

Diagnosi e trattamento della Sindrome di Cornelia de Lange

Primo consenso internazionale



Diagnosi e trattamento della Sindrome di Cornelia de Lange

Primo consenso internazionale

© 2019 Associazione Nazionale di Volontariato Cornelia de Lange Onlus
in collaborazione con la Società Italiana di Pediatria

ISBN: 9788894431018

9788894431025 (eBook)

Prima edizione maggio 2019

Indice

PRESENTAZIONE di Alberto Villani e Luigi Memo	5
PREFAZIONE di Angelo Selicorni	7
INTRODUZIONE	9
METODI	13
CRITERI DIAGNOSTICI CLINICI	15
CRITERI DIAGNOSTICI MOLECOLARI	19
APPROCCI DIAGNOSTICI	27
FOLLOW-UP MEDICO	31
MANIFESTAZIONI D'ORGANO	39
SENSI	43
ASPETTI ORTOPEDICI	47
NEUROLOGIA	51
PROFILO COGNITIVO, ADATTIVO E COMUNICATIVO	55

DISTURBI DEL COMPORTAMENTO	59
PIANO DI CURE	67
CONCLUSIONI	71
FIGURE E TABELLE	73
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER LA CDLS	85
BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO	99
SITOGRAFIA	125
RIFERIMENTI DEGLI AUTORI	127

Presentazione

La consensus internazionale sulla sindrome di Cornelia de Lange, recentemente pubblicata dalla prestigiosa rivista *Nature Genetics Review*, rappresenta una modalità importante ed efficace di approccio ad una condizione rara che potrà essere riproposta anche per altre condizioni simili. La disponibilità di indicazioni e raccomandazioni univoche, redatte e condivise da parte di una comunità scientifica multidisciplinare internazionale, costituiscono un prodotto prezioso da diffondere nelle realtà assistenziali nazionali e nella comunità delle famiglie. La Società Italiana di Pediatria, da sempre vicina ed attenta a queste tematiche ed a questi bambini, non può che vedere con favore questo documento che è stato realizzato, tra l'altro, grazie ad un contributo significativo di professionisti italiani.

In quest'ottica la nostra società scientifica, in sinergia con SIMGePeD e SINPIA, ha appoggiato immediatamente il progetto dell'Associazione di Volontariato sindrome di Cornelia de Lange di affidare allo stesso gruppo di professionisti italiani che avevano collaborato alla stesura della consensus la redazione di una versione italiana, pienamente aderente al documento originale, perchè possa essere diffusa tra pediatri, neonatologi, genetisti, neuropsichiatri infantili, altri professionisti della riabilitazione e le famiglie italiane stesse.

Siamo quindi felici di poter contribuire a diffondere questo testo che potrà certamente garantire ai pazienti

6 italiani una maggiore uniformità in termini di iter diagnostico e programmi di follow-up assistenziale.

prof. Alberto Villani
Presidente SIP

dr. Luigi Memo
Consigliere nazionale SIP

Prefazione

Dal 2001 è stata costituita a livello internazionale la Federazione delle associazioni nazionali legate alla sindrome di Cornelia de Lange. Attorno a questa Federazione si è coagulato un gruppo internazionale multi professionale di specialisti, con specifica competenza a livello delle varie aree di interesse della condizione in ambito diagnostico, assistenziale riabilitativo e di ricerca di base. Questo gruppo tende a ritrovarsi a cadenza biennale in occasione dei congressi mondiali della Federazione che vengono organizzati dalla singole realtà nazionali nei diversi continenti. Da questo incontro/confronto costante è nata progressivamente l'esigenza, fortemente espressa da parte dei genitori, di definire una base comune di raccomandazioni che abbracciassero tutti gli ambiti del percorso di vita di una persona con Sindrome di Cornelia de Lange e che potessero essere adottate nei diversi contesti nazionali come riferimento per una presa in carico efficace.

Questa richiesta è stata finalmente accolta ed un vasto gruppo di professionisti, espressione di diverse aree di expertise, ha dato vita ad un lungo e complesso percorso di confronto, coordinato brillantemente dal prof R Hennekam, che ha portato alla stesura di una consensus internazionale pubblicata nell'aprile 2018 sulla prestigiosa rivista *Nature Genetics Review*. Questo processo ha visto la partecipazione attiva anche di un gruppo di professionisti italiani da sempre vicini alla Associazione di Volontariato sindrome di Cornelia de Lange. Questi stessi hanno pensato che fosse utile ed importante produrre un

documento che riprendesse e traducesse in lingua italiana il grosso sforzo internazionale profuso, con l'obiettivo di rendere facilmente fruibili le raccomandazioni condivise per tutte le figure professionali (neonatologi, pediatri, genetisti medici, neuropsichiatri infantili, singoli specialisti d'organo o professionisti della riabilitazione) che hanno in carico persone con Cornelia de Lange oltre che per tutte le famiglie italiane. Questo lavoro ha trovato importante e prezioso sostegno in alcune società scientifiche nazionali, SIP, SINPIA, SIMGePeD, a cui va un sentito e non formale ringraziamento. La consensus è articolata in un testo che prende in esame tutto il percorso di vita della persona con de Lange, dall'epoca prenatale alla vita adulta, e cerca di sintetizzare le conoscenze disponibili in ambito di letteratura scientifica internazionale. Da questa analisi accurata e dal confronto tra i diversi specialisti sono state generate ben 68 raccomandazioni operative. Poiché il respiro di questa consensus è internazionale, quindi rivolto a realtà sanitarie assai diverse tra loro, si è cercato di trovare, ambito per ambito, un denominatore comune condivisibile che coniugasse efficacia clinica e concreta applicabilità in ogni contesto sanitario.

Riteniamo che la sintesi finale sia più che soddisfacente e colga l'obiettivo di fornire indicazioni chiare e concrete, frutto di una esperienza condivisa internazionale, ad ogni professionista che, a vario titolo, segue una persona con de Lange. Come sempre la "prova su strada", cioè la reale applicazione di quanto proposto, sarà la prova di efficacia migliore del lavoro svolto.

dr. Angelo Selicorni

Coordinatore Scientifico
Associazione Nazionale di Volontariato
Sindrome di Cornelia de Lange

Introduzione

La sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) (OMIM 122470, 300590, 300882, 610759 e 614701) è una patologia sindromica ben caratterizzata sul piano fisico, au-
xologico, cognitivo e comportamentale, che prende il nome dalla pediatra olandese Cornelia de Lange che per prima descrisse nel 1933 questo quadro clinico in due bambine olandesi. La prevalenza stimata è compresa tra 1 su 10000 e 1 su 30000 nati vivi.

La CdLS nella sua forma più tipica (classica) è una condizione abbastanza agevolmente riconoscibile sin dalla nascita o nei primi mesi di vita da pediatri/neonatology esperti o da genetisti clinici in base ai tratti facciali distintivi, al pattern di crescita e, quando presenti, alle tipiche malformazioni maggiori a carico degli arti (FIG.1). Non in tutti gli individui affetti da CdLS le manifestazioni cliniche sono così eclatanti; il fenotipo infatti può mostrare una ampia variabilità di espressione con un differente grado di severità relativo al coinvolgimento delle diverse aree di coinvolgimento (aspetti somatici, crescita, sviluppo psicomotorio e cognitivo, pattern malformativo).

Come ben noto nell'ultimo decennio, l'evoluzione tecnologica in ambito di test generici ha visto lo sviluppo di approcci genome-wide in grado di identificare anomalie nel numero di copie e/o variazioni della sequenza del DNA; queste tecnologie si stanno attualmente imponendo come indagini di primo livello in

particolare in individui affetti da ritardo dello sviluppo psico-intellettivo. A partire dal 2005 le ricerche in ambito molecolare hanno permesso di definire che la causa della CdLS è legata a varianti di geni codificanti per componenti strutturali o proteine regolatrici del complesso delle coesine. Ciò nonostante la caratterizzazione molecolare non può essere considerata il gold standard per la diagnosi della sindrome. Alcuni recenti esempi stanno alla base di questa affermazione. In primis varianti verosimilmente causative identificate in un gene malattia CdLS, il gene *SMC1A*, sono state riscontrate in pazienti che non mostrano caratteristiche della CdLS ma un quadro clinico riconducibile a quello della sindrome di Rett. In aggiunta indagini molecolari eseguite in individui con caratteristiche CdLS hanno messo in luce la presenza di varianti verosimilmente patogenetiche in geni, quali *ANKRD11* e *NAA10*, precedentemente associati a condizioni cliniche diverse da CdLS. Da ultimo, varianti in geni codificanti per proteine che hanno un ruolo funzionale nel complesso coesinico, sono state descritte in individui che non manifestano il fenotipo classico CdLS. In sostanza questa notevole eterogeneità clinica e genetica ha reso sempre più complesso definire a quale fenotipo clinico è corretto dare il nome di CdLS.

Nel tentativo di mettere ordine in questa materia è stato ritenuto corretto definire il fenotipo CdLS come uno spettro (FIG.2) al quale appartengono, da un lato il quadro CdLS classico e, dall'altro condizioni cliniche similari ad espressione non classica, riconducibili sul piano molecolare a varianti patogenetiche in geni coinvolti nella funzione coesinica. Va specificata però l'esistenza di gruppo di condizioni sindromiche, quali la sindrome di Roberts [OMIM #268300] e la sindrome di

Nicolaides-Baraitser [OMIM #601358], che pur essendo causate da varianti in geni coinvolti nel funzionamento delle coesine mostrano una sovrapposizione molto limitata con il fenotipo classico CdLS e non devono essere considerate parte dello spettro CdLS. Tenendo conto che non è noto alcun individuo con un fenotipo classico CdLS in cui sia stata identificata una variante causativa in un gene che non sia coinvolto nel complesso coesinico, possiamo certamente affermare che *lo spettro CdLS appartiene completamente al più ampio capitolo delle coesinopatie, ma non tutte le coesinopatie sono associate ad un fenotipo CdLS.*

Dal punto di vista dei pazienti e delle famiglie, riunire gli individui affetti da una specifica condizione, facilita lo scambio di conoscenze, stabilisce contatti tra gli individui affetti e le loro famiglie che si possono supportare a vicenda, oltre ad aumentare l'attenzione da parte dei ricercatori. Tuttavia identificare le differenze tra i diversi soggetti è altrettanto utile per prevedere cure su misura per ogni individuo.

Riconoscendo la grande variabilità fenotipica della CdLS e la grande eterogeneità nella diagnosi, cura e gestione degli individui affetti da CdLS un gruppo di esperti internazionali, rappresentanti del Comitato Scientifico della Federazione Internazionale delle Associazioni CdLS (World Federation of CdLS Support Groups), ha costituito un gruppo internazionale di lavoro su questi temi per definire una serie di raccomandazioni che sono state raccolte in "International Consensus Statement" pubblicato sul numero di Aprile 2018 della prestigiosa rivista Nature Genetics Review e che di seguito vengono sintetizzate sia in forma di testo

12 che in una serie di singole raccomandazioni (R1-R68) allegate al presente documento.

Il documento citato è stato generato dal lavoro di 41 partecipanti appartenenti a 30 istituzioni di 9 Paesi differenti. Hanno fatto parte del gruppo clinici di differente background specialistico provenienti da Nord America, Sudamerica ed Europa, ricercatori e due rappresentanti dei pazienti. La creazione delle raccomandazioni ha seguito un processo modificato del consenso di Delphi (Tabella 1).

Gli scambi di opinione tra i membri del gruppo di lavoro sono avvenuti attraverso videoconferenze, comunicazioni e scambi di file via email. Le tematiche da proporre all'attenzione del gruppo di lavoro sono state proposte dalle associazioni nazionali di pazienti che sono state coinvolte nella fase preliminare. Le tematiche proposte sono poi state vagliate dal gruppo di lavoro stesso nell'ambito di una videoconferenza. Nel novembre 2017 si è tenuto un incontro finale di due giorni a cui hanno partecipato 17 membri del gruppo (inclusi due rappresentanti delle associazioni di pazienti). Il frutto di questo lavoro, ed in particolare il testo specifico delle 68 raccomandazioni, è stato votato per l'approvazione finale da 37 dei 41 partecipanti.

Criteria diagnostici clinici

Caratteristiche cliniche

La forma classica di CdLS è definita dalla variabile combinazione di segni e sintomi, alcuni dei quali più specifici per CdLS (segni cardinali/principali), altri meno specifici ma che possono contribuire alla diagnosi (caratteristiche suggestive/secondarie) (Figura 3, Tabella 3) (R1). Queste caratteristiche cliniche sono state utilizzate per sviluppare dei criteri diagnostici condivisi sulla base di un sistema a punteggio: un punteggio ≥ 11 è indicativo di CdLS classica se sono presenti almeno tre caratteristiche cardinali; un punteggio di 9-10 è indicativo di CdLS non classica se sono presenti almeno due caratteristiche cardinali; un punteggio ≥ 4 è sufficiente per giustificare l'esecuzione del test molecolare per CdLS se è presente almeno una caratteristica cardinale; un punteggio < 4 è insufficiente per indicare l'esecuzione di tale test (Tabella 3) (R2). In presenza di un punteggio ≥ 11 è possibile porre diagnosi di CdLS, indipendentemente dall'identificazione di una variante patogenetica in uno dei geni noti associati a CdLS. La validità di questi criteri è stata testata su una serie di 75 individui con mutazione nel gene NIPBL (62 precedentemente classificati come CdLS classica e 13 come CdLS non classica): i pazienti con mutazione NIPBL e fenotipo classico avevano tra 12 e 16 (media 13,5; caratteristiche cardinali 3-5, media 3,9); i pazienti con fenotipo CdLS non-classico avevano un punteggio fra 9 e 11 (me-

dia 10,0; caratteristiche cardinali 2-3, media 3,0). Questo score diagnostico è stato testato anche in pazienti con mutazione in SMC1A (40 pazienti con fenotipo CdLS e 6 pazienti con fenotipo sovrapponibile alla sindrome di Rett: negli individui con fenotipo CdLS il punteggio era compreso tra 2 e 13 (media 8,0; caratteristiche cardinali media 2,9) mentre negli individui con un fenotipo Rett-like il punteggio medio era 3,5 (punteggio 2-5; caratteristiche cardinali media 0,7). Tra i soggetti testati, lo score diagnostico avrebbe permesso di identificare tutti gli individui con fenotipo CdLS e una mutazione in NIPBL o in SMC1A. Inoltre, per testare la specificità dei criteri diagnostici proposti, lo score è stato applicato a una serie di soggetti con diagnosi diverse che presentano alcune similitudini con CdLS (Sindrome di Coffin-Siris, sindrome Rubinstein-Taybi o sindrome Nicolaides-Baraitser): nessuno degli individui testati ha raggiunto un punteggio per CdLS classica, mentre il 4-10% ha ottenuto un punteggio indicativo di fenotipo non classico. I criteri diagnostici proposti si sono quindi mostrati molto validi nel discriminare fenotipi diversi da CdLS, sebbene l'esatta specificità possa essere determinata solo in uno studio dedicato.

Score di gravità

In letteratura sono stati proposti diversi score per definire la gravità della CdLS. Tuttavia, tra i sistemi proposti, nessuno prende in considerazione il livello di severità per come viene percepito e vissuto dalle famiglie e nessuno valuta la gravità di coinvolgimento di tutti gli organi che possono essere compromessi nella

CdLS; sarebbe necessario sviluppare uno nuovo score che tenga conto di questi aspetti e che consideri anche l'eterogenetà genetica alla base della condizione. Gli score attualmente disponibili devono essere utilizzati con cautela nel counselling al singolo paziente e alla famiglia (R3).

Genetica della CdLS

Mutazioni in geni coinvolti nel complesso coesinico sono state associate allo spettro CdLS (FIG.4). Il complesso coesinico è coinvolto con una funzione regolatoria in molti processi biologici, tra cui la segregazione cromosomica, il mantenimento della stabilità genomica, la regolazione dell'espressione genica, della struttura della cromatina e dell'organizzazione genomica. La funzione di regolazione dell'espressione genica delle coesine sembra essere quella principalmente implicata nel meccanismo patogenetico della CdLS, anche se attualmente questo non è stato compreso nei dettagli.

Nel 2004 varianti nel gene *NIPBL* sono state identificate come causative di CdLS; la proteina codificata dal gene *NIPBL* umano è l'omologo del gene *SCC2* in *Drosophila*, insieme a *SCC4* forma un complesso necessario al caricamento delle coesine sui cromosomi. Dopo la scoperta del primo gene associato a CdLS, numerose coorti di pazienti con fenotipi classici, non-classici e con fenotipi in parte sovrapponibili a CdLS sono state testate per varianti in altre proteine del complesso coesinico e proteine regolatorie; sono state così identificate nel corso degli anni varianti in altri 6 geni causativi di CdLS: *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4*, *HDAC8*, e *ANKRD11* (R4). Attualmente l'analisi dei 5 geni più frequentemente causativi di CdLS (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* e *HDAC8*) che include l'analisi per mosaicismo

permette di identificare varianti causative nell'84% degli individui, come dimostrato da un recente lavoro olandese su 44 pazienti. Nella Tabella 2 sono riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti appartenenti allo spettro CdLS classificati sulla base della caratteristica molecolare riscontrata.

NIPBL

In circa il 70% dei pazienti è possibile identificare una variante nel gene *NIPBL*. In generale, varianti che causano perdita di funzione sembrano associate a caratteristiche cliniche più severe rispetto a varianti missenso associate, solitamente, anche se non sempre, a un fenotipo meno grave. In circa il 3% dei casi sono state osservate microdelezioni o delezioni intrageniche a livello del gene *NIPBL*. Inoltre, in un numero significativo di individui con CdLS classica sono state identificate varianti in *NIPBL* a mosaico. In pazienti con fenotipo CdLS classico vengono frequentemente identificate mutazioni in *NIPBL*, tuttavia nei pazienti che soddisfano i criteri per la diagnosi di CdLS classica è possibile riscontrare anche varianti in uno degli altri geni causativi associati a CdLS.

