

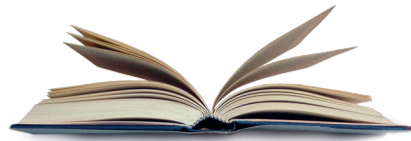
MALATTIE RARE, MALATTIE GENETICHE E DISTRETTO ORO-CRANIO-FACCIALE

Rare Diseases, Genetic Diseases
and Oro-Cranio-Facial Area as its Domain

a cura di Aldo Meozzi



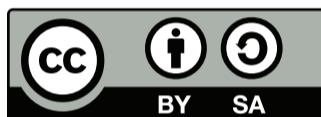
Edizioni ETS



www.edizioniets.com

Questa edizione elettronica in PDF è scaricabile gratuitamente a partire dalla pagina:

<http://www.edizioniets.com/Scheda.asp?N=9788846737052>



Quest'opera è distribuita sotto licenza Creative Commons - Attribuzione - Condividi allo stesso modo - 3.0.
L'opera può essere riprodotta, distribuita, diffusa, esposta, rappresentata, comunicata in pubblico, modificata e riadattata purché se ne attribuisca la paternità e si distribuisca la nuova opera con licenza identica o equivalente, secondo quanto specificato alla pagina <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.it>

Immagine in copertina: Piero Bernardini, olio su tela, 2002

EDIZIONI ETS
Piazza Carrara, 16-19, I-56126 Pisa

info@edizioniets.com
www.edizioniets.com

Distribuzione PDE, Via Tevere 54,
I-50019 Sesto Fiorentino [Firenze]

Indice Generale

Dediche – Ringraziamenti	3
Parte Prima – Generale	6
Le malattie rare – Fabrizio Bianchi, Domenica Taruscio	6
Presentazione e piano dell'opera – Aldo Meozzi	9
La nostra classificazione – Aldo Meozzi	13
Aspetti genetici dei difetti congeniti e delle malformazioni orocraniofacciali – Enrico Tarantino, Aldo Meozzi	20
La genetica in medicina: oggi e domani – Maurizio Genuardi	26
Epigenetica e malformazioni oro-cranio-facciali – Lucia Migliore, Fabio Coppedé	36
La genetica delle schisi oro-facciali semplici e sindromiche – Elisa Calzolari, Michele Rubini	44
Sviluppo embriologico e accrescimento normale e patologico del distretto oro-cranio-facciale – Carmen Mortellaro	49
La diagnosi prenatale genetica: presente e futuro – Simona Rossi, Paolo Simi	70
La diagnosi prenatale ecografica – Mario Lituania, Ubaldo Passamonti, Giovanni Centini, Gabriele Centini, Lucia Rosignoli	75
Il percorso diagnostico nelle sindromi malformative – Enrico Tarantino	142
Il percorso assistenziale e terapeutico – Aldo Meozzi	145
Parte Seconda – Specialistica	151
Sindromi malformative cranio-encefalo-facciali. Terminologia, aspetti nosologici, classificativi, genetici e clinici – Aldo Meozzi	151
Craniosinostosi e craniofaciostenosi. Aspetti clinici, genetici e molecolari – Caterina Congregati, Benedetta Toschi	155
Le craniostenosi. Inquadramento, diagnosi e trattamento – L. Genitori, M. Scagnet, F. Mussa, R. Mura, B. Spacca, L. Sardo, P.A. Donati	164
Le sinostosi cranio-facciali sindromiche, craniofaciosinostostosi, craniofaciostenosi Alberto Bozzetti, Fabio Mazzoleni, Francesco Riva, Maria Costanza Meazzini	181
Principi di trattamento ortodontico delle craniofaciostenosi – Maria Costanza Meazzini	191
Le sindromi del I e II arco branchiale – Marilena Anghinoni, Enrico Sesenna	203
Le paralisi facciali congenite e la sindrome di Moebius – Bernardo Bianchi, Andrea Ferri, Enrico Sesenna	216
La sindrome di Di George, Velocardiofacciale o di Shprintzen – M.L. Anghinoni, A.S. Magri, E. Sesenna	221
La sequenza di Pierre Robin – M.L. Anghinoni, A.S. Magri, E. Sesenna	225
Chirurgia ortognatica delle deformità dento-facciali. Inquadramento, diagnosi e trattamento integrato ortodontico-chirurgico Carmen Mortellaro	231

Le schisi oro-facciali. Schisi labiali e palatine. Inquadramento, classificazione, diagnosi, linee guida assistenziali Aldo Meozzi, Enrico Tarantino	245
Il trattamento ortodontico nella labiopalatoschisi – Alberto Di Blasio	252
Labiopalatoschisi. Il trattamento chirurgico – Alessandro Massei, Lorenzo Calì Cassi	258
Patologia ereditaria del distretto orale, del parodonto e dei denti Aldo Meozzi, Claudio Lanteri, Donato De Angelis, Roberto Servetto, Carmen Mortellaro	266
La patologia malformativa orocraniofacciale da cause cromosomiche. La sindrome di Down Aldo Meozzi, Enrico Tarantino, Maria Rita Giuca	293
Anomalie e malformazioni orocraniofacciali nelle malattie metaboliche Orazio Gabrielli, Anna Ficcadenti, Lucia Santoro, Giovanni Valentino Coppa	298
Parte Terza – Testo Atlante	314
Introduzione	314
Elenco delle schede trattate	314
Schede	315
Appendici	357
1. Malattie rare e disabilità – Riferimenti normativi	357
1.1. Legge 5 febbraio 1992 n. 104	357
1.2. Decreto ministeriale Ministero della Sanità 18 maggio 2001 n. 279	371
1.3. Linee guida di pratica clinica e di standard di assistenza e cura per bambini affetti da Labio-Palatoschisi... Presidenza Consiglio dei Ministri – Rep. 274 del 20 Dicembre 2007 – Allegato A	388
1.4. Bozza di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 - Ministero della Salute	400
2. Displasie ectodermiche associate ed anomalie dei denti	433
3. I farmaci teratogeni	436
4. Commissione malattie rare SIP/SIMGePeD Progetto di assistenza integrata ospedale-territorio ai bambini con malattie rare ad alta complessità	440
Bibliografia Generale	444

DEDICHE

Questo libro è dedicato a Carl J. Witkop Jr. e a Robert J. Gorlin, pionieri e fondatori della “Oral Facial Genetics”, incomparabili conoscitori dei difetti ereditari del complesso cranio facciale, del distretto orale e dei denti. La mole e la qualità dei loro contributi scientifici è stata un fattore determinante per i grandi progressi delle attuali conoscenze della patologia malformativa ereditaria del distretto oro-cranio-facciale.¹

RINGRAZIAMENTI

Il libro è stato realizzato col patrocinio della Fondazione Toscana Gabriele Monasterio per la ricerca medica e di sanità pubblica, CNR-Regione Toscana, nell’ambito delle proprie attività, su incarico della Regione Toscana di gestione del Registro Toscano Malattie Rare e del Registro Toscano Malformazioni Congenite.

Un sentito ringraziamento va a tutti gli Autori che, con entusiasmo ed in modo del tutto disinteressato, hanno aderito al progetto editoriale, collaborando alla stesura del testo, dando ciascuno al proprio contributo il giusto “taglio”, combinando sinteticità e chiarezza, rigosità scientifica e comprensibilità, consentendo in tal modo anche al lettore non specializzato, un più facile accesso a questo complesso settore della patologia.

Si ringrazia in modo particolare il Dr. Fabrizio Bianchi, Dirigente di ricerca, Responsabile del Modulo di Epidemiologia Ambientale IFC-CNR, Responsabile per la Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, del Registro Toscano Malattie Rare e del Registro Toscano Malformazioni Congenite, per il sostegno ed il prezioso e fattivo contributo che ha reso possibile la realizzazione del Progetto Editoriale, con l’obiettivo di promuovere la cultura delle Malattie Rare mediante la formazione e la informazione degli operatori sanitari, innanzitutto quelli addetti al Percorso Nascita, che per primi si cimentano col difficile compito della diagnosi rara. Tali operatori sanitari debbono adempiere per primi al ruolo di sostegno e di indirizzo della famiglia nel difficile percorso che l’attende, mediante l’idonea informazione sulla storia naturale della malattia, il rischio di ricorrenza, le problematiche mediche e chirurgiche che più frequentemente si presenteranno, l’esistenza o meno di cure mediche e chirurgiche per il tipo di malattia diagnosticata, i Centri Medici e Chirurgici di Riferimento per il più idoneo trattamento, l’indicazione degli strumenti di informazione a disposizione delle famiglie e dei Pazienti per un costante aggiornamento su quello che in Italia e nel mondo si sta facendo nel campo della ricerca in questo settore della patologia.

¹ Carl J. Witkop, Jr. (1920-1993): In Memoriam (Burton L. Shapiro and Jarda Cervenka-Am. J. Hum. Genet.53:528-529,1993; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682367/--1k> – Robert J. Gorlin, 1923-2006: Evolution of His Phenotype. M.Michael Cohen-Am. J. Hum. Genet. 2007 April; 80(4):585-587.

Figli...

*ì I figli non sono tuoi,
sono figli e le figlie della vita stessa,
tu li metti al mondo, ma non li crei!
Sono vicini a te, ma non sono cosa tua.
Puoi dar loro tutto il tuo amore, ma non le tue idee,
perché essi hanno le proprie idee.
Tu puoi dar dimora al loro corpo non alla loro anima,
perché la loro anima abita nella casa dell'avvenire
dove a te non è dato di entrare neppure in sogno.
Puoi cercare di somigliare a loro
ma non volere che essi somiglino a te
perché la vita non ritorna indietro
e non si ferma a ieri.
Tu sei l'arco che lancia i figli verso il domani...*

Kahlil Gibran Kahlil ("Il Profeta")



Fig. 1: Pablo Picasso: la famiglia, madre e figlio



Fig. 2: Pablo Picasso: due fratelli

“I bambini disabili nascono due volte: la prima li vede impreparati al mondo, la seconda è una rinascita affidata all'amore e all'intelligenza degli altri. Ma questa rinascita esige anche negli altri un cambiamento integrale nei confronti dell'handicap: un limite fisico o mentale che, direttamente o indirettamente, prima o poi, ci coinvolge tutti. E che, in un'epoca dove si esalta la sfida fine a se stessa come superamento del limite, impone la sfida più importante, che è la consapevolezza e l'accettazione del limite”

“ Il vero tema del mio libro è la disabilità del padre, che impiega quindici anni per capire ed amare il figlio. La madre, grazie ad una generosità più istintiva, lo accetta subito. Ma il padre, con i suoi ideali di efficienza e di prestazione, deve compiere un lungo percorso attraverso la stupidità umana”.

Giuseppe Pontiggia, scrittore e padre di un figlio disabile, a proposito del suo libro **“Nati due volte” Mondadori, 2000.**

Craniofacial Area as Crossroad

“Genetics and **Craniofacial Area** as its Domain” (Stricker M)



At the crossroads of oral facial genetics (Markovic MD)¹

“...The enormous progress made in human molecular genetics during the past three decades, especially in mapping and determining the structures of human genome, will have remarkable impact on medical genetics and many other areas of medicine in the future. At the present time, we know that many diseases of contemporary man, such as mental illness, diabetes, and cardiac problems have an important genetic component. It also seems probable that some forms of cancer are caused by changes in the human genome. Recent developments in human molecular genetics will also be of great importance in furthering our understanding of the growth and development of the craniofacial system, both normal and abnormal. They may well also throw light on the aetiology of many congenital anomalies and malocclusions in this region. Indeed, the pace of new genetic discoveries has highlighted the deficiencies which still exist so far as our knowledge of orthodontics is concerned.

Within the dental profession, is the orthodontists who daily are privileged to meet the multivarious craniofacial traits which are either wholly or, in part, genetically determined. It is they who are now at the crossroads of oral facial genetics and who have the opportunity to explore the avenues where most exciting and productive developments are likely to be found. If they do not use the opportunities now open to them, it is their patients who will suffer in long term”

¹ The Sheldon Friel Memorial Lecture 1991 – Markovic M.D. “At the crossroads of oral facial genetics” Eur J Orth 14:469-481, 1992

Parte Prima

LE MALATTIE RARE

Fabrizio Bianchi, Domenica Taruscio

Le malattie rare sono numerose patologie, fra loro molto diverse, accumulate oltre che dalla rarità anche dall'essere spesso gravi, croniche ed evolutive; molte di esse hanno un forte impatto negativo sull'aspettativa e sulla qualità di vita dei pazienti, con gravi ripercussioni sui nuclei familiari sia sotto il profilo psico-sociale che socioeconomico. Non tutte le malattie rare hanno cause genetiche anche se queste ne rappresentano la stragrande maggioranza; molte hanno cause multifattoriali (es. malattie autoimmuni), altre infettive (AIDS, lebbra).

Il termine raro significa bassa incidenza o prevalenza in una data popolazione. Malattie rare in una popolazione possono non esserlo in un'altra; malattie un tempo frequenti possono divenire rare e viceversa. Alcune malattie sono da considerare evenienze eccezionali. La definizione di una soglia di frequenza al di sotto della quale la malattia è considerata rara è arbitraria. In Europa il limite è stato definito un caso di malattia ogni duemila soggetti sani.

La maggior parte delle malattie genetiche attualmente note (6.000-7.000) sono da ritenersi rare, cioè con una frequenza uguale o inferiore a 0,5 casi per mille (0,5‰).

Molte malattie rare presentano, in varia combinazione, deficit mentali, sensoriali, motori, malformazioni e dismorfismi a carico di vari organi ed apparati. Per molte di queste forme è stata notata l'associazione non casuale di alcuni segni clinici caratterizzati da una maggior frequenza, in modo da configurare sindromi specifiche. Una branca particolare della diagnostica, denominata sindromologia clinica si avvale di database che facilitano l'iter diagnostico (POSSUM, London Dysmorphology Database, GENUS online, Orpha.net etc.).

È soprattutto l'impatto umano, medico, sociale ed economico a caratterizzare queste malattie: i pazienti e le loro famiglie incontrano difficoltà nel percorso verso la diagnosi, nell'individuare centri di expertise e professionisti competenti, nell'ottenere informazioni aggiornate, corrette e validate sulla malattia e sulle ricerche scientifiche in corso, inclusi eventuali trial clinici.

Negli ultimi anni, parallelamente ai progressi scientifici in vari settori della medicina che hanno portato all'introduzione di nuovi test diagnostici laboratoristici e strumentali, nuovi farmaci (es. terapie enzimatiche sostitutive) e nuove strategie riabilitative e terapeutiche, per queste patologie c'è stato un cambiamento significativo sia a livello sociale che degli Organi Sanitari e di governo.

Sono state intraprese numerose iniziative dagli Stati Uniti all'Europa, dall'Australia al Giappone ecc. che hanno cambiato lo scenario della ricerca scientifica e della sanità pubblica, sia all'interno di molti Paesi che a livello internazionale.

I ricercatori hanno realizzato numerose reti collaborative per condividere le risorse e i risultati delle ricerche. Sono state create banche dati accessibili gratuitamente da parte dei ricercatori e dei pazienti e familiari. Sono stati realizzati registri e osservatori epidemiologici, identificati numerosi centri di expertise per la diagnosi e la terapia. Infine, è assolutamente da segnalare il ruolo cruciale svolto dalle numerose Associazioni di familiari e volontari nel favorire e promuovere la sensibilizzazione, l'informazione, la ricerca ed il progresso delle pratiche assistenziali.

Sul portale del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/cnrm) c'è l'elenco completo delle Associazioni presenti sul territorio nazionale, con gli indirizzi e i numeri telefonici per facilitare i contatti e lo scambio di informazioni.

Inoltre, elenco delle Associazioni è registrato in ogni Regione Italiana e molte di queste hanno un proprio sito web.

Informazioni essenziali su una specifica malattia possono essere reperite in prima istanza nel database Orphanet che contiene informazioni su oltre 3600 patologie (www.orpha.net) ed accessibile gratuitamente. Tale banca dati, nata in Francia, è stata dapprima estesa a sette paesi europei (Austria, Belgio, Germania, Italia, Spagna, Portogallo, Svizzera) e successivamente agli altri 20 paesi europei, grazie anche a finanziamenti europei giunti mediante progetti e azioni concertate.

POLITICHE SANITARIE E RIFERIMENTI NORMATIVI NEL CAMPO DELLE MALATTIE RARE

Per ottenere concreti progressi scientifici nel campo delle malattie rare è molto importante giungere al coordinamento europeo ed internazionale di iniziative finalizzate ad incentivare la ricerca scientifica, a migliorare le strategie di sanità pubblica, a promuovere le collaborazioni e a dare massima diffusione delle conoscenze e della informazione.

Gli Stati Uniti d'America hanno istituito nel 1993 l'Office for Rare Diseases (ORD) all'interno del National Institute of Health, ed è stato ufficializzato con legge nel 2002 (Atto Malattie Rare). In tale legge sono formulati vari obiettivi relativi a programmi finanziari per l'istituzione di network per la ricerca e la formazione dei ricercatori; per l'istituzione di un centro per le malattie rare non ancora identificate; la formulazione di un programma di conferenze scientifiche e workshop regionali per la assistenza delle associazioni dei pazienti; la istituzione di un centro di informazione e ricerca per la malattie rare (database on line e sito dell'ORD (<http://rarediseases.info.nih.gov/>)).

Fin dal 1999, per espressa volontà del Presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, il Database PubMed (www.pubmed.gov) è stato messo a disposizione gratuita "on line" per gli studiosi e per tutti i cittadini interessati.

Il Parlamento ed il Consiglio d'Europa hanno varato un primo programma di Sanità Pubblica per gli anni 1996-2002 con un finanziamento destinato a 8 programmi di azione, tra cui uno destinato alle malattie rare (1999-2003). Grazie a questa iniziativa, la Commissione europea ha finanziato numerosi progetti sulle malattie rare, incluso il mantenimento e l'estensione di Orphanet. Nel settembre 2002 è stato adottato un secondo programma di azione comunitaria per la sanità pubblica, della durata di sei anni (dal 2003 al 2008). Oltre alla formulazione di vari obiettivi generali, mediante tale programma si promuove "il collegamento e consolidamento reciproco di attività varie fra cui network, risposte coordinate, condivisione delle esperienze, formazione e diffusione delle informazioni e delle conoscenze nonché il collegamento con altri programmi ed azioni comunitarie per un approccio integrato".

Nell'aprile 2005 è stato adottato il terzo programma comunitario di Sanità Pubblica per il periodo 2007-2013. In questo programma le malattie rare sono considerate principalmente nell'ambito della informazione sanitaria, della prevenzione primaria e secondaria (screening e diagnosi precoce) e degli studi epidemiologici (registri ecc.).

Nel gennaio 2004 la Direzione Generale per la Salute Pubblica della Commissione Europea ha istituito la Rare Disease Task Force (RDTF) come organo di consulenza ed assistenza della Direzione Generale della Commissione Europea per la prevenzione, diagnosi e cura delle malattie rare in Europa. La RDTF era costituita da 36 membri, inclusi esperti a livello europeo ed internazionale e rappresentanti dei pazienti. La RDTF era articolata nei tre seguenti gruppi di lavoro i) centri europei di riferimento; ii) Indicatori; classificazione e codifica delle malattie rare.

Nel 2009 il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare (European Union Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD) è stato formalmente istituito con Decisione della Commissione europea n. 2009/872/EC. EUCERD sostituisce la Rare Diseases Task Force e ha l'obiettivo di coadiuvare la Commissione europea per l'elaborazione e l'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle

malattie rare, in collaborazione e consultazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e di azione di sanità pubblica e altri soggetti interessati che operano nel settore. Ulteriori informazioni sui compiti specifici di questo Comitato sono disponibili all'indirizzo web <http://www.eucerd.eu>

LA NORMATIVA ITALIANA

La normativa italiana è costituita fundamentalmente dal Decreto Ministeriale (D.M.) n.279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" G.U. n.160 del 12-07-2001 – Supplemento Ordinario n.180/L.

Mediante questo DM viene istituita la Rete Nazionale per la prevenzione e sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare; la rete è costituita da Presidi appositamente individuati dalle Regioni; il DM istituisce all'Istituto Superiore di Sanità il Registro Nazionale Malattie Rare al fine di consentire la programmazione nazionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse (art. 3).

Il DM 279/2001 riporta l'elenco di malattie rare (singole malattie e gruppi di esse) per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria (allegato 1) (art. 4). Fa parte dell'allegato 1 un elenco alfabetico delle malattie rare esenti, comprensivo dei sinonimi e del codice di esenzione. Nei vari articoli del D.M vengono descritti il percorso dell'assistito, dal sospetto diagnostico fino al riconoscimento del diritto all'esenzione (art. 5), la modalità di erogazione delle prestazioni (art. 6) e la modalità di prescrizione delle prestazioni (art. 7). Infine, viene contemplato l'aggiornamento dei contenuti del regolamento, con cadenza almeno triennale (art. 8). Nell'Allegato n. 2 del D.M. sono riportate le "Modifiche all'Allegato 1 del "Regolamento di individuazione delle malattie croniche e invalidanti" ai sensi dell'art.5, comma 1, lettera a) del Decreto Legislativo 29 aprile 1998 N.124.

L'Accordo del 2002 tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome "sui criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri interregionali di riferimento delle malattie rare" rappresenta il primo passo per l'attuazione del DM 279/2001 attraverso il coordinamento delle competenze centrali e regionali in materia di servizi sanitari. Nel concordare sulla necessità di dare attuazione a tale decreto e di garantire coordinamento e operatività ai Presidi individuati dalle Regioni e ai percorsi diagnostico-terapeutici secondo principi di equità, efficacia ed efficienza nell'assistenza ai cittadini, è istituito il Gruppo tecnico interregionale permanente. Al Gruppo tecnico interregionale permanente vengono attribuiti compiti di coordinamento, collegamento, individuazione di strumenti operativi utili per l'opera-

tività della rete dei presidi, per la diffusione di percorsi diagnostico-terapeutici e per la sorveglianza epidemiologica.

Nel 2007 viene siglato un secondo accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome “sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull’attivazione dei Registri regionali e/o interregionali delle malattie rare”, nel ribadire che la rete nazionale per le prestazioni sanitarie per le MR è costituita dalle reti regionali di presidi individuati dalle singole Regioni o attraverso specifici accordi tra Amministrazioni regionali/provinciali, definisce competenze e funzioni dei Centri di Coordinamento regionali/interregionali, in particolare riguardanti la gestione dei Registri regionali/interregionali, il coordinamento dei presidi della rete per la diagnosi, terapia e assistenza alle persone con malattie rare, la consulenza e il supporto ai medici del SSN, l’informazione ai cittadini e il collegamento con le Associazioni di pazienti e familiari. Con questo Accordo viene definito un set di dati che deve essere raccolto da tutte le Regioni e inviato all’ISS e viene anche assunto l’impegno ad attivare i registri regionali entro il 31 marzo 2008 e a garantirne il collegamento con l’RNMR. Si prevede infine che i dati raccolti siano oggetto di rapporti annuali e di valutazione dell’attività svolta per il miglioramento dell’organizzazione della rete, anche in relazione alle prestazioni sanitarie per le patologie rare a bassa prevalenza (<1 per milione).

Il 27 settembre 2008 viene pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Decreto Ministeriale “Individuazione dei Centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza” (G.U. Serie Generale n. 227) che individua in via transitoria, nell’attesa che si attivino pienamente i Registri regionali e si acquisiscano sufficienti dati sulla prevalenza delle malattie rare, come previsto dall’Accordo fra Governo, Regioni e Province autonome del 2007, i Centri interregionali di riferimento per le malattie rare a bassa prevalenza (<1 per milione).

Nell’ultimo decennio il Ministero della Salute e le Regioni/Province Autonome italiane hanno disposto Piani Sanitari Nazionali (sin dal Piano Sanitario Nazionale 1999-2000), Regionali/provinciali e/o altri atti di Consiglio o Giunte Regionali/provinciali nell’ambito delle malattie rare, costruendo un articolato contesto normativo e amministrativo – che viene a definire gli ambiti di azione e intervento delle singole Amministrazioni nei campi della prevenzione, diagnosi, trattamento, assistenza, formazione e ricerca per le malattie rare.

Infine, nel 2008 viene istituito il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) all’Istituto Superiore di Sanità con la missione di svolgere attività di ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza delle stesse (Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 luglio 2008).

Il CNMR è la sede dell’RNMR (art. 3, D.M. 279/2001) che promuove e realizza le attività operative finalizzate al suo sviluppo, in

collaborazione con i registri regionali ed interregionali e con varie iniziative internazionali; inoltre svolge numerose attività di ricerca e di sanità pubblica sulle malattie rare e i farmaci orfani, sia a livello nazionale che internazionale; fornisce informazioni aggiornate e validate a pazienti, operatori e cittadini mediante il Telefono Verde Malattie Rare; organizza Corsi, Workshop e Congressi; è membro attivo di EUCERD; collabora con le Associazioni dei Pazienti, fornendo loro supporto tecnico-scientifico e specifiche iniziative formative. Le principali attività del CNMR sono illustrate sul portale www.iss.it/cnmr.

Nella Regione Toscana la registrazione di casi di MR ha avuto inizio nel 2005. Il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR) è stato istituito nel 2008, in ottemperanza alla Legge Regionale 10 novembre 2008, n. 60 (Modifiche alla legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40 “Disciplina del servizio sanitario regionale”). “Art. 20 ter - Istituzione di registri di rilevante interesse sanitario”.

Le attività del Registro sono supportate da una convenzione con la Fondazione “Gabriele Monasterio” CNR-Regione Toscana (DD 5009/2008) a cui sono affidati compiti di coordinamento scientifico e di gestione operativa.

Il RTMR copre la popolazione della Regione Toscana e include anche i casi di MR di pazienti residenti presso altre regioni e diagnosticati presso i Presidi della Regione Toscana.

Oltre a tutte le patologie del DM 279/2001, sono rilevate 107 nuove patologie esenti solo per i pazienti residenti nella Regione Toscana (DGR 90/2009) e 24 patologie extra DM, presenti a scopo di censimento epidemiologico.

Il RTMR include anche le malformazioni congenite rare rilevate in qualsiasi momento della vita, mentre il Registro Toscano dei Difetti Congeniti (RTDC) registra dal 1985 tutte le malformazioni congenite, rare e non rare, rilevate al momento dell’interruzione di gravidanza, alla nascita o nel primo anno di vita.

PRESENTAZIONE – PIANO DELL'OPERA

Aldo Meozzi

Nel campo delle scienze biomediche soprattutto la genetica medica e la biologia molecolare hanno conseguito negli ultimi decenni i progressi più straordinari. Il "Progetto Genoma", formulato negli anni novanta, è in avanzato stato di perfezionamento e, con esso, la definizione a livello molecolare della componente ereditaria di molte malattie dell'uomo. La mappatura dei geni sui cromosomi e la loro "clonazione" ha portato al riconoscimento della natura genetica di molte malattie rare e delle loro caratteristiche specifiche.

Le tecniche di biologia molecolare oggi disponibili, assieme alle sempre più perfezionate indagini strumentali (ecografia, TAC, RMN etc) e di laboratorio consentono diagnosi sempre più tempestive e accurate di numerose malattie genetiche, anche in epoca prenatale, in modo da permettere, in casi sempre più numerosi, una prevenzione primaria (consiglio genetico) o secondaria (aborto terapeutico).

Una diagnosi certa e precoce consente, oltre ad una più generale pianificazione riproduttiva in ambito familiare, la progettazione ed attuazione del più idoneo piano terapeutico ed assistenziale, spesso multidisciplinare, poiché le malattie genetiche interessano sovente più organi ed apparati e quindi le competenze di numerosi specialisti.

Le strategie assistenziali e terapeutiche sono molto progredite negli ultimi tempi. Per molte malattie sono stati messi a punto specifici protocolli terapeutici interdisciplinari in cui è previsto, fin dal momento della diagnosi, ruolo e "timing" di ogni specifico intervento specialistico. Classici esempi sono i protocolli terapeutici e di assistenza interdisciplinare formulati per molte sindromi plurimalformative, le dismorfosi craniofacciali, le schisi orofacciali, alcune anomalie ereditarie orodentali (displasie ectodermiche ed agenesie dentali multiple).

In seguito al grande progresso conoscitivo, anche nello specifico distretto cranio-facciale ed oro-dentale, si è verificato un progressivo e sempre più preciso riconoscimento dell'importante ruolo giocato dai fattori genetici nello sviluppo normale e patologico delle strutture di tale area. La patologia craniofacciale è sempre di più indagata nel suo determinismo morfogenetico embriofetale e nei suoi aspetti etiopatogenetici. Sono sempre più chiari gli intimi meccanismi determinanti gli eventi patologici che coinvolgono l'area delle più nobili strutture e funzioni dell'uomo: il cervello, il volto, le funzioni mentali, neurosensoriali (vista, udito, linguaggio, etc.).

Nella nostra rassegna l'attenzione relativa alle sindromi malformative rare viene circoscritta al distretto craniomaxillofacciale ed oro dentale; a quel distretto cioè in cui le manifestazioni dismorfiche

e difetti congeniti, a carattere prevalentemente ereditario, coinvolgono, quanto a diagnosi e trattamento, le competenze specifiche di una molteplicità di operatori sanitari e specialisti di varie discipline: ostetrici, ecografisti, genetisti, neonatologi, pediatri, otoiatri, oculisti, radiologi, ortopedici, neurochirurghi, chirurghi maxillo-facciali, chirurghi plastici, dentisti, ortodontisti, neuropsichiatri, psichiatri, psicologi, foniatri, logopedisti, specialisti della riabilitazione etc.

Il distretto oro-facciale rappresenta in maniera singolare il luogo o "crocevia" dove si incontrano gli interessi e le competenze di una molteplicità di professionisti che debbono collaborare fra loro in un team multidisciplinare fortemente integrato, secondo un protocollo che preveda i tempi ed i modi di una razionale collaborazione; dall'epoca neonatale o dal momento della diagnosi, per lunghi periodi, fino al raggiungimento dell'età adulta; in taluni casi per tutta la vita. Molte malattie hanno infatti carattere di cronicità, comportano vari gradi di disabilità, ed una elevata complessità assistenziale e terapeutica.

La maggior parte dei difetti congeniti e malformazioni interessanti il distretto craniofacciale e orodentale sono di rara occorrenza; per tali motivi, in passato, molte forme erano considerate malattie "orfane" di interesse scientifico e clinico oltretutto di terapie specifiche.

Tuttavia i recenti progressi delle nostre conoscenze scientifiche, diagnostiche e terapeutico assistenziali, oltre alle numerose iniziative organizzative, economiche e normative, a livello nazionale, europeo ed internazionale relative alle malattie rare, ci hanno convinto della opportunità di procedere ad una "rivisitazione" di tale patologia, riferendo i nuovi risultati della ricerca, le nuove acquisizioni scientifiche in campo genetico e biomolecolare, le nuove possibilità diagnostiche disponibili, gli attuali orientamenti sul versante terapeutico-assistenziale, i provvedimenti normativi ed economici in campo nazionale ed internazionale, i nuovi strumenti on-line per l'aggiornamento.

Nei trattati classici della letteratura, cui rimandiamo per l'approfondimento specifico, le malformazioni congenite sono trattate in modo sistematico, non tralasciando alcun quadro morboso, ancorché di eccezionale occorrenza, talora rappresentato solo da pochi casi familiari.

I trattati classici hanno tuttavia il difetto del rapido invecchiamento; ciò rende indispensabile il ricorso a più agili e facili strumenti per l'aggiornamento scientifico.

Il criterio seguito nella nostra rassegna ha carattere eminentemente pratico. Abbiamo innanzitutto circoscritto la nostra attenzione solamente alle anomalie e malformazioni interessanti in modo significativo il distretto craniofacciale ed oro dentale, trascurando quelle molto rare o caratterizzate da notevole gravità e da mortalità precoce (prenatale, neonatale, nel primo anno o nelle prime epoche di vita).

Per ogni quadro morboso trattato abbiamo consultato le più note ed importanti Banche Dati, attualmente disponibili in versione "on line", molte delle quali utilizzabili gratuitamente da parte dei ricercatori e professionisti sanitari, ma anche, in versione idonea, da parte di soggetti non professionali.

Particolare attenzione viene rivolta alle citazioni dei maggiori Databa-

se, Motori di Ricerca, Enciclopedie "On-line" e ad ogni altra fonte utile per consentire il più rapido aggiornamento ed approfondimento relativo ad ogni quadro morboso di interesse, in modo da facilitare una maggior rapidità di acquisizione delle conoscenze relative ad ogni aspetto della malattia, per integrare le specifiche e settoriali conoscenze specialistiche che, per la rarità della casistica e il rapido invecchiamento dei trattati classici, non sempre risultano essere complete, esaustive e soprattutto aggiornate.

PIANO DELL'OPERA

Nella prima parte (Parte Generale) dopo aver ricordato sinteticamente le conoscenze classiche relative alla embriologia del distretto craniofaciale e al suo sviluppo e crescita, gli aspetti genetici delle malformazioni, vengono descritte le caratteristiche specifiche dell'approccio diagnostico ai difetti congeniti, e le caratteristiche della sindromologia clinica. Vengono poi discusse le problematiche generali ed organizzative del percorso assistenziale e le attuali possibilità dell'intervento terapeutico.

La seconda parte (Parte Specialistica) è riservata alla specifica e più approfondita trattazione di alcuni importanti capitoli delle sindromi malformative orocraniofacciali, di particolare interesse per la loro frequenza e/o complessità, per le innovazioni recenti nel campo della diagnosi, assistenza e trattamento. In particolare sono trattate:

- Le dismorfosi craniofacciali
- Le craniosinostosi o craniostenosi
- Le craniofaciostenosi
- Le patologie malformative maxillo-mandibolari –Trattamento ortodontico e chirurgia ortognatica
- Le sindromi degli archi branchiali
- Le schisi orofacciali
- La patologia ereditaria del distretto orale, del parodonto e dei denti
- Anomalie e malformazioni oro-cranio-facciali nelle sindromi cromosomiche
- Anomalie e malformazioni oro-cranio-facciali nelle malattie lisosomiali da accumulo.

Nella terza parte (Testo-Atlante) viene fatto riferimento al nostro elenco classificativo delle dismorfosi craniofacciali e dei difetti ereditari del distretto orale, del parodonto e dei denti. Tale classificazione, derivata da quella classica di Cohen per le dismorfosi cranio-maxillo-facciali e da quella di Witkop Jr per le anomalie ereditarie della bocca e dei denti è stata opportunamente semplificata e modificata per maggiore praticità espositiva. In essa sono riportati i quadri morbosi di maggior rilevanza, molti dei quali vengono successivamente descritti nella raccolta di schede nosologiche. In ciascuna scheda sono riferiti i dati essenziali relativi agli aspetti clinici, e con particolare evidenza i segni e sintomi in ambito cranio-maxillo-facciale ed orodentale; i dati aggiornati rela-

tivi alla eziologia, diagnosi, terapia e prevenzione. Per ciascuna scheda sono riportati i riferimenti bibliografici essenziali, con illustrazioni e foto originali. Di ogni documentazione casistica ed iconografica è ricordata la fonte e i dati essenziali relativi al caso illustrato.

Ci auguriamo che il testo incontri l'interesse degli operatori sanitari e degli specialisti coinvolti nella diagnosi e cura della patologia trattata. Ogni pubblicazione sulle malattie rare dovrebbe essere portata alla conoscenza della più vasta gamma di sanitari, a cominciare dai professionisti addetti alle cure primarie (Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera scelta, Neuropsichiatri infantili), primi attori di ogni intervento sanitario e "*trait d'union*" indispensabile tra il Paziente e gli specialisti dei Centri di Riferimento competenti per la diagnosi e trattamento della specifica patologia .

Il target elettivo, ma non esclusivo, della pubblicazione è costituito dal personale sanitario dei punti nascita: ostetrici-ecografisti e genetisti (diagnosi prenatale), neonatologi, pediatri. Tuttavia, anche gli altri specialisti coinvolti possono trarre utili spunti di aggiornamento relativi alle discipline complementari alla materia di specifica competenza.

Saremmo molto lieti di poter ricevere correzioni, precisazioni, suggerimenti; eventuali richieste di collaborazioni e/o segnalazioni di casi clinici, nell'intento di rendere il testo uno strumento di informazione e formazione sempre più aggiornato.

Ci auguriamo che il testo possa divenire uno strumento "aperto" di collaborazione interdisciplinare, occasione di dialogo per una migliore circolazione delle conoscenze fra tutti gli operatori professionali coinvolti e fra questi ed i pazienti e le loro famiglie.

BIBLIOGRAFIA GENERALE E SPECIALE¹

Per la redazione del testo abbiamo consultato i testi classici della genetica medica, della genetica clinica e i più noti testi sulle anomalie congenite e sindromi malformative.

Per la patologia distrettuale della testa e del collo il riferimento classico è rappresentato dal testo di Gorlin RJ, Cohen MMJr, Levin LS, che ancor oggi resta il testo fondamentale della rassegna sistematica sull'argomento.

Per la patologia ereditaria delle strutture orali e dei denti, soprattutto ai fini classificativi, ci siamo riferiti ai fondamentali contributi di Witkop CJ Jr. in vari testi e rassegne.

Per gli aspetti terapeutici chirurgici abbiamo fatto riferimento ai testi classici di Stricker M e coll., di Bell WH, ed al trattato di Mc Carty JG e coll., oltreché a più recenti testi di tecnica chirurgica.

¹ Per la Bibliografia Generale vedi il capitolo relativo.

Riferimenti bibliografici specifici sono annotati in calce ad ogni capitolo specialistico redatto da esperti della materia, e/o in calce alla scheda dei quadri morbosi illustrati nel testo-atlante(schede).

MOTORI DI RICERCA - BANCHE DATI – ENCICLOPEDIA ON-LINE

Riportiamo di seguito l'elenco dei principali Motori di Ricerca, delle Banche Dati, Enciclopedie on-line, attualmente più utilizzati, con i relativi indirizzi Internet.

Riferiamo brevemente le caratteristiche principali di alcuni di essi:

Orphanet – (www.orpha.net) Il portale europeo delle malattie rare e dei farmaci orfani.

Orphanet è un portale per informazioni sulle malattie rare e i farmaci orfani che ha per scopo il miglioramento della diagnosi, la presa in carico ed il trattamento delle malattie rare. Il portale fornisce informazioni attendibili ed aggiornate che si adattano ai bisogni dei pazienti e loro famiglie, utili per medici e ricercatori, organizzazioni sanitarie e industrie farmaceutiche,

- Associazioni, operatori della salute, amministratori, industriali manager e politici della sanità.

Il Progetto Orphanet è stato ideato da Ségolène Aymé nel gennaio 1997 per iniziativa dell'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) e della DGS (Direction Générale de la Santé) del Ministero della Salute in Francia.

Il Database on-line è stato reso disponibile al pubblico fin dal 1 gennaio 1998.

I servizi attualmente forniti da Orphanet sono:

- Enciclopedia delle malattie rare

Serie di articoli sintetici sulle malattie rare, scritti dai migliori esperti europei in lingua inglese, visionati da un Comitato Editoriale Internazionale, prima della pubblicazione on-line. Gli articoli sono tradotti in riassunto e resi disponibili nelle sei lingue del portale (inglese, francese, spagnolo, portoghese, tedesco, italiano).

- Annuario dei servizi

Fornisce informazioni sui Centri di consulenza specialistica, laboratori diagnostici, progetti di ricerca, registri, associazioni dei malati, farmaci “orfani” utili alla cura delle malattie rare ed una serie di indirizzi di potenziale interesse estesi a tutto il mondo.

- Il *servizio di ricerca della diagnosi “per segni”*

Consente l'assistenza alla formulazione della diagnosi presuntiva mediante la valorizzazione di segni e sintomi “maggiori” e “minori”, selezionati con opportuni criteri, onde fornire al clinico e al ricercatore una lista di diagnosi presuntive da vagliare successivamente.

- Il *Database dei farmaci “orfani”* con elencazione di quelli in commercio in Europa, USA, Giappone e Australia.

I partenariati di Orphanet

- EuroGentest – rete finanziata dalla Commissione Europea per il controllo di qualità dei laboratori che effettuano test genetici

- Eurordis – raggruppamento di associazioni di malati a livello europeo
- Eurocat – rete europea dei registri delle malformazioni congenite
- Clinigene – rete finanziata dalla Commissione Europea per la raccolta delle informazioni sui test clinici e le ricerche in corso relative alle malattie rare
- UniprotKB – Database di riferimento internazionale sulle proteine
- Genatlas – Database internazionale sui geni umani

Alcuni Database sopra citati sono interfacciati con Orphanet in modo da consentire scambi immediati di informazioni.

Orphanet ha stabilito numerose convenzioni a livello nazionale. In data novembre 2009, 38 paesi partecipano al Progetto Orphanet.

Ricordiamo che dal 18 marzo 2009 è stata costituita tra Orphanet e OMS una alleanza per la realizzazione di un progetto di classificazione internazionale delle malattie rare.

Orphanet Italia (www.orphanet-italia.it)

Orphanet Italia è stata avviata da un Comitato Italiano di Orphanet nel 2001 mediante la costituzione di un Comitato Scientifico Nazionale di esperti, ciascuno dei quali particolarmente versato in un settore specialistico, responsabile di un elenco di malattie rare. Orphanet Italia ha acquisito il Censimento dei laboratori di diagnosi citogenetica e molecolare, e dei centri clinici di consulenza diagnostica, effettuato nel 2000 da parte della Società Italiana di Genetica Umana. I dati di tale Censimento sono continuamente aggiornati. Molti di questi dati sono oggi disponibili direttamente nel sito dove sono anche riportati i progetti di ricerca in corso e le informazioni riguardo le associazioni dei pazienti affetti da malattie rare. Il Progetto Orphanet Italia è stato realizzato anche grazie alla collaborazione del Ministero della salute, Telethon, e delle Società Scientifiche.

Medline PubMed

Banca dati mondiale delle pubblicazioni biomediche coi riferimenti bibliografici, gli estratti e spesso testi originali e completi degli articoli scientifici riportati.

OMIM – On-line Mendelian Inheritance in Man

(www.ncbi.nih.gov/Omim)

Il catalogo on-line di V.A. McKusick delle malattie ereditarie, da sempre testo indispensabile e fonte preziosa di consultazione per specialisti e ricercatori. Tale banca dati è considerata la “Bibbia dei genetisti”

GeneClinics – (www.geneclinics.org)

Manuale di genetica medica sempre aggiornato secondo un progetto della Università di Washington e dello NIH.

GeneTests – (www.genetests.org)

Bancadati di informazioni di genetica medica per operatori sanitari e ricercatori della University of Washington, Seattle, USA.

International Craniofacial Institute, USA – (www.craniofacial.net)**NORD** – (www.rarediseases.org)

Catalogo delle malattie rare della National Organisation for Rare Disorders. La consultazione della banca dati completa è a pagamento.

Office of Rare Diseases, NIH - (<http://cancer.net.nci.nih.gov/ord/>)

Informazioni sulle malattie rare e le ricerche cliniche in corso

Office of Orphan Products Development

(www.fda.gov/orphan/index.htm)

Informazioni sui farmaci orfani della Food and Drugs Administration.

Istituto Superiore di Sanità: Centro Nazionale Malattie Rare

(<http://www.iss.it/cnmr>)

Il Centro Nazionale Malattie Rare, costituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (Responsabile: Dr.ssa Domenica Taruscio), è il centro di coordinamento Nazionale per le Malattie Rare. Presso tale Istituto hanno sede il Registro Nazionale Farmaci Orfani, il Registro Nazionale Malattie Rare, i Registri Malformazioni congenite.

L'Istituto si occupa delle Malattie Rare esentate in Italia dal pagamento di contributi, della ricerca scientifica finalizzata a prevenzione, sorveglianza, diagnosi e trattamento. A cura di tale Istituto vengono elaborate le Linee Guida per le malattie rare.

GENUS. The yellow pages project for genetic disorders²

Guida rivolta ai medici, una vera e propria enciclopedia delle malattie genetiche per reperire notizie bibliografiche sulle malattie genetiche conosciute fino ad oggi. Di tale banca dati esiste il progetto di una versione cartacea in 12 volumi, con allegati CD-ROM, relativi ad altrettante branche specialistiche. Si tratta di un database strutturato che contiene 6170 malattie genetiche, 17.000 riferimenti bibliografici, le diagnosi differenziali e per ciascuna malattia una media di 14 segni di riconoscimento.

GENUSonline

La versione online del database Genus consente, a chi sottoscrive il servizio, tre modalità di ricerca:

- 1- Per nome della patologia (mediamente ogni patologia ha tra 2 e 3 sinonimi)
- 2- Per segni. In questo caso la ricerca si svolge in due passaggi. Il primo passaggio consiste nell'individuare i segni che il clinico ha riscontrato sul paziente. Mediante l'uso di singoli termini-

chiave avviene la selezione tra i circa 7.000 segni utilizzati nelle schede dei disordini. Naturalmente maggiore è il numero dei segni individuati e caricati, più specifica sarà la ricerca che rappresenta il secondo passo del processo.

- 3- La terza forma di ricerca è una variante della seconda raccogliendo i segni per apparato. Risulta più semplice della seconda e può essere utilizzata in combinazione con essa per costruire la chiave di ricerca da utilizzare. In esito alla ricerca l'utente riceve l'elenco delle patologie compatibili. Per ciascuna di esse ha a disposizione due tipi di link: il primo, cliccando sul nome della patologia aiuta soprattutto nella diagnostica differenziale; il secondo conduce direttamente al sito Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Ogni voce di Genus riporta riferimenti bibliografici essenziali.

Telethon-Infomagene – (www.telethon.it)**Ambulatorio.com** – (www.ambulatorio.com)

Portale italiano che mette a disposizione una serie di servizi continuamente aggiornati, tra i quali

- approfondimenti dedicati al medico nell'area Sintomi e Malattie
- biblioteca internazionale
- rassegna stampa di tutte le testate giornalistiche italiane
- incontro con lo specialista.

National Guideline Clearinghouse, USA

Istituzione Sanitaria Pubblica che si occupa della compilazione delle linee guida per una migliore pratica sanitaria; le linee guida sono indirizzate ai professionisti della salute.

Associazioni di Pazienti:

- USA
 - **FACES, National Craniofacial Association** (www.faces-cranio.org) ad accesso libero, diretta al pubblico, fornisce informazioni aggiuntive sulla malattia
 - **National Organization for Rare Disorders**
- ITALIA
 - **Associazione Rete Malattie Rare** – (www.retemalattierare.it)
 - **UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare**, Onlus

Istituzioni Internazionali:

- USA
 - **Organizzazione Mondiale della Sanità** – (www.who.org)
 - **CDC – Center for Disease Control and Prevention** (www.cdc.gov)
- ITALIA
 - **Ministero della Salute** – (www.sanita.it)
 - **Istituto Superiore di Sanità** – (www.iss.it)

² Tale sito, come il successivo GENUSonline, attualmente non risulta più disponibile nella rete (2012).

ANOMALIE E MALFORMAZIONI DEL DISTRETTO CRANIO-MAXILLO-FACCIALE ED ORO-DENTALE

LA NOSTRA CLASSIFICAZIONE

Aldo Meozzi

INTRODUZIONE

La nostra classificazione non ha pretese di rigosità scientifica: essa viene proposta solo come utile cornice di riferimento alla quale riferirsi per la descrizione dei quadri morbosi trattati; tuttavia, non è arbitraria poiché è derivata da una combinazione e semplificazione di quelle classiche della letteratura, con riferimento soprattutto a quella di Cohen e coll., per le dismorfosi cranio-facciali¹, e a quella di Witkop e coll., per le malattie ereditarie dei denti e delle strutture orali.² In essa sono elencati e descritti i quadri morbosi di maggior interesse per le discipline che si occupano della patologia malformativa del distretto cranio-maxillo-facciale ed oro-dentale.

La classificazione proposta da Van der Meulen nel 1983, adottata nel classico testo di Stricker e coll. è fondata su base patogenetica e patomorfogenica; essa include un elemento cronologico e topografico. L'elemento cronologico tiene conto dei vari stadi di sviluppo nei quali il disturbo può verificarsi e del particolare meccanismo teratogeno coinvolto. L'elemento topografico si riferisce anche ai vari siti anatomici ed alle aree che possono essere affette. Tale complessa classificazione è elaborata sulla base di osservazioni cliniche di una casistica di pazienti affetti da dismorfosi craniofacciali, osservati negli Ospedali Universitari di Grenoble, Nancy, Milano, Rotterdam.³

Per le anomalie e malformazioni orocraniofacciali presenti in modo significativo in alcuni gruppi di displasie osteoscheletriche e del tessuto connettivo abbiamo tenuto conto della recente revisione (2010) della International Skeletal Dysplasia Society formulata da clinici e studiosi di biologia scheletrica. In essa sono comprese 456 forme morbose, raggruppate in 40 gruppi sulla base di criteri biomolecolari, biochimici e/o radiografici e clinici.⁴

Noi abbiamo preferito riferirci anziché ad un tipo di classificazione basata su concetti rigorosamente scientifici, ma molto complessa, a quelle proposte da Cohen e coll. e da Witkop più semplici e pratiche ai fini di una rassegna basata soprattutto su criteri clinici.

Il criterio da noi seguito per la classificazione degli argomenti trattati e per la loro esposizione è innanzitutto quello topografico (patologia del distretto oro-facciale) ed eziologico, da cause prevalentemente genetiche, la maggior parte, e da cause ambientali (teratogeni) in percentuale minore. Il "focus" della nostra rassegna è molto ben definito dalla frase: "*Genetics and Craniofacial Area as its Domain*" (Stricker e coll.).

Successivamente abbiamo selezionato, fra le numerose anomalie e sindromi, quelle in cui la patologia del distretto cranio-maxillo-facciale ed oro-dentale si presenta con caratteristiche di particolare rilevanza, omettendo i quadri che coinvolgono solo in grado minore o minimale tale distretto, quelli molto rari e/o caratterizzati da precoce mortalità, di difficile o dubbio inquadramento nosografico e/o diagnostico; privilegiando invece le forme di meno rara occorrenza, o per le quali importanti progressi si siano verificati nel versante nosologico, diagnostico o terapeutico-assistenziale.

Focalizzato, secondo i criteri sopra enunciati, il nostro campo di interesse, abbiamo successivamente effettuata una ulteriore suddivisione dei quadri morbosi in gruppi e sottogruppi, privilegiando criteri eminentemente clinici, per riunire in modo logico ed utile, ai fini descrittivi, una congerie molto numerosa, eterogenea e complessa di condizioni morbose.

Il criterio eziologico ha consentito di operare una prima suddivisione dei quadri morbosi in tre principali raggruppamenti:

A- Anomalie e malformazioni orocraniofacciali nelle sindromi cromosomiche

B- Anomalie e malformazioni orocraniofacciali nelle sindromi genetiche

C- Anomalie e malformazioni orocraniofacciali da agenti teratogeni

¹ Cohen MM Jr., Fraser FC, Gorlin RJ: Craniofacial Disorders in Emery AEH, Rimoin DL (eds), Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York 1990.

² Witkop C Jr.: Hereditary Defects of Teeth and Oral Structures in Jackson LG, Schimke RN (eds): Clinical Genetics, John Wiley & Sons, Inc. New York- Chichester-Brisbane, Toronto, 1979.

³ Van der Meulen J, Mazzola R, Stricker M, Raphael B: Classification of Craniofacial Malformations, in Stricker et Al., Craniofacial Malformations, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1990.

⁴ Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M,

Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Silience D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A – Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet Part A 2011;155:943-968

A- ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI NELLE SINDROMI CROMOSOMICHE

- Sindromi da alterazioni degli autosomi
- Sindromi da alterazioni degli eterocromosomi o cromosomi del sesso

B- ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI NELLE SINDROMI GENETICHE

Sono incluse in questo raggruppamento le malattie genetiche che possono essere trasmesse secondo modalità di vario tipo:

- eredità mendeliana di tipo monogenico: autosomica dominante (AD), autosomica recessiva (AR), legata al sesso (XL);
- eredità non mendeliana: espansione di nucleotidi, disomia uniparentale, imprinting genomico, mitocondriale;
- eredità di tipo poligenico e/o multifattoriale.

Per la numerosità dei quadri morbosi inclusi in questo gruppo abbiamo adottato ulteriori criteri classificativi per operare una distinzione in sottogruppi di patologie per quanto possibile fra loro correlabili, in quanto caratterizzate da uno o più importanti sintomi in comune o da uno stesso meccanismo patogenetico (es. anomalie di sviluppo del I° e II° arco branchiale; schisi oro-facciali etc.), oppure per analoghe problematiche sotto il profilo diagnostico, clinico, del trattamento terapeutico specialistico o degli aspetti assistenziali.

I criteri classificativi adottati sono pertanto multipli e combinati fra loro allo scopo di una maggior comodità espositiva⁵.

Nella categoria delle sindromi genetiche (Gruppo B) abbiamo distinto i seguenti sottogruppi:

B.1- OLOPROSENCEFALIE

(“DISPLASIE” CEREBRO-CRANICHE, “DISPLASIE” CEREBRO-FACCIALI DI VAN DER MEULEN E COLL.)

In tale gruppo sono rappresentate gravi patologie coinvolgenti il sistema nervoso centrale (anomalie di sviluppo e segmentazione del prosencefalo embrionale con o senza coinvolgimento degli abbozzi oculari) associate a vari gradi di coinvolgimento dello sviluppo facciale. Ne derivano severi quadri dismorfici cranio-encefalo-facciali ed importanti compromissioni neurologiche e psichiche. Appartiene a questo gruppo la oloprosencefalia, ciclopia, etmocefalia, cebocefalia, l'agenesia della premaxilla, la displasia

⁵ Molte anomalie o sindromi sono ripetute in più di un gruppo della nostra classificazione, poiché ne condividono le caratteristiche principali. Molte sindromi malfformative sono infatti contraddistinte da molteplicità di segni e sintomi principali che caratterizzano il quadro nosologico (sindromi plurimalfformative). Di alcune forme morbose di maggior interesse viene fornita una descrizione sintetica nella terza parte (Testo-Atlante) sotto forma di schede corredate da iconografia originale.

fronto-nasale, la sindrome cranio-fronto-nasale, la schisi mediana della faccia con o senza encefalocele.

B.2- CRANIOSINOSTOSI E CRANIOFACIOSTENOSI (“DISPLASIE” CRANIO-FACCIALI)

In tale gruppo non sono comprese anomalie primitive di sviluppo dell'encefalo e dell'occhio. Ne fanno parte le craniosinostosi semplici e complesse, primitive e secondarie (trigonocefalia, brachiocefalia, scafocefalia, plagiocefalia anteriore e posteriore, oxicefalia) e le craniosinostosi sindromiche o craniofaciostenosi (di Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen, Pfeiffer, etc.).

B.3- SINDROMI DEGLI ARCHI BRANCHIALI

Sono comprese in tale gruppo la sindrome di Goldenhar e la sindrome di Treacher Collins, correlate ad anomalo sviluppo delle strutture derivate dal I° e II° arco branchiale. Viene inoltre descritta la sindrome di George/velocardiofacciale/ di Shprintzen (CATCH22) correlata a problematiche di anomalo sviluppo degli archi e tasche branchiali (IV tasca branchiale). Vengono ricordate in tale capitolo anche le paralisi congenite del nervo facciale e la sindrome di Moebius, anche se gli studi più recenti hanno meglio chiarito l'etiopatogenesi e quindi la nosologia di quest'ultima sindrome, molto più complessa rispetto a quanto ritenuto in passato.

