



## LA SINDROME DI CORNELIA DE LANGE

La sindrome di Cornelia de Lange (CdLS), o sindrome di Brachman-de Lange, è una malattia genetica che può portare a gravi anomalie di sviluppo sia fisico che intellettuale. È una sindrome rara: interessa tra 1/10.000 e 1/60.000 neonati (circa 50 nuovi nati all'anno in Italia). Il primo caso documentato risale al 1916 da parte di W. Brachman, seguito da Cornelia de Lange, una pediatra tedesca, da cui il nome della sindrome.

### Quali sono le caratteristiche di questa sindrome? Come sospettare la diagnosi?

I pazienti con CdLS si assomigliano molto tra loro: le *caratteristiche craniofacciali* (Figura 1)<sup>1</sup> includono la tipica *sinofria* (sopracciglia unite sulla linea mediana), arcuate (98% dei pazienti), ciglia lunghe (99% dei casi), naso piccolo con narici antiverse, denti piccoli molto distanziati tra loro e microcefalia. Le labbra sono sottili con angoli rivolti in basso.

Un'altra caratteristica ricorrente di questi bambini è il *basso peso alla nascita* (inferiore a 2,500 kg), seguito da *scarsa crescita post-natale in peso e altezza*, irsutismo, e difetti delle estremità superiori che spaziano dalle anomalie delle falangi all'oligodattilia (dita mancanti, Figura 2)<sup>1</sup>. Pazienti con un fenotipo più lieve hanno un coinvolgimento intellettuale, della crescita e degli arti meno grave, ma spesso hanno caratteristiche facciali assimilabili alla forma classica (Tabella 1)<sup>2</sup>.

Molti pazienti presentano anche caratteristiche psichiatriche, come ad esempio *tratti autistici* o tendenti all'*autoleisionismo*.

L'acquisizione delle comuni tappe di sviluppo di ogni

bambino (stare seduto, gattonare, camminare, dire le prime parole) è ritardata, così come ritardato in modo variabile è lo sviluppo intellettuale: il quoziente intellettivo varia da 30 a 60 nella forma classica, fino a 102 nella forma lieve.

### Si può confermare la diagnosi con la genetica?

La diagnosi è prettamente clinica e si basa sulle caratteristiche fisiche osservabili. Non tutte le CdLS trovano poi conferma genetica: i geni noti ad oggi sono NIPBL, SMC1A e SMC3.

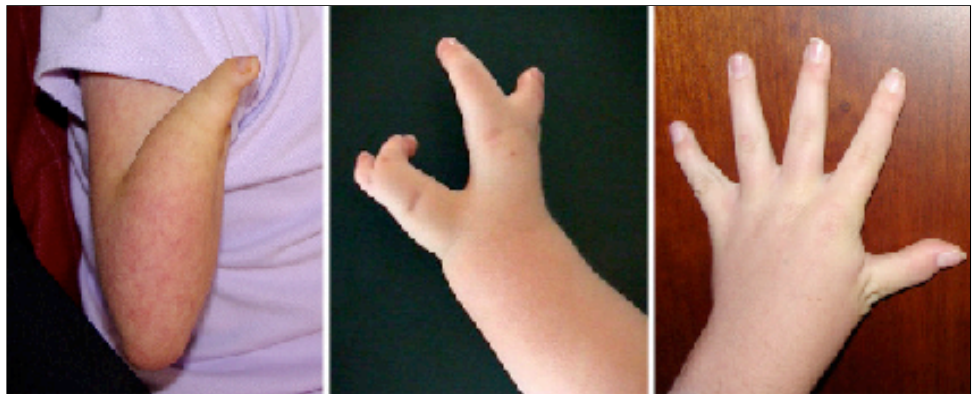
Le mutazioni di NIPBL sono responsabili di circa il 60% delle CdLS; le mutazioni di SMC1A e SMC3 sono responsabili di una piccola percentuale dei casi.

### Cos'altro cercare?

- **Reflusso gastroesofageo (RGE):** è presente nella quasi totalità dei pazienti (90%). Le complicanze del RGE (esofagite, aspirazioni, polmoniti chimiche e irritabilità) possono essere evitate diagnosticando e trattando il RGE nel periodo neonatale. La stenosi del piloro è la causa più frequente di vomito persistente nel periodo neonatale ed è stata identificata nel 4% dei pazienti. Altre anomalie gastrointestinali includono malrotazione intestinale (2%) ed ernia diaframmatica congenita (1%).
- **Sordità neurosensoriale:** si ritrova nell'80% dei bambini con CdLS, e nel 40% di questi è profonda.
- **Palatoschisi** (compresa la palatoschisi sottomucosa): è presente nel 20% dei casi.