SMC1A

Nel 5% circa dei soggetti con CdLS sono state identificate varianti nel gene *SMC1A* che codifica per un componente centrale del complesso delle coesine (FIG.4). Più frequentemente i soggetti con mutazioni in *SMC1A* mostrano un fenotipo non classico e alcune caratteristiche del volto che li distinguono leggermente dai pa-

zienti con mutazioni in *NIPBL* (sopracciglia più folte, accorciamento meno evidente del ponte nasale, viso più tondo) Un sottogruppo di individui con varianti in *SMC1A*, presenta un fenotipo distinto dalla CdLS, in parte sovrapponibile alla sindrome di Rett; tali pazienti sono stati identificati tramite l'esecuzione di un pannello che comprende una serie di geni correlati a disabilità intellettiva. *SMC1A* è un gene legato al cromosoma X che sfugge all'inattivazione; nelle poche famiglie note, le femmine sembrano manifestare la malattia in modo meno severo rispetto ai maschi.

SMC3

Nel 2007 in un singolo paziente con fenotipo CdLS non classico, appartenente a una serie di 115 soggetti CdLS, è stata identificata una variante nel gene *SMC3*, un gene che codifica per un altro componente del complesso coesinico (FIG.4). Varianti in *SMC3* sono poi state riscontrate in pochi altri pazienti, sia con fenotipo CdLS sia con caratteristiche fenotipiche più aspecifiche quali disabilità intellettiva, bassa statura e anomalie congenite che non soddisfano però i criteri diagnostici di CdLS non-classica.

RAD21

RAD21 codifica per un'altra proteina che fa parte del complesso delle coesine. Mutazioni in *RAD21* sono responsabili di una piccola percentuale di casi di CdLS con fenotipo non classico. In *RAD21* sono state identificate sia varianti missenso (anche in individui senza caratteristiche CdLS) sia troncanti; sono inoltre state ri-

scontrate anche delezioni intrageniche. Dato il numero limitato di soggetti riportati in letteratura con mutazioni in questo gene non è possibile ipotizzare delle correlazioni genotipo-fenotipo.

BRD4

Questo gene, che codifica per una proteina associata alla cromatina che interagisce con NIPBL, è stato recentemente associato a CdLS in seguito all'identificazione, in un individuo con fenotipo CdLS atipico, di una delezione de novo che includeva il gene; successivamente il sequenziamento specifico di BRD4 ha permesso di identificare varianti intrageniche de novo, ma il numero di individui noti con mutazioni in questo gene è troppo esiguo per individuare delle caratteristiche fenotipiche specifiche.

HDAC8

Mutazioni nel gene HDAC8 sono ad oggi descritte in più di 60 individui con un'ampia variabilità di espressione clinica; nella maggior parte dei casi il fenotipo corrisponde alla forma non classica di CdLS, tuttavia alcuni soggetti soddisfano i criteri per la diagnosi di CdLS classica. Alcune caratteristiche peculiari dei pazienti con mutazione in questo gene sembrano essere una fontanella anteriore ampia, l'ipertelorismo e un carattere allegro. HDAC8 è localizzato sul cromosoma X. In base all'inattivazione del cromosoma X, le femmine mutate possono essere affette (con ampia variabilità di espressione clinica) o portatrici sane; tuttavia è stato osservato che la maggior parte delle femmine eterozigoti

per una mutazione patogenetica in HDAC8 mostra una marcata inattivazione preferenziale della X verso l'allele wild-type.

ANKRD11

In una piccola quota di pazienti con fenotipo CdLS non-classico sono state identificate varianti de novo in ANKRD11 gene precedentemente associato alla sindrome KBG. Il fenotipo di questi pazienti presenta sovrapposizione con il fenotipo CdLS per alcune caratteristiche facciali e per altre caratteristiche secondarie.

Altri geni

Negli ultimi anni, mediante analisi dell'esoma con Next Generation Sequencing, in pazienti con una sovrapposizione clinica parziale con la CdLS che non soddisfano i criteri clinici diagnostici per CdLS, sono state inoltre identificate varianti in numerosi altri geni: varianti de novo in EP300 sono state rilevate in individui con alcune caratteristiche suggestive di CdLS e varianti de novo in AFF4 sono state segnalate in tre individui affetti da sindrome CHOPS, una condizione caratterizzata da compromissione cognitiva, facies grossolana, difetti cardiaci, obesità, coinvolgimento polmonare, bassa statura e displasia scheletrica che include alcune caratteristiche sovrapponibili alla CdLS. Infine, varianti in NAA10 sono state descritte in una serie di individui con alcune somiglianze, limitate alla regione periorbitale, con pazienti affetti da CdLS e in due famiglie con bambini con quadro CdLS-like sono state identificate varianti bialleliche nel gene *TAF6*.

Mosaicismo

In circa il 15-20% degli individui con fenotipo CdLS classico possono essere riscontrate varianti in *NIPBL* a mosaico non rilevabili con l'analisi molecolare eseguita su DNA estratto da linfociti. Rari casi di mutazioni a mosaico in altri geni del complesso coesinico (*SMC3*, *RAD21*, *SMC1A*) sono noti. Si ritiene che il mosaicismo possa essere uno dei fattori alla base della notevole variabilità di espressione clinica della condizione. Il gold standard per l'identificazione del mosaicismo è l'analisi del DNA estratto da fibroblasti non coltivati, è però possibile eseguire l'analisi, a seconda delle necessità, utilizzando anche altri campioni di tessuto, per esempio tamponi buccali, fibroblasti coltivati, cellule epiteliali della vescica, biopsie cutanee non coltivate o campioni chirurgici (R5).

Rischio di ricorrenza familiare

Rari casi di segregazione autosomica dominante di fenotipi CdLS non-classici e rari casi di mosaicismo gonadico in genitori sani che hanno avuto più figli affetti sono descritti in letteratura, tuttavia non sono disponibili studi su coorti numerose che permettano di stimare con precisione il rischio di ricorrenza della CdLS. In base all'esperienza comune dei partecipanti al gruppo di lavoro, in una coorte di più di 500 famiglie con un individuo affetto con mutazione in *NIPBL*, il rischio di ricorrenza verosimilmente dovuto alla presenza di mosaicismo gonadico è pari a 0,89%. Il rischio di ricorrenza per le varianti X-linked in *SMC1A* e in *HDAC8* segue le regole generali dell'ereditarietà legata al cromosoma X;

tuttavia la maggior parte delle varianti identificate in questi geni sono mutazioni *de novo*. Nel caso in cui non sia disponibile alcuna indagine molecolare, il rischio di ricorrenza empirico è stimato pari all'1,5% (R6).

Approcci diagnostici

Diagnosi prenatale

La CdLS è una condizione raramente diagnosticata in epoca prenatale. Infatti, una diagnosi prenatale specifica per CdLS è indicata solo in casi particolari come un precedente bambino affetto da CdLS caratterizzato a livello molecolare, una nuova gravidanza in una famiglia con un'alterazione genetica nota in un gene CdLS o nel caso in cui a livello ecografico vengano osservate anomalie ecografiche fetali suggestive per CdLS anche in assenza di una storia familiare positiva. Tra queste, il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) riscontrato a partire dal secondo trimestre è il rilievo più comune (80%), se pur rappresente un dato ecografico del tutto aspecifico. Secondo i dati riportati in letteratura (che potrebbero essere inficiati da un bias di selezione), le anomalie degli arti sono visibili nel 66% dei feti e in circa la metà dei casi può essere messo in evidenza un profilo anomalo del viso (micrognazia e mascella prominente). A livello ecografico possono inoltre essere riscontrate altre anomalie o malformazioni come aumento della plica nucale (51%), ernia diaframmatica (28%) e anomalie cardiache (15%). Nel considerare un possibile percorso di diagnosi prenatale, devono essere attentamente discussi con la coppia i vantaggi e gli svantaggi, le caratteristiche e i limiti delle indagini prenatali per poter offrire il percorso più adatto (R7).

Possono essere eseguiti test molecolari utilizzando

campioni ottenuti dal prelievo di villi coriali o di liquido amniotico; possono venir utilizzate metodiche di analisi di un singolo gene o di pannelli di geni che comprendono tutti i geni causativi, nei Paesi in cui sono disponibili (R8).

L'utilizzo di test di screening non invasivi su DNA fetale libero circolante di pannelli di geni che includono anche i geni CdLS non è, attualmente, un approccio applicabile nella pratica clinica. A causa della complessità dell'interpretazione dei risultati delle indagini molecolari, la diagnosi prenatale per CdLS è attualmente utilizzabile nella pratica clinica solo nei casi in cui sia richiesta la ricerca di una variante patogenetica familiare nota. Infatti, l'interpretazione del ruolo di una nuova variante richiede molta cautela perché la patogenicità può essere difficile da determinare con certezza anche in epoca postnatale; inoltre la possibilità che sia presente uno stato di mosaicismo non rilevabile con le tecniche utilizzate routinariamente preclude l'uso del test a scopo di esclusione. Per questi motivi, la validità e il valore informativo dei risultati delle analisi prenatali devono essere considerate e discusse approfonditamente con le coppie prima di intraprendere il percorso di diagnosi prenatale.

Test genetici molecolari

L'utilizzo di tecniche di sequenziamento di pannelli di geni è l'approccio attualmente più efficace per rilevare varianti causative nei geni conosciuti come causativi per CdLS. Il primo test genetico da eseguire in un soggetto con sospetta CdLS dovrebbe contenere almeno i sette geni noti per CdLS (FIG.5). Molti laboratori dia-

gnostici includono diversi geni addizionali che possono causare fenotipi simili alla CdLS, come *CREBBP* ed *EP300*.

Tuttavia la disponibilità di tecnologie basate su Next Generation Sequencing che permettono il sequenziamento di pannelli di geni varia ampiamente nei diversi Paesi dove possono esistere anche vincoli finanziari sulla base dei quali può essere necessario utilizzare approcci molecolari diversi. Se l'analisi di pannelli di geni non è disponibile, in un individuo con fenotipo classico il sequenziamento Sanger del gene *NIPBL* dovrebbe essere il primo test molecolare da proporre. Per gli individui con fenotipi non-classici la valutazione molto attenta del fenotipo può permettere a clinici esperti di definire la sequenza con cui analizzare i possibili geni causativi (R9).

Se tali indagini risultano negative, dovrebbe essere considerata un'analisi volta a ricercare uno stato di mosaicismo, preferibilmente usando fibroblasti non coltivati, oppure cellule buccali o cellule epiteliali vescicali. Se anche questa analisi risultasse negativa dovrebbe essere considerato l'utilizzo di una tecnica che consenta di identificare delezioni/duplicazioni intrageniche di *NIPBL*, come l'MLPA.

Follow-up medico

Follow-up medico pediatrico

Poiché la diagnosi di CdLS è quasi sempre posta nei primi giorni/mesi/anni di vita, il pediatra svolge un ruolo centrale nel percorso di cura.

È indispensabile che, appena raggiunta la conferma della diagnosi clinica, ogni bambino venga valutato per la presenza/assenza delle malformazioni maggiori che più frequentemente possono essere associate e che richiedono un trattamento o un follow-up specifico. Nello specifico è indicata l'esecuzione di ecocardiografia ed ecografia dell'apparato urinario, poiché il 25% circa degli individui affetti da CdLS presenta un difetto cardiaco congenito ed il 10% una malformazione renale. In età adolescenziale tali accertamenti saranno proposti qualora sia evidente una sintomatologia suggestiva (R10). L'esecuzione di indagini di imaging del sistema nervoso centrale a scopo diagnostico vanno considerato esclusivamente nel caso in cui siano presenti sintomi neurologici come crisi epilettiche, situazione abbastanza rara. La sola presenza di microcefalia, quindi, non giustifica l'attivazione di queste indagini. Il trattamento ed il follow-up delle diverse possibili malformazioni maggiori è del tutto sovrapponibile a quello dei bambini non affetti da CdLS. Il 50% dei bambini affetti da CdLS che sono stati sottoposti ad intubazione ha incontrato delle difficoltà secondarie alla struttura anatomica del paziente. È stata descritta in un paziente una reazione

ne allergica al midazolam, sebbene il riscontro di complicanze dovute all'uso di farmaci anestetici sia raro.

Sono disponibili ed utilizzabili per il monitoraggio della crescita curve specifiche relative alla CdLS. Il peso alla nascita è solitamente sotto il quinto centile e l'altezza, il peso e la circonferenza cranica rimangono tutti al di sotto del range della popolazione generale (R11). Va peraltro segnalato che le curve oggi disponibili sono state generate dall'andamento auxologico di soggetti diagnosticati in epoca pre molecolare, in cui la diagnosi era stata posta solo su base clinica; non sono invece disponibili curve di crescita suddivise in base al genotipo. Ciò è importante perché la crescita è influenzata dal tipo di variante e dal gene causativo; ad esempio essa tende ad essere meno compromessa in individui con mutazioni del gene *SMC1A* rispetto a quelli con mutazioni in *NIPBL*. È quindi auspicabile l'attivazione di sforzi internazionali volti a generare nuove curve di crescita ove possibile differenziate almeno sul piano del gene coinvolto

In caso di riscontro di una velocità di crescita rallentata, dovrebbero essere ricercati potenziali problemi gastrointestinali, tiroidei, e/o deficit dell'ormone della crescita. Va ricordato che la secrezione dell'ormone della crescita è normale nella maggior parte dei bambini. È infatti noto un singolo paziente, con diagnosi clinica confermata a livello molecolare (variante in *NIPBL*) che presentava un deficit di ormone della crescita ed ha mostrato una chiara risposta dopo supplementazione ormonale. I benefici del miglioramento di crescita dovuto alla supplementazione con GH dovrebbero essere discussi con la famiglia valutando l'impatto sulla qua-

lità di vita del bambino dello stesso trattamento (necessità di iniezioni sottocutanee quotidiane) e beneficio del raggiungimento di una statura più elevata in età adulta

Le difficoltà di alimentazione sono quasi universalmente presenti in neonati e lattanti affetti da CdLS e abbastanza frequentemente anche in bambini e adulti. L'alimentazione orale è da preservare ed incoraggiare solo nel caso sia sicura, non rappresenti una fonte di stress e nel caso in cui il tempo dedicato all'alimentazione non sia particolarmente prolungato; in caso contrario va incoraggiata raccomandata una alimentazione per via enterale. Il coinvolgimento di un dietista è fondamentale (R12,R13). È bene ricordare che se è prevedibile una durata prolungata di una alimentazione o di un supporto alimentare per via enterale, il posizionamento di una gastrostomia è l'opzione preferibile. Palatoschisi, micrognazia e problemi dentali possono contribuire alle difficoltà alimentari. La palatoschisi, inclusa la schisi sottomucosa del palato, colpisce il 20% degli individui affetti da CdLS mentre la schisi labiale isolata non è una malformazione solitamente correlata a CdLS. I problemi dentali riscontrati nei soggetti con CdLS possono essere assai vari e comprendono ritardo di eruzione dei denti definitivi, denti piccoli o assenti, malposizione, malocclusione, sovraffollamento dentale, carie sulla superficie peri linguale mascellare (spesso correlata a malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)), malattia periodontale e bruxismo. Poiché la compliance di questi pazienti all'igiene orale è spesso limitata, tanto più è marcata la disabilità intellettiva (R14, R15), i problemi dentali sono spesso significativi e ciò può portare ad una prematura perdita dei denti e a

malattia periodontale. In quest'ottica è auspicabile una gestione delle problematiche odontoiatriche da parte di un team multidisciplinare che effettuerà controlli periodici, associati ad una dieta sana e ad applicazioni topiche di fluoro.

Lo sviluppo motorio è invariabilmente ritardato. Non sono disponibili dati relative a grandi coorti di individui con diagnosi molecolare confermata. In una piccola casistica (n=51), bambini con varianti in *SMC1A* hanno raggiunto diverse tappe (posizione seduta, deambulazione, prime parole) in età più precoce rispetto ai bambini con varianti in *NIPBL*. In quest'ultimo gruppo, a cinque anni di età il 99% dei bambini aveva acquisito la posizione seduta, il 63% il cammino autonomo, e il 38% aveva iniziato a parlare (R16).

L'esperienza unanime del gruppo di lavoro porta a sottolineare che le vaccinazioni dovrebbero essere somministrate secondo gli schemi previsti dai diversi calendari vaccinali nazionali (R17). Le infezioni respiratorie ricorrenti sono comuni e sono probabilmente secondarie a diverse possibili cause: alle particolarità anatomiche, all'ipotonia, alle difficoltà di deglutizione e all'inefficacia del meccanismo della tosse. Un lavoro della letteratura ha messo in luce la possibile presenza di anomalie immunologiche; se fossero presenti infezioni insolitamente frequenti o severe, sono quindi indicati approfondimenti. La trombocitopenia è stata segnalata con una frequenza superiore a quella della popolazione generale, ma è solitamente non-progressiva e asintomatica; non sono indicati approfondimenti specifici per tale problematica.

Le principali cause di dolore nei bambini con CdLS,

spesso difficili da identificare, sono rappresentate problemi dentali, infezioni vescicali e delle vie respiratorie superiori (che includono otiti e sinusiti), reflusso gastro-esofageo e/o anomalie delle anche. Le loro difficoltà comunicative possono ostacolare il riconoscimento del dolore e il dolore stesso può, di conseguenza, determinare l'insorgenza di gravi problemi comportamentali. Nel sospetto che un paziente affetto da CdLS abbia dolore, è raccomandato l'uso di scale specifiche per individuare il dolore in soggetti con disabilità intellettiva, come la scala "faccia, gambe, attività, pianto, consolabilità" (FLACC) (R18).

La maggior parte degli individui affetti da CdLS raggiunge la pubertà. Dati relativi a soggetti CdLS con diagnosi clinica la pubertà è lievemente ritardata (età media di esordio 15 anni per i ragazzi e 13 anni per le ragazze). Ciò significa che, in media, il menarca è ritardato di 1 anno rispetto alla popolazione generale; il 5% delle ragazze affette da CdLS non presenta invece il ciclo mestruale. Nelle ragazze e nelle donne con CdLS, il ciclo mestruale è spesso irregolare. L'utero bicornè è presente nel 19% delle pazienti e, approssimativamente, nell'80% delle donne lo sviluppo della ghiandola mammaria è regolare. Tra i ragazzi affetti da CdLS, l'80% presenta criptorchidismo, il 37% micropene e il 9% ipospadia. La correzione chirurgica del criptorchidismo è raccomandata per ridurre il rischio di tumore testicolare, come nella popolazione generale. Non si osserva un cambiamento della voce nei soggetti di sesso maschile alla pubertà. Gli adolescenti affetti da CdLS possono sviluppare sovrappeso o franca obesità, dovuti spesso a una dieta ipercalorica e a una attività fisica

limitata; è molto importante effettuare la valutazione regolare del peso.

È importante che, in età pediatrica, tutti i bambini affetti da CdLS siano seguiti da un pediatra esperto della condizione. Le tempistiche dei controlli di follow-up variano tra i diversi Paesi, ma, in termini generali, la frequenza delle valutazioni dovrà essere è più alta nella prima infanzia e nella giovane età; successivamente, in età adolescenziale e adulta i controlli sono meno frequenti (annuali/ ogni 3-5 anni). In caso di problematiche particolari, il programma di follow up dovrà essere adattato conseguentemente (R19).

Follow-up medico dell'adulto

Il progresso terapeutico, in particolare nei primi anni di vita, ha permesso a molte persone affette da CdLS di raggiungere l'età adulta, sono infatti stati descritti individui affetti da CdLS di età ≥ 50 anni. Il team multidisciplinare dell'età pediatrica deve dunque evolvere per le necessità dell'età adulta dove deve persistere un coordinamento delle cure.

Sono state descritte donne affette da CdLS che sono diventate madri e spesso hanno ricevuto diagnosi solo dopo la diagnosi del figlio. Sono stati segnalati anche padri affetti da CdLS, pur non essendo ben definita la fertilità maschile. È dunque raccomandabile un'educazione sessuale adeguata al livello sociale-emotivo e al funzionamento cognitivo (R20). Le opzioni contraccettive sono le medesime della popolazione generale. Qualora la donna affetta da CdLS presenti menorragia severa, non responsiva a trattamento farmacologi-

co, può essere indicata l'isterectomia (R21). Sindrome premestruale e dismenorrea possono manifestarsi con cambiamenti comportamentali e devono essere trattate come nella popolazione generale. In letteratura non vi sono studi che indichino un'età di insorgenza della menopausa nelle donne CdLS né dati rispetto all'incidenza di osteoporosi.

Più del 30% degli adulti affetti da CdLS sono sovrappeso e circa la metà sono considerati obesi ma non è mai stato eseguito un confronto con altri individui con il medesimo livello cognitivo e di motilità. È raccomandata attenzione specifica alla dieta e alla promozione dell'attività fisica (R22). Il Diabete mellito tipo 2 è osservato nel 4% degli individui.

L'ipertensione arteriosa è stata riportata nel 4-8% degli adulti affetti da CdLS e lo scompenso cardiaco congestizio si è verificato nel 2-4% degli individui affetti da CdLS. È stato descritto un solo caso di patologia occlusiva coronarica fatale e embolismo dell'arteria polmonare. In uno studio retrospettivo su una coorte di 97 adulti, 2 individui hanno avuto un infarto miocardico e 2 soggetti hanno avuto un ictus.

Nel lavoro di Schrier et al., è segnalato che l'1% degli individui sviluppa insufficienza renale ma raramente determina l'exitus. Il 30% degli adulti presenta malformazioni strutturali renali con valori anomali di clearance della creatinina nel 24% dei casi. È dunque raccomandato un monitoraggio periodico della funzionalità renale qualora siano identificate malformazioni strutturali renali (R23). Il 10% degli uomini affetti da CdLS sopra i 41 anni presenta ipertrofia prostatica contro il 25% degli uomini nella sesta decade di vita della

popolazione generale; è stato descritto un solo paziente in cui è stato necessario un trattamento chirurgico. Il monitoraggio e il trattamento dell'ipertrofia prostatica devono seguire le linee guida nazionali per la popolazione generale (R24).

La Sindrome di Cornelia de Lange non si associa ad un aumentato rischio oncologico ma i dati relativi all'incidenza di tumore negli adulti sono scarsi. Tre individui con esofago di Barrett hanno sviluppato tumore esofageo. Lo screening per il tumore della cervice uterina e per il tumore del seno è il medesimo della popolazione generale (R25, R26).

In uno studio di 295 individui affetti da CdLS (81 neonati, 117 bambini e 97 adulti; 15 con una variante in *NIPBL*) le cause più comuni di morte nei neonati erano ernia diaframmatica congenita (17%) e problemi respiratori (13%); nei bambini, la mortalità era principalmente dovuta a sequele di un difetto cardiaco congenito (10%), a problemi respiratori (32%) e a problemi gastrointestinali (18%). Il rischio di morte in età infantile o in età giovanile non correla con dati affidabili. In età adulta le cause di morte principali riguardano il sistema gastrointestinale, polmonare e cardiaco così come infezioni o anestesia. Diversi Paesi hanno codificato l'uso di schede mediche personalizzate (note come "Emergency cards") che riportano i principali dati clinici del paziente e le complicanze più frequenti e potenzialmente pericolose per la vita nelle persone affette da CdLS (R27).

Manifestazioni d'organo

Gastroenterologia

Le malformazioni gastrointestinali più frequenti nella CdLS sono l'atresia duodenale, il pancreas anulare, l'ano imperforato, il diverticolo di Meckel e l'ernia diaframmatica congenita; la stenosi del piloro è stata riportata in più del 7% dei pazienti e l'ernia inguinale è comune in età pediatrica (R28).

Due diversi lavori hanno riportato una certa frequenza di malrotazione intestinale con presentazione acuta come volvolo cecale: 5% dei casi in una serie di 73 individui e 10% dei casi in una serie di 49 individui. La malrotazione intestinale può essere ricorrente e può presentarsi come emergenza chirurgica a qualsiasi età. La diagnosi può essere difficile per la manifestazione sintomi atipici e per la difficoltà di comunicazione degli individui affetti (R29, R30). In considerazione della significativa mortalità, si raccomanda l'esecuzione di esami di imaging per la diagnosi precoce di malrotazione intestinale. Il volvolo può raramente verificarsi a livello del sigma.

Il 10-15% degli adulti affetti da CdLS presenta stipsi e ruminazione. La stipsi dev'essere trattata come nella popolazione generale (R31). Altre problematiche gastrointestinali segnalate sono diarrea (18%), meteorismo (48%) e intolleranza al lattosio (18%). Non è riportata una prevalenza aumentata per celiachia.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è il

problema gastrointestinale più frequente e severo; alcuni bambini possono manifestarla con eventi distonici tipo Sandifer. Le manifestazioni sono molto variabili: problemi alimentari, polmoniti ricorrenti, scarsa crescita, agitazione, irrequietezza o disturbi del sonno. La MRGE può essere causa di comportamento auto-aggressivo (R32) e tende a persistere o a peggiorare. Un lavoro di correlazione genotipo-fenotipo ha evidenziato che MRGE è più frequente in individui con varianti in *NIPBL* (71%) rispetto ad *SMC1A* (60%). Altri studi riportano un'alta prevalenza di MRGE in individui con varianti in *NIPBL* o fenotipo classico (più frequentemente associato a varianti in *NIPBL*) ed è spesso associata ad un esame endoscopico positivo per esofagite. Un lavoro su 49 adolescenti e adulti affetti da CdLS, ha evidenziato MRGE confermata da accertamenti strumentali nel 75% dei casi, esofago del Barrett nel 10%, metaplasia esofagea nel 9%, eosinofilia nel 16% e stenosi esofagea nel 12%. In una casistica italiana vengono segnalati sintomi clinici riferibili a reflusso gastroesofageo nel 71% di individui affetti da CdLS parzialmente confermati dal punto di vista molecolare, il 38% dei quali aveva esofagite confermata all'esame endoscopico. MRGE di lunga durata predispone allo sviluppo di adenocarcinoma esofageo anche in età giovane adulta. Negli individui CdLS, come nella popolazione generale, è nota una stretta correlazione tra esofago di Barrett e cancro esofageo. È dimostrato che una stretta sorveglianza negli individui con esofago di Barrett migliori l'outcome.

Per la gestione della MRGE non esistono delle linee guida ma l'esperienza condivisa del gruppo di lavoro indica che gli individui affetti da CdLS rispondono a

PPI a dosi sufficientemente elevate (Omeprazolo 0,7-3,5 mg per kg/die; per la terapia di mantenimento generalmente è necessaria la metà della dose), come per altri soggetti con compromissione neurologica. Il trattamento di prima linea prevede approccio dietetico e terapia con PPI (R33). In caso di persistenza dei sintomi è indicata l'esecuzione di endoscopia (R34). La chirurgia è riservata agli individui che non rispondono in modo soddisfacente a trattamenti nutrizionali e farmacologici o a rischio di inalazione (R33). È indicato un follow up a lungo termine con endoscopie ripetute (e correlata anestesia) per il rischio di esofago di Barrett. I vantaggi e gli svantaggi della sorveglianza per esofago di Barrett devono essere discussi con la famiglia e, se possibile, con l'individuo affetto da CdLS per concordare un percorso condiviso (R35); non viene quindi proposta una linea guida generale su questo aspetto.

Sensi

Oftalmologia

Le caratteristiche del volto sono un tratto distintivo nella CdLS, in particolare la sinofria (unione delle sopracciglia mediali nel centro), le sopracciglia folte e le ciglia lunghe sono quasi universalmente presenti, indipendentemente dal gene causativo. Tra le caratteristiche oculari, la ptosi può essere unilaterale (37%) o bilaterale (44%), indipendentemente dal genotipo. Se la ptosi comporta un'elevazione compensatoria del mento (presente nel 57%), che può interferire con la deambulazione, ambliopia o errore refrattivo, può essere considerata la correzione chirurgica (R36). Le blefariti (25%) ed i sintomi relativi -epifora, congiuntivite ricorrente, incrostazioni sulle ciglia, calazi, cicatrici corneali e opacità e margini palpebrali eritematosi- sono una complicanza frequente. Il trattamento prevede adeguata igiene delle palpebre con detergenti appositi (R37). Se i sintomi non migliorano deve essere considerata l'ostruzione del condotto nasolacrimale unilaterale o bilaterale (24% degli individui con varianti in *HDAC8* e 67-80% degli individui con varianti in *NIPBL*). L'ostruzione severa del condotto nasolacrimale può richiedere la correzione chirurgica (dacriocistorinostomia). Deficit visivi si osservano nel 44-53% degli individui. La miopia può essere severa: è descritta una miopia superiore a 5 diottrie nel 38% dei pazienti, e un difetto superiore a 10 diottrie nel 9% dei casi. L'ipermetropia è meno comune (15%)

e, come l'astigmatismo, non riconosce una correlazione con il genotipo.

Come in tutti gli individui con disabilità intellettiva, è indicata una valutazione periodica della vista (R38). Gli errori di rifrazione dovrebbero essere corretti precocemente per prevenire l'ambliopia, anche se la compliance nell'utilizzo degli occhiali, dell'occlusione o delle lenti a contatto, può essere molto deficitaria. Procedure chirurgiche correttive dei vizi refrattivi potrebbero migliorare la funzione visiva. Sono state riportate anche anomalie del nervo ottico. Spesso è descritto un anello del pigmento peripapillare (83% degli individui affetti da CdLS) senza conseguenze cliniche. Il distacco retinico può verificarsi a causa della forte miopia o di un trauma auto-indotto. Altre anomalie comprendono il nistagmo (14-17%) e lo strabismo (16-26%, con esotropia più frequente rispetto all'exotropia - 61% vs 39% - e maggior correlazione con varianti in *NIPBL* - 34,6% vs 21,4% - degli individui senza conferma molecolare). Per il trattamento dello strabismo le indicazioni sono le medesime della popolazione generale.

Orecchie, naso e gola

Le anomalie a carico delle orecchie comprendono malformazioni della catena ossiculare, particolarmente martello e incudine, mastoide piccola, anomalie cocleari, malformazione del vestibolo e opacità del tessuto molle della cavità timpanomastoidea. La valutazione della membrana timpanica, la rimozione del cerume o la valutazione dell'orecchio medio possono richiedere la sedazione per una valutazione più accurata.

Il deficit uditivo è molto comune (85 - 90%) nei sog-

getti affetti da CdLS. È tipicamente bilaterale, di grado variabile da lieve a grave (40 - 50%), presente fin dall'infanzia; neurosensoriale nel 25% dei casi e conduttivo nel 75% dei casi (R39). In età adulta, un deficit uditivo neurosensoriale è riportato nel 45% degli individui affetti da CdLS. Possono essere utili studi di imaging per determinare la causa del deficit uditivo.

La perdita dell'udito trasmissiva è spesso secondaria ad otiti medie effusive persistenti (80 - 85%); una stenosi del canale uditivo è presente in circa un terzo degli individui affetti da CdLS. Otite media e sinusite cronica sono comuni (39%) anche in età adulta (R40). Prove audiometriche standard, oltre a emissioni otoacustiche, potenziali evocati uditivi, o entrambi, dovrebbero essere eseguite alla diagnosi per valutare eventuali neuropatie uditive e perché l'identificazione precoce del deficit uditivo è fondamentale per migliorare le abilità comunicative. È stato riportato un miglioramento dell'udito nel tempo nel 50% degli adulti affetti, motivo per cui sono indicate valutazioni longitudinali periodiche.

In caso di otiti medie effusive croniche o ricorrenti, i trattamenti di prima linea sono la miringotomia e il posizionamento di drenaggi transtimpanici; in alcuni casi può essere necessaria la mastoidectomia (R41). Se i trattamenti di prima linea non sono efficaci, un apparecchio acustico standard o un sussidio acustico ad ancoraggio osseo sono alternative sicure, ma spesso mal tollerate. L'impianto cocleare ha un guadagno funzionale di livello variabile. Chirurgia correttiva di una malformazione ossiculare, può essere considerate in particolari condizioni.

Un terzo degli individui affetti da CdLS soffre di infezioni sinusali ricorrenti, causate dalla particolare anatomia e da disturbi immunitari (riportati anche casi di polipi nasali). Il trattamento è il medesimo della popolazione generale. Se è presente un deficit immunitario può essere valutata la somministrazione di immunoglobuline e la profilassi antibiotica. La bocca piccola, la micrognazia, il collo corto, la rigidità dell'articolazione temporomandibolare e la schisi del palato possono determinare difficoltà di intubazione per cui è consigliabile il consulto di un'anestesista prima di una procedura chirurgica (R42). Sono state riportate alcune complicanze dell'anestesia in pazienti adulti.

Aspetti ortopedici

Tutti i soggetti con Cdls necessitano di interventi riabilitativi nelle diverse fasi della loro vita, in alcune situazioni può essere utile l'utilizzo di ausili quali plantari, treppiedi, e sedie a rotelle atti a migliorare le funzioni motorie e la mobilità, garantendo quindi una miglior qualità di vita.

Le problematiche muscolo-scheletriche sono comuni, indipendentemente dal gene coinvolto. In individui con varianti in NIPBL, sono più frequentemente osservate malformazioni maggiori degli arti superiori (25%), mentre in pazienti con varianti in altri geni, tali malformazioni sono rare (SMC3, HDAC8 e RAD21 o assenti SMC1A). Gli individui con mutazioni troncanti in NIPBL sembrano presentare un maggior rischio di malformazioni maggiori agli arti.

Le anomalie degli arti possono essere distinte in anomalie maggiori e minori.

Le anomalie maggiori si trovano quasi esclusivamente agli arti superiori, più frequentemente negli individui di sesso maschile; sono asimmetriche nel 65% dei casi (nel 75% dei casi il lato destro è quello più colpito). Le malformazioni includono assenza dell'avambraccio, fusione anomala di radio e ulna (sinostosi radioulnare), assenza di radio o ulna e oligodattilia. La polidattilia si verifica solo raramente. Le mani piccole sono presenti in quasi tutti gli individui affetti da CdLS; l'iposviluppo della testa radiale e la lussazione radiale sono presenti nel 79% degli individui; sono presenti nel

65 – 85% dei casi altre anomalie minori delle estremità (pollici posizionati prossimalmente o curvatura anomala, clinodattilia, del quinto dito).

La letteratura scientifica ha suggerito una relazione tra la presenza di malformazioni maggiori degli arti e di altri organi, compresa l'ernia diaframmatica ed una maggior compromissione cognitiva (disabilità intellettiva più severa). Tale associazione probabilmente potrebbe essere spiegata da una maggior frequenza di varianti in NIPBL nei soggetti con malformazioni maggiori agli arti. Le malformazioni maggiori agli arti inferiori (tibia o perone assenti ed ectrodattilia del piede) sono estremamente rare. Minime differenze di lunghezza degli arti inferiori si verificano nel 46% degli individui, e il morbo di Legg-Calvé-Perthes, un disturbo dell'anca che comporta una riduzione dell'irrorazione sanguigna femorale, è segnalato nel 4% dei casi. Le dislocazioni congenite dell'anca sono rare e si presentano nel 10% degli individui affetti da CdLS. Le anomalie minori degli arti inferiori (piedi piccoli, sindattilia cutanea tra il secondo e il terzo dito dei piedi, brevità dei quarti metatarsi o l'alluce valgo) sono spesso presenti. In particolare, l'alluce valgo può peggiorare con l'età e causare difficoltà di deambulazione. Negli adulti, il 75% degli individui affetti da CdLS riporta borsiti, anche se senza gravi complicazioni; quindi non vi è indicazione per una correzione chirurgica.

Nonostante siano quindi presenti in individui affetti da CdLS importanti anomalie degli arti, si raccomanda un atteggiamento conservativo nell'approccio chirurgico-ortopedico, poichè spesso anche nelle anomalie maggiori degli arti la funzionalità è ben conservata

(R43). È esperienza comune infatti osservare che, anche nel caso vengano proposti e utilizzati devices protesici, non sempre si ha un'accezzazione completa da parte del paziente. Altri devices come i dispositivi che facilitano l'indipendenza nell'alimentazione vengono invece accettati con successo. Negli individui affetti da CdLS dovrebbe quindi essere ben soppesato l'utilizzo di protesi ponendo attenzione ai loro bisogni e alla loro capacità di tolleranza, (R44, R45).

Le malformazioni della colonna sono estremamente rare e tipicamente asintomatiche, si osserva cifosi in circa un quarto dei pazienti.

La scoliosi, soprattutto a livello toracico, si sviluppa in un terzo dei pazienti, spesso dai 10 anni di età, ed è più comune negli adulti con mobilità ridotta (R 46). L'esperienza internazionale riguardo l'indicazione al trattamento chirurgico della scoliosi in pazienti CdLS è limitata, ma l'esperienza condivisa indica che, tenendo in considerazione la prognosi in termini di evoluzione e motilità, la gestione standard (assimilabile a quella della popolazione generale) sia efficace.

Neurologia

I soggetti con CdLS possono presentare epilessia (il 45% degli individui con le varianti SMC1A, il 15% con le varianti NIPBL, e il 20-26% dei soggetti senza conferma molecolare). Sono stati descritti casi in letteratura di soggetti di sesso femminile con varianti SMC1A troncanti e disturbi simili alla sindrome di Rett che non soddisfano però i criteri diagnostici per CdLS, che presentano una forma di epilessia severa.

Alcuni lavori con pazienti per lo più clinicamente diagnosticati come CdLS hanno descritto come la forma di epilessia più comune osservata sia di tipo focale con un'età d'esordio tipicamente prima di 2 anni e con una buona risposta alla terapia antiepilettica (ad esempio in 35 su 39 individui per i quali erano disponibili dati completi si ha avuto un controllo completo delle crisi). Nello specifico, il valproato di sodio (VPA) si è dimostrato efficace. Il trattamento dell'epilessia degli individui affetti da CdLS quindi non si differenzia dall'approccio normalmente utilizzato nella popolazione generale (R47).

Crisi epilettiche anossiche sono state segnalate raramente.

Segni neurologici isolati, quali la distonia e la catatonìa sono rari.

In uno studio di 65 individui affetti da CdLS di età ≥ 8 anni nel quale veniva rilevato tramite questionari la presenza di anomalie del sistema nervoso autonomo emergevano nell'81% del campione difficoltà lievi e severe nel 26%.

Diversi autori hanno segnalato in soggetti CdLS la presenza di deficit sensoriali e una scarsa sensibilità alla temperatura anche se mancano ad oggi evidenze univoche che siano più frequenti solo nei soggetti CdLS.

La presenza di neuropatia periferica può essere collegata alla presenza di comportamento auto-aggressivo.

Soprattutto in individui con varianti NIPBL sono state inoltre descritte anomalie strutturali cerebrali. Nei soggetti con varianti NIPBL sono state infatti descritte malformazioni corticali e anomalie della sostanza bianca. Negli stessi soggetti sono state inoltre osservate anche anomalie del corpo calloso, del cervelletto e del tronco encefalico. Il numero limitato di studi neuropatologici disponibili conferma queste anomalie.

Un recente lavoro di 15 individui clinicamente diagnosticati CdLS, non ha rilevato correlazioni clinicamente significative tra anomalie cerebrali osservate alla risonanza magnetica (MRI) e aspetti comportamentali.

L'indicazione ad eseguire una MRI dovrebbe essere limitata agli individui affetti da CdLS con manifestazioni neurologiche (R48). La presenza di microcefalia in un individuo affetto da CdLS con conferma molecolare non costituisce di per sé un'indicazione ad eseguire indagini neuroradiologiche.

Le anomalie del midollo spinale sono rare, generalmente asintomatiche e limitate al midollo ancorato (situazione in cui il midollo spinale appare in posizione più caudale della norma nel canale vertebrale). È stato inoltre riportato un singolo paziente con un meningocele toracico (una protrusione del midollo spinale attraverso un difetto dell'osso nella colonna vertebrale).

Sono stati ripetutamente segnalati problematiche legate al sonno, sia in individui con varianti NIPBL e SMC1A, sia in soggetti clinicamente diagnosticati, con una frequenza ampiamente variabile (12 - 72%) e che vanno dall'apnea notturna e dall'insonnia alla sonnolenza diurna e al bisogno di frequenti riposi diurni (R49). Difficoltà ad addormentarsi e insonnia sono state descritte nel 55-65% degli individui fin dall'infanzia. In uno studio del 2012 è stata segnalata un'insonnia continuativa nel 30% di soggetti CdLS. Diversi studi con frequenza variabile (17% Vs 63%) hanno evidenziato la presenza di russamento; ciò può associarsi a sonnolenza diurna. Gli interventi comportamentali e la melatonina possono essere utili nel trattamento di disturbi del sonno in individui affetti da CdLS (osservazioni non pubblicate). Tali disturbi sembrano avere un'evoluzione benigna con il tempo, tanto da ipotizzare un miglioramento spontaneo col passaggio all'età adulta.

Profilo cognitivo, adattivo e comunicativo

Sviluppo cognitivo

Le persone affette da CdLS presentano diversi livelli di disabilità intellettiva, che può andare da profonda a lieve: la maggioranza dei soggetti presenta una disabilità intellettiva da grave a moderata, e una piccola percentuale di individui ha un funzionamento intellettivo nel range di normalità. Gli individui con variante SMC1A presentano generalmente livelli di funzionamento intellettivo migliori rispetto a quelli con varianti NIPBL. Il tipo o la posizione delle varianti NIPBL sembra non essere associata al livello di disabilità intellettiva, anche se uno studio ha segnalato che varianti missenso e delezioni in-frame sono state associate con livelli di disabilità intellettiva meno severa.

Gli individui affetti da CdLS possono avere deficit specifici nelle funzioni esecutive, che sembrano non associabili al livello di disabilità intellettiva, in particolare nell'area del pensiero flessibile e della memoria visiva a breve termine. Il profilo delle funzioni esecutive può essere influenzato da particolari aspetti del fenotipo comportamentale della sindrome, come la presenza di frequenti comportamenti ripetitivi o ansia sociale. La valutazione dei punti di forza e di debolezza cognitiva e neuropsicologica di un individuo e la conseguente strutturazione dell'ambiente di vita a seconda delle sue esigenze è di beneficio per questi soggetti: le strategie di supporto dovrebbero, tra le altre

cose, includere anche modifiche ambientali che stimolino le capacità intellettive e l'apprendimento.

Profilo di comportamento adattivo

Con il termine “comportamento adattivo” si indicano tutti quei comportamenti appresi dalle persone che servono loro per funzionare ed essere autonomi nella vita di tutti i giorni.

Gli individui con CdLS mostrano fragilità nel comportamento adattivo per tutto l'arco di vita, più marcate negli individui con varianti NIPBL, e con fragilità più importanti rispetto a quelle di soggetti con altre condizioni genetiche, seppure esse possano essere paragonate a quelle dei soggetti affetti da sindrome di Angelman e sindrome di Rubinstein - Taybi. Alcune abilità del comportamento adattivo nella CdLS possono diminuire con l'età, come la capacità di chiamare aiuto o di muoversi in modo indipendente, mentre altre possono incrementare con l'età (per esempio, lavarsi e mangiare). Tuttavia, i bassi livelli di abilità osservati in studi trasversali effettuati su individui più anziani con CdLS possono essere influenzati dagli effetti di coorte o da bias di reclutamento e la reale diminuzione di queste abilità con l'avanzare dell'età rimane incerta. Infatti, sono stati riportati risultati contrastanti su questo tema, che sottolineano la necessità di ulteriori ricerche longitudinali (R51 - R53).

Comunicazione e linguaggio

Le abilità comunicative degli individui affetti da CdLS variano ampiamente, ma di solito sono presenti difficoltà importanti, soprattutto nell'area del linguaggio espressivo, anche se il linguaggio verbale può essere ben

sviluppato in alcuni casi. La fonazione, il linguaggio e la masticazione possono essere compromessi a causa di un tono muscolare generale anomalo. Il linguaggio può anche essere alterato a causa dell'ipoacusia o della presenza di anomalie morfologiche del palato, della mandibola e della giunzione temporomandibolare. La compromissione cognitiva, inoltre, può ulteriormente complicare la comunicazione espressiva e la comprensione.

Gli individui affetti da CdLS tendono a vocalizzare con lamenti a bassa voce e parlano con un tono di voce monocolore indipendentemente dal livello cognitivo. Il mutismo selettivo si verifica come parte dell'ASD o come espressione dell'ansia. In uno studio di 17 individui affetti da CdLS, il linguaggio espressivo e recettivo è risultato essere compromesso indipendentemente dal livello cognitivo, con deficit specifici nella comprensione morfosintattica.

Ad oggi, mancano studi sulla relazione tra caratteristiche del linguaggio e caratteristiche genetiche, oltre che sulla relazione tra funzionamento intellettuale, comportamento e abilità comunicative.

In individui con disabilità intellettiva profonda, la comunicazione è principalmente determinata e dipendente dalle risposte che l'ambiente di vita mette in atto nei confronti di questi individui, e i segnali comunicativi sono spesso di difficile individuazione e, per questo, facilmente trascurati. Le difficoltà di interazione sociale e l'ansia possono peggiorare le capacità linguistiche e diminuire l'intento comunicativo, cosa che invece non accade ad altri individui con un livello cognitivo simile ma senza difficoltà di interazione sociale. I comportamenti-problema spesso si manifestano in concomitanza con difficoltà di comunicazione (R63).

Efficaci abilità di comunicazione verbale e non-verba-

le possono aumentare enormemente la qualità di vita di queste persone; la logopedia è altamente raccomandata per ottimizzare le abilità di comunicazione e dovrebbe essere iniziata entro i primi 18 mesi di vita (R64). La valutazione delle capacità e delle difficoltà di comunicazione di un individuo, così come la conoscenza di adeguati strumenti di supporto, sono necessarie per mettere in campo un efficace intervento. Precoci interventi di Comunicazione Aumentativa Alternativa, che affrontino i deficit di comunicazione fin dalle prime epoche di vita, offrendo un'ampia gamma di input comunicativi, sono fortemente raccomandati. Gli strumenti usati comunemente sono gesti, icone, immagini e linguaggio scritto. L'idoneità di questo approccio va valutato nel singolo individuo, e pensato su misura in base alle caratteristiche della persona. Solitamente, i genitori sono esperti nel comprendere i segnali comunicativi del loro bambino. L'esperienza che hanno acquisito nel corso degli anni è indispensabile nella collaborazione con i terapisti della riabilitazione che si occupano del bambino (psicomotricisti e logopedisti). Il riconoscimento e l'identificazione dei piccoli segnali comunicativi degli individui con CDLS, la consapevolezza delle proprie reazioni ad essi e la comprensione del loro significato nel contesto di vita, facilitano lo sviluppo di una comunicazione efficace e rappresentano un continuo stimolo per il soggetto, mantenendo alta la sua motivazione a comunicare. Particolarmente rilevanti sono gli interventi per rendere più responsivo il contesto di vita (scuola, ambienti di vita), anche attraverso l'utilizzo di osservazioni videoregistrate, al fine di rilevare e identificare i segnali comunicativi, i loro significati e le risposte appropriate da mettere in campo, in particolare per quei soggetti con compromissione cognitiva marcata.

Disturbi del comportamento

Comportamenti autolesionisti e aggressivi (SIB)

Il comportamento autolesionistico, cioè ogni comportamento diretto contro di sé che causa danni al corpo, come colpirsi, sbattere la testa e mordersi, è frequente negli individui affetti da CdLS. È anche possibile che comportamenti diretti verso di sé che non causano danni al proprio corpo, possano poi evolvere in comportamenti autoaggressivi. Gli indicatori di rischio per lo sviluppo di questo tipo di comportamenti comprendono compromissione grave delle capacità cognitive, delle abilità comunicative e delle autonomie, presenza di varianti NIPBL, livelli elevati di impulsività, comportamenti ripetitivi e caratteristiche comunemente associate alla diagnosi di ASD. Il comportamento autoaggressivo clinicamente significativo è presente nel 56% degli individui affetti da CdLS e il comportamento autoaggressivo diretto alle mani è il più comune. È possibile quantificare la gravità dell'atto autolesionistico sulla base dei danni procurati alla parte del corpo lesa, anche in relazione all'eventuale perdita di funzionalità della parte stessa. La contenzione può essere utile per evitare danni gravi ed è usata come modalità di prima gestione di questi comportamenti.

Il comportamento autoaggressivo può essere considerato una risposta al dolore: per questo motivo è spesso fondamentale una valutazione medica attenta, al fine di comprendere se il comportamento autolesionistico sia o no associato alla presenza di problematiche mediche comuni (MRGE, otite media, stipsi, malattia dentale

o problemi all'anca). Le migliori prassi per il trattamento del comportamento autoaggressivo richiedono un approccio integrato di valutazione medica, valutazioni comportamentali e valutazioni dell'ambiente di vita. Le raccomandazioni per il trattamento di questi comportamenti dipendono quindi dal motivo per il quale quel comportamento viene attuato (R54, R55). Vi è evidenza limitata che il comportamento autoaggressivo risponda al risperidone, e questo farmaco dovrebbe essere usato soltanto sotto attento controllo della sindrome metabolica, del peso corporeo e degli effetti avversi sul funzionamento cognitivo. Non esiste alcun dato sull'uso di stabilizzatori dell'umore nella gestione di questi comportamenti in individui affetti da CdLS.

Comportamento ripetitivo

Il comportamento ripetitivo, che può essere descritto come un comportamento inflessibile, rituale, afinalistico e invariato, è caratteristico di alcune fasi dello sviluppo infantile tipico, ma può ricomparire con l'età in alcuni disturbi, compresa la CdLS, ed essere aggravato da ansia, problemi sensoriali o richieste sociali. La maggiore frequenza dei comportamenti ripetitivi è associata ad una più marcata disabilità intellettiva e alla presenza di ASD. Negli individui affetti da CdLS, i comportamenti ripetitivi possono essere rappresentati da movimenti stereotipati, insistenza alla ripetizione e comportamenti rituali, come il mettere in fila e il mettere in ordine.

In individui con varianti NIPBL non è stata trovata alcuna correlazione tra il comportamento ripetitivo e la posizione o la natura della variante genetica. Gli studi

longitudinali hanno dato risultati contraddittori rispetto all'evoluzione di questi comportamenti nel tempo. Gli interventi dovrebbero prendere in considerazione i problemi sottostanti a questi comportamenti, ad esempio l'ansia, i disturbi sensoriali o le richieste sociali che possono disturbare il funzionamento di questi soggetti, soprattutto se modificano le loro routines.

È quindi di particolare importanza, nella strutturazione delle attività quotidiane, lavorare con loro sulla prevedibilità. I trattamenti farmacologici si sono concentrati sulla modulazione della via della serotonina con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e sulla modulazione della via della dopamina con agenti antipsicotici di seconda generazione (SGAs). Gli SSRI sono uno standard di cura per il disturbo ossessivo-compulsivo, ma gli effetti degli SSRI nell'ASD non sono convincenti. È indicata cautela per l'uso di SSRI nei pazienti affetti da CdLS a causa della possibile attivazione comportamentale e peggioramento dell'agitazione. Gli SGAs possono essere utili per la gestione della rigidità comportamentale e della ripetitività, che possono sfociare in comportamento aggressivo.

Elaborazione sensoriale

Le difficoltà nell'elaborazione sensoriale possono variare da un'iposensibilità e/o ipersensibilità, a sensazioni di confusione e fissazione ed a stimolazioni sensoriali e immaginarie di stimoli. Le problematiche gastrointestinali o altri problemi internistici possono causare ansia, disturbi dell'umore ed atteggiamento di sfida, compresi comportamenti di auto-aggressività

negli individui affetti da CdLS. Sebbene non sia stata riportata alcuna correlazione con particolari varianti genetiche, le esperienze cliniche comuni suggeriscono che tutti gli individui affetti da CdLS abbiano difficoltà di elaborazione sensoriale.

Le difficoltà di elaborazione sensoriale possono essere osservate in tutti i livelli di disabilità intellettiva; nello specifico nei soggetti con un disturbo dello spettro autistico (ASD) si può osservare un abbassamento della soglia sensitiva (comportando un'iperreattività agli stimoli) con conseguenti risposte comportamentali disfunzionali e reattive

Pertanto tutti gli interventi riabilitativi dovrebbero considerare anche gli aspetti sensoriali al fine di migliorare la qualità di vita di questi bambini e delle loro famiglie (R50).

Disturbi dello spettro autistico e ansia sociale

È risaputo come gli individui affetti da CdLs possano presentare disturbi psicopatologici quali ansia sociale, disturbi dell'umore e disturbi dello spettro autistico (ASD); tali condizioni non sembrano essere chiaramente correlate alla natura della variante del gene coinvolto.

Nonostante ciò, appare estremamente complesso effettuare una valutazione psicopatologica puntuale e precisa a causa dell'evidente difficoltà comunicativa di questi soggetti che li limita nell'esprimere in modo attendibile e accurato le proprie sensazioni e il proprio disagio. È quindi necessario affiancare ad un'eshaustiva osservazione clinica diretta (atta a cogliere tempestivamente sintomi di disagio del bambino/ragazzo) un'osservazione indiretta mediante i resoconti delle persone più vicine (caregivers).

Alcuni studi hanno ipotizzato una correlazione tra la presenza di comportamenti disadattivi e il livello di stress genitoriale e il contesto sociale di vita.

Disturbi dello spettro autistico (ASD)

La prevalenza di ASD nella CdLS è del 43%. La diagnosi di ASD andrebbe sempre considerata quando le difficoltà sociali, della comunicazione e del comportamento manifestate si discostano da quanto atteso rispetto al livello cognitivo dell'individuo.

In individui con le varianti NIPBL, la presenza di ASD è stato associato alla diminuzione delle abilità adattive.

L'aumentata prevalenza nei soggetti affetti da CdLS di ASD pare non essere correlata solo al livello di disabilità intellettiva presente.

Rispetto ai soggetti con ASD, nei bambini/ragazzi affetti da CdLS si osservano elementi comuni ma anche sottili differenze in specifiche aree della comunicazione e dell'interazione sociale, quali ad esempio l'ansia sociale e il mutismo selettivo. Tali differenze diventano più evidenti con l'età e con l'aumento della richiesta sociale.

Le scale di valutazione e le misure osservazionali dirette possono fornire una minuziosa valutazione del funzionamento sociale. Negli individui affetti da CdLS, alcune abilità quali la capacità di divertirsi, la motivazione sociale e le competenze di comunicazione sociale sono generalmente più compromesse rispetto a quanto osservato in altre condizioni genetiche, tali caratteristiche sono al contempo spesso presenti in soggetti con ASD.

Per rendere un intervento più efficace e su “misura” appare quindi necessario considerare tutte queste specificità comportamentali.

Questo aspetto sottolinea l'importanza di una valutazione puntuale e dettagliata del ASD e del comportamento sociale al fine di comprendere in modo efficace il livello e le caratteristiche delle abilità comunicative, adattative e linguistiche degli individui con CdLS.

Gli interventi utilizzati nei soggetti affetti da ASD possono essere ritenuti validi anche per gli individui affetti da CdLS, in combinazione con approcci che tengano presente lo specifico profilo di funzionamento sociale della sindrome. (R56 - R58).

Ansia

È noto come il disturbo d'ansia sia una problematica molto descritta nei soggetti affetti da CdLS tanto da essere considerato come una condizione primaria in individui con CdLS; di solito si manifesta come ansia generalizzata, ansia da separazione, mutismo selettivo o come fattore aggravante per comportamenti ripetitivi, sintomi legati all'umore o comportamenti distruttivi, aggressivi e autolesionisti. Il disturbo d'ansia può essere difficile da valutare, soprattutto in individui con comportamenti disfunzionali e comportamenti problema.

Le interazioni sociali possono provocare ansia sociale e manifestarsi con comportamenti disfunzionali quali l'irrequietezza, l'evitamento dello sguardo fino al chiaro evitamento dell'interazione sociale.

Gli individui affetti da CdLS hanno una preferenza spiccata per la routine e hanno difficoltà ad adattarsi ai cambiamenti di abitudini, tutto ciò può rendere i perio-

di di transizione più impegnativi e provocare ansia

Pertanto i periodi di transizione e cambiamento dovrebbero essere sempre accompagnati da interventi volti ad una gestione dell'ansia, caratteristica assai comune negli individui affetti da CdLS (R59)

Il trattamento dei disturbi d'ansia e dell'umore negli individui affetti da CdLS dovrebbe prevedere interventi comportamentali e psicosociali e, ove necessario, un trattamento farmacologico (R62)

Cambiamenti cognitivi e comportamentali nell'arco di vita

Alcuni studi hanno riportato cambiamenti legati all'età nel comportamento, nell'area emotiva e in quella cognitiva. Uno studio su 42 individui con varianti NI-PBL mostra come le difficoltà comportamentali aumentino con l'età, inoltre segnala correlazioni statisticamente significative tra l'età cronologica e alcuni indici legati ai livelli di interesse, piacere e tendenza alla ripetitività, mostrando come gli individui più anziani abbiano maggiori difficoltà a provare interesse e piacere e siano invece tendenzialmente più ripetitivi. Studi su individui con una diagnosi clinica di CdLS hanno segnalato cambiamenti nella memoria verbale, nella sintomatologia ASD, nell'ansia, nell'umore depresso, nel comportamento autolesionistico e nell'impulsività' indicando un aumento in frequenza e gravità delle difficoltà con l'aumentare dell'età. Cambiamenti simili non sono stati segnalati per aggressività, iperattività o problemi del sonno. Studi che usano analisi per fascia d'età hanno identificato che l'adolescenza e l'età giovane adulta sono periodi di grande cambiamento.

Le strategie di gestione dovrebbero includere la valutazione del contesto sociale e il sostegno durante i periodi di transizione, utilizzando un approccio centrato sulla persona ed una introduzione graduale dei cambiamenti. Per gli individui affetti da CdLS è utile che vi sia un caregiver che coordina i vari supporti attivati (R65).

Piano di cure

Assistenza medica

Ogni persona che riceve una diagnosi di CdLS necessita di un percorso assistenziale basato su interventi medici multidisciplinari e sociali permanenti, indipendentemente dalla base molecolare della condizione. L'obiettivo di questo intervento complessivo è quello di migliorare l'assistenza sanitaria e la qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Comorbidità sanitarie o problematiche comportamentali, isolamento geografico e problemi economico finanziari possono costituire importanti barriere che limitano l'accesso alle cure. I dati raccolti segnalano che gli individui affetti da CdLS possono raggiungere l'età adulta e la vecchiaia; di conseguenza sono esposti alla possibilità di sviluppare malattie croniche comuni alla popolazione generale oltre alle complicanze mediche specifiche relative alla CdLS.

In relazione alla scarsa esperienza relativa a questa condizione nella medicina dell'adulto ed alla difficoltà ad avere dati anamnestici completi, è probabile che vadano incontro a ritardo di trattamento, a più frequenti ospedalizzazioni con complicanze maggiori e degenze più lunghe rispetto agli individui senza CdLS. In questo senso è fortemente raccomandato l'attivazione di piani di intervento e monitoraggio sindrome-specifici, individualizzati, che comprendano controlli di salute regolari, pianificazione dei ricoveri e dimissioni anticipate, oltre all'uso di opuscoli informativi specifici che utilizzino un

linguaggio semplice ed immagini (R66, R67).

Transizione

La transizione delle cure mediche da un team pediatrico ad uno per adulti avviene spesso con notevole difficoltà e richiede il coinvolgimento attivo dei genitori. Tipicamente, la transizione coincide con cambiamenti nell'ambiente frequentato abitualmente, con il cambio di luogo di abitazione e con cambiamenti sociali imposti legalmente. L'approccio alle cure cambia dall'essere focalizzate sulla famiglia all'essere mirate all'individuo affetto. Una transizione avviata tardivamente può causare una comunicazione incompleta e un coordinamento inefficace tra i servizi pediatrici e quelli per adulti. I genitori suggeriscono che la transizione delle cure può essere migliorata prevedendo visite congiunte coinvolgenti il team pediatrico e quello dell'età adulta nel periodo in cui il passaggio deve avvenire (R68).

Prendere decisioni

La partecipazione degli individui affetti da CdLS e dei loro caregivers nelle decisioni relative all'assistenza sanitaria è essenziale. In presenza di una disabilità intellettiva severa dell'individuo affetto la sua capacità decisionale può essere molto limitata; in questi casi, i caregivers e gli operatori sanitari devono decidere cosa sia meglio, documentando utilità, preferenze e qualità di vita. Una conoscenza accurata della storia naturale della condizione è fondamentale per gestire in modo adeguato le aspettative; gli operatori sanitari ed i servizi sociali devono essere consapevoli delle esigenze di

queste persone, delle loro famiglie e dei problemi che si possono trovare ad affrontare. L'uso di gruppi di sostegno alla famiglia e l'uso dei social ha dimostrato essere estremamente utile in questo senso. Le regole di tutela variano tra i vari Paesi ed è essenziale che la tutela sia definita prima della maggiore età.

Conclusioni

Le presenti raccomandazioni forniscono un quadro per migliorare la diagnosi e la gestione della CdLS. La CdLS è una condizione complessa, con coinvolgimento multisistemico; è decisivo che venga identificato un clinico di riferimento per ogni paziente che assicuri un coordinamento dei numerosi aspetti di cura sia nell'infanzia che nell'età adulta. I percorsi diagnostici clinici e molecolari proposti sono stati ipotizzati per essere applicabili universalmente, sia nei Paesi con facile accesso alle tecnologie genomiche moderne sia in quelli in cui ciò non è ancora possibile; questi approcci sono stati pensati nell'ottica di una efficacia di intervento, evitando inutili procedure diagnostiche o di trattamento. Tuttavia le raccomandazioni proposte dovrebbero essere adattate, in base a particolari sistemi statali di assistenza sanitaria o in base a particolari necessità medico-legali/assicurative. È importante che l'attuazione delle raccomandazioni proposte in questa sede sia seguita da un altrettanto importante sforzo di monitoraggio della loro adeguatezza ed applicabilità, al fine di aumentare ulteriormente il livello delle nostre conoscenze e consentire di identificare elementi di miglioramento di questo già importante sforzo effettuato.

Figure e tabelle



Figura 1 Pazienti con fenotipo CdLS classico e mutazione del gene NIPBL



Figura 2 Pazienti con CdLS non classica e mutazione del gene NIPBL



Figura 3 Paziente con fenotipo CdLS like e mutazione del gene SMC1A



Figura 4 Paziente con CdLS non classica e mutazione del gene SMC1A



Figura 5 Paziente con fenotipo CdLS like e mutazione del gene HDAC8



Figura 6 Paziente con fenotipo CdLS like e mutazione del gene ANKRD11



Figura 7 Paziente con CdLS non classica e mutazione NIPBL a mosaico

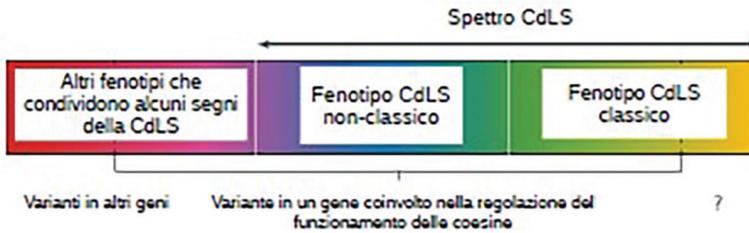


Figura 8 (tratta e modificata da Kline et al., *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19 (10):649-666). I fenotipi classificati come Sindrome di Cornelia de Lange possono essere definiti come uno spettro. Lo spettro CdLS include individui con fenotipo CdLS classico nei quali sia stata o meno identificata una variante patogenetica in un gene coinvolto nel funzionamento delle coesine (anche se è assente la conferma molecolare, la diagnosi può essere posta clinicamente), così come individui con fenotipo CdLS non-classico con variante patogenetica in un gene del complesso coesinico. Gli individui con una variante patogenetica in un gene delle coesine con un fenotipo poco o per nulla sovrapponibile al fenotipo CdLS classico non rientrano nello spettro CdLS. È importante sottolineare che individui affetti con coinvolgimento lieve o severo possono presentare sia un fenotipo CdLS classico che non-classico. Il punto interrogativo indica che potrebbero esistere geni causativi di CdLS non coinvolti nel funzionamento delle coesine; tali geni sono al momento sconosciuti ma non può essere esclusa la loro esistenza.

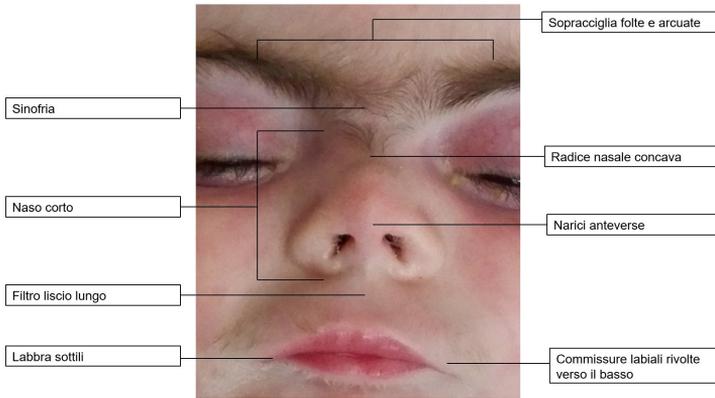


Figura 9 Caratteristiche facciali cardinali nella Sindrome di Cornelia de Lange. Le caratteristiche facciali più peculiari della Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) includono manifestazioni oculari come la sinofria (sopracciglia che si incontrano sulla linea mediana) e sopracciglia folte, naso piccolo, ponte nasale concavo e narici anteverse, filtro lungo e liscio, labbro superiore sottile e angoli della bocca rivolti verso il basso. Caratteristiche non-facciali (non mostrate) che sono considerate caratteristiche cardine nella CdLS, includono oligodattilia alle mani (assenza congenita di una o più dita), adattilia (assenza di tutte le dita delle mani e/o dei piedi) ed ernia diaframmatica congenita.

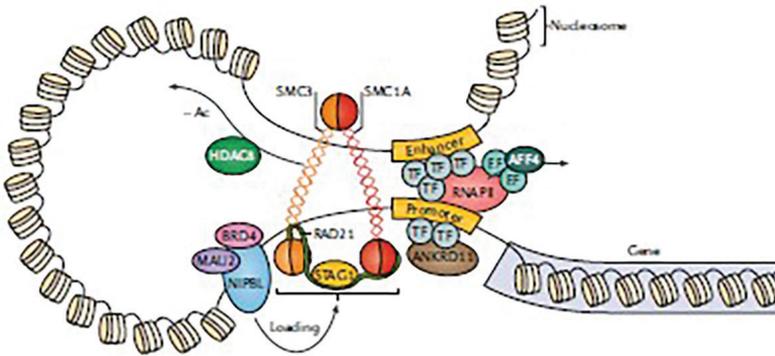


Figura 10 (tratta e modificata da Kline et al., *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19 (10):649-666). La Sindrome di Cornelia de Lange è una coesinopatia. La Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è causata da varianti genetiche a carico di subunità o regolatori del complesso delle coesine. I componenti strutturali del core delle coesine, (RAD21, SMC1A e SMC3) si pensa formino un anello tripartito che intrappola i cromatidi. Le subunità STAG1), STAG2 e STAG3 si attaccano direttamente all'anello e formano parte del core del complesso. La proteina NIPBL e la proteina MAU2 formano un complesso eterodimerico chiamato kollerina che è richiesta per il caricamento delle coesine sul DNA. HDAC8, una istone deacetilasi, regola il rilascio del complesso coesinico dalla cromatina deacetilando SMC3. Le modalità di interazione tra la proteina ANKRD11 e le coesine non sono attualmente conosciute. Ac, gruppo acetile; AFF4, membro 4 della famiglia AF4/FMR2; EF, fattore di allungamento; RNAPII, RNA polimerasi II; TF, fattore di trascrizione.

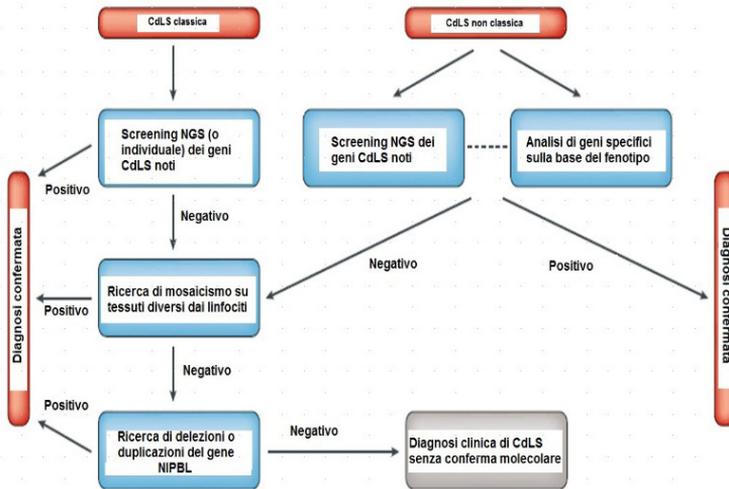


Figura 11 (tratta e modificata da Kline et al., *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19 (10):649-666). Percorsi diagnostici molecolari per la Sindrome di Cornelia de Lange. Negli individui con fenotipo CdLS classico, l'approccio diagnostico molecolare di prima linea dovrebbe essere un'analisi basata su sequenziamento di nuova generazione (NGS) – pannelli di geni o sequenziamento dell'intero esoma (WES) – comprendente i geni CdLS attualmente noti (NIPBL, SMAC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 e ANKRD11). Se l'NGS non è disponibile, i test molecolari dovrebbero iniziare con il sequenziamento di NIPBL. In individui con fenotipo CdLS non-classico, il fenotipo stesso può permettere a clinici esperti di decidere quale gene candidato dovrebbe essere sequenziato prima; se ciò non può essere determinato, si può eseguire WES. In caso di risultato negativo, NIPBL e successivamente gli altri geni CdLS dovrebbero essere analizzati alla ricerca di un quadro di mosaicismo utilizzando quin-

di tessuti diversi dal sangue, per esempio, fibroblasti, mucosa buccale o cellule epiteliali della vescica raccolte dalle urine. La ricerca di delezioni e duplicazioni del gene NIPBL può essere effettuata usando amplificazione mediante sonde multiple ligando-dipendenti (MLPA) o microarray. Se l'approccio WES (o WGS) è stato utilizzato come test di prima linea, i dati possono essere analizzati ulteriormente per identificare varianti in altri geni non associati a CdLS o coesinopatie.

Tabella 1 (tratta e modificata da Kline et al., *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19 (10):649-666). Dettagli del processo di voto del consenso di Delphi

Livello di evidenza	Definizione	Voti (%)
+++	Evidenza o accordo generale indicano piena concordanza rispetto alla raccomandazione	≥70
++	Evidenza o accordo generale sono a favore della raccomandazione	50-69
+	Evidenza o accordo generale sono deboli per la raccomandazione	26-49
-	Evidenza o accordo generale sono insufficienti per la raccomandazione	≤26

I 37 co-autori delle linee guida hanno espresso digitalmente il loro voto. Per tutte le raccomandazioni ≥90% dei votanti era in pieno accordo con le raccomandazioni. I rappresentanti delle associazioni dei pazienti non hanno votato.

Tabella 2 (tratta e modificata da Kline et al., *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19 (10):649-666). Confronto tra le principali manifestazioni cliniche in individui con diagnosi di Cornelia de Lange con conferma molecolare.

	HPO ID	NIPBL	SMC1A	SMC3	BRD4	HDAC8	RAD21	ANKRD11
Crescita								
IUGR	0001511	+++	++	+	++	++	++	-
Bassa statura	0004322	+++	++	++	+	+	++	++
Microcefalia	0000252	++++	++	++	++	+	++	+
Caratteristiche craniofacciali								
Brachicefalia	0000248	++	+	+++	+	+++	++	+
Bassa attaccatura dei capelli sulla fronte	0000294	+++	+++	+++	++	++	+	+
Sopracciglia arcuate, folte	0002253, 0000574	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Sinofria	0000664	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Ciglia lunghe	0000527	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Radice nasale depressa	0005280	+++	+	+	+	+	+	- ^a
Narici anteverse	0000463	+++	++	++	++	+++	+++	+
Punta nasale larga	0000455	++	++	+++	+	+	-	++
Filtro lungo, liscio	0000343, 0000319	+++	++	++	++	++	++	++
Labbro superiore sottile	0000219	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Commissure labiali rivolte verso il basso	0002714	++++	+++	++	+	++	+++	-
Palato ogivale	0000218	++	+	+	+	+	++	+
Denti spaziati	0000687	+++	+	+	-	++	-	- ^b
Micrognazia	0000347	+++	+	+	++	++	+	-
Orecchie malformate e a basso impianto	0000369, 0000377	++	+	+	-	+	+	-
Tronco e arti								
Oligodattilia e adattilia (mani)	0012165, 0009776	+	-	-	-	-	-	-

Mani piccole	0200055	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Inserzione prossimale del pollice	0009623	++	+	+++	+++	+++	+	-
Clinodattilia o bravità del V dito	0004209, 0009237	+++	+	++	+	++	+++	++
Piedi piccoli	0001773	++++	++	+++	NR	+++	+++	+
Irsutismo	0001007	+++	+++	++++	-	+	++	++
Anomalie cardiovascolari	0002564	+	+	+	+	+	+	-
Anomalie vertebrali	0003468	-	-	+	-	-	++	+++
Cognizione e comportamento								
Disabilità intellettiva (qualsiasi grado)	0001249	++++	++++	++++	++++	++++	+	++++
ASD	0000729	+	+	+	-	+	+	+
Comportamento autoaggressivo	0100716	+++	+	NR	+	+	-	++
Stereotipie	0000733	++	++	NR	NR	-	-	-

Legenda:

++++

≥90%

+++

70-89%

++

50-69%

ASD

disordine dello spettro autistico

HPO ID

identificativo Human Phenotype Ontology

IUGR

ritardo di crescita intrauterino

NR

non riportato

+

20-49%

-

<20%

a

ponte nasale prominente

b

macrodontia (denti più grandi del normale)

Tabella 3 (tratta e modificata da Kline et al., *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19 (10):649-666). Criteri diagnostici della Sindrome di Cornelia de Lange.

Caratteristiche cardinali (2 punti ciascuna se presenti)

Sinofria (HP0000664) e/o sopracciglia folte (HP0000574)
 Naso piccolo (HP0003196) ponte nasale concavo (HP0011120) e/o narici anteverse (HP0000463)
 Filtro lungo (HP0000343) e /o liscio (HP0000319)
 Labbro superiore sottile (HP0000219) e/o angoli della bocca rivolti verso il basso (HP0000192)
 Mani con oligodattilia (HP0001180) e/o adattilia (HP0009776)
 Ernia diaframmatica congenita (HP0000776)

Caratteristiche suggestive (1 punto ciascuna se presenti)

Ritardo globale di sviluppo (HP0001263) e/o disabilità intellettiva (HP0001249)
 Ritardo di crescita pre-natale (<2SD) (HP0001511)
 Ritardo di crescita post-natale (<2SD) (HP0008897)
 Microcefalia (pre- e/o post-natale) (HP0000252)
 Mani piccole (HP0200055) e/o piedi piccoli (HP0001773)
 Brevità del V dito (HP0009237)
 Irsutismo (HP0001007)

Punteggio clinico

≥11 punti in presenza di almeno 3 caratteristiche cardinali: diagnosi di CdLS classica
 9 o 10 punti in presenza di almeno 2 caratteristiche cardinali: diagnosi di CdLS non-classica
 4-8 punti in presenza di almeno 1 caratteristica cardinale: indicazione a test molecolare per CdLS
 <4 punti: non indicazione a test molecolari per CdLS

Elenco delle raccomandazioni relative alle linee guida internazionali per la CdLS

R1 Viene definita l'esistenza di uno spettro Cornelia de Lange (CdLSp) che include una gamma di fenotipi clinici comprendenti una forma classica (o tipica) e una forma non classica di CdLS. L'appartenenza all'uno o all'altro quadro viene definita in base all'applicazione di uno specifico algoritmo di segni clinici (vedi Tabella1).

R2 In base a quanto proposto un punteggio uguale o superiore a 11 permette di fare diagnosi di CdLS classica indipendentemente dalla presenza di una mutazione patogenetica in uno dei geni correlati a CdLS.

R3 Si raccomanda di utilizzare con cautela i sistemi di punteggio relativi alla severità del quadro clinico attualmente disponibili in letteratura in quanto non rispecchiano completamente il grado di gravità percepita e vissuta dalle persone con CdLS e, soprattutto, dalle loro famiglie.

R4 A livello molecolare nella maggioranza dei pazienti con CdLS classica si evidenzia una variante nel gene NIPBL; non va tuttavia dimenticato che varianti a carico degli altri sei geni (SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 o ANKRD11) possono determinare un fenotipo simile.

R5 In caso di normalità dei test molecolari eseguiti su linfociti del sangue periferico va valutata la possibile presenza di un quadro di mosaicismo per CdLS; per dimostrare questa situazione clinica è indispensabile estendere l'analisi molecolare ad altri tessuti come fibroblasti, cellule della mucosa buccale o cellule epiteliali della vescica.

R6 Tutte le famiglie in cui un membro è affetto da CdLS dovrebbero ricevere una adeguata consulenza genetica. Il rischio di ricorrenza per CdLS è, infatti, diverso a seconda del gene coinvolto. In termini generali una coppia di genitori sani con un figlio/a affetto in cui non è presente una mutazione in un gene malattia localizzato sul cromosoma X, ha un rischio di ricorrenza pari allo 0,9% a causa della possibilità di mosaicismo germinale in uno dei genitori. Sono note famiglie in cui è avvenuta una trasmissione verticale (autosomica dominante) della patologia. Qualora la base molecolare della condizione non sia determinabile il rischio di ricorrenza empirico di una coppia di genitori sani è pari ad 1,5%.

R7 In ambito di diagnosi prenatale ecografica la presenza di rilievi che pongano il sospetto di una diagnosi di CdLS, deve portare a discutere con la coppia possibilità e limiti delle indagini molecolari.

R8 In caso di un precedente figlio o di una precedente gravidanza in cui sia stata identificata una variante causativa per CdLS in un gene malattia, dovrebbe essere discussa con i genitori la possibilità di eseguire un test diagnostico prenatale. È infatti possibile attivare una ricer-

ca della mutazione nota su DNA estratto da villi coriali o liquido amniotico.

R9 Se disponibile, il test molecolare di prima scelta è rappresentato da un'analisi NGS di tutti i geni noti come causativi dello spettro CdLS (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 e ANKRD11). In condizioni diverse, può essere effettuata una indagine mediante sequenziamento Sanger di singoli geni, in base alle disponibilità tecnologiche o alle indicazioni assicurative o medico-legali.

R10 Ogni neonato/lattante in cui viene posta una diagnosi di CdLS dovrebbe eseguire tutti gli accertamenti strumentali necessari ad escludere la presenza di malformazioni cardiache e renali.

R11 Il monitoraggio della crescita di ogni bambino affetto da CdLS dovrebbe essere effettuato utilizzando le curve specifiche per la stessa condizione

R12 Qualora un individuo affetto da CdLS mostri difficoltà alimentari prolungate e severe, è indispensabile attivare una valutazione multidisciplinare volta a considerare un supporto (solitamente transitorio) all'alimentazione orale mediante gastrostomia

R13 La presenza di infezioni respiratorie ricorrenti in un soggetto affetto da CDLS deve portare alla ricerca di un possibile reflusso gastroesofageo e/o di polmoniti da inalazione.

R14 Al momento della diagnosi di CdLS deve essere ricercata con attenzione (mediante ispezione e palpazione) la possibile presenza di anomalie strutturali del palato. In caso di riscontro di schisi (sottomucosa), è indicato eseguire una valutazione specialistica.

R15 In ogni paziente con CdLS è raccomandata una valutazione odontoiatrica ed una pulizia dentale regolare; data la scarsa compliance di molti di questi pazienti può essere necessario eseguire esami/trattamenti odontoiatrici in anestesia generale.

R16 in ogni bambino con CdLS deve essere eseguito un monitoraggio attento dell'acquisizione delle comuni tappe di sviluppo pediatriche.

R17 Ogni bambino affetto da CdLS deve essere sottoposto alle vaccinazioni previste dal calendario vaccinale nazionale senza alcuna limitazione.

R18 Poichè in un bambino affetto da CdLS può essere difficile identificare una situazione di dolore, tutte le persone che se ne prendono cura dovrebbero essere sensibilizzate circa la prevalenza del fenomeno e le differenti potenziali fonti di dolore. In quest'ottica è fortemente raccomandato l'utilizzo degli strumenti specifici (scale) per la valutazione del dolore in pazienti non comunicati.

R19 È necessario offrire ad ogni bambino affetto da CdLS un follow-up mirato, preferibilmente da parte di un pediatra esperto nel trattamento di bambini con que-

sta condizione; la frequenza dei controlli dipende dai protocolli nazionali.

R20 In età adolescenziale/giovane adulta dovrebbe essere offerta un'educazione sessuale adeguata al livello di comprensione di ogni persona con CdLS; la gestione della contraccezione deve seguire le stesse modalità in atto per la popolazione generale.

R21 In una donna affetta da CdLS l'isterectomia è indicata soltanto se è presente menorragia severa non responsiva al trattamento farmacologico.

R22 Poiché le persone con CdLS sono a rischio di sviluppare sovrappeso e obesità a partire dall'età preadolescenziale è raccomandata un'attenzione specifica alla dieta e alla promozione dell'attività fisica.

R23 In bambini e adulti affetti da CdLS che presentano malformazioni renali strutturali deve essere effettuato un controllo periodico della funzionalità renale.

R24 Il monitoraggio ed il trattamento dell'ipertrofia prostatica nei maschi affetti da CdLS dovrebbe seguire le linee guida nazionali previste per la popolazione generale.

R25 Alle donne affette da CdLS dovrebbe essere offerto lo screening per il tumore al seno secondo le linee guida nazionali previste per la popolazione generale.

R26 Nelle donne affette da CdLS dovrebbero essere effettuati tutti i controlli ginecologici di routine, compreso il pap test, secondo le linee guida nazionali previste per la popolazione generale.

R27 È fortemente raccomandata la creazione di una scheda di emergenza personalizzata per ogni individuo affetto da CdLS.

R28 Di fronte ad ogni neonato in cui sia stata posta o sospettata una diagnosi di CdLS devono essere ricercati attentamente segni e sintomi riferibili a malformazioni gastro-intestinali congenite.

R29 La presenza di qualsiasi tipo di sintomatologia addominale acuta in un individuo con CdLS, indipendentemente dall'età, deve subito portare a ricercare la presenza di malrotazione intestinale.

R30 In un paziente con CdLS asintomatico sul piano gastro-intestinale vanno discussi con la famiglia rischi e benefici dell'esecuzione di accertamenti elettivi volti a ricercare la presenza di malrotazione intestinale.

R31 La stipsi è presente in quasi la metà degli individui affetti da CdLS e deve essere trattata secondo le modalità usuali utilizzate per la popolazione generale.

R32 In tutti gli individui affetti da CdLS deve sempre essere considerata la possibile presenza di una malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), a causa della sua elevatissima frequenza e della sua ampia variabilità di

presentazione, che non raramente può comprendere o essere limitata alla presenza di manifestazioni comportamentali.

R33 Il trattamento di prima linea della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è rappresentato da un approccio dietetico e dalla somministrazione di inibitori della pompa protonica (PPI). Tali farmaci devono essere utilizzati al dosaggio massimale. Il trattamento chirurgico della MRGE dovrebbe essere limitato a quegli individui in cui i trattamenti messi in atto si siano dimostrati inefficaci o in coloro in cui vi è un serio rischio di inalazione.

R34 In caso di persistenza dei sintomi relativi a MRGE deve esser sempre considerata l'esecuzione di una valutazione endoscopica indipendentemente dall'età del paziente.

R35 È importante discutere con la famiglia rischi e benefici per il soggetto con CdLS dell'attivazione di una sorveglianza per l'insorgenza dell'esofago di Barrett.

R36 Quando la ptosi palpebrale determina una interferenza significativa con la visione o causa l'acquisizione di una postura del capo compensatoria che interferisce con la deambulazione deve essere considerata la sua correzione chirurgica.

R37 L'igiene palpebrale è il trattamento di scelta della blefarite negli individui affetti da CdLS. Se i sintomi della blefarite non migliorano con il trattamento conser-

vativo deve essere la presenza di un'ostruzione del condotto nasolacrimale.

R38 Durante l'infanzia e l'età pediatrica devono essere eseguiti regolari controlli della capacità visiva in tutti gli individui affetti da CdLS. Gli errori di rifrazione devono essere corretti precocemente per prevenire l'ambliopia, pur nella consapevolezza che i bambini con CdLS possono avere difficoltà a tollerare l'utilizzo di occhiali o lenti a contatto.

R39 Negli individui affetti da CdLS deve essere eseguita una valutazione precoce ed un monitoraggio regolare della funzione uditiva. In presenza di ipoacusia neuro-sensoriale severa dovrebbero essere valutata la possibile presenza di neuropatia uditiva.

R40 Anche le persone adulte affette da CdLS devono eseguire valutazioni oftalmologiche e otorinolaringoiatriche regolari.

R41 In soggetti affetti da CdLS deve essere posta molta attenzione alla presenza di otite media effusiva e di sinusite il cui trattamento, qualora queste patologie fossero presenti, è sovrapponibile a quello dei pazienti della popolazione generale.

R42 L'anestesista dovrebbe essere informato delle potenziali difficoltà di intubazione degli individui affetti da CdLS.

R43 Si raccomanda un atteggiamento conservativo

nell'approccio ortopedico alle malformazioni maggiori degli arti superiori in quanto i pazienti affetti da CdLS mostrano spesso una funzionalità ben conservata.

R44 Negli individui affetti da CdLS dovrebbe essere ben soppesato l'utilizzo di protesi ponendo attenzione ai loro bisogni e alla loro capacità di tolleranza.

R45 Il trattamento dei problemi ortopedici degli individui affetti da CdLS deve essere proporzionato alla prognosi individuale motoria ed evolutiva.

R46 Nei soggetti giovani adulti con CdLS deve essere posta particolare attenzione alla presenza di scoliosi e di differenza di lunghezza degli arti inferiori.

R47 Il trattamento dell'epilessia degli individui affetti da CdLS non si differenzia dall'approccio normalmente utilizzato nella popolazione generale.

R48 L'esecuzione della RMN cerebrale è indicata in presenza di precisi segni neurologici oltre alla usuale microcefalia.

R49 Poiché i disturbi del sonno possono avere gravi conseguenze nei soggetti affetti da CdLS deve essere posta particolare attenzione a questo problema e dovrebbero essere considerate strategie comportamentali di igiene del sonno.

R50 Deve essere posta attenzione alla possibile presenza di difficoltà sensoriali, quali iper- ed iposensibilità, in modo da attivare strategie di supporto efficaci.

R51 Uno degli obiettivi principali per favorire la maggior indipendenza possibile degli individui con CdLS è rappresentato dalla stimolazione delle abilità adattative basata sulla definizione di obiettivi specifici e strategie di supporto personalizzate.

R52 Gli individui affetti da CdLS necessitano di sostegno allo sviluppo e supporto educativo per raggiungere il loro massimo potenziale cognitivo ed educativo, tenendo conto del livello di compromissione cognitiva individuale.

R53 I punti di forza e di debolezza dello sviluppo cognitivo di ogni individuo affetto da CdLS devono rappresentare il punto di partenza per progettare strategie educative e d'intervento efficaci,

R54 In caso di un comportamento auto-aggressivo in una persona affetta da CDLS deve, in prima battuta, essere eseguita una valutazione internistica accurata atta a ad escludere la presenza di patologie organiche in grado di causare di dolore. Successivamente andrà impostata l'analisi comportamentale e funzionale.

R55 Il trattamento del comportamento auto-aggressivo dovrebbe includere sia strategie farmacologiche che comportamentali.

R56 Negli individui con CdLS dovrebbe sempre essere considerata una diagnosi clinica di disturbo dello spettro autistico (ASD), tenendo in considerazione le forme atipiche.

R57 In un individuo affetto da CdLS la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD) dovrebbe fondarsi sia sull'utilizzo di strumenti diagnostici standardizzati, sia su osservazioni cliniche dettagliate al fine di definire in modo accurato il funzionamento sociale.

R58 In ambito di trattamento, gli interventi utilizzati nei soggetti affetti da ASD possono essere ritenuti validi anche per gli individui affetti da CdLS, in combinazione con approcci che tengano presente lo specifico profilo di funzionamento sociale della sindrome.

R59 Gli interventi volti alla riduzione dei comportamenti ripetitivi degli individui affetti da CdLS dovrebbero tener presente l'ansia, le problematiche sensoriali e le richieste sociali di queste persone. Questi interventi dovrebbero anche considerare il contesto ambientale.

R60 Nella valutazione di cambiamenti comportamentali di una persona con CdLS dovrebbe essere considerata la possibilità di una presentazione atipica di un disturbo d'ansia e dell'umore.

R61 I periodi di transizione e cambiamento dovrebbero essere sempre accompagnati da interventi volti ad una gestione dell'ansia, caratteristica assai comune negli individui affetti da CdLS.

R62 Il trattamento dei disturbi d'ansia e dell'umore negli individui affetti da CdLS dovrebbe prevedere interventi psicosociali e, ove necessario, un trattamento farmacologico.

R63 Una accurata valutazione integrata delle problematiche sensoriali (visive e uditive) dei disturbi del linguaggio, del grado di disabilità intellettiva, della difficoltà di interazione sociale, e dell'ansia sociale è necessaria nell'analisi dei disturbi della comunicazione nei soggetti con CdLS. L'utilizzo di osservazioni video può essere molto utile.

R64 Nei soggetti affetti da CDLS dovrebbero essere attivate precocemente, possibilmente entro i primi 18 mesi di vita, una serie di strategie che sostengano la comunicazione (come la logopedia, la comunicazione aumentativa).

R65 Gli individui affetti da CdLS dovrebbero ricevere un supporto particolare durante l'adolescenza e l'età giovane adulta, usando un approccio personalizzato per prevenire e /o contenere i disturbi della salute mentale ed i comportamenti problema.

R66 Nel corso di tutta la loro vita gli individui affetti da CdLS e le loro famiglie hanno bisogno di cure e supporto da parte di operatori sanitari e servizi sociali specificamente sensibilizzati riguardo le problematiche peculiari della condizione stessa.

R67 Ad ogni individuo affetto da CdLS ed alle persone che se ne prendono cura, dovrebbe essere proposto un piano di cure specifico e personalizzato, pianificato collegialmente.

R68 La transizione di cura dall'età pediatrica a quella adulta dovrebbe essere iniziata precocemente ed essere fondata su un adeguato passaggio di informazioni relativo alla storia medica e alle caratteristiche personali dell'individuo affetto da CdLS. È auspicabile che gli operatori sanitari coinvolti valutino congiuntamente gli individui affetti da CdLS in un periodo definito per rendere più efficace il passaggio di consegne.

Bibliografia di riferimento

1. Ailey, S. H., Brown, P. J. & Ridge, C. M. Improving hospital care of patients with intellectual and developmental disabilities. *Disabil. Health J.* 10, 169–172 (2017).
2. Ajmone, P. F. et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange syndrome (CdLS): preliminary results. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 165B, 223–229 (2014).
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Menstrual manipulation for adolescents with physical and developmental disabilities. ACOG Committee Opinion 668, August 2016* (ACOG, 2016).
4. Ansari, M. et al. Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J. Med. Genet.* 51, 659–668 (2014).
5. Arron, K., Oliver, C., Berg, K., Moss, J. & Burbidge, C. Prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J. Intellect. Disabil. Res.* 55, 109–120 (2011).
6. Ashahi, Y. et al. General anaesthesia with and without intubation for patients with Cornelia de Lange syndrome. *South. Afr. J. Anaesth. Analg.* 15, 32–34 (2009).

7. Avgitidou, G., Cursiefen, C. & Heindl, L. M. Ophthalmological manifestations of Cornelia de Lange syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmologe* 112, 455–458 (2015).
8. Baas, M. et al. Building treasures for rare disorders. *Eur. J. Med. Genet.* 58, 11–13 (2015).
9. Baker, A. E. Z., Lane, A., Angley, M. T. & Young, R. L. The relationship between Sensory processing patterns and behavioral responsiveness in autistic disorder: a pilot study. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 867–875 (2008).
10. Baquero- Montoya, C. et al. Severe ipsilateral musculoskeletal involvement in a Cornelia de Lange patient with a novel NIPBL mutation. *Eur. J. Med. Genet.* 57, 503–509 (2014).
11. Barboni, C. et al. A new report of Cornelia de Lange syndrome associated with split hand and feet. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 2953–2955 (2012).
12. Basile, E., Villa, L., Selicorni, A. & Molteni, M. The behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: a study of 56 individuals. *J. Intellect. Disabil. Res.* 51, 671–681 (2007).
13. Beck, B. & Fenger, K. Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 74, 765–769 (1985).
14. Berkson, G. & Tupa, M. Early development of stereotyped and self- injurious behaviors. *J. Early Interv.* 23, 1–19 (2000).
15. Berney, T., Ireland, M. & Burn, J. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch. Dis. Child.* 81, 333–336 (1999).

16. Bettini, L. R. et al. Cervical spine malformation in Cornelia de Lange syndrome: a report of three patients. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 1520–1524 (2014).
17. Bhuiyan, Z. A. et al. Genotype- phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. *J. Med. Genet.* 43, 568–575 (2006).
18. Bindels- de Heus, K. G., van Staa, A., van Vliet, I., Ewals, F. V. & Hilberink, S. R. Transferring young people with profound intellectual and multiple disabilities from pediatric to adult medical care: parents' experiences and recommendations. *Intellect. Dev. Disabil.* 51, 176–189 (2013).
19. Bogdashina, O. *Sensory perceptual issues in autism and Asperger syndrome: different sensory experiences – different perceptual worlds* 2nd edn, (Jessica Kingsley Publishers, London, 2016).
20. Bonora, E. et al. Mutations in RAD21 disrupt regulation of APOB in patients with chronic intestinal pseudo- obstruction. *Gastroenterology* 148, 771–782 (2015).
21. Borck, G. et al. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. *Hum. Mutat.* 28, 205–206 (2007).
22. Boyle, M. I., Jespersgaard, C., Nazaryan, L., Bisgaard, A. M. & Tümer, Z. A novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome – review of the literature. *Clin. Genet.* 91, 647–649 (2017).
23. Braddock, R. et al. Radiologic features in Brachmann de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 106–1013 (1993).

24. Brietzke, S. E. et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 151, 542–553 (2014).
25. Bull, M. J., Fitzgerald, J. F., Heifetz, S. A. & Brei, T. J. Gastrointestinal abnormalities: a significant cause of feeding difficulties and failure to thrive in Brachmannde Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1029–1034 (1993).
26. Cacioppo, C. N., Conway, L. J., Mehta, D., Krantz, I. D. & Noon, S. E. Attitudes about the use of internet support groups and the impact among parents of children with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 229–236 (2016).
27. Carrel, L. & Willard, H. F. X- Inactivation profile reveals extensive variability in X- linked gene expression in females. *Nature* 434, 400–404 (2005).
28. Casaccia, G., Seymandi, P. L., Odone, M. G. & Catalano, O. A. Caecal volvulus in Cornelia de Lange syndrome: is its prevention possible? *J. Paediatr. Child Health* 45, 391–396 (2009).
29. Cascio, C. J., Lorenzi, J. & Baranek, G. T. Self-reported pleasantness ratings and examiner- coded defensiveness in response to touch in children with ASD: effects of stimulus material and bodily location. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 1528–1537 (2016).
30. Cavalleri, V. et al. Thrombocytopenia and Cornelia de Lange syndrome: still an enigma? *Am. J. Med. Genet.* 170A, 130–134 (2016).

31. Cereda, A. et al. A new prognostic index of severity of intellectual disabilities in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 179–189 (2016).
32. Chen, Y. W., Hung, P. L., Wu, C. K. & Tseng, P. T. Severe complication of catatonia in a young patient with Hashimoto's encephalopathy comorbid with Cornelia de Lange syndrome. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 31, 60–61 (2015).
33. Chodirker, B. N. & Chudley, A. E. Male-to-male transmission of mild Brachmann- de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 52, 331–333 (1994).
34. Clark, D. M. et al. Prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 pregnancies. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1848–1856 (2012).
35. Clermidi, P., Abadie, V., Campeotto, F. & Irtan, S. Sigmoid volvulus: an underestimated cause of intestinal obstruction in Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr.* 167, 941–942 (2015).
36. Cochran, L., Moss, J., Nelson, L. & Oliver, C. Contrasting age related changes in autism spectrum disorder phenomenology in Cornelia de Lange, Fragile X, and Cri du Chat syndromes: results from a 2.5 year follow-up. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 169, 188–197 (2015).
37. Collis, L., Moss, J., Jutley, J., Cornish, K. & Oliver, C. Facial expression of affect in children with Cornelia de Lange syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 52, 207–215 (2008).

38. Crawford, H., Moss, J., McCleery, J. P., Anderson, G. M. & Oliver, C. Face scanning and spontaneous emotion preference in Cornelia de Lange syndrome and Rubinstein-Taybi syndrome. *J. Neurodev. Dis.* 7, 22 (2015).
39. Crawford, H., Waite, J. & Oliver, C. Diverse profiles of anxiety related disorders in fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi syndromes. *Autism Dev. Disord.* 47, 3728–3740 (2017).
40. Cunniff, C. et al. Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1018–1021 (1993).
41. Davies, H., Rennick, J. & Majnemer, A. Transition from pediatric to adult health care for young adults with neurological disorders: parental perspectives. *Can. J. Neurosci. Nurs.* 33, 32–39 (2011).
42. De Graaf, M. et al. Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 9, 366–370 (2017).
43. De Lange, C. Sur un type nouveau de degeneration (typus Amsterlodamensis). *Arch. Med. Enfants* 36, 713–719 (1933).
44. Deardorff, M. A. et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* 489, 313–317 (2012).
45. Deardorff, M. A. et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 485–494 (2007).

46. Deardorff, M. A. et al. RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 1014–1027 (2012).
47. Dempsey, M. A. et al. Molecular confirmation of nine cases of Cornelia de Lange syndrome diagnosed prenatally. *Prenat. Diagn.* 34, 163–167 (2014).
48. Dobson, S., Upadhyaya, S. & Stanley, B. Using an interdisciplinary approach to training to develop the quality of communication with adults with profound learning disabilities by care staff. *Int. J. Lang. Commun. Dis.* 37, 41–57 (2002).
49. Dubin, S. When the patient suffers: optimization of transitions between care facilities. *Geriatr. Nurs.* 28, 298–300 (2007).
50. Duvall, G. A. & Walden, D. T. Adenocarcinoma of the esophagus complicating Cornelia de Lange syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 22, 131–133 (1996).
51. Engel-Yeger, B., Hardal-Nasser, R. & Gal, E. Sensory processing dysfunctions as expressed among children with different severities of intellectual developmental disabilities. *Res. Dev. Disabil.* 32, 1770–1775 (2011).
52. Feingold, M. & Lin, A. E. Familial Brachmann-de Lange syndrome: further evidence for autosomal dominant inheritance and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1064–1067 (1993).
53. Feng, L., Zhou, D., Zhang, Z., Liu, Y. & Yang, Y. Exome sequencing identifies a de novo mutation in HDAC8 associated with Cornelia de Lange syndrome. *J. Hum. Genet.* 59, 536–539 (2014).

54. Fergelot, P. et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein- Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 170A, 3069–3082 (2016).
55. Fernandez, H. H., Friedman, J. H. & Famiglietti, E. V. Probable Cornelia de Lange syndrome with progressive Parkinsonism and dystonia. *Mov. Disord.* 15, 749–751 (2000).
56. Filippi, G. The de Lange syndrome. Report of 15 cases. *Clin. Genet.* 35, 343–363 (1989).
57. Fisher, K., Haagen, B. & Orkin, F. Acquiring medical services for individuals with mental retardation in community- based housing facilities. *Appl. Nurs. Res.* 18, 155–159 (2005).
58. Fitzgerald, R. C. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett’s oesophagus. *Gut* 63, 7–42 (2014).
59. Fraser, W. I. & Campbell, B. M. A study of six cases of De Lange Amsterdam dwarf syndrome with special attention to voice, speech, and language characteristics. *Dev. Med. Child Neurol.* 20, 189–198 (1978).
60. Gil- Rodríguez, M. C. et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome- overlapping phenotypes. *Hum. Mutat.* 36, 454–462 (2015).
61. Gillis, L. A. et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype- phenotype correlations. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 610–623 (2004).

62. Goldman, S. et al. Motor stereotypies in children with autism and other developmental disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 51, 30–38 (2008).
63. Goodban, M. T. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1059–1063 (1993).
64. Grados, M. A., Alvi, M. H. & Srivastava, S. Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry* 30, 92–96 (2017).
65. Halal, F. & Preus, M. The hand profile on de Lange syndrome: diagnostic criteria. *Am. J. Med. Genet.* 3, 317–323 (1979).
66. Hall, S. S., Arron, K., Sloneem, J. & Oliver, C. Health and sleep problems in Cornelia de Lange Syndrome: a case control study. *J. Intellect. Disabil. Res.* 52, 458–468 (2008).
67. Hamilton, J., Clement, W. A. & Kubba, H. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 78, 1548–1550 (2014).
68. Harakalova, M. et al. X- Exome sequencing identifies a HDAC8 variant in a large pedigree with X- linked intellectual disability, truncal obesity, gynaecomastia, hypogonadism and unusual face. *J. Med. Genet.* 49, 539–543 (2012).
69. Hassall, E. et al. Long- term maintenance treatment with omeprazole in children with healed erosive oesophagitis: a prospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35, 368–379 (2012).

70. Hassiotis, A. et al. Randomized, single-blind, controlled trial of a specialist behavior therapy team for challenging behavior in adults with intellectual disabilities. *Am. J. Psychiatry* 166, 1278–1285 (2009).
71. Hennekam, R. C. What to call a syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 143A, 1021–1024 (2007).
72. Hnisz, D. et al. Super- enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell* 155, 934–947 (2013).
73. Hosokawa, S. et al. Brachmann- de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. *Congenit. Anom. (Kyoto)* 50, 129–132 (2010).
74. Huisman, S. A. et al. Phenotypes and genotypes in 51 individuals with SMC1A variants. *Am. J. Med. Genet.* 173A, 2108–2125 (2017).
75. Huisman, S. A. et al. Self- injurious behavior. *Neurosci Biobehav. Rev.* 84, 483–491 (2018).
76. Huisman, S. A., Redeker, E. J. W., Maas, S. M., Mannens, M. M. & Hennekam, R. C. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J. Med. Genet.* 50, 339–344 (2013).
77. Husain, K., Fitzgerald, P. & Lau, G. Cecal volvulus in the Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 29, 1245–1247 (1994).
78. Hyman, P., Oliver, C. & Hall, S. Self- injurious behavior, self- restraint, and compulsive behaviors in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Ment. Retard.* 107, 146–154 (2002).

79. Izumi, K. et al. Germline gain- of-function mutations in *AFF4* cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat. Genet.* 47, 338–344 (2015).
80. Jackson, L., Kline, A. D., Barr, M. A. & Koch, S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am. J. Med. Genet.* 47, 940–946 (1993).
81. Janek, K. C. et al. Improvement in hearing loss over time in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 87, 203–207 (2016).
82. Jansen, S. et al. De novo loss- of-function mutations in X- linked *SMC1A* cause severe ID and therapy-resistant epilepsy in females: expanding the phenotypic spectrum. *Clin. Genet.* 90, 413–419 (2016).
83. January, K. et al. Benefits and limitations of a multidisciplinary approach to individualized management of Cornelia de Lange syndrome and related diagnoses. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 237–245 (2016).
84. Johnson, V. Executive function and decision making in Cornelia de Lange syndrome. PhD thesis, Univ. Birmingham (2015).
85. Joosten, A. V. & Bundy, A. C. Sensory processing and stereotypical and repetitive behaviour in children with autism and intellectual disability. *Aust. Occup. Ther. J.* 57, 366–372 (2010).
86. Jyonouchi, S., Orange, J., Sullivan, K. E., Krantz, I. & Deardorff, M. Immunologic features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatrics* 132, e484–e489 (2013).

87. Kagey, M. H. et al. Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture. *Nature* 467, 430–435 (2010).
88. Kaiser, F. J. et al. Loss- of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome- like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X- linked inheritance. *Hum. Mol. Genet.* 23, 2888–2900 (2014).
89. Kamada, K. & Barillà, D. Combing chromosomal DNA mediated by the SMC complex: structure and mechanisms. *Bioessays* 40, 17000166 (2018).
90. Kim, J., Kim, E. Y., Lee, J. S., Lee, W. S. & Kim, H. N. Temporal bone CT findings in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 569–573 (2008).
91. King, B. H. et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 583–590 (2009).
92. Kline, A. D. et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 145C, 248–260 (2007).
93. Kline, A. D., Barr, M. & Jackson, L. G. Growth manifestations in the Brachmann- de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1042–1049 (1993).
94. Kousseff, B. G., Thomson- Meares, J., Newkirk, P. & Root, A. W. Physical growth in Brachmann- de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1050–1052 (1993).

95. Krantz, I. D. et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped- B. *Nat. Genet.* 36, 631–635 (2004).
96. Lambert, M. P. et al. The incidence of thrombocytopenia in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 155A, 33–37 (2011).
97. Leekam, S., Prior, M. R. & Uljarevic, M. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of research in the last decade. *Psych. Bull.* 137, 562–593 (2011).
98. Lorusso, M. L. et al. Indicators of theory of mind in narrative production: a comparison between individuals with genetic syndromes and typically developing children. *Clin. Linguist. Phon.* 21, 37–53 (2007).
99. Luzzani, S., Macchini, F., Valade, A., Milani, D. & Selicorni, A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am. J. Med. Genet.* 119A, 283–287 (2003).
100. Macchini, F. et al. Barrett's esophagus and Cornelia de Lange syndrome. *Acta Paediatr.* 99, 1407–1410 (2010).
101. Macchini, F. et al. Coeliac disease and Cornelia de Lange syndrome: lack of association. *Acta Paediatr.* 96, 1518–1520 (2007).
102. Malviya, S., Voepel- Lewis, T., Burke, C., Merkel, S. & Tait, A. R. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr. Anaesth.* 16, 258–265 (2006).

103. Marchisio, P. et al. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 78, 1045–1048 (2014).
104. Marchisio, P. et al. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 146A, 426–432 (2008).
105. Mariani, M. et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: a report of 73 Italian patients. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 206–213 (2016).
106. Mazurek, M. O. et al. Anxiety, sensory overresponsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 41, 165–176 (2013).
107. McCracken, J. T. et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N. Engl. J. Med.* 347, 314–321 (2002).
108. McKay, M. J. et al. Sequence conservation of the rad21 *Schizosaccharomyces pombe* DNA double-strand break repair gene in human and mouse. *Genomics* 36, 305–315 (1996).
109. McKenney, R. R., Elder, F. F., Garcia, J. & Northrup, H. Brachmann- de Lange syndrome: autosomal dominant inheritance and male- to-male transmission. *Am. J. Med. Genet.* 66, 449–452 (1996).
110. McVary, K. T. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am. J. Manag. Care* 12, S122–S128 (2006).
111. McVary, K. T. et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 187, 358–359 (2012).

112. Mehta, D. et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 155–162 (2016).
113. Mende, R. H., Drake, D. P., Olomi, R. M. & Hamel, B. C. J. Cornelia de Lange syndrome: a newborn with imperforate anus and a NIPBL mutation. *Case Rep. Genet.* 2012, 247683 (2012).
114. Michaelis, C., Ciosk, R. & Nasmyth, K. Cohesins: chromosomal proteins that prevent premature separation of sister chromatids. *Cell* 91, 35–45 (1997).
115. Mikołajewska, E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome – review of the literature. *Adv. Clin. Exp. Med.* 22, 571–577 (2013).
116. Moretto, A. et al. Sedation and general anesthesia for patients with Cornelia De Lange syndrome: a case series. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 222–228 (2016).
117. Moss, J. et al. A comparative study of sociability and selective mutism in autism spectrum disorder, Angelman, Cornelia de Lange, Fragile X and Rubinstein-Taybi syndromes. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 121, 465–486 (2016).
118. Moss, J. et al. Prevalence of autism spectrum phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *Am. J. Ment. Retard.* 113, 278–291 (2008).
119. Moss, J. et al. Social behavior and characteristics of Autism Spectrum Disorder in Angelman, Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 118, 262–283 (2013).

120. Moss, J., Fitzpatrick, D., Welham, A., Penhalow, J. & Oliver, C. Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: behavioral characteristics and changes with age. *Am. J. Med. Genet.* 173A, 1566–1574 (2017).
121. Moss, J., Magiati, I., Howlin, P. & Oliver, C. Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 53, 883–891 (2012).
122. Moss, J., Oliver, C., Arron, K., Burbridge, C. & Berg, K. The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *J. Autism Dev. Disord* 39, 572–588 (2009).
123. Mouradian, W. E. The face of a child: children's oral health and dental education. *J. Dent. Educ.* 65, 821–831 (2001).
124. Mulder, P. A. et al. Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* 59, 361–366 (2017).
125. Mulder, P. A. et al. Development, behavior and autism in individuals with *SMC1A* variants. *J. Child Psychol. Psychiatry* (in the press).
126. Musio, A. et al. X-Linked Cornelia de Lange syndrome owing to *SMC1L1* mutations. *Nat. Genet.* 38, 528–530 (2006).
127. Mutlu, M., Dilber, B. & Aslan, Y. Cornelia de Lange syndrome associated with thoracic meningocele. *Clin. Dysmorphol.* 19, 161–163 (2010).
128. Nakanishi, M. et al. Investigation of autistic features among individuals with mild to moderate Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1841–1847 (2002).

129. Nallasamy, S. et al. Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome: a genotype-phenotype correlation study. *Arch. Ophthalmol.* 124, 552–557 (2006).
130. Nechay, A., Smulska, N. & Chepiga, L. Anoxic-epileptic seizures in Cornelia de Lange syndrome: case report of epileptic seizures induced by obstructive apnea. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 10, 142–144 (2006).
131. Nelson, L., Moss, J. & Oliver, C. A. Longitudinal follow up study of affect in children and adults with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 119, 235–252 (2014).
132. Nizon, M. et al. A series of 38 novel germline and somatic mutations of NIPBL in Cornelia de Lange syndrome. *Clin. Genet.* 89, 584–589 (2016).
133. Oliver, C. et al. Cornelia de Lange syndrome: extending the physical and psychological phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 152A, 1127–1135 (2010).
134. Oliver, C., Berg, K., Moss, J., Arron, K. & Burbidge, C. Delineation of behavioural phenotypes in genetic syndromes. Comparison of autism spectrum disorder, affect and hyperactivity. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 1019–1032 (2011).
135. Oliver, C., Sloneem, J., Hall, S. & Arron, K. Self-injurious behaviour in Cornelia de Lange syndrome: 1. Prevalence and phenomenology. *J. Intellect. Disabil. Res.* 53, 575–589 (2009).
136. Olley, G. et al. BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nat. Genet.* 50, 329–332 (2018).

137. Parenti, I. et al. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange- overlapping phenotype. *Clin. Genet.* 89, 74–81 (2016).
138. Parenti, I. et al. Expanding the clinical spectrum of the 'HDAC8-phenotyp È – implications for molecular diagnostics, counseling and risk prediction. *Clin. Genet.* 89, 564–573 (2016).
139. Pavlidis, E., Cantalupo, G., Bianchi, S., Piccolo, B. & Pisani, F. Epileptic features in Cornelia de Lange syndrome: case report and literature review. *Brain Dev.* 36, 837–843 (2014).
140. Porter, J., Ouvry, C., Morgan, M. & Downs, C. Interpreting the communication of people with profound and multiple learning difficulties. *Br. J. Learn. Disabil.* 29, 12–16 (2001).
141. Pulec, J. L. & Saadat, D. Multichannel cochlear implantation in a child with Brachmann- De Lange syndrome. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 641–643 (1995).
142. Quint, E. H. Menstrual and reproductive issues in adolescents with physical and developmental disabilities. *Obstetr. Gynecol.* 124, 367–375 (2014).
143. Rajan, R. et al. Insomnia in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76, 972–975 (2012).
144. Ratajska, M. et al. Cornelia de Lange syndrome case due to genomic rearrangements including NIPBL. *Eur. J. Med. Genet.* 53, 378–382 (2010).

145. Reid, D., Moss, J., Nelson, L., Groves, L. & Oliver, C. Executive functioning in Cornelia de Lange syndrome: domain asynchrony and age related performance. *J. Neurodev. Dis.* 9, 29 (2017).
146. Richards, C., Groves, L., Jones, C., Moss, J. & Oliver, C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2, 909–916 (2015).
147. Richards, C., Moss, J., O'Farrell, L., Kaur, G. & Oliver, C. Social anxiety in Cornelia de Lange syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 1155–1162 (2009).
148. Romano, C. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 65, 242–264 (2017).
149. Ronski, M. et al. Randomized comparison of augmented and nonaugmented language interventions for toddlers with developmental delays and their parents. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 53, 350–364 (2010).
150. Roposch, A. et al. Orthopaedic manifestations of Brachmann- de Lange syndrome: a report of 34 patients. *J. Pediatr. Orthop. B* 13, 118–122 (2004).
151. Rosenfeld, R. M. et al. Clinical practice guidelines (update): adult sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 152, S1–S39 (2015).

152. Roshan Lal, T. R. et al. Cornelia de Lange syndrome: correlation of brain MRI findings with behavioral assessment. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 190–197 (2016).
153. Russo, S. et al. Intragenic and large NIPBL rearrangements revealed by MLPA in Cornelia de Lange patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 20, 734–741 (2012).
154. Ruzbarsky, J. J., Scher, D. & Dodwell, E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 40–46 (2016).
155. Sakai, Y., Watanabe, T. & Kaga, K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 66, 63–69 (2002).
156. Santen, G. W. et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype- phenotype study in 63 patients. *Hum. Mutat.* 34, 1519–1528 (2013).
157. Sarimski, K. Analysis of intentional communication in severely handicapped children with Cornelia de Lange syndrome. *J. Commun. Disord.* 35, 483–500 (2002).
158. Sarimski, K. Communication, social-emotional development and parenting stress in Corneliade-Lange syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 41, 70–75 (1997).
159. Sasaki, T., Kaga, K., Ohira, Y., Ogawa, Y. & Fukushima, Y. Temporal bone and brain stem istopathological findings in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 36, 195–204 (1996).

160. Sataloff, R. T., Spiegel, J. R., Hawkshaw, M., Epstein, J. M. & Jackson, L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116, 1044–1046 (1990).
161. Saunier, C. et al. Expanding the phenotype associated with NAA10-related N-terminal acetylation deficiency *Hum. Mutat.* 37, 755–764 (2016).
162. Scarpelli, A. C. et al. Cornelia De Lange syndrome: a case report of a Brazilian boy. *Cleft Palate Craniofac. J.* 48, 490–493 (2011).
163. Schrier, S. A. et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 155A, 3007–3024 (2011).
164. Selicorni, A. et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin. Genet.* 72, 98–108 (2007).
165. Slavin, T. P. et al. Germline mosaicism in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1481–1485 (2012).
166. Snell, M. E. et al. Twenty years of communication intervention research with individuals who have severe intellectual and developmental disabilities. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 115, 364–380 (2010).
167. Sommer, A. Occurrence of the Sandifer complex in the Bachmann- de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1026–1028 (1993).
168. Sousa, S. B. & Hennekam, R. C. Phenotype and genotype in Nicolaides- Baraitser syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 166, 302–314 (2014).

169. Srivastava, S. et al. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 1400–1410 (2014).
170. Stavinoha, R. C. et al. Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 75, 215–218 (2011).
171. Stein, G. L. & Kerwin, J. Disability perspectives on health care planning and decision-making. *J. Palliat.Med.* 13, 1059–1064 (2010).
172. Stevic, M., Milojevic, I., Bokun, Z. & Simic, D. Unpredictable drug reaction in a child with Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Clin. Pharm.* 37, 1–3 (2015).
173. Symonds, J. D. et al. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia* 58, 565–575 (2017).
174. Toker, A. S., Ay, S., Yeler, H. & Sezgin, I. Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. *Yonsei Med. J.* 50, 289–292 (2009).
175. Tonkin, E. T., Wang, T. J., Lisgo, S., Bamshad, M. J. & Strachan, T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped- B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat. Genet.* 36, 636–641 (2004).
176. Torres, M. D., Calvo, E., Fernandez Espla, F. & Gilsanz, F. Anesthetic management of an adult patient with Cornelia de Lange syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 76, 229–231 (2010).

177. Tychsen, L., Faron, N. & Hoekel, J. Phakic intraocular collamer lens (visian ICL) implantation for correction of myopia in spectacle-averse special needs children. *Am. J. Ophthalmol.* 175, 77–86 (2017).
178. Van den Berg, D. L. C. et al. Nipbl interacts with Zfp609 and the integrator complex to regulate cortical neuron migration. *Neuron* 93, 348–361 (2017).
179. Verpoorten, R. A. W. Communicatie met verstandelijk gehandicapte autisten: een multi-dimensioneel communicatiemodel. *Ned. T. Zorg Verstand. Gehand.* 22, 106–120 (1996).
180. Verrotti, A. et al. Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series. *Seizure* 22, 356–359 (2013).
181. Vuilleumier, N. et al. Neuropathological analysis of an adult case of the Cornelia de Lange syndrome. *Acta Neuropathol.* 104, 327–332 (2002).
182. Watrin, E., Kaiser, F. J. & Wendt, K. S. Gene regulation and chromatin organization: relevance of cohesion mutations to human disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 37, 59–66 (2016).
183. Weichert, J., Schröer, A., Beyer, D. A., Gilles-Keasbach, G. & Stefanova, I. Cornelia de Lange syndrome: antenatal diagnosis in two consecutive pregnancies due to rare gonadal mosaicism of NIPBL gene mutation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 24, 978–982 (2011).
184. Whitehead, M. T., Nagaraj, U. D. & Pearl, P. L. Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr. Radiol.* 45, 1198–1205 (2015).

185. Wick, M. R., Simmons, P. S., Ludwig, J. & Kleinberg, F. Duodenal obstruction, annual pancreas, and horseshoe kidney in an infant with Cornelia de Lange syndrome. *Minn. Med.* 65, 539–541 (1982).
186. Wierzba, J., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Beldzińska-Brudło, J., Potaz', P. & Banach, P. Challenges of caring for a patient with a rare disease – as demonstrated by Cornelia de Lange Syndrome. *Dev. Period Med.* 19, 511–515 (2015).
187. Wilkinson, K. M. & Hennig, S. The state of research and practice in augmentative and alternative communication for children with developmental/ intellectual disabilities. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 13, 58–69 (2007).
188. Woods, S. A. et al. Exome sequencing identifies a novel EP300 frame shift mutation in a patient with features that overlap Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 251–258 (2014).
189. World Health Organization. *WHO Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention* (WHO, 2013).
190. World Health Organization. *WHO position paper on mammography screening* (WHO, 2014).
191. Wulffaert, J. et al. Simultaneous analysis of the behavioral phenotype, physical factors, and parenting stress in people with Cornelia de Lange syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 53, 604–619 (2009).
192. Wygnanski-Jaffe, T. et al. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *J. AAPOS* 9, 407–415 (2005).

193. Yan, J. et al. Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 140A, 1531–1541 (2006).
194. Yuan, B. et al. Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. *J. Clin. Invest.* 125, 636–651 (2015).
195. Zambrelli, E. et al. Sleep disorders in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 214–221 (2016).

Sitografia

Human Phenotype ontology browser:

<http://compbio.charite.de/hpoweb/showterm?id=HP:0000118>

The World Federation of CdLS Support Groups:

<http://www.cdlsworld.org>

Online mendelian Inheritance in man (omIm):

<https://www.omim.org/>

Riferimenti degli autori

Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement_ Nat Rev Genet. 2018 Oct;19(10):649-666

Antonie D. Kline^{1,34}, Joanna F. Moss^{2,34}, Angelo Selicorini^{3,34}, Anne-Marie Bisgaard⁴, Matthew A. Deardorff⁵, Peter M. Gillett⁶, Stacey L. Ishman⁷, Lynne M. Kerr⁸, Alex V. Levin⁹, Paul A. Mulder¹⁰, Feliciano J. Ramos¹¹, Jolanta Wierzba¹², Paola Francesca Ajmone¹³, David Axtell¹⁴, Natalie Blagowidow¹⁵, Anna Cereda¹⁶, Antonella Costantino¹³, Valerie Cormier-Daire¹⁷, David FitzPatrick¹⁸, Marco Grados¹⁹, Laura Groves², Whitney Guthrie²⁰, Sylvia Huisman²¹, Frank J. Kaiser²², Gerritjan Koekkoek²³, Mary Levis²⁴, Milena Mariani²⁵, Joseph P. McCleery²⁰, Leonie A. Menke²¹, Amy Metrena²⁶, Julia O'Connor²⁷, Chris Oliver², Juan Pie¹¹, Sigrid Piening¹⁰, Carol J. Potter²⁸, Ana L. Quaglio²⁹, Egbert Redeker³⁰, David Richman³¹, Claudia Rigamonti¹³, Angell Shi³², Zeynep Tümer⁴, Ingrid D.C. Van Balkom^{10,33} and Raoul C. Hennekam²¹

1. Harvey Institute of Human Genetics, Greater Baltimore Medical Centre, Baltimore, MD, USA.
2. Cerebra Centre for Neurodevelopmental Disorders, School of Psychology, University of Birmingham, Birmingham, UK.
3. Department of Paediatrics, Presidio S. Femro, ASST Lariana, Como, Italy.

4. Kennedy Centre, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Rigshospitalet, Glostrup, Denmark.
5. Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, and Department of Pediatrics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA.
6. GI Department, Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, Scotland, UK.
7. Departments of Otolaryngology and Pulmonary Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA.
8. Division of Pediatric Neurology, Department of Paediatrics, University of Utah Medical Centre, Salt Lake City, UT, USA.
9. Paediatric Ophthalmology and Ocular Genetics, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA.
10. JONX Department of Youth Mental Health and Autism, Lentis Psychiatric Institute, Groningen, Netherlands.
11. Unit of Clinical Genetics, Paediatrics, University Clinic Hospital 'Lozano Blesa' CIBERERGC02 and ISS- Aragón, Department of Pharmacology- Physiology and Paediatrics, School of Medicine, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain.
12. Department of Paediatrics, Haematology and Oncology, Department of General Nursery, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland.
13. Child and Adolescent Neuropsychiatric Unit, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy.
14. CdLS Foundation UK and Ireland, The Tower, North Stifford, Grays, Essex, UK.
15. Harvey Institute of Human Genetics, Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, MD, USA.
16. Department of Paediatrics, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy.
17. Department of Genetics, INSERM UMR1163, Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker- Enfants Malades, Paris, France.
18. Human Genetics Unit, Medical and Developmental Genetics, University of Edinburgh Western General Hospital, Edinburgh, Scotland, UK.

19. Division of Child and Adolescent Psychiatry, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.
20. Centre for Autism Research, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA.
21. Department of Paediatrics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands.
22. Section for Functional Genetics, Institute for Human Genetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany.
23. CdLS World Federation's, Hertogenbosch, Netherlands.
24. Wicomico County Board of Education, Salisbury, MD, USA.
25. Clinical Paediatric Genetics Unit, Paediatrics Clinics, MBBM Foundation, S. Gerardo Hospital, Monza, Italy.
26. Danbury Public Schools, Danbury, CT, USA.
27. Kennedy Krieger Institute, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA.
28. Department of Gastroenterology, Nationwide Children's, Columbus, OH, USA.
29. Genética Médica, Hospital del Este, Eva Perón, Tucumán, Argentina.
30. Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands.
31. Department of Educational Psychology and Leadership, Texas Tech University, Lubbock, TX, USA.
32. The Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA.
33. Rob Giel Research Centre, Department of Psychiatry, University Medical Centre Groningen, Groningen, Netherlands.
34. These authors contributed equally: Antonie D. Kline, Joanna F. Moss and Angelo Selicorni.

Per l'edizione italiana:

Autori: Milena Mariani, Anna Cereda, Paola Ajmone, Claudia Rigamonti, Maria Antonella Costantino, Angelo Selicorni