B.4- SCHISI ORO-FACCIALI

Sono incluse in questo gruppo le labio/palatoschisi semplici, di più comune occorrenza⁶, a loro volta suddivise in schisi del palato primario o preincisivo, schisi del labbro-alveolo-palato secondario o retroincisivo, schisi del palato secondario e le schisi orofacciali rare e sindromiche. Di queste ultime riferiamo alcune classificazioni della letteratura basate su criteri embriologici e topografici ed altre di particolare interesse dal punto di vista terapeutico-chirurgico (Tessier e coll.). In questo capitolo viene anche riportato un elenco di sindromi in cui le schisi oro-facciali appaiono con particolare frequenza (del 100% nella sindrome di Roberts, e nella sindrome oro-cranio-digitale; dell'80% nella sindrome EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting sindrome), nella displasia ectodermica di Rapp-Hodgkin), o in altre sindromi con frequenza minore ma pur sempre significativa (dal 20 al 40%).

⁶ Le LPS semplici, di comune occorrenza non sono malattie rare; nella popolazione caucasica hanno infatti una incidenza di circa un caso su mille nascite. Vengono tuttavia trattate per l'importanza dell'argomento, per la rilevante componente genetica che agisce nel loro determinismo e perché le LPS compaiono in numerose sindromi malfformative (LPS sindromiche o rare).

B.5- PATOLOGIA EREDITARIA DEL DISTRETTO ORALE, DEL PARODONTO E DEI DENTI

Tale gruppo, campo di competenza specifico dello specialista di chirurgia plastica e di chirurgia orale, del parodontologo, dell'odontostomatologo e dell'ortodontista, viene suddiviso in tre parti: un primo gruppo elenca le anomalie del distretto orale, distinte in sottogruppi con le sindromi che più frequentemente presentano un sintomo principale (filtro anomalo, labbra grosse, prominenti, fossette del labbro inferiore, microstomia, macrostomia, frenuli orali patologici, anomalie della lingua, ipertrofia dei bordi alveolari, pigmentazioni della zona orale); un secondo gruppo riguarda le anomalie ereditarie gengivali/parodontali e sindromi correlate: fibromatosi gengivali (vari tipi) e la sindrome di Papillon-Lefèvre (periodontoclasia e ipercheratosi palmo-plantare) e sindromi orrelate; un terzo gruppo comprende le anomalie ereditarie dei denti: anomalie ereditarie dello smalto, della dentina, del cemento, della forma, del numero in difetto (ipodontie, oligodontie, anodontie) e in eccesso (denti soprannumerari, iperdontia).

Nell'esposizione viene fatto riferimento alla classificazione (semplificata e modificata) di Witkop⁷, tenuto presente l'intendimento pratico della nostra trattazione. Particolare attenzione viene riservata alla descrizione delle agenesie dentali multiple (ipodontie, oligodontie, anodontie) e alle iperdontie e sindromi correlate. Vengono infine elencate le displasie ectodermiche di interesse odontostomatologico.

B.6- ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI NELLE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

Vengono elencate le principali malattie lisosomiali: le mucopolisaccaridosi e le mucolipidosi innanzitutto, le quali sono caratterizzate da importanti alterazioni della faccia e dello scheletro, ritardo mentale, epatosplenomegalia⁸.

In appendice a questo capitolo, vengono ricordate anche le principali malattie mitocondriali, cioè le principali forme morbose causate da mutazioni del DNA mitocondriale, a trasmissione ereditaria di tipo genetico non mendeliano, esclusivamente per via materna. Esse sono caratterizzate da rarità e da gravità, tale da non consentire, nella maggior parte dei casi, lunghi periodi di sopravvivenza. La più grave compromissione si verifica soprattutto a carico dell'encefalo, occhio, muscoli e cuore.

B.7- ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI NELLE DISPLASIE DEL SISTEMA OSTEOSCHELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO.

Vengono elencati in tale gruppo alcuni tipi di osteocondrodiplosia, le malattie lisosomiali, la sindrome dello pterigio popliteo.

B.8- ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI ASSOCIATE A MALATTIE DELLA CUTE ED ANNESSI CUTANEI

Vengono riferite le displasie ectodermiche di interesse nella patologia orale e dento-parodontale, in particolare la sindrome di Christ-Siemens-Weech, la sindrome di Rapp-Hodgkin, la sindrome EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting syndrome), le displasie neuro-ectodermiche, le nevomatosi ed altre anomalie del pigmento cutaneo (sindrome del nevo basocellulare o sindrome di Gorlin e Goltz), alcune angiomatosi, la ittiosi congenita, l'epidermolisi bollosa.

B.9- ANOMALIE E MALFORMAZIONI FACCIALI COME SINTOMO PRINCIPALE

Come nel testo classico dello Smith⁹ abbiamo raggruppato in tale sezione le sindromi con facies caratteristica: quelle che spesso consentono a colpo d'occhio un primo orientamento diagnostico ("*diagnosis at a glance*"). Abbiamo introdotto una ulteriore suddivisione di tali forme, distinguendo forme con e senza asimmetria facciale. Sono incluse in tale raggruppamento anche alcune delle cosiddette "overgrowth syndromes" per i peculiari e talora specifici aspetti della facies: sindrome di Sotos, sindrome di Beckwith-Wiedemann, emiperplasia congenita, sindrome di Weaver¹⁰.

In ciascun sottogruppo vengono elencate le forme più significative.

B.10- VARIA

Sono qui elencate alcune sindromi rare e complesse che interessano vari organi ed apparati, ma con importanti segni e problematiche anche in ambito cranio-facciale ed odontostomatologico: sindromi progeroidi.

⁹ Smith DW, Recognizable Patterns of Human Malformation. WB Saunders Co., Philadelphia, 1982.

¹⁰ Le "Overgrowth Syndrome" sono un gruppo di malattie genetiche caratterizzate anche da un elevato rischio oncologico. Per approfondimenti v. Gorlin RJ, Cohen MM Jr., Levin LS, "Syndromes of the head and neck" – Oxford University Press, New York-Oxford, 1990.

⁷ Vedi in Bibliografia Generale e in Appendici.

⁸ La condrodiplosia spondiloepifisaria e la sindrome di Kniest, un tempo confuse per i loro aspetti clinici con la sindrome di Morquio (mucopolisaccaridosi tipo IV) sono osteocondrodiplosie distinte dalle MPS, da tenere presenti in diagnosi differenziale.

C- ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI DA AGENTI TERATOGENI

Vengono elencati in questo gruppo i principali agenti teratogeni e le principali sindromi classiche da essi determinate.

CLASSIFICAZIONE DETTAGLIATA**A - ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI NELLE SINDROMI CROMOSOMICHE****A.1 – SINDROMI DEGLI AUTOSOMI**

- Sindrome degli occhi di gatto (“cat eye syndrome”) – (inv/dup 22)
- Sindrome di Di George/Velocardiofacciale/ di Shprintzen- (microdelezione 22)
- Sindrome di Down – (trisomia 21)
- Sindrome di Edwards – (trisomia 18)
- Sindrome di Patau – (trisomia 13)
- Sindrome di Warkany – (trisomia 8)
- Sindrome Angelman – microdelezione e disomia uniparentale 15
- Sindrome di Prader-Willi – microdelezione e disomia uniparentale 15
- Sindrome 9p-/Monosomia 9p
- Sindrome grido di gatto (“cri du chat”) –delezione 5 (5p-)
- Sindrome di Wolf- Hirschhorn – delezione 4 (4p-)

A.2 – SINDROMI DEGLI ETEROCROMOSOMI O CROMOSOMI DEL SESSO

Sindrome di Turner – monosomia X

Sindrome di Klinefelter – poliploidismi del cromosoma X

Sindrome del cromosoma X fragile (Sindrome di Martin-Bell)
(da espansione dei nucleotidi)

B - ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI NELLE SINDROMI GENETICHE**B.1 – OLOPROSENCEFALIE (“DISPLASIE” CRANIO-ENCEFALICHE)**

Ciclopia, etmocefalia, cebocefalia, oloprosencefalia, arinencefalia, ipotelorismo ed ipertelorismo oculare, coloboma

dell’iride, naso piatto, ipoplasia medio facciale

Sindrome craniotelencefalica (Jabbour e Taybi)

- Sindrome cranio-fronto-nasale
- Displasia fronto-nasale
- Schisi mediane della faccia con o senza encefalocele anteriore

B.2. – DISMORFOSI CRANIO-FACCIALI (“CRANIOFACIAL DISORDERS” DI COHEN MM)**B.2.1. – *Craniosinostosi:***

- Trigonocefalia (sutura metopica)
- Scafocefalia (sutura sagittale)
- Plagiocefalia anteriore e posteriore (sutura coronale; sutura lambdoidea)
- Brachicefalia
- Oxicefalia

B.2.2 – *Disostosi cranio-facciali sindromiche (Craniofaciosinostosi o Craniofaciostenosi)*

- Sindrome di Crouzon
- Sindrome di Apert
- Sindrome di Pfeiffer
- Sindrome di Jacson-Weiss
- Sindrome di Muencke
- Sindrome di Saethre-Chotzen
- Sindrome di Carpenter

B.3 – ANOMALIE DI SVILUPPO DEGLI ARCHI BRANCHIALI I° E II°

- Sindrome di Goldenhar (microsomia emifacciale, Spettro Oculo-Auricolo-Vertebrale)
- Sindrome di Treacher Collins (s. di Franceschetti-Klein, disostosi mandibolo-facciale)
- *Sindrome o sequenza di Pierre Robin
- ** Sindrome di Moebius (paralisi congenita unilaterale del VII°, VI° etc) e paralisi facciali congenite
- ***Sindrome di Di George/S.velo-cardio-facciale; Sindrome di Shprintzen

B.4 – SCHISI ORO-FACCIALI**B.4.1 – *labio-palato-schisi (forme incomplete, complete, monolaterali o bilaterali)***

- Schisi del labbro associata o meno a schisi alveolare
- Schisi labiopalatine (cheilo-gnato-palatoschisi)
- Schisi isolate del palato secondario o retro incisivo
- *Sindrome o sequenza di Pierre Robin)

B.4.2 – Schisi oro-facciali rare nelle sindromi ereditarie (mediane, laterali, oblique)¹¹

Gruppo delle anomalie cromosomiche:

- Sindrome di Di George (velo-cardio-facciale)
- Sindrome di Edwards (15%)¹²
- Sindrome di Patau (60%)
- Sindrome cri du chat
- Sindrome di Wolf-Hirschhorn (66%)
- Varie sindromi da traslocazione (20-40%)

Gruppo delle anomalie genetiche

- Sindrome cranio-fronto-nasale
- Sindrome fronto-nasale
- Schisi mediana della faccia con o senza encefalocele anteriore
- Sindrome di Apert (acrocefalosindattilia) (32%)
- Sindrome di Nager, disostosi preassiale acro-facciale
- Sindrome di Roberts (pseudothalidomide sindrome) (100%)
- Sindrome di Di George/ velocardiofacciale
- Sindrome di Shprintzen
- Sindrome di Goldenhar
- Sindrome di Treacher Collins (30%)
- Sindrome di Van der Voude
- Sindrome di Hallermann-Streiff
- Sindrome di Pierre-Robin
- Sindrome di Stickler
- Sindrome di Klippel-Feil
- Sindrome oro-facio-digitale (vari tipi)(80%)
- Sindrome oto-palato-digitale ((90-100%)
- Sindrome EEC (80-90-100%)
- Sindrome ECP (Ectrodactyly-Cleft palate S.)
- Sindrome di Fontaine (Ectrodactyly-Cleft palate S.)(50%)
- Displasia ectodermica di Rapp-Hodgkin (70-80%)
- Sindrome di Larsen (50%)
- Displasia cleido-cranica (2-5%)
- Displasia spondilo-epifisaria congenita (35%)
- Displasia di Kniest (40%)
- Displasia diastrofica (25-50%)
- Condrodisplasia punctata (10%)
- Sindrome dello pterigio multiplo (90-100%)

Gruppo delle anomalie da teratogeni

- Sindrome da thalidomide
- Sindrome da aminopterina
- Sindrome da idantoina
- Sindrome da trimetadione

¹¹ Per le classificazioni delle schisi rare si rimanda ai testi specialistici. Ricordiamo le classificazioni di Harkins, adottata dalla AACPR modificata da Boo-Chai, la classificazione di Karfik, di Van der Meulen e di Tessier. Viene riportato un elenco delle sindromi rare in cui le schisi oro-facciali appaiono con maggior frequenza, in alcune fino al 70-80-100% dei casi.

¹² Le percentuali riferite in elenco sono tratte dalle tabelle ricavate dalla letteratura in Bergsma D Birth Defects Compendium, The National Foundation March of Dimes by The Macmillan Press Ltd, London 1979, 2nd edition.

- Sindrome alcolica fetale
- Sindrome da retinoidi

B.5 – PATOLOGIA EREDITARIA DEL DISTRETTO ORALE, DEL PARODONTO E DEI DENTI

B.5.1 Anomalie ereditarie del distretto orale

B.5.1.1 Filtro anomalo

- sindrome di Patau
- sindrome di WolfHirschhorn
- sindrome di Di George
- sindrome di Weaver
- sindrome di Williams
- sindrome orofaciodigitale
- sindrome fetoalcolica

B.5.1.2 Labbra grosse, prominenti

- displasia ectodermica ipoidrotica
- mucopolisaccaridosi
- sindrome di Williams

B.5.1.3 Fossette del labbro inferiore

- sindrome di Van der Woude
- sindrome orofaciodigitale
- sindrome dello pterigio popliteo

B.5.1.4 Microstomia

- trisomia 18
- sindrome di HallermannStreiff
- sindrome otopalatodigitale
- sindrome di Treacher Collins

B.5.1.5 Macrostomia

- sindrome di Goldenhar
- sindrome di Treacher Collins
- sindrome di Beckwith Wiedeman
- mucopolisaccaridosi (s. di Scheie, s. di Morquio)

B.5.1.6 Frenuli orali anomali

- sindrome di Ellis van Creveld
- sindrome orofaciodigitale
- sindrome ipoglossia adattilia
- sindrome dello pterigio popliteo

B.5.1.7 Anomalie della lingua

B.5.1.7.1 Fessure, irregolarità, anchiloglossia

- sindrome di Down
- trisomia 13
- sindrome di Goldenhar
- sindrome orofaciodigitale

B.5.1.7.2 Emiatrofia Emiperplasia

- sindrome di Goldenhar
- sindrome di Romberg
- sindrome di Moebius
- sindrome emiperplasia (emipertrofia) isolata

B.5.1.7.3 Macroglossia

- sindrome di Beckwith Wiedemann
- mucopolisaccaridosi (I, II, VI)
- sindrome di Williams

B.5.1.7.4 Ipertrofia dei bordi alveolari

- mucopolisaccaridosi (I, II)
- gangliosidosi
- I cell disease

B.5.1.8 Pigmentazioni della zona orale (cute, labbra, mucose)

- sindrome di Peutz Jeghers

B.5.2 Anomalie ereditarie del parodonto

Fibromatosi gengivali (vari tipi)¹³:

- fibromatosi gengivale isolata idiopatica (AD)

fibromatosi gengivali sindromiche:

- s. FG Ipertricosi (AD,AR)
- s.di Laband Zimmermann (AD)
- s. FG, irsutismo estremo (AD)
- s. di Rutherford con distrofia corneale (AD)
- s. di Jones con sordità progressiva (AD)
- s. FG con facies caratteristica (AR?)
- s. di Cross (s. di Kramer) (AR)
- s. di MurrayPuretic'Drescher; FG e ialinosi multiple (AR)

B.5.3 Anomalie ereditarie dei denti

- Anomalie ereditarie dello smalto e sindromi correlate
- Anomalie ereditarie della dentina e sindromi correlate
- Anomalie ereditarie del cemento e sindromi correlate
- *Agenesie dentali e sindromi correlate
- *Iperdontia e sindromi correlate
- *Le displasie ectodermiche di interesse odontostomatologico

B.6 ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI
NELLE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE

B.6.1 Malattie metaboliche da accumulo Malattie lisosomiali¹⁴

- mucopolisaccaridosi
- oligosaccaridosi
- glicoproteinosi
- mucolipidosi

- lipidosi&sfigolipidosi
- alterazione proteine integrali di membrana
- altri difetti

B.6.2 Malattie mitocondriali (miopatie ed encefalomiopatie mitocondriali)

B.7 ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI
NELLE DISPLASIE SCHELETRICHE E DEL TESSUTO CONNETTIVO

- s. di Roberts
- acrocefalo sindattilie (s. di Apert, SaethreChotzen, Pfeiffer, Carpenter)
- s. acrofaciale (vari tipi)
- s. orofacioidigitale (vari tipi)
- s. oculodontoossea
- disostosi cleidocranica
- s. di Gardner
- s. di CaffeySilvermann
- cherubinismo
- s. di Robinow
- acondroplasia
- s. EEC
- s. di EllisVan Creveld
- displasia condroectodermica
- picnodisostosi
- displasia spondiloepifisaria
- s. di Kniest
- iperfosfatasi congenita
- osteogenesi imperfetta
- mucopolisaccaridosi (vari tipi)
- mucolipidosi (vari tipi)
- altre malattie da accumulo
- s. dello pterigio popliteo

B.8 ANOMALIE E MALFORMAZIONI ASSOCIATE A MALATTIE DELLA CUTE
ED ANNESSI CUTANEI

B.8.1 Le displasie ectodermiche¹⁵

- s. di ChristSiemensWeech
- s. di RappHodgkin
- s. tricodontoossea

B.8.2 Le "facomatosi"

- s. di SturgeWeber (angiomatosi encefalofacciale)
- s. di OslerRenduWeber (teleangectasia emorragica ereditaria)
- s. di KlippelTrenonau-Weber
- s. di Recklinghausen (neurofibromatosi)
- sclerosi tuberosa

¹³ Classificazione di Gorlin RJ, Cohen MM Jr., Levin LSSyndromes of the head and neck", Oxford University Press, New YorkOxford, 1990, aggiornata con i più recenti contributi della letteratura.

¹⁴ Da Gabrielli O. e coll.; vedi parte specialistica.

¹⁵ Per la classificazione completa delle displasie ectodermiche vedi in appendici

B.8.3 Le nevi e altre anomalie del pigmento

- incontinenza pigmenti
- s. di Peutz-Jeghers
- s. di Gorlin
- s. di Goltz
- acanthosis nigricans
- ittiosi congenita
- xeroderma pigmentoso

B.9 ANOMALIE E MALFORMAZIONI FACCIALI COME SINTOMO PRINCIPALE (“SINDROMI CARATTERISTICHE”)*Forme con asimmetria facciale:*

- Asymmetric crying facies, sindrome cardiofaciale di Cayler
- Sindrome di Moebius (paralisi facciale unilaterale del VII°, VI°)
- Sindrome di Romberg (emiatrofia facciale progressiva)
- Emiperplasia (emipertrofia) facciale isolata¹⁶
- Microsomia emifacciale (s. di Goldenhar)
- S. di Treacher Collins (di Franceschetti-Klein)

Altre forme con facies “caratteristiche” (“distintive facies”):¹⁷

- Craniosinostosi e craniofaciostenosi
- Sindromi del I e II arco branchiale
- Sindrome di Sotos (20)
- Sindrome di Beckwith-Wiedemann (20)
- Sindrome di Weaver (20)
- Sindrome o sequenza di Pierre Robin
- Sindrome di Stickler
- Sindrome di Rieger
- Sindrome di Hallermann-Streiff, s. discefalica di Francois
- Sindrome di Noonan
- Sindrome di Williams
- Sindrome di Waardenburg
- Sindrome di Angelman
- Sindrome di Van der Woude
- Sindrome di Christ-Siemens-Weech
- Cherubinismo
- Sindrome di Cornelia de Lange
- Sindrome di Caffey-Silverman (iperostosi corticale infantile)
- Sindrome di Gilford-Hutchinson (progeria)

¹⁶ Tali sindromi appartengono al gruppo definito da Gorlin “overgrowth syndromes” caratterizzate da aumento idiopatico dell'accrescimento corporeo in toto (macrosomia), da anticipazione dell'età ossea, oppure da un aumentato sviluppo di vari organi, spesso di tipo asimmetrico. Tali sindromi sono caratterizzate da aumentato rischio oncologico, caratteristica questa che giustifica l'esigenza di una precoce e sicura diagnosi ed un attento controllo nel tempo (followup).

¹⁷ Si elencano nel paragrafo solo le forme malformative con segni orocraniofacciali significativi.

B10 VARIE

- S. di Gilford-Hutchinson e altre sindromi progeroidi

C - ANOMALIE E MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI DA TERATOGENI**AGENTI CAUSALI**

- Agenti fisici
- radiazioni ionizzanti
- ipertermia della gestante
- Malattie infettive della gestante
- rosolia
- citomegalovirus
- virus varicella-zoster
- herpes virus
- Disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali della gestante
- diabete mellito tipo I
- fenilchetonuria e dieta mal controllata
- deficit grave di iodio
- Tossici ambientali
- solventi organici
- pesticidi
- metilmercurio
- diossina e simili
- Sostanze voluttuarie
- alcol
- droghe
- Farmaci¹⁸
- talidomide
- anticonvulsivi (trimetadione, idantoina)
- anticoagulanti (warfarin, coumadin)
- antifolici, anticancro (aminopterina, busulfan, ciclofosfamide)
- retinoidi (isotretinoina, etretinato)

LE PIÙ NOTE SINDROMI DA TERATOGENI (EMBRIO-FETOPATIE DA TERATOGENI)

- Sindrome da talidomide
- Sindrome rubeolica
- Sindrome fetto-alcolica
- Sindrome da carenza di iodio
- Sindrome da fenilchetonuria materna
- Sindrome da idantoina
- Sindrome da trimetadione
- Sindrome da warfarin
- Sindrome da aminopterina
- Sindrome da metilmercurio
- Sindrome da retinoidi

¹⁸ Per l'elenco completo dei farmaci potenzialmente teratogeni attualmente in commercio, vedi in appendice.

ASPETTI GENETICI DEI DIFETTI CONGENITI E DELLE MALFORMAZIONI OROCRANIOFACCIALI

Enrico Tarantino, Aldo Meozzi

LE MALFORMAZIONI E I DIFETTI CONGENITI

DEFINIZIONI E GENERALITÀ

I difetti congeniti possono essere funzionali (es. malattie metaboliche) o strutturali (malformazioni). Nel secondo caso la noxa patogena, genetica o multifattoriale, produce una alterazione precoce della blastogenesi oppure della successiva organogenesi. Nel caso di alterazioni indotte da fattori esterni, endouterini, di tipo prevalentemente meccanico, si parla di “deformazioni”. Si intende infine per “displasia” una alterazione a carico dei tessuti conseguente a difetti dell’istogenesi. Le malformazioni possono essere minori per lo più isolate e tali da non compromettere in alcun modo lo stato di salute del soggetto; oppure maggiori, monotopiche o politopiche; queste ultime possono essere associate in modo casuale, oppure in sequenza allorché una anomalia primitiva induce alterazioni secondarie pressoché obbligate (sequenza di Robin). L’associazione non casuale di varie anomalie con diversa rappresentazione statistica dei vari segni e sintomi (maggiori e minori) integra tipologie fenotipiche comuni a più pazienti: si parla in tal caso di sindromi fenotipiche, spettri e associazioni.

I difetti congeniti strutturali sono dovuti ad alterazione dello sviluppo embrio-fetale in varie epoche della gestazione. Se l’azione della noxa patogena si verifica in epoca precoce (blastogenesi) le alterazioni tenderanno ad essere letali o complesse e gravi: esse tendono ad essere a carico della linea mediana e degli arti, talora associate al fenomeno della gemellarità monozigote (abbozzi gemellari, residui, gemelli congiunti etc). Esempi di tale patologia sono l’anencefalia, la spina bifida, la prosencefalia, i difetti cardiaci conotruncali, l’agenesia renale, l’estrofia vescicale, i teratomi sacrococcigei, etc (malformazioni politopiche).

Se la noxa patogena interviene in tempi successivi della morfogenesi (organogenesi) le malformazioni tenderanno ad essere non letali, meno complesse, interessanti regioni più circoscritte (malformazioni monotopiche).

L’incidenza stimata delle malformazioni è del 2-3% alla nascita; del 5-8% se vengono considerate quelle letali e prenatali, quelle di scarso rilievo clinico (capezzoli soprannumerari etc) e quelle che si manifestano nelle successive epoche della vita.

EZIOLOGIA E PATOGENESI CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE GENETICHE

Solo circa 1/3 dei casi delle malformazioni ed anomalie congenite mostra una causa definita (genetica, ambiente, farmaci, infezioni/patologie croniche materne, altro). In circa 1/4 dei casi è in gioco un’origine “multifattoriale” (concorrenza di fattori genetici e ambientali).

Di molti quadri malformativi, in percentuale importante (fino al 40%), tuttavia, l’eziologia rimane ignota, nonostante i recenti notevoli progressi della biologia molecolare e la possibilità di analisi diretta del DNA.

Le cause genetiche (10-20%) sono rappresentate da anomalie cromosomiche, del singolo gene (mendeliane e non mendeliane), multifattoriali (cause genetiche più fattori ambientali). Le cause non genetiche sono rappresentate da alcuni fattori ambientali od esterni che, in opportune condizioni (dose, tempo embriologico di esposizione, durata dell’esposizione etc.) possono determinare quadri malformativi caratteristici od anomalie e deficit più sfumati.

La patologia embrio-fetale dovuta a cause genetiche si instaura al momento stesso del concepimento: nelle due cellule genetiche che si fondono, o in una soltanto di esse, è già presente l’alterazione del materiale genetico che si estrinsecherà nella vita intrauterina e nella fase postnatale. Le malattie genetiche traggono origine da modificazioni patologiche della molecola che è alla base della vita, il DNA o Acido Desossiribonucleico; modificazioni che si ripetono identiche di cellula in cellula. Le modificazioni del DNA non sempre hanno carattere patologico; spesso infatti esse non comportano alcuna conseguenza a livello clinico.

Basi biologiche della ereditarietà

Per meglio comprendere i meccanismi della trasmissione ereditaria appaiono opportune alcune note basilari di biologia molecolare.

DNA: molecola a conformazione elicoidale costituita da due filamenti ognuno dei quali consta di una catena polinucleotidica (ogni nucleotide è composto da una molecola di acido fosforico, da una di zucchero e da una base azotata); essi sono tenuti uniti l’un l’altro da “legami idrogeno” che si formano fra le basi (Adenina, Timina, Guanina, Citosina) che si fronteggiano secondo precisi accoppiamenti (A-T, G-C).

Geni: tratti definiti di DNA, caratterizzati da una precisa sequenza di basi, l’insieme dei quali costituisce il patrimonio genetico di ciascun individuo (“genoma”): ognuno di essi è responsabile della sintesi, attraverso due peculiari processi cellulari denominati “trascrizione” e “traduzione”, di molecole proteiche rappresentate in gran parte da enzimi. I geni sono localizzati sui cromosomi ognuno in una precisa posizione chiamata “locus”. Non tutto il DNA è costituito da geni: anche all’interno dei singoli geni vi sono sequenze (“introni”) che non verranno tradotte, a differenza degli “esoni”, trascritti e tradotti in proteine che rappresentano l’informazione genetica vera e propria. Ciò spiega il fatto che, mentre la lunghezza del DNA umano giustificherebbe la presenza di circa tre milioni di geni, in realtà questi sembrano essere non più di 25.000. La funzione del

“DNA non codificante” è solo parzialmente conosciuta, comunque è in parte di tipo “regolatorio”. Pertanto il termine “genetico” non sempre è sinonimo di “ereditario”. La trasmissione del “difetto” può non verificarsi in diverse circostanze: per mutazione intervenuta in cellule somatiche (alcuni tumori); per mutazione in cellule germinali, che, per infertilità o morte precoce del portatore, non viene trasmessa. Le malattie genetiche letali che non consentono la riproduzione o comunque molto invalidanti, vengono “mantenute” non tanto dal meccanismo della trasmissione ereditaria quanto da nuove mutazioni (acondroplasia e sclerosi tuberosa sono associate a mutazioni “de novo” in circa l’80% dei casi).

Cromosomi: strutture nucleari in cui è organizzato, negli organismi più evoluti, il DNA e quindi il genoma. Il corredo cromosomico è tipicamente “diploide”, cioè doppio, per metà di origine paterna e per metà di origine materna. I cromosomi sono in numero caratteristico per ogni specie: nell’uomo sono 46, 22 coppie di “autosomi” + 2 cromosomi del sesso o “eterocromosomi”(XX per la femmina, XY per il maschio). La “formula cariotipica” è 46,XY per il maschio, 46,XX per la femmina.

Mutazioni: eventi, spontanei o provocati, in grado di alterare sia le specifiche sequenze nucleotidiche dei geni, e quindi la loro espressione proteica, sia i cromosomi stessi. Gli “effetti” delle mutazioni, in relazione all’ambiente dove vive l’organismo che le ha subite, possono risultare “positivi”, vantaggiosi nel senso evolutivo, consentendo un miglior adattamento e migliore capacità di sopravvivenza e riproduzione; “neutri”, i più frequenti, che danno origine a “polimorfismi” o varianti non patologiche del DNA, dei cromosomi e delle proteine (ma talora associati a malattie); “negativi” o svantaggiosi, i più appariscenti e più facilmente identificabili, rappresentati dalle malattie genetiche. Il difetto che ne è alla base, una volta instaurato, si trasmette di cellula in cellula. Se la mutazione colpisce una cellula destinata alla riproduzione (mutazione germinale), essa può trasmettersi di generazione in generazione. Se la mutazione interviene a carico delle cellule somatiche (come in molti tumori) non si verificherà la trasmissione ereditaria. Le mutazioni spontanee sono eventi rari che possono tuttavia essere incrementati da mutageni ambientali, naturali o frutto dell’attività umana (radiazioni ionizzanti, sostanze chimiche).

Le mutazioni letali provocano la morte del 100% dei soggetti; nelle subletali i soggetti muoiono prima di raggiungere l’età riproduttiva oppure non si riproducono.

Le malattie genetiche derivano dunque da mutazioni del DNA cui consegue una alterazione del “prodotto genico”, sia esso una proteina enzimatica (es. fenilalanina-idrossilasi) ovvero una proteina strutturale (es. collagene), ovvero una proteina di trasporto (es. emoglobina), o, infine, una proteina recettoriale (es. recettori cellulari per ormoni; recettori FGFR 1,2,3). L’alterazione può essere rappresentata o da semplici cambiamenti di basi del DNA che portano ad un cambiamento di aminoacido nella catena polipeptidica della protei-

na, o da inserzione o delezione di una o più basi con conseguente stravolgimento del messaggio genetico e quindi della proteina corrispondente, fino ai difetti parziali o totali del prodotto. In ogni caso assistiamo a turbe della funzionalità di tali proteine, con ripercussioni più o meno gravi sul metabolismo generale o dei singoli organi, dando origine alle malattie. Alcuni esempi di tali turbe sono: l’accumulo di precursori, l’utilizzazione di vie metaboliche alternative, un difetto del prodotto finale di una reazione, un difetto della struttura intra ed extra-cellulare.

Le mutazioni possono interessare singoli geni ma anche tratti di DNA coinvolgenti più geni, parte di cromosomi o l’intero cromosoma.

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE GENETICHE

- malattie da anomalie cromosomiche
 - di numero
 - di struttura
 - bilanciate
 - sbilanciate
- malattie monogeniche ad eredità mendeliana
 - autosomiche dominanti (AD)
 - autosomiche recessive (AR)
 - legate al sesso (X linked)
- malattie poligeniche e multifattoriali
- malattie genetiche ad eredità non mendeliana
 - da espansione dei nucleotidi
 - da imprinting genomico
- malattie mitocondriali

PATOLOGIA CROMOSOMICA

Questo tipo di patologia è determinato dalla alterazione del *numero* o della *struttura* dei cromosomi. Le trisomie (21,18,13) sono caratterizzate dalla presenza di un cromosoma soprannumerario e comprendono la nota e frequente sindrome di Down (trisomia 21); le monosomie dalla perdita di un cromosoma, come nella sindrome di Turner (monosomia X, o 45,X). Delle anomalie di struttura fanno parte le delezioni, duplicazioni, inversioni, traslocazioni. Tra queste si trovano le cosiddette anomalie “bilanciate” (traslocazioni, inversioni), presenti in circa il 2‰ della popolazione generale; esse sono molto importanti dal punto di vista genetico in quanto predispongono alla formazione di gameti e quindi di concepimenti sbilanciati, soprattutto se portatrici sono le madri. Nelle patologie cromosomiche

con sbilanciamento (quelle di numero e parte di quelle strutturali) sono coinvolte parti di genoma più o meno grandi, ma comunque consistenti, tali da determinare per lo più condizioni cliniche gravi. In genere risultano più compromessi i soggetti con monosomie, anche parziali, rispetto a quelli con trisomie. Le anomalie degli *eterocromosomi* o cromosomi sessuali hanno conseguenze meno gravi rispetto a quelle degli autosomi, in particolare per quanto riguarda le aspettative di sopravvivenza postnatale e lo sviluppo psicomotorio.

Nel complesso, tuttavia, poco più della metà della patologia cromosomica si associa ad anomalie cliniche evidenti. Le aberrazioni cromosomiche non si accompagnano sempre a squilibri genici; e tra quelle in cui ciò invece si verifica, quelle che coinvolgono i cromosomi del sesso (X e Y) determinano solitamente ripercussioni cliniche meno gravi.

Studi di citogenetica sugli aborti hanno evidenziato che circa il 40% delle interruzioni spontanee di gravidanza, nel corso del primo trimestre, presenta anomalie cromosomiche: una considerevole parte dei concepimenti sbilanciati viene eliminata prima della nascita (circa il 95%). In effetti è stato stimato, ad esempio, che oltre il 99% degli embrioni 45,X (sindrome di Turner) e circa l'80% di quelli con trisomia 21 (sindrome di Down) non arriva alla nascita: esiste quindi una forte pressione selettiva nei confronti degli sbilanciamenti genetici. Molto più scarsi sono invece i dati a nostra disposizione sul comportamento durante il periodo embrio-fetale delle malattie genetiche mendeliane dato che non è possibile un'indagine a tappeto di questa patologia nei prodotti abortivi, tranne in quelle famiglie in cui già sappiamo che segrega un gene difettoso indagabile in epoca prenatale.

PATOLOGIA GENICA MONOFATTORIALE

La patologia genica monofattoriale viene anche definita "mendeliana" in quanto riconosce meccanismi ereditari che già Mendel aveva evidenziato con i suoi famosi esperimenti sui piselli. Tutte le funzioni o caratteri genetici sono determinati da due "fattori" che oggi sappiamo essere "geni"; ognuno di essi deriva da un genitore, il quale contribuisce per metà al patrimonio genetico della prole. Le cellule germinali mature contengono un genoma "aploide" in conseguenza di una divisione cellulare particolare, la "meiosi", che dimezza il numero dei cromosomi. In uno stesso individuo, ogni gene è rappresentato da due alleli, uguali o diversi. I due geni per una stessa funzione o carattere sono posizionati nello stesso "locus" dei due cromosomi "omologhi", provenienti ciascuno da un genitore; essi possono essere normali o patologici, identici, nel qual caso l'individuo viene definito "omozigote" per quel carattere, oppure diversi (ambedue normali ma rappresentati da due varianti diverse, uno normale e l'altro patologico o ambedue patologici ma con due difetti diversi). In tale ultimo caso l'individuo è definito "eterozigote" per quel carattere. Ogni gene possiede, nell'ambito sia della normalità che della patologia, una o più condizioni alternative, gli "alleli", cioè versioni diverse dello stesso gene.

Malattie autosomiche dominanti (AD)

Queste malattie sono dovute ad un difetto di un gene localizzato su un "autosoma"; esse si esprimono nel "fenotipo" anche nel soggetto eterozigote. La modalità di trasmissione è di tipo "verticale", cioè di solito la malattia si presenta in più generazioni. Con un genitore affetto, il rischio di malattia per i figli è del 50%, indipendentemente dal sesso. Nelle malattie AD si ritrovano per lo più alterazioni di proteine strutturali, di recettori proteici cellulari o di proteine enzimatiche che hanno funzione di controllo su vie biosintetiche; proteine cioè per le quali una riduzione qualitativa e funzionale del 50% non è compensata dal 50% della proteina normale (aploinsufficienza). In genere le malattie AD sono meno severe delle altre, almeno fino ad una certa età: infatti vengono trasmesse quelle che consentono la riproduzione, mentre quelle letali o altamente invalidanti vengono eliminate nel giro di una generazione, salvo ricomparsa per effetto delle mutazioni.

Nel meccanismo di trasmissione delle malattie AD occorre considerare alcune "irregolarità" che possono complicare la possibilità di diagnosi. Un primo aspetto è costituito dalla "penetranza" di un carattere: essa determina la percentuale di individui con un determinato genotipo che manifesta il fenotipo corrispondente. Tale meccanismo può spiegare i "salti" di generazione cioè il fatto che alcuni soggetti trasmettano un difetto senza che questo sia presente nel proprio fenotipo. È tuttavia da ricordare che talora un più approfondito esame clinico e tests biochimici mirati consentono di svelare i portatori "silenti". Un altro meccanismo da ricordare è quello della "espressività", fenomeno questo non limitato alle sole malattie AD. Infatti trattasi di un fenomeno proprio di tutti i geni e di tutti i caratteri, sia normali che patologici. Per tale meccanismo una stessa mutazione può dar luogo a gradi diversi di espressione clinica, e ciò anche in membri di una stessa famiglia. Inoltre, alcune condizioni AD si presentano spesso in maniera sporadica in quanto dovute a "nuove mutazioni", frequenti in alcune malattie in cui l'età paterna avanzata svolge un ruolo facilitante (acondroplasia, sindrome di Marfan, sindrome di Apert). Occorre infine considerare la possibile evenienza di un "mosaicismo germinale", situazione in cui esistono due linee cellulari geneticamente diverse a livello delle gonadi dello stesso soggetto che si è determinata in un periodo precoce dell'embriogenesi per mutazione in una delle cellule differenziate per lo sviluppo della gonade. Questo meccanismo fornisce una spiegazione convincente della presenza di due o più figli affetti, da genitori sicuramente normali. Tale spiegazione è valida anche per le malattie legate al sesso (X linked) di cui diremo.

Malattie autosomiche recessive (AR)

I soggetti affetti da queste malattie sono omozigoti per un dato difetto genetico. Il soggetto eterozigote con il 50% di attività proteica sufficiente ad assicurare la normalità della funzione interessata, risulta fenotipicamente, cioè clinicamente normale.

La modalità di trasmissione, in matrimoni tra soggetti eterozigo-

ti portatori dello stesso tipo di malattia, è di tipo “*orizzontale*”, determina cioè la possibilità di due o più figli affetti nella stessa “*fratria*”. Il rischio per i genitori portatori sani eterozigoti di avere figli affetti è del 25%; di avere figli sani del 25%; di avere figli portatori sani del 50%, indipendentemente dal sesso della prole. La frequenza di matrimoni consanguinei nelle malattie di questo tipo è più elevata che nella popolazione generale: chi ha antenati in comune ha maggior probabilità di avere geni in comune, buoni o meno buoni. I geni che causano letalità allo stato omozigote non vengono particolarmente selezionati poiché vengono trasmessi e disseminati nella popolazione dai portatori sani.

Malattie legate al sesso (X-linked)

Queste malattie sono determinate da geni localizzati sul cromosoma X, quasi tutte recessive. Poiché nella femmina esistono due cromosomi X e nel maschio uno solo, ciò spiega il meccanismo di trasmissione: il difetto cioè è trasmesso dalla femmina portatrice sana (meccanismo di trasmissione “*diagnico*”) e si manifesta, salvo casi particolari, solo nei maschi. Per una madre portatrice sana la probabilità di avere figli maschi affetti sarà del 50%, identica a quella di avere figli maschi sani; mentre per le figlie femmine la probabilità di essere portatrici sane sarà del 50%, pari a quella di essere non portatrici. I maschi affetti non trasmettono la malattia ai figli maschi, ma trasmettono il gene difettoso, localizzato nel cromosoma X, a tutte le figlie femmine.

Anche per questo tipo di malattie si riscontrano casi dovuti a nuove mutazioni. Questa eventualità si riscontra soprattutto nelle patologie che non consentono la possibilità per i soggetti malati di trasmettere il proprio genoma alla prole (ai figli maschi nella distrofia muscolare di Duchenne). In altri casi occorre ipotizzare il meccanismo del mosaicismo germinale, come già si è detto a proposito delle malattie AD.

MALATTIE GENETICHE AD EREDITÀ NON MENDELIANA

Da espansione dei nucleotidi

Le triplette nucleotidiche in sequenza multipla sono presenti in tutto il genoma umano e sono di solito trasmesse in modo stabile. Il loro numero varia da individuo a individuo. Se in alcuni geni il numero di triplette supera un certo valore si determina una instabilità per cui nelle generazioni successive si verifica un aumento delle ripetizioni. Oltre un certo valore di ripetizioni delle triplette si può verificare l'insorgere di sintomi clinici per influenza sulla espressività del gene e sulla stabilità del RNA messaggero. L'aumento degli effetti fenotipici nella trasmissione generazionale giustifica il nome di queste mutazioni, definite dinamiche. Si è osservato, per alcune malattie, che la instabilità è maggiore o minore a seconda che la trasmissione sia avvenuta per via materna o paterna. Oggi sono conosciute varie malattie genetiche associate ad instabilità delle sequenze ripetute di triplette. Il caso paradigmatico è rappresentato

dalla sindrome di Martin e Bell o sindrome dell'X fragile (FRAXA), malattia legata al cromosoma X (X linked). I meccanismi con cui agisce l'eccessiva espansione delle triplette nucleotidiche sono vari: si può determinare una soppressione della trascrizione e mancata produzione di proteina con metilazione ed inattivazione del gene (come accade nel caso della sindrome dell'X fragile) oppure può verificarsi una riduzione del livello di trascrizione o infine la produzione di una proteina alterata con incremento di funzione. La conoscenza dei citati meccanismi di trasmissione della informazione genetica ha consentito di interpretare il noto fenomeno della anticipazione, cioè la comparsa più precoce di alcuni caratteri clinici o la maggiore gravità degli stessi, con il susseguirsi delle generazioni. Questo fenomeno, rimasto per anni inspiegato, è attribuito attualmente alla grandezza della espansione delle triplette che, come si è detto, divenute instabili dopo il raggiungimento di una determinata soglia, si aggravano nelle generazioni successive (distrofia miotonica, corea di Huntington).

Da imprinting genomico

Le moderne conoscenze di genetica e di biologia molecolare hanno fatto conoscere la presenza in alcuni cromosomi di geni “*imprinted*” cioè determinanti effetti fenotipici diversi a seconda che il gene in un determinato locus sia nel cromosoma di origine materna o paterna. Avviene così che se nel cromosoma 15 si ha la perdita per delezione della banda q11-q13 del cromosoma materno si verifica l'espressione fenotipica della sindrome di Angelman; se la stessa delezione è presente nel cromosoma di origine paterna si verifica la sindrome di Prader-Willi. Pertanto, oltre alle delezioni, altri riarrangiamenti cromosomici strutturali (traslocazioni, inversioni etc) se interessano zone in cui sono situati geni “*imprinted*” possono determinare alterazioni dei normali meccanismi di trasmissione dell'imprinting e pertanto anomalie fenotipiche.

DISOMIA UNIPARENTALE

La disomia uniparentale o UPD rappresenta uno dei meccanismi che portano ad un fenotipo patologico associato ad alterazioni di geni o regioni “*imprinted*”.

Normalmente nello zigote il corredo cromosomico è rappresentato da una metà di origine materna e da una metà di origine paterna. Se uno zigote diploide ha ereditato una coppia di cromosomi omologhi, o tratti di cromosomi da un solo genitore si verifica il fenomeno definito disomia uniparentale (“UPD”, “Uniparental Disomy”) con possibili conseguenze cliniche.

MALATTIE GENETICHE A EREDITÀ MITOCONDRIALE

I mitocondri sono strutture citoplasmatiche dotate di un proprio DNA (mtDNA) distinto dal DNA nucleare (nDNA), la cui funzione è deputata soprattutto al metabolismo ossidativo della cellula mediante la produzione di molecole di ATP ed il processo di fosforilazione ossidativa. La molecola del mtDNA è di tipo circolare; in essa sono contenuti 37 geni. I mitocondri sono le uniche particelle citoplasmatiche dotate di un proprio DNA distinto da quello nucleare, anche se fra i due tipi di DNA intervengono complesse interrelazioni funzionali. Mentre il DNA mitocondriale codifica per 13 proteine strutturali, tutte appartenenti ai complessi della catena respiratoria, la maggior parte delle proteine mitocondriali, comprese quelle adibite alla catena respiratoria, è codificata dal DNA del nucleo. Si è accertato che alcune mutazioni del DNA nucleare possono modificare la stabilità e la replicazione del mtDNA. La sintesi proteica mitocondriale e la replicazione del DNA dei mitocondri sono perciò regolate da una complessa interazione tra i due genomi, mitocondriale e nucleare.

Le mutazioni del DNA mitocondriale comprendono delezioni, duplicazioni, e numerose mutazioni puntiformi. La mutazione può essere presente in tutti i mitocondri della cellula (omoplasmia) o solo in una frazione di questi (eteroplasmia). Durante la mitosi i mitocondri si distribuiscono a caso nelle cellule figlie. Per questo motivo se una cellula contiene una frazione di mitocondri mutati, le cellule figlie potranno contenere esclusivamente mitocondri mutati, non mutati o di entrambi i tipi. Quando viene raggiunto il livello critico di mtDNA, tale da determinare una caduta energetica al di sotto di un valore soglia, si rende manifesto il deficit energetico ed il fenotipo patologico (effetto soglia).

La variabilità genotipica e le caratteristiche multisistemiche della compromissione giustifica la notevole variabilità fenotipica presente in questo tipo di patologia.

Il DNA mitocondriale viene ereditato esclusivamente dalla madre; infatti al momento della fecondazione nessun apporto mitocondriale è dovuto allo spermatozoo, la cui testa è sprovvista di citoplasma. La trasmissione è pertanto di tipo matrilineare. Il DNA mitocondriale è soggetto a mutazioni con frequenza molto maggiore rispetto al DNA nucleare (circa dieci volte di più). In alcune malattie mitocondriali è stata dimostrata una estesa delezione del mtDNA (malattia di Kearns-Sayre), oppure mutazioni puntiformi del tRNA (MERRF e MELAS). Anche se in alcuni ceppi familiari è stata dimostrata una trasmissione dominante, la maggior parte dei casi presenta una comparsa sporadica. Poiché i mitocondri sono diffusi in tutte le cellule, quando il metabolismo ossidativo viene compromesso dal raggiungimento della soglia limite perché si manifesti nel fenotipo il quadro patologico, i parenchimi principali (il cervello, il cuore ed i muscoli scheletrici) manifesteranno i segni e sintomi della loro compromissione. L'espressione clinica principale riguarda infatti il cervello, i muscoli striati ed il cuore (encefalo-miopatie mi-

tocondriali"). Si tratta di malattie gravi, ad andamento progressivo con elevata e precoce mortalità.¹

Date le sopra accennate caratteristiche genetiche e di trasmissione ereditaria sottolineiamo le difficoltà della consulenza genetica: resta ancor oggi problematico definire con quale probabilità una persona svilupperà una malattia e stabilire il rischio di ricorrenza. Da ciò si comprende la limitata applicazione delle indagini molecolari nella diagnosi prenatale di tale tipo di malattie.

PATOLOGIA POLIGENICA MULTIFATTORIALE

Queste malattie prevedono, per la loro insorgenza, il concorso di numerosi geni e di fattori ambientali. Pertanto non si riscontra, per tale tipo di malattie, il modello di eredità di tipo mendeliano, anche se è comune il riscontro di una loro maggior frequenza in determinati ceppi familiari. Ciò significa che i fattori genetici possono costituire una condizione di "predisposizione" allo sviluppo della malattia. Tali fattori si distribuiscono nella popolazione secondo una curva simmetrica a campana di tipo "gaussiano": svilupperanno la malattia solo i soggetti con un numero di fattori genetici ed ambientali tale da superare il valore soglia. Più stretta è la parentela più probabile è che i fattori di predisposizione siano simili quantitativamente per cui il rischio di ricorrenza di una malattia multifattoriale per consanguinei di primo grado sarà abbastanza alto (dall'1 al 10% a seconda del tipo di patologia e del numero dei soggetti affetto nell'albero genealogico), decrescendo rapidamente con l'allontanarsi del grado di parentela.

È stato dimostrato, nelle ultime decadi, caratterizzate da un incremento dell'uso di nuovi farmaci e dalla progressiva immissione nell'ambiente dei più svariati inquinanti e tossici, il sicuro ruolo eziologico di alcuni fattori ambientali. Questi agenti fisici o chimici agendo in ogni individuo in un particolare momento della embriogenesi e dello sviluppo fetale, in determinate dosi e per una certa durata di esposizione, possono determinare anomalie o combinazioni di anomalie che in certi casi assumono caratteristiche suggestive per un particolare tipo di agente eziologico. Il caso più clamoroso di embriopatia da fattori esterni è rappresentato dalla epidemia di malformazioni verificatosi negli anni sessanta dopo l'introduzione nella terapia umana della talidomide.

I fattori eziologici possono essere di tipo fisico (radiazioni ionizzanti), infettivo (virus e parassiti unicellulari), endocrino-metabolici, tossici ambientali, per lo più correlati con l'industria, sostanze voluttuarie o droghe, alcol, fumo e farmaci.

Ad oggi almeno 29 farmaci o gruppi di farmaci sono ritenuti teratogeni umani (vedi in calce la tabella II dello ISS).

Vengono di seguito elencate le principali cause di embrio-feto-

¹ Per un approfondimento sulle Malattie Mitocondriali vedi anche:

1. Dagna Bicarelli F, Lalatta F, Carrozzo R, Lituania M, Cavani S – "Filo diretto con le malattie genetiche" Utet Torino-Milano, 2001;
2. Mancuso M, Orsucci D, Simoncini C, Calderazzo Ienco E, Siciliano G – "Le malattie mitocondriali, una sfida per tutti i medici". Pisa Medica n.°47 Novembre-Dicembre 2010.

patie da fattori ambientali noti.

Per alcune di esse, coinvolgenti in modo importante il distretto cranio-facciale ed oro-dentale, verrà fornita una descrizione dettagliata in altra parte del testo.

CAUSE AMBIENTALI DELLE EMBRIO-FETOPATIE

- agenti fisici
 - Radiazioni ionizzanti
 - Ipertermia della gestante (?)
- malattie infettive della gestante
 - rosolia
 - citomegalovirus
 - virus varicella-zoster
 - herpes virus
- disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali della gestante
 - diabete mellito tipo 1 (insulina dipendente)

- fenilchetonuria con dieta mal controllata
- deficit grave di iodio
- tossici ambientali
 - solventi organici
 - pesticidi
 - metilmercurio (malattia di Minamata)
 - diossina, "agent orange" e simili (?)
- sostanze voluttuarie (alcol e droghe)
 - sindrome feto-alcolica
- farmaci (vedi tab.2)
 - sindrome da anticonvulsivi
 - trimetadione
 - idantoina
 - sindrome da anticoagulanti (warfarin)
 - sindrome da antifolici (aminopterina)

FARMACI TERATOGENI NELL'UOMO

Farmaco (o classe di farmaci)	Anomalie associate più frequenti
ACE inibitori	Danno renale, difetti di ossificazione, oligoidramnios, ritardo di crescita intrauterino (III trimestre)
Acido valproico	Difetti del tubo neurale (1-2% di incidenza)
Aminoglicosidi	Difetti della funzione uditiva
Aminopterina e derivati	Difetti cranio-facciali , degli arti e del sistema nervoso centrale
Benzodiazepine	Sindrome da astinenza neonatale, apnea, ipotonia ipotermia (in seguito ad esposizioni pre-partum)
Busulfan	Difetti cranio-facciali , cardiaci e degli organi interni, ritardo di crescita intrauterino
Carbamazepina	Difetti del tubo neurale (incidenza <1%)
Ciclofosfamide	Abortività, labiopalatoschisi , difetti oculari
Cumarinici	Ipoplasia nasale, condrodiplosia puntata, difetti delle ossa, faciali e del sistema nervoso centrale (fino al 10% di incidenza per esposizioni nel I trimestre)
Dietilstilbestrolo	Carcinoma a cellule chiare della vagina, adenocarcinoma della cervice
Difenilidantoina	Dismorfismi faciali , anomalie scheletriche, microcefalia, labiopalatoschisi (5-10% di incidenza)
Ergotamina (alte dosi)	Difetti del tubo neurale, atresia intestinale
FANS	Oligoidramnios, chiusura precoce del dotto di Botallo, emorragia, enterocolite necrotizzante (III trimestre)
Ormoni ad attività androgenica	Virilizzazione dei genitali esterni dei feti di sesso femminile
Iodio e Iodio ¹³¹	Gozzo, ipotiroidismo. Per la radioterapia rischio abortività, di malformazioni, di ablazione tiroidea fetale, ritardo mentale e leucemie.
Litio	Difetti cardiaci (incidenza <1%)
Metimazolo	Difetti della cute dello scalpo (1-5% di incidenza), sindrome comprendente: cranosinostosi , ipospadia, difetti cardiaci, atresia coanale , spina bifida ed atresia esofagea.
Misoprostol	Agenesia degli arti, difetti del cranio, sindrome di Moebius , abortività
Penicillamina	Cutis laxa, lassità delle articolazioni, ernia inguinale (incidenza <1%)
Retinoidi (isotretinoina ed etretinato)	Difetti cranio-facciali , cardiaci, degli arti e del sistema nervoso centrale, abortività. Per l'isotretinoina 18% di rischio di malformazioni e 40% di abortività
Talidomide	Difetti cardiaci, oculari, renali, gastrointestinali, degli arti, sordità (rischio del 20% per esposizioni tra il 34° ed il 50° giorno di gestazione)
Trimetadione	Anomalie cardiache, ritardo di crescita intrauterino

Tab 2: Da ISS (Farmacovigilanza)

LA GENETICA IN MEDICINA: OGGI E DOMANI

Maurizio Genuardi

Professore Ordinario di Genetica Medica,
Università degli Studi di Firenze
Responsabile SOD Complessa Genetica Medica,
AOU Careggi, Firenze

Nel corso degli ultimi trenta anni il rilievo della genetica nell'ambito della medicina è cresciuto in maniera pressoché esponenziale. Ciò è dovuto da un lato all'incessante acquisizione di conoscenze sulla struttura e sul funzionamento del genoma umano, frutto dell'incalzante progresso tecnologico, e dall'altro all'identificazione di un numero crescente di nuove malattie genetiche e alla sempre più accurata definizione di quadri clinici già noti, anche questa resa possibile dalla disponibilità di nuove metodologie analitiche e di imaging. Per dare un'idea del ritmo del progresso, il numero di malattie mendeliane a base genetica nota elencate nel catalogo Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) era circa 1.000 a inizio 2001, poco più di 2.000 a inizio 2007 (McKusick 2007), ed è salito a più di 2.900 a fine 2010 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>).

Di conseguenza, in parallelo con l'evoluzione delle conoscenze, anche il concetto di malattia genetica ha subito, e continua a subire, una progressiva trasformazione. L'assioma "un gene = una malattia", elaborato da Archibald Garrod sul modello dell'alcaptonuria, è ormai ampiamente superato: così come diverse malattie genetiche possono essere causate da mutazioni in geni diversi, molti geni sono responsabili di fenotipi differenti, a volte apparentemente non correlati tra loro. È inoltre sempre più chiaro il ruolo di geni modificatori nella determinazione delle manifestazioni fenotipiche associate a malattie considerate puramente mendeliane.

Gli sviluppi più recenti riguardano l'individuazione dei fattori genetici implicati nelle patologie multifattoriali, che comprendono la maggior parte delle malattie che affliggono la nostra specie. Per molto tempo le basi genetiche di questo gruppo di malattie sono rimaste oscure, ad eccezione del ruolo dei polimorfismi del sistema HLA nelle malattie autoimmuni. Come sarà spiegato più avanti, da qualche anno le prospettive in questo ambito sono cambiate, ed è verosimile ipotizzare che in un futuro non lontano saranno identificate numerose varianti genetiche associate a queste patologie così come ad altri caratteri fenotipici (risposta e reazioni avverse a farmaci, assimilazione di nutrienti con la dieta, ecc.). In teoria ciò potrebbe portare ad un incremento esponenziale dei test genetici, in

particolare per il riconoscimento di suscettibilità a malattie (*test di suscettibilità*, si veda più avanti).

Sarà quindi necessario prepararsi per tempo a questa rivoluzione, che, secondo una definizione usata da diversi autori, porterà al consolidamento della cosiddetta *Medicina Genomica*, che ha compiuto i primi passi in questo decennio (Guttmacher e Collins, 2002). L'aumento dell'impatto della genetica sulla pratica medica è associato ad un crescente impiego di test genetici, documentato sia a livello nazionale sia a livello europeo. Questo non si associa necessariamente a modalità corrette ed efficaci di offerta dei test e a standard qualitativi adeguati. I test genetici non possono infatti essere considerati alla stregua di indagini analitiche di laboratorio, da un lato per le implicazioni che comportano sulla sfera personale e familiare, e dall'altro per la delicatezza della fase interpretativa, dovuta alla complessità dei meccanismi biologici che sono alla base delle patologie genetiche. Ciò implica che essi devono essere effettuati nell'ambito di un processo integrato tra clinica e laboratorio.

Per fornire un quadro generale del ruolo della genetica nella medicina moderna in questo capitolo saranno illustrati i principali tipi di test genetici, divisi in base alle loro finalità e alle metodologie impiegate, e sarà definita una traccia del percorso clinico che deve accompagnare l'esecuzione dei test. In chiusura saranno delineate le prospettive future, alla luce dei nuovi sviluppi tecnologici.

FINALITÀ DEI TEST GENETICI

I test genetici possono essere eseguiti per diversi scopi (Tabella 1). In linea generale è possibile individuare le seguenti categorie di test utilizzabili in ambito clinico:

Test diagnostici. Come accade per la maggior parte degli accertamenti medici, questi servono a confermare o escludere un sospetto diagnostico insorto per la presenza di specifici sintomi. Tuttavia, a differenza di altri esami di laboratorio, i test genetici diagnostici hanno generalmente implicazioni rilevanti non solo per l'individuo in cui vengono eseguiti, ma anche per i suoi familiari. Infatti il loro esito può definire la natura, genetica o meno, di una condizione patologica, e, nel caso di conferma di eziologia genetica, consente di riconoscere i meccanismi ereditari implicati e, di conseguenza, i rischi di ricorrenza in famiglia.

A volte i test diagnostici possono essere anche effettuati quando la diagnosi è già definita su base clinica; in questo caso le informazioni che ne derivano possono essere utili proprio per la definizione dei rischi familiari oppure per altri motivi particolari, ad esempio, ai fini prognostici. È ciò che si verifica ad esempio con neonati affetti da sindrome

di Down, diagnosi che viene generalmente posta senza problemi sulla base della sola osservazione fenotipica. L'esame del cariotipo che viene eseguito routinariamente in questi casi consente di stabilire se si tratta di una forma da traslocazione robertsoniana, che può comportare rischi di ricorrenza significativi, rendendo utile l'estensione dell'indagine cromosomica ad altri parenti, a partire dai genitori; inoltre, con l'esame citogenetico possono essere individuati i pazienti con trisomia 21 a mosaico, i quali hanno nella media manifestazioni cliniche più lievi, anche se queste non sono comunque facilmente prevedibili in base all'esito dell'esame eseguito sui linfociti periferici.

Per alcune malattie mendeliane sono state individuate correlazioni genotipo-fenotipo; in questi casi l'esame genetico è utile per indirizzare il percorso clinico, come accade nella poliposi familiare del colon e nelle neoplasie endocrine associate a mutazioni del gene *RET*, anch'esse spesso diagnosticabili sulla sola base dell'osservazione clinica e di indagini di laboratorio e/o strumentali.

Test prenatali. Consentono di diagnosticare la presenza di una mutazione responsabile di malattia genetica nel feto o nell'embrione. A questo ambito appartiene anche la diagnosi genetica preimpianto, eseguita su un singolo blastomero proveniente da embrioni ottenuti tramite fecondazione *in vitro*. Attualmente la motivazione più frequente per l'esecuzione di diagnosi prenatale di malattia genetica è un rischio aumentato di cromosomopatie, in particolare sindrome di Down, per età materna avanzata o, sempre più, in seguito all'esito positivo di test di screening combinato biochimico ed ecografico. Da diversi anni sono comunque in costante progressiva crescita i test prenatali per malattie monogeniche.

Test presintomatici e predittivi. In questo caso l'identificazione di una mutazione serve a stabilire se un individuo è a rischio di comparsa di una malattia genetica ad insorgenza tardiva (ad es., rene policistico dell'adulto, corea di Huntington, poliposi familiare del colon). L'indagine viene effettuata su persone sane che appartengono a famiglie in cui è nota la presenza di parenti affetti dalla specifica condizione in esame. Il riscontro della mutazione responsabile della patologia implica che il soggetto è destinato ad ammalarsi nell'arco della sua vita, a meno che si verifichi un decesso precoce per altri motivi. Al contrario, coloro che non hanno ereditato la mutazione hanno lo stesso rischio di ammalarsi della popolazione generale.

Alcune alterazioni genetiche comportano rischi molto elevati, ma la comparsa della malattia non è inevitabile. A questo gruppo di malattie appartengono diverse forme ereditarie di tumore e molte cardiopatie ereditarie (cardiopatie aritmogene e cardiomiopatie ipertrofiche). Si tratta di patologie considerate di natura monogenica mendeliana, poiché la comparsa delle manifestazioni fenotipiche è legata prevalentemente agli effetti di un singolo locus genetico.

Tuttavia, la penetranza è incompleta. Le ragioni per cui non tutti i soggetti che hanno le mutazioni genetiche associate alla comparsa della malattia si ammalano non sono del tutto chiare. A seconda della patologia in questione, fattori genetici modificatori, fattori ambientali e meccanismi stocastici potrebbero condizionare lo sviluppo delle manifestazioni fenotipiche.

Gli aggettivi *presintomatici* e *predittivi* sono utilizzati per definire le mutazioni associate rispettivamente a penetranza completa e incompleta, anche se i confini tra le due categorie non sono sempre così definiti. Ad esempio, è stato dimostrato che alcune mutazioni del gene *IT15*, responsabile della corea di Huntington, precedentemente ritenuta una condizione a penetranza completa, è in realtà incompleta (McNeill e coll. 1997). Allo stesso modo, anche il limite tra test predittivi e test di suscettibilità (si veda dopo) è piuttosto ambiguo.

L'informazione fornita dall'esito dei test presintomatici/predittivi è utile per attivare interventi preventivi, laddove disponibili, oppure ai fini della pianificazione della propria vita personale e familiare. Nel caso dei tumori ereditari della mammella o del colon è possibile mettere in atto misure di prevenzione primaria e secondaria che si sono dimostrate efficaci per la riduzione del rischio. Al contrario, non esistono sistemi di prevenzione per la corea di Huntington; nonostante ciò diversi individui appartenenti a famiglie in cui è presente questa malattia decidono di sottoporsi al test genetico, al fine di poter prendere decisioni consapevoli sul proprio futuro familiare e lavorativo. In questi casi è necessario prestare particolare attenzione ai possibili contraccolpi negativi sul piano psicologico, inclusi rischi di suicidio. Per questo motivo, i test presintomatici vengono generalmente effettuati dopo una serie di incontri informativi e di discussione tra medico (eventualmente anche psicologo) e consultante.

Test di suscettibilità. Come i test predittivi, servono a stabilire il rischio di comparsa di una patologia. La differenza tra test predittivi e di suscettibilità risiede nell'entità del rischio associato ai geni oggetto d'indagine. Come già detto sopra, i primi si riferiscono a forme patologiche dovute all'effetto, esclusivo o prevalente, di singoli geni, le quali sono pertanto trasmesse secondo i meccanismi dell'ereditarietà mendeliana. I secondi riguardano invece forme patologiche comuni su base multifattoriale, nelle quali sono coinvolti fattori sia genetici sia ambientali. I fattori genetici implicati sono molteplici, sono generalmente frequenti nella popolazione generale (*polimorfismi genetici*) e ciascuno di questi ha un effetto limitato sulla probabilità di sviluppare la malattia.

I test di suscettibilità attualmente di uso consolidato sono relativamente pochi in rapporto alla frequenza delle patologie multifattoriali e al numero di individui potenzialmente a rischio. I motivi alla base della

limitata disponibilità di questa tipologia di esami genetici sono diversi. In primo luogo, l'approccio sperimentale principalmente utilizzato per l'identificazione di fattori genetici di suscettibilità è rappresentato dagli studi caso-controllo, che valutano la frequenza di alleli di marcatori polimorfici in una serie di pazienti affetti dalla patologia in esame e in una serie di individui sani; questi studi sono spesso soggetti ad errori di natura statistica, per cui la maggior parte delle associazioni individuate non viene confermata da successive indagini. Inoltre, l'incremento di rischio conferito dagli alleli di suscettibilità è generalmente esiguo, e ciò comporta che la maggior parte degli individui a rischio non sviluppa manifestazioni cliniche, rendendo discutibile l'opportunità di applicare specifiche misure preventive. Analogamente, l'esecuzione di questi test non è raccomandata quando non esistono interventi di prevenzione efficaci (ad esempio, per la malattia di Alzheimer, che è associata alla variante e4 del gene *APOE*).

Ciononostante, alcuni test di suscettibilità, riguardanti associazioni confermate da più studi, sono oggi di uso comune nella pratica clinica. Tra questi vi sono la determinazione del genotipo HLA DQ per il morbo celiaco e la determinazione dei polimorfismi dei fattori della coagulazione II (protrombina; polimorfismo A20210) e V (fattore V Leiden), associati ad un aumento del rischio di tromboembolia venosa.

Test per l'individuazione di eterozigoti ("portatori sani"). Questi vengono effettuati su soggetti sani appartenenti a famiglie in cui vi sono individui in cui sono state identificate mutazioni genetiche. In genere si tratta di patologie autosomiche recessive, come la fibrosi cistica, o legate al cromosoma X, come la distrofia muscolare di Duchenne, e il risultato del test serve a definire il rischio riproduttivo.

Test di screening. Questi vengono offerti ad un'ampia fetta di popolazione (neonati, adolescenti, coppie in età fertile, ecc.) in ragione di principi di efficacia degli interventi conseguenti, soprattutto in termini preventivi, e di rapporto costo/beneficio. La prevenzione può riguardare la salute dell'individuo sottoposto allo screening (ad es., neonato con diagnosi di fenilchetonuria, al quale andrà somministrata una dieta povera di fenilalanina) o le generazioni future (ad es., coppia di soggetti eterozigoti per b-microcitemia, che potrà far ricorso alla diagnosi prenatale o effettuare altre scelte riproduttive). Allo stato attuale i test genetici che vengono eseguiti nel nostro paese, così come nella maggior parte dei paesi europei, sono molto limitati. Fanno eccezione alcune comunità o gruppi etnici in cui sono particolarmente frequenti malattie genetiche, come ad esempio gli Ebrei Ashkenaziti.

Test farmacogenetici. L'esistenza di una variabilità interindividuale nella risposta e nello sviluppo di reazioni avverse ai farmaci è nota da diverso tempo. Progetti mirati a individuare i determinanti genetici di queste differenze sono stati condotti già negli anni Sessanta, ma i risultati sono stati modesti fino all'ultimo decennio, che

ha visto un'esplosione degli studi di farmacogenetica e farmacogenomica, i quali hanno portato all'individuazione di numerose varianti genetiche coinvolte nella risposta ai farmaci o nella comparsa di effetti tossici.

Altri test genetici. Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove tipologie di test genetici. Alcune sono ancora di dubbia utilità clinica, come i test *nutrigenetici*, che dovrebbero analizzare le varianti genetiche che causano differenze nella risposta fenotipica alle sostanze introdotte con la dieta, consentendo la pianificazione di diete personalizzate; in questo caso la scarsa affidabilità è dovuta alla limitata conoscenza del ruolo e della natura dei meccanismi genetici implicati nel metabolismo delle sostanze alimentari.

Altri test non hanno invece implicazioni cliniche, come quelli applicati in ambito forense (test per l'identificazione dei rapporti di parentela e test di compatibilità per l'attribuzione di tracce biologiche) e i cosiddetti test ancestrali, che servono a fornire informazioni (peraltro alquanto imprecise) sull'origine degli antenati di un individuo.

METODOLOGIE DI ANALISI GENETICA

Storicamente il primo tipo di esame genetico utilizzato in medicina è rappresentato dallo studio del cariotipo (analisi citogenetica o cromosomica; si veda Fig. 1°A) a partire dagli anni Sessanta. L'esame cromosomico consente di rilevare anomalie numeriche (trisomie, monosomie) e anomalie strutturali (traslocazioni, inversioni, delezioni, duplicazioni); queste ultime devono essere di dimensioni tali da essere rilevabili al microscopio.

L'applicazione clinica delle metodologie molecolari di analisi del DNA è iniziata negli anni Ottanta, ed è progressivamente aumentata in seguito. Le tecniche di genetica molecolare utilizzate oggi sono principalmente basate sull'amplificazione di sequenze di DNA mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Con queste è possibile individuare piccoli cambiamenti nella sequenza di un gene: sostituzioni, inserzioni, duplicazioni e delezioni (comprendenti da uno a qualche centinaio di nucleotidi). Le varianti di sequenza che vengono identificate in questo modo possono essere rare o frequenti: le prime sono generalmente associate a malattie mendeliane, anch'esse rare, mentre le seconde appartengono a sistemi polimorfici implicati nella suscettibilità a condizioni multifattoriali. Quindi l'analisi molecolare trova utilizzo sia per l'identificazione di difetti responsabili di malattie genetiche tradizionali sia per la determinazione del rischio di comparsa di patologie comuni poligeniche o multifattoriali.

Nel corso degli anni Novanta sono state introdotte nella pratica clinica le metodiche di *citogenetica molecolare*, che rappresentano

un ponte tra analisi citogenetica e molecolare. Esse servono a individuare alterazioni che non sono rilevabili con le tradizionali metodiche citogenetiche e molecolari. Si tratta in particolare di ampi sbilanciamenti quantitativi del materiale genetico (*sbilanci genomici*) di dimensioni inferiori al limite di risoluzione (circa 6-8 megabasi, ovvero 8 milioni di basi, anche se tale limite è variabile a seconda della porzione di genoma considerata) del microscopio ottico, e quindi delle metodiche citogenetiche classiche, e superiori a quelle che vengono evidenziate con le indagini molecolari routinarie.

La prima tecnica di analisi citogenetico-molecolare utilizzata a fini diagnostici è l'*ibridazione in situ fluorescente (FISH, da Fluorescent In Situ Hybridization)*; questa è una vera e propria sintesi delle tecniche di citogenetica e di quelle molecolari (analisi dell'ibridazione di segmenti di DNA, basata su principi molecolari, effettuata su preparati cromosomici), e consente di individuare la presenza di specifiche sequenze sui cromosomi. La metodica FISH è utilizzata soprattutto per identificare *microdelezioni* (più raramente *microduplicazioni*) di tratti piuttosto ampi di DNA, associate a specifiche sindromi con ritardo mentale/anomalie congenite multiple. Fra le sindromi da microdelezione più conosciute vi sono la sindrome da microdelezione 22q11.2 (nel cui spettro fenotipico sono comprese la sindrome di Di George e la sindrome velocardiofaciale; si veda la Fig. 1B), la sindrome di Williams-Beuren, dovuta a delezione della regione 7q11.23, in cui è contenuto il gene dell'elastina, la sindrome di Smith-Magenis (microdelezione 17p11.2) e le forme più frequenti di sindrome di Angelman e sindrome di Prader-Willi (entrambe associate a microdelezione della regione 15q11-q13).

La FISH può essere adattata per esplorare contemporaneamente diverse regioni del genoma. Sfruttando questa possibilità e la disponibilità di sonde specifiche per le estremità telomeriche dei diversi cromosomi (più precisamente per le regioni subtelomeriche, che sono diverse da cromosoma a cromosoma), sono stati sviluppati dei kit per l'analisi simultanea di queste regioni su tutti i cromosomi. L'analisi dei telomeri è stata inizialmente applicata a scopo sperimentale in una serie di pazienti con manifestazioni cliniche indicative di patologie cromosomiche (ritardo mentale con o senza anomalie congenite, sporadico o familiare), e ha evidenziato una frequenza di riarrangiamenti (in genere microdelezioni) compresa tra 0,5% e 20%, a seconda dei criteri utilizzati per la selezione delle casistiche in analisi. In ogni caso questi studi hanno dimostrato che gli sbilanci subtelomerici sono una causa importante di ritardo mentale associato o meno ad anomalie congenite. L'elevata frequenza di anomalie delle regioni subtelomeriche è determinata dalla loro particolare struttura, ricca di regioni ripetitive molto simili tra i telomeri di tutti cromosomi, che le rende suscettibili alla formazione di interscambi tra cromosomi diversi, i quali possono avvenire in maniera asimmetrica, determinando la perdita di materiale genetico. L'analisi

subtelomerica è stata impiegata nel corso degli ultimi anni per la diagnosi eziologica di ritardo mentale da causa non precisata e ha contribuito a definire le caratteristiche fenotipiche di nuove sindromi da microdelezione, come la sindrome da delezione 1p36.

Più recentemente è stata sviluppata una metodologia che consente di individuare sbilanciamenti anche a livello interstiziale, oltre che subtelomerici, detta *array-CGH (array-based Comparative Genomic Hybridization)*. Si tratta di una metodica molecolare, che consiste nell'ibridazione del DNA di un soggetto in esame e di un DNA di controllo, marcati con diversi fluorocromi, con una serie di sequenze rappresentative di tutto il genoma della specie umana, disposte in posizioni note di un vetrino a costituire un "array". In presenza di una differenza quantitativa, dovuta a delezione o duplicazione di una regione sufficientemente ampia (almeno 3,5 kb per gli array più sensibili) si osserva una differenza nell'intensità del segnale corrispondente al DNA test rispetto al DNA di controllo. Il risultato dell'analisi viene espresso con un grafico in cui la linea che rappresenta l'intensità relativa del segnale del DNA in esame e del DNA di controllo è posizionata intorno alla posizione corrispondente al valore 1 per la maggior parte del genoma, ovvero dove non ci sono riarrangiamenti, con deviazioni verso l'alto o verso il basso in presenza rispettivamente di duplicazioni o delezioni (Figg. 1C e 1D).

Come l'analisi FISH delle regioni subtelomeriche, l'array-CGH ha consentito di individuare una serie di nuove patologie associate a sbilanciamenti genomici criptici, talvolta riguardanti singoli geni. Inoltre, questa metodica sta progressivamente sostituendo l'analisi dei telomeri con FISH per lo studio di casi di ritardo mentale da cause non precisate, data la sensibilità notevolmente maggiore, legata alla capacità di esplorare l'intero genoma, e non solo specifiche regioni. L'array-CGH potrebbe in un futuro non lontano soppiantare l'analisi del cariotipo, almeno per quanto riguarda la diagnosi di aneuploidie e di monosomie/trisomie parziali. La metodica non consente invece di rilevare alterazioni cromosomiche strutturali bilanciate (traslocazioni, inversioni), per le quali il cariotipo resta sempre l'esame d'elezione. Allo stato attuale la FISH viene principalmente utilizzata in presenza di un sospetto clinico di una precisa sindrome da microdelezione (come quelle sopra menzionate), impiegando sonde specifiche per la regione implicata nel quadro clinico.

Le variazioni del DNA identificate con la metodica array-CGH sono dette *CNV (Copy Number Variation)*. Si tratta di alterazioni quantitative (delezioni o amplificazioni) di tratti relativamente ampi del DNA, di dimensioni comprese tra 1 kb e diverse megabasi. Esse possono essere responsabili di patologie con caratteristiche simili alle anomalie cromosomiche tradizionali, visibili con l'esame citogenetico, quando lo sbilancio riguarda più geni, o anche di patologie mendeliane, quando il tratto interessato contiene 1 solo gene (o anche 2 geni limitrofi)

implicato in una patologia monogenica. Accanto a CNV rare, chiaramente associabili a quadri patologici, sono state individuate diverse CNV “benigne”, che possono essere rare o frequenti, e rappresentano una nuova importante classe di polimorfismi genetici. Diverse evidenze suggeriscono che alcune CNV possano essere implicate nella suscettibilità a malattie complesse, in particolare patologie psichiatriche o neuropsichiatriche, come la schizofrenia e l'autismo.

Molti tipi di riarrangiamenti genici e cromosomici sbilanciati, coinvolgenti tratti di DNA che vanno da un singolo esone a regioni contenenti più geni (anche interi cromosomi) possono oggi essere evidenziati con una metodica molecolare chiamata MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), sviluppata all'inizio di questo decennio per la identificazione di riarrangiamenti limitati ad un singolo gene. Per la semplicità di esecuzione e il costo relativamente basso, l'MLPA viene spesso utilizzata in luogo della FISH, per la ricerca sia di specifiche microdelezioni/microduplicazioni sia di riarrangiamenti subtelomerici.

IL RUOLO DELLA CONSULENZA GENETICA

Dalle problematiche illustrate nella Tabella 1 e nella sezione precedente dedicata alla finalità dei test genetici emerge la necessità che questi vengano eseguiti nell'ambito di un percorso clinico gestito da specialisti in grado di valutarne l'opportunità clinica, le implicazioni diagnostiche, prognostiche e potenziali ricadute psicologiche, il potere predittivo positivo e negativo (per test predittivi e di suscettibilità a malattie), il significato dei risultati, e le possibilità di intervento terapeutico/preventivo.

Questo è l'ambito di attività della consulenza genetica, un processo attraverso il quale i pazienti affetti da una malattia su base genetica sospetta o accertata - o i loro familiari - ricevono informazioni relative alle caratteristiche della malattia stessa, alle modalità di trasmissione, all'esistenza e alle implicazioni di test genetici, al rischio di comparsa o di ricorrenza e alle possibili terapie, incluse le opzioni riproduttive. In caso di offerta di test genetici, nel corso della consulenza genetica viene anche sottoscritto il consenso informato alla loro esecuzione.

Questi aspetti riguardano soprattutto i test eseguiti su soggetti sani al fine di definire il rischio di comparsa di malattia (test presintomatici, predittivi, di suscettibilità, prenatali). Tuttavia, come si è visto sopra, anche i test diagnostici hanno implicazioni per la famiglia, poiché il loro esito è utile per definire i rischi di comparsa della malattia in soggetti già nati o in epoca prenatale.

La consulenza genetica è un processo complesso, che si articola in diversi momenti (Tabella 2) e spesso richiede l'intervento di

diverse figure professionali: oltre ai genetisti clinici, altri medici specialisti, a seconda delle patologie considerate, psicologi, genetisti di laboratorio, ecc.

NUOVE TECNOLOGIE E PROSPETTIVE FUTURE

La metodica array-CGH appartiene al gruppo delle tecnologie ad alta processività (*high throughput*), la cui caratteristica è l'esecuzione di numerosissime determinazioni in simultanea. Ciò è reso possibile dalla miniaturizzazione e dalla compartimentalizzazione delle molecole oggetto di analisi (DNA, RNA, proteine o metaboliti vari).

Un altro tipo di array di molecole di DNA è rappresentato dai *SNP-array*, che sono in grado di determinare contemporaneamente il genotipo di moltissimi SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), i più comuni tipi di polimorfismi nel nostro DNA. Gli SNP-array possono essere utilizzati per diversi scopi, tra cui anche la rilevazione di CNV. Tuttavia, l'uso attualmente più promettente è nell'ambito di sforzi di ricerca mirati a individuare le varianti genetiche implicate nelle malattie multifattoriali. La disponibilità di microchip che consentono di analizzare milioni di siti variabili del genoma è sfruttata per la conduzione di studi di associazione su larga scala, per i quali vengono arruolate migliaia o decine di migliaia di pazienti e controlli. Benché l'approccio sperimentale sia sempre basato sul confronto di frequenze geniche tra casi e controlli, l'ottica con cui vengono condotti gli studi “*genome wide*” (*GWAS; Genome Wide Association Studies*), che esplorano l'intero genoma, è rovesciata rispetto a quanto avveniva in passato (e in parte avviene tuttora). Gli studi tradizionali indagavano in maniera mirata uno o più polimorfismi in geni “candidati” individuati in base a caratteristiche biologiche che li rendevano plausibilmente coinvolti nella patogenesi di una malattia in esame, e quindi avevano l'obiettivo di confermare o smentire un'ipotesi di partenza. Al contrario, le analisi GWAS producono una grande mole di dati, in assenza di ipotesi precostituite, che devono essere interpretati e analizzati per individuare eventuali associazioni tra uno o più degli SNP testati e il fenotipo in esame; in questo caso, il chiarimento del significato biologico dell'associazione è rimandato ad un secondo momento.

L'approccio GWAS si sta rivelando più fruttuoso dell'analisi di geni candidati e in pochi anni di applicazione ha consentito di identificare numerosi polimorfismi implicati nella suscettibilità a diverse patologie (vari tipi di tumore, malattie autoimmuni, diabete, maculopatia degenerativa, ecc.) e nel determinismo di caratteri fenotipici quantitativi (Stranger e coll. 2010), come l'altezza.

Ma la metodologia più rivoluzionaria, che promette di cambiare radicalmente la prospettiva con cui viene praticata e insegnata

la medicina al giorno d'oggi, è rappresentata dal cosiddetto “*high throughput (HTP) sequencing*” o “*deep sequencing*”, che consente l'analisi dell'intero genoma di singoli individui in tempi molto più brevi rispetto al passato e a costi molto più contenuti. Basti pensare che l'assemblaggio della sequenza di riferimento del DNA umano con il Progetto Genoma Umano, completato nel 2007, si è svolto nell'arco di 17 anni per una spesa di 3 miliardi di dollari, mentre il sequenziamento del primo campione di DNA, appartenente al premio Nobel James Watson, con questa tecnologia, avvenuto nel 2008, ha richiesto 2 mesi ad un costo 100 volte inferiore rispetto al sequenziamento con metodica tradizionale (Wheeler e coll. 2008).

Con l'HTP sequencing sono stati identificati nuovi geni responsabili di malattie genetiche in tempi molto più brevi rispetto a quelli necessari fino a poco tempo fa, e certamente sarà delineato un quadro più completo della variabilità del genoma umano. A questo obiettivo mira il progetto collaborativo internazionale “1000 genomes” (<http://www.1000genomes.org/>), nel cui ambito sono in corso di sequenziamento totale campioni di DNA appartenenti a 1000 individui di diversa origine etnica.

Peraltro, i costi delle tecnologie HTP sequencing sono in progressiva discesa, e non è forse molto lontano il momento in cui il sequenziamento completo del DNA individuale sarà disponibile per la popolazione generale. In realtà, la ditta americana Knome offre già questa possibilità, ma a costi ancora molto elevati, e quindi alla portata di poche persone, e soprattutto con risultati di difficile interpretazione. Infatti ciò che sappiamo sul ruolo delle varianti genetiche presenti nel DNA di ciascun individuo, sui loro effetti e sulle possibili interazioni tra di loro e con fattori ambientali è solo la punta di un iceberg. Sarà necessario accumulare ancora molti dati per poter dare un senso compiuto alla miriade di informazioni che sono contenute nel nostro DNA. È comunque impensabile che un singolo specialista possa essere in grado di conoscere il significato di tutte le varianti del DNA. L'interpretazione della sequenza di un individuo richiederà l'ausilio di banche dati e altri supporti bioinformatici. In ultima analisi, se dovesse proseguire il trend attuale, servirà verosimilmente una nuova figura di specialista, il medico “genomista”, con un curriculum formativo caratterizzato da conoscenze approfondite in ambito di patologia molecolare, genetica, genomica e bioinformatica (Beaudet 2010).

Bibliografia

01. Beaudet AL. Which way for genetic-test regulation? Leave test interpretation to specialists. *Nature*. 2010; 466:816-817.
02. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine - a primer. *N Engl J Med*. 2002;347:1512-1520.
03. McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Man* and Its Online Version, OMIM. *Am J Hum Genet*. 2007; 80:588-604.
04. McNeil SM, Novelletto A, Srinidhi J, Barnes G, Kornbluth I, Altherr MR, Wasmuth JJ, Gusella JF, MacDonald ME, Myers RH. Reduced penetrance of the Huntington's disease mutation. *Hum Mol Genet*. 1997; 6:775-779.
05. Stranger BE, Stahl EA, Raj T. Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics. *Genetics* 2010 Nov 29. [Epub ahead of print].
06. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, He W, Chen YJ, Makhijani V, Roth GT, Gomes X, Tartaro K, Niazi F, Turcotte CL, Irzyk GP, Lupski JR, Chinault C, Song XZ, Liu Y, Yuan Y, Nazareth L, Qin X, Muzny DM, Margulies M, Weinstock GM, Gibbs RA, Rothberg JM. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature*. 2008. 452:872-876.

L'evoluzione delle tecniche per l'individuazione di sbilanciamenti genomici. Cariotipo (A), analisi FISH su preparati metafasi (B) e analisi array-CGH relativa al cromosoma 22 di un soggetto con delezione 22q11.2 (C) e al cromosoma 13 (integro) dello stesso soggetto (D). Questa è evidenziabile con FISH e array-CGH, ma non con l'analisi citogenetica standard. La FISH, per la quale sono state impiegate sonde specifiche per la regione 22q11.2 (colore rosso) e 22q13 (colore verde), mostra la presenza del segnale rosso su un cromosoma (freccia rossa inferiore) ma non sull'altro (freccia superiore). La figura dell'analisi array-CGH del cromosoma 22 mostra un diagramma del cromosoma 22 (a sinistra), una rappresentazione grafica del rapporto del segnale di ibridazione del DNA test rispetto al DNA normale (sulla destra)

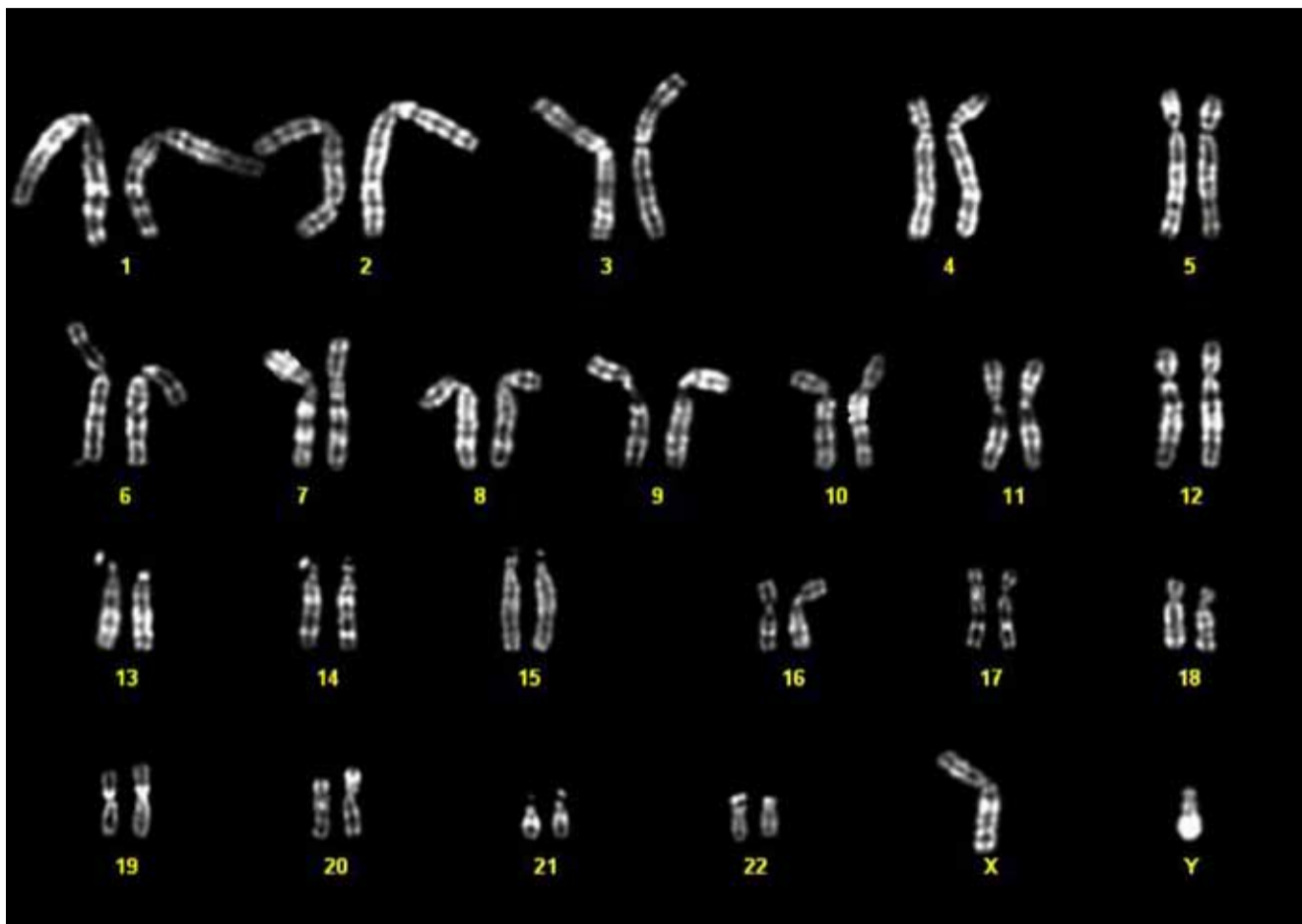


Fig. 1a

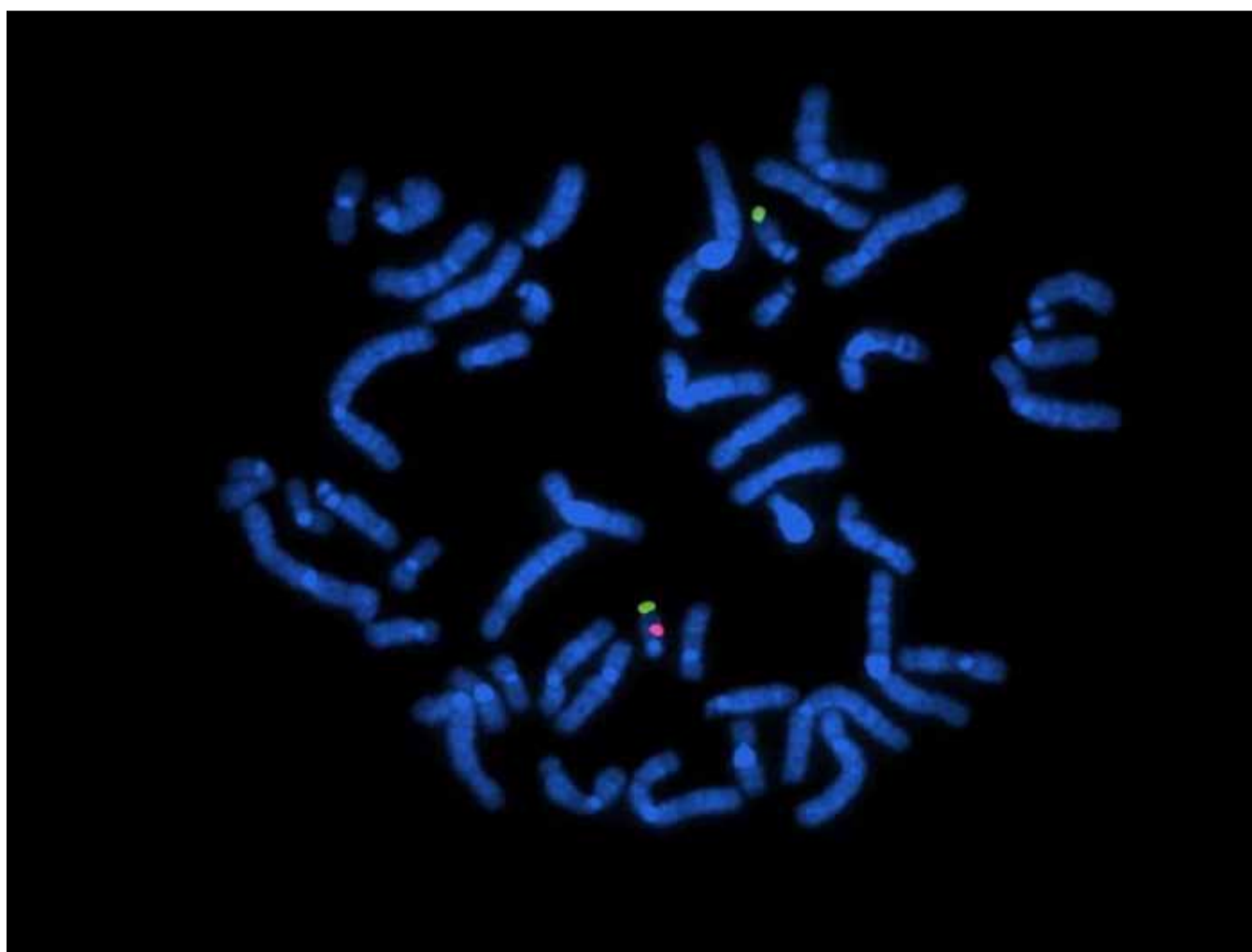


Fig. 1b

dell'immagine del cromosoma), che ha un'inflessione sulla sinistra rispetto al punto medio (< 0) nella regione 22q11, e immediatamente a destra, un maggior ingrandimento del rapporto dei segnali di ibridazione, che illustra in dettaglio la regione coinvolta, con l'inizio della delezione in alto, e le indicazioni sulle denominazioni dei geni localizzati nella regione; ulteriormente sulla destra sono rappresentate le CNV note nella regione. L'immagine dell'analisi array-CGH relativa al cromosoma 13 non mostra invece alcuna deviazione dallo 0 delle linee che esprimono il valore del rapporto dei segnali di ibridazione.

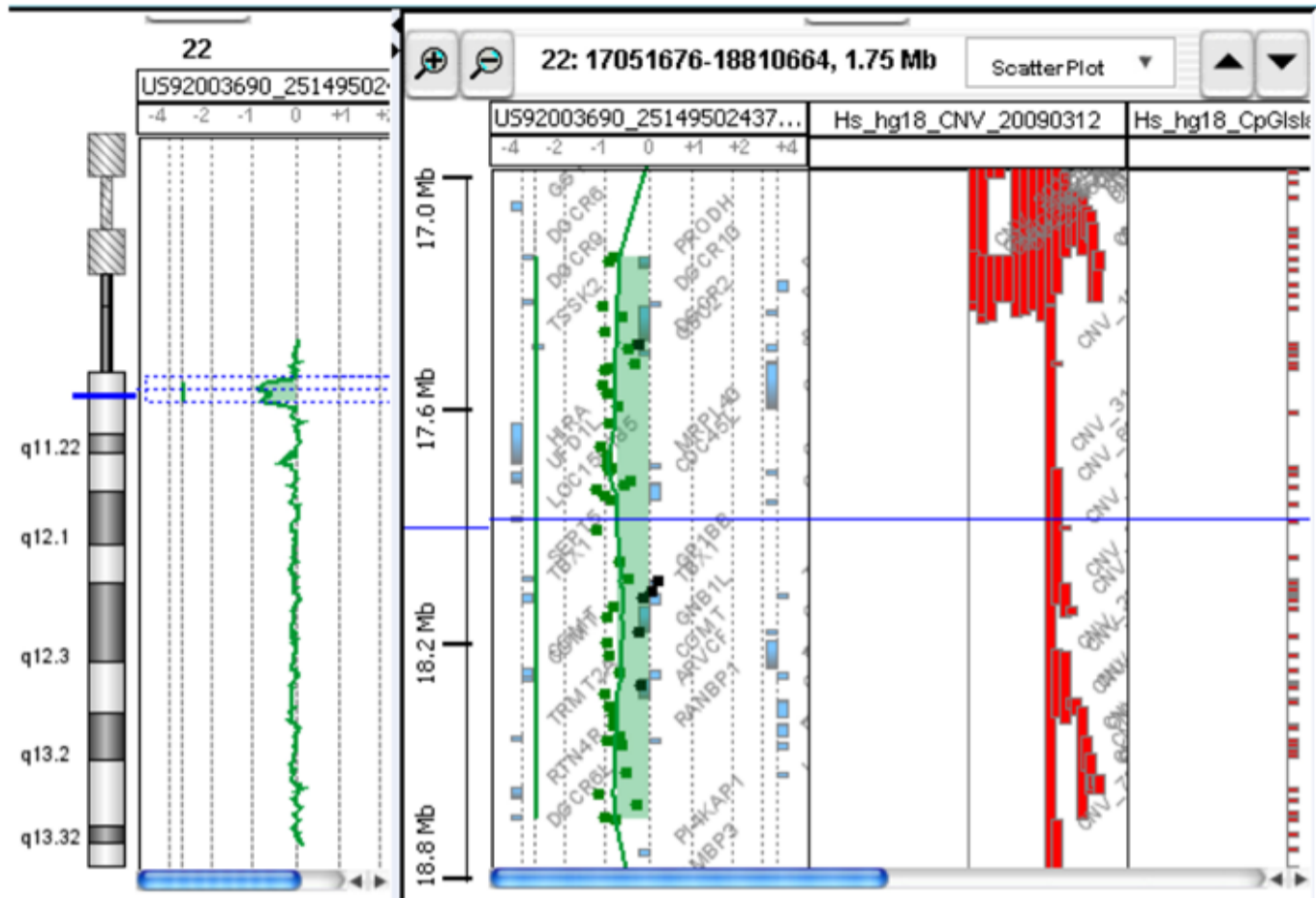


Fig. 1c

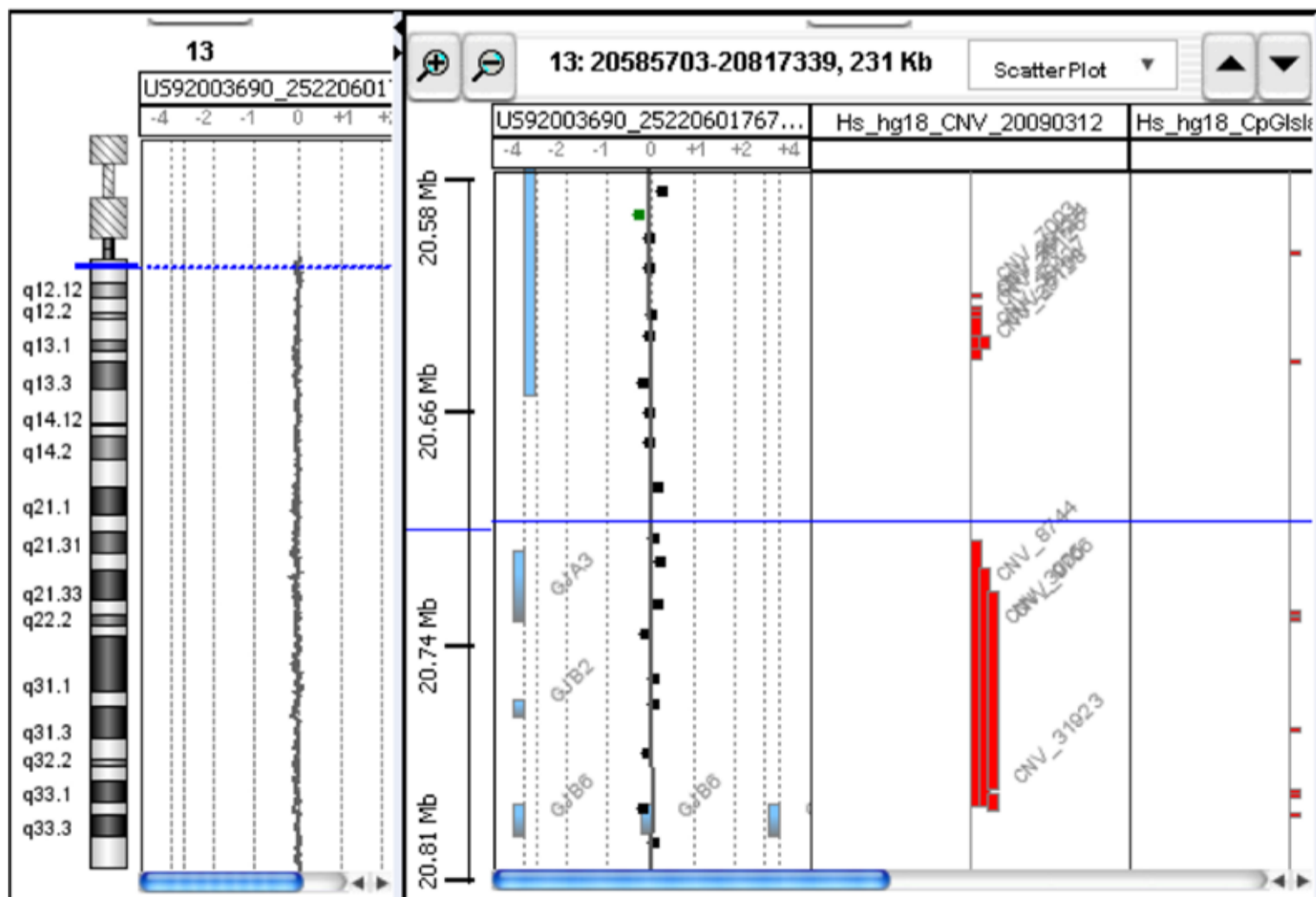


Fig. 1d

Tabella 1. Classificazione dei test genetici in base alle loro finalità.

TIPOLOGIA	FINALITÀ	ESEMPI	UTILITÀ	PROBLEMATICHE ASSOCIATE
Diagnostici	Conferma di una diagnosi o di un sospetto diagnostico	<p>Cariotipo per sindrome di Down</p> <p>Ricerca mutazioni gene <i>CFTR</i> per fibrosi cistica</p> <p>Ricerca mutazioni gene <i>APC</i> per poliposi familiare del colon</p> <p>Ricerca mutazione p.G380R del gene <i>FGFR3</i> per acondroplasia</p>	<p>La conferma di un sospetto diagnostico è importante per la definizione del percorso clinico</p> <p>Definizione della prognosi</p> <p>Definizione dei rischi di ricorrenza per probando e suoi familiari</p>	<p>L'eterogeneità genetica riduce la sensibilità dei test per alcune condizioni, soprattutto quando non tutti i geni sono stati individuati o sono analizzabili in ambito diagnostico (es. sordità, retiniti pigmentose)</p>
Prenatali	Ricerca di alterazione genetica in feto a rischio	<p>Cariotipo per età materna avanzata o test di screening biochimico/ecografico per cromosomopia positivo</p> <p>Ricerca di mutazioni responsabili di patologie genetiche mendeliane per alto rischio su base familiare (es. precedente figlio affetto da fibrosi cistica, difetto congenito del metabolismo, sindrome adrenogenitale, o altra patologia autosomica recessiva)</p> <p>Ricerca di mutazioni del gene <i>FGFR3</i> per riscontro di indicatori ecografici di acondroplasia</p>	<p>Eliminazione dello stato di ansia</p> <p>Interruzione della gravidanza</p> <p>Definizione percorso terapeutico/preventivo pre- e postnatale (es. sindrome adrenogenitale)</p>	<p>Rischio di aborto associato a procedure di prelievo invasive (villocentesi, amniocentesi)</p> <p>Possibili problemi interpretativi dei risultati</p> <p>Assenza di terapie risolutive per la maggior parte delle condizioni diagnosticabili</p>
Presintomatici e predittivi	Ricerca di mutazione associata a rischio molto alto (fino al 100%) di malattia genetica in soggetto con storia familiare positiva	<p>Ricerca mutazioni del gene <i>IT15</i> responsabile di corea di Huntington</p> <p>Ricerca di mutazioni di geni responsabili di forme mendeliane di predisposizione a neoplasie (carcinoma mammario/ovarico, sindrome di Lynch, poliposi familiare del colon)</p> <p>Ricerca di mutazioni in geni responsabili di sindrome del QT lungo o altre cardiopatie aritmogene</p>	<p>Rassicurazione psicologica per coloro che non hanno ereditato la mutazione familiare</p> <p>Implementazione di misure di prevenzione primaria e secondaria mirata nei familiari risultati positivi al test</p> <p>Coloro che non hanno ereditato la mutazione vengono risparmiati da misure di sorveglianza invasive e interventi chirurgici preventivi</p> <p>Possibilità di pianificazione familiare e della vita lavorativa</p>	<p>Potenziali ricadute psicologiche per i soggetti che risultano positivi al test</p> <p>Stime del rischio variabili a seconda delle fonti e dei metodi di accertamento</p> <p>Misure di sorveglianza invasive (es., colonscopia) e interventi preventivi demolitivi (es. mastectomia bilaterale)</p> <p>Per le mutazioni a penetranza incompleta, ignoranza dei fattori che condizionano l'espressione clinica</p>
Di suscettibilità	Stima del rischio di comparsa di malattie multifattoriali o legate a mutazioni a bassa penetranza	<p>Test per trombofilia (ricerca fattore V Leiden e allele A20210 della protrombina)</p> <p>Test per ricerca di alleli HLA DQ2 e DQ8 associati a morbo celiaco</p>	<p>Stima rischio di comparsa di malattia</p>	<p>Bassa sensibilità e specificità</p> <p>Utilità clinica dubbia</p> <p>Uso spesso improprio senza corretta informazione dei pazienti</p> <p>Stime del rischio imprecise</p> <p>Scarsa conoscenza dei molteplici fattori genetici e ambientali implicati nella determinazione del fenotipo</p>

TIPOLOGIA	FINALITÀ	ESEMPI	UTILITÀ	PROBLEMATICHE ASSOCIATE
Per l'identificazione degli eterozigoti	Definizione di rischi riproduttivi in soggetti con storia familiare positiva (in genere per malattie autosomiche recessive o legate al cromosoma X)	Ricerca mutazioni familiari nei parenti di pazienti affetti da fibrosi cistica Ricerca mutazione gene <i>DMD</i> in parenti (di sesso femminile) nel ramo materno della famiglia di un paziente affetto da distrofia muscolare di Duchenne	Possibilità di pianificazione familiare e di accesso alla diagnosi prenatale nei soggetti eterozigoti con rischio stimato elevato	Assenza di test routinari per l'analisi di partner di eterozigoti a causa della rarità della maggior parte delle malattie autosomiche recessive
Di screening	Identificazione di soggetti con mutazione genetica (eterozigoti per patologie recessive o soggetti con genotipi associati a patologie a penetranza completa) nella popolazione generale	Elettroforesi dell'emoglobina per diagnosi di b-microcitemia in epoca preconcezionale in popolazioni ad alta incidenza di anemia mediterranea Screening neonatale di fibrosi cistica e fenilchetonuria	Definizione del rischio riproduttivo e pianificazione familiare Prevenzione della comparsa di manifestazioni cliniche o implementazione di misure terapeutiche precoci	Numero limitato di patologie per le quali sono applicabili test su larga scala
Farmacogenetici	Definizione della probabilità di risposta e/o della comparsa di reazioni avverse a farmaci	Ricerca allele HLA-B*5701 implicato nella comparsa di reazioni avverse all'antiretrovirale abacavir	Prevenzione della comparsa di gravi reazioni avverse nei soggetti a rischio evitando la somministrazione del farmaco Identificazione degli individui che hanno maggiore probabilità di trarre beneficiare dall'uso del farmaco Selezione di popolazioni di pazienti che hanno maggiore probabilità di beneficiare di una terapia nel corso di sperimentazioni farmacologiche	Conoscenza incompleta dei molteplici fattori implicati nella risposta e nelle reazioni a farmaci

Fasi del percorso di consulenza genetica

1. Definizione della condizioni per l'uso appropriato del test
2. Offerta del test ai soggetti rispondenti ai criteri di selezione individuati
3. Messa in atto delle appropriate misure per la protezione dei dati sensibili
4. Definizione delle modalità di ottenimento del consenso informato
5. Esecuzione del test
6. Interpretazione biologica e clinica dei risultati
7. Comunicazione dei risultati
8. Definizione misure di sorveglianza/prevenzione
9. Trasmissione dell'informazione ai familiari a rischio

Tabella 2. Fasi del percorso di consulenza genetica.

EPIGENETICA E MALFORMAZIONI ORO-CRANIO-FACCIALI

Lucia Migliore e Fabio Coppedè

Dipartimento di Scienze dell'Uomo e dell'Ambiente,
Università di Pisa

INTRODUZIONE

Il National Center for Biotechnology Information's (NCBI) On Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) attualmente contiene un elenco di 6000 loci finora identificati come rilevanti per malattie ereditarie umane, il 20% dei quali sono loci candidati associati con specifiche anomalie del distretto orocraniofacciale o con quadri sindromici correlati. In questi ultimi anni sono stati identificati molti dei geni responsabili di vari disordini craniofacciali. Finora ne sono stati descritti più di 200. Per oltre 50 sindromi i geni relativi sono stati isolati e identificati oppure solo mappati. Tuttavia, per la maggior parte di questa categoria di difetti congeniti, incluse molte condizioni di schisi labiopalatine, gli eventi molecolari responsabili non sono ancora completamente conosciuti. Ciò che sappiamo è che la normale morfogenesi orofacciale richiede un'estesa rete di comunicazioni reciproche tra numerosi tessuti embrionali. Il palato secondario, in particolare, ha fornito un eccellente paradigma che ha permesso l'esame dei processi cellulari mediati dal segnale, che regolano lo sviluppo embrionale. Questi includono, tra gli altri, la proliferazione cellulare, il metabolismo della matrice extracellulare, la trasformazione epiteliale-mesenchimale, l'apoptosi, la migrazione cellulare, ed i meccanismi di trasduzione del segnale cellulare. Negli ultimi anni è migliorata sensibilmente la comprensione delle interazioni tra i percorsi di trasduzione del segnale associati con il normale sviluppo craniofacciale. Faremo di seguito alcuni cenni al funzionamento di specifici geni e famiglie geniche coinvolti nello sviluppo orofacciale, concentrandoci in particolare sui più noti percorsi di trasduzione del segnale coinvolti.

CENNI DI EMBRIOLOGIA ORO-FACCIALE

La regione facciale negli embrioni di mammifero si sviluppa primariamente dalla prominenza frontonasale, dalle prominente laterali nasali e le prominente maxillomandibolari del primo arco branchiale. Al pari degli altri archi branchiali, il primo arco branchiale contiene cellule mesenchimali derivate dal mesoderma, un core cartilagineo, il proprio nervo cranico (il trigemino) e le cellule della cresta neurale derivate dal neuro-ectoderma. In breve, lo sviluppo orofacciale è

in parte dipendente dalla migrazione delle cellule delle creste neurali derivate dal neuroectoderma dei rombomeri 1-3 nei primi due archi branchiali e dal differenziamento delle cellule delle creste neurali. È stato dimostrato che le cellule delle creste neurali sono capaci di dirigere la propria morfogenesi. Si pensa che molte delle malformazioni craniofacciali siano dovute ad una migrazione, proliferazione e/o sopravvivenza anomala di cellule delle creste neurali.

I processi palatali originano come estensione bilaterale dalla regione orale dei processi mascellari, vengono in contatto e si fondono tra loro lungo la direttrice antero-posteriore, dando origine al palato secondario o volta della cavità orale. Lo sviluppo anomalo di questa regione dà spesso origine a schisi orofacciali, che si possono presentare isolate o come parte di una sindrome (es. sindromi di Apert, Roberts, Stickler..)

PRINCIPALI VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE COINVOLTE NELLA MORFOGENESI DEL PALATO

Le citochine sono tipiche molecole segnale usate per la comunicazione tra le cellule di un organismo. La famiglia di citochine TGF β (*transforming growth factors β*) ha un ruolo importante nello sviluppo craniofacciale. Queste proteine presentano profili di espressione spazio-temporale specifici nella regione orofacciale in via di sviluppo ed i loro livelli di espressione possono essere modulati. Sono proteine coinvolte in molti dei processi biologici che si verificano nei tessuti craniofacciali durante lo sviluppo, tra cui la morfogenesi tissutale, la proliferazione cellulare, il differenziamento cellulare, l'apoptosi, la sintesi della matrice extracellulare. Anche se non sono state ancora identificate tutte le singole citochine di questa famiglia, e la loro funzione nello sviluppo orofacciale non è stata ancora del tutto chiarita, è emerso chiaramente il loro ruolo centrale nell'interazione con altre vie di trasduzione del segnale nella morfogenesi, crescita e differenziamento durante il normale sviluppo della regione palatale.

Le proteine morfogenetiche ossee (BMP: *bone morphogenetic proteins*) sono membri della superfamiglia del TGF β (fattore di crescita trasformante), la cui espressione, come quella delle citochine TGF β , è elevata durante lo sviluppo del tessuto embrionale/fetale orofacciale, dove intervengono in una notevole quantità di processi biologici. Per esempio la via di segnalazione che coinvolge BMP è implicata nella migrazione delle cellule della cresta neurale nel primo arco branchiale, nella fusione dei processi mascellari e nasali durante la formazione del labbro superiore, nella formazione del palato secondario, nelle interazioni epitelio-mesenchimali che portano alla formazione del tessuto osseo e cartilagineo orofacciale, nello sviluppo dei denti.

La *Sonic hedgehog homolog* (Shh) è una delle tre proteine della famiglia delle hedgehog dei mammiferi. Agendo come morfogeno, Shh regola l'organogenesi embrionale. Una corretta espressione

spazio-temporale di Shh nell'ectoderma facciale embrionale, neuroectoderma ed endoderma faringeo durante lo sviluppo orofacciale è considerata indispensabile per una normale morfogenesi craniofacciale, specialmente per l'estroflessione dell'escrescenza frontonasale. Una diminuita espressione di Shh interferisce con la crescita regolare e con lo sviluppo dei processi frontonasali e mascellari, dando origine a schisi facciale, oloprosencefalia, ciclopia, mentre una overespressione dà luogo ad ipertelorismo. Anche alterazioni dell'espressione di alcuni geni correlati con Shh sono associate con l'impossibilità del prosencefalo embrionale a dividersi nei due emisferi cerebrali, evento che dà luogo ad oloprosencefalia.

Le proteine Wnt costituiscono una famiglia di molecole segnale secrete, altamente conservate nel corso dell'evoluzione, che regolano le interazioni cellula-cellula durante lo sviluppo. Queste glicoproteine agiscono come morfogeni durante le prime fasi dell'embriogenesi, nei confronti della proliferazione cellulare, del differenziamento e dell'apoptosi e la perdita della loro funzione nei vertebrati risulta in un ampio spettro di difetti dello sviluppo. Hanno un ruolo chiave nello sviluppo facciale della regione mediana e nella fusione labiale, interagendo con altre vie di trasduzione del segnale (TGF β) e sono importanti mediatori della crescita mesenchimale del primo arco branchiale e del differenziamento epiteliale.

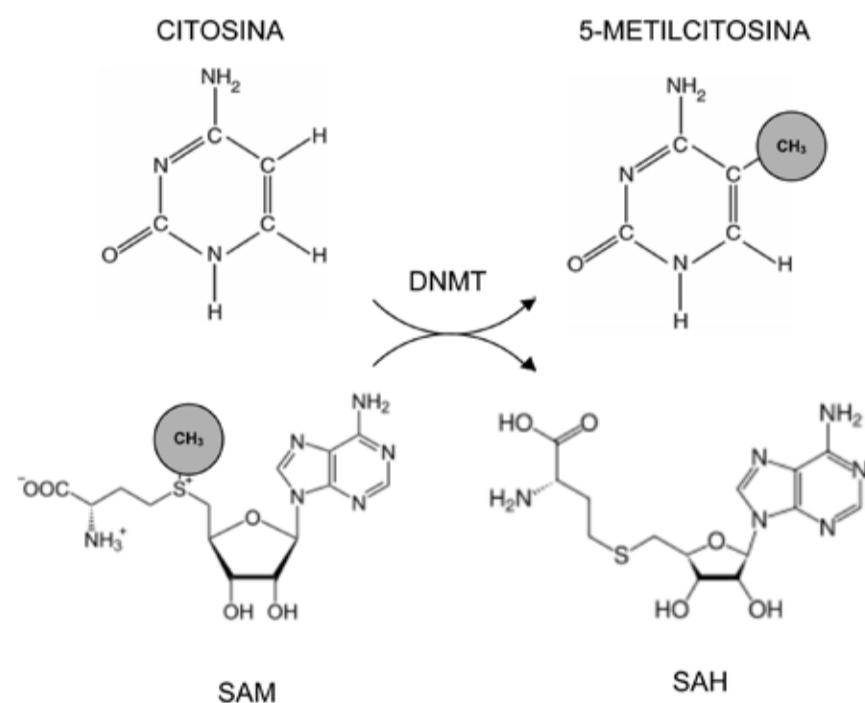


Fig. 9a-a

EPIGENETICA

In questi ultimi anni numerosi approcci genetici, sia in popolazioni umane sia in modelli animali, hanno dato notevoli contributi all'identificazione dei geni coinvolti nelle labiopalatoschisi. Sono stati ricercati polimorfismi a singolo nucleotide (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNP), che rappresentano una variazione della sequenza del DNA (sostituzione, inserzione, delezione di una base) (si veda il cap. di Genuardi). Le comuni varianti genetiche presenti negli

organismi umani, e la loro localizzazione sul DNA, sono descritte in un catalogo, detto HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>). Queste informazioni vengono usate per correlare varianti geniche con il rischio di malattie specifiche e continuano a rivelarsi preziose anche per identificare fattori di rischio per i difetti craniofacciali.

Tuttavia è diventato sempre più evidente che il genoma è anche organizzato su un altro piano completamente differente, "sopra" la sequenza, cioè a livello epigenetico (dal greco epi= sopra).

L'epigenetica è lo studio dei cambiamenti ereditabili del fenotipo o dell'espressione genica attraverso meccanismi diversi dalla sequenza del DNA. Specifici processi epigenetici, soggetti a regolazione, includono l'interazione tra due alleli di un singolo locus, la trasmissione della memoria cellulare, l'imprinting, l'inattivazione del cromosoma X, il silenziamento genico e, molto importante per il tema che stiamo trattando, il differenziamento cellulare tessuto-specifico.

Attualmente è in corso il Progetto Epigenoma Umano (Human Epigenome Project, HEP <http://www.epigenome.org>). Si avvale di collaborazioni internazionali pubbliche e private con lo scopo di identificare, catalogare ed interpretare i profili di metilazione di tutti i geni nei principali tessuti umani.

Alla base delle modificazioni epigenetiche vi sono molteplici meccanismi molecolari, i più attivamente studiati finora sono la metilazione, le modificazioni della cromatina e l'azione dei miRNA.

LA METILAZIONE DEL DNA

La metilazione del DNA è una delle più comuni modificazioni epigenetiche che regolano l'espressione genica nelle cellule di mammifero.

Consiste nel trasferimento di un gruppo metilico dalla S-adenosil metionina all'atomo di carbonio in posizione 5 dell'anello citosinico, con il risultato della formazione di una nuova base: 5-metilcitosina (si veda la figura 1). In genere la metilazione avviene sulle citosine che fanno parte di una sequenza dinucleotidica simmetrica CpG. Queste sequenze (nel genoma ce ne sono circa 30.000) tendono ad essere concentrate in regioni note come "isole CpG", caratterizzate da un contenuto in G-C³ al 55%, e localizzate nelle regioni promotrici dei geni. Queste isole CpG sono un eccellente substrato per gli enzimi DNA metiltransferasi. In effetti, studi di espressione genica (analisi con microarray dei mRNA, eseguite su RNA totale) in tessuto embrionale craniofacciale murino, dimostrano che durante sviluppo embrionale della regione craniofacciale molte metiltransferasi e proteine leganti le isole CpG metilate sono abbondantemente espresse (si veda la tabella 1) Ciò conferma che il tessuto coinvolto nello sviluppo embrionale precoce della regione orofacciale è attivamente implicato nei processi di metilazione del DNA. La metilazione delle citosine delle isole CpG dei promotori dei geni è correlata con il silenziamento dell'attività trascrizionale, mediante l'inibizione di fattori di legame trascrizionale o tramite interazioni tra le *metil CpG binding proteins* ed i repressori tra-

scrizionali. I profili di metilazione del DNA durante l'embriogenesi non sono casuali, e contribuiscono all'espressione genica tessuto-specifica. In effetti circa il 50% delle isole CpG è presente in geni tessuto-specifici. E il pattern di metilazione delle isole CpG è unico in ciascun tessuto o tipo cellulare. L'impossibilità di stabilire profili di metilazione corretti può portare a letalità embrionale o può risultare in malformazioni dello sviluppo craniofacciale, inclusa la schisi del palato.

Nell'eziologia delle malformazioni orofacciali sono stati implicati diversi fattori ambientali, come l'abuso di alcol, il fumo di sigaretta, l'uso di farmaci (acido retinoico) o l'esposizione a determinati composti chimici quali pesticidi, come pure un'alterata assunzione di nutrienti (elementi in traccia o folati). Tutti questi insulti ambientali possono causare una metilazione del DNA aberrante in geni suscettibili durante lo sviluppo embrionale o fetale. Occorre sottolineare che queste alterazioni non possono essere rivelate dalle convenzionali tecniche di screening, come analisi di mutazioni (o il sequenziamento del DNA) o analisi di associazione Genome-Wide (GWAS) (si veda il cap. di Genuardi). Mentre la predisposizione genetica a difetti craniofacciali continua ad essere ricercata analizzando polimorfismi (RFLP o SNP), delezioni o variazioni del numero di copie (si veda il cap. di Genuardi), oggi possiamo iniziare a pensare ai profili di espressione dei miRNA ed al pattern di metilazione dei promotori come possibili biomarcatori per difetti craniofacciali.

Il gene che codifica per il fattore trascrizionale *Sox4* può fornire un esempio interessante.

Sox4 è ampiamente espresso nell'embrione murino e si ritiene abbia un ruolo chiave nel regolare molteplici aspetti dello sviluppo cellulare delle creste neurali. Inoltre *Sox4* è stato recentemente identificato come un forte gene candidato per la labiopalatoschisi non sindromica. L'analisi dell'espressione genica di tessuto embrionale di palato murino ha rivelato una significativa repressione temporanea del gene *Sox4*. Poiché la metilazione di dinucleotidi CpG localizzati all'interno di sequenze di regolazione a monte dei geni è tipicamente associata con la repressione dell'espressione genica, con conseguente riduzione dei livelli di mRNA, è stato determinato il profilo di metilazione delle sequenze CpG del gene *Sox4*, analizzando DNA genomico isolato da palato murino nel corso dello sviluppo. In effetti sono state osservate differenze nella metilazione a carico di due ampliconi del promotore del gene *Sox4*, al dodicesimo giorno di gravidanza. Tali regioni sono definite regioni metilate in modo differente nel gene *Sox4* (DMR: *differentially methylated regions*). Poiché i bersagli molecolari del prodotto del gene *Sox4* sono costituiti da una ventina di fattori trascrizionali e di regolatori cellulari critici, inclusi quelli appartenenti alle vie di trasduzione del segnale del TGF β e di Wnt, un'espressione aberrante di questo gene mediante meccanismi epigenetici può avere effetti profondi e deleteri sullo sviluppo di regioni, quali il complesso craniofacciale, che dipendono da queste vie metaboliche per la loro normale ontogenesi.

LE MODIFICAZIONI DELLA CROMATINA

Oltre alla modificazione di specifiche sequenze di basi sul DNA, l'espressione genica può essere influenzata anche dalle modalità con cui è "impacchettato" il materiale genetico. L'unità di ripetizione fondamentale della cromatina è il nucleosoma. Ogni singolo nucleosoma è costituito da 4 paia degli istoni "core" (H2A, H2B, H3 e H4) che si complessano strettamente tra loro assumendo la forma di un disco ripiegato alle estremità, intorno al quale si avvolge un tratto di DNA lungo 146 paia di basi. Tra un nucleosoma ed il successivo si estende un filamento di DNA *linker* di circa 60 paia di basi, associato ad una singola molecola di istone H1 (si veda la figura 2). Cambiamenti della struttura della cromatina possono influenzare l'espressione genica: i geni sono inattivati (spenti) quando la cromatina è molto condensata ed il suo DNA è inaccessibile (eterocromatina), sono invece espressi (accesi) quando la cromatina è relativamente rilassata e aperta (eucromatina).

Gli istoni del core vanno incontro ad una vasta serie di modificazioni post-traduzionali, la maggior parte delle quali sono reversibili, strettamente connesse con i cambiamenti strutturali della cromatina. Queste modificazioni, che coinvolgono solitamente gli amminoacidi che costituiscono l'estremità ammino-terminale delle code istoniche, includono metilazione, fosforilazione, acetilazione, sumoilazione, ubiquitinazione e biotinilazione. Sono modificazioni che conferiscono proprietà funzionali in quanto possono facilitare od ostacolare l'associazione tra la cromatina ed enzimi della riparazione o fattori trascrizionali. Ad esempio l'acetilazione degli istoni neutralizza la carica positiva sugli istoni e distrugge l'interazione elettrostatica tra il DNA e le proteine istoniche; ciò promuove la decondensazione della cromatina, che è stata associata con una variazione dell'espressione genica. Per contro la deacetilazione, a cui consegue la condensazione, sopprime la trascrizione. È stato proposto che lo specifico profilo di modificazioni istoniche formi un "codice istonico", che servirebbe a caratterizzare le porzioni di genoma che devono essere espresse in un certo momento in un determinato tipo cellulare. È stato ipotizzato che, analogamente ad una mutazione genica, una variazione di una modificazione post-traduzionale di code istoniche a livello di una regione di regolazione di un gene possa silenziare un gene attivo, dando origine ad una perdita di funzione, o attivare un gene silente, portando ad un acquisto di funzione. Tali modificazioni possono anche far aumentare o diminuire i livelli di espressione genica in assenza di condizioni di completo silenziamento o di completa attivazione genica. Gli enzimi che aggiungono o rimuovono le modificazioni istoniche interferiscono con una vasta serie di processi che coinvolgono il DNA, come la trascrizione, la replicazione, la ricombinazione, la riparazione, la condensazione cromosomica, l'organizzazione nucleare. Lo stato di acetilazione delle code istoniche è controllato da due famiglie di enzimi con azione antago-

nista: istone-acetiltransferasi (HAT), che trasferiscono un gruppo acetilico dall'acetil-CoA all'amminogruppo epsilon dei residui di lisina degli istoni, ed istone-deacetilasi (HDAC), che catalizzano l'idrolisi di queste acetammidi. Un'interessante conseguenza è che inibitori delle HDAC sono stati proposti come agenti chemioterapici, in quanto in grado di indurre l'espressione di geni soppressori tumorali, laddove questa è repressa. L'espressione indotta di geni soppressori tumorali come p21 da inibitori di HDAC correla infatti con un aumento dell'acetilazione di istoni associati con la regione promotrice di p21.

In generale una delle istone deacetilasi, HDAC-1, è importante per lo sviluppo embrionale di molti organismi, e si ritiene abbia un pattern di espressione ubiquitario. L'assenza di HDAC-1 risulta deleteria in tutti i modelli animali finora studiati. Embrioni mutanti del pesce zebrafish presentano, tra le molteplici anomalie dello sviluppo osservate, compromissione di strutture neurali epiteliali tra cui perdita di cartilagine orofacciale.

Le proteine del gruppo Polycomb funzionano come repressori trascrizionali e silenziano specifici set di geni attraverso il rimodellamento della cromatina. La determinazione dell'asse antero-posteriore è governata dai geni *Hox*. Il mantenimento di pattern di espressione stabili dei geni *Hox* è regolato dalle proteine del gruppo Polycomb e del gruppo Trithorax, che agiscono epigeneticamente tramite il rimodellamento della cromatina. In un topo mutante con difetti di sviluppo sia a livello dell'asse antero-posteriore dello scheletro craniofacciale sia dell'asse dorso-ventrale di quello caudale, l'espressione dei geni *Hox* è diminuita negli archi faringei. La mutazione è in una subunità del complesso dell'istone acetil transferasi.

Nella sindrome di CHARGE, un disordine autosomico dominante caratterizzato da malformazioni delle strutture craniofacciali, del sistema nervoso periferico, di occhi, orecchie e cuore, è coinvolto il gene *CHD7*, implicato nel rimodellamento della cromatina (catalizza il movimento dei nucleosomi sul DNA).

I MIRNA

Negli anni '60 un gene era definito semplicemente come quel filamento specifico di DNA codificante per una proteina contenente le specifiche istruzioni per sintetizzare una proteina.

Tra gli anni '80 e '90 si è compreso che tra le regioni esoniche codificanti erano presenti ampie sequenze di DNA non codificante: i circa 22.000 geni che codificano per proteine nel genoma umano rappresentano solamente l'1.2% del genoma. In effetti, nel 2000, con il completamento del sequenziamento del genoma, si è capito che il 98.8 % del genoma umano risulta ancora largamente sconosciuto da un punto di vista funzionale. Fino ad allora, la mappatura fine ed il sequenziamento suggerivano che il genoma potesse dar luogo per il 93% a trascritti di RNA. I microRNA (miRNA) rappre-

sentano la più vasta famiglia di RNA non codificanti coinvolta nel silenziamento genico, importante per il differenziamento cellulare e tissutale. I miRNA regolano all'incirca il 30% dei geni che codificano per proteine, rivaleggiando in importanza con i fattori di trascrizione come orchestratori dell'espressione genica. Il numero di fattori di trascrizione legati a diversi siti può variare, a causa dei polimorfismi al singolo nucleotide (SNP) e di differenze strutturali nelle vicinanze dei differenti geni, influenzando i livelli di espressione genica. Come le variazioni nella metilazione, la variazione del legame dei fattori di trascrizione agisce come interruttore sia nella determinazione di quali geni debbano essere attivati o spenti sia di quanto messaggio dev'essere prodotto da un gene in attività. Quindi i fattori di trascrizione, che rendono conto di almeno il 10% del genoma codificante nell'uomo, ed i miRNA rappresentano i regolatori critici dell'espressione genica e del differenziamento cellulo-tissutale specifico.

I miRNA regolano l'espressione di geni post-trascrizionalmente, legandosi ai loro mRNA bersaglio e quindi inibendone la traduzione e/o destabilizzandoli (si veda la figura 3). Recentemente è iniziato ad emergere il loro ruolo nello sviluppo del palato secondario. È stato dimostrato che un numero crescente di miRNA ha come bersaglio molti dei mediatori del segnale a cui si è accennato in precedenza come importanti effettori della morfogenesi del palato. Ad esempio è stato dimostrato che la trasformazione epiteliale-mesenchimale mediata da TGF β è associata con una marcata iporegolazione di miR-205 e di tutti i cinque membri della famiglia dei micro-RNA200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 e miR-429). Da notare che la sola induzione dell'espressione della famiglia di miR-200 è sufficiente a prevenire la trasformazione epiteliale-mesenchimale mediata da TGF β . Inoltre, in zebrafish, il miR-140 è in grado di inibire l'attrazione delle cellule delle creste neurali craniali all'ectoderma orale (mediata dal *platelet derived growth factor receptor alpha*), un processo essenziale per la normale morfogenesi del palato secondario. Recentemente sono stati identificati centinaia di miRNA espressi durante lo sviluppo embrionale orofacciale. Molti di questi miRNA hanno come bersaglio una serie di geni codificanti proteine coinvolte nel metabolismo della matrice extracellulare, nella proliferazione cellulare, nell'adesione cellulare, nel differenziamento cellulare, apoptosi e trasformazione epiteliale-mesenchimale, tutti processi critici per lo sviluppo orofacciale normale. Inoltre è stato anche dimostrato che, durante lo sviluppo del tessuto palatale, miRNA espressi in maniera differenziale hanno come bersaglio proteine del citoscheletro, fattori di crescita e di differenziamento, modulatori ed effettori della trasduzione del segnale, fattori trascrizionali, tutti con un ruolo cruciale nell'ontogenesi orofacciale. È stata studiata una decina di miRNA espressi in modo differenziale, con l'intento di predire, con un opportuno software, come potessero interagire tra di loro nello sviluppo del tessuto orofacciale murino, considerando i potenziali geni bersaglio diretti ed indiretti, noti essere espressi nel tessuto orofacciale murino o con ruoli cruciali durante l'ontogenesi

orofacciale. Ciò ha permesso di costruire una mappa di associazione genica da cui risulta l'interrelazione tra geni strategici, maggiori responsabili dell'ontogenesi orofacciale, la cui espressione viene ad essere modulata da miRNA correlati con lo sviluppo. Tali dati supportano la nozione che miRNA differenzialmente espressi regolano "il dialogo" tra diverse vie di trasduzione del segnale, governano il differenziamento tissutale e la morfogenesi del tessuto orofacciale in via di sviluppo. *TGFb*, *Bmps*, *Meox-2*, *Pitx2*, *Fgfr1*, *Satb2*, *Dlx* sono alcuni dei geni bersaglio dei miRNA identificati nel tessuto embrionale orofacciale.

UNO SGUARDO AL FUTURO

Con la tecnologia dell'array genomico, che fa uso di algoritmi matematici per chiarire i pattern di espressione genica e i profili di metilazione, sono state studiate le vie metaboliche critiche per la morfogenesi, e ne sono derivate informazioni affascinanti sullo sviluppo di una serie di sistemi biologici, incluso lo sviluppo della regione orofacciale. Con questi approcci, e nonostante il fatto che tali analisi siano statistiche e non deterministiche, il numero di geni e proteine che hanno un ruolo nell'ontogenesi orofacciale è in continua espansione.

Negli ultimi cinquant'anni sono stati fatti molti progressi sulle conoscenze fondamentali dello sviluppo embrionale nella prospettiva di poter applicare tali conoscenze al fine del possibile controllo nonché riduzione del rischio di malformazioni. I progressi in campo biomedico sono in aumento grazie anche a team di ricerca che fanno uso di approcci interdisciplinari che vengono supportati da *database* accessibili e potenti e mezzi disponibili in rete. Nonostante ciò molti degli eventi molecolari responsabili della morfogenesi orofacciale continuano a rimanere oscuri. Mentre sono stati compresi molti processi, l'eterogeneità tra i difetti di chiusura orofacciale, come anche la complessità dell'ereditarietà, hanno reso difficile la comprensione delle cause che li sottendono.

L'attuale pensiero scientifico biologico riconosce che l'epigenetica rappresenta un processo con contributo fondamentale all'embriogenesi e che l'ambiente può avere un effetto profondo nel plasmare l'epigenoma.

La conferma più evidente viene da studi riproduttivi in topi agouti. Questi studi hanno dimostrato in modo inequivocabile che la dieta materna, nel corso della gravidanza, può indurre cambiamenti fenotipici, nell'arco di una singola generazione, non tramite cambiamenti nella sequenza del DNA, ma cambiando il pattern di metilazione del genoma.

Mentre la metilazione del DNA è una modificazione epigenetica comune che contribuisce al controllo dell'espressione genica nelle cellule di mammifero, sta acquisendo crescente importanza il concetto di metilazione tessuto/cellula specifico quale mezzo di regolazione della morfogenesi della regione orofacciale. I cambiamenti epigenetici, quali la metilazione, sono reversibili e quindi

rappresentano attraenti bersagli terapeutici. In effetti i "farmaci epigenetici" quali gli inibitori delle DNA metiltransferasi e/o istone deacetilasi possono revertire i marcatori epigenetici a livello del DNA o degli istoni, inducendo consistenti alterazioni dell'espressione genica. Questa potenzialità di revertire epigeneticamente la metilazione nucleare e/o acetilazione con conseguente riespressione di geni critici rappresenta un'attraente possibilità futura per esplorarne l'uso clinico nei casi in cui il silenziamento genico indotto epigeneticamente o l'overespressione contribuiscano a esiti anomali dello sviluppo come l'induzione di schisi orofacciali. A questo proposito, poiché geni *imprinted* sono espressi da parte di uno solo dei due alleli parentali, è significativo che le sindromi di Prader-Willy, Angelman e Beckwith-Wiedemann, come pure la sindrome da immunodeficienza ed instabilità centromerica (ICF), con le relative anomalie facciali, siano tutte il risultato di un'anomala demetilazione dell'allele silenziato dei geni soggetti ad imprinting (diversi, per le specifiche patologie), con conseguente espressione biallelica.

L'approfondimento delle nostre conoscenze molecolari sulle cascate del segnale che orchestrano l'ontogenesi orofacciale, ad alcune delle quali si è accennato nel corso del capitolo, ci ha permesso di comprendere a grandi linee i meccanismi fondamentali che governano questi processi nel normale sviluppo orofacciale. Molto ancora rimane da capire circa la loro deregolazione che sicuramente è alla base di molte malformazioni quali le schisi orofacciali. Sicuramente lo studio fine dei meccanismi di regolazione epigenetica ci offrirà nel futuro molti altri elementi chiarificatori.

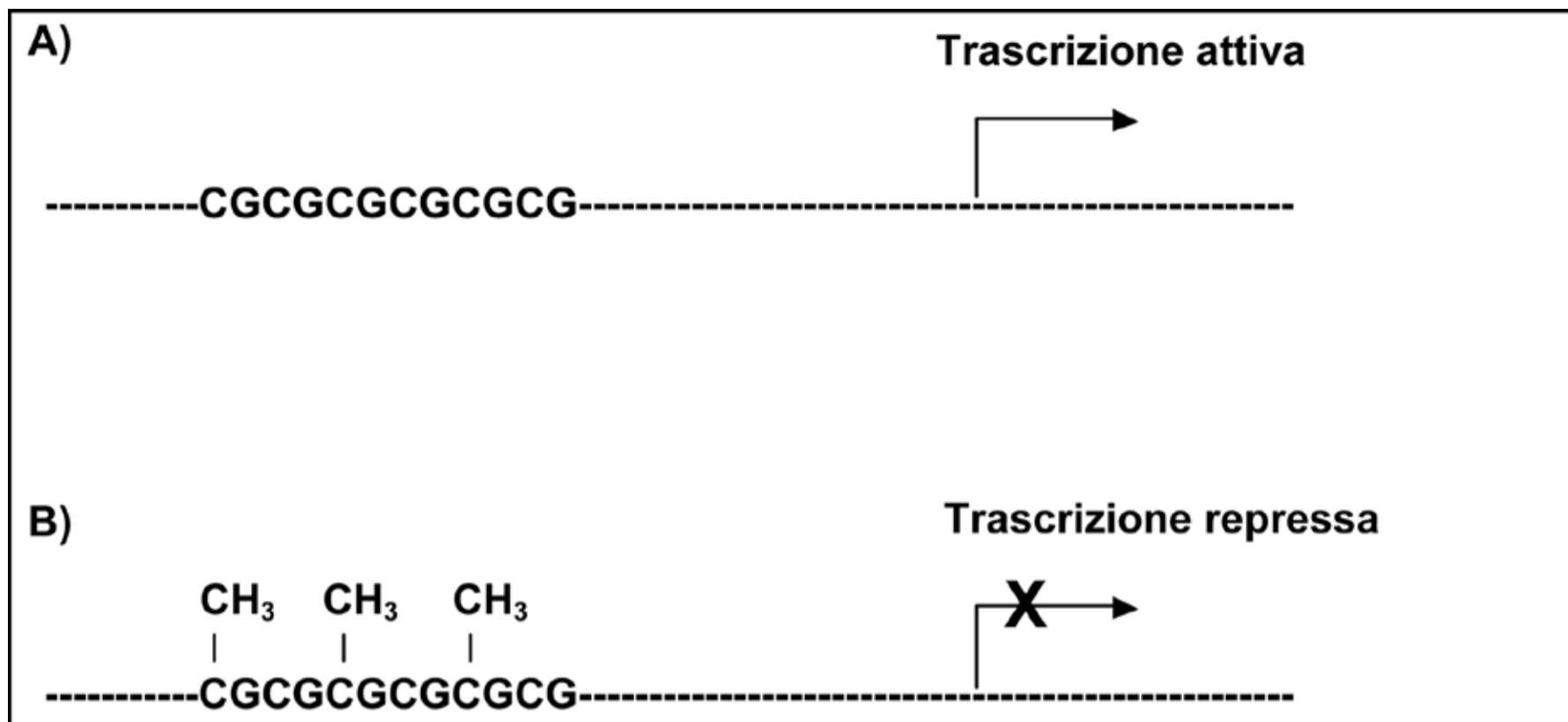


Figura 1

La formazione della 5-metilcitosina avviene in seguito alla reazione mediata dagli enzimi DNA metiltransferasi (DNMT) che trasferiscono il gruppo metilico (CH₃) dalla S-adenosil metionina (SAM) all'atomo di carbonio in posizione 5 della citosina, con produzione di 5-metilcitosina e S-adenosil omocisteina (SAH). Generalmente isole CpG demetilate a livello del promotore permettono la trascrizione del gene (A), mentre la metilazione delle citosine nelle isole CpG è correlata al silenziamento dell'attività trascrizionale (B).

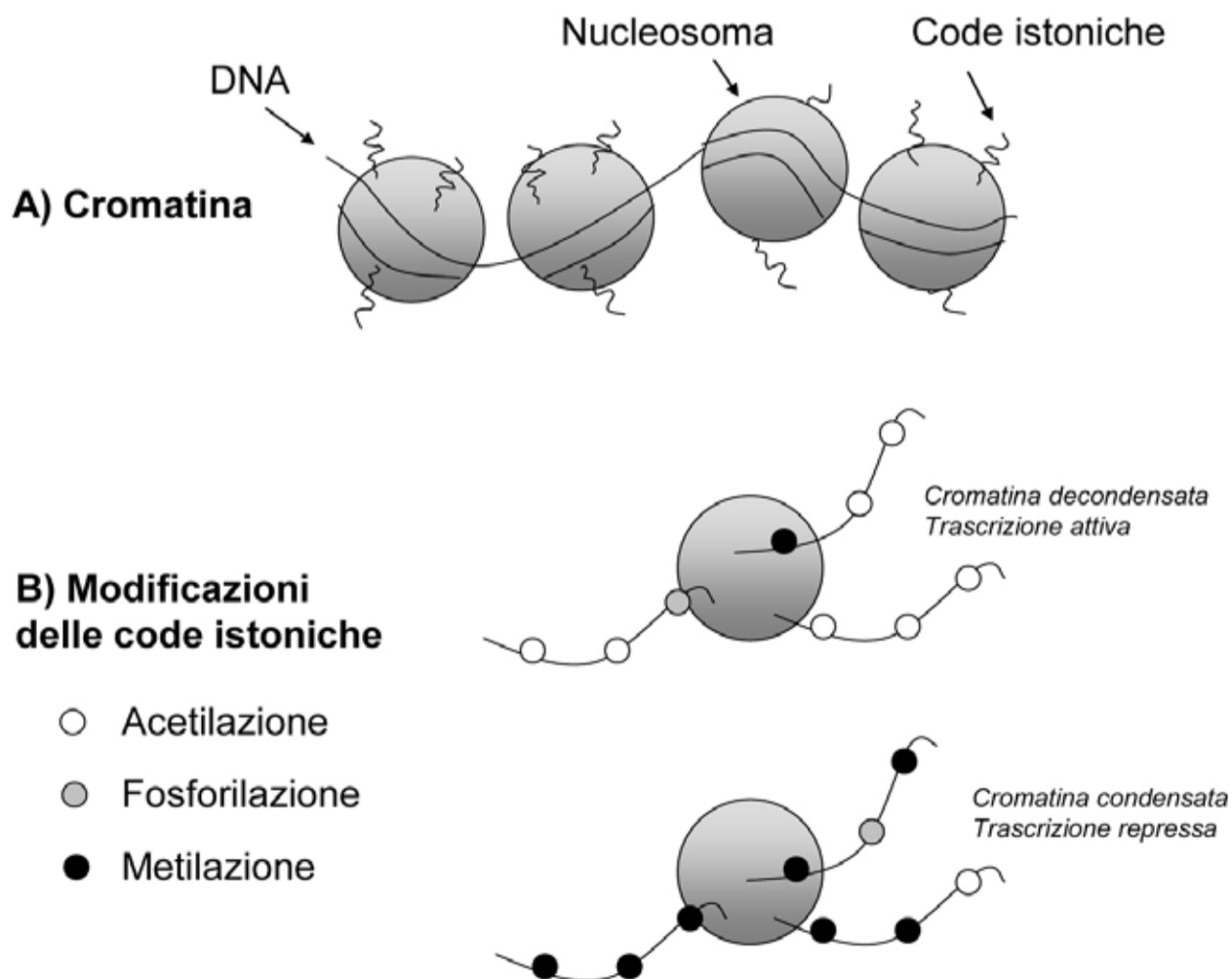


Figura 2

A) Struttura della cromatina. L'unità di ripetizione fondamentale della cromatina è il nucleosoma, costituito da istoni, intorno al quale si avvolge un tratto di DNA lungo 146 paia di basi. Tra un nucleosoma ed il successivo si estende un filamento di DNA linker di circa 60 paia di basi.

B) Modificazioni degli amminoacidi delle code istoniche (acetilazione, fosforilazione, metilazione, etc) inducono cambiamenti della struttura della cromatina (condensazione e decondensazione) che si ripercuotono sull'espressione genica.

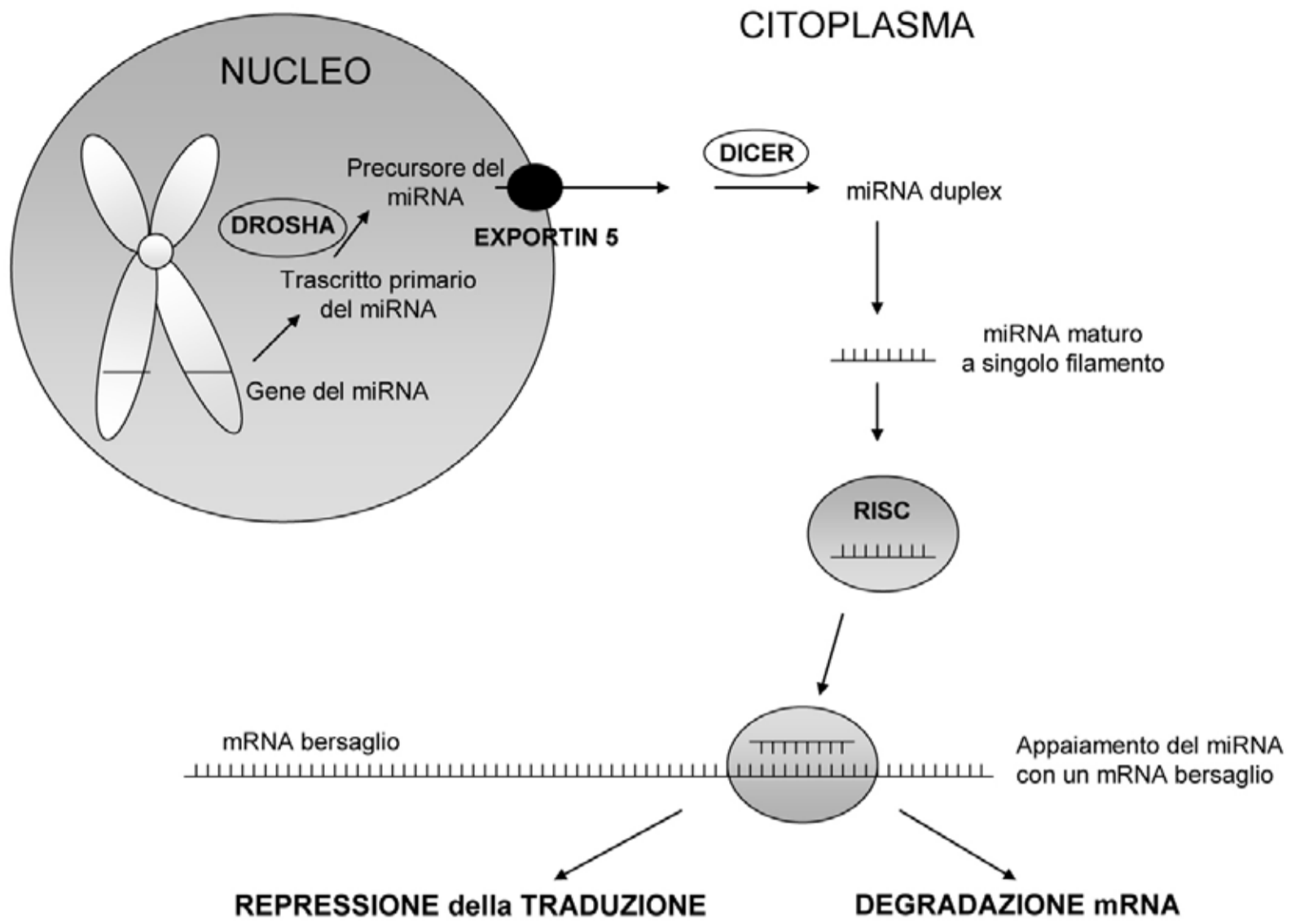


Figura 3: Formazione e meccanismo di azione dei microRNA. I geni dei miRNA codificano trascritti primari il cui processo di maturazione inizia nel nucleo ove si ottengono precursori del miRNA a forma di forcina che vengono esportati nel citoplasma. DICER taglia il loop della forcina e si ottengono miRNA duplex (a doppio filamento) da cui, in seguito alla separazione dei due filamenti, si forma il miRNA maturo a singolo filamento che si unisce a proteine dando origine al complesso RISC-miRNA. A questo punto il miRNA è in grado di appaiarsi al messaggero bersaglio (mRNA) portando ad arresto della traduzione o a degradazione dell'mRNA bersaglio.

Geni delle DNA metiltransferasi (<i>Dnmt</i> : DNA methyltransferase)	Geni codificanti proteine che legano metil-CpG (<i>Mdb</i> , <i>MeCP</i> : Methyl CpG binding domain proteins)
<p><i>Dnmt1</i></p> <p><i>Dnmt2</i></p> <p><i>Dnmt3a</i></p> <p><i>Dnmt3b</i></p>	<p><i>Mbd1</i></p> <p><i>Mbd2</i></p> <p><i>Mbd3</i></p> <p><i>Mbd4</i></p> <p><i>MeCP2</i></p>

Tabella 1: Geni coinvolti nella metilazione del DNA espressi nella regione craniofacciale murina nel corso dello sviluppo embrionale
Modificata da: Greene and Pisano (2010). *Birth Defects Research (Part C)* 90: 133-154

Bibliografia

- 01 American Association for Cancer Research Human Epigenome Task Force; European Union, Network of Excellence, Scientific Advisory Board. Moving AHEAD with an international human epigenome project. *Nature*. 2008 Aug 7;454(7205):711-5.
- 02 Bernal AJ, Jirtle RL. Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct;88(10):938-44.
- 03 Buchanan JA, Carson AR, Chitayat D, Malkin D, Meyn MS, Ray PN, Shuman C, Weksberg R, Scherer SW. The cycle of genome-directed medicine. *Genome Medicine* 2009, 1:16.
- 04 Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen*. 2008 Jan;49(1):4-8. Review.
- 05 Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA*. 2008; 299(11):1345-50.
- 06 Greene RM, Pisano MM. Palate Morphogenesis: Current Understanding and Future Directions *Birth Defects Research (Part C)* 90:133–154 (2010).
- 07 Hibiya K, Katsumoto T, Kondo T, Kitabayashi I, Kudo A. Brpf1, a subunit of the MOZ histone acetyl transferase complex, maintains expression of anterior and posterior Hox genes for proper patterning of craniofacial and caudal skeletons. *Developmental Biology* 329 (2009) 176-190.
- 08 Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature reviews Genetics*, 2007; 8: 253-261.
- 09 Kuriyama M, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Sato K, Yamazaki K, Matsuno Y, Shiota K, Mori C. DNA methylation changes during cleft palate formation induced by retinoic acid in mice. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008 Sep;45(5):545-51. Epub 2008 Apr 11.
- 10 Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010 Oct;28(10):1057-68.
- 11 Ptak C, Petronis A. Epigenetics and Complex Disease: From Etiology to New Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2008) Vol. 48: 257-276.
- 12 Skinner MK, Guerrero-Bosagna C. Environmental signals and transgenerational epigenetics. *Epigenomics*. 2009 Oct;1(1):111-117.
- 13 Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Apr;21(4):214-22. Epub 2010 Jan 14. Review.
- 14 Spritz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Dec;13(6):556-60.

LA GENETICA DELLE SCHISI ORO-FACCIALI SEMPLICI E SINDROMICHE

Elisa Calzolari

Servizio Distretti Ospedalieri Assessorato alla Sanità,
Regione Emilia Romagna

Michele Rubini

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica,
Sezione di Genetica Medica, Università degli Studi di Ferrara

INTRODUZIONE

Le schisi oro-facciali (SOF), comprendenti le labioschisi con o senza palatoschisi (L/PS) e le palatoschisi isolate (PS), rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni malformative che coinvolgono la cavità orale e che si presentano complessivamente con una prevalenza alla nascita di circa 1 su 700 nati vivi, con variazioni etniche e geografiche (Mossey et al., 2009).

Il trattamento di questi pazienti è necessariamente multidisciplinare e spesso è protratto fino all'età adulta con importanti ricadute sugli aspetti medici, sociali e psicologici per la persona affetta e la sua famiglia. Le difficoltà legate alla condizione morbosa, dovute soprattutto a problemi di udito, di linguaggio e a problemi estetici e psicologici conseguenti, richiedono un complesso programma assistenziale con competenze e costi elevati.

Le SOF sono variamente associate alla presenza di altre anomalie malformative e sono componenti di oltre 700 distinte sindromi. Le schisi facciali che non rientrano in quadri sindromici conosciuti (SOF non sindromiche, SOFns), sono patologie ad eziologia multifattoriale che riconoscono il concorrere di fattori genetici di suscettibilità e fattori di rischio ambientale.

I fattori genetici alla base della suscettibilità allo sviluppo di queste malformazioni sono prevalentemente sconosciuti, anche se le nuove conoscenze derivate da studi di embriologia e di genetica hanno portato all'identificazione di numerosi geni coinvolti.

Molteplici evidenze concorrono ad indicare anche il ruolo di fattori di natura ambientale che interferiscono con il normale sviluppo di labbro e palato, quali farmaci antiepilettici, il fumo e la carenza di folati. Questi fattori esercitano il loro ruolo teratogeno in dipendenza di un particolare assetto genotipico riguardante il metabolismo di micronutrienti, il catabolismo di farmaci, o altri xenobiotici.

Da quanto esposto emerge chiaramente come sia necessaria una buona conoscenza della genetica e della dismorfologia per poter diagno-

sticare correttamente le diverse forme di SOF e fornire al paziente e alla famiglia la corretta consulenza genetica e l'entità dei rischi riproduttivi.

SVILUPPO E PATOGENESI

Lo sviluppo del labbro e del palato richiede una serie complessa di eventi coordinati di migrazione cellulare, proliferazione, differenziazione ed apoptosi. Intorno alla 4a settimana di gestazione le cellule della cresta neurale partecipano alla formazione della prominenza frontonasale e alla fusione dei piani palatini (processi mascellari e mandibolari). Al termine della 6a settimana di sviluppo l'avvicinamento dei processi nasali e mascellari porta alla formazione del labbro superiore e del palato. L'elevato numero di divisioni cellulari necessarie al completamento di questo processo rende ragione della particolare suscettibilità di questo evento a fattori teratogeni, con conseguenti difetti dei meccanismi di chiusura.

Il palato secondario, con la separazione dello spazio orale dalla cavità nasale, si completa alla fine della 10a settimana di sviluppo embrionale.

La conoscenza del diverso sviluppo embrionale, anche temporale, del labbro e del palato secondario spiega la suddivisione delle SOF in labioschisi con o senza palatoschisi e palatoschisi isolata, nella quale il labbro non è interessato. La separazione delle condizioni è ulteriormente avallata dall'osservazione che nella maggioranza dei casi le due condizioni (L/PS e PS) non segregano nella stessa famiglia.

Gli studi di genetica umana, integrati con studi di embriologia sperimentale animale, hanno contribuito ad aumentare le conoscenze dei meccanismi embriologici fondamentali alla base della normale morfogenesi facciale e di come il "disturbo" di questi processi porti alle SOF.

Modelli animali hanno aiutato a comprendere il complesso processo di segnali molecolari (*pathways*) che sono alla base dello sviluppo di labbro e palato, suggerendo che meccanismi simili possano essere alla base anche del modello umano.

In questo contesto, studi molecolari hanno mostrato che la comparsa e la crescita dei processi facciali e la loro corretta definizione nello sviluppo facciale è controllata, almeno parzialmente, dall'interazione di fattori di crescita dei fibroblasti (FGF), da Sonic Hedgehog (SHH), da proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), e da geni dello sviluppo embrionale, quali MSX1, in presenza di gradienti locali di acido retinoico.

Il controllo molecolare dello sviluppo del palato primario, correlato alla combinazione di apoptosi e trasformazioni epitelio-mesenchimali, è meno studiato, anche se ha portato alla conoscenza di numerosi geni coinvolti quali SHH, MSX1, MSX2 e TP63. Questo ultimo gene è particolarmente interessante in quanto risulta mutato in condizioni sindromiche quali ectrodattilia, displasia ectodermica, e la sindrome schisi facciale e anchiloblefaron.

Lo studio dello sviluppo del palato secondario nel modello anima-

le, ha portato all'identificazione di un meccanismo molecolare di controllo che comprende numerosi e complessi segnali "a cascata" che coinvolgono diversi fattori di crescita dei fibroblasti espressi nell'epitelio del palato, i loro recettori, e numerosi fattori di trascrizione.

Un altro fattore centrale nei processi di formazione della cavità orale è l'*interferon regulatory factor 6* (IRF6), gene mutato nella sindrome di Van der Woude (VWS) e nella sindrome dello pterigio popliteo.

Da questa breve e incompleta disamina dei meccanismi molecolari che stanno alla base della morfogenesi del labbro e del palato, si deduce quanto questi meccanismi siano complessi e delicati e di come sia possibile che i cambiamenti nel tempo, nella quantità, nella relazione spaziale dei prodotti genici, possano portare allo sviluppo della condizione malformativa. Nello stesso tempo le conoscenze che vanno continuamente ampliandosi, aiuteranno a meglio comprendere la fisiologia e la patologia dello sviluppo di questa area embrionale.

Un interessante sviluppo derivato dalle più recenti conoscenze dei geni coinvolti nella embriogenesi della cavità orale, è l'individuazione di varianti di suscettibilità per condizioni malformative multifattoriali in geni responsabili di quadri malformativi sindromici (nei quali la mutazione è necessaria e sufficiente per creare la condizione).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza alla nascita delle L/PS è compresa tra il 3.4 e il 22.9 per 10.000 nati, quella delle PS tra 1.3 e 25.3 per 10.000 nati (Calzolari et al., 2007). Dei nati con L/PS isolata il 3.5% sono nati morti, ed il 9.4% sono da gravidanze interrotte. Riguardo le PS isolate, le proporzioni sono rispettivamente 2.4% e 8.1%. Le schisi labiali (LS) sono più frequenti nei maschi, mentre le femmine sono più frequenti nei casi isolati di PS. Il rapporto fra i sessi varia in relazione alla severità del difetto, alla manifestazione di altre malformazioni, alla presenza di altri familiari affetti e all'origine etnica.

Le SOF, ed in particolare le PS, sono associate ad altre malformazioni congenite maggiori in proporzione diversa a seconda degli studi. La presenza di un'anomalia in un altro sistema può stimolare una descrizione clinica più dettagliata consentendo di rilevare la presenza di difetti altrimenti più difficilmente identificabili quali una PS meno severa difficilmente rilevabile se isolata.

Lo studio EUROCAT su oltre 4000 casi di PS ha rilevato che il 55% di essi si presentava come isolato, il 18% era associato ad altre malformazioni maggiori, ed il 27% faceva parte di quadri sindromici. Un altro studio condotto da EUROCAT su oltre 5000 casi di L/PS riportava il 71% di casi isolati e il 28% in associazione ad altre malformazioni maggiori.

STILI DI VITA E FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALE

Dati epidemiologici e sperimentali suggeriscono l'importanza di fattori di rischio ambientali nella eziopatogenesi delle SOF. Rischi derivati dall'esposizione materna al fumo di tabacco, all'alcool, la denutrizione, le infezioni virali, farmaci (ad es. anticonvulsivanti) e l'esposizione ambientale nei luoghi di lavoro (ad es. solventi organici) sono tra i fattori più studiati e oggetto di numerose pubblicazioni.

Più recentemente la supplementazione vitaminica in epoca preconcezionale e nei primi mesi di gravidanza, è stata collegata a una diminuzione del rischio di SOF, anche se con risultati contrastanti.

In Nord America, dove la fortificazione del grano è raccomandata sin dal 1990, sono emerse evidenze che suggeriscono una declino della prevalenza delle SOF. In altri paesi come il Canada e il Cile i risultati sono contrastanti.

Gli studi di interazione geni-ambiente sono rilevanti per determinare l'importanza dei fattori genetici e di quelli ambientali, per meglio capire i fattori eziologici e la patogenesi di questi difetti, ed infine fornire elementi utili per strategie di sanità. Geni studiati per valutare l'interazione gene-ambiente comprendono: *TGFA*, fumo e supplementazione vitaminica, *TGFB3*, fumo e alcool, *MSX1*, fumo e alcool, polimorfismi in geni coinvolti nel metabolismo di xenobiotici (*GSTM1*, *GSTT1*, *NAT1*, *NAT2*, o *CYP1A1*) ed esposizioni professionali (ad es. *EPHX1* [*epoxy hydrolase*], e polimorfismi coinvolti nel metabolismo dei folati (ad es. *MTHFR*, *SLC19A1*).

FATTORI GENETICI

Le L/PS fanno parte di oltre 200 sindromi genetiche e la PS di oltre 400. Pare rilevante sottolineare che sebbene la scoperta di geni nelle forme sindromiche non porti a immediati vantaggi terapeutici, la conoscenza del gene coinvolto è utile per la consulenza genetica alla famiglia, rendendo possibile una successiva diagnosi prenatale.

Nei casi in cui è possibile escludere uno specifico rischio genetico (monogenico, cromosomico) il ruolo della componente genetica è tuttavia presente e dimostrato dal rischio di ricorrenza che è superiore per i fratelli e dalla concordanza per i gemelli monozigoti più grande di quella tra i gemelli eterozigoti. Anche la predominanza di interessamento del lato sinistro e l'eccesso di maschi nei casi di L/PS indica l'importanza della suscettibilità genetica.

L'aggregazione familiare e la concordanza fra gemelli è specifica per i diversi tipi di schisi e conferma l'ipotesi di un'eziologia diversa per i due difetti malformativi.

Gli studi di associazione e di linkage rappresentano un approccio all'individuazione di fattori di rischio genetico e mirano all'identificazione di varianti genetiche associate al fenotipo malformativo. Lo studio di associazione "classico" parte dalla selezione di geni candidati individuati sulla base delle loro proprietà funzionali, sulla loro speci-

ficità di espressione tissutale, sulla loro localizzazione cromosomica o sull'omologia con geni identificati nel modello sperimentale. L'analisi epidemiologica delle varianti di questi geni candidati può condurre all'identificazione di alleli (varianti geniche) che si presentano più frequentemente nei soggetti affetti o vengono preferenzialmente trasmessi dal genitore al figlio affetto, suggerendo un possibile ruolo eziopatogenetico.

I dati derivati dall'analisi di linkage suggeriscono che molti loci possono rivestire un ruolo causale nelle SOF a partire da regioni sui cromosomi 1, 2, 4, 6, 14, 17 e 19 (*MTHFR*, *TGFA*, *D4S175*, *F13A1*, *TGFB3*, *D17S250*, e *APOC*).

Anche fattori di crescita (ad es. *TGFA*, *TGFβ3*), fattori di trascrizione (ad es. *MSX1*, *IRF6*, *TBX22*), o fattori che sono rilevanti nel metabolismo dei xenobiotici (ad es. *CYP1A1*, *GSTM1* [*glutathione S-transferase 1*], *NAT2* [*N-acetyltransferase 2*]), fattori coinvolti nel metabolismo di fattori nutrizionali (ad es. *MTHFR* [*methylene-tetrahydrofolate reductase*]), recettori dell'acido retinoico (*RARA*) o fattori della risposta immune (ad es. *PVRL1*, *IRF6*).

Questi studi contribuiscono ad accrescere le conoscenze di base e solo molto raramente trovano applicazione nella pratica clinica corrente ad indicare come le conoscenze sullo specifico ruolo dei geni soprannominati sia ancora da definire e quindi, di conseguenza, come queste informazioni non siano utilizzabili in consulenza nei casi isolati.

Recentemente un'ulteriore rilevante osservazione è che varianti geniche di forme sindromiche di PS che si trasmettono in maniera mendeliana possono essere fattori eziologici di forme non sindromiche (fenocopie), suggerendo come il tipo di mutazione del gene sia rilevante nell'espressione del fenotipo. In alcuni casi la mutazione è necessaria e sufficiente (condizione sindromica monogenica), mentre in altre è parte di molti fattori complessi (altre mutazioni in geni diversi e fattori ambientali).

A complicare ulteriormente un quadro complesso, esistono anche esempi di sindromi nelle quali la mutazione del gene è collegata a una diversa espressione di SOF (presenza o meno della schisi e sua gravità). Tra queste sono comprese le sindromi di Kallmann (*FGFR1*), la sindrome ectrodattilia, displasia ectodermica e schisi facciale (*TP63*), la sindrome con paltoschisi e anchiloglossia (*TBX22*), la sindrome di Gorlin-Goltz (*PTCH1*), e la displasia ectodermica dell'Isola Margarita (*PVRL1* in condizione eterozigote).

Le conoscenze sui fattori genetici coinvolti nelle palatoschisi si sono arricchite di numerose nuove evidenze emerse in studi su soggetti con anomalie cromosomiche che hanno portato all'identificazione di un gene importante per lo sviluppo del palato secondario (*SATB2*) e a geni potenzialmente coinvolti nella sequenza di Pierre Robin (*SOX9*, *PVRL1*, e *GAD1*).

Recenti studi di associazione condotti su ampie casistiche di L/PS non-sindromiche hanno consentito di stabilire il contributo eziologico di varianti comuni nel gene *IRF6* (Rahimov et al, 2008), in geni della trasduzione del segnale da FGF (Riley et al, 2007), e *BMP4* (Suzuki et

al, 2009). Analisi genome-wide hanno identificato il principale locus di suscettibilità per L/PS in 8q24.21, in corrispondenza di un deserto genico nel quale si ipotizza possa localizzarsi un importante fattore di regolazione dell'espressione genica (Birnbbaum et al, 2009), ed hanno confermato il ruolo di varianti geniche legate alla regolazione di *BMP4* e di altri componenti del *TGF β pathway* (Mangold et al., 2010).

Nella patogenesi delle SOF non-sindromiche queste varianti complessivamente costituiscono tuttavia una componente minima, e si ritiene che una parte prevalente della loro eziologia sia riconducibile al risultato di sinergie epistatiche (interazioni gene-gene) e di effetti ecogenetici (interazioni tra geni e fattori ambientali). Questi ultimi si riferiscono in particolare all'esposizione della madre a fattori di rischio quali carenze nutrizionali, ipossia, farmaci, consumo di alcool e fumo di sigaretta durante il primo trimestre di gravidanza.

Dal punto di vista eziologico le SOF non-sindromiche devono considerarsi condizioni eterogenee. Essendo determinate da errori di fusione che si compiono in distretti orofacciali differenti ed in diversi momenti della vita embrionale, si ritiene che le labioschisi non-sindromiche riconoscano cause distinte da quelle delle PS, sebbene non sia escluso che possano condividere componenti eziologiche comuni. Nel contesto delle PS, recenti evidenze genetiche suggeriscono che le schisi del palato duro secondario abbiano cause diverse da quelle limitate al palato molle, ed è presumibile che anche tra le L/PS possano coesistere forme ad eziologia diversa pur essendo fenotipicamente sovrapponibili.

Da quanto esposto emerge come le problematiche cliniche e assistenziali dei pazienti con SOF sia complessa e necessiti di più professionisti per affrontare nelle diverse epoche della vita le esigenze dei pazienti. In particolare gli aspetti genetici devono essere affidati a specialisti in grado di riconoscere le forme a maggiore rischio di ricorrenza (sindromi e anomalie cromosomiche) che possono essere confermate con specifici esami di laboratorio. Negli altri casi è ancora necessario ricorrere a figure di rischio empirico (basate su ampie casistiche di letteratura) che tengano conto delle diverse etnie di provenienza.

PREVENZIONE PRIMARIA DELLE SCHISI OROFACCIALI

L'identificazione di fattori ambientali in grado di modificare il rischio di SOF è il prerequisito per l'applicazione di strategie di prevenzione primaria. Le misure di prevenzione includono la modificazioni dello stile di vita materno, l'uso anche in epoca preconcezionale di multivitamine, l'esclusione di farmaci o sostanze nocive presenti negli ambienti di vita e di lavoro.

Tra i fattori più rilevanti l'esposizione a fumo e la supplementazione vitaminica e minerale sono state consistentemente associate ad una riduzione del rischio di SOF.

Evidenze raccolte nel corso degli ultimi vent'anni, concorrono ad indicare che la biodisponibilità di micronutrienti, soprattutto di folati,

svolge un ruolo importante nella patogenesi delle SOF non-sindromiche. In particolare, studi osservazionali documentano un effetto preventivo dell'acido folico (AF), da solo o in formulazioni multivitaminiche, verso lo sviluppo di SOF (Botto et al, 2004). La supplementazione con AF interagisce sinergicamente con la dieta, come evidenziato dai risultati di uno studio Norvegese che evidenzia come la protezione (39%) verso le L/PS esercitata dalla somministrazione periconcezionale con AF aumenti al 64% quando questa avviene in donne con dieta ad alto contenuto di folati (Wilcox et al, 2007). Lo stesso studio non evidenzia invece alcun effetto protettivo verso lo sviluppo di PS.

Malgrado l'eterogeneità dei numerosi studi osservazionali condotti, i risultati tracciano una tendenza complessiva a favore di un effetto protettivo dell'AF verso lo sviluppo delle SOF. Una meta-analisi condotta da Badovinac et al. (2007) stima che la supplementazione periconcezionale con AF, da solo o in multivitaminici, determina una riduzione del 28% del rischio di L/PS e del 20% di PS, mentre una successiva analisi svolta da Johnson and Little (2008) riporta effetti protettivi minori verso le L/PS (riduzione del rischio del 20% con AF e del 23% con multivitaminici) ed effetti non significativi verso le PS. È verosimile ritenere che le differenze dei risultati ottenuti dai vari studi osservazionali condotti finora siano in parte riconducibili a eterogeneità dell'impostazione delle stesse indagini, ma in buona parte anche alle differenze sia genetiche che ambientali (nutrizionali) che caratterizzano le popolazioni da cui provengono le casistiche analizzate.

Data l'evidenza dell'effetto preventivo esercitato dall'AF nei confronti dei difetti di chiusura del tubo neurale (DTN), numerosi Paesi hanno introdotto la fortificazione delle farine con AF, una misura profilattica che costituisce uno dei più importanti successi nella prevenzione delle malformazioni congenite. Negli U.S.A., dopo l'introduzione della fortificazione dei cereali con AF (1998), è stata registrata una riduzione del 26% dei DTN ed una riduzione del 12% della prevalenza alla nascita delle PS e del 5% delle L/PS in 23 Stati afferenti al *National Birth Defects Prevention* (Canfield et al, 2005).

Un recente studio, basato sull'analisi dei certificati di nascita in 45 Stati dal 1990 al 2002, ha osservato una riduzione significativa (6%) della prevalenza alla nascita delle SOF nel periodo post-fortificazione (Yazdy et al, 2007). Tuttavia, in Canada (Ontario) ed in Cile la fortificazione delle farine dei cereali con AF non ha avuto riscontro con una significativa riduzione delle SOF (Ray et al. 2003; Castilla et al. 2003). Una meta-analisi prodotta da Johnson and Little (2008) ha stimato che in Nord-America l'introduzione della fortificazione dei cereali con AF ha portato ad una diminuzione approssimativa del 7% della prevalenza alla nascita delle L/PS e del 8% delle PS, suggerendo che, seppur con effetti drasticamente minori rispetto alla prevenzione dei DTN, la fortificazione con AF contribuisce anche a prevenire le SOF.

SOF e DTN sono malformazioni congenite accomunate da diversi aspetti, quali il periodo di insorgenza del difetto durante la vita embrionale e l'interessamento della linea mediana dell'embrione. La minore efficacia per la prevenzione delle SOF rispetto ai DTN, esercitata dalla

fortificazione con AF, potrebbe essere riconducibile a differenze nei livelli di folati richiesti per ottenere il massimo effetto preventivo.

La somministrazione periconcezionale con AF si è dimostrata efficace nel ridurre la ricorrenza di SOF in madri che avevano già avuto un figlio affetto o che erano esse stesse affette. Gli studi di intervento condotti sin'ora riportano un livello di protezione che varia dal 24 al 100%. Nella meta-analisi condotta da Johnson and Little (2008) viene stimata complessivamente una riduzione significativa del 67% della ricorrenza di L/PS. Si tratta di una valutazione alla quale va attribuito un significato solo descrittivo, data l'ampia eterogeneità dei parametri che contraddistinguono gli studi di intervento condotti per valutare l'effetto protettivo dell'AF verso la ricorrenza di SOF, ma che comunque suggerisce fortemente il grande potenziale preventivo dell'AF, soprattutto quando somministrato ad alte dosi.

L'interazione tra varianti genetiche e somministrazione di AF durante il primo trimestre di gravidanza è stata oggetto di numerosi studi ecogenetici. Si tratta di ricerche prevalentemente focalizzate all'analisi di polimorfismi in geni del metabolismo e del trasporto dei folati. Il principale protagonista tra questi è il gene MTHFR, codificante l'enzima che produce il metil-tetraidrofolato, che è un cofattore essenziale per la rimetilazione dell'omocisteina. In particolare è stata studiata la variante MTHFR:c.677C>T che sembra modulare i livelli ematici di folati ed omocisteina in risposta ad un incremento di folati dalla dieta (Shelnutt et al. 2003).

Una possibile interazione tra supplementazione con multivitaminici e una variante comune del gene SLC19A1, codificante per un recettore dei folati a bassa affinità, è stata suggerita da alcuni studi (Shaw et al, 2003; Vieira et al, 2005), ma non confermata in uno studio recente (Pei et al, 2006).

Gli studi finalizzati ad individuare le eventuali interazioni gene-ambiente che determinano l'efficacia della prevenzione con AF delle SOF che sono stati finora condotti sono stati nel complesso non conclusivi. Si tratta di ricerche prevalentemente focalizzate sull'analisi dei polimorfismi di MTHFR e che pertanto non hanno considerato la complessità del metabolismo dei folati e della costellazione di varianti genetiche che determina la variabilità funzionale. Altri fattori limitanti sono la ridotta dimensione delle coorti analizzate e la carenza di valutazione delle relazioni epistatiche che si stabiliscono tra varianti in geni che concorrono allo stesso network metabolico. È auspicabile che i prossimi studi comprendano ampie casistiche multicentriche e prendano in considerazione l'intera variabilità genetica che modula il metabolismo ed il trasporto dei folati, applicando algoritmi di *data-mining* per individuare le interazioni epistatiche e le relazioni ecogenetiche rilevanti nella determinazione del rischio di occorrenza delle diverse tipologie cliniche di SOF.

Al momento, pur nella convinzione della potenzialità dell'AF nel prevenire malformazioni congenite, permangono dubbi sulla sua specifica efficacia verso le SOF, sulla dose ottimale per prevenire le occorrenze e le ricorrenze, sulla sua azione in combinazione con

altre vitamine, in particolare la vit. B12, ed altri micronutrienti, e sul suo specifico effetto verso le diverse tipologie di SOF (labioschisi, labiopalatoschisi, schisi del palato duro, schisi del palato molle, ecc.).

Data l'alta prevalenza alla nascita delle SOF, l'individuazione di efficaci misure di prevenzione primaria è un obiettivo importante non solo in termini di salute pubblica e qualità della vita, ma costituisce anche un rilevante risultato in ambito di economia sanitaria.

CONCLUSIONI

Molti studi sono ancora necessari per comprendere il ruolo dei fattori genetici e ambientali e per tradurre queste conoscenze in informazioni utili ai singoli pazienti. Studi prospettici e osservazionali andrebbero condotti coinvolgendo casistiche molto estese, e dovrebbero essere focalizzati ad individuare i fattori ambientali, ed in particolare nutrizionali, che intervengono nel determinare il rischio per SOFs.

È certamente rilevante l'evidenza che alcuni stili di vita si sono dimostrati essere fattori di rischio importanti per l'occorrenza delle forme isolate di SOF. Questo stimola lo studio di ampie casistiche per raggiungere conclusioni più certe e per proporre strategie di popolazione mirate a promuoverne la prevenzione primaria.

Bibliografia

01. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C (2007). Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res Clin Mole Teratol* 79(1):8-15.
02. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H et al (2009). Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet* 41: 473-477.
03. Botto LD, Olney RS, Erickson JD (2004). Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 125: 12-21.
04. Calzolari E, Pierini A, Astolfi A, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F, EUROCAT Working Group (2007). Associated Anomalies in Multi-Malformed Infants With Cleft Lip and Palate: An Epidemiologic Study of Nearly 6 Million Births in 23 EUROCAT Registries. *AJHG*.
05. Canfield MA, Collins JS, Botto LD et al (2005). Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73: 679-689.
06. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra Mda G, Nazer-Herrera J, Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) (2003). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 123: 123-128.
07. Johnson CY, Little J (2008). Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol* 37: 1041-1058.
08. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, et al (2010) Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):24-6.
09. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC (2009). Cleft lip and palate. *Lancet* 374(9703):1173-85.
10. Pei L, Zhu H, Zhu J, Ren A, Finnell RH, Li Z (2006). Genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G) and risk of orofacial defects and congenital heart defects in China. *Ann Epidemiol* 16: 352-356.
11. Rahimov F, Marazita ML, Visel A et al (2008). Disruption of an AP-2alpha binding site in an IRF6 enhancer is associated with cleft lip. *Nat Genet* 40: 1341-1347.
12. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Wyatt PR, Cole DE (2003). Association between folic acid food fortification and congenital orofacial clefts. *J Pediatr* 143:805-807.
13. Shaw GM, Zhu H, Lammer EJ, Yang W, Finnell RH (2003). Genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G) and risk of orofacial and conotruncal heart defects. *Am J Epidemiol* 158: 747-752.
14. Shelnutt KP, Kauwell GP, Chapman CM et al (2003). Folate status response to controlled folate intake is affected by the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism in young women. *J Nutr* 133: 4107-4111.
15. Suzuki S, Marazita ML, Cooper ME et al (2009). Mutations in BMP4 are associated with subepithelial, microform, and overt cleft lip. *Am J Hum Genet* 84: 406-411.
16. Vieira AR, Murray JC, Trembath D et al (2005). Studies of reduced folate carrier 1 (RFC1) A80G and 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms with neural tube and orofacial cleft defects. *Am J Med Genet A* 135: 220-223.
17. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K et al (2007). Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 334: 464. Epub 2007 Jan 26.
18. Yazdy MM, Honein MA, Xing J (2007). Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79: 16-23.

SVILUPPO EMBRIOLOGICO E ACCRESCIMENTO NORMALE E PATOLOGICO DEL DISTRETTO ORO-CRANIO-FACCIALE

Carmen Mortellaro

L'**embrione** è il prodotto del concepimento nel periodo che va dal momento della fecondazione, sino alla fine del secondo mese circa (10° settimana gestazionale). Questa fase è caratterizzata da fenomeni di proliferazione e di differenziazione cellulare (**organogenesi**), e produce la formazione degli abbozzi di tutte le strutture del nuovo organismo. È questo il periodo più a rischio di complicazioni e malformazioni per gli organi, perché in questa fase si ha uno spiccato aumento delle cellule. Nella fase seguente, sino al momento della nascita, l'organismo che sta per svilupparsi è detto **feto**; questo periodo è caratterizzato principalmente da fenomeni di accrescimento e di maturazione funzionale dei vari organi e tessuti.

PRIMA SETTIMANA.

La fecondazione in genere avviene nella parte ampollare della tuba uterina, attraverso la quale l'uovo raggiunge la cavità dell'utero, che contemporaneamente viene trasformandosi, attraverso una serie di divisioni, in una masserella di cellule, dette **blastomeri**. Tale massa cellulare è in un primo momento solida (**morula**); in seguito al suo interno si forma una cavità, prendendo il nome di **blastocisti**. La blastocisti ha una parete formata da un unico strato di cellule, il **trofoblasto** che ha, adeso alla sua superficie interna, un piccolo gruppo cellulare (**bottone embrionario o massa cellulare interna**), dal quale deriveranno l'embrione stesso ed alcune delle sue membrane protettive. La sua cavità è piena di liquido. A questo stadio, cui si arriva dopo circa una settimana, la blastocisti, grazie alle cellule del trofoblasto, va ad annidarsi nella mucosa uterina penetrando entro lo stroma endometriale.

SECONDA SETTIMANA

Durante la seconda settimana nel bottone embrionario avvengono delle modificazioni che esitano nella differenziazione di due vescicole, la **vescicola** immediatamente adiacente al trofoblasto che è detta **vescicola amniotica** e quella ad essa sottostante denominata **sacco vitellino**. Le cellule del bottone embrionario, rivolte verso la cavità della blastocisti, si collocano in modo da formare uno strato piatto detto **endoderma**, mentre le cellule appiattite (amnioblasti) del trofoblasto

e altre cellule delimitanti la cavità amniotica del bottone embrionale si dispongono a formare uno strato unico al di sopra dell'endoderma formando l'**epiblasto** o **ectoderma primitivo**.

Il trofoblasto, in seguito a un rapido accrescimento, si differenzia in due strati: uno strato interno detto **citotrofoblasto** e uno strato esterno, formato da cellule plurinucleate, detto **sinciziotrofoblasto**. Dal primo si allontanano cellule che vanno a disporsi nello spazio attorno alla vescicola amniotica e al sacco vitellino primitivo costituendo il **mesoderma extraembrionale** le cui cellule vanno a formare un rivestimento sulla superficie interna del trofoblasto (**corion**) sulla superficie esterna della vescicola amniotica e del sacco vitellino, costituendo inoltre un peduncolo di collegamento tra queste due vescicole e la parete del corion. In contemporanea le cellule dell'endoderma proliferano all'interno del sacco vitellino primario originando una vescicola più piccola detta **sacco vitellino secondario**. Intorno al quindicesimo giorno, l'uovo fecondato raggiunge un diametro di 1-2 mm; l'embrione assume la forma di un'area discoidale (corrispondente alla sede di contatto tra la vescicola amniotica ed il sacco vitellino) formata da due strati di cellule: l'**epiblasto**, appartenente alla vescicola amniotica, e l'**endoderma (o ipoblasto)** appartenente al sacco vitellino.

Da questo disco bilaminare derivano tutte le strutture dell'embrione, le parti rimanenti della blastocisti (e cioè il trofoblasto, il mesoderma extraembrionario e le parti della vescicola amniotica e vitellina non comprese nel disco embrionario) non partecipano alla formazione dell'embrione, ma formeranno le sue membrane protettive e nutritive.

Verso la fine della seconda settimana compare anche un ispessimento localizzato dell'endoderma detto **placca precordale**, che corrisponde alla futura regione craniale dell'embrione

TERZA SETTIMANA

Nel corso della terza settimana, lungo la linea mediana del disco embrionario, si va a formare un ispessimento lineare dell'epiblasto detto **stria o linea primitiva**, la quale allungandosi va incontro a un'intensa proliferazione cellulare che, nell'estremità anteriore, va a costituire il **nodo primitivo o nodo di Hensen**. Al di sotto dell'epiblasto, dalla linea primitiva, si formano cellule che vanno a disporsi tra questo e l'endoderma, costituendo un foglietto di cellule detto **mesoderma embrionale**. Da questo momento l'epiblasto prende il nome di **ectoderma** (o **ectoderma definitivo**).

Il disco embrionario, di forma ovalare allungata, in questa fase è formato da tre lamine cellulari: **ectoderma, mesoderma ed endoderma**, mentre due aree limitate vanno a formare la **membrana buccofaringea** e la **membrana cloacale** (la prima all'estremità anteriore o craniale e la seconda all'estremità posteriore o caudale del disco embrionario).

A partire dal primitivo sviluppo, dalla divisione e differenziazione cellulare, secondo le istruzioni del genoma umano, il primo evento saliente nella gestazione umana avviene durante la 3^a settimana, quando l'embrione è composto solo da un doppio foglietto di cellule in divisione che formano una struttura a forma di racchetta da tennis detta **placca neurale**. La sua parte anteriore darà origine al cervello mentre la parte posteriore diverrà il midollo spinale, dal foglietto sottostante origineranno lo scheletro e i muscoli assiali dell'embrione. Tali diverse regioni esprimono quei geni che presiedono allo sviluppo delle varie aree cerebrali: il **prosencefalo** il **mesencefalo** e il **romboencefalo**, con diversa architettura cellulare e distinte funzioni.

Una settimana dopo, la placca neurale si arrotola e si approfonda a forma di tubo e viene avvolta da quella struttura che costituirà la futura epidermide. Nelle settimane successive si verificano ulteriori mutamenti di forma, divisioni, migrazioni e adesioni cellulari. Il tubo neurale si piega fino a formare un angolo retto tra la regione encefalica e quella del tronco, mentre nuovi neuroni assumono un'identità individuale. Nella formazione di questa trama il principio è che le cellule imparano una loro collocazione rispetto agli assi principali del sistema nervoso: l'asse antero-posteriore e l'asse supero-inferiore dando la possibilità all'embrione di costruire, nel tubo neurale, un numero di regioni **polarizzate** secernenti molecole che fungono da segnale. Tali molecole diffondono lontano dalla sorgente e, in base alla distanza, formano un **gradiente** di concentrazione. Un esempio di questo meccanismo posizione-dipendente è dato dall'asse dorso-vertebrale del midollo spinale dove la parte inferiore del tubo neurale esprime una proteina morfogenetica SHH (*Sonic Hedgehog Homolog* - omologa del gene Hedgehog - HH - scoperto da Eric Wieschaus e Christiane Nusslein nel 1978) riconosciuta come la proteina con il ruolo più critico nello sviluppo, essendo coinvolta nella regolazione dell'organogenesi e nella strutturazione di molti sistemi inclusi gli arti, le strutture mediane del cervello, la notocorda, il talamo e i denti. Questa molecola che rimane importante anche nell'età adulta, controlla la divisione cellulare delle cellule staminali adulte ed è implicata in alcuni tipi di cancro.

QUARTA SETTIMANA

Durante la quarta settimana, dal mesoderma, ai lati della corda dorsale, vengono a costituirsi delle formazioni segmentarie, dette **somiti**, in doppia serie, disposte in modo metamero e in senso craniocaudale, in un totale di 42-44 paia.

Lungo l'ectoderma, a livello del quarto paio di somiti, le pieghe che delimitano la doccia neurale cominciano a fondersi, estendendosi cranialmente e caudalmente: la doccia neurale si trasforma così in **tubo neurale**, che per un periodo rimane aperto alle due estremità, anteriore e posteriore (**neuropori**). Durante la chiusura del tubo neurale, lungo la sua superficie dorsale, alcune cellule dell'ectoderma

formano ai lati una striscia longitudinale detta **cresta neurale**.

Il corpo dell'embrione assume quindi una struttura cilindrica, e si assiste alla comparsa di una **piega trasversale** innanzi all'estremità anteriore della doccia neurale, di due **pieghe laterali** con orientamento longitudinale e di una **piega trasversale posteriore** in corrispondenza della regione caudale.

Le suddette pieghe, convergendo verso la parte centrale della faccia ventrale dell'embrione e, riducendo la comunicazione tra celoma embrionario e celoma extraembrionario, vanno a distinguere le strutture extraembrionarie.

La porzione embrionale dell'endoderma del sacco vitellino nel frattempo si modifica nella forma, andando a costituire l'**intestino primitivo** nel quale si distinguono tre porzioni.

La **porzione anteriore**, a forma di diverticolo tubolare posto al di sotto del tubo neurale e della notocorda, termina a fondo cieco, in corrispondenza della membrana **buccofaringea** che lo divide dalla cavità amniotica; tale membrana verso la fine della quarta settimana subisce un processo di perforazione.

Al termine della quarta settimana l'embrione misura ca. 4 mm; la sua regione cefalica è ben differenziata e ripiegata frontalmente a causa dello sviluppo assunto dalla parte anteriore del tubo neurale, che darà origine all'**encefalo**. Bilateralmente alla regione cefalica si determina un ispessimento dell'ectoderma che poi si approfonda dividendosi dalla superficie e formando la **vescicola otica**, posta anteriormente ad essa. Dal tubo neurale nascono due espansioni laterali, le **vescicole ottiche**. Dall'intestino branchiale (contenuto nella testa) si formano bilateralmente cinque estroflessioni dette **tasche branchiali** (la quinta tasca è rudimentale e può anche mancare) in corrispondenza delle quali l'ectoderma forma i **solchi branchiali**. Quelle porzioni di tessuto, comprese tra le tasche e i solchi, prendono il nome di **archi branchiali** (quattro per ciascun lato). (Fig.1)

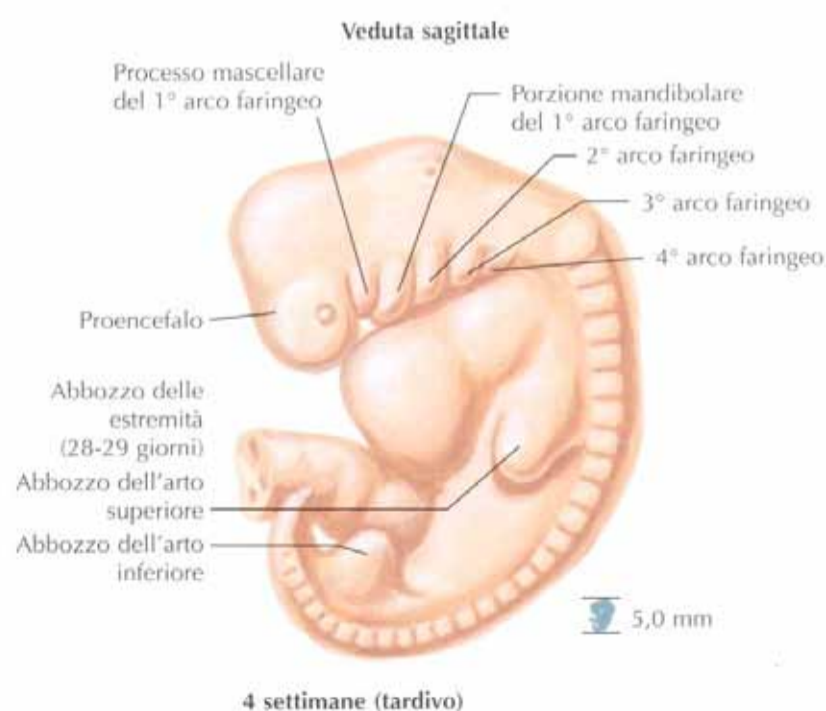


Fig. 1

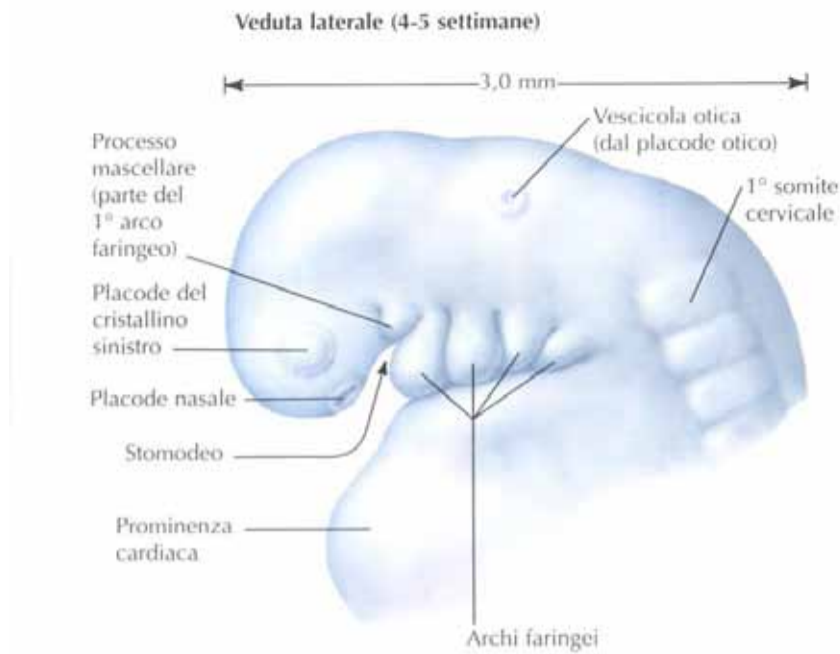


Fig. 2

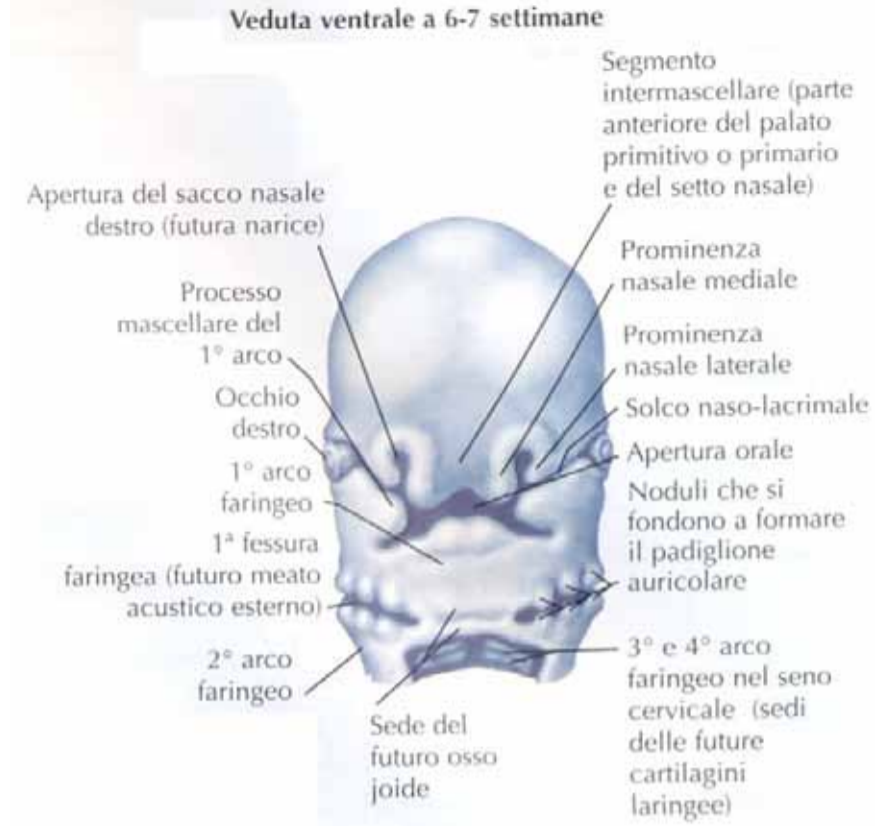


Fig. 5

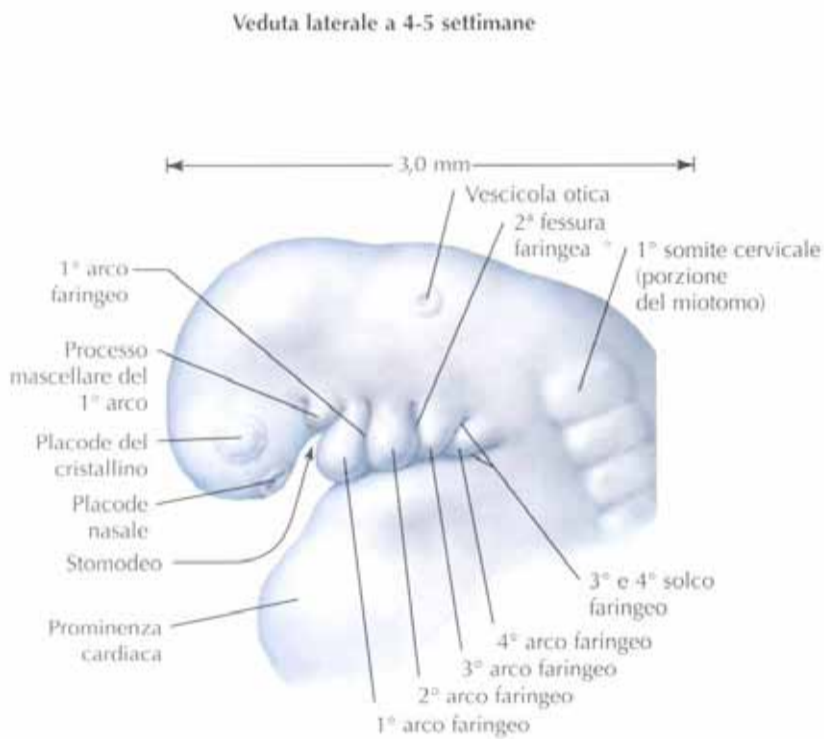


Fig. 3 e (sotto) Fig. 4

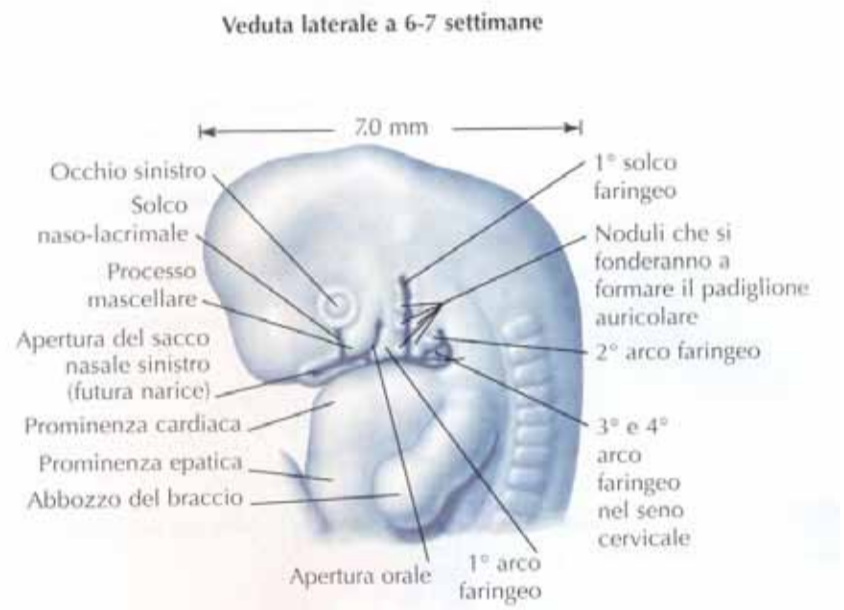


Fig. 6

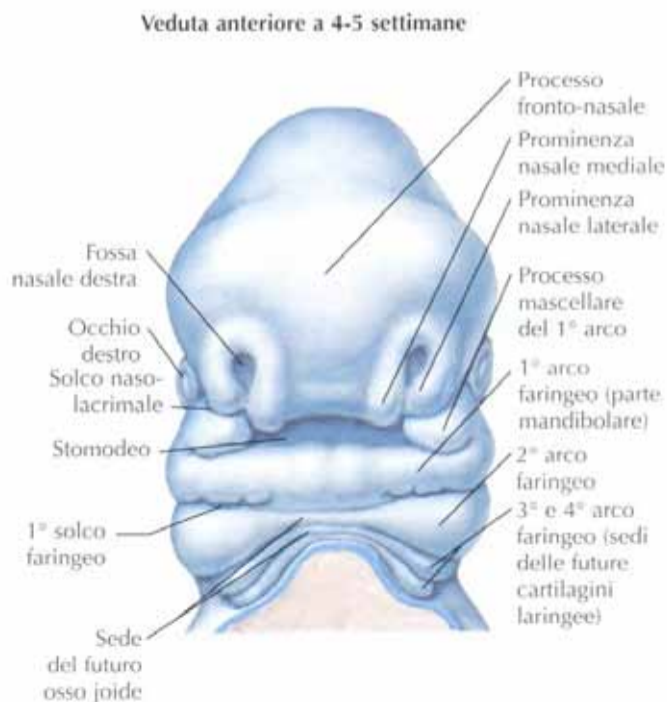


Figure 1-6 tratte da Netter, vedi voce bibliografica n° 5

SVILUPPO EMBRIOLOGICO DELLA FACCIA

Tra la 4^a e la 10^a settimana di gestazione si ha la strutturazione della faccia: questa avviene tramite la fusione di 5 protuberanze di cui una impari (processo frontonasale) e due pari (protuberanze mascellari e mandibolari). Durante la 5^a settimana si sviluppano il processo nasale mediano e laterale. Alla 7^a settimana dal processo mediano si sviluppa la parte centrale del naso e dai processi laterali si originano le narici. Alla 10^a settimana le protuberanze mascellari migrano medialmente, si saldano e danno origine al filtro nasale, al labbro superiore e al palato anteriore. Il palato posteriore molle si sviluppa da due sottili bande di tessuto originate dalle pareti mediali delle protuberanze mascellari. Il setto nasale si struttura in questo arco di tempo. Alla 8^a settimana si formano le strutture responsabili dello sviluppo degli occhi. L'orecchio medio ed esterno hanno origine dal II arco faringeo, mentre l'orecchio interno trae origine dal placode ottico. Le strutture della faccia possono essere studiate ecograficamente a partire dalla 14^a settimana, quando possono essere visualizzate con sufficiente chiarezza la fronte, le orbite e il naso.

L'embrione umano a quattro settimane presenta una "testa" formata soltanto da un cervello ricoperto da un sottile strato di ectoderma e mesoderma. Una piccola depressione, lo **stomodeo** segna la posizione della futura bocca. Un ispessimento della superficie ectodermica (la futura **lente**) va a incontrare un'invaginazione del cervello (la futura **retina**) precludendo alla formazione degli occhi, che sono collocati ai lati della testa. Mentre il cervello si espande e tutte le strutture adiacenti aumentano in grandezza, l'area interorbitaria diminuisce.

Durante questa fase la membrana che ricopre lo **stomodeo** non si espande di pari passo e presto si fessura, in tal modo la faringe si apre all'esterno; le strutture anteriori andranno a costituire la faccia e da qui inizieranno il processo di sviluppo. Il lume della faringe viene limitato a destra e a sinistra dagli **archi faringei** (detti anche **viscerali** o **branchiali**). Fra gli archi si trovano esternamente i **solchi faringei** e all'interno le **tasche**. (Fig.2)

Nel punto di contatto tra solco e tasca si creano "zone" rinforzate del mesoderma, che daranno origine alle strutture adulte nella faccia e in altre aree della testa e del collo. Ogni arco è fornito da un nervo cranico che provvederà a innervare le strutture che ne derivano. (Fig.3)

Dal **primo arco faringeo** originano la mandibola e i suoi muscoli e pertanto viene chiamato **arco mandibolare**. Da esso si svilupperà un abbozzo (il **processo mascellare**) da cui deriverà il rudimento dell'emiarcata mascellare.

Il nervo del primo arco è il **nervo mandibolare** (V) che innerva i muscoli masticatori. La **cartilagine di Meckel** (del primo arco) darà origine a due degli ossicini dell'orecchio (**martello** e **incudine**).

Dalla ossificazione intra-membranosa intorno alla cartilagine di Meckel si forma il mascellare inferiore, mentre il condilo cartilagineo

si formerà da una cartilagine secondaria che appare più tardi.

Il **secondo arco faringeo** corrisponde all'arco ioideo, la sua cartilagine è la **cartilagine di Reichert**. Da esso si svilupperanno parte dell'apparato ioideo e il terzo ossicino dell'orecchio (la **staffa**). Dal suo mesenchima originano il muscolo **stiloioideo** e i muscoli **mimici**, che andranno a svilupparsi sullo strato superficiale della faccia (**muscoli cutanei**). Il nervo cranico, specifico del secondo arco faringeo, è il **nervo facciale** (VII).

Dal **terzo, quarto e sesto arco faringeo** (il quinto scompare) originano l'apparato ioideo e le cartilagini e i muscoli della laringe. I nervi sono il **glossofaringeo** (terzo arco) e il **vago** (quarto e sesto arco). Dai tessuti del terzo e quarto arco si sviluppano le **paratiroidi** e il **timo**. Dal punto in cui il primo arco mandibolare destro incontra il sinistro, nel pavimento della laringe, si sviluppa la maggior parte della **lingua**, mediante una fusione dei rispettivi abbozzi linguali. È presente anche un abbozzo più piccolo (**tubercolo impari**) che contribuirà allo sviluppo dei due terzi anteriori della lingua. La mucosa linguale riceve l'innervazione sensitiva (tattile) dal quinto nervo cranico, mentre l'innervazione gustativa è fornita dalla corda del timpano, ramo del VII che passa dal secondo al primo arco incrociando la membrana branchiale, per unirsi al ramo linguale del nervo mandibolare. Il terzo posteriore, o radice della lingua, si sviluppa dal tessuto del terzo e quarto arco (da un abbozzo, la **copula**) e riceverà la sua innervazione sensitiva dai nervi **glossofaringeo** e **vago**. Il nucleo centrale della lingua è costituito dai suoi muscoli intrinseci, derivanti da una regione più caudale (**mesoderma occipitale somatico**) e riceve l'innervazione motoria dal XII paio, l'**ipoglosso**. Anatomicamente il corpo della lingua è separato dalla radice da un solco a forma di V (**solco terminale**) delimitante le strutture derivate dal primo arco da quelle derivate dagli archi successivi.

Nell'epitelio di rivestimento del pavimento della faringe, tra primo e secondo arco, si forma come un profondo diverticolo, l'abbozzo della **ghiandola tiroidea** che successivamente scenderà nel collo insieme con la **parotide**. Accanto al secondo arco faringeo, da un ispessimento superficiale dell'ectoderma si differenzia il **placode auditivo**. Il placode s'invagina rapidamente a formare la **vescicola acustica** (otica) che poi si differenzia nelle varie strutture dell'orecchio interno (**canali semicircolari e coclea**). Dal tessuto superficiale circostante al primo solco faringeo, che diventerà il **condotto uditivo esterno**, si sta formando l'**orecchio esterno**.

Dalla prima tasca faringea deriverà la cavità dell'**orecchio medio**

Nella seconda tasca laringea di ciascun lato il rivestimento endodermico e il mesenchima sottostante proliferando formano le **tonsille palatine**.

Sotto la fronte una coppia di protuberanze a forma di U dà origine ai **processi nasali**.

In questo stadio, l'embrione di 5 settimane va incontro a una veloce sequenza di cambiamenti della durata di circa due settimane e la faccia comincia a riconoscersi.

I processi mascellari si fondono, da ciascun lato, con la porzione mediale dei processi nasali, dando origine a un'arcata mascellare chiusa (**palato primitivo**) che rimane come un piccolo segmento triangolare impari e mediano nel complesso della regione anteriore dell'intero palato, davanti al forame incisivo, che identifica il confine mediale tra le parti primarie e secondarie del palato. Tra il processo mascellare e la parte laterale del processo nasale c'è il solco *naso-lacrimale* che si chiuderà stabilendo la traccia per la successiva formazione del **dotto naso-lacrimale**. La mancata fusione esita in una schisi o una deformazione facciale permanente.

La parte media corrisponde alla "**premaxilla**" che alloggerà gli incisivi, da cui prenderà origine anche il **filtro** del *labbro superiore*, mentre le formazioni laterali diventeranno le ali del naso. Il tessuto osseo maxillo-mandibolare continua a formarsi, gli occhi vengono spostati in avanti dal cervello, in fase di sviluppo, mentre si stanno formando i **lobi** dell'orecchio. Dai due emimascellari, destro e sinistro, si sviluppano delle lamine (**ossa palatine** vere e proprie) che partecipano alla formazione del complesso palatino posteriore e che vanno, a fondersi sulla linea mediana, a formare il **palato secondario**. Il **setto nasale** si forma in sporgenza, fondendosi con la superficie superiore del palato e contribuendo a creare la separazione tra cavità orale e cavità nasali.

Gli abbozzi mandibolari di destra e sinistra crescono fino a unirsi alla linea mediana (formando un'interfaccia cartilaginea) e vanno a formare la mandibola e il *labbro inferiore*.

Dal mesenchima degli archi (*branchiomerici*), si sviluppano i muscoli masticatori, il **ventre anteriore del digastrico**, i muscoli **tensori palatini**, del **timpano** e i **miloioidei**. Dal mesenchima branchiomerico del secondo arco si sviluppano oltre ai muscoli mimici (innervati dal nervo facciale), i muscoli **stiloidei** e **stapedio**, il **ventre posteriore del digastrico** e i **muscoli auricolari**. L'unico muscolo che si sviluppa dal mesenchima branchiomerico del terzo arco è lo **stilofaringeo**. Il nervo cranico del terzo arco è il **glossofaringeo**. Dal mesenchima branchiomerico del quarto arco si sviluppano i muscoli **cricotiroidei** e **costrittori-faringei**, il suo nervo è il **ramo faringeo superiore del vago**. Dal sesto arco si sviluppano i **muscoli intrinseci faringei** innervati dal **ramo laringeo ricorrente del vago**.

SVILUPPO EMBRIOLOGICO DEL CRANIO

Il *mesoderma pariassiale*, lo *strato somitico* e la *cresta neurale* concorrono alla formazione dell'*apparato scheletrico*. I *somitomeri*, blocchi di tessuto in cui è organizzato il mesoderma, sono posti nella regione della testa mentre i *somiti* partono dalla regione occipitale differenziandosi in due porzioni: una porzione ventromediale detta *sclerotomo*, e una dorsolaterale detta *dermomiotomo*. Le cellule dello sclerotomo alla quarta settimana diventano polimorfe e formano il *mesenchima* o *tessuto connettivo embrionale*.

Le cellule mesenchimali migrano e danno origine agli *osteoblasti* che formano il tessuto osseo.

I somiti occipitali e i somitomeri contribuiscono alla formazione della volta e della base cranica. In alcune ossa (ad esempio le ossa piatte del cranio), durante il processo di ossificazione intramembranosa, il mesenchima si differenzia in tessuto osseo. Nella maggior parte delle ossa invece le cellule mesenchimali originano modelli di *cartilagine ialina* che verranno poi trasformati in tessuto osseo grazie al processo di *ossificazione endocondrale*.

Il cranio può essere suddiviso in due parti: il *neurocranio* che forma un involucro protettivo attorno all'encefalo e lo *splanchnocranio* che costituisce lo scheletro della faccia.

Il **neurocranio** può essere suddiviso in: *porzione membranosa* (ossa piatte della volta) e *porzione cartilaginea* o *condrocranio* (ossa della base cranica).

Le cellule della cresta neurale e del mesoderma pariassiale danno origine alla porzione membranosa del cranio. Nel mesenchima avviene un processo di ossificazione membranosa che darà origine a ossa membranose e ossa piatte, caratterizzate da *spicole ossee aghiformi* che, partendo dai centri di ossificazione, si irradiano verso le regioni periferiche.

I PROCESSI DI CRESCITA CRANIOFACCIALE PRIMA E DOPO LA NASCITA

Gli studi più recenti sulla crescita craniofacciale si sono avvalsi del modello animale. Negli ultimi anni si è assistito ad uno esplosivo sviluppo di tecniche molecolari per identificare i geni e lo studio delle loro funzioni, le loro fasi di sviluppo e il loro ruolo di regolamentazione della comunicazione intercellulare. La *biologia molecolare* studiando la funzione dei geni nello sviluppo craniofacciale, ha permesso di isolare e analizzare le *variazioni genetiche*, mettendo in evidenza l'interazione degli stessi con i *fattori ambientali* e *gli stili di vita*.

La conoscenza di questi fenomeni ci permette in parte di studiare l'eziologia e la patogenesi delle malformazioni craniofacciali e ci apre per il futuro la speranza di intervenire sui meccanismi di regolazione di tale crescita.

Esiste una sorta di "*pianificazione di priorità*" durante la crescita e lo sviluppo prenatale del capo e della faccia. Alcune parti anatomiche e organi vengono infatti privilegiati per quanto concerne lo sviluppo e il ritmo di crescita, in relazione all'importanza del loro ruolo funzionale nelle prime attività fisiologiche.

Ad esempio il **sistema cardiovascolare** è essenziale alla vita fetale, mentre altre componenti come i **polmoni** o le **parti oronasali** della faccia, non utilizzate durante la vita intrauterina, hanno una crescita ritardata, anche se prioritaria rispetto ad altre strutture, poiché debbono raggiungere la completa funzione al momento della nascita.

Con la crescita le ossa si ampliano in tutte le direzioni a partire dai rispettivi *centri di ossificazione* e il *rimodellamento* inizia quando viene

raggiunta la forma definitiva di ogni singolo osso della faccia e del cranio.

Nel **feto** il processo di rimodellamento che interessa le *superfici di riassorbimento periostali*, inizia a circa 10 settimane principalmente in due sedi: sulle *superfici del rivestimento dell'osso*, intorno ai **germi dentari** e sulla *superficie endocranica dell'osso frontale*. Il rimodellamento delle altre parti dello scheletro facciale inizia a circa 14 settimane.

È noto che il processo di crescita ossea è determinato prevalentemente da **apposizione ossea periostale** lungo la superficie prospiciente alla direzione della crescita progressiva, con formazione di depositi ossei, e da un **riassorbimento** nella superficie opposta, **endostale**, con perdita di tessuto. Ma essendo i "campi di crescita" sulle superfici esterna e interna di un osso, disposti a mosaico, tale processo non è sempre lineare e può corrispondere a una disposizione multi-loculare variabile e influenzata dall'azione delle membrane e dei tessuti circostanti.

CRANIO DEL NEONATO

Alla nascita, sono presenti dei sottili setti di connettivo (*suture*) che separano le ossa piatte del cranio. Queste suture sono di doppia derivazione: la *sutura sagittale* deriva dalle cellule della cresta neurale, la *sutura coronale* dal mesoderma pariaassiale. Le *fontanelle* vengono formate nel punto di incontro di più di due ossa dove le suture sono più ampie.

La *fontanella anteriore* è la più prominente ed è situata nel punto in cui le ossa *parietali* e le due ossa *frontali* si uniscono. Durante il parto, le suture e le fontanelle permettono alle ossa del cranio di sovrapporsi tramite il *processo di rimodellamento*, per poi riassumere la loro posizione originaria subito dopo il parto quando il cranio riprende il suo aspetto tondeggiante con la volta più ampia rispetto alla regione facciale. Dopo la nascita, l'encefalo cresce e pertanto anche le ossa della volta continuano nel loro processo di accrescimento mentre alcune suture e fontanelle rimangono a uno stadio membranoso per un lungo periodo. Alcune suture rimangono aperte fino nell'età adulta anche se intorno a i 5-7 anni di età viene raggiunto quasi il massimo della capacità cranica. Fin dai primi anni dopo la nascita è possibile trarre informazioni importantissime circa la normalità sia del processo di ossificazione del cranio che della pressione endocranica tramite la palpazione della fontanella anteriore.

COMPLESSO NASOMASCELLARE

La *parte anteriore del mascellare superiore* sia nel feto che nel bambino è sede di apposizione sul *versante linguale* e di riassorbimento sul *versante nasale*, tranne che sulla *superficie labiale* che nel feto è di deposito e diventa di riassorbimento nei primi anni di vita.

Durante il periodo prenatale l'intera **mascella**, nella sua superficie esterna, registra un processo di deposito favorente la crescita in lunghezza dell'**arcata** in relazione allo sviluppo dei **germi dentari**,

mentre si ha riassorbimento sulle *superfici di rivestimento alveolare* che circondano i germi dentari, in questo modo l'**arcata mascellare** si allunga anteriormente e posteriormente, contrariamente allo sviluppo prevalentemente posteriore che si verifica nei periodi successivi della crescita. Anche le *superfici posteriori e infraorbitarie* della mascella sono sede di deposito osseo, sia in fase prenatale che post-natale. Il progressivo aumento di lunghezza orizzontale della mascella è garantito dal processo di apposizione nella **tuberosità del mascellare**. Nel cranio l'apposizione ossea avviene sul pavimento dell'orbita, in un rapporto di posizione costante con il **bulbo oculare**, così come avviene nel bambino. Il volume del bulbo oculare aumenta, in ordine decrescente, di oltre il 100% prima del quinto mese, del 50% durante il sesto/settimo mese e solo del 23-30 % nell'ottavo/nono mese di gestazione.

La crescita ossea a livello delle **suture fronto-mascellari** riposiziona progressivamente l'intera mascella, orbita compresa, verso il basso; contemporaneamente l'apposizione ossea sul pavimento dell'orbita la sposta verso l'alto, unitamente al **canale infraorbitario**, mantenendo una costante posizione rispetto al bulbo oculare.

Anche il processo frontale, durante lo sviluppo facciale, è sede di apposizione nella superficie esterna sia in periodo prenatale che post-natale. Il lato nasale del palato e l'**osso palatino** sono sede di riassorbimento, sia prima che dopo la nascita, eccetto lungo la linea mediana e la superficie orale, che sono sedi di deposito; in tal modo si determina la crescita del **palato** e l'ampliamento verticale delle **cavità nasali**. L'espansione in larghezza delle cavità nasali è garantita dal processo di apposizione ossea nella sede laterale dell'osso palatino sia nel periodo pre- che post-natale.

Il **vomere**, a diciotto settimane e mezzo, si presenta nella parte anteriore a forma di **U** e nella parte posteriore a forma di **Y**. In sede antero-inferiore, a livello della *sutura* con il palato, si ha apposizione così come nell'area che sostiene il **setto nasale cartilagineo**; un processo di minore riassorbimento si ha a livello della **doccia**. La parte posteriore a forma di **Y** è sede di apposizione in tutte le superfici tranne che nella porzione infero-laterale posteriore dove si ha il riassorbimento.

Tra la 15° e la 17° settimana nella cartilagine delle **conche nasali inferiori** inizia l'ossificazione **encondrale** ed entro la 26° settimana è già avvenuto il rimodellamento con processi di riassorbimento nelle superfici inferiori e di deposito in quelle superiori. In fase successiva si verificherà l'opposto. La **conca nasale superiore** e quella **media** si ossificano più tardi, iniziando dalla 17° settimana. Il rimodellamento dei **labirinti etmoidali** avviene entro la 26° settimana dove il **cornetto medio** è sede di apposizione superiormente e di riassorbimento inferiormente. Il **cornetto superiore** presenta superiormente il riassorbimento (sui *terzi anteriori e posteriore*), e inferiormente deposito. Le **ossa nasali** presentano, sia nel periodo fetale che in quello post-natale, apposizione sulla superficie esterna e riassorbimento sulla *superficie mucosa*. Nel feto l'**osso lacrimale** è sede di deposito solo sulla superficie adiacente al canale

nasolacrimale. In fase post-natale le suture attorno a questo osso permettono di adattarsi alle variazioni di posizione rispetto alle ossa (**frontale, mascellare, etmoide**) con cui si articola.

L'**osso zigomatico** nella vita fetale è soprattutto sede di apposizioni, il riassorbimento avviene nella sede infra-orbitale in cui lo zigomo si sovrappone alla mascella; con la nascita sono sede di riassorbimento sia la superficie anteriore che quella orbitale. Il cambiamento post-natale è in relazione al posizionamento posteriore dello zigomo e all'allungamento posteriore del mascellare.

CALOTTA E BASE CRANICA

La superficie **esocranica** della squama dell'osso frontale è sede di apposizione e quella **endocranica** di riassorbimento sia nel periodo prenatale sia nel periodo post-natale ad eccezione della sede lungo la cresta mediana. Al di sopra dell'eminanza frontale si ha un'inversione e, superiormente, la squama diventa sede di apposizione sia sul lato endocranico che su quello esocranico, anche nel periodo post-natale.

Nel feto la superficie orbitaria nella metà mediale è sede di riassorbimento, nella metà laterale è sede di deposito; sulla superficie durale lo schema è invertito. Nel primo periodo fetale l'orbita presenta riassorbimento sul lato orbitale e apposizione sul lato durale. Nell'ultimo trimestre il processo si inverte ed entro la 39^a settimana il tetto dell'orbita presenta lo schema post-natale. La crescita del bulbo oculare è più veloce nelle prime 24 settimane, i lobi frontali crescono con ritmo lento sino a 25-26 settimane: sono il 4,25% della dimensione adulta a sei mesi di vita fetale, alla nascita circa l'11%; dopo la nascita si ha un picco di crescita fino a raggiungere 47% della dimensione adulta a 11 mesi e il 93% a sette anni; pertanto mentre termina lo stadio di espansione dei bulbi oculari e inizia quello dei lobi frontali si ha un'inversione del modello di crescita. Generalmente si ritiene che la parte mediale della base cranica cominci a ossificarsi dopo la nascita, ma in certi feti di 33-39 settimane si può notare presenza di modalità di ossificazione dove la superficie superiore è sede di riassorbimento e quella inferiore di deposito.

Crescita e rimodellamento della grande ala dello **sfenoide** (dopo 14 settimane) sono essenzialmente uguali nel periodo prenatale e in quello post-natale. Il riassorbimento avviene sulla superficie endocranica e l'apposizione su quella esocranica. Ciò favorisce l'espansione dei lobi temporali che si sviluppano prima dei lobi frontali.

Il nervo mascellare e il forame rotondo attraverso cui passa, subiscono un riposizionamento e rimodellamento per riassorbimento anteriore e per apposizione posteriore, procedendo in sintonia con l'espansione e la crescita in direzione anteriore dell'intero complesso facciale.

Le lamine dei processi **ptergoidei**, nel periodo post-natale sono sede di apposizione su tutti i lati della loro base, mentre inferiormente le superfici periostee sono di riassorbimento tranne nella doccia

dove si ha deposito. Il **presfenoide** nel periodo post-natale è sede di riassorbimento sulla sua superficie endocranica. Nel feto tuttavia la piccola ala presenta riassorbimento solo sui bordi posteriori e inferiori al confine con la fessura orbitaria superiore. La fessura orbitaria superiore è sede di deposito superiormente, dove questo osso forma la parte posteriore del pavimento cranico anteriore. Si ha riassorbimento anche anteriormente al nervo ottico e nel solco del chiasma. Tale schema di rimodellamento è identico a quello del tetto dell'orbita nel periodo in cui il bulbo oculare si espande più rapidamente che non i lobi frontali.

La maggior parte della sella turcica nel suo rivestimento corticale, è sede di apposizione sia nel periodo prenatale che post-natale, solo nella parte superiore della parete posteriore si verifica il riassorbimento. Nella rocca petrosa del temporale si ha, con uno schema identico nella fase prenatale e post-natale, apposizione sulle superfici mediali e riassorbimento sulla porzione più laterale dove si continua nella calotta cranica. Il **basion occipitale** fetale è sede di riassorbimento sulla superficie endocranica e di deposito su quella esocranica, come nel periodo post-natale. Segue lo stesso schema la parte laterale dell'occipitale. Alla nascita la lunghezza complessiva della scatola cranica è di circa il 63% della sua dimensione totale, entro la fine del primo anno la crescita è completa all'82%, al terzo anno all'89% al quinto anno si raggiunge il 91% e a 15 circa viene raggiunto il 98%.

La parte anteriore del pavimento cranico (**basion-nasion**) raggiunge il 56% della dimensione adulta alla nascita, e a due anni di età il 70%. Nel neonato la larghezza della base cranica è circa di 100 mm, altri 50 mm vengono aggiunti entro il 6° mese e altri 20 mm entro il 1° anno di accrescimento. Il ritmo di crescita diminuisce nel tempo e la larghezza aumenta solo di 0,5 mm per anno dal 3° al 14° anno. Alla nascita il cervello pesa circa la metà del cervello adulto, entro il 3° anno raggiunge l'80% del cervello adulto e dai 5 agli 8 anni il 90%.

Le quattro parti dell'osso occipitale, nel neonato, sono ancora separate dalle **sincondrosi** che si uniscono entro il 5° anno, con circa due anni di escursione. Entro i 2-4 anni le suture tra le tre parti dell'osso temporale hanno subito una fusione parziale; non si conosce con certezza il periodo della chiusura della **sincondrosi sfeno-etmoidale**: la letteratura in proposito riporta dati tra i 5 e oltre i 20 anni. La primitiva unione cartilaginea può procedere con un accrescimento successivo per ossificazione membranosa.

La crescita della **sincondrosi sfeno-occipitale** cessa attorno ai 15 anni, la chiusura avviene attorno ai 20 anni. Durante i il 1° e il 2° anno si chiudono le suture maxillo premaxillari. Le due emimandibole si uniscono entro il 1° anno post-natale; in età adulta possono persistere le suture **sfenopetrose** e **petro-occipitali**. Alla nascita le ossa della calotta cranica non sono completamente unite e le superfici delle ossa sono lisce; le corticali ossee sono sottili e formate da uno strato unico. Nel neonato sono presenti 6 fontanelle: la posteriore si ossifica alla nascita, quella anteriore a circa un anno,

quelle anterolaterali si chiudono a circa 15 mesi e quelle posterolaterali entro i 18 mesi. Nell'adulto le linee di sutura risultano molto più frastagliate e già durante il 6° anno le ossa, con la diploe, diventano a tre strati. Nel neonato il meato acustico esterno ha una dimensione quasi simile a quella finale mentre l'osso timpanico è ancora a forma di anello. Alla nascita non sono presenti il processo mastoideo e le cellule pneumatiche.

GLI OSSICINI DELL'ORECCHIO

Vi è differenza tra la crescita e lo sviluppo tra ossicini dell'orecchio e quelli di tutte le altre ossa. Gli abbozzi cartilaginei che li precedono hanno in gran parte già stabilito le loro dimensioni lineari. Poiché gli ossicini non crescono in lunghezza non sono soggetti a fattori di riposizionamento e quindi a processi di rimodellamento. Tutte le tre paia di ossicini fetali cartilaginei completano la formazione entro 8 settimane e mezzo circa. L'ossificazione nel **martello** e nell'**incudine** inizia a 16 settimane; dopo altre 2 settimane nella **staffa**. Il martello è identificabile nell'embrione di 10 mm come una massa mesenchimale; nell'embrione di 28 mm come una massa cartilaginea. Mentre la **cartilagine di Meckel** inizia a subire cambiamenti degenerativi andando incontro alla sostituzione con tessuto legamentoso a circa 15 settimane, sul manubrio cartilagineo del martello compare un centro di ossificazione. Si tratta di un osso pericondrale che si sviluppa per ossificazione intramembranosa all'interno del pericondrio. Il nucleo è cartilagineo ma i **condrociti** diventano ipertrofici e si calcifica la matrice.

Gli abbozzi vascolari invadono la cartilagine e si ha parziale sostituzione di osso endocondrale. Si formano piccoli spazi midollari che si riempiono di tessuto connettivo non differenziato, in questi spazi viene depositato **osso endostale**.

Il processo anteriore del **martello** è la sola parte che non si sviluppa in associazione con la cartilagine, ma si forma dal vicino tessuto connettivo.

L'**incudine** si forma intorno a un modello cartilagineo con una corteccia ossea pericondrale e solo successivamente si ha una sostituzione con trabecole encondrali. Anche l'abbozzo cartilagineo della **staffa** ha una configurazione assai simile alla forma adulta, con una base larga e piatta e due pilastri intorno al forame otturatore centrale. Un centro di ossificazione primario si fa strada sulla superficie della lamina basale tra i due pilastri. All'interno della membrana di rivestimento, sulla base e sui pilastri, si forma osso pericondrale. Tuttavia rimane della cartilagine sulla superficie di contatto articolare della testa e anche sul lato inferiore della base. Come per gli altri ossicini queste lamine di cartilagine non sono centri di crescita epifisaria e non si hanno aumenti di crescita lineare, perciò non si ha rimodellamento. La struttura istologica della staffa rimane fondamentalmente immutata per tutta la vita.

BOCCA PRIMITIVA

La bocca primitiva è costituita dallo **stomodeo ectodermico**, dalla porzione iniziale dell'intestino endodermico (primitivo anteriore o faringeo). A metà della quarta settimana, esattamente tra i giorni 24° e 26°, quando la membrana faringea si perforerà, queste due porzioni si troveranno in comunicazione. Da questo momento sarà più difficile distinguere tra l'origine ectodermica o endodermica di certe strutture, ma basterà tener presente che poiché la membrana faringea presenta un andamento obliquo, tutto quello che deriverà dal tetto a volta sarà ectodermico (labbra, guance, gengive, denti, parotidi) mentre il resto sarà invece di origine endodermica. La formazione del palato definitivo separerà la cavità orale da quelle nasali. Alle 6° settimana la cavità orale si presenta delimitata dalle arcate mandibolari e mascellari. L'epitelio delle arcate prolifererà fino a formare due rigonfiamenti detti **creste labiali**. A livello centrale le creste formano una depressione detta solco labiale che separando labbra e gengive va a formare il **vestibolo della bocca**.

Il **solco gengivolinguale** provvederà alla separazione delle gengive dalla lingua. Dal mesoderma del 2° arco (ioideo) deriverà la muscolatura labiale che verrà innervata dal nervo facciale.

FORMAZIONE DEL PALATO

La parte interna del processo intermascellare derivante dal processo frontonasale, darà origine al palato primitivo. La lingua si trova in posizione più elevata e per un periodo impedisce la formazione del palato definitivo. La membrana oro-nasale che separa le cavità orale e nasale, a partire dal 40° giorno si perfora. Con la discesa della lingua dalla porzione mediale di ciascun processo mascellare prolifereranno due lamine che si sposteranno verso il basso e poi medialmente l'una verso l'altra fino a fondersi sulla linea mediana (rafe mediano) intorno alla 10° settimana di sviluppo. Anteriormente al sito di tale fusione si formerà l'osso incisivo – palato primitivo con forame incisivo, mentre la porzione posteriore non ossifica e costituirà il palato molle e l'ugola.

LA MANDIBOLA

Nei primissimi stadi di crescita fetale le superfici esterne della mandibola sono esclusivamente sede di deposito osseo; entro 13 settimane cominciano a generarsi campi di riassorbimento sia sul lato buccale del processo coronoideo, sia sul lato linguale del ramo e della parte posteriore del corpo.

Il bordo posteriore del ramo presenta apposizione, il bordo anteriore riassorbimento. Entro 26 settimane, eccetto che nella regione incisiva, si evidenzia lo schema di crescita e di rimodellamento che continua dopo la nascita. Sia nel feto che nella prima infanzia il corpo mandibolare cresce e si allunga mesialmente e distalmente in

concomitanza con la formazione della dentizione primaria.

In quasi tutta la mandibola, dopo la 15° settimana, sul lato linguale del corpo, nella regione incisiva, si verifica riassorbimento, ciò condiziona un movimento di crescita in avanti della stessa regione incisiva sul corpo. Dopo la nascita e per tutto il periodo della dentizione decidua, si ha un'inversione e l'osso alveolare sul lato labiale diventa sede di riassorbimento, mentre il lato linguale diventa uniformemente di deposito e il mento comincia ad assumere una forma progressivamente più sporgente.

La protuberanza del mento continua a crescere in avanti mentre l'osso alveolare si sposta posteriormente finché gli incisivi permanenti non raggiungono le loro posizioni definitive.

STRUTTURA E SVILUPPO DEL DENTE

Durante la 6° settimana su entrambe le arcate *gengivo-dentali* l'ectoderma orale subisce un ispessimento e origina delle *lamine dentali* a forma di U. A partire dalla 9° settimana, le estensioni di queste lamine dentali originano gli **organi epiteliali dello smalto** che andranno a circondare le *papille dentali mesenchimali* formando le **gemme dei denti**. L'interfaccia dei due abbozzi secerne **smalto** e **dentina**. Lo smalto è formato da **ameloblasti** localizzati nello strato interno dell'organo dello smalto, la dentina è prodotta da uno strato epiteliale di **odontoblasti**, formato dalle cellule mesenchimali esterne della papilla. Una complessa serie di eventi induttivi tra l'epitelio e il mesenchima (in entrambe le direzioni) concorre alla formazione del dente. Questo processo implica almeno 8 molecole di segnali. I processi sono avviati dall'epitelio dell'ectoderma mentre il mesenchima determina se il futuro dente sarà *incisivo* oppure *molare*.

In entrambe le arcate le corone dei denti sono completamente formate già prima dell'eruzione. Lo sviluppo della radice è ostacolato dalla carenza di spazio e si completerà pertanto durante l'eruzione del dente.

Dato che lo smalto è acellulare la corona non potrà crescere dopo l'eruzione. I denti da latte (*decidui*) saranno rimpiazzati da denti *permanenti* e più grandi. I denti decidui cadono nel momento in cui le radici vengono riassorbite durante lo sviluppo e l'eruzione delle corone permanenti.

FORMAZIONE DEL DENTE

Stadio della lamina: il foglietto epiteliale che copre la cavità orale, si ispessisce e prolifera.

Stadio gemma o stadio iniziale o proliferativo: inizia qui lo sviluppo definitivo del dente. La lamina prolifera e, all'interno del mesenchima, assume una forma sferoidale. Nella fase finale le strutture ectodermiche cambiano conformazione (da sferoidali a concave) e formano l'**organo dello smalto**. Questa trasformazione avviene in concomitanza con la proliferazione del mesenchima degli abbozzi dentali.

L'organo dello smalto presenta quattro tipologie cellulari: l'*epitelio esterno* che copre tutta la struttura epiteliale, l'*epitelio interno*, a diretto contatto con il mesenchima (origina gli *ameloblasti*), lo strato intermedio direttamente a contatto con lo strato epiteliale interno e infine le *cellule del reticolo stellato* che andranno a riempire la struttura residua dell'organo dello smalto (tra epitelio interno e esterno) e che sono dotate di una funzione trofica nei confronti dell'epitelio interno e degli ameloblasti.

L'*ansa cervicale* si forma nel momento in cui l'epitelio esterno si muove verso l'interno ed è importantissima per la formazione della guaina di Hertwig.

Stadio a cappa o coppa: fase in cui il mesenchima proliferando si organizza in *papilla dentaria* da cui originerà la *polpa dentaria*. Questa e gli strati cellulari che avvolgono l'organo dello smalto andranno a formare il *sacco follicolare* che ingloberà gli abbozzi dentali. L'organo dello smalto, la papilla dentaria e il follicolo costituiscono il *germe dentario* che darà origine alle strutture del dente e a quelle del *parodonto*. Lo smalto sarà originato dalle strutture ectodermiche, mentre la papilla produrrà: la *dentina* e la *polpa*, il *follicolo*, con la guaina di Hertwig, il *legamento parodontale*, la *cortex alveolare* e il *cemento*.

Stadio a campana: è caratterizzato dalla strutturazione morfologica del dente e dalla differenziazione degli *ameloblasti* che andranno a produrre lo smalto. Lo strato epiteliale esterno si differenzia in capillari che avranno lo scopo di portare nutrimento all'organo dello smalto e al reticolo stellato. Dal mesenchima si differenziano le cellule atte alla produzione di dentina (*odontoblasti*). Gli *odontoblasti* subiranno poi un processo di *citodifferenziazione* nel momento in cui sposteranno il nucleo in posizione basale, dando origine a un prolungamento citoplasmatico e produzione di matrice dentinale. Avviato il processo produttivo da parte degli ameloblasti si osserverà la fase successiva di *istodifferenziazione* in cui si formeranno i vari tessuti dentali avviando l'**amelogenesi** e **dentinogenesi**. Irrompendo l'elemento dentario, la polpa completa il suo processo di differenziamento lasciando al suo interno un numero di cellule indifferenziate (*staminali*) con il compito di ripristinare l'equilibrio omeostatico cellulare in seguito a danni patogeni o senili. Con la formazione della **corona** gli strati epiteliali esterno ed interno perdono il reticolo stellato e nell'*ansa cervicale* si verrà a formare la guaina di Hertwig che determinerà quantità e forma delle radici ed insieme al sacco follicolare porterà alla formazione non solo di dentina e cemento ma di tutto l'apparato di sostegno compreso il legamento parodontale.

SVILUPPO PATOLOGICO

Moltissime cause tra cui disordini genetici, insulti congeniti, malattie e lesioni traumatiche possono turbare il normale sviluppo orocranio-facciale.

OLOPROSENCEFALIA; SINDROME ALCOLICA FETALE (FETAL ALCOHOL SYNDROME); CICLOPIA

L'**oloprosencefalia** è una patologia caratterizzata da un difetto di sepimentazione mediana della **vescicola prosencefalica**. L'oloprosencefalia si manifesta come il risultato di un'anomalia nella differenziazione del prosencefalo negli emisferi cerebrali e nei ventricoli laterali, nel periodo compreso tra la terza e l'ottava settimana di gestazione. Essa è distinta in oloprosencefalia **lobare**, **semilobare** e **alobare**, in base ad un criterio di gravità crescente. È descritto un sottotipo più lieve di oloprosencefalia denominato "middle interhemispheric variant or syntelencephaly". Le anomalie facciali che la caratterizzano sono: naso con una singola narice oppure posizionato al centro della fronte; occhi ravvicinati, ciclopia (un solo occhio centrale), proboscide; a livello della bocca si sono riscontrate anomalie della fusione delle strutture labiopalatali e dei denti. Le cause di questa malformazione sono di diverso tipo: genetico o ambientale. Sono stati identificati numerosi geni che causano l'oloprosencefalia. Il gene *Sonic Hedgehog*, mappato su 7q36 è quello che viene riscontrato con maggior frequenza. Altri geni coinvolti sono *ZIC2 (13q32)*, *SIX3(2p21)*, *TGIF (18p11.3)*.¹

Non è chiaro se il problema principale nell'oloprosencefalia indotta con etanolo sia l'effetto sul mesoderma (che è molto ridotto) o effetti diretti sulla piastra neurale; ma è certo che, nell'animale da esperimento, la quantità di morte cellulare spontanea è significativamente intensificata, nel piatto anteriore neuronale, dopo somministrazione di etanolo.

Il termine oloprosencefalia si riferisce al fatto che mentre il prosencefalo diminuisce in modo anomalo in termini di dimensioni vi è una tendenza crescente per i tre ventricoli a non riuscire a separarsi dando origine ad un prosencefalo a singola cavità (oloprosencefalia). I difetti primari nella maggior parte delle oloprosencefalie trovano nel mesoderma (tra cui la notocorda) il principale responsabile per l'organizzazione della piastra neurale e di altre strutture ectodermiche. Le caratteristiche craniofacciali principali della sindrome alcolica fetale sembrano essere un'espressione non grave di un tipo di oloprosencefalia, le cui caratteristiche craniofacciali vanno ricercate nelle ridotte o mancanti componenti nel cervello e nel viso. L'insufficiente sviluppo della regione mediale della piastra neurale si traduce in un'insufficiente separazione bilaterale dei placodi olfattivi che sono derivati dal piatto neurale anteriore, situato in maniera anomala vicino alla linea mediana. I difetti facciali (zona del filtro e porzione mediana della mascella), sono il risultato di un deficit della prominente nasale mediale come effetto secondario all'insufficiente separazione dei placodi olfattivi che ne limita lo spazio.

Il contatto dei placodi olfattivi sulla linea mediana può portare a un mancato sviluppo delle prominente mediali nasali con svilup-

po di **arinencefalia** (mostruosità fetale rappresentata da mancanza completa o incompleta del rinencefalo), unita per lo più a difetto di sviluppo delle orbite e dei mascellari.

La **ciclopia** (occhio unico) e la **sinoftalmia** (fusione degli occhi) rientrano nella maggior parte delle oloprosencefalie e rappresentano una gamma di difetti oculari nella quale si è verificata una fusione parziale o totale degli occhi. Queste gravi anomalie dell'occhio sono accompagnate da altri difetti craniocerebrali incompatibili con la vita. La ciclopia sembra derivi dalla soppressione di strutture cerebrali mediali (oloprosencefalia) che si formano a partire dalla parte craniale della placca neurale. La ciclopia si trasmette con carattere ereditario recessivo. Il difetto primario è imputabile al fatto che la notocorda (di cui la piastra precordiale è un'estensione) altera la formazione della piastra neurale in modo che diventa più sottile nella regione mediale, mentre il mesoderma adiacente promuove lo sviluppo di una piastra neurale più laterale rendendola ispessita e impedendo la bilaterizzazione e favorendo lo sviluppo di un grande occhio nella linea mediana. Sin dagli esperimenti pionieristici di Stockard (1910), la ciclopia è stata riscontrata nei pesci, come fenomeno di mutazione dovuto alla presenza di etanolo nel corso dello sviluppo embrionale. Simili effetti dell'etanolo sono stati osservati in altri vertebrati. Questa sostanza sembra essere quella, che più di ogni altra, induce ciclopia nell'uomo.

OTOCEFALIE

Esiste un'interessante sovrapposizione tra le oloprosencefalie lievi e le malformazioni che vengono solitamente definite otocefalie. Lo spettro va dall'agenesia mandibolare attraverso una forma intermedia in cui rimane ben poco della testa a parte la struttura delle orecchie, fino a una quasi totale assenza della testa (**acefalia**).

Si tratta di una serie di anomalie complesse caratterizzate solitamente dall'assenza o dall'ipoplasia della mandibola, avvicinamento mediano delle ossa temporali e una posizione orizzontale delle orecchie site anteriormente per mancata ascesa durante l'embriogenesi. Le anomalie sono dovute a un difetto della migrazione del mesenchima nella prominente mascellare alla 6° - 7° settimana. Studi sulla patogenesi di queste malformazioni nell'animale da esperimento hanno dimostrato che il nucleo mesodermico nel primo arco branchiale subisce morte prematura delle cellule maggiori. In uno sviluppo normale questo nucleo ha già costituito isole di sangue nel momento in cui viene circondato dalle cellule della cresta neurale. Le cellule rimanenti nel nucleo, dopo che le escrescenze capillari hanno vascolarizzato l'area circostante mesenchimale, normalmente subiscono massiccia morte cellulare.

Difetti del tubo neurale (DTN)

I difetti del tubo neurale sono molto comuni costituendo, insieme

¹ Allo stato attuale (2007) sono descritti almeno sette geni responsabili di varie forme di oloprosencefalia; in circa il 70% dei casi la base molecolare della malattia rimane tuttavia ignota.

alla schisi palatina, una delle 5 più comuni malformazioni umane; essi sono spesso divisi in quelli che coinvolgono il cervello (**anencefalie** e l'**encefalocele**) e quelli che coinvolgono il midollo spinale (**spina bifida**). Le anencefalie sono letali.

La spina bifida è dovuta all'incapacità delle pieghe neurali di raggiungere la linea mediana al 22° giorno di gestazione. In questa patologia, a causa della mancata saldatura degli archi posteriori delle vertebre (durante il primo mese di vita intrauterina), si può avere erniazione (esposizione verso l'esterno) del tessuto midollare spinale (**mielocele**), delle meningi (**meningocele**) o di entrambi (**mielomeningocele**), spesso ricoperti solo dalla cute o da un'esile membrana. L'erniazione si verifica più frequentemente nella parte lombare o cervicale della spina dorsale. Alcuni aspetti della loro eziologia e patogenesi sono pertinenti con la schisi facciale e verranno ripresi nella discussione di queste malformazioni. Generalmente i difetti del tubo neurale sono suddivisi in:

Anencefalia: difetto di chiusura dell'estremità superiore del tubo neurale anteriore, con esposizione di tessuto encefalico emorragico e perdita di continuità della calotta cranica. Nel 100% si ha mortalità di cui il 75% come aborti precoci.

Encefalocele: è in genere una lesione chiusa. È una erniazione del tessuto encefalico esterna alla calotta cranica, causata da difetti del mesoderma (in corrispondenza o subito dopo la chiusura del tubo neurale). Circa l'80% si verifica a livello occipitale.

Meningocele e Mielomeningocele: altrimenti definite come **Spina bifida cistica**, causati da deficit di saldatura degli archi vertebrali posteriori con formazione di una tumefazione cistica esternamente visibile. L'80% dei casi avviene a livello lombare e l'80% dei casi presentano cute non integra. I **meningoceli** (erniazione delle sole meningi) generalmente non si associano a deficit neurologico, a differenza dei **mielo-meningoceli** (erniazione di meningi e midollo spinale).

Spina bifida occulta: si tratta di una malformazione del midollo (parte caudale), associata a un difetto di saldatura dell'arco vertebrale, (ricoperto da cute integra). Nel 10% della popolazione non è causa di patologia. Può associarsi alla presenza di una fossetta cutanea a livello sacrale, come punto limite di separazione tra l'ectoderma di rivestimento ed il tubo neurale. Alcune cellule di rivestimento possono rimanere incorporate nel tubo neurale dando origine a tumori ectodermici (**massa dermoide intramidollare**). Altre volte alla spina bifida si associa una dilatazione cistica del canale midollare (**mielocistocele**). È stata osservata l'associazione anche ad altre patologie come la **sindrome di Arnold Chiari**, caratterizzata dalla discesa della parte inferiore del cervelletto, le tonsille cerebellari, che penetrano nel canale spinale provocando la riduzione o il blocco del passaggio del fluido cerebrospinale (CSF).

Incidenza:

1: 1000 nati vivi (negli stadi embrionari l'incidenza è del 2.5%, la maggior parte sono costituiti da aborti spontanei).

I difetti più frequenti sono: la spina bifida occulta, l'anencefalia, il mielomeningocele.

È stata riscontrata un'incidenza lievemente superiore nel sesso femminile, in casi di razza ispanica, in figli di madri con un'età compresa tra <20 anni, o particolarmente anziane e nelle classi economiche più basse.

Il rischio aumenta nei figli di madri con diabete insulino dipendente (sino all'1%).

Il 95% dei bambini con DTN nascono da coppie la cui storia familiare non presenta tali difetti. Il rischio in una coppia con parente di primo grado affetto è stimato dello 0.3-4%.

Tra le possibili cause riconosciute troviamo:

- Fattori nutrizionali: deficit di acido folico, vitamina B12, zinco
- Anomalie cromosomiche: trisomie 13 e 18
- Sindromi: i DTN sono stati osservati come manifestazioni associate a oltre 50 sindromi descritte, alcune delle quali con eredità mendeliana. Un tipico esempio è la sindrome di Meckel-Gruber (autosomica recessiva), caratterizzata da encefalocele, microcefalia, polidattilia, rene policistico. In modelli animali sono state individuate alcune mutazioni specifiche che sosterrrebbero le teorie basate sulle influenze genetiche come fattori causali primari dei DTN.
- Teratogeni: antifolici (acido valproico, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, methotrexate), talidomide, nitrati. Iperglicemia (figli di madri diabetiche). Anche il piombo e gli eteri glicolici sono stati chiamati in causa nei casi di DTN.

Malformazioni otofacciali

Non c'è grande chiarezza per quanto riguarda la patogenesi delle malformazioni otofacciali. La differenza principale sembra consistere nel fatto se le malformazioni otofacciali sono associate o no con difetti cardiovascolari **conotruncali** o con altre malformazioni che suggeriscano difetti primari nello sviluppo delle cellule della cresta.

MALFORMAZIONI OTOFACCIALI CON DIFETTI CONOTRUNCALI E ALTRE MALFORMAZIONI ASSOCIATE.

Molte malformazioni cranio facciali che coinvolgono l'orecchio e il viso e che spesso sono associate a difetti conotruncali trovano eziologia in strutture almeno parzialmente derivate dalla cresta neurale del cranio. Vi sono prove in modelli animali che dimostrano questo coinvolgimento principale nella sindrome da acido retinoico, la **Sindrome di DiGeorge**. Altre sindromi con analogia eziologia comprendono la **microsomia emifacciale** e le malformazioni derivanti dall'uso del **talidomide**.

Per questo complesso sindromico è stato coniato l'acronimo **CATCH 22** (**C**ardiac, **A**bnormal facies, **T**hymic hypoplasia, **C**left Palate, **H**ypocalcemia, **C**hromosome22).

Sono state descritte similitudini tra la Sindrome di DiGeorge, la **Sindrome Velocardiofaciale (VCF)** e la **Sindrome da facies anomala conotruncale (CTAFS-Conotruncal Anomaly Face Syndrome)**, dato che tutte e tre hanno difetti cardiaci conotruncali e delezioni a carico del cromosoma 22.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sono estremamente eterogenee, tanto che la stessa diagnosi è spesso problematica.

In genere i quadri di maggior rilievo sono:

Anomalie cardiache: in oltre il 60% dei casi caratterizzano il quadro clinico. Prevalgono l'interruzione dell'arco aortico e, solitamente, le alterazioni causa di ostruzione a carico dei distretti di efflusso di sinistra, ipoplasia delle cavità cardiache di sinistra e coartazione aortica.

1) Sindrome da Acido Retinoico (RAS)

L'assunzione di **isotretinoina** (acido 13 – cis – retinoico) dal 15° giorno dopo il concepimento ha azione teratogena. La sindrome malformativa che ne deriva è caratterizzata da anomalie craniofacciali (asimmetria facciale, ponte nasale piatto, ipertelorismo, micrognatia, fronte stretta), difetti cardiaci, alterazioni del SNC quali alterazioni della fossa cranica posteriore, idrocefalo, microcefalia.

Il coinvolgimento primario delle cellule della cresta neurale nella RAS è apparso dopo l'introduzione in commercio di un farmaco per l'acne, nel 1982, contenente un **isomero di All-trans-RA**, la forma di acido retinoico con normale attività biologica.

I retinoidi sono stati da allora largamente usati come teratogeni sperimentali. Nella ricerca sui retinoidi è emerso che particolarmente colpite sono le cellule della cresta neurale del secondo arco, la maggior parte delle quali muoiono prima di lasciare la piastra neurale. Questa è una parte della piastra neurale dove normalmente c'è una grande quantità di morte cellulare che avviene ad uno stadio leggermente successivo.

Le malformazioni della RAS sono spesso unilaterali, questo fatto potrebbe essere correlato alla capacità delle cellule della cresta di rifarsi dei deficit elevati tramite proliferazione aggiuntiva. Osservazioni riportate in letteratura indicano che le riduzioni della popolazione originale di cellule della cresta inferiore all'80% portano a uno sviluppo quasi normale, così un deficit del 75% su un lato e l'85% sull'altro potrebbero condurre a una malformazione unilaterale.

L'acido retinoico ha anche effetti su molte altre cellule, comprese quelle che formeranno il palato primario, le vertebre e gli arti.

2) Malformazioni cranio facciali legate a talidomide

Si riscontrano vari e interessanti parallelismi tra la teratogenicità da esposizioni precoci di acido retinoico e talidomide. Esposizioni pre-

coci a talidomide furono per un certo periodo limitate alla Germania dove il farmaco era stato venduto come tranquillante da banco. In altri paesi, soprattutto in Gran Bretagna, era stato utilizzato prevalentemente per ridurre la nausea in gravidanza, e qui si sono avuti il maggior numero di difetti agli arti (**focomelia**) riportati in letteratura. Per quanto concerne l'esposizione gli studi sono stati particolarmente rivelatori circa la tempistica che è stata calcolata in maniera assai precisa con esposizioni limitati in alcuni casi a un solo giorno. In relazione al tempo di esposizione la letteratura riporta comparsa di malformazioni simili alla RAS (per esposizione a 19-23 giorni) o sindromi come la **Treacher Collins** (esposizione a 25-26 giorni). Le azioni di RA e talidomide sembrano essere molto simili poiché alcuni retinoidi biologicamente attivi sono chimicamente simili al talidomide.

· Sindrome di Di George

Il difetto embriologico riguarda lo sviluppo delle cellule delle creste neurali da cui originano le cellule mesenchimali a livello della III, IV e VI tasca faringea (sede di provenienza di cartilagini, muscoli e vasi sanguigni). L'alterato sviluppo di questi elementi epiteliali dalle prime due tasche comporta alterazioni del timo, delle paratiroidi, anomalie cardiache e dismorfismi facciali.

La sindrome di DiGeorge, a volte legata all'alcolismo materno, è praticamente identica alla RAS ad eccezione di alcune caratteristiche minori come il labbro superiore corto. Studi recenti hanno dimostrato che i geni responsabili delle sindromi di DiGeorge e Velocardiofaciale sono nello stesso locus, sul cromosoma 22. La sindrome velocardiofaciale fu descritta da Shprintzen nel 1978 come difetto cardiovascolare conotruncale, con palatoschisi, ma senza problemi al timo e alle paratiroidi.

La sindrome da microdelezione cromosomica 22q11.2, o sindrome Di George/velo-cardio-facciale (DG/VCFS), è caratterizzata clinicamente da anomalie del palato, cardiopatia, difetto immunitario, ipocalcemia neonatale, dismorfismi facciali e difficoltà cognitive e di linguaggio; possono aggiungersi anomalie dell'apparato uditivo e delle vie aeree, malformazioni gastro-intestinali e genitourinarie, anomalie scheletriche, disturbi psichiatrici e malformazioni cerebrali.

Studi epidemiologici condotti sulla popolazione americana riportano un'incidenza pari a 700 bambini all'anno affetti da Del22.

Da un punto di vista embriologico, tutte le strutture che sono coinvolte nella sindrome da Del22 (timo, paratiroidi, arterie degli archi branchiali e facies) derivano dal sistema delle tasche faringee e degli archi branchiali. Tutti i tessuti coinvolti ricevono un contributo dalle cellule delle creste neurali. Queste ultime sono strutture che appaiono solo brevemente nel corso dello sviluppo embrionario, in quanto le cellule che le costituiscono migrano in aree embrionali più lontane dove si differenziano in altri tipi cellulari. Le cellule che danno origine alle creste neurali craniali si collocano a livello della III, IV e VI tasca faringea, da dove migrano per andare a formare il setto

interventricolare, il setto aortico-polmonare e gli archi aortici, da cui si originerà l'arco aortico definitivo e i vasi epiaortici.

Studi sperimentali sul modello animale hanno dimostrato che una anomalia di questa migrazione può causare malformazioni conotruncali e difetti dell'arco aortico. Inoltre, l'ablazione sperimentale delle creste neurali può provocare anche l'agenesia o ipoplasia del timo e delle paratiroidi, determinando quindi sull'animale un quadro sovrapponibile a quello della Del 22 nell'uomo.

· Sindrome di Down

La **sindrome di Down**, detta anche **trisomia 21**, è una patologia che colpisce circa un bambino ogni 700-800 nati.

La causa genetica della sindrome di Down è la presenza di un cromosoma 21 in più, rispetto ai due soliti, di cui uno di derivazione materna e uno di derivazione paterna. Si suddivide in:

- **Trisomia piena:** caratterizzata dal fatto che il cromosoma soprannumerario è in tutte le cellule del corpo. Presente nel 92% circa di tutti i soggetti con sindrome di Down; detta anche Trisomia 21 libera da non disgiunzione.
- **Forma a mosaico:** contraddistinta dal fatto che solo alcune linee cellulari hanno un cromosoma 21 in più; riguarda il 2-3% degli individui con sindrome di Down. I bambini con la trisomia 21 a mosaico tendono ad avere prestazioni cognitive, linguistiche e sociali migliori degli individui con trisomia piena.
- **Forma con traslocazione non bilanciata** del cromosoma 21: interessa il 3-5%. Alcuni di questi casi sono familiari, cioè la traslocazione non è comparsa accidentalmente, ma è stata trasmessa da un genitore asintomatico con una traslocazione bilanciata.
- **Forme rare:** in cui è sempre coinvolto il cromosoma 21, sono dovute a differenze cromosomiche come un cromosoma 21 a forma di anello o la presenza di una parte in più di un terzo cromosoma 21 (trisomia 21 parziale).

Il quadro clinico comprende: una facies caratteristica (rima palpebrale obliqua dall'alto verso il basso dall'esterno all'interno, radice appiattita del naso, lingua grande in proporzione alla bocca, pieghe delle palme delle mani e dermatoglifi caratteristici, ampio spazio tra il I e il II dito del piede; ritardo mentale, malformazioni cardiache nel 30-40% dei casi; ipotonia muscolare; aumentato rischio di leucemia, invecchiamento biologico precoce.

La malformazione del labbro e dell'orecchio nei soggetti con trisomia 21 sono simili a quelli osservati nella sindrome di DiGeorge (labbro superiore breve-orecchio mozzo). Le malformazioni cardiovascolari associate sono del tipo conotruncale. Si ipotizzano difetti nella migrazione delle cellule neuronali e nella migrazione di mesenchima cardiaco dal suo endotelio. In entrambi i casi cellule lungo il percorso di migrazione si accumulano fino a formare masse dense. Nel caso di mesenchima cardiaco le cellule accumulandosi si "radunano" mentre

le cellule principali appaiono come normali cellule migranti. Anche se le cellule neuronali mostrano un aumento di fragilità della membrana non è noto se la causa primaria della problematica migrazione risieda nelle cellule o nella matrice attraverso cui migrano.

· Sindrome di Goldenhar

La **Sindrome di Goldenhar** si riferisce a un quadro di anomalie congenite rare con ampio spettro di sintomi e segni clinici la cui entità è variabile. Il quadro della malformazione si presenta spesso unilaterale. Questa sindrome è anche conosciuta come:

- Sindrome di Goldenhar-Gorlin
- Sindrome del primo e secondo arco branchiale
- Displasia Oculo Auricolo Vertebrale
- Spettro Facio Auricolo Vertebrale (OAVS)
- Microsomia emifacciale

Secondo i dati della letteratura, la Sindrome di Goldenhar prende il nome di microsomia emifacciale quando le malformazioni sono unilaterali e interessano in primo luogo la mascella, la bocca e le orecchie. Prende invece il nome di sindrome di Goldenhar quando si aggiungono anomalie a carico delle vertebre e degli occhi.

"**Spettro Oculo Auricolo Vertebrale**" (OAVS) è il termine convenzionalmente usato come sinonimo della sindrome di Goldenhar e della microsomia emifacciale. La sindrome di Goldenhar è inoltre considerata una variante della microsomia craniofacciale, il secondo difetto congenito facciale più comune dopo la labiopalatoschisi.

Postwillo ha formulato la proposta eziopatogenetica più interessante per la determinazione di questo complesso quadro clinico, imputando un fenomeno emorragico a carico dei tessuti da cui originano le strutture dell'orecchio e della mandibola (primo e secondo arco). Secondo la sua teoria, intorno alla sesta settimana può intervenire un'emorragia intrauterina dell'arteria stapedia, con formazione di un ematoma, che interferendo a livello del tessuto epitelio-mesenchimale determina una necrosi tissutale.

Anomalie loco-regionali

- **Volto:** *asimmetria facciale:* si riscontra nel 65/70% dei casi, interessa generalmente l'emiparte destra (60%), solo nel 10-33% dei casi risulta essere bilaterale. *Macrostomia. Micrognazia. Ipoplasia unilaterale del palato e dei muscoli della lingua. Labio e/o palatoschisi.*
- **Orecchie:** formazione parziale (*microtia*) o assenza (*anotia*) dell'orecchio esterno. Di solito è un disordine unilaterale, ma nel 33% dei casi è bilaterale.
- **Occhi:** *tumori dermoidi. Strabismo. Microftalmia o anoftalmia*
- **Manifestazioni Neurologiche:** *idrocefalia. Encefalocele occipita-*

le. Malformazione di Arnold Chiari. Agenesia del corpo calloso. Ipoplasi del setto pellucido.

- Disturbi cardiaci congeniti associati: difetti del setto interventricolare (DIV). Tetralogia di Fallot. Coartazione aortica. Trasposizione dei grossi vasi.
- Manifestazioni renali associate: reni ectopici e/o fusi. Agenesia renale. Reni displasici multicistici. Idronefrosi. Duplicazione ureterale.
- Manifestazioni muscolo scheletriche associate: piedi deformi, pollice bifido o digitalizzato.

Le caratteristiche cranio facciali e cardiovascolari di molti pazienti con microsomia emifacciale suggeriscono un importante coinvolgimento primario delle cellule della cresta nella maggior parte dei casi. Nonostante siano stati fatti molti tentativi di dividere i casi relativamente alle varie combinazioni di difetti (occhio, orecchio esterno e medio e difetti vertebrali) non c'è chiarezza sul grado di eterogeneità eziologica e patogenetica.

Le cellule della cresta che migrano attraverso il conotruncale hanno un percorso notevolmente più lungo rispetto a quelle che popolano il terzo e quarto arco branchiale attraverso il quale esse migrano. Questo potrebbe spiegare le differenze tra la sindrome di DiGeorge e la sua forma apparentemente più lieve: la sindrome velocardiofaciale. La palatoschisi è stata associata alla microsomia emifacciale nel 5–22 % dei casi, in particolare nei casi più gravi.

- Disostosi mandibolofacciale o Sindrome di Franceschetti-Klein o Sindrome di Treacher-Collins

È caratterizzata da una displasia otomandibolare bilaterale e simmetrica senza anomalie degli arti ed è associata a varie anomalie della testa e del collo.

Si presenta più frequentemente in modo bilaterale, con grande coinvolgimento dell'orecchio interno e deficit strutturale dell'osso zigomatico che nei casi più gravi può essere assente.

Ipoplasi del bordo infraorbitale (80% dei casi) o della mandibola (78%), presenta un'obliquità antimongoloide delle rime palpebrali (89%) e un coloboma delle palpebre inferiori nel punto di unione tra il 1/3 esterno e il 1/3 medio (69%) con assenza di ciglia di 1/3 esterno della palpebra inferiore.

Occasionalmente è presente una palatoschisi (28%).

Più frequentemente si associano anomalie dell'orecchio esterno (60%) come l'antotia o la microtia, l'atresia dei condotti uditivi esterni e anomalie della catena degli ossicini: queste anomalie esistono in una sordità di trasmissione.

Segni meno costanti sono gli encondromi e/o fistole preauricolari, le anomalie del rachide, le cardiopatie e le schisi commissurali. La sindrome di Treacher Collins è dovuta alle mutazioni del gene TCOF1 (5q32-q33.1)

che codifica per la fosfoproteina nucleolare Treacle.² La trasmissione è autosomica dominante con penetranza del 90% e un'espressione variabile, anche nei pazienti appartenenti alla stessa famiglia.

Dal punto di vista patogenetico le anomalie dell'orecchio medio ed esterno nonché i difetti associati nello scheletro facciale sono vagamente simili a quelli della microsomia emifacciale. Questa sindrome risulta da un solo gene dominante, di solito è bilaterale, con maggiore coinvolgimento dell'orecchio interno e dell'osso zigomatico, ma la differenza più importante potrebbe essere che raramente ci sono malformazioni associate come quelle del sistema cardiovascolare. Dagli studi presenti in letteratura la sindrome di Treacher Collins, essendo una malformazione regionale e isolata, sembra non essere un problema della cresta neurale, mentre la microsomia emifacciale sembra coinvolgere con più probabilità la cresta neurale, dal momento che altri sistemi (la maggior parte dei quali sono dipendenti dalla cresta neurale) sono colpiti. In uno studio di Webster (1986) e Sulik (1987), sull'azione dell'acido retinoico, si è visto che lo sviluppo delle malformazioni riguardanti l'orecchio interno, nel modello animale, ricorda molto quelle della sindrome di Treacher Collins. Si sono trovati massicci detriti di cellule sotto i placodi gangliari e all'interno del ganglio e in un modo assai simile a quello delle cellule placodali nei gangli sensoriali. La quantità di morte cellulare relativa al placode/i trigeminale/i può essere particolarmente massiccia e la maggior parte dei detriti vengono fagocitati da cellule della relativa cresta in un lungo periodo di tempo. Tutto ciò sembra alterare l'ulteriore sviluppo di queste cellule causando difetti secondari nei derivati cellulari della cresta omologa, interessando in particolare l'osso zigomatico e in misura minore l'orecchio esterno e medio e la mandibola.

² Esistono anche altri tipi della sindrome di Treacher Collins: TCS2 dovuta a mutazione eterozigote del gene POLR1D, situato nel cromosoma 13q12.2 e TCS3 dovuta a mutazione eterozigote del gene POLR1C, situato nel cromosoma 6p22.3.

**CONSIDERAZIONI RIGUARDANTI I POSSIBILI RUOLI DELLE CELLULE DELLA CRESTA E DELLE CELLULE PLACODALI
NELLA PATOGENESI DELLE MALFORMAZIONI OTOFACCIALI**

Sindrome	Orecchio	Ossa facciali	Cardiovascolare	Ghiandole faringee	Schisi facciali (incidenza variabile)	Altre malformazioni associate (incidenza variabile)	Eziologia	Possibile patogenesi
Sindrome da acido retinoico (RAS)	Principalmente interessa l'orecchio medio e quello esterno	Difetti mandibolari associati ad altri difetti	Difetti conotruncali	Timo, ecc., assenza o sviluppo difettoso	Palato-schisi (8%)	Cervello (In particolare il cervelletto)	Acido 13-cis-retinoico (isotretinoina, Accutane® in Italia commercializzata con il nome di Roaccutan)	<u>Cresta neurale craniale</u> uccide le cellule della cresta del secondo arco prima della migrazione unitamente a altre cellule della piastra neurale; comporta un ritardo nella migrazione? In alcuni casi vengono coinvolte altre popolazioni di cellule.
Sindrome di DiGeorge	orecchio medio ed esterno	Difetti variabili mascellari e mandibolari	Difetti conotruncali	Timo, ecc., Assenza o sviluppo difettoso	Labioschisi e/o palatoschisi (10%)	Cervello	Eterogenea. Frequentemente associata a delezione cromosomica, a volte con etanolo.	<u>Cresta neurale craniale</u> L'etanolo uccide sia prima sia durante la migrazione.
Microsomia emifacciale	Principal-mente interessa l'orecchio medio e quello esterno	Quasi sempre difetti di asimmetria della mandibola, della porzione squamosa delle ossa temporali e di altre ossa	Difetti conotruncali	Non sono state osservate anomalità	Labio-schisi e/o palato-schisi (7-22%)	Occhi, cervello (In casi gravi), le vertebre nella variante oculo-auricolo vertebrale	eterogenea multifattoriale	<u>Cresta neurale craniale</u> La morte selettiva delle cellule del secondo arco ritarda la migrazione; A volte si ripercuote sulle popolazioni di altre cellule.
Sindrome Treacher Collins	Orecchio esterno e medio e in particolare l'orecchio interno	Difetti di simmetria o assenza di zigomo, mascella posteriore e mandibola sottosviluppate	Nessun aumento di malformazioni cardiovascolari	Non sono state osservate anomalità	Palato-schisi (35%)	Raramente in concomitanza con difetti agli arti, es., Sindrome di Nager	Gene Dominante	Morte delle <u>cellule placodali gangliari</u> con coinvolgimento secondario delle <u>cellule della cresta</u> .

Tabella 1 (Tratta da Johnston M.C. *Prenatal Craniofacial Development: New insights on Normal and Abnormal Mechanisms* - 1995)

La tabella 1 si riferisce al ruolo ipotetico delle cellule della cresta e delle cellule placodali nelle alterazioni morfologiche craniofacciali e fornisce maggiori informazioni su quattro sindromi otofacciali. Dai tempi degli studi pionieristici su modelli animali condotti da Poswillo, per indagare sulla microsomia emifacciale e la sindrome di Treacher Collins, sono stati fatti grandi passi avanti e si è arrivati ad una nuova valutazione della patogenesi di queste sindromi e delle malformazioni a esse connesse. Gran parte dei nuovi dati proviene da due aree di ricerca principali. La prima verte sul ruolo che le cellule della cresta hanno nella formazione fisiologica del setto conotruncale cardiaco: si è osservato che gli esperimenti di riduzione delle cellule della cresta portano a malformazioni cardiovascolari della varietà conotruncale, molto simili a quelle riscontrate nella RAS, nella microsomia emifacciale, e in altre malformazioni craniofacciali. La seconda ha approfondito gli studi relativi al ruolo dell'acido retinoico nello sviluppo normale e nello sviluppo anomalo nel modello animale per la RAS umana. Le prime tre malformazioni elencate nella tabella mostrano un numero di caratteristiche comuni (*ad esempio*, malformazioni cardiovascolari conotruncali) e ciò suggerisce un grande coinvolgimento delle cellule della cresta. Ricerche effettuate su modelli animali per la RAS hanno

evidenziato importanti ripercussioni sulle cellule della cresta, in particolare sulle cellule della cresta dell'arco (2°) ioideo poco prima della migrazione dal rombomero 4.

Nelle porzioni adiacenti al rombomero si verifica infatti massiccia morte cellulare e a questo fatto possono essere imputati i difetti cerebellari della RAS. Le cellule della cresta vengono colpite anche durante la loro fase di migrazione. In tutte queste cellule e in altre cellule sensibili, vi è un'alta correlazione tra la proteina legante dell'acido retinoico di tipo I (*CRABP1*) e la vulnerabilità all'acido retinoico. *CRABP1* si trova a livelli molto elevati nel rombomero 4 e nelle cellule derivate della cresta dell'arco ioideo durante la loro migrazione.

Le ripercussioni sulla differenziazione dei neuomeri in seguito a pregressi trattamenti con RA sono oggi ben documentate e sembra portino a effetti secondari sulla migrazione delle cellule della cresta provocando malformazioni facciali. Queste malformazioni sembrano essere "sopraffatte" dagli effetti diretti successivi sulle cellule della cresta evidenziate in precedenza. Come si vedrà in seguito, gli effetti successivi sulle cellule placodali gangliari portano a malformazioni caratteristiche della sindrome di Treacher Collins. Alcune di queste malformazioni si verificano a volte nella RAS.

La forma umana della sindrome di DiGeorge ha un'etiologia eterogenea che comprende anche la delezione nella regione 22q 11.2. Un gran numero di bambini colpiti da questa sindrome sono figli di madri alcolizzate. Nei modelli animali la sindrome può essere prodotta con etanolo. L'etanolo sembra avere effetti importanti su molte cellule migranti, tra cui i neuroblasti del sistema nervoso centrale e, in apparenza, sulle cellule della cresta e sulle cellule mesodermiche gastrulanti. Nel modello di DiGeorge, l'etanolo sembra uccidere le cellule della cresta cranica, sia prima che durante le loro migrazioni: da questo fatto dipendono praticamente tutte le anomalie della sindrome di DiGeorge..

La microsomia emifacciale, diversamente dalla sindrome di DiGeorge e dalla RAS, pur essendo una malformazione ad etiologia eterogenea, non evidenzia deficit della tasca faringea. La differenza potrebbe essere di carattere quantitativo in quanto le cellule della cresta conotruncale hanno un percorso di migrazione molto più lungo di quelle che partecipano allo sviluppo della tasca faringea.

Infine, il responsabile della sindrome Treacher Collins negli embrioni di topo sembra essere un effetto tardivo dell'acido retinoico, in apparenza circoscritto alle cellule gangliari placodali (dove avviene la morte cellulare), ma con effetti secondari sulle cellule della cresta regionali. Caratteristiche simili sono a volte osservate nell'uomo in seguito a esposizione a acido 13 – cis – retinoico.

Data la diversità etiologica anche all'interno delle stesse sindromi con apparente coinvolgimento primario della cresta, non sorprende il fatto che tra loro sussistano delle differenze. Ad esempio, se il difetto di base nella microsomia emifacciale fosse espresso solo nelle cellule migratorie con elevati livelli di CRABP1, esso potrebbe essere responsabile sia delle malformazioni correlate alla cresta (facciali e conotruncali) sia delle malformazioni correlate al mesoderma e alla gastrulazione. D'altra parte, un tale deficit non causerebbe i difetti del cervelletto osservati nella RAS, dove i livelli CRABP1 sono alti ma la migrazione cellulare è scarsa o comunque poco coinvolta.

SCHISI OROFACCIALI

Processi biologici comprendenti proliferazione, migrazione e differenziamento cellulare, adesione intercellulare, apoptosi, regolati da segnali autocrini, paracrini ed endocrini, controllano interagendo e coordinano lo sviluppo della regione orale.

Mutazioni genetiche o fattori ambientali teratogeni possono determinare alterazioni in questo complesso schema di sviluppo, causando malformazioni come le *labioschisi* e le *palatoschisi*.

Per quanto riguarda l'embriogenesi, la schisi del labbro e del mascellare avviene circa alla 7a settimana di gestazione, per alterazione nel meccanismo di fusione tra **processo nasale laterale (pnl)** e **processo nasale mediale (pnm)** e tra processo nasale mediale e **processo mascellare (pm)**.

Appena avvenuta la fusione, sembra che non si verifichi il “pro-

cesso di penetrazione del mesoderma“, per cui il solo ectoderma sottoposto a trazione va incontro a schisi.

Questo spiegherebbe il reperimento, in alcune schisi, della **banda di Simonart**, ponte cutaneo-fibroso collocato alla base della narice, unico residuo della fusione ectodermica, andata poi incontro a rottura per mancanza delle strutture elastiche connettivali di derivazione mesodermica.

La schisi del palato si verifica alla 12a settimana, per la mancata saldatura delle lamine palatine che avrebbero dovuto separare la cavità orale da quella nasale.

La schisi separa comunque strutture che non si sono unite ma che sono presenti, per cui nel momento della ricostruzione chirurgica è importante riconoscerle e riunirle per poter ripristinare la normale e fisiologica anatomia.

Le schisi facciali sono classificate all'interno di un vasto gruppo di malformazioni delle quali le più frequenti sono le schisi del labbro e/o del palato.

Si dividono in **sindromiche** (30%) e **non sindromiche** (70%). Il termine non sindromico in nessun modo suggerisce che questi casi molto comuni di labioschisi con o senza palatoschisi non abbiano malformazioni associate meno gravi, che in alcuni studi sembrano essere elevate. Questa suddivisione è molto importante poiché è raro che una schisi del labbro o del palato isolata si ripeta nella stessa famiglia, mentre le schisi sindromiche sono fortemente associate a specifiche mutazioni genetiche con più alto rischio di trasmissione ai figli e comportano associazione con altre malformazioni come oloprosencefalie, microsomia emifacciale e la sindrome di Treacher Collins. Vengono usate abbreviazioni per differenziarle: LS labioschisi, LPS labiopalatoschisi, PS palatoschisi e LS(P) labioschisi con o senza palatoschisi. LS e LPS sono distinte dal punto di vista etiologico e verranno trattate separatamente.

Labioschisi (con o senza palatoschisi)

Costituiscono quasi la metà di tutte le malformazioni facciali, con una notevole quantità di variabili anatomiche e caratteristiche eterogenee. Tra queste vengono considerate anche le palatoschisi e altre forme rilevanti per etiologia e patogenesi. Possono essere uni- o bilaterali, (rappresentano le alterazioni più gravi), complete o incomplete.

Epidemiologia

Le schisi incomplete sono molto comuni e variano da minime soluzioni di continuo a incisioni su schisi che risultano complete a parte i “ponti” di tessuti molli. Variano l'incidenza e la morfologia secondo la razza. L'incidenza nella popolazione caucasica è piuttosto uniforme 1:800 – 1000 nati vivi), più elevata nella popolazione asiatica (maggiore incidenza di LS senza PS) (1:500-600 nati vivi) e più bassa nei negri (1:2000 nati vivi).

Per quanto riguarda la labiopalatoschisi non sindromica, in circa il 14% dei casi la LPS si presenta insieme ad altre anomalie

malformative, mentre nell'11% dei casi viene collocata all'interno di sindromi monogeniche. Nelle forme isolate si riscontra una forte predisposizione genetica, rivelata dall'elevato tasso di concordanza tra gemelli monozigoti (36%) rispetto ai dizigoti (4.7%) e dall'elevato rischio di ricorrenza (circa 4%) in famiglie con un componente colpito, che sale al 9% se sono presenti due componenti.

Eziologia e patogenesi

1) *Fattori genetici nelle LS(P)*

Mentre è certo che i fattori genetici e ambientali interagiscono nell'eziologia di quasi tutti i casi di LS(P) il numero e il modo in cui i fattori genetici concorrono sono controversi. Il problema principale riguarda il modo in cui molti geni sono coinvolti e quanti casi coinvolgono un solo gene, contrapposti ai casi in cui i geni coinvolti sono multipli.

2) *Fattori ambientali nelle LS(P)*

Ci sono poche informazioni sui fattori specifici negli esseri umani e non molto di più negli animali da esperimento.

a) *Tabagismo*

Il maggior responsabile sembra essere il fumo di sigaretta, individuato come fattore decisivo nell'eziologia di un gran numero di casi. Keels (1991) ha scoperto che fumare 10 o più sigarette al giorno era associato ad un aumento del 25% circa di palatoschisi e un aumento del 70% dell'incidenza di palatoschisi associate ad altre malformazioni non specifiche. Nell'uomo è difficile controllare, a causa di fattori confondenti (i fumatori hanno più probabilità di avere carenze nutrizionali), la determinazione dei componenti più dannosi del fumo di sigaretta. In letteratura vi sono molte prove che collegano il fumo di sigaretta a ipossia fetale, riducendo la quantità di ossigeno disponibile per gli embrioni fino al 42%. L'interferenza del monossido di carbonio con la funzione emoglobinica sembra essere il meccanismo più critico poiché questo interferisce anche direttamente con la funzione di catena di trasporto degli elettroni. La formazione di schisi palatale nei mammiferi e negli uccelli è stata ampiamente messa in relazione con l'ipossia embrionale o con disturbi simili del metabolismo ossidativo. Al momento della formazione del palato primario circa la metà dell'ATP (Adenosine triphosphate) è generato dal metabolismo ossidativo.

b) *Fenitoina (difenilidantoina)*

Il suo uso nel trattamento dell'epilessia si estese fino a quando negli anni 60 è stato stabilito il suo ruolo teratogeno. Circa il 10% di bambini nati da madri esposte al farmaco hanno sviluppato la Sindrome Fetale Idantoina (FHS - Fetal hydantoin syndrome) descritta come una combinazione di difetti del viso associata a ipoplasia delle unghie, mentre un ulteriore 33% presentava solo alcune delle caratteristiche. La fenitoina è metabolizzata, in molti tessuti, da un enzima chiamato citocromo-P450, responsabile del metabolismo di

molti farmaci e svariati composti naturali, come gli steroidi. La fenitoina interferisce con il metabolismo ossidativo, in particolare con la NADH deidrogenasi

Nel modello animale e sperimentale la fenitoina ha un marcato effetto ritardante della crescita su tutte le strutture prominenti del viso, più grave è l'effetto sul processo nasale laterale (**pnl**), fatto di grande interesse poiché alcuni degli effetti teratogeni della fenitoina possono riferirsi a interferenze con il metabolismo ossidativo, l'ipossia colpisce il **pnl** e interferisce anche con il normale sviluppo dell'epitelio di fusione

c) *Vitamine*

È emerso che somministrazioni supplementari di vitamina possono essere in grado di ridurre l'incidenza di LS(P). L'acido folico in particolare è stato oggetto di attenzione per il ruolo importante che ha nella proliferazione cellulare. L'alto tasso di discordanza (oltre 50%) nei gemelli monozigoti che presentano LS(P) e altre considerazioni indicano che molti embrioni che svilupperanno una schisi, pur essendo molto vicini alla soglia, possono ottenere uno sviluppo normale con interventi nei fattori ambientali sufficienti a contrastare il fenomeno. Molte opportunità nella prevenzione primaria infatti derivano dalla possibilità di intervenire sui fattori ambientali. Combinazione di fattori genetici sarebbero alla base dell'aumento di rischio di LS(P) negli embrioni e minime differenze ambientali (legate al consumo di vitamine e fumo) determinerebbero su quale lato della soglia l'embrione viene a collocarsi, tenendo conto che tutti gli embrioni deputati alla formazione della schisi sono appena oltre la soglia. Le schisi determinate da geni predisponenti o geni ad alta penetranza si collocerebbero oltre questa soglia e sarebbero di natura più grave.

PALATOSCHISI (PS)

Epidemiologia delle PS

Esistono molte variazioni anatomiche: molte schisi sono incomplete e variano da alcune forme sottomuose (muscolo e osso) alle schisi dell'ugola, fino a una più ampia schisi della palato molle e forme ulteriori con estensione al palato duro. L'incidenza è circa la metà del LS (P) vale a dire 1:2000 nati vivi circa, con minima differenza tra i gruppi razziali. L'incidenza è più elevata nelle femmine che nei maschi (circa 4:1). Solo circa il 20-30% si presenta in forma sindromica. Molti studi si sono concentrati sulla PS indotta da una grande varietà di agenti teratogeni.

Eziologia e patogenesi

Ruolo dei fattori genetici

L'eziologia multifattoriale ancora una volta sembrerebbe essere il meccanismo comune. Numerosi studi sono stati condotti sulla genetica esaminando le differenze nella suscettibilità a teratogeni di PS in un ceppo murino.

Ci sono diversi studi che dimostrano che il fumo di sigaretta e quindi l'ipossia può indurre PS così come si è trovato che la fenitoina ha inibito cambiamenti dello sviluppo nell'epitelio di fusione palatale di "mensole" in vitro di topo, e questo potrebbe interferire con la fusione delle due mensole palatali. Le informazioni sulle vitamine responsabili della PS umana riguardano elevati livelli di retinolo, quando questo viene utilizzato al momento della formazione del palato secondario. Per quanto concerne gli steroidi, da studi su modello murino, sappiamo che essi sono implicati come molecole regolatrici nello sviluppo e che lo stress ambientale eleva gli steroidi, cosa che nelle prime fasi della formazione del palato secondario si traduce in un'incidenza molto alta di PS e che ha effetto sullo sviluppo delle "mensole" compresa l'inibizione di elevazione, la proliferazione cellulare e l'interferenza con la differenziazione di epiteli di fusione per cui nella maggior parte dei casi il contatto non avviene.

· Craniosinostosi

Vengono suddivise in due grandi gruppi:

a) le *craniosinostosi primitive*, nelle quali la saldatura precoce della sutura si verifica senza alterazioni del cervello e senza la presenza di malattie metaboliche;

b) le *craniosinostosi secondarie*, quando la craniosinostosi è dovuta alla mancata crescita ed espansione di una parte del cervello (atrofia cerebrale sottostante alla saldatura precoce della sutura interessata) o in seguito a malattie varie;

Le CS primitive comprendono:

a) le *craniosinostosi semplici o isolate*, poco frequenti, non facenti parte di anomalie genetiche complesse, che determinano un'alterazione della conformazione del cranio, senza interessare altri settori dell'organismo;

b) le *craniosinostosi complesse*, più rare, che interessano più di una sutura, e facenti parte di complesse sindromi genetiche (sindrome di Apert, sindrome di Crouzon e altre).

La crescita del cranio e la normale saldatura delle suture

La testa cresce in modo simmetrico durante tutta l'età evolutiva, con un andamento decisamente veloce nel primo anno di vita, in seguito con una crescita lenta e progressiva fino al 18-20° anno, quando vengono raggiunti i 55 cm di circonferenza cranica nei soggetti di sesso femminile e i 56 cm nei soggetti di sesso maschile.

Di norma le suture del cranio si chiudono poco dopo i 20 anni, cioè quando l'aumento del volume del cervello e quindi la circonferenza cranica hanno raggiunto il massimo sviluppo; solo la sutura metopica, una sutura della parte anteriore del cranio, si chiude intorno ai due anni.

La chiusura delle suture craniche è regolata da vari fattori:

- dalla crescita stessa del cervello: normalmente fin quando la massa che costituisce il tessuto cerebrale è in aumento, non avviene la saldatura delle suture. La craniosinostosi secondaria insorge in seguito ad alterazioni della struttura cerebrale (atrofia o ipoplasia);

- fattori occorsi durante la gravidanza (gemellarità, utero bicorni, esposizione al fumo della madre, altitudine elevata) o presenza di fattori genetici. Tutto questo è riscontrato nelle sindromi genetiche complesse e nelle aberrazioni cromosomiche (alterazioni del cromosoma 13q). Anche nelle craniosinostosi può essere presente una familiarità che indica una componente genetica ereditaria. Nelle sindromi genetiche complesse, autosomico-dominanti (sindrome di Apert o acrocefalosindattilia tipo I, sindrome di Crouzon o disostosi cranio facciale ecc.) sono state osservate delle alterazioni del recettore 2 del fattore di crescita fibroblastico. A questo corrisponde un'alterazione dei geni nella stessa regione del cromosoma 10. Queste sindromi rappresentano un totale pari a solo il 5% dei bambini con CS, ma comunque la conoscenza del loro meccanismo patogenetico è essenziale per la comprensione delle cause alla base degli altri tipi di CS e il ruolo del fattore di crescita fibroblastico nella genesi delle saldature precoci;

- dall'azione degli ormoni tiroidei. L'ipertiroidismo accelera la chiusura delle suture; al contrario l'ipotiroidismo ne determina un ritardo.

Il cervello presenta una crescita normale quando tutte le suture sono pervie e non soggette a compressioni loco-regionali; la circonferenza del cranio cresce, la sua forma è simmetrica e rotondeggiante. Nel lattante affetto da microcefalia la spinta continua dall'interno è assente e si verifica una saldatura precoce di tutte le suture.

Nelle craniosinostosi la saldatura della sutura o delle suture interessate può essere già presente alla nascita.

La crescita del cranio nelle craniosinostosi

L'espansione del neurocranio avviene per deposizione ossea a livello delle suture. Se in una sutura avviene un'interruzione del processo viene impedita la crescita nella direzione della deposizione e si verifica una rapida deposizione compensatoria nelle altre suture. Se la sutura sagittale va incontro a chiusura prematura non si avrà una crescita in ampiezza e si genererà un neurocranio lungo e stretto mentre il cranio viscerale rimane inalterato. La precoce della chiusura coronale o lambdoidea, darà origine per compensazione alla crescita, a un neurocranio corto e ampio.

Classificazione

Craniosinostosi semplici

a) **scafocefalia**: la sutura sagittale presenta una fusione prematura, che porta a un allungamento in senso antero-posteriore del cranio. Quest'ultimo assume la forma di uno scafo rovesciato e la cresta ossea mediana viene a trovarsi in corrispondenza della sutura interessata. L'indice cefalico è inferiore a 70.

b) **trigonocefalia**: la sutura metopica si fonde prematuramente, determinando fronte triangolare, con cresta ossea mediana frontale, in corrispondenza della sutura metopica sinostotata, ipotelorismo e indice cefalico normale

c) **brachicefalia**: fusione prematura delle due suture coronarie con interessamento esteso alle suture sfenofrontali, con diminuzione

del diametro antero-posteriore del cranio (frontale alto e appiattito), denominata anche **acrocefalia** ed è sovente associata alle sindromi di Apert, Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen e Carpenter.

d) **plagiocefalia**: suddivisa in frontale e occipitale a seconda del coinvolgimento, rispettivamente di una sutura coronaria o di una sutura lambdoidea. Anche in questa forma sono coinvolte le suture fronto-sfenoidali. La precoce saldatura provoca un appiattimento unilaterale della squama dell'occipitale dal lato interessato e crescita compensatoria contro laterale, con sollevamento dell'orbita e della grande ala dello sfenoide ipsilaterale (condizione che provoca il peculiare aspetto descritto come "orbita mefistofelica" al radiogramma antero-posteriore del cranio) associata ad altre anomalie dello sviluppo facciale (come la deviazione del naso).

e) **pachicefalia**: caratterizzata da un appiattimento posteriore del cranio, e determinata dalla precoce fusione di entrambe le suture lambdoidee.

f) **oxicefalia**: precoce fusione delle due suture coronali e della sutura sagittale, con cranio di aspetto conico e appuntito a livello della fontanella bregmatica.

g) **cranio a trifoglio**: per la precoce fusione di tutte le suture craniche, il cranio assume un aspetto trilobato con bozze frontali e temporali separate da un restringimento a livello della regione silviana.

Craniosinostosi Complesse

a) **Sindrome di Crouzon**: presenta esoftalmo di grado severo, per ipoplasia delle cavità orbitarie, ipoplasia del mascellare con prognatismo relativo, naso a becco di pappagallo; si associa spesso brachicefalia (anche oxicefalia e scafocefalia).

b) **Sindrome di Apert**: appartiene, come le sindromi che seguono, alle "acrocefalosindattilie"; il quadro clinico è caratterizzato da ipoplasia mascellare e prognatismo relativo, sindattilie ossee delle mani e dei piedi, e brachicefalia.

c) Altre sindromi molto rare sono rappresentate da: sindrome di **Saethre-Chotzen**, sindrome di **Pfeiffer**, sindrome di **Carpenter**, sindrome di **Cohen**, con varie associazioni.

Le craniosinostosi hanno una diversa incidenza, a seconda della sutura interessata:

- solo la sagittale: 55,4%, con forte prevalenza di maschi
- una sola coronaria: 11,9%, con prevalenza del sesso femminile
- due coronarie: 11,7% con prevalenza del sesso femminile
- tre diverse suture: 7,3%, con prevalenza del sesso maschile
- quattro suture o più: 5,8% con prevalenza del sesso maschile
- solo la metopica: 3,5% con prevalenza del sesso maschile
- due suture, non appaiate: 1,9%, con prevalenza del sesso maschile
- una lambdoidea: 1,5% con eguaglianza numerica fra i due sessi
- due lambdoidee: 1% con prevalenza del sesso femminile.

· Anomalie dello sviluppo dentale

Gli organi dentali possono essere colpiti da numerose alterazioni; queste possono essere distinte in: alterazioni qualitative e alterazioni quantitative.

Le alterazioni qualitative le più comuni sono: la amelogenesi e la dentinogenesi imperfecta, mentre tra quelle quantitative più comuni si trovano: ipodonzie, oligodonzie e anodonzie, (caratterizzate dalla presenza di un numero inferiore o assenza di denti); e le iperodonzie (presenza di elementi dentari in soprannumero). Le anodonzie possono essere distinte in ablastodonzie (colpiscono solo i denti permanenti) e agenodonzia (colpisce solo la serie dei denti decidui con influenza sui permanenti).

Amelogenesi imperfecta: dovuta ad alterazione della formazione della matrice organica e della fase di mineralizzazione, può essere congenita o acquisita.

Dentinogenesi imperfecta: riguarda il tessuto dentinale che può essere anomalo qualitativamente e quantitativamente, associata a una debolezza del legame smalto-dentinale. Anche questa anomalia può essere acquisita o congenita.

Alterazioni morfologiche: possono colpire sia la corona (volume e forma) che la radice (numero). Più rari i casi di fusione di più elementi dentari. La fusione può avvenire o a livello coronale o a livello radicolare o per tutta la lunghezza del dente.

Discromia dentale: sostanze estranee e incorporate nei tessuti dentali durante la formazione possono interferire con la normale istogenesi portando a una alterazione qualitativa. Sostanze come il fluoro o le tetracicline possono sostituirsi alla matrice mineralizzata formando caratteristiche discromie che colorano il dente da marrone a grigio.

GLOSSARIO

ATM	Articolazione Temporo-Mandibolare
ATP	Adenosine triphosphate
CATCH 22	Cardiac, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft Palate, Hypocalcemia, Chromosome 22
CRABP 1	Cellular Retinoic Acid-Binding Protein Type 1 (antibody)
CS	Craniosinostosi
CSF	Fluido Creerebrospinale
CTAFS	(Conotruncal Anomaly Face Syndrome) Sindrome da facies anomala conotruncale
DG/VCFS	Sindrome DiGeorge/Velo-cardio-facciale
Del22	Sindrome da microdelezione cromosomica 22q11.2 (o sindrome DiGeorge/Velo-cardio-facciale (DG/VCFS)
DIV	Difetti del setto Interventricolare
DTN	Difetti del Tubo Neurale
FAS	Fetal Alcohol Sindrome (Sindrome alcolico fetale)
FAV	Spettro Facio-Auricolo-Vertebrale
FHS	Fetal hydantoin syndrome (sindrome fetale dell'idantoina)
LPS	Labiopalatoschisi,
LS	Labioschisi,
LS(P)	Labioschisi con o senza palatoschisi,
NADH	nicotinamide-adenin-dinucleotide idruo
NTD	Neural-Tube Defects; Difetti del Tubo Neurale
OAVS	Spettro Oculo Auricolo Vertebrale
pm	processo mascellare
pnl	processo nasale laterale
pnm	processo nasale mediale
PS	Palatoschisi
RA	Retinoic Acid (Acido Retinoico)
RAS	(Retinoic Acid Syndrome) Sindrome da Acido Retinoico
SHH	Sonic Hedgehog Homolog
SNC	Sistema Nervoso Centrale
VCF	Velo Cardio Facial syndrome; Sindrome Velocardiofaciale
TCOF1	Treacher Collins-Franceschetti syndrome 1 (gene)

Bibliografia

01. Ammann AJ, Wara DW, Cowan AJ, Barrett DJ, Stehm ER (1982). The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome. *Am J Dis Child* 136:906-908.
02. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. (2005) Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3d "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:12-18.
03. Capecchi MR (1991). Creating mice with specific mutations by gene targeting. In: Etiology of human disease at the DNA level. Lindstein J, Pettersson, editors. New York, NY: Raven Press, Ltd., p. 231.
04. Cohen, MM Jr., Sulik, KK, (1992). Perspectives on holoprosencephaly. II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 12: 196-244.
05. Cochard LR, (2006). Atlante di Embriologia Umana di Netter – edizione italiana a cura di L. Cocco, S. Adamo, A. Dolfi, N.M. Maraldi, G. Papaccio, P. Romagnoli, G. Stabellini –Masson, Milano.
06. Creasy RK, Resnik R, (1999). (eds) Maternal fetal medicine, 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders.
07. De Felici M, Boitani C, Bouché M, Canipari R, Dolfi A, Filippini A, Musarò A, Papaccio G, Salustri A (2009). Embriologia Umana – Morfogenesi, Processi molecolari, Aspetti clinici. Piccin Nuova Libreria, Padova.
08. Enlow Donald H, (1986). Crescita craniofacciale. Editrice Cides Odonto - Torino.
09. Faro C, Benoit B, Wegrzyn P, Chaoui R, Nicholaides KH. (2005) Three-dimensional sonographic description of the fetal frontal bones and metopic suture. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:618-21
10. Ferguson MWJ (1994). Craniofacial malformations: towards a molecular understanding. *Nature Genetics* 6:329-330.
11. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin SL,(eds) (2002). Syndromes of the Head and Neck. New York, Oxford University Press.
12. Hunter WS (1990). Heredity in the craniofacial complex. In: Facial growth. 3rd ed. Enlow DH, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Co., pp. 249-266.
13. Johnston MC, Bronsky PT. (1995) Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. Dental Research Center, University of North Carolina, Chapel Hill 27599, USA. Corrected and republished in: *Crit Rev Oral Biol Med*; 6(4):368-422.
14. Johnston MC (1990). Embryology of the head and neck. In: Plastic surgery. McCarthy J, editor. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, pp. 2451-2495.
15. Johnston MC (1993). Understanding human development. In Human malformations and related anomalies. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. New York and Oxford: Oxford University Press, pp. 30-64.

16. Johnston MC, Sulik KK (1984). Embryology of the head and neck. In Pediatric plastic surgery. Serafin D, Georgiade NG, editors. St. Louis: C.V. Mosby Co., pp. 184-215.
17. Johnston MC, Sulik KK, Dudley KH (1979b). Genetic and metabolic studies of the differential sensitivity of A/ and C57B1/6 mice to phenytoin ("Dilantin")-induced cleft lip. *Teratology* 19-33A.
18. Johnston MC, Bronsky PT, Millicovsky G (1990). Embryogenesis of cleft lip and palate. In Plastic surgery. McCarthy J, editor. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., pp. 2515-2552.
19. Jones MC (1990). The neurocristopathies: Reinterpretation based upon the mechanism of abnormal morphogenesis. *Cleft Palate* 27:136-140.
20. Mortellaro C et al. (2010) Two novel mutations affecting splicing in the IRF6 gene associated with Van der Woude syndrome. *The Journal of craniofacial surgery* ;21(5):1654-6.
21. Poswillo D (1975). The pathogenesis of the Treacher- Collins Syndrome (mandibulofacial dysostosis). *Br J Oral Surg* 13:1-26.
22. Proffit WR, White RP, Sarver DM, (2002). Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity Mosby, St. Louis, USA.
23. Proffit WR, Fields HW Jr, Sarver DM, (2007). Contemporary Orthodontics, 4th Edition. Mosby, St Louis, USA.
24. Ranta H, Lukinmaa PL, Waltimo I, (1993). Heritable dentin defects: nosology, pathology and treatment. *Am J Med Genet* 45A93-200.
25. Roelfsema NM, Hop WCJ, van Adrichen LNA, Wladimiroff JW. Craniofacial variability index in *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 258-64.
26. Sadler T W, (2008). Embriologia medica di Langman. Quarta Edizione Elsevier S.r.l. (Edizione italiana a cura di R. De Caro e S. Galli).
27. Schardein JL (1993). Chemically induced birth defects. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., New York.
28. Schmidt RR, Johnson EM, (1997). Principles of teratology. In Handbook of Developmental Toxicology. R.D. Hood, ed.
29. Shprintzen RJ, (2005). Velo-cardio-facial syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*, 20, 187-193.
30. Shprintzen RJ, (2008). Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev* 14:3-10.
31. Shprintzen RJ, Golding-Kushner KJ, (2008). Velo-Cardio-Facial Syndrome, Volume 1. San Diego Plural Publishing.
32. Shprintzen RJ (1992). The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate-Craniofac J* 29:205-209
33. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin HL, Sidoti E), Berkman MDr Argamaso RV, et al. (1978). A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical fades, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 15:56-62.
34. Shprintzen RJ, Siegel-Sadowitz VL, Amato I, Goldberg RB (1985). Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet* 20:585-596.
35. Siebert JR, Cohen MM Jr, Sulik KK, Lemire R (1990). Holoprosencephaly: An overview and atlas of cases. New York: Wiley-Liss.
36. Sulik KK (1995). Embryology of the ear. In: Hereditary hearing loss and its syndromes. Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM, editors. New York: Oxford University Press.
37. Vermeij-Keers C (1990). Craniofacial embryology and morphogenesis: Normal and abnormal. In: Craniofacial malformations. Stricker M, van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R, Tolhurst DE, editors. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 27-60.
38. Wilkie AOM, Morriss-Kay GM, (2001). Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat. Rev. Genet.* 2:458.

LA DIAGNOSI PRENATALE GENETICA: PRESENTE E FUTURO

Simona Rossi, Paolo Simi

U.O. di Citogenetica e Genetica Molecolare
Dipartimento Materno-Infantile AOUPisana

CENNI STORICI

Storicamente, la data di inizio della diagnosi genetica prenatale può essere fatta risalire alla metà del secolo scorso quando attraverso lo studio della cromatina di Barr in cellule amniotiche, fu possibile stabilire correttamente il sesso del feto in gravidanze a rischio di malattie legate al cromosoma X. Nel 1966 venne dimostrata la possibilità di compiere un'analisi cromosomica su cellule amniotiche e nel 1968 Valenti e collaboratori riportarono per la prima volta una trisomia 21.

In rapida successione seguirono esempi di diagnosi prenatale di malattie metaboliche, con lo studio di attività enzimatiche in cellule amniotiche, e di difetti di chiusura del tubo neurale, attraverso la misurazione dei livelli di alfa-feto- proteina nel liquido amniotico.

Grazie a questi progressi, la diagnosi prenatale di malattia genetica si è affermata come procedura diagnostica di routine ormai da più di un trentennio e continua ad essere ancora oggi in fase di espansione, sia per un sensibile aumento della domanda sia per le nuove possibilità di indagine consentite dai progressi della genetica molecolare e dalle sempre più sofisticate tecniche di ecografia morfologica.

Va in particolare sottolineato che la continua scoperta di geni malattia ha ampliato enormemente, e continua ad ampliare, il numero di patologie genetiche che risulta possibile diagnosticare in epoca prenatale.

DIAGNOSI PRENATALE

Con il termine diagnosi prenatale (DP) viene inteso l'insieme di indagini strumentali e di laboratorio, finalizzate al monitoraggio della gravidanza per individuare definite patologie, siano esse su base genetica, infettiva, iatrogena o ambientale. La DP non viene effettuata a tutte le donne gravide perché è prioritariamente giustificata dal rischio di una patologia fetale grave e dall'ansia materna, ed è in ogni caso un servizio che deve essere utilizzato solo quando sussistono indicazioni appropriate. Si possono identificare cinque motivi principali che giustificano la DP:

- 1) la gravità della malattia
- 2) la non disponibilità di un trattamento efficace
- 3) l'eventuale accettazione dell'interruzione della gravidanza
- 4) la disponibilità di un test diagnostico accurato
- 5) la presenza di un rischio significativo per la gravidanza (genetico, ostetrico)

La gravità della malattia costituisce il criterio di elezione. Infatti, l'indagine è ben accettata dalle coppie che presentano un rischio elevato. Il monitoraggio della gravidanza non trova invece indicazione nel caso di malattie che provocano sintomatologia meno grave, che possono essere trattabili, oppure nel caso di difetti fisici suscettibili di correzione, comunque in presenza di sviluppo psicomotorio normale. La DP è anche giustificata dagli attuali limiti del trattamento postnatale della malattie genetiche: solo un'esigua percentuale di condizioni possono giovare di correzioni chirurgiche, trattamenti farmacologici, restrizioni dietetiche, somministrazione di sostanze deficitarie. È probabile e auspicabile che in un futuro prossimo numerose malattie saranno trattabili già nella vita fetale; è in questa prospettiva che in questi ultimi anni si è fatto ricorso ai test genetici invasivi e non per accertare le condizioni di benessere fetali nella speranza di poter intervenire.

Si definisce test genetico l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie umane ereditabili.

È indispensabile che, prima di essere introdotti nella pratica clinica, questi test siano valutati per la loro sensibilità e specificità analitica sui tessuti fetali. La definizione del rischio genetico è rilevante ai fini della DP. Data la notevole variabilità di reazioni nella percezione dei rischi, è necessario che questo problema sia affrontato nella consulenza genetica, nel cui ambito, prima di offrire una DP invasiva, deve essere valutato il rischio genetico, il rischio ostetrico, l'importanza delle informazioni che potrebbero essere trasmesse dalla diagnosi ai genitori ed in ultimo, ma altrettanto importante, il costo dell'analisi.

Nel 2003 il gruppo di Wald ha pubblicato i risultati di uno studio multicentrico osservazionale relativo ad oltre 47000 gravidanze, in cui è stata misurata ecograficamente la traslucenza nucale e sono stati determinati i livelli di numerosi marcatori biochimici sul siero e sulle urine utili o nel primo o nel secondo trimestre di gravidanza. Le conclusioni di questo studio sono state:

- il classico triplo test (AFP, UE3, hCG fetale) non dovrebbe essere più applicato;
- nel secondo trimestre di gravidanza ai classici tre marcatori (AFP, UE3, hCG totale) dovrebbe essere associato il dosaggio della Inibina A dimerica;
- i marcatori dosati sulle urine non si sono dimostrati particolarmente utili;
- lo screening ecografico mediante misurazione della traslucenza

nucale (NT) è risultato troppo dipendente dall'operatore e dalle apparecchiature utilizzate per la determinazione;

- i test di screening maggiormente efficaci si sono dimostrati il test combinato nel primo trimestre di gravidanza e il test integrato con misurazione della NT.

Lo studio di altri marcatori per migliorare le prestazioni dei test di screening prenatali continua ad impegnare molti gruppi di ricerca, ma nel frattempo la Regione Toscana ha adottato come protocollo il bitest con i marcatori biochimici free betaHCG e PAPP-A, combinati con la Translucenza Nucale e lo studio ecografico delle ossa nasali, che arriva ad avere una sensibilità intorno al 90%.

INDICAZIONI ALLA DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi prenatale di malattia genetica viene eseguita per libera scelta dalla gestante purché ricorrano due condizioni:

- la malattia che si intende diagnosticare deve essere identificabile in utero mediante un test specifico citogenetico o genetico molecolare;
- devono sussistere fattori di rischio genetico per la gravidanza di entità tale da giustificare un test prenatale invasivo, non privo di rischi per la gravidanza stessa.

È comunemente accettato che un rischio di patologia genetica fetale dello 0.5-1% giustifichi il ricorso alla diagnosi prenatale. Tale rischio si realizza, per esempio, rispetto alle patologie cromosomiche quando la gestante ha 35 anni e questo è il motivo per il quale presso centri pubblici di diagnosi prenatale non si accettano richieste di gestanti di età inferiore. Fatta questa premessa, di seguito vengono indicate le indicazioni canoniche alla diagnosi prenatale:

- **Età materna avanzata** (maggiore o uguale a 35 anni). Il rischio per queste gestanti di avere un figlio affetto da patologia cromosomica varia all'incirca tra 0.5-5%.
- **Precedente figlio con patologia cromosomica.** Il rischio di ricorrenza della stessa o di un'altra patologia cromosomica in successivi figli è empiricamente stimato intorno all'1%, sempre che a questo non sommi anche il rischio per età materna avanzata.
- **Presenza in uno dei genitori di un riarrangiamento cromosomico bilanciato**, come una traslocazione robertsoniana, una traslocazione reciproca o una inversione. Benché il rischio per queste coppie di avere un figlio portatore di uno sbilanciamento cromosomico, sia sicuramente aumentato, non è tuttavia facile da quantificare.
- **Genitori portatori di una mutazione responsabile di una malattia autosomica recessiva**

(per esempio beta-talassemia, fibrosi cistica, ecc.) o madre portatrice eterozigote di una malattia legata al cromosoma X (per esempio Distrofia Muscolare di Duchenne). In questi casi, il rischio di avere figli affetti è pari al 25%.

- **Genitore portatore di una mutazione causa di malattia autosomica dominante.** Il rischio per lo zigote di ereditare la mutazione è del 50%. Il rischio di manifestare la corrispondente malattia potrebbe essere inferiore, se quella specifica mutazione ha un difetto di penetranza. Inoltre, le mutazioni dominanti sono spesso causa di patologie a esordio tardivo e non comportano ritardo mentale (per esempio, i tumori ereditari della mammella e del colon), questo pone seri problemi circa l'eticità di una diagnosi prenatale per questi casi.

- **Precedente figlio con difetto di chiusura del tubo neurale.** Il rischio di ricorrenza in questo caso è del 3% circa, anche se varia a seconda del sesso e dell'etnia, e anche se può essere verosimilmente diminuito dall'assunzione da parte della madre in epoca periconcezionale di complessi multivitaminici, in particolare di acido folico. La diagnosi prenatale di difetti di chiusura del tubo neurale si basa sul riscontro di livelli aumentati di alfa-feto-proteina nel liquido amniotico. Questa diagnosi invasiva è tuttavia sempre più spesso surrogata da una diagnosi non invasiva ecografica.

- **Aumento del rischio di sindrome di Down**, al di sopra di un valore soglia generalmente fissato intorno a 1:250, per effetto della positività di uno o più test predittivi (per esempio bi-test, tri-test, translucenza nucale).

- **Malformazioni fetali e /o ritardo di crescita intrauterino**, rilevati ecograficamente, che comportano un rischio di anomalia cromosomica, come causa di tali difetti, intorno al 4%.

Tabella. Correlazione tra età materna e frequenza (%) delle anomalie cromosomiche di numero alla nascita nel secondo e nel primo trimestre di gravidanza.

Età materna	Sindrome di Down	Totale anomalie	Sindrome di Down	Totale anomalie	Sindrome di Down	Totale anomalie
35	0.26	0.49	0.40	0.76	0.45	3.10
36	0.33	0.60	0.52	0.95	0.45	3.46
37	0.44	0.77	0.67	1.20	0.58	4.24
38	0.57	0.97	0.87	1.54	0.89	4.31
39	0.73	1.23	1.12	1.89	1.13	4.35
40	0.94	1.59	1.45	2.50	1.26	4.89
41	1.23	2.00	1.89	3.23	1.89	6.01
42	1.56	2.56	2.44	4.00	1.69	5.46
43	2.00	3.33	3.23	5.26	1.01	5.03
44	2.63	4.17	4.00	6.67	1.91	3.82
45	3.33	5.26	5.26	8.33	6.35	14.29

TECNICHE DI DIAGNOSI PRENATALE

I protocolli di DP possono prevedere l'impiego di tecniche non invasive oppure di invasive.

Negli ultimi 30-40 anni per rispondere alla crescente richiesta di

garantire al meglio la salute della gestante e del feto, grazie all'evoluzione tecnologica e scientifica, si sono ampiamente diffusi in gravidanza esami diagnostici e screening prenatali.

Screening prenatali non invasivi

L'introduzione della guida ecografia per il prelievo di liquido amniotico o di villi coriali, su cui determinare il cariotipo fetale o condurre un'indagine molecolare, ha permesso il diffondersi dei metodi di diagnosi prenatale invasiva, ma ha altresì stimolato la ricerca di metodi non invasivi.

L'aumento di risoluzione degli ecografi non solo ha migliorato le tecniche di prelievo del materiale fetale, ma ha favorito lo sviluppo di screening prenatali non invasivi combinando l'osservazione ecografia e l'impiego di marcatori biochimici.

Per screening prenatale si intende un test non invasivo che individua, nell'ambito della popolazione generale di gravide, quelle a rischio di essere portatrici di un feto affetto da una specifica condizione o malattia; non sono considerati una diagnosi, non sostituiscono la diagnosi prenatale invasiva, ma piuttosto sono propedeutici alla diagnosi prenatale stessa e devono essere realizzabili in pratica, non rischiosi, facili da eseguire ed efficaci.

La patologia cui applicare un test di screening deve essere grave, di forte impatto sociale e deve essere possibile la sua conferma diagnostica mediante metodi rigorosi e ampiamente diffusi come l'amniocentesi, la villocentesi o la cordocentesi.

Alla fine degli anni '80 fu introdotto uno screening prenatale per la Sindrome di Down nel 2° trimestre di gravidanza che si basa sulla combinazione di tre marcatori: la Gonadotropina Corionica Umana (hCG), l'estradiolo non coniugato (UE3), l'alfafetoproteina serica materna (AFP) e l'età materna.

Questo metodo tuttavia non aveva una sufficiente capacità di individuazione dei feti affetti da Sindrome di Down (intorno al 75-80%), ma sulla base di questi risultati, incoraggianti ma non esaltanti, qualche anno dopo fu proposto un nuovo screening, questa volta combinando la subunità beta libera della hCG (free beta hCG) e la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) con il marcatore ecografico della translucenza nucale (NT) rilevato tra la 11° e 14° settimana di gravidanza. Con questo protocollo, con l'aggiunta successiva di un altro ecomarcatore come le ossa nasali, la capacità individuativa è salita intorno al 90%, con un tasso di falsi positivi del 5%, sensibilità che lo ha fatto adottare come screening prenatale di elezione nel 1° trimestre di gravidanza.

Diagnosi Prenatale Invasiva

Le conoscenze sempre maggiori del genoma umano e l'evoluzione della biologia molecolare, hanno permesso la diagnosi in utero di un numero crescente di patologie genetiche. Ciò comporta inevitabilmente un aumento delle procedure invasive ad oggi utilizzate routinariamente (amniocentesi, villocentesi, cordocentesi)

· Amniocentesi

È stata la prima ed è la più comune tecnica invasiva utilizzata per la DP di anomalie cromosomiche numeriche e/o strutturali. Consiste nel prelievo di liquido amniotico mediante introduzione ecoguidata di un ago sottile per via transaddominale. Si esegue nel II trimestre di gravidanza tra la 15° e la 19° settimana, con un rischio di perdita fetale dello 0.5%. La risposta dell'indagine citogenetica di solito si ha dopo 18-20 giorni dal prelievo. Diversa la tempistica se vengono utilizzate tecniche di biologia molecolare che riguardano la ricerca di anomalie geniche.

· Villocentesi

Questa tecnica adottata in DP dopo l'amniocentesi, negli ultimi anni è diventata una tecnica codificata, efficace e sicura. Si esegue, tra la 10° e la 12° settimana di gravidanza, sempre con un ago ecoguidato per via transaddominale o per via transcervicale e consiste nel prelievo di tessuto trofoblastico. Su questo tessuto è possibile eseguire indagini citogenetiche, biochimiche ed analisi del DNA per malattie monogeniche. La percentuale di rischio per la perdita della gravidanza varia tra 1% e 1,5% dipendente dalla tecnica di prelievo utilizzata.

· Cordocentesi o funicolocentesi

Consiste nel prelievo di sangue fetale dell'arteria ombelicale a partire dalla 18° settimana di gravidanza con un rischio di aborto intorno all'1.4-2%.

L'introduzione delle tecniche di biologia molecolare sull'analisi del DNA hanno ridotto molto l'utilizzo della funicolocentesi assegnandole il compito di valutazione del benessere fetale, di potenziali terapie fetali e di verifica di diagnosi prenatali incerte e/o per malformazioni fetali ecoevidenziate tardivamente.

DIAGNOSI PRENATALE SU SANGUE MATERNO

Nel corso degli ultimi vent'anni si è investito molto nello sviluppo di procedure diagnostiche che non costituiscano un rischio per il feto, alla ricerca di una fonte alternativa di materiale genetico fetale che potrebbe notevolmente diminuire o addirittura eliminare il rischio della diagnosi prenatale invasiva attualmente in uso.

Tali ricerche si basano su evidenze ormai ben conosciute che la placenta non costituisce, come si credeva in passato, una barriera che mantiene separati la madre e il feto geneticamente differenti ma si trova piuttosto al centro di un traffico bidirezionale tra madre e feto. Una piccola quantità di cellule fetali nucleate (elementi del trofoblasto, leucociti ed eritroblasti) attraversa fisiologicamente la placenta ed entra nel circolo materno fin dalle prime settimane di gravidanza. È stato stimato che il sangue della gestante contenga una proporzione di 1 cellula fetale ogni 100000 -1000000 cellule nucleate materne. Purtroppo è stato dimostrato che linfociti di origi-

ne fetale possono persistere dopo il parto anche per anni nel sangue materno; per cui il loro utilizzo nella diagnostica prenatale potrebbe portare ad errori interpretativi dovuti alla loro persistenza da precedenti gravidanze. In questi ultimi anni un avanzamento significativo è stato compiuto grazie all'identificazione di DNA fetale (free DNA) circolante nel plasma delle donne gravide, evidenziando sequenze di DNA del cromosoma Y in donne portatrici di feti maschi. Tale materiale fetale è presente in massima parte, 80%, sottoforma di frammenti di piccole dimensioni (circa 300 pb) e costituisce il 3-6% del DNA libero presente nel plasma materno, una quantità, quindi, molto superiore di quella ottenibile dalle cellule fetali circolanti.

Analizzando il gene SRY, per distinguere il DNA fetale da quello materno, in gravidanze con feti di sesso maschile si è ottenuto un riscontro superiore al 99% con la possibilità di una diagnosi di sesso a partire dalla sesta settimana di gestazione. Successive valutazioni dei parametri clinici, diagnostici ed anamnestici hanno evidenziato che la quantità e qualità del DNA fetale non è influenzata da precedenti gravidanze e elemento importante che consente di evitare errori diagnostici è la totale scomparsa, dopo il parto, del DNA fetale dal plasma materno.

Utilizzando un approccio basato sull'individuazione qualitativa di sequenze presenti solo nel feto ed assenti nella madre, è stato possibile diagnosticare il gene codificante per l'antigene D del sistema Rh(RHD), la distrofia miotonica, l'acondroplasia, le sindromi adrenogenitali, le delezioni polibasiche come le delezioni di quattro basi del gene beta globinico che causa le beta talassemie. Attraverso invece, l'analisi quantitativa del DNA fetale circolante, che aumenta in presenza di condizioni patologiche, è possibile rilevare le condizioni della gravidanza quali la pre-eclampsia, il travaglio pretermine e le aneuploidie fetali.

Questi risultati ci inducono ad ipotizzare un uso sempre più massivo di tecniche non invasive nella diagnosi prenatale di malattie genetiche. In tale ambito però, si deve tenere conto che il DNA fetale costituisce solo una frazione di quello presente nel plasma materno; pertanto i metodi analitici dovranno essere sufficientemente sensibili ed in grado di distinguere il DNA del feto da quello preponderante di origine materna ma ad oggi, nonostante gli sforzi compiuti ed i progressi ottenuti, non esistono ancora procedure di elevata accuratezza per l'analisi diretta del DNA fetale nel plasma materno, facili, automatizzate, facilmente ottenibili a costi accessibili.

DIAGNOSI PREIMPIANTO

Un'alternativa alla diagnosi prenatale invasiva sui trofoblasti ottenuti dai villi coriali, su cellule di liquido amniotico o sui linfociti di sangue fetale, che può essere offerta alla coppia con alto rischio di trasmissione di patologie genetiche ed a quelle avviate alla medicazione medicalmente assistita, è la diagnosi genetica preimpianto.

L'uso clinico di tale metodo risale ai primi anni 90', quando ve-

niva utilizzato per determinare il sesso fetale nella coppia a rischio di trasmettere patologie X-linked recessive.

Questa tecnica si basa sul prelievo del primo e/o del secondo globulo polare degli ovociti in fase di maturazione o di uno o due cellule (blastomeri), e permette di testare l'ovocita prima di essere fecondato oppure l'embrione prima del trasferimento in utero.

Meno usata e praticata è la diagnosi preconcezionale sul globulo polare che ha il vantaggio di utilizzare un ovocita non ancora fecondato ma dalla ridotta e limitata sensibilità analitica; più applicata la diagnosi preimpianto sui blastomeri di embrioni a livello di 4-8 cellule.

Oggi la diagnosi preimpianto è proposta alle coppie avviate alla fecondazione medicalmente assistita che hanno avuto ripetuti tentativi di trasferimenti falliti con embrioni a cariotipo normale, con poliabortività, con età materna avanzata e consigliata nei casi di portatori anomalie monogeniche: dominanti, recessive, X-linked oppure a coppie con riarrangiamenti strutturali o numerici dei cromosomi.

Tutti i protocolli applicati sono in accordo con le linee guida sviluppate dalla *Canadian Task Force On Preventive Health Care* e presuppongono di informare ampiamente e correttamente le coppie e le pazienti sulle tecniche e sui rischi ad esse correlate così come in sintesi riportati di seguito:

1. Prima che la diagnosi genetica preimpianto venga effettuata è necessaria una consulenza genetica che informi il paziente sui possibili rischi di avere figli affetti e sui benefici e le limitazioni di tale tecnica.
2. Le coppie dovrebbero essere informate che la diagnosi genetica preimpianto può ridurre il rischio di concepire un figlio affetto da malattia genetica se quella patologia è identificabile attraverso i test disponibili.
3. I test di diagnosi prenatale (amniocentesi, villocentesi) per confermare la diagnosi genetica preimpianto risultano necessari a causa della limitazione della tecnica che include la possibilità di ottenere falsi negativi o positivi.
4. Prima di effettuare lo screening genetico preimpianto è necessario, attraverso la consulenza genetica, che il paziente sia pienamente cosciente delle limitazioni della tecnica, dei rischi e degli errori che possono verificarsi.
5. L'utilizzo dello screening genetico preimpianto non migliora il tasso di natalità in pazienti con età materna avanzata, non diminuisce il rischio di poliabortività ed il ricorrente insuccesso dell'impianto dell'embrione.

I dati disponibili sui successi e sugli errori diagnostici sono limitati, i costi sono elevati, gli aspetti etici di queste diagnosi ancora dibattuti. Le anomalie cromosomiche possono essere identificate nei nuclei del primo o del secondo globulo polare o nei blastomeri con tecniche di citogenetica molecolare (FISH). In questo modo è possibile selezionare gli oociti da utilizzare per la fecondazione e gli embrioni per il trasferimento. I protocolli oggi disponibili consentono di ottenere risultati interpretabili nell'80% delle cellule e suggeriscono un possibile uso della tecnica per lo screening preconcezionale del-

le donne a rischio per aneuploidie età correlate. Gli studi effettuati su queste tecniche hanno indicato che la diagnosi prenatale preimpianto può costituire un'alternativa ai classici protocolli di DP, mentre l'uso dei soli globuli polari per la diagnosi di patologia mendeliana è tuttora controverso. Per definizione, questi tipi di diagnosi devono essere combinate con le tecniche di fecondazione assistita compresa l'ICSI e la manipolazione dell'embrione; pertanto devono essere discusse con i potenziali genitori nel contesto dei rischi correlati alla tecnica stessa, come le aneuploidie e i difetti congeniti da ICSI. Secondo Pembrey possiamo considerare la diagnosi genetica preimpianto come una opzione e non una vera alternativa alle altre tecniche di diagnosi prenatale invasiva.

CONCLUSIONI

Lo sviluppo della DP ha condizionato fortemente le scelte riproduttive delle coppie.

In generale la frequenza delle gravidanze a rischio aumenta per le malattie relativamente alle quali si rende disponibile il monitoraggio prenatale, come largamente dimostrato dall'esperienza con famiglie talassemiche, con fibrosi cistica e con atrofie muscolari spinali. Tuttavia l'obiettivo finale del controllo della malattie genetiche è quello di identificare strategie di terapia, piuttosto che limitare l'intervento alla prevenzione per non nascita. È indispensabile che la DP riacquisti la sua originale funzione di servizio sanitario finalizzato al monitoraggio di gravidanze a rischio e allo studio del benessere fetale, venga allontanato il sospetto della commercializzazione che grava su una significativa parte di questi interventi, e che siano sviluppate ed applicate linee guida e attivati controlli di qualità. L'abuso della DP nel nostro paese, inteso come applicazione al di fuori delle canoniche indicazioni e in assenza di un adeguato supporto informativo è associato ad una caduta qualitativa del servizio assistenziale.

In conclusione, la diagnosi prenatale di malattia genetica può essere definita come un procedimento finalizzato all'accertamento dell'eventuale presenza nel feto di una condizione patologica geneticamente determinata. Fintanto che persisteranno gli attuali limiti di cura della malattie genetiche, la scelta che si prospetta è fra l'accettazione di un figlio destinato ad avere problemi più o meno gravi e l'interruzione volontaria della gravidanza che la legislazione italiana consente, in questi casi, di praticare. Ci si trova qui di fronte evidentemente ad un dilemma di carattere etico, morale e religioso, che ciascuno è chiamato a risolvere con una libera scelta dettata dalla propria coscienza.

Bibliografia

01. Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dalla piccola B. *Clin Chem.* 2000 Feb;46(2):301-2. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma.
02. Bianchi DW. *J Perinat Med.* 1998;26(3):175-85. Current knowledge about fetal blood cells in the maternal circulation.
03. Bruno F, Damin F, Causarano V, Galbiati S, Di Carlo G, Seia M, Porcaro L, Ferrari M, Chiari M, Cremonesi L. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(7):818-23. High-sensitive microarray substrates specifically designed to improve sensitivity for the identification of fetal paternally inherited sequences in maternal plasma.
04. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. *Prenat Diagn* 2003 Apr;23(4):306-10. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks.
05. Fragouli E. *J Assist Reprod Genet* 2007 Jun;24(6):201-7. Preimplantation genetic diagnosis: present and future.
06. Galbiati S, Smid M, Gambini D, Ferrari A, Restagno G, Viora E, Campogrande M, Bastonero S, Pagliano M, Calza S, Ferrari M, Cremonesi L. *Hum Genet.* 2005 Jul;117(2-3):243-8. Fetal DNA detection in maternal plasma throughout gestation.
07. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, Poon PM, Redman CW, Wainscoat JS. *N Engl J Med.* 1998 Dec 10;339(24):1734-8. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma.
08. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, Wainscoat JS, Johnson PJ, Chang AM, Hjelm NM. *Am J Hum Genet.* 1998 Apr;62(4):768-75. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis.
09. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, Vogel NE, Arts EG, de Vries JW, Bossuyt PM, Buys CH, Heineman MJ, Repping S, van der Veen F. *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):9-17. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening.
10. Verlinsky Y, Kuliev A. *J Assist Reprod Genet.* 1998 May;15(5):215-8. Preimplantation genetics.
11. Wald NJ, Hackshaw AK. *Prenat Diagn* 1997 Sep;17(9):821-9. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome.
12. Wells D. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Jul 1;115 Suppl 1:S97-101. Advances in preimplantation genetic diagnosis.

LA DIAGNOSI PRENATALE ECOGRAFICA

Dott. Mario Lituania

Responsabile Centro di Fisiopatologia
Preconcezionale e Prenatale, Ospedali Galliera Genova
Via Ippolito D'Aste 3/7, CAP 16121.
mario.lituania@galliera.it

Dott. Ubaldo Passamonti

Responsabile Centro di Fisiopatologia
Preconcezionale e Prenatale, Ospedali Galliera Genova
Via Monticelli 8/12 CAP 16142
ubaldo.passamonti@galliera.it

Prof. Giovanni Centini,

Responsabile Centro di Diagnosi Prenatale
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Via Delle Terme 3, CAP 53100
giovannicentini@virgilio.it

Dott. Gabriele Centini

Medico in Formazione Specialistica
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.
Viale Bracci 16, 4 Lotto, Piano 5S, CAP 53100
centini.gabriele@gmail.com

Dr.ssa Lucia Rosignoli

Dirigente medico Centro Diagnosi Prenatale
Ospedale Piero Palagi
Viale Michelangelo 41 Firenze CAP 50125
lucia.rosignoli@virgilio.it

fetale, né delle anomalie ad insorgenza post-natale tardiva.

Inoltre, malformazioni quali i difetti del tubo neurale (DTN), caratterizzati da una bassa incidenza di anomalie cromosomiche associate alla nascita, differiscono dai difetti del tubo neurale rilevati in embrioni abortiti spontaneamente, non solo per il tipo di lesione, ma anche per l'elevata percentuale di anomalie cromosomiche associate. Queste lesioni potrebbero essere strettamente confinate a embrioni non compatibili con la vita "in utero" come espressione di eterogeneità etiologica.

Lo screening ecografico dei difetti congeniti può essere eseguito attualmente nel I e nel II trimestre mediante metodiche diverse e complementari utilizzando sia l'ecografia transvaginale (TV) che quella transaddominale. Lo screening ecografico prenatale rappresenta il metodo più efficace per rilevare i difetti congeniti, poiché il 90% dei nati con difetti congeniti nascono da coppie o famiglie apparentemente non a rischio. Nel caso in cui il difetto sia sospettato o la diagnosi sia incerta, è auspicabile che la paziente sia indirizzata presso un centro di riferimento.

La ricerca di anomalie fetali in "gravidezze a rischio" per pregressa patologia o familiarità per difetti congeniti dovrebbe essere eseguita presso strutture di II o III livello (centro di diagnosi prenatale, consulenza genetica, laboratorio di citogenetica e molecolare, terapia feto-neonatale).

Le anomalie cranio-encefaliche e i DTN sono tra le malformazioni più frequentemente diagnosticate con ultrasuoni. L'importanza di tali malformazioni è strettamente correlata con l'elevata morbilità e mortalità delle forme più gravi. Exencefalia, anencefalia e oloprosencefalia alobare possono essere diagnosticate precocemente mediante ecografia transvaginale nel I trimestre di gravidanza (entro la 13^a settimana). Altre malformazioni cerebrali possono essere diagnosticate nel II trimestre, di solito mediante ecografia per via transaddominale. Lo studio delle patologie intracraniche e dei DTN può essere effettuato in maggior dettaglio con ecografia TV nei casi in cui l'estremo cefalico o parte del rachide siano localizzati in basso nella pelvi in prossimità del trasduttore a elevata frequenza. Una diagnosi precoce è limitata alle malformazioni più gravi che si rendono evidenti già nel I trimestre. È necessario tener presente che l'espressione di lesioni del SNC possono avvenire tardivamente in gravidanza come nei casi dei disordini di migrazione neuronale e/o di lesioni clastiche da cause ischemico-emorragiche, espressione di patologie evolutive.

SCREENING ECOGRAFICO DELLE MALFORMAZIONI FETALI

Le malformazioni congenite hanno una frequenza alla nascita del 3-5% nella popolazione generale e si verificano nell'80-90% dei casi, in coppie senza un identificabile rischio a priori.

L'ecografia di screening prevede una valutazione accurata dell'anatomia fetale in un'epoca di gravidanza tale da consentire la visualizzazione del maggior numero di malformazioni senza precludere la possibilità, in presenza di patologie gravi per le quali non esista attualmente terapia o gravemente invalidanti, di interrompere

INTRODUZIONE

L'ultrasonografia rappresenta la tecnica per immagini ottimale per lo studio morfologico e biometrico del feto nel corso delle varie fasi di sviluppo. Nella maggior parte dei paesi l'esame ecografico è utilizzato di routine in tutte le gravidanze, rappresentando il principale strumento di "imaging" in ostetricia. Le prime diagnosi prenatali, importanti storicamente, sono state le forme più gravi dei difetti del tubo neurale (anencefalia) e del sistema nervoso centrale.

In epidemiologia, la misura utilizzata per esprimere l'incidenza delle malformazioni congenite nella popolazione è il "tasso di prevalenza alla nascita". Tale valore rappresenta una sottostima della reale incidenza delle anomalie congenite poiché non tiene conto degli aborti spontanei, delle interruzioni di gravidanza dopo diagnosi di anomalia

la gravidanza nei termini previsti dalla legge.

Qualora l'esame sia finalizzato allo studio dell'anatomia fetale e al riconoscimento/esclusione di patologie malformative maggiori, se ne consiglia l'esecuzione tra le *19 e le 21 settimane di età gestazionale*.

Sono stati condotti diversi studi retrospettivi e prospettici sull'efficacia dell'indagine ecografica di screening delle malformazioni congenite. I risultati spesso sono divergenti *con valori di sensibilità compresi tra 37,8% e 99%, con specificità superiore al 99%*.

L'ampia variazione di sensibilità può essere in rapporto a differenti fattori che interferiscono con la "detection rate":

- il tipo di anomalia (malformazione maggiore o malformazione minore);
- tipo di organo, apparato o sistema interessato;
- difetto isolato e/o associato ad altre malformazioni, sindromi o sequenze malformative;
- l'epoca di gravidanza in cui è possibile evidenziare il difetto, precocemente nel I trimestre (es. exencefalia, anencefalia), nel II trimestre (es. trasposizione dei grossi vasi), nel II-III trimestre, in relazione all'evoluitività (es. malformazione aneurismatica della vena di Galeno) e /o all'insorgenza tardiva dell'evento lesivo (lesioni clastiche ischemico-emorragiche dell'encefalo fetale);
- assenza o estrema difficoltà nel rilevamento di segni ecografici della malformazione (fistola tracheo-esofagea isolata);
- il criterio di selezione delle pazienti (ecografia di screening versus ecografia eseguita in pazienti a rischio);
- il centro e il livello di esperienza degli operatori (diversa è l'esperienza e la formazione degli operatori di un centro di I livello rispetto a quelli che fanno parte di un'equipe in un centro di II e III livello).

La sensibilità dell'ecografia nella diagnosi delle malformazioni fetali può variare anche nell'ambito dei singoli studi per altre cause:

- difficoltà tecniche che non consentono una adeguata visualizzazione del feto in pazienti con body mass index (BMI) elevato, o francamente obese (aumento dell'obesità nella popolazione femminile in età procreativa);
- pazienti con estese cicatrici addomino-pelviche retraenti (spesso pazienti extracomunitarie);
- presenza di oligoidramnios o ploidramnios;
- gravidanze multiple.

Dall'analisi dei punti sopra esposti si comprende come la sensibilità dell'indagine ecografica possa variare in relazione al tipo di anomalia, all'organo interessato, all'epoca di gravidanza in cui l'esame viene eseguito, all'esperienza dell'operatore e non ultimo alla qualità e al livello di fascia dell'ecotomografo utilizzato e come in letteratura la "detection rate" dei difetti congeniti possa variare dal 68,3 al 100% per le anomalie del sistema nervoso centrale (SNC); dal 64,1 al 100% per l'apparato genito-urinario; dal 16,5 al 70% per le cardiopatie congenite.

LINEE GUIDA PER GLI SCREENING ECOGRAFICI IN OSTETRICIA

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Le Linee Guida SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica) Edizione 2010 sono distribuite ai soci SIEOG e sono disponibili online (www.sieog.it)

Gli obiettivi specifici delle attuali Linee Guida sono:

- Definire le finalità di ogni specifico esame ecografico, cioè che cosa si propone ciascun esame.
- Definire le indicazioni di ogni esame ecografico, cioè della popolazione a cui offrire l'esame ecografico.
- Indicare i requisiti tecnologici della strumentazione.
- Indicare le modalità di esecuzione dell'esame.
- Riportare l'accuratezza attesa dell'esame ecografico.
- Indicare le modalità di refertazione.

Contemporaneamente le Linee Guida hanno anche la finalità di migliorare i comportamenti assistenziali, ottimizzare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del rapporto costo/beneficio; contribuire alla formazione permanente del medico; e maggiore tutela del medico in caso di contenzioso medico-legale soprattutto adesso con la nuova legislazione che prevede l'istituto della conciliazione e la figura del conciliatore prima di aderire ad una causa di giudizio.

Gli standard e le linee guida differiscono in relazione alle finalità dell'esame ecografico, e queste variano in rapporto all'epoca di gravidanza in cui si effettua la procedura.

ECOGRAFIA OSTETRICA NEL PRIMO TRIMESTRE

1. *Finalità dell'esame ecografico nel primo trimestre (periodo di età gestazionale fino a 13 settimane e 6 giorni).*
 - Visualizzazione dell'impianto in sede uterina della camera ovulare ed il loro numero.
 - Visualizzazione della presenza dell'embrione/feto, del loro numero e dell'attività cardiaca (Figura 1).
 - Datazione della gravidanza.
 - Misurazione della translucenza nucale. Tale valutazione deve essere effettuata esclusivamente a 11-13 settimane +6gg di gestazione (CRL fetale: 45-84 mm). La misurazione deve essere effettuata dopo aver informato la paziente e aver ottenuto il consenso da parte di quest'ultima a sottoporsi al test di screening.
2. *Modalità di esecuzione dell'esame*
 - A) Vanno ricercati i seguenti parametri:
 - Presenza o assenza di camera ovulare all'interno dell'utero.
 - Identificazione di embrione/feto (Figura 2).

- Numero di embrioni/feti.
- Presenza o assenza dell'attività cardiaca rilevata in B-mode o in M-mode. È sconsigliato l'uso del Doppler pulsato o colore per la rilevazione dell'attività cardiaca nel periodo embrionale (fino a 10 settimane e 0 giorni).
- Misura della camera ovulare se non è visualizzabile l'embrione.
- Misura dell'embrione/feto: lunghezza cranio-caudale (CRL) e/o diametro biparietale (BPD). Il CRL va misurato con l'embrione/feto in scansione sagittale, in posizione neutra.
- Valutazione delle regioni annessiali e della morfologia uterina.

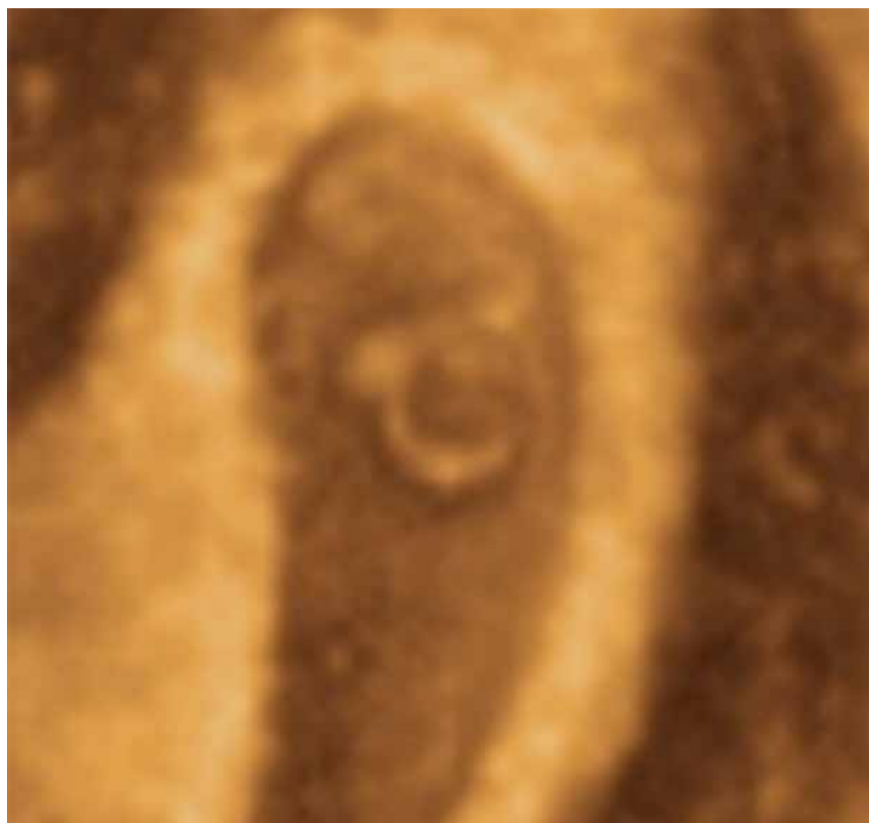


Figura 1: Scansione 3D 4 sett. + 4 gg nel 20-30% dei casi fisiologici è possibile rilevare un embrione di 2mm completamente adeso al sacco vitellino.



Figura 2: Immagine di uovo vuoto a 5 sett. + 2 gg. durante la sesta settimana in gravidanza fisiologica è possibile individuare l'embrione. In questa scansione 3D si rileva soltanto il sacco vitellino con un rapporto dimensionale camera gestazionale/sacco che depone per una gravidanza nel corso della sesta settimana.

B) La misurazione della translucenza nucale (NT) (Figura 3) deve essere effettuata solo alle donne che, informate, acconsentono a sottoporsi all'esame e solo da operatori accreditati da Società Scientifiche nazionali (SIEOG) e internazionali quali la Fetal Medicine Foundation (FMF), i quali abbiano ricevuto un adeguato training teorico-pratico e siano sottoposti a *controlli periodici di qualità*. Le possibilità ed i limiti della translucenza come test di screening per le anomalie cromosomiche devono essere illustrate in modo comprensibile alla donna, preferibilmente con foglio informativo scritto. Il referto scritto deve comprendere il rischio stimato per la trisomia 21, calcolato sulla base dei parametri ecografici e anamnestici.

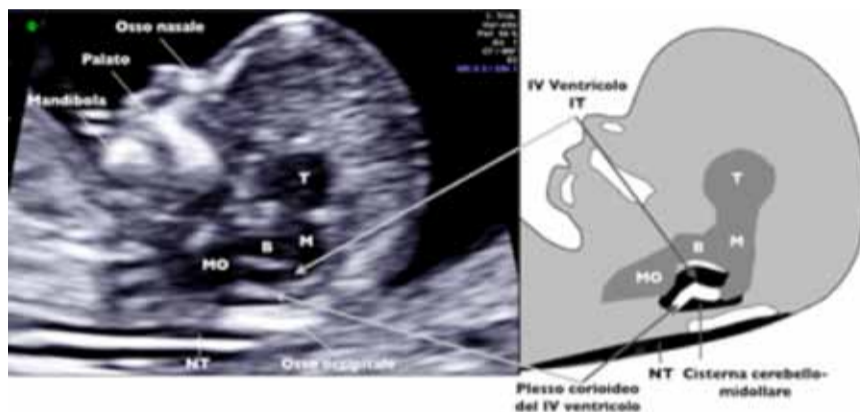


Figura 3: immagine ecografica 2D nella sezione medio sagittale del feto che evidenzia l'osso nasale, palato, mandibola, translucenza nucale e translucenza intracranica (IV ventricolo).

C) In caso di gravidanze plurime è necessario valutare la corionicità /amnicità.

D) L'esame ecografico nel primo trimestre di gravidanza non ha come finalità la ricerca di eventuali malformazioni dell'embrione/feto. Qualora si osservi un quadro ecografico sospetto per malformazione è consigliato effettuare un approfondimento diagnostico.

E) Diagnosi di aborto interno. Si può formulare la diagnosi di aborto interno se:

- Non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con CRL uguale o superiore a 5 mm. (esame eseguito per via transvaginale) o con CRL uguale o superiore a 10 mm. (se l'esame è effettuato per via transaddominale).
- Non si visualizza l'embrione in una camera ovulare con diametro medio uguale o superiore a 20 mm. (se l'esame è eseguito per via transvaginale) o con diametro uguale o superiore a 25 mm. (se l'esame è eseguito per via transaddominale).

F) Diagnosi di gravidanza ectopica. Essa si basa sia su segni diretti (visualizzazione di camera ovulare e/o embrione in sede extrauterina) sia su segni indiretti (utero vuoto, versamento in sede pelvica, massa annessiale). La diagnosi ecografica di gravidanza ectopica non è sempre fattibile. Si considera che, con un valore di β hCG uguale o superiore a 1.000 UI/ml., si debba visualizzare la camera ovulare in

sede endouterina con un esame eseguito per via transvaginale; se ciò non avviene, va posto il sospetto di gravidanza ectopica.

Attualmente, oltre alla translucenza nucale (NT), utile marcatore di anomalie cromosomiche nel I trimestre di gravidanza, si applica il *test combinato*.

Il test combinato si basa sulla contemporanea valutazione dell'età materna, della translucenza nucale (NT) e del dosaggio biochimico su siero materno delle free-βhCG e della PAPP-A. Il test combinato è il test di screening più accurato per selezionare nel I trimestre di gravidanza le pazienti ad alto rischio per aneuploidie con una detection rate di circa il 90% per un 5% di falsi positivi.

In questi ultimi anni, i più promettenti marker caratterizzati da una valida *likelihood ratio* per la trisomia 21, che possono quindi migliorare la performance del test, comprendono:

- Osso nasale
- Angolo fronto-maxillo-facciale
- Rigurgito della tricuspide
- Dotto venoso
- Arteria succlavia destra aberrante
- Frequenza cardiaca fetale

Nell'ambito delle strategie di screening i marker addizionali possono essere inseriti in un programma di screening che ne preveda l'utilizzo *ab initio* oppure che prevedano uno screening in due tempi con un primo step rappresentato dal test combinato (età materna + NT + frequenza cardiaca fetale + esame biochimico) attraverso il quale le gravide si possono distinguere in tre gruppi:

- Ad alto rischio se $\geq 1:50$
- A basso rischio se $\leq 1:1000$
- A rischio intermedio per valori compresi tra 1:51 e 1:1000.

Il secondo step consiste nel ricalcolare il rischio nelle gestanti che hanno un rischio intermedio applicando uno o più marcatori addizionali al fine di collocare la paziente in un gruppo a basso o ad alto rischio utilizzando questa volta un cut-off di 1:100.

Un altro programma di screening a due step consiste nell'eseguire l'esame biochimico a 9-10 settimane (primo step) e misurazione della NT e valutazione dell'anatomia fetale a 12-13 settimane (secondo step).

È necessario ricordare che in presenza di un rigurgito della tricuspide, di un'onda A invertita nel dotto venoso o di un'arteria succlavia destra aberrante, è necessario eseguire un'ecocardiografia fetale per l'aumentato rischio di cardiopatie congenite.

La tendenza a effettuare test di screening delle anomalie cromosomiche nel primo trimestre è strettamente correlata alla maggior accettabilità di una diagnosi prenatale precoce ed alla conseguente rapidità della risposta, comportando minori rischi fisici e psicologici per la paziente qualora il feto risulti affetto.

Attualmente non esistono controversie fra l'utilizzazione dell'ul-

trasonografia transaddominale o tranvaginale in quanto entrambe si integrano per ottenere in diverse condizioni la miglior qualità possibile di imaging. L'ultrasonografia TVS è la più precoce e accurata metodica biofisica non invasiva, in grado di fornire dati riguardanti non solo la sede e l'evoluzione della gravidanza, ma anche lo studio embrio-fetale, effettuando una fine valutazione biometrica e morfologica. Consente, inoltre, di seguire cronologicamente la comparsa e lo sviluppo fisiologico delle strutture embrio-fetali e delle loro eventuali anomalie a espressività e manifestazione precoce.

Un approccio transvaginale è auspicabile solo dopo un adeguato training e conoscenza da parte dell'operatore degli stadi e dello sviluppo fisiologico dell'embrione e del feto. Tale requisito è indispensabile poiché in epoca precoce di gravidanza aspetti fisiologici apparentemente non comuni possono essere ritenuti impropriamente patologici, e patologie malformative inusuali o anomalie transitorie possono essere sottostimate.

In questi ultimi anni, lo sviluppo tecnologico delle apparecchiature (sonde transaddominali ad alta frequenza, tecnologia 3D con VCI-C e Omniview) e l'approccio transvaginale (sia tradizionale che con sonde TVS a tecnologia 3D) hanno consentito di produrre immagini molto dettagliate delle strutture anatomiche in gravidanza precoce, ampliando quindi il significato dell'ecografia del primo trimestre. La qualità delle informazioni che si possono ottenere a 10-14 settimane è, per certi aspetti, simile a quelle del secondo trimestre con alcuni limiti, permettendo di valutare più precocemente molte importanti strutture fetali.

Alla 10^a settimana (CRL 31-40 mm) il feto acquisisce caratteristiche anatomiche precise per quanto riguarda volta cranica, encefalo e plessi corioidei, lo sviluppo, l'atteggiamento degli arti, mentre sono in atto le fasi della migrazione intestinale. A partire dalla 11^a settimana è possibile misurare parametri biometrici fetali quali il diametro biparietale (BPD), la circonferenza cranica (CC), circonferenza addominale (CA) ed il femore confrontabili con adeguate curve di crescita.

La conoscenza degli aspetti ecografici dello sviluppo fetale nel primo trimestre fra la 10^a e la 14^a settimana permette di valutare potenzialità e limiti di questa metodica ("ecografia morfologica del I trimestre") che si sta proponendo alla diagnostica ecografica tradizionale del secondo trimestre (ecografia morfologica) presso centri altamente qualificati

Sistema nervoso centrale

L'ossificazione della volta cranica inizia all'incirca tra la 10^a-11^a settimana, i plessi corioidei occupano i ventricoli laterali ampi per la contemporanea sottigliezza del tessuto cerebrale. Gli emisferi cerebellari appaiono separati. Alla 12^a settimana nella stessa scansione sagittale mediana in cui si misura la translucenza nucale (NT), si possono visualizzare talamo, mesencefalo, tronco cerebrale, midollo allungato e il quarto ventricolo (denominato anche translucenza intracranica: IT) delimitato posteriormente dal plesso corioideo del IV ventricolo (ipercogeno) e più posteriormente da una sottile area ipoecogena (cisterna cerebello-midollare). La mancata visualizzazione del IV ventricolo sem-

bra essere associata a un maggior rischio di spina bifida aperta.

A 13 settimane è visibile il mantello corticale intorno ai ventricoli laterali. Infine a 14 settimane, teca cranica, cavo del setto, talami, plessi corioidei e cervelletto sono ben identificabili. La comunicazione fra IV ventricolo e cisterna magna permane fino alla 18^a settimana. Strutture quali verme cerebellare, corpo calloso, giri e solchi possono essere valutati adeguatamente solo nel II e III trimestre.

Colonna vertebrale e arti

La colonna vertebrale e la cute sovrastante si visualizza in scansione longitudinale e trasversale dalla 12^a settimana. Arti superiori, inferiori ed estremità si visualizzano dalla 10^a settimana, mentre la visualizzazione delle mani e piedi è possibile dalla 12^a settimana (Figura 4).

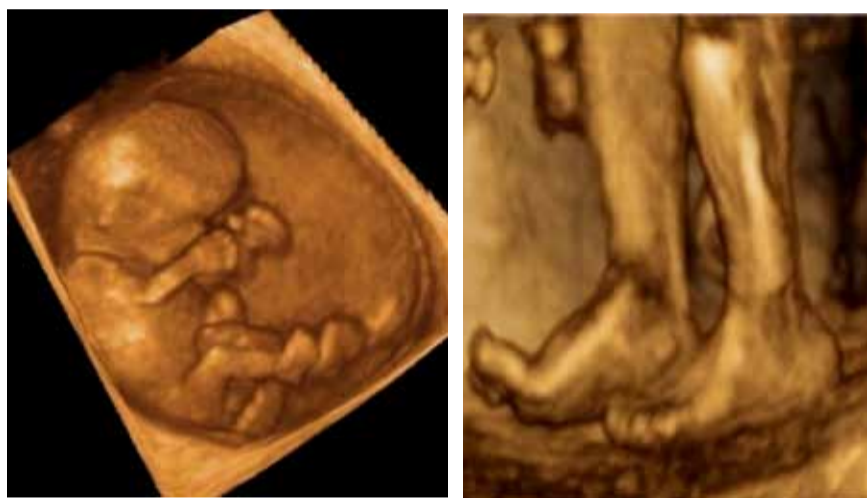


Figura 4: Immagine 3D a 13-14 settimane e dettaglio.

Faccia

L'ossificazione delle ossa craniche inizia dall'osso occipitale alla 10^a settimana, poi prosegue con l'ossificazione delle ossa frontali medialmente e cranialmente verso la fontanella bregmatica.

Alla 10^a settimana è possibile identificare le orbite e il cristallino, mentre si sta avviando il processo di fusione del palato e della mandibola. Alla fine dell'11^a settimana si evidenziano più distintamente la sutura metopica, le orbite ed i cristallini, il naso, le labbra, la mascella e la mandibola.

Torace e cuore

La visualizzazione del cuore nella sezione delle 4-camere è possibile alla 10^a settimana, ma già alla 12^a settimana è possibile visualizzare le 4-camere e l'incrocio dei grandi vasi nel 93% dei casi. Dopo la 13^a settimana queste strutture si possono evidenziare nel 100% dei casi. Nonostante la possibilità di valutare così precocemente il cuore fetale, si ritiene che l'epoca migliore per la valutazione cardiaca precoce sia quella compresa tra la 13^a e la 14^a settimana di gravidanza. Nello stesso periodo il parenchima polmonare è ben definito mostrando un'ecogenicità più accentuata rispetto al parenchima epatico.

Apparato gastro-intestinale

L'erniazione fisiologica dell'intestino nel cordone ombelicale ben evidente alla 9^a settimana, incomincia a rientrare in cavità addominale

nel periodo compreso tra la 10^a e l'11^a settimana. Dopo la 12^a settimana, l'ernia dovrebbe essere scomparsa per il completo rientro delle anse in cavità addominale. Si evidenziano contemporaneamente l'inserzione del cordone ombelicale a livello dell'addome fetale e i tre vasi cordonali.

In caso di difetto della parete addominale è possibile visualizzare anse intestinali fluttuanti in cavità amniotica dalla 12^a settimana. Lo stomaco è visibile in oltre il 90% dei casi all'11^a settimana.

Apparato urinario

I reni fetali sono identificabili a partire dall'11^a settimana, meglio mediante approccio transvaginale.

L'applicazione del color-Doppler sui vasi renali consente di identificare precocemente la posizione del rene nella loggia renale o in sede ectopica. La vescica fetale è identificabile nel 100% dei casi tra la 12^a e la 13^a settimana. L'applicazione del color Doppler in una scansione assiale consente di identificare le due arterie ombelicali ai lati della vescica che divengono convergenti verso l'apice della stessa.

Come sopra riportato, dalla 10^a settimana un significativo numero di organi cominciano ad essere identificabili, mentre nel periodo compreso tra le 11 e le 14 settimane circa il 90% delle strutture fetali si possono visualizzare (tranne alcuni organi che mostrano fenomeni evolutivi che si completano solo nel secondo o nel terzo trimestre) mediante ecografia transaddominale, transvaginale e con metodica 3D, sia per via transaddominale e transvaginale.

La diagnosi precoce di una patologia malformativa fetale consente di effettuare procedure invasive precoci al fine di diagnosticare cromosomopatie, talune malattie monogeniche o sindromi identificabili mediante analisi del DNA. Consente inoltre di effettuare una consulenza genetica precoce, indirizzando la coppia presso centri di III livello per un accurato management pre e post natale, o in presenza di gravi anomalie, qualora la coppia opti per l'interruzione di gravidanza, procedere ad un aborto precoce con ridotti rischi psico-fisici per la madre.

Nelle coppie ad alto rischio di ricorrenza di patologia fetale un'esclusione precoce del difetto (a meno che non sia ad *espressività variabile*) consente di ridurre con largo anticipo l'ansia della coppia prima della 19^a-21^a settimana, epoca in cui si effettua normalmente l'ecografia morfologica del II trimestre.

ANOMALIE FETALI NEL I TRIMESTRE DI GRAVIDANZA

Attualmente l'esecuzione dell'ecografia morfologica del I trimestre viene effettuata presso Centri di riferimento su pazienti a rischio di patologia fetale, per identificare precocemente anomalie visibili con accuratezza già nel primo trimestre.

Le principali indicazioni proposte allo studio precoce dell'anatomia fetale sono le seguenti:

- Aumentato spessore della translucenza nucale (>95° centile) con cariotipo normale
- Anomala frequenza cardiaca
- Sospetta anomalia o variante atipica rilevata durante un'ecografia precoce
- Positività nell'anamnesi per difetto strutturale presente nei genitori o nella pregressa prole (DTN, cardiopatie, osteocondrodysplasie di tipo letale), malattie monogeniche o sindromi (a trasmissione autosomica dominante, recessiva, o X-linked)
- Esposizione a teratogeni (farmaci, radiazioni ionizzanti)
- Diabete materno

Lo studio dell'anatomia fetale comprende un'accurata valutazione delle seguenti strutture anatomiche:

- Cranio - volta e teca cranica (presenza e integrità)
- Strutture encefaliche - plessi corioidei (presenza, forma, eventuale duplicità) - ventricoli cerebrali (simmetria, asimmetria)- diencefalo e tronco cerebrale- emisferi cerebellari (il verme è fisiologicamente sovraruotato con ampia comunicazione tra IV ventricolo e cisterna cerebello-midollare)
- Viso - orbite e cristallini-profilo comprendente ossa nasali e mandibola- rima buccale e labbra
- Torace - parenchima polmonare - diaframma
- Cuore - situs - 4 camere - valvole atrioventricolari- crux cordis-efflussi e incrocio dei grandi vasi- sezione dei 3 vasi - frequenza e ritmo cardiaco
- Addome - inserzione del funicolo - integrità della parete addominale- stomaco- reni e vasi renali - vescica e arterie ombelicali - dotto venoso
- Arti - ossa lunghe- estremità

SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

Gravi anomalie del SNC possono essere identificate nel I trimestre:

- sequenza acrania-exencefalia-anencefalia
- craniorachischisi
- iniencefalia
- oloprosencefalia alobare (anomalia conseguente ad un difetto di divisione del prosencefalo)
- idrocefalo
- meningoencefalocele o encefalocele (protrusione di strutture cerebro-meningee attraverso un difetto delle ossa craniche); in rapporto alla sede possono essere classificati in *encefaloceli della convessità*: - occipitale - sagittale o interparietale - laterale (lungo le suture coronariche o lambdoidee)- interfrontale (da una schisi della sutura metopica) - bregmatica Gli *encefaloceli della base* si diagnosticano, di solito, tardivamente; si distin-

guono in: fronto etmoidali (naso-frontali, nasoetmoidali e naso orbitali) – sfeno-orbitali – sfenomascellari – nasofaringei.

Una localizzazione asimmetrica di cefalocele, seppur non comune, può essere conseguenza di briglie amniotiche o di sviluppo di parti embriofetali nel celoma extraembrionario. Queste forme di encefalocele si associano ad altre lesioni di tipo costrittivo da briglie o da amputazioni vere e proprie.

VISO E COLLO

I difetti di divisione del prosencefalo si manifestano nelle forme di oloprosencefalia (alobare, semilobare e lobare). Nel primo trimestre è diagnosticabile la forma di oloprosencefalia alobare, in cui il difetto di suddivisione del prosencefalo esita in una cavità ventricolare unica di forma semilunare con fusione dei talami e un unico emisfero cerebrale ridotto di volume. L'assenza della falce encefalica, del corpo calloso, dei tratti ottici e dei bulbi olfattivi è caratteristica di questa sindrome, mentre cervelletto, mesencefalo e strutture più caudali possono risultare strutturalmente normali.

La noxa patogena determinante l'alterazione di sviluppo del prosencefalo può coinvolgere contemporaneamente il processo nasofrontale con conseguenti displasie craniofacciali quali:

- ciclopia
- etmocefalia
- cebocefalia
- arinia
- ipotelorismo isolato o associato a labiopalatoschisi
- micrognatia

Le forme di labiopalatoschisi possono essere mediane, monolaterali e/o bilaterali (in questo caso si può evidenziare la protrusione del processo premaxillare in scansione sagittale del volto fetale). In tutti questi casi vi è indicazione all'esecuzione del cariotipo fetale (figura 5).

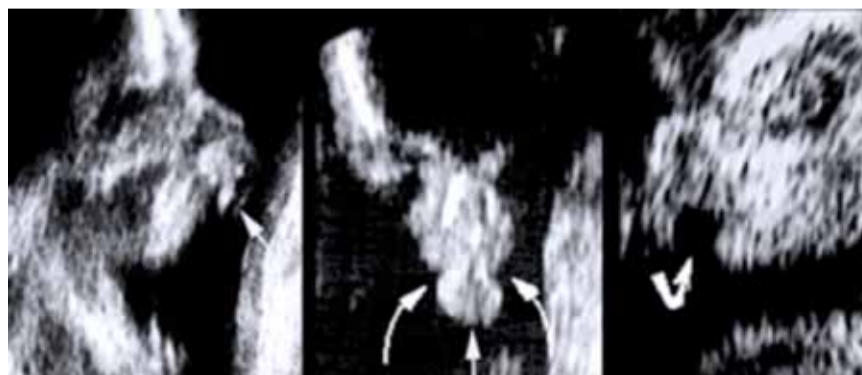


Figura 5: Labiopalatoschisi bilaterale (a sinistra e al centro), labiopalatoschisi mediana (a destra). Sezioni sagittali mediane e coronale della faccia. Le sezioni sagittali e coronali della faccia consentono di visualizzare con ecografia bidimensionale (2D) una masserella ecogena, la protrusione premaxillare, mentre nella labiopalatoschisi mediana tale formazione è assente.

Il periodo compreso tra l'11^a e la 13⁶ settimana è il periodo ottimale per la valutazione della translucenza nucale, che può essere

aumentata, isolata o associata ad idrope; inoltre è possibile rilevare alterazioni anatomiche alla base del collo come:

Igroma cistico (IC)

Malformazione congenita del sistema linfatico caratterizzato da una sottile struttura cistica liquida. Di solito l'igroma è situato nella regione della nuca e si estende dall'osso occipitale superiore, caudalmente e medialmente al muscolo sternocleidomastoideo; si compone di due cavità, simmetriche, completamente separate da un legamento mediano nucale; esso si distingue da altre masse cranio cervicali: encefalocele, meningocele, teratoma, emangioma e edema retronucale.

A circa 40 giorni di sviluppo embrionale, il sacco linfatico giugulare forma un collegamento tra il condotto giugulare e le vene giugulari interne che diventano le parti terminali dei dotti linfatici e toracica. Secondo la teoria di ostruzione del sacco linfatico giugulare, il collegamento tra il sacco giugulare linfatico e le vene giugulari non si forma nel caso di igroma cistico e la linfa si accumula nei tessuti intorno al collo, causando la formazione delle sacche. L'igroma cistico è spesso rilevato con l'ecografia prenatale, anche se in alcuni casi si può sviluppare nel periodo post-natale, con una incidenza di circa l'1%. Il difetto regredisce spontaneamente durante la gravidanza, lasciando la pelle in più nella regione del collo e può anche progredire drammaticamente verso una forma generalizzata di idrope fetale. L'igroma cistico fetale di solito viene facilmente diagnosticato con l'ecografia transaddominale nel secondo trimestre di gravidanza. Oggi la via transvaginale ha aumentato la percentuale di diagnosi nel primo trimestre, soprattutto per il miglioramento degli strumenti ecografici e un più attento controllo della gravidanza nel primo trimestre. L'igroma si presenta come un'area anecogena o ipoecogena (più di 3 mm di spessore) nelle regioni occipitale, nucale o toracico superiore, bilateralmente. D'altra parte, l'accumulo di fluido o la bozza nucale possono essere considerati fisiologici quando è inferiore a 3 mm di spessore: queste build-up sembrano verificarsi nel 40% degli embrioni prima della 10^a settimana e scomparire alla 11^a settimana.

L'IC può essere classificato in settato e non settato (figura 6). Anche se non esiste un'opinione unanime da parte di tutti gli autori, la presenza di setti è fortemente associata a rischio di aneuploidia.

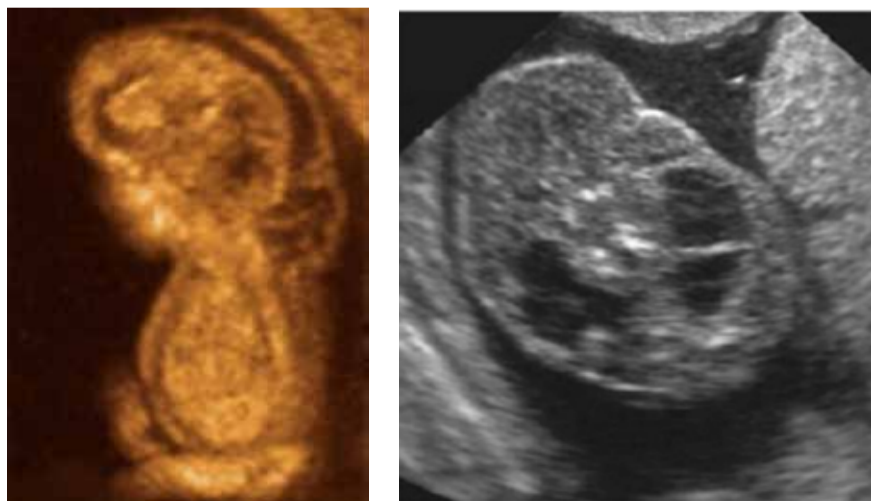


Figura 6: Igroma cistico settato a 13 settimane di gestazione. Scansione 3D e 2D.

La presenza di igroma cistico nel primo trimestre è associato ad un aumentato rischio di anomalie cromosomiche del feto di circa il 50%, con maggiore incidenza nella sindrome di Turner e trisomie 21, 18, 13 o altre anomalie strutturali dei cromosomi. Il rischio di questa anomalia transitoria aumenta con l'aumentare dell'età materna; al momento non vi sono elementi per distinguere ecograficamente lesioni cistiche che possono regredire da quelle che persistono; tuttavia, quando la cisti nucale è piccola e non settata ed il cariotipo normale, di solito l'IC si risolve spontaneamente con un buon outcome fetale e la tumefazione si risolve verso la 17-20 settimana. In questi casi è importante un controllo ecocardiografico perché, comunque, aumenta il rischio di malformazioni cardiache; occorre inoltre una buona valutazione del volto fetale con controllo 3-4D per escludere note dismorfiche (come nella sindrome di Noonan).

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Una translucenza aumentata (> 99° centile per l'epoca di gravidanza) in presenza di un cariotipo normale, il rilievo di rigurgito della valvola tricuspide e/o un flusso anomalo del dotto venoso (onda a negativa) essendo associate ad un aumentato rischio di cardiopatia rappresentano un'indicazione per un esame ecocardiografico fetale precoce.

Le anomalie cardiache più frequentemente diagnosticabili in epoca precoce sono:

- ipoplasia del ventricolo dx o sn
- canale atrio-ventricolare
- anomalie cono troncali (trasposizione dei grandi vasi, tetralogia di Fallot)
- malformazione di Ebstein.

APPARATO GASTROINTESTINALE E PARETE ADDOMINALE

Le anomalie dell'apparato gastroenterico di tipo ostruttivo si rilevano solitamente nel II trimestre avanzato o nel III trimestre, mentre patologie complesse come la persistenza di una cloaca comune possono essere evidenziate precocemente. Difetti della parete addominale non devono essere confusi con l'erniazione fisiologica dell'intestino presente fino all'11^a settimana. Dopo tale epoca la presenza di visceri erniati può essere determinata da:

- **onfalocele** (difetto di chiusura della parete ventrale sulla linea mediana a livello dell'anello ombelicale con erniazione di visceri addominali, avvolti da un sacco formato da peritoneo parietale, membrana amniotica e gelatina di Wharton, entro la base del cordone ombelicale inserito all'apice del sacco) (Figura 7)
- **gastroschisi** (difetto di dimensioni variabili, che interessa tutti gli strati della parete addominale con erniazione di anse intestinali attraverso una breccia localizzata più frequentemente

a destra. Non esiste sacco erniario, perciò i visceri fluttuano liberamente nel liquido amniotico e il cordone ombelicale è normalmente inserito).



Figura 7: Immagine 3D di onfalocele a 13 settimane di gestazione.

Anomalie più complesse e rare che coinvolgono anche la parete addominale sono:

- **Body stalk anomaly o limb-body-wall-complex defects** (difetto particolarmente complesso caratterizzato da esterizzazione di visceri addominali; si possono associare anomalie craniche, del rachide, del torace e degli arti).
- **Estrofia della cloaca** (anomalia complessa caratterizzata da estrofia vescicale, esterizzazione del piccolo e grosso intestino a livello della parte bassa della parete addominale; può essere associato atresia anale e onfalocele).

APPARATO GENITO-URINARIO

Le anomalie dell'apparato urinario potenzialmente identificabili nel primo trimestre sono:

- agenesia renale
- rene/i multicistici
- rene policistico di tipo infantile
- idroureteronefrosi
- megavescica (conseguente a valvole dell'uretra, atresia uretrale, ipocontrattilità del muscolo detrusore).

Nella maggior parte dei casi anomalie ostruttive come stenosi del giunto-pielo-ureterale o del giunto uretero-vescicale o idronefrosi da reflusso vescico-ureterale si manifestano più tardivamente, nel II trimestre.

Anomalie dei genitali esterni non sono identificabili nel I trimestre, mentre la diagnosi di sesso si basa sull'orientamento del tubercolo genitale rispetto all'asse maggiore del corpo fetale (rivolto in alto nel sesso maschile, parallelo al corpo fetale nel sesso femminile).

APPARATO SCHELETRICO

La diagnosi prenatale delle anomalie dell'apparato scheletro è limitata alle forme più gravi delle displasie scheletriche letali con particolare riferimento alle osteocondrodiplosie di tipo micromelico e alcune forme gravi di emimelie trasverse e longitudinali. In epoca precoce di gravidanza possono essere diagnosticate:

- displasia tanatofora tipo I e tipo II
- acondrogenesi
- osteogenesi imperfetta tipo II
- displasia campomelica

Alcune forme di sequenze con deformazioni da acinesia fetale che possono avere un'espressività precoce:

- artrogriposi
- sindrome degli pterigi multipli

Anomalie da riduzione degli arti, forme trasversali e longitudinali possono essere evidenziate:

- acheiria (mono/bilaterale)
- apodia (mono/bilaterale)
- focomelia
- sindrome TAR (trombocitopenia e assenza del radio) con mano torta radiale

- La maggior parte di anomalie dell'apparato scheletrico viene diagnosticata nel II o nel III trimestre

È importante ribadire il concetto che esistono dimostrati limiti all'ecografia eseguita nel I trimestre:

- Difficoltà di esaminare strutture anatomiche di piccole dimensioni.
- Impossibilità di indagare difetti o patologie a manifestazione tardiva (es. acondroplasia).
- Impossibilità di identificare patologie evolutive (difetti parziali del corpo calloso per lesioni clastiche, disordini di migrazione neuronale, tumori, ecc.).
- Necessità di controllare nel II trimestre anomalie che potrebbero avere un'incerta evolutività.

Dato il vasto numero di sindromi e malformazioni e per tutte le ragioni esposte all'inizio di questa monografia, di fatto conviene sempre sottolineare che non tutte le malformazioni diagnosticabili teoricamente, possono essere accertate, ma che ogni indagine ecografica deve essere sempre riferita al caso in questione e che non è infrequente porre una diagnosi a posteriori.

LINEE GUIDA PER GLI SCREENING ECOGRAFICI IN OSTETRICIA

ECOGRAFIA OSTETRICA NEL SECONDO TRIMESTRE

1. Finalità dell'esame ecografico nel secondo trimestre (periodo di età gestazionale compreso tra 14 settimane e 0 giorni e 26 settimane e 0 giorni).

- Determinazione del numero dei feti
- Datazione della gravidanza
- Valutazione dell'anatomia fetale

2. Indicazioni all'esame ecografico nel secondo trimestre

- Datazione della gravidanza, qualora non sia disponibile l'ecografia del primo trimestre.
- Identificazione delle gravidanze plurime, qualora non sia disponibile l'ecografia del primo trimestre.
- Perdite ematiche vaginali.
- Rischio specifico di malformazione fetale.
- Richiesta di diagnosi prenatale invasiva.
- Pazienti a basso rischio, in assenza di indicazione specifica.

3. Modalità di esecuzione dell'esame

A) Vanno ricercati i seguenti parametri:

- Numero dei feti.
- Presenza o assenza dell'attività cardiaca fetale.
- Valutazione dell'amnionicità e, se possibile, della corionicità, in

presenza di gravidanza plurima in cui non sia stato eseguito l'esame ecografico nel primo trimestre.

- Placenta: localizzazione.
- Liquido amniotico: valutazione della quantità, anche soggettiva.

B) Datazione della gravidanza: qualora non sia stato eseguito l'esame ecografico nel primo trimestre: prevede la misurazione del BPD, integrata con altri parametri biometrici (circonferenza cranica, diametro trasverso del cervelletto, lunghezza femorale). Va effettuata una ridatazione ecografica solo se vi è discrepanza tra età gestazionale anamnestica ed età gestazionale ecografica uguale o superiore a due settimane.

C) Valutazione dell'anatomia fetale: la morfologia fetale è un evento evolutivo, che non può essere colto in maniera omnicomprensiva con un unico esame ecografico: qualora l'esame sia finalizzato allo studio dell'anatomia fetale e al riconoscimento/esclusione di patologie malformative maggiori, **se ne consiglia l'esecuzione tra le 19 e le 21 settimane di età gestazionale**. A quest'epoca gestazionale la sensibilità media dell'ecografia è limitata, e varia in relazione all'apparato in esame (Tab.1). **Un rischio anamnestico o attuale richiede approfondimenti specifici e mirati.**

Vanno ricercate e/o misurate le seguenti strutture:

Estremo cefalico

- Misura del diametro biparietale (BPD) e della circonferenza cranica (CC).
- Misura dell'ampiezza del trigono ventricolare.
- Misura del diametro trasverso del cervelletto.
- Visualizzazione delle orbite.
- Visualizzazione del labbro superiore.

Colonna vertebrale

- Scansione longitudinale della colonna.

Torace

- Visualizzazione dei polmoni.
- Situs cardiaco.
- Scansione "quattro camere cardiache".
- Connessione ventricolo-arteriosa sinistra (efflusso sinistro).
- Connessione ventricolo-arteriosa destra (efflusso destro).

Addome

- Misura della circonferenza addominale (CA).
- Visualizzazione dello stomaco e profilo della parete addominale anteriore.
- Visualizzazione di reni e vescica.
- La presenza o assenza di uno dei due reni nella rispettiva loggia renale può non essere accertabile con sicurezza.

Arti

- Visualizzazione delle ossa lunghe dei quattro arti.
- Visualizzazione (esclusivamente in termini di presenza/assenza) delle estremità (mani e piedi), senza identificazione delle dita.
- Misura della lunghezza di un femore.

Liquido amniotico

- Valutazione della quantità, anche soggettiva.

Placenta

- Localizzazione.

	SNC%	G.E.%	Ur.%	Sch.%	Cardiov.%	Sensibilità media%
Bernaschek	68,3	46	73	53	30	50,0
Anderson	90	72	85	31	36	58,3
Chambers	92,1	24	88,4	25	18,4	50,9
Stoll	76,7	47,3	64,1	18,2	16,5	37,8
Grandjean	88,3	53,7	88,5	36,6	38,8 (*)	61,4
Queisser-Luft	68,6	42,3	24,1	//	5,9	30,3

Legenda:

SNC: Sistema nervoso centrale GE: Apparato Gastroenterico
 Ur: Apparato uropoietico Sch: Apparato scheletrico
 Cardiov: Apparato cardiovascolare (*) Sensibilità per le cardiopatie maggiori

N.B. La sensibilità riportata si riferisce alle malformazioni rilevate nel secondo e terzo trimestre in studi multicentrici.

Tabella 1: Sensibilità dello screening ecografico delle malformazioni fetali

D) In presenza di un reperto ecografico sospetto per malformazione è consigliato un approfondimento diagnostico.

E) Non è un obiettivo dell'ecografia del secondo trimestre lo screening delle anomalie cromosomiche mediante la ricerca dei marcatori ecografici di cromosomopatia. Qualora uno o più di questi marcatori fosse rilevato, è indicato un counselling appropriato.

F) Nel caso in cui l'esame ecografico sia effettuato per specifiche indicazioni al di fuori delle finalità di screening, le modalità di effettuazione e i rilievi ecografici saranno conformi alle indicazioni all'esame e mirati a dare una risposta al quesito clinico per il quale l'esame viene effettuato.

ECOGRAFIA OSTETRICA NEL TERZO TRIMESTRE

1. Finalità dell'esame ecografico nel terzo trimestre

- Valutazione della crescita fetale.
- Valutazione della quantità di liquido amniotico e dell'inserzione placentare.

2. Indicazioni all'esame ecografico nel terzo trimestre

- Rischio anamnestico o attuale di patologia della crescita fetale.
- Perdite ematiche vaginali.
- Sospette anomalie del liquido amniotico (polidramnios o oligodramnios) e di inserzione placentare.
- Sospette malformazioni o malformazioni già diagnosticate a carattere evolutivo.
- Gravidanza a basso rischio ed in assenza di indicazioni specifiche.
- Gravidanza a più di 41 settimane di età gestazionale (valutazione del liquido amniotico).

3. Modalità di esecuzione dell'esame

A) Vanno ricercati i seguenti parametri:

- Situazione
- Presentazione
- Attività cardiaca fetale

B) Valutazione della quantità di liquido amniotico e della localizzazione della placenta.

C) Biometria. Misurazione di:

- Diametro biparietale (BPD) e possibilmente circonferenza cranica (CC)
- Circonferenza addominale (AC)
- Lunghezza di un femore

D) Anatomia. Lo studio deve includere: ventricoli cerebrali, 4-camere cardiache, stomaco, reni e vescica.

E) Gravidanze plurime. L'esame deve essere effettuato, per ciascun feto, come sopra descritto.

F) Nel caso in cui l'esame ecografico venga effettuato per specifiche indicazioni al di fuori delle finalità di screening, le modalità di effettuazione e i rilievi ecografici saranno conformi alle indicazioni all'esame e mirati a dare una risposta al quesito clinico per il quale l'esame viene effettuato.

La sintesi di una parte delle linee guida della SIEOG nei tre trimestri di gravidanza rappresenta una linea di indirizzo su quelle che sono indicazioni, finalità e modalità di esecuzione di un esame di screening che si effettua sulle pazienti gravide, al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica e favorire un aggiornamento continuo degli operatori.

Per entrare completamente nel campo degli ultrasuoni, oramai non è più possibile escludere l'ecografia tridimensionale che ha rivoluzionato il vecchio concetto dell'immagine bidimensionale (2D).

Infatti, a partire dal cambio del millennio, la realizzazione di sonde volumetriche capaci di memorizzare, acquisire e *storizzare* il volume di interesse, effettuando fino a 25 immagini/sec, con previsione di multipli di questa cifra, ha implementato il concetto classico di ecografia bidimensionale ed introdotto il tridimensionale (3D) ed il quadridimensionale (4D) ovvero il 3D nella quarta dimensione (il tempo), generando un enorme interesse ed un nuovo grande impulso per la ricerca che oggi si sta già traducendo in conoscenza scientifica (Figura 8 e 9).

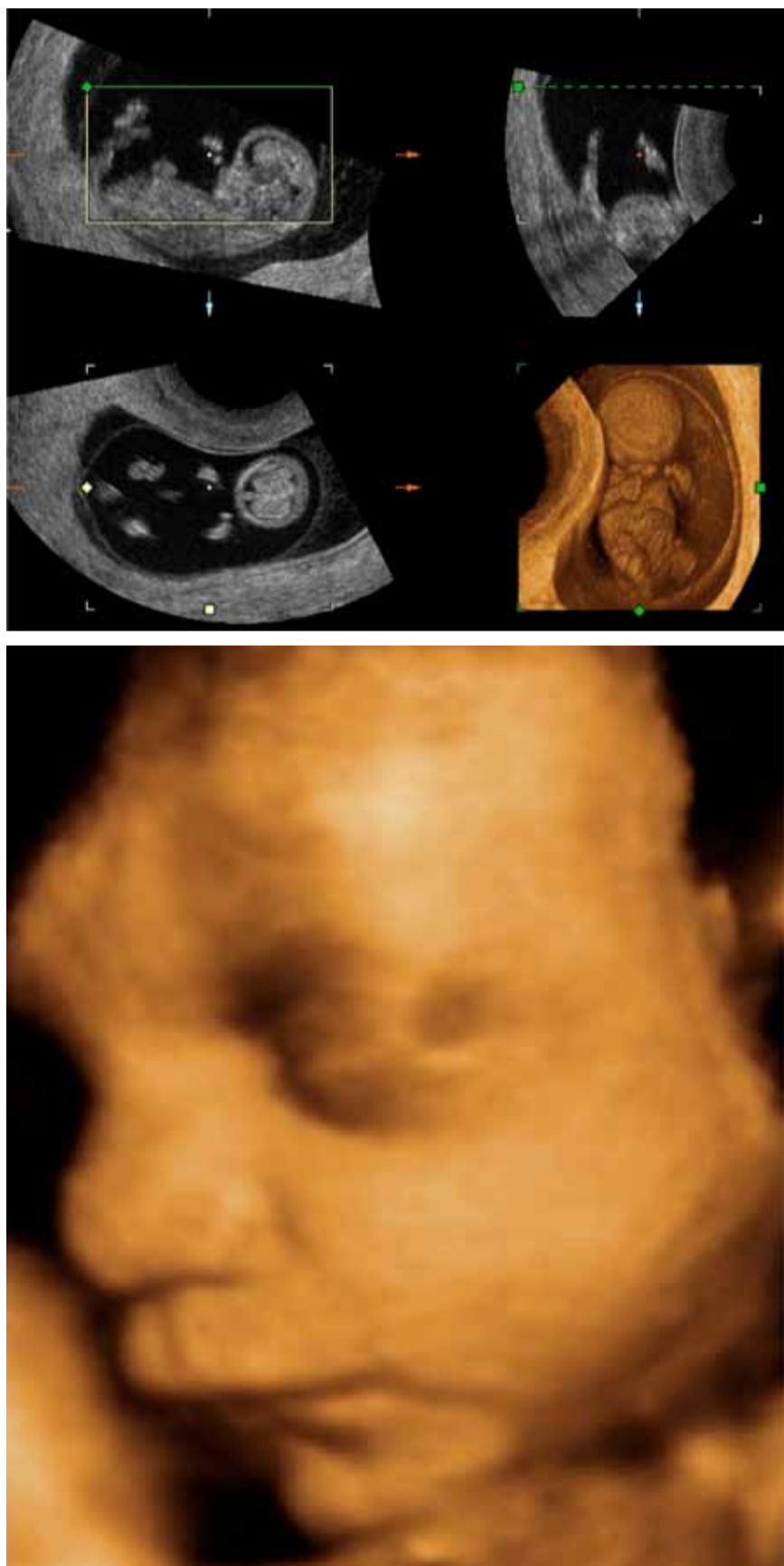


Figura 8 e 9: A sinistra immagine 3D con tecnica multiplanare a 10 settimane di gestazione (CRL 34mm), a destra volto fetale a 20 settimane

In questa prima decade del 2000 il 3-4D ha avuto una tale diffusione che non esiste più Ditta che si occupi di ultrasuoni e che non abbia introdotto il tridimensionale nella gamma di offerte: è facile prevedere che a breve (già oggi) chi si occupa di ecografia ostetrica non potrà prescindere dalla conoscenza dell'uso del tridimensionale.

L'acquisizione e la *storizzazione* di un volume sono oramai una vecchia novità, mentre rimane comunque eccitante avere la possibilità di studiare il volume acquisito sia in tempo reale che in un periodo successivo, offrendo questa opportunità ad altri operatori, (telemedicina), che possono effettuare un numero infinito di piani di sezione tutti perfettamente riproducibili. Inoltre, i numerosi sistemi di rappresentare i volumi acquisiti rendono questa tecnica molto simile alla tomografia assiale computerizzata (TAC) e alla risonanza magnetica nucleare (NMR): il volume immagazzinato può essere studiato con una vasta gamma di sistemi (tools), che si adattano al caso singolo e sono di aiuto per soddisfare le varie esigenze, i cui limiti sono dettati soltanto dalle richieste degli operatori e dalla fantasia degli ingegneri.

Come specificato, il grado di sofisticazione dei nostri apparecchi ad ultrasuoni consente di studiare il prodotto del concepimento, anche nei particolari, in modo così raffinato che spesso è possibile fare un confronto con i dati anatomici ed anatomo-patologici. Nel controllo della gravidanza nel primo trimestre è importante avere una conoscenza approfondita dello sviluppo embrio-fetale, precisando la differenza che esiste tra l'età mestruale e quella gestazionale. L'età mestruale si calcola dal primo giorno dell'ultimo periodo mestruale e non è particolarmente affidabile. Circa il 40% delle donne, in pratica una su due, ha problemi di ovulazione per vari motivi o non registrano correttamente la data. Inoltre, anche in donne con ovulazione fisiologica, il concepimento può avvenire tra il giorno 11 e 17 del ciclo mestruale. E' quindi essenziale per la gravidanza la datazione che viene effettuata correttamente per mezzo di ultrasuoni durante il primo trimestre, mentre l'età gestazionale è calcolata dal concepimento, in media 14 giorni in meno rispetto all'età mestruale utilizzata dagli embriologi. A livello internazionale gli ostetrici parlano di età gestazionale, quando in realtà si tratta di età mestruale. Un buon compromesso è l'età ecografica, termine che si riferisce allo sviluppo embrio fetale calcolato con gli ultrasuoni. Quando si vuole indicare il periodo reale della vita embrio-fetale di solito questo viene specificato. Al fine di comprendere meglio le immagini a ultrasuoni, in particolare per la diagnosi precoce delle strutture anatomiche e la morfologia embrio-fetale, è utile fare riferimento all'embriologia. Nella pratica professionale è importante essere sempre chiari sui termini utilizzati.

IDROCEFALIA

L'idrocefalia è caratterizzata da un eccesso di liquido cerebrospinale (CSF) nella cavità ventricolare e/o negli spazi subaracnoidei, con o senza l'aumento delle dimensioni della volta cranica. L'idrocefalo è quindi un ventricolomegalia causata da un aumento della pressione del fluido spinale cerebrale su base ostruttiva o non ostruttiva, con uno squilibrio tra produzione e riassorbimento. Più comunemente l'idrocefalia è causata dalla riduzione della clearance del CSF (idrocefalo ostruttivo), risultante dai blocchi sia all'interno del sistema ventricolare (idrocefali non comunicanti) o al di fuori dei ventricoli, nel sito di riassorbimento del CSF (idrocefali comunicanti).

IDROCEFALIA OSTRUTTIVA

- Idrocefali non comunicanti nei feti e nei neonati sono più comunemente visti in combinazione con stenosi duttali. In utero l'ostruzione in genere si verifica nel secondo trimestre, quando l'acquedotto si allunga e si restringe con la crescita del cervello. La stenosi duttale può verificarsi come conseguenza d'infezioni intra-uterine, emorragie, tumori.

In circa il 5% dei pazienti, l'idrocefalo per stenosi duttale è espressione X-linked. Alcune lesioni o malformazioni della fossa cranica posteriore sono notoriamente associate ad idrocefalo: malformazione di Arnold-Chiari, complesso di Dandy-Walker e tumori.

- L'idrocefalia comunicante consegue più comunemente ad una emorragia subaracnoidea o ad infezioni, bloccando il riassorbimento del fluido a livello delle granulazioni aracnoidee.

IDROCEFALIA NON OSTRUTTIVA

Questa patologia è il risultato di un aumento della produzione dovuta a un papilloma del plesso coroideo o a un aneurisma di Galeo, con un aumento della pressione venosa. Recenti studi basati su osservazioni della dinamica del liquido cefalorachidiano (CSF) hanno proposto un modello alternativo per la circolazione e l'assorbimento di quest'ultimo, proponendo un assorbimento a livello dei plessi coroidei attraverso i capillari cerebrali. Con questo modello potrebbe essere presa in considerazione una patogenesi emodinamica. Forme meno comuni possono essere diagnosticate per atrofia del tessuto corticale legata a un "fenomeno" ex vacuo (senza aumento della pressione liquorale) secondario a fenomeni plastici di tipo vascolare (porencefalia), o lesioni infettive (ventricolite, leucomalacia, calcificazioni).

Le malformazioni del cervello e i disturbi migrazionali possono essere associati a ventricolomegalia secondaria alla diminuzione della massa cerebrale (lissencefalia), anomalie della linea mediana,

come agenesia del corpo calloso, e talvolta anomalie cromosomiche. L'idrocefalia fetale si verifica in un caso su 2.000 gravidanze; la frequenza è anche indicata come 0,81 casi per 1000 nati vivi. Negli studi effettuati dal 1980, si è convenuto che l'incidenza d'idrocefalo congenito e infantile (20 settimane di età gestazionale-1 anno) è 0,12-2,5 per 1000 casi di nati morti e vivi. L'espansione ventricolare può essere valutata sulla base del diametro degli atri ventricolari: questo valore viene misurato come la distanza tra la parete mediale e la parete laterale del ventricolo stesso all'altezza della porzione più voluminosa del globo ventricolare nella sua porzione posteriore (con i kalipers posizionati interno-interno); il diametro "atriale" viene considerato normale con un valore inferiore a 10 mm. La ventricolomegalia è definita borderline o lieve con una larghezza atriale compresa tra 10 e 12 mm; moderata con un valore compreso tra 13 e 15 mm, grave con una larghezza atriale maggiore di 15 mm.; sulla base del periodo di comparsa, in precoce e tardiva, in simmetrica e asimmetrica; transitoria, non progressiva e ingravescente, isolata o associata ad altre malformazioni. Un altro metodo per la valutazione delle dimensioni del corno posteriore è la distanza tra il globo e la parete mediale, che viene definita normale se inferiore a 3mm, anche se abitualmente è addossata alla parte mediale stessa (Figura 10).

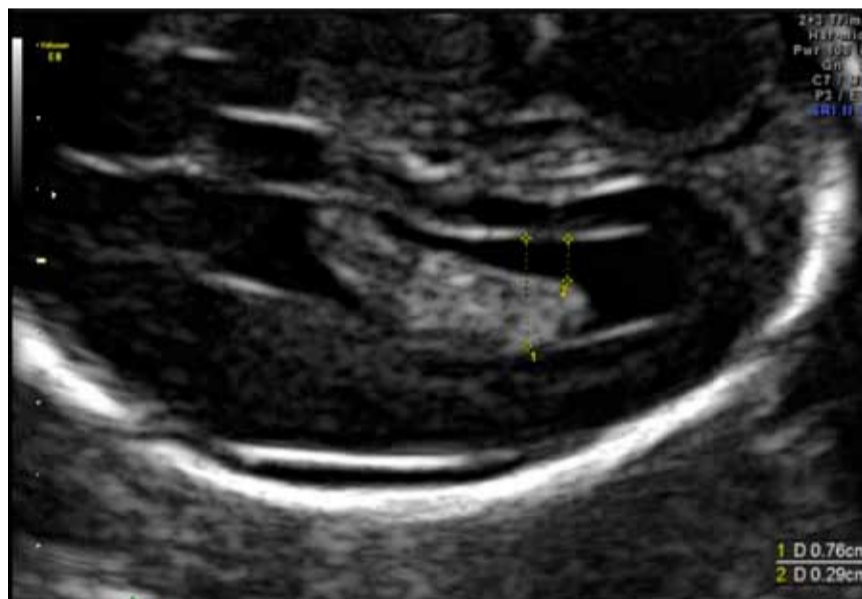


Figura 10: 1) misurazione del diametro atriale, 2) misurazione della distanza tra la parete mediale del globo ventricolare e la parete mediale del ventricolo

Nei casi d'idrocefalo diagnosticati in utero, riconosciamo malformazioni associate del SNC e di altri sistemi con una percentuale tra il 39% e l'84%. Le anomalie cromosomiche variano dal 3% dei casi isolati di ventricolomegalia al 36% dei casi con malformazioni associate. L'idrocefalo congenito può essere classificato in "non syndromic forms" e "syndromic forms" (Tab. 2 e 3).

La diagnosi prenatale non è solo basata sull'aumentato parametro biometrico della volta cranica: infatti questo può presentarsi normale in feti con idrocefalia o ridotto prima della 24[°] settimana, quando si associa alla malformazione di Chiari e ad alcune forme di lissencefalia. La diagnosi prenatale di ventricolomegalia può essere fatta con una combinazione di valutazioni quantitative e qualitative. Quantitativamente i vari componenti del sistema ventricolare possono essere misurati e utilizzati per definire la ventricolomegalia. Nomogrammi dei ventricoli laterali fetali sono stati

ottenuti grazie ad un approccio transaddominale e transvaginale (TVS).

1. As a part of neural tube defect
2. Isolated hydrocephalus
a. Congenital aqueductal stenosis
b. X-linked hydrocephalus (L 1 spectrum)
c. Autosomal recessive
3. As a part of CNS malformation
a. Arnold-Chiari malformation
b. Dandy-Walker malformation
c. Holoprosencephaly
d. Hydranencephaly
e. Vein of Galen malformation
f. Midline hyperplasia with malformation of the fornical system
g. Congenital Cyst
h. Other midline abnormalities
4. Congenital communicating hydrocephalus (hemorrhage)

Tabella 2: Forme non sindromiche di idrocefalia congenita. Adattata da Schrandt-Stumpel and Fryn. (1998). *Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling*; Eur. J. Pediatr., 157: 355-362.

1. Cytogenetic abnormalities
a. Trisomy 13
b. Trisomy 18
c. Trisomy 9 and 9p (mosaic)
d. Triploidy
e. Others
2. Mendelian conditions
a. Walker-Warburg syndrome
b. Hydroletharus syndrome
c. Meckel syndrome
d. Smith-Lemli-Opitz syndrome
e. Hunter-Hurler syndrome
f. Fanconi anemia (VACTERL with hydrocephalus)
g. Some craniosynostoses syndromes
- Crouzon syndrome
- Apert syndrome
3. Associations and disruptions
a. Oculoauriculovertebral spectrum
b. Hydranencephaly
c. Porencephaly
d. VACTERL association

Tabella 3: Forme sindromiche di idrocefalia congenita. Adattata da Schrandt-Stumpel and Fryns (1998). *Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling*. Eur. J. Pediatr., 157: 355-362.

Una delle applicazioni principali di questi nomogrammi è la diagnosi precoce d'idrocefalo. Attualmente, con un approccio transaddominale, si

è preferito utilizzare il diametro assiale piuttosto che il diametro trasversale dell'atrio ventricolare nella valutazione della dimensione ventricolare. Questo metodo, come già specificato, è stato provato essere molto affidabile nella pratica clinica. In primo luogo, il diametro dell'atrio ventricolare rimane stabile per tutto il secondo e terzo trimestre; in secondo luogo, la presenza del glomo del plesso