**Figura 1.** *Facies caratteristica della sindrome di Cornelia de Lange classica. Da voce bibliografica 1.*



**Figura 2.** *Spettro di anomalie nelle estremità superiori in sindrome di Cornelia de Lange. Da voce bibliografica 1.*

**SISTEMA DI PUNTEGGIO PER LA GRAVITÀ DELLA SINDROME DI CORNELIA DE LANGE**

Parametri	1 punto	3 punti	5 punti
Peso alla nascita	> 2500 g	2000 - 2500 g	< 2000 g
Sta seduto da solo	< 9 mesi	9-20 mesi	> 20 mesi
Cammina da solo	< 18 mesi	18-42 mesi	> 42 mesi
Dice la prima parola	< 24 mesi	24-48 mesi	> 48 mesi
Malformazioni agli arti superiori	Non difetti	Difetto parziale (più di 2 dita)	Difetto grave (meno di 2 dita)
Numero di altre malformazioni maggiori	0-1	2-3	Più di 3
Sordità	Assente	Lieve	Moderata-grave

**Punteggio:** > 22 punti, coinvolgimento grave; 15-22 punti, coinvolgimento moderato; < 15 punti, coinvolgimento lieve. Questo punteggio può essere predittivo del decorso clinico e della maturazione negli individui affetti.

Tabella 1. Da voce bibliografica 2.

- **Interessamento oculare:** il 50% degli individui affetti presenta qualche grado di ptosi o di altri problemi oculari come la miopia di grado elevato (60%) e il nistagmo (37%). Altre anomalie oculari includono il glaucoma, la stenosi dei dotti nasolacrimali, la microcornea, l'astigmatismo, l'atrofia ottica, il coloboma del nervo ottico, lo strabismo e la proptosi.
- **Crisi epilettiche:** si riscontrano in circa il 25% dei bambini, senza un pattern specifico all'EEG.
- **Criptorchidismo:** si ritrova nel 73% dei maschi con CdLS e i genitali ipoplasici nel 57%. Le malformazioni nella femmina possono riguardare le grandi labbra, che appaiono piccole e, raramente, malformazioni uterine.
- **Malformazioni renali:** frequenti; in più del 40% vi sono anomalie strutturali del rene o delle vie urinarie, con *reflusso vescicoureterale* (descritto nel 12% dei pazienti), dilatazione della pelvi e displasia renale.
- **Tipiche alterazioni degli arti** aiutano nella diagnosi: mani e piedi sono piccoli nel 90% dei casi. C'è un accorciamento sproporzionato del primo metacarpo, con un pollice posto prossimamente, brachidattilia, clinodattilia del 5° dito e piega palmare unica nel 50% dei casi. In 1/3 dei pazienti si ritrovano malformazioni degli arti superiori, che vanno dall'oligodattilia alla mancanza dell'ulna con assenza dell'avambraccio e quindi con le dita presenti subito dopo il gomito. Gli arti inferiori sono coinvolti meno comunemente.
- **Cardiopatía congenita:** presente in circa il 25% degli individui (difetti del setto interventricolare, difetti del setto interatriale, stenosi della polmonare, tetralogia di Fallot, sindrome del cuore sinistro ipoplasico e valvola aortica tricuspide).

**MESSAGGI CHIAVE**

- Pensa alla sindrome di Cornelia de Lange in un bambino con sinofria e microcefalia.
- Ricorda sempre di cercare il RGE in un bambino con sindrome di Cornelia de Lange.
- È una malattia rara, ha diritto all'esenzione RN1410.
- È una malattia rara da riferire a un centro che si occupi di bambini con problematicità multisistemica per favorire l'eventuale follow up diagnostico e terapeutico.

**Qual è la storia naturale di questi pazienti? Quali sono le cause di morte?**

Nonostante la CdLS sia stata formalmente caratterizzata più di 70 anni fa e ben delineata clinicamente, la storia naturale è stata studiata solo recentemente. L'aspettativa di vita negli individui affetti che non presentano le complicanze descritte sembra essere normale o leggermente ridotta per polmonite *ab ingestis*, cardiopatia congenita e complicanze gastrointestinali (malrotazione, volvolo).

**Bibliografia**

1. Deardorff MA, et al. Cornelia de Lange syndrome. Gene Reviews; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>.
2. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007;143A(12):1287-96.

Elena Rossetto  
Scuola di Specializzazione in Pediatria  
IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Irene Bruno  
e-mail: [brunoi@burlo.trieste.it](mailto:brunoi@burlo.trieste.it)