)	-2,23
10	16a (192)	-2,96
11	7,7 a (92)	-2,8

b) Valori nutrizionali

Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esecuzione di esami ematici per verificarne lo stato nutrizionale bioumorale.

Tabella numero 6

Assetto lipidico e marker nutrizionali

<i>P Z N</i>	<i>Pc/età (DS)</i>	<i>H/età (DS)</i>	<i>CC/età (DS)</i>	<i>Colesterolo (HDL)</i>	<i>Transferrina</i>	<i>Prot. totali</i>	<i>Albumina</i>
1	-2,75	-3,88	-2,5	140 (52)	339	7,3	4,4
2	-4,31	-3,8	-3,7	176 (50)	296	7,5	4,4
3	-4,2	-4,6	-3,5	228 (57)	329	7,3	4,3
4	-5,5	-6	-8	227 (65)	367	7,3	4
5	-0,5	-1,6	-2,3	206 (45)	339	7	3,9
6	0	0,3	-4,8	145 (23)	345	-	-
7	-3,41	-5	-8	159 (64)	372	7,4	4,2
8	-6,4	-7,11	-6	238 (78)	-	7,1	4,1
9	-2	-0,36	-1,75	161 (70)	-	7,1	4,5
10	-4,81	-5,13	-7,9	198 (77)	400	7,9	4,4
11	-3	-1,8	-3	141 (67)	-	7,6	4,3

Valori normali laboratoristici del colesterolo: totale 130-200 mg/dl, HDL > 39 mg/dl.

I valori del colesterolo oscillano da 140 mg/dl a 238 mg/dl, con una media di 183,5 mg/dl. Ben 4 valori su 11 sono ufficialmente oltre la soglia fisiologica e la stessa media indica che la presenza di una tendenza

all'ipercolesterolemia. Come era prevedibile, non c'è una diminuzione dei valori in correlazione con i deficit di crescita; è stato invece notato un aumento generalizzato.

La frazione HDL, lipoproteine ad alta densità, è quella componente che partecipa a captare il colesterolo in eccesso presente a livello tissutale per portarlo al fegato o ai tessuti steroideogenici (gonadi, surrene). Negli 11 pazienti selezionati il 91% mostra valori fisiologici mentre solo 1 ha valori di HDL inferiori alla norma; questo paziente, il n. 6, è l'unico che non mostra un difetto di crescita, ma presenta grave disabilità intellettiva e motilità spontanea pressoché assente.

Un dato più indicativo per lo stato di nutrizione ma probabilmente non correlato con il difetto di crescita è quello dell'albumina. Esso appare pressoché uguale in tutti i pazienti, nonostante le notevoli differenze sul piano dello sviluppo. I valori oscillano tra i 3,9 e i 4,5 g/dl con una media di 4,25 g/dl, pienamente nell'intervallo di fisiologico di riferimento. E' importante ricordare che l'albumina è la proteina plasmatica maggiormente rappresentata e per questo contribuisce in maniera considerevole alla pressione oncotica del plasma.

La transferrina è una proteina deputata al trasporto del ferro; in ragione del fatto che la sua emivita è più breve di quella dell'albumina (1sett vs 3 sett) è utilizzata come marker nutrizionale. I valori normali si collocano nel range tra 240 e 360 mg/dl.

La transferrina è stata dosata in 8 pazienti su 11 e i risultati oscillano tra 296 e 400 mg/dl, con una media di 348 mg/dl. Il valore medio è quindi al limite superiore della norma e più precisamente 3 valori su 8 (37,5%) risultano essere alterati (>).

Tabella numero 7

Assetto marziale

<i>P Z N</i>	<i>Pc/età (DS)</i>	<i>H/età (DS)</i>	<i>CC/età (DS)</i>	<i>Folati</i>	<i>B12</i>	<i>Fe</i>	<i>Ferritina</i>
1	-2,75	-3,88	-2,5	5,2	501	205	45
2	-4,31	-3,8	-3,7	6,2	396	96	77
3	-4,2	-4,6	-3,5	4,2	594	53	10
4	-5,5	-6	-8	2,1	766	123	21
5	-0,5	-1,6	-2,3	9,1	646	82	19
6	0	0,3	-4,8	14,2	501		9
7	-3,41	-5	-8	7	647	123	15
8	-6,4	-7,11	-6	1,6	268	110	120
9	-2	-0,36	-1,75			114	29

10	-4,81	-5,13	-7,9			134	18
11	-3	-1,8	-3	6,3	560	98	27

- I valori di Folati sono stati confrontati con quelli di riferimento per la popolazione generale (3-20 ng/ml) ed è stata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$) Per i folati a media dei valori è di 6,2 ng/ml, quindi all'interno dell'intervallo fisiologico, specificando però che 2 valori si trovano al di sotto della soglia. E' possibile notare una correlazione tra i valori dei folati e il difetto di crescita che risulta particolarmente marcato in questi due pazienti.
- Non sono state registrate differenze significative in termini di modifica dei livelli di vitamina B12 rispetto alla popolazione generale (150-900 pg/ml).
- Non sono state rilevate modifiche nei depositi di ferro rispetto alla popolazione generale (Ferritina: Uomini 24-336 µg/l; donne 11-307 µg/l)

Tabella numero 8

Valutazione ematologica

<i>P Z N</i>	<i>Pc/età (DS)</i>	<i>H/età (DS)</i>	<i>CC/età (DS)</i>	<i>Hb</i>	<i>Hct</i>	<i>MCV</i>
1	-2,75	-3,88	-2,5	14,9	43	87,9
2	-4,31	-3,8	-3,7	16,6	47,2	88,9
3	-4,2	-4,6	-3,5	13,8	41,1	83,4
4	-5,5	-6	-8	15	43,1	88,1
5	-0,5	-1,6	-2,3	13,4	36,7	73,8
6	0	0,3	-4,8			
7	-3,41	-5	-8	14,3	41,8	86
8	-6,4	-7,11	-6	15	45,6	90,8
9	-2	-0,36	-1,75	14,3	41	82,5
10	-4,81	-5,13	-7,9	16,1	43,5	89,5
11	-3	-1,8	-3	14,4	42,3	84,1

I valori di Hb sono tutti nell'intervallo fisiologico e quindi su questo piano non si evidenzia un deficit di sintesi emoglobinica. Confrontando questo valore con quello del volume medio corpuscolare possiamo confermare il dato che non c'è una carenza di vitamina B₁₂, che avrebbe portato ad un

aumento dell'MCV. Per quanto riguarda il ferro invece non ci troviamo di fronte ad un deficit ma notiamo che molti valori si portano verso il limite inferiore del range fisiologico (80-95 fL), indicando una situazione precario riguardo questo importante metallo.

In particolare il paziente n. 5 mostra una microcitemia, in accordo con il basso valore di ferritina precedentemente riscontrato ed analizzato.

Tabella numero 9

Il metabolismo calcio-fosforo

<i>P Z N</i>	<i>Pc/età (DS)</i>	<i>H/età (DS)</i>	<i>CC/età (DS)</i>	<i>Calcio</i>	<i>25-OH Vit D</i>	<i>PTH</i>
1	-2,75	-3,88	-2,5	9,8	29,4	38,5
2	-4,31	-3,8	-3,7	10,1	24,8	33,1
3	-4,2	-4,6	-3,5	10,2	42,7	97
4	-5,5	-6	-8	9,7	24,4	73,3
5	-0,5	-1,6	-2,3	9,5	16,8	64,9
6	0	0,3	-4,8	9	22	44
7	-3,41	-5	-8	9,9	7,3	79,6

8	-6,4	-7,11	-6	10,1	28,1	101
9	-2	-0,36	-1,75	9,7	22,6	56,5
10	-4,81	-5,13	-7,9	10,8	60,2	58,5
11	-3	-1,8	-3	10,1	7,4	49,3

Nella popolazione i livelli di calcio sono risultati nella norma, la media dei valori (9,9 mg/dl) cade all'interno dell'intervallo fisiologico.

Nei nostri pazienti i controlli hanno evidenziato una situazione di carenza di vitamina D. Sono solo 2 (18%) i valori che possono essere considerati fisiologici, tutti gli altri sono inferiori ai 30 µg/L.

I risultati oscillano tra 7,3 µg/L e 60,2 µg/L, con una media di 26 µg/L.

I valori del PTH vengono considerati fisiologici tra 10 e 65 pg/ml.

Tra gli 11 valori a nostra disposizione 4 risultano oltre i 65 pg/ml; addirittura due pazienti, il n. 3 e il n. 8 mostrano livelli intorno a 100 pg/ml. Questi valori si discostano molto dalla normalità, non si associano a modifiche rilevanti dei livelli ematici di calcio, o di vitamina D.

I pazienti inseriti nel nostro studio sono stati studiati con la calorimetria indiretta, uno strumento in grado di definire il consumo energetico di un organismo in base al consumo di O², alla produzione di CO².

Avendo quindi a disposizione VO^2 e VCO^2 , cioè i volumi di ossigeno e di anidride carbonica rispettivamente consumato e prodotta, potremo calcolare il Quoziente Respiratorio (QR) che ci indicherà il substrato maggiormente utilizzato dall'organismo per il metabolismo basale, a digiuno.

Normalmente il QR nella popolazione generale si attesta intorno a 0,85.

E' utile ricordare che un QR prossimo all'1 indica un metabolismo prevalentemente orientato all'utilizzo di carboidrati mentre valori vicini a 0,8 e 0,7 indicano un consumo prevalente di proteine e di lipidi, rispettivamente.

Nella popolazione generale quindi il metabolismo basale sfrutta l'energia derivante da fenomeni catabolici dei lipidi.

I pazienti sono stati sottoposti alla calorimetria indiretta durante la mattina, dopo un digiuno di circa 10 ore.

Tabella numero 10

La calorimetria indiretta e il metabolismo dei pazienti

<i>P Z N</i>	<i>QR</i>	<i>REE basale</i>	<i>REE teorico</i>	<i>Differenza tra Basale e teorico (%)</i>
1	0,85	1290	1162	12,326
2	0,73	1195	1120	-0,335

3	0,76	1315	737	29,027
4	0,86	474	746	-89,45
5	0,86	1252	1075	4,1534
6	0,82	743	987	-10,9
7	0,82	1246	1096,8	15,889
8	0,93	646	943,21	-15,46
9	0,85	973	1140,1	-8,938
10	0,79	1283	1002,8	11,294
11	0,837	937	837,94	4,1693

Il software calcola automaticamente il QR. Nella popolazione generale questo si attesta intorno a 0,85, indicando quindi un metabolismo, a digiuno e a riposo, prevalentemente lipidico.

Nei nostri dati abbiamo evidenziato che 1 paziente su 11 (9,1 %) mostra un QR superiore a 0,92 indice di un uso prevalente di carboidrati (paziente n. 8); questo valore può anche far ipotizzare un errore valutativo correlato al fatto che forse il paziente non era in uno stato di digiuno.

Nessuno dei nostri pazienti ha evidenziato un QR compreso tra 0,87 e 0,92 nessuno è quindi associato ad un metabolismo prevalentemente proteico.

Infine 10 pazienti il QR è inferiore a 0,87 orientando le nostre valutazioni verso un metabolismo in prevalenza lipidico.

E' importante a questo punto calcolare il dispendio energetico, calcolato in Kcal/die, attraverso l'equazione di Weir semplificata:

$$M = 3,941 \text{ VO}_2 + 1,106 \text{ VCO}_2$$

Una volta misurato il dispendio energetico a riposo, o R.E.E. Resting Energy Expenditure, è necessario fare un confronto con il valore teorico specifico per il paziente, valutando quindi se ci sono differenze sostanziali.

Il dispendio energetico a riposo teorico può essere calcolato con due diverse scale: secondo Schofield e secondo Harris-Benedict.

Il metodo di Harris-Benedict prende in considerazione, distinguendo ovviamente tra maschi e femmine, i parametri antropometrici (PC e H). Anche l'età del paziente viene considerata come una variabile anche se, l'età in anni non permette una sufficiente discriminazione tra le varie fasce d'età.

$$\text{♀: } 655,095 + (9,5634 * PC \text{ in Kg}) + (1,849 * H \text{ in cm}) - (4,6756 * Et\grave{a})$$

$$\text{♂: } 66,473 + (13,7156 * PC \text{ in Kg}) + (5,033 * H \text{ in cm}) - (6,775 * Et\grave{a})$$

Il metodo di Schofield è il più utilizzato nella pratica clinica.

Anch'esso prende in esame parametri quali il peso corporeo e l'altezza ma permette di essere molto più precisi nella determinazione del metabolismo basale a riposo potendo distinguere le varie fasce d'età. Per i pazienti di età superiore ai 18 anni l'unica variabile da inserire nell'equazione è il peso corporeo.

Anche in con questo metodo si fa distinzione tra maschi e femmine.

$$\text{♀ 3-10 aa} \quad = (16,969 * PC) + (1,618 * H \text{ in metri}) + 371,2$$

$$\text{♀ 10-18 aa} \quad = (8,365 * PC) + (465 * H \text{ in metri}) + 200$$

$$\text{♀ 18-29 aa} \quad = (14,7 * PC) + 496$$

$$\text{♂ 3-10 aa} \quad = (19,6 * PC) + (130,3 * H \text{ in metri}) + 414,9$$

$$\text{♂ 10-18 aa} \quad = (16,25 * PC) + (137,2 * H \text{ in metri}) + 515,5$$

$$\text{♂ 18-29 aa} \quad = (15,3 * PC) + 679$$

Una volta calcolato il valore del dispendio energetico basale teorico, riferito ad ogni singolo paziente, l'abbiamo confrontato con il metabolismo basale misurato attraverso la calorimetria indiretta.

Tabella numero 11

R.E.E. basale, teorico e differenza tra essi

<i>P Z N</i>	<i>REE basale</i>	<i>REE teorico (Harris- Benedict)</i>	<i>REE teorico (Schofield)</i>	<i>Differenza tra Basale e teorico (%)</i>
1	1290	1162	1131	12,326
2	1195	1120	1199	-0,335
3	1315	737	933,3	29,027
4	474	746	898	-89,45
5	1252	1075	1200	4,1534
6	743	987	661	10,993
7	1246	1096,8	1048	15,889
8	646	943,21	745,9	-15,46
9	973	1140,1	1108,0	-13,87
10	1283	1002,8	1138,1	11,294
11	937	837,94	897,9	4,1693

Il metodo di Harris-Benedict ha prodotto risultati che abbiamo scartato, preferendo affidarci ai risultati ottenuti con l'equazione del metodo Schofield.

In primis è importante dire che 7 pazienti su 11 (63,6%) mostrano un metabolismo basale aumentato rispetto a quello teorico con percentuali che vanno dal +4,15 % al +29%. Considerando nel paziente n. 2 la differenza tra metabolismo rilevato e teorico praticamente nulla (-0,335%) contiamo che 3 pazienti su 11 (27.3%) hanno invece un dispendio energetico diminuito rispetto al teorico.

I valori in questo caso sono ancora più eterogenei tra loro con percentuali che oscillando da -13,87% a -89,45%.

Calcolare quante Kcal consuma il paziente giornalmente in uno stato di riposo è importante per impostare un corretto regime dietetico calibrato sul suo reale fabbisogno.

In prima istanza è stato necessario quantificare l'introito calorico di ogni paziente e ciò è stato possibile grazie al diario alimentare.

Il diario alimentare è uno strumento molto importante per studiare la dieta dell'assistito e, nel caso ci siano squilibri, correggerla in base ai fabbisogni Larn.

Per fare questo è stato fondamentale coinvolgere le famiglie e istruirle sulla corretta compilazione: per 3-6 giorni, indicando qualità e quantità dei cibi consumati.

Spesso le quantità sono riportate in unità di misura "casalinghe", pertanto vanno convertite in grammi e su questa base calcolate le calorie corrispondenti.

Il diario alimentare è stato compilato correttamente per tutti e 11 i pazienti.

Tabella numero 12

Differenza tra Kcal introdotte e utilizzate per il metabolismo basale

(misurato e teorico)

P Z N	Pc/età (DS)	H/età (DS)	CC/età (DS)	REE teorico (Schofield)	REE basale	Kcal introdotte	Differenza introdotte - consumate	Differenza Introdotte - teorico
1	-2,75	-3,88	-2,5	1131	1290	1329	+ 39	198
2	-4,31	-3,8	-3,7	1199	1195	2097	+ 902	898
3	-4,2	-4,6	-3,5	933,3	1315	1115	-200	181,7
4	-5,5	-6	-8	898	474	1473	+ 999	574,9
5	-0,5	-1,6	-2,3	1200	1252	1629	+ 377	429
6	0	0,3	-4.8	661	743	700	-43	38,68
7	-3,41	-5	-8	1048	1246	1354	+ 107,5	306
8	-6,4	-7,11	-6	745,9	646	1055	+ 409	309,1
9	-2	-0,36	-1,75	1108,0	973	1790	+ 817	682
10	-4,81	-5,13	-7,9	1138,1	1283	943,1	-339,9	-195
11	-3	-1,8	-3	897,9	937	1347	+ 410,4	449.1

Vedi anche grafico numero 3.

Lo studio dei dati dimostra che in oltre il 72 % degli individui l'introito calorico è superiore alle reali necessità metaboliche.

Non è possibile notare, nemmeno in questo caso, una correlazione tra il deficit di crescita e le calorie introdotte con la dieta. Ne è un esempio il paziente n. 4 che, nonostante presenti un deficit di crescita tra i più marcati all'interno della nostra popolazione di pazienti, riferisce un introito calorico di 999 kcal superiore al suo metabolismo basale.

Anche tenendo conto dei metabolismi teorici non risulta una correlazione.

E' bene ricordare che vengono considerati fisiologici scarti del 10% tra i valori basali e teorici del metabolismo; possiamo quindi considerare fisiologici gli scarti di 3 pazienti (27,3%).

Il passo successivo del nostro studio è stato esaminare l'introito calorico derivante dai tre principali substrati: proteine, carboidrati e lipidi.

Tabella numero 13

Proteine, dal diario alimentare, e LARN (2012)

P Z N	Kcal introd otte	Protei ne (g)	Protei ne (%)	g Proteine/Kg/ die	g Proteine/ kg/die attese Larn
1	1329	58	17,5	1,7	1,05
2	2097	88,8	18	2,6	1
3	1115	38,2	13,8	2,4	1,24
4	1473	74,4	20,6	1,5	1,22
5	1629	53,5	13	1,7	1,25
6	700	17,5	10	1	1,34
7	1354	55,2	16,3	1,97	1
8	1055	43,1	16,3	2,5	0,9
9	1790	83,8	18,7	2,5	0,95
1 0	943,1	38,3	19,1	1,41	1
1 1	1347	43,1	12,8	2,56	0,9

Tabella numero 14

Lipidi, dal diario alimentare, e LARN (2012)

<i>P</i> <i>Z</i> <i>N</i>	<i>Kcal introdotte</i>	<i>Lipidi (g)</i>	<i>Lipidi (%)</i>	<i>% LARN</i>
1	1329	38	25	20-35%
2	2097	62,2	28	
3	1115	41	33,4	
4	1473	60	37	
5	1629	69	38	
6	700	30,8	39,6	
7	1354	64	44,6	
8	1055	35,1	29,9	
9	1790	64,3	32,3	
10	943,1	38,5	36,7	
11	1347	63,7	42,6	

Tabella numero 15

Carboidrati, dal diario alimentare, e LARN (2012)

<i>P Z N</i>	<i>Kcal introdotte</i>	<i>Carboidrati (g)</i>	<i>Carboidrati (%)</i>	<i>% LARN</i>
1	1329	202	57	45- 60%
2	2097	270,8	54,2	
3	1115	155	53	
4	1473	162	42	
5	1629	209	48,5	
6	700	87,5	50	
7	1354	148,3	41,1	
8	1055	151,3	53,8	
9	1790	233,9	49	
10	943,1	113,9	45,3	
11	1347	160,5	44,7	

Rispetto ai fabbisogni LARN (SINU, Società Italiana di Nutrizione Umana) dai dati emerge che i pazienti hanno una dieta non equilibrata.

Nella stragrande maggioranza di essi (10/11) la dieta è eccessivamente basata su un apporto calorico derivante da proteine. In base ai LARN infatti, differenziando tra le varie fasce d'età, l'apporto corretto di proteine è quantificato in 0,9 g/kg/die per i più grandi e circa 1,1 g/kg/die per i più giovani.

Nei nostri pazienti invece il livello medio di assunzione è di 1,99 g/kg/die, nettamente superiore alle indicazioni. Tale differenza risulta statisticamente significativa ($p < 0,0004$).

Per quanto riguarda l'apporto di lipidi, secondo i LARN la percentuale di calorie derivanti da essi deve essere compresa tra 20 e 35%. Il 55,5% dei nostri pazienti (6/11) dichiara una percentuale maggiore, la differenza è statisticamente significativa ($p < 0,002$).

La percentuale di carboidrati assunti nella dieta nei pazienti del nostro studio rimane nel range di normalità anche se si posiziona spesso ai limiti inferiori, in linea con uno spostamento della dieta in senso iperproteico e iperlipidico.

Nel diario alimentare vengono indicati gli alimenti assunti e da essi è possibile ricavare la quantità degli elementi assunti. Attenzione è stata posta anche sul calcio e sul ferro.

Tabella numero 16

Assunzione di calcio e confronto con i LARN (2012)

<i>P Z N</i>	<i>Pc/età (DS)</i>	<i>H/età (DS)</i>	<i>CC/età (DS)</i>	<i>Calcio</i>	<i>Calcio atteso</i>	<i>Ca/die REALE- ATTESO (%)</i>
1	-2,75	-3,88	-2,5	533	1200	-56
2	-4,31	-3,8	-3,7	977	1000	-2
3	-4,2	-4,6	-3,5	450	1200	-63
4	-5,5	-6	-8	893	1200	-26
5	-0,5	-1,6	-2,3	488	1000	-51
6	0	0,3	-4,8	240	800	-70
7	-3,41	-5	-8	813	1300	-37
8	-6,4	-7,11	-6	665	1000	-34
9	-2	-0,36	-1,75	610	1300	-53
10	-4,81	-5,13	-7,9	591	1100	-46
11	-3	-1,8	-3	404	1100	-63

Tabella numero 17

Assunzione di ferro e confronto con i LARN (2012)

P Z N	Pc/età (DS)	H/età (DS)	CC/età (DS)	Ferro	Ferro atteso	Fe/die REALE- ATTESO (%)
1	-2,75	-3,88	-2,5	6	18	-67
2	-4,31	-3,8	-3,7	5	10	-50
3	-4,2	-4,6	-3,5	4,5	12	-63
4	-5,5	-6	-8	13	12	8
5	-0,5	-1,6	-2,3	7,3	9	-19
6	0	0,3	-4,8	7	9	-22
7	-3,41	-5	-8	15	18	-19
8	-6,4	-7,11	-6	6,4	18	-64
9	-2	-0,36	-1,75	5	18	-72
10	-4,81	-5,13	-7,9	2,8	13	-78
11	-3	-1,8	-3	3,1	13	-76

Il diario alimentare è stato compilato correttamente da parte di tutte le famiglie. E' stato possibile in questo modo riscontrare:

- una riduzione degli importante e statisticamente significativa degli apporti di ferro ($p < 0,0004$) e di calcio ($p < 0,0001$) rispetto ai dati attesi

Nel 100% dei casi abbiamo riscontrato una assunzione di calcio al di sotto della quantità consigliata. Solamente in un paziente, il numero 2, lo scostamento dai LARN è trascurabile (-2%); in tutti gli altri casi la differenza è molto importante arrivando addirittura ad essere -70%. In media la variazione in percentuale tra assunto e atteso in base ai LARN è del -46%, con valori che oscillano tra -2% e -70%. Ben 6 valori su 11 sono oltre la soglia del -50%.

Per quanto riguarda l'assunzione del ferro invece solo in un paziente l'assunzione risulta superiore al fabbisogno: il paziente numero 4. Nei restanti 10 (90,9%) il diario alimentare mostra che la dieta non è in linea con il valore necessario. La media delle differenze tra consumato e atteso è -47% e i valori che la compongono oscillano tra il +8% del paziente numero 4 e il -78% del paziente numero 10.

Anche in questo caso molti valori (7 su 11, 63,6%) risultano essere uguali o inferiori al 50% della dose giornaliera raccomandata.

Nei pazienti con la sindrome di Wolf-Hirschhorn e in generale con i pazienti aventi disabilità, si usano dei LARN specifici. E' fondamentale infatti tenere presente che alcune variabili possono influenzare fortemente il metabolismo e quindi il reale fabbisogno calorico del paziente.

Ogni paziente deve essere quindi valutato in base alla sua condizione clinica. In primis l'attenzione va posta allo stato nutrizionale: sottopeso, normopeso, sovrappeso; il grado di motilità, il tono muscolare e infine anche se il paziente si alimenta per os o per via enterale.

La formula di Krick permette di stabilire il reale fabbisogno calorico:

$$\text{Calorie} = (MB \times TM \times AF) + FC$$

Con:

MB: metabolismo basale

TM: tono muscolare

AF: Attività fisica

FC: Fattore di crescita, 5Kcal/g X peso da recuperare

Il metabolismo basale è calcolato in base a questa tabella:

Tabella numero 18

Età (anni)	Kcal/kg/die Femmine	Kcal/kg/die Maschi
1	56,4	57
2	54,3	53,6
3	53	53,6
4	51	50,8

6	47,4	46,72
8	42	41,5
10	37,1	38,3
12	32	35,1
14	27	30,9
16	25,5	28,4
18	24,5	27

44

Il tono muscolare può essere distinto in tre tipologie:

- ipotono con valore di 0,9
- normale con valore di 1
- ipertono con valore di 1,1

Anche l'attività fisica deve essere classificata; in questo caso le tipologie saranno 4:

- Il paziente è allettato: 1,15
- Il paziente è in sedia: 1,2
- Il paziente è gattonante: 1,25
- Il paziente è deambulante: 1,3

7. DISCUSSIONE

La valutazione auxologica in pediatria è considerata uno dei principali strumenti di verifica dello stato di salute di un bambino.

Il grave ritardo di crescita è uno degli elementi distintivi della WHS. Ad oggi si presume che derivi da fattori genetici, scarso intake calorico e di nutrienti, fattori ambientali (familiari) e patologie associate. Quale sia il peso di ciascuna di queste componenti non è chiaro, pochi restano ad oggi gli studi che abbiano esplorato questo ambito.

Il prendersi cura dei pazienti con la sindrome di Wolf-Hirschhorn deve necessariamente far porre particolare attenzione sulla difficoltà ad alimentarsi. La frequenza di questa problematica è altissima attestandosi oltre il 75%¹⁸ e i risvolti sono palesi se si considera il difetto di crescita.

Ricordiamo inoltre che l'ipotonia e la disabilità intellettiva, caratteristiche di questa sindrome e presenti nel 100% della nostra casistica non influiscono negativamente solo sulla capacità del paziente di stare seduto, di muoversi o di deambulare ma anche sulla capacità di succhiare, masticare e deglutire.

Non bisogna poi dimenticare tre fattori che possono concorrere allo sviluppo della iponutrizione: il primo è la difficoltà comunicativa del paziente, il secondo è la praticamente nulla capacità ad alimentarsi autonomamente e per ultimo, ma non meno importante, lo scarso controllo del capo/tronco, connesso maggiormente a disfagia e aspirazione.

Da non trascurare inoltre le problematiche posturali, il miglioramento delle quali tramite ausili ortesici e programmi di riabilitazione personalizzati consente di ridurre il rischio di polmonite ab ingestis e di ottimizzare la resa del programma nutrizionale. Infine è opportuno tener presente eventuali aumentate richieste energetiche che, se non adeguatamente bilanciate da un maggiore introito calorico, determineranno uno squilibrio e quindi una iponutrizione.

Allo stesso tempo riportiamo la possibilità che la difficoltà oro-masticatoria e deglutitoria possa essere influenzata da problematiche odontoiatriche che possono essere presenti addirittura nel 50-75% dei casi (60% della nostra casistica). In primis va segnalata la ritenzione della dentizione primaria, correlata alla mancanza delle gemme dentali, e l'oligodontia, cioè un'agenesia dentaria di più elementi contemporaneamente, che sembra riguardare principalmente premolari e molari ¹⁹. Frequenti sono anche casi di ritardo sia della maturazione che dell'eruzione dentale. Infine, in letteratura si fa riferimento alla presenza di taurodontia ^{20, 21, 22}. Questa anomalia consiste in radici corte e in un allungamento della camera pulpare con dislocazione verso l'apice del dente senza però un'associata costrizione a livello della giunzione cemento-smalto. I denti più frequentemente colpiti sono i molari. Anche questa anomalia, a causa delle grandi dimensioni dei

denti, può condizionarne negativamente l'eruzione, contribuendo al ritardo della dentizione e alle difficoltà note oro-motorie.

Allo stesso modo quadri malformativi complessi riconducibili a labio-palatoschisi possono causare soprattutto nei primi mesi di vita seri problemi di alimentazione. Questo difetto di fusione (mesodermizzazione) dei bottoni embrionali (i due mascellari e quello nasofrontale) può interessare il labbro, il palato o entrambi diventando quindi più complesso sia sul piano clinico che sul piano del trattamento. La frequenza di questa anomalia è direttamente proporzionale all'ampiezza della delezione passando dall'8% (<3,5 Mb) al 25% (5-18 Mb) al 44% per le delezioni di entità tra le 22 e le 25 Mb ²³. Ricordiamo che la schisi del labbro/palato ha importantissime ripercussioni, nel neonato, sulla suzione e sulla deglutizione e, successivamente, sulla masticazione, sulla fonazione e sulla respirazione.

Molteplici sono infine le affezioni del tratto gastro-intestinale riscontrate nella sindrome di Wolf-Hirschhorn che possono influire sul ritardo di crescita. Una delle più frequenti patologie è il reflusso gastro-esofageo che, oltre a creare una condizione di malessere nel paziente, può avere una presentazione atipica con agitazione notturna, scialorrea, tosse stizzosa e problemi comportamentali. Bisogna ricordare anche che questo disturbo potrebbe prendere parte nello sviluppo di manifestazioni respiratorie, prime tra tutte infezioni ricorrenti che, aumentando il dispendio metabolico, determinano uno squilibrio nel bilancio energetico.

I dati di questo studio relativi alle valutazioni multidisciplinari effettuate associate alla calorimetria indiretta e alla interpretazione dei diari alimentari hanno consentito di fornire per la prima volta dei dati oggettivi circa le cause di scarso accrescimento nei pazienti con WHS.

In particolare è stato evidenziato che contrariamente a quanto dimostrato per altre condizioni sindromiche il dispendio energetico a riposo non si discosta rispetto a quanto atteso nei soggetti senza WHS, in particolare il metabolismo basale non è aumentato e quindi non contribuisce in maniera rilevante al deficit nutrizionale.

Gli apporti calorici calcolati per i pazienti arruolati in questo studio non si sono dimostrati deficitari, ma addirittura nel 70% dei casi eccedenti le richieste energetiche, soprattutto per i pazienti in alimentazione enterale artificiale, verosimilmente per “la facilità” di somministrazione dei pasti, per la quale non è richiesta la compliance del paziente. E proprio per uno dei pazienti alimentati artificialmente tramite PEG (numero 6) nonostante la grave compromissione neurologica e multisistemica, vengono registrati dei valori di crescita nei range di normalità, fatta eccezione per la presenza di microcrania, elemento costante nella sindrome come già descritto in passato. Una attenta analisi mirata alle caratteristiche qualitative dei nutrienti introdotti con la dieta ha consentito di evidenziare che i pazienti con WHS arruolati in questo studio hanno degli apporti proteici e lipidici superiori in misura statisticamente significativa a quanto indicato dai recenti LARN. Il

dato non si è associato a modifiche cliniche o multiparametriche dello stato di salute (sintomi riportati dai caregiver, modifiche di PA o altri parametri vitali, segni indiretti di progressione verso l'insufficienza renale). E' verosimile che a determinarlo e a mantenerlo, nonostante le precise indicazioni nutrizionali, possano concorrere fattori culturali (convinzione popolare che le proteine siano tanto più "necessarie" quanto maggiore è il gap di crescita) e sociali (desiderio di accudimento).

Inoltre si è messo in evidenza una riduzione statisticamente significativa dell'intake di ferro, rispetto a quanto atteso dall'analisi dei nuovi LARN. Il dato non si associa a comparsa di anemia né a riduzione dei depositi marziali. Analogamente risulta ridotto l'intake di calcio, anche questo dato raggiunge pienamente la significatività statistica ma non si associa a riduzione dei livelli ematici di calcio ione. In realtà non c'è da stupirsi se si pensa alla complessità dei fattori che controllano l'omeostasi del bilancio calcio-fosforo. I livelli ematici di calcio condizionano i livelli del paratormone che a loro volta stimolano o meno l'attività degli enzimi (idrossilasi) che trasformano la vitamina D nella forma attiva (Colecalciferolo). Il paratormone (PTH) e la vitamina di attiva (1,25-OH Vitamina D) agiscono sul bilancio del calcio modificandone assorbimento ed eliminazione e quindi i livelli plasmatici chiudendo il circolo. La vitamina D è essenziale per il mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosfato, favorendone l'assorbimento a livello intestinale e renale e la deposizione a livello del tessuto osseo. I valori

fisiologici vanno dai 30 agli 80 µg/L. Valori insufficienti di vitamina D sono dimostrati per l'80% della popolazione, incremento dei livelli di paratormone si sono registrati nel 30% dei casi. Per quanto riguarda l'ormone paratiroideo invece sappiamo che la sua secrezione è stimolata da un abbassamento dei livelli ematici del calcio, o meglio della sua quota libera, cioè quella ionizzata (Ca²⁺). L'azione di questo ormone si esplica a livello delle ossa e a livello renale rispettivamente aumentando il riassorbimento e impedendone l'eliminazione.

Nella popolazione studiata è stato inoltre registrato un incremento dei livelli basali di colesterolo totale rispetto alla popolazione generale, e ridotti valori ematici di folati rispetto alla popolazione generale, la differenza raggiunge nell'ultimo caso la significatività statistica e in nessuno dei due casi è proporzionale alla gravità del difetto di crescita.

In base alle caratteristiche fenotipiche e all'estensione della delezione 4p gli 11 pazienti sono stati suddivisi in linea con i dati precedenti della letteratura in 3 gruppi differenti (fenotipo grave, classico, lieve), lo studio evidenzia una stretta relazione tra entità del ritardo di crescita, gravità del fenotipo ed estensione della delezione: maggiore è l'estensione della delezione, maggiore è la compromissione clinica e più marcato è il ritardo di crescita, eccezion fatta per il paziente numero 6 già in precedenza descritto. Il dato non raggiunge la significatività statistica, verosimilmente per la piccolezza del

campione, studi futuri di maggiore numerosità sono necessari per confermare il dato ottenuto.

8. CONCLUSIONI

Il difetto di crescita è uno degli elementi distintivi della WHS. Per la prima volta se ne delineano le caratteristiche: normali livelli di metabolismo basale, intake calorico adeguato, incremento dell'assunzione di proteine e lipidi, ridotti apporti di calcio e ferro, ridotti livelli ematici di folati.

Tuttavia, i dati di questo studio sono ancora insufficienti per dimostrare una chiara evidenza dell'influenza dell'entità della delezione sui parametri nutrizionali e di crescita.

Ottimizzare gli apporti nutrizionali, garantendo rapporti di calorie e nutrienti bilanciati e personalizzati in associazione all'utilizzo di ausili posturali e di programmi di riabilitazione mirati rappresenta ad oggi la migliore chance terapeutica.

Grafico n. 1

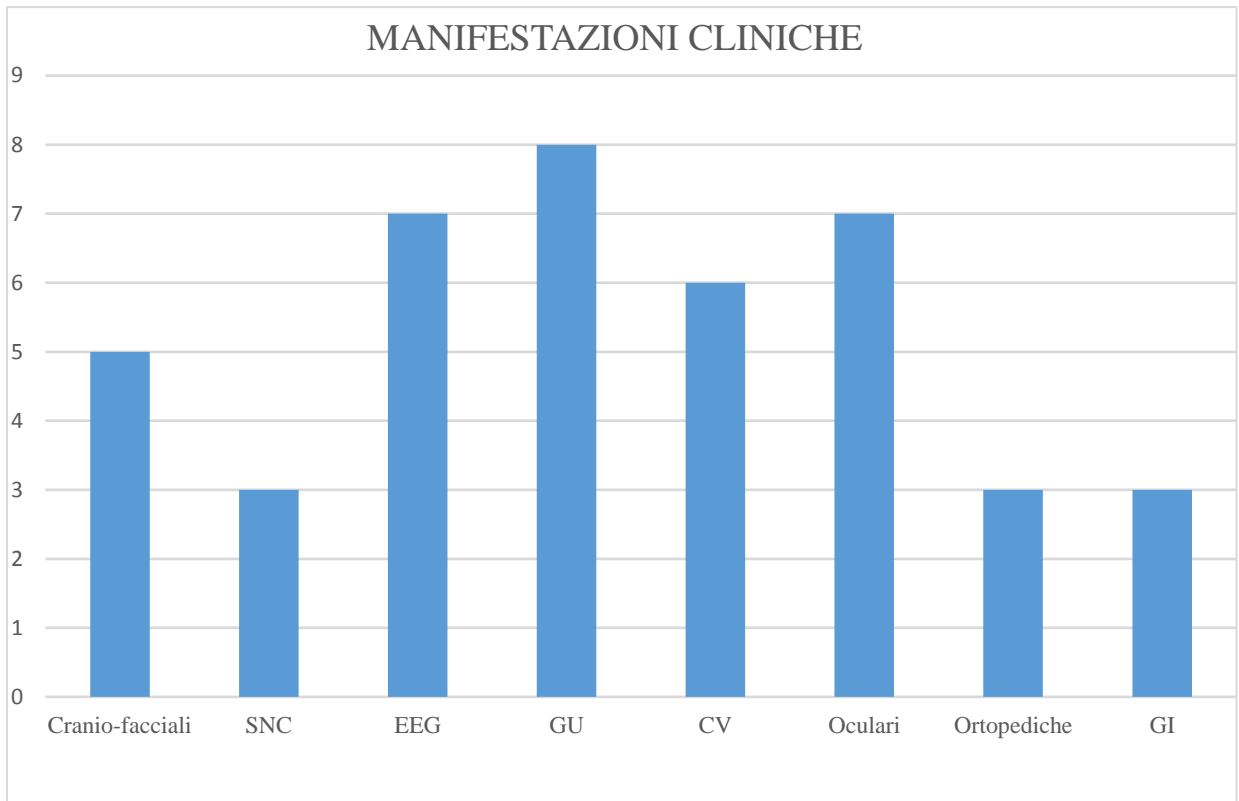


Grafico n. 2

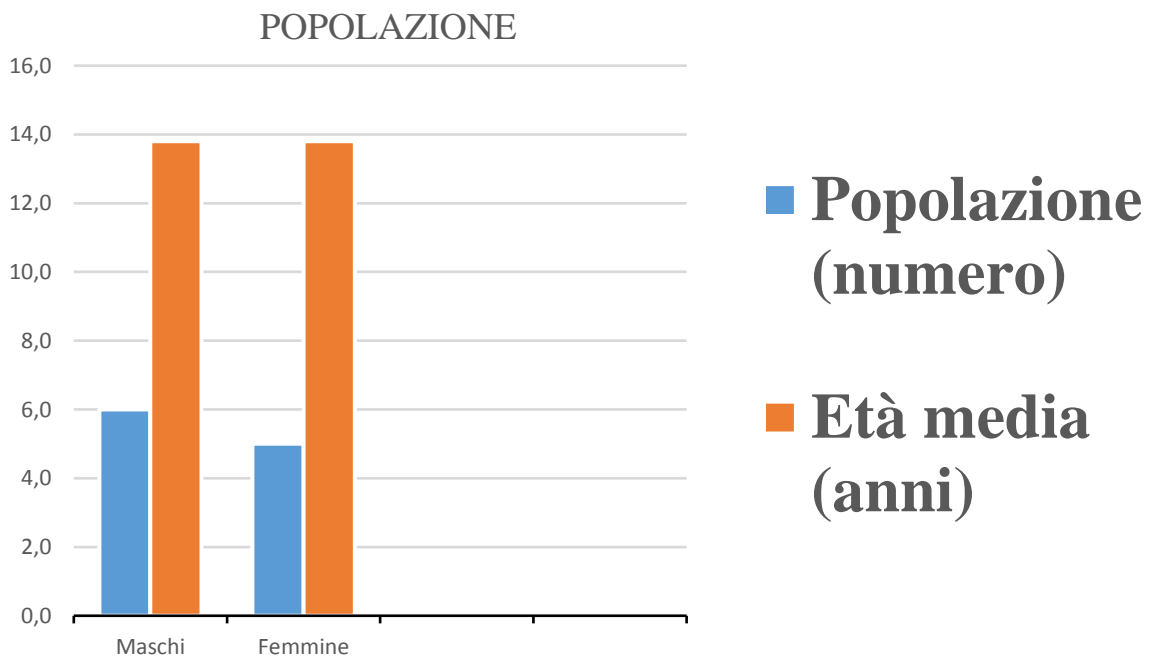
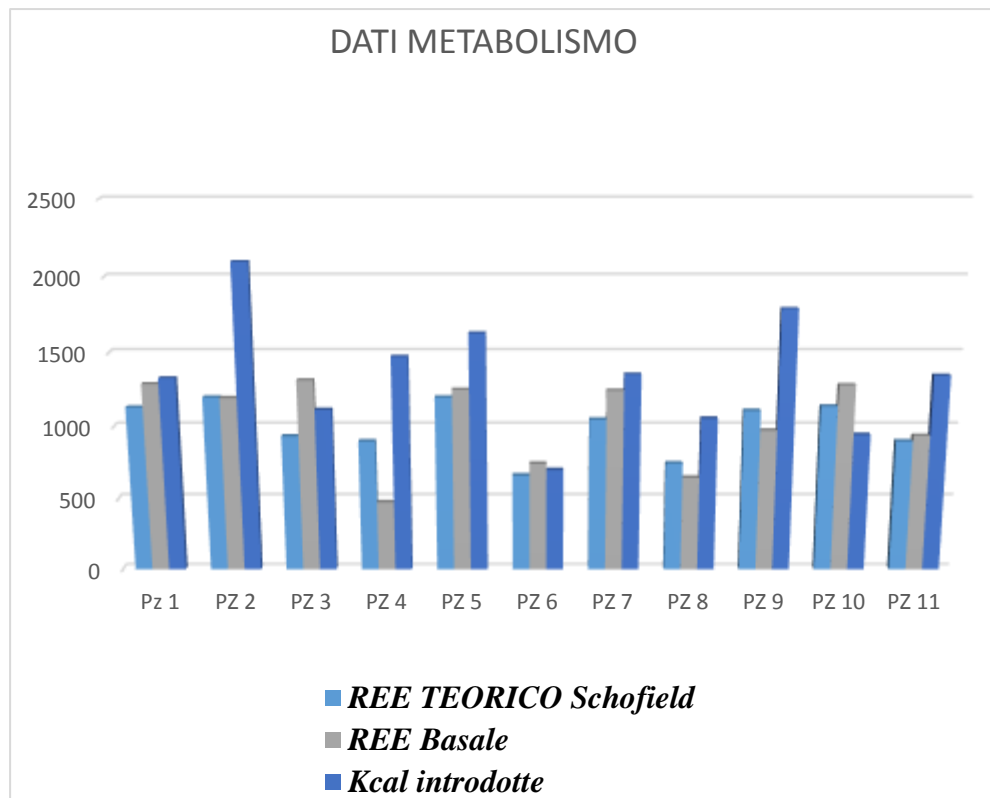


Grafico n. 3



BIBLIOGRAFIA

1. G. Neri, *Genetica umana e medica*, Elsevier-Masson 2007
2. T. J. Wright, Ricke, Denison, Abmayr, Cotter, Hirschhorn, Keinanen, McDonald-McGinn, Somer, Spinner, Yang-Feng, Zackai et Altherr: A Transcript Map of the Newly Defined 165 kb Wolf-Hirschhorn Syndrome Critical Region. *Human Molecular Genetics*, 1997, 317-324.
3. Stec I, Wright T J, van Ommen G-J, de Boer P, van Haeringen A, Moorman A, Altherr M, den Dunnen J: WHSC1, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a Drosophila dysmorphism gene maps in the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma. *Hum. Mol. Genet.* (1998) 7 (7): 1071-1082.
4. TJ Wright, JL Costa, C Naranjo, P Francis-West, MR Altherr: Comparative analysis of a novel gene from the Wolf-Hirschhorn/Pitt-Rogers-Danks syndrome critical region. *Genomics*, 59 (1999), pp. 203-212
5. Nowikovsky K, Froschauer EM, Zsurka G, Samaj J, Reipert S, Kolisek M, Wiesenberger G, Schweyen RJ. The LETM1/YOL027 gene family encodes a factor of the mitochondrial K⁺ homeostasis with a potential role in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Biol Chem.* 2004;279:30307-15.
6. Schlickum S, Moghekar A, Simpson JC, Steglich C, O'Brien RJ, Winterpacht A, Ende S. LETM1, a gene deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome, encodes an evolutionarily conserved mitochondrial protein. *Genomics* 2004; 83:254-61
7. Hasegawa A, van der Blik AM. Inverse correlation between expression of the Wolf's Hirschhorn candidate gene Letm1 and mitochondrial volume in *C. elegans* and in mammalian cells. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2061-71.
8. Dimmer KS, Navoni F, Casarin A, Trevisson E, Ende S, Winterpacht A, Salviati L, Scorrano L. LETM1, deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome is required for normal mitochondrial morphology and cellular viability. *Hum Mol Genet.* 2008;17:201-14.

9. Jiang D, Zhao L, Clapham DE. Genome-wide RNAi screen identifies Letm1 as a mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter. *Science*. 2009;326:144–7
10. Kuum M, Veksler V, Liiv J, Ventura-Clapier R, Kaasik A. Endoplasmic reticulum potassium-hydrogen exchanger and small conductance calcium-activated potassium channel activities are essential for ER calcium uptake in neurons and cardiomyocytes. *Journal of cell science*. 2012;125:625–33.
11. Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen P, Matthijs G, de Ravel T, Devriendt K, Fryns JP, Vermeesch JR. Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map. *J Med Genet*. 2004;41:691–8
12. Faravelli F, Murdolo M, Marangi G, Bricarelli FD, Di Rocco M, Zollino M. Mother to son amplification of a small subtelomeric deletion: a new mechanism of familial recurrence in microdeletion syndromes. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1169–7
13. Maas NM, Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, Midro A, Andrieux J, Anderlid BM, Schoumans J, Hordijk R, Devriendt K, Fryns JP, Vermeesch JR. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J Med Genet*. 2008;45:71–80.
14. Misceo D, Barøy T, Helle JR, Braaten O, Fannemel M, Frengen E. 1.5Mb deletion of chromosome 4p16.3 associated with postnatal growth delay, psychomotor impairment, epilepsy, impulsive behavior and asynchronous skeletal development. *Gene*. 2012;507:85–91
15. Bayindir B, Piazza E, Della Mina E, Limongelli I, Brustia F, Ciccone R, Veggiotti P, Zuffardi O, Dehghani MR. Dravet phenotype in a subject with a der(4)t(4;8)(p16.3;p23.3) without the involvement of the LETM1 gene. *Eur J Med Genet*. 2013;56:551–5
16. Andersen EF, Carey JC, Earl DL, Corzo D, Suttie M, Hammond P, South ST. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22:464–70.

17. Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Butte C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet.* 2003;72:590–7
18. Battaglia et al., 2015 *American Journal of Medical Genetics*
19. Anna M Paradowska-Stolarz: WHS, Literature Review on the Features of the Syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2014, 485-489.
20. Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y, Knuutila S, Pirinen S, Thesleff I: MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res* 2003, 82, 12, 1013–1017
21. Modesto A, Moreno LM, Krahn K, Lidra AC: MSX1 and orifacial clefting with and without tooth agenesis. *J Dent Res* 2006, 85, 542–546
22. Babich SB, Banducci C, Teplitsky P: Dental characteristics of the Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2004, 24, 4, 229–231
23. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C:257–6
24. Lazjuk, G. I., Lurie, I. W., Ostrowskaja, T. I., Kirillova, I. A., Nedzved, M. K., Cherstvoy, E. D. and Silyaeva, N. F. (1980), The Wolf-Hirschhorn syndrome. *Clinical Genetics*, 18: 6–12.
25. Tachdjian, G., Fondacci, G., Tapla, S., Hutten, Y., Blot, P. and Nessmann, C. (1992), The Wolf-Hirschhorn syndrome in fetuses. *Clinical Genetics*, 42: 281–287.
26. Park and Chi, 1993
27. Estabrooks, L. L., Rao, K. W., Driscoll, D. A., Crandall, B. F., Dean, J. C. S., Ikonen, E., Korf, B. and Aylsworth, A. S. (1995), Preliminary phenotypic map of chromosome 4p16 based on 4p deletions. *Am. J. Med. Genet.*, 57: 581–586.

28. Grisar S, Ramage IJ, Rosenblum ND. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:146–8
29. Fryns, 1973
30. Gonzalez et al., 1981
31. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics.* 1999a; 103:830–6.
32. P. Ferrara, F. Del Bufalo, A. Nicoletti, V. Romano, A. Gatto, C. Leoni, G. Zampino, Wolf–Hirschhorn syndrome with improvement of renal function, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2010, 152A, 5
33. Battaglia A, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf Hirschhorn syndrome (WHS): experience with 48 cases. *Am J Hum Genet.* 2000;67:127
34. Zollino et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *AM-J-MED-GENET.* 2000 Sep 18; 94(3): 254-61
35. Battaglia et al. Natural history 103(4 Pt 1): 830-6
36. Zollino M, Lecce R, Selicorni A, Murdolo M, Mancuso I, Marangi G, Zampino G, Garavelli L, Ferrarini A, Rocchi M, Opitz JM, Neri G. A double cryptic chromosome imbalance is an important factor to explain phenotypic variability in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12:797–804.
37. Zollino M, Lecce R, Murdolo M, Orteschi D, Marangi G, Selicorni A, Mindro A, Sorge G, Zampino G, Memo L, Battaglia D, Petersen M, Pandelia E, Gyftodimou Y, Faravelli F, Tenconi R, Garavelli L, Mazzanti L, Fischetto R, Cavalli P, Savasta S, Rodriguez L, Neri G: Wolf-Hirschhorn syndrome-associated chromosome changes are not mediated by olfactory receptor gene cluster nor by inversion polymorphism on 4p16. 2007, *Hum Genet* 122:423-430.
38. Dallapiccola, B., Mandich, P., Bellone, E., Selicorni, A., Mokin, V., Ajmar, F. and Novelli, G. (1993), Parental origin of chromosome 4p

- deletion in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 47: 921–924.
39. Wiczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gillessen-Kaesbach G: Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion *European Journal of Human Genetics* : EJHG 2000, 8(7):519-526
40. Tonnie H, Stumm M, Neumann L, Volleth M, Grumpelt U, Musebeck J, Anuss G, Neitzel H (2001) Two further cases of WHS with unbalanced de novo translocation t(4;8) characterised by CGH and FISH. *J Med Genet* 38(6):E21
41. Giglio, S., Calvari, V., Gregato, G., Gimelli, G., Camanini, S., Giorda, R., Ragusa, A., Gueneri, S., Selicorni, A., Stumm, M., Tonnie, H., Ventura, M., Zollino, M., Neri, G., Barber, J., Wiczorek, D., Rocchi, M., Zuffardi, O. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor--gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 276-285, 2002.
42. Maas et al., 2007
43. South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *Eur J Hum Genet.* 2008c;16:45–52.
44. A.Tedeschi. L'handicap neurologico in A.Rubino ed. *Gastroenterologia Pediatrica* Pisa: Pacini Editore, 2008

Ringraziamenti

Alla mia famiglia che mi ha sostenuto in questo lungo percorso e mi ha spronato a dare sempre il meglio di me.

Ai miei compagni di corso con i quali ho condiviso le gioie e le fatiche di questa esperienza. È stato bello darsi una mano in questi 6 anni.

Alla mia “seconda famiglia” che è stata presente fin dal test d’ingresso e lo è ancora oggi.

Al Professor Zampino e alla Professoressa Zollino per la loro disponibilità.

Alla Dott. Roberta che non si è risparmiata per aiutarmi e mi ha fatto arrivare con serenità a questo importante traguardo. Grazie di cuore.

Alla Dott. Eliza e a tutto il personale del DH che con la loro disponibilità e la loro gentilezza hanno contribuito a questo lavoro e a farmi sentire il benvenuto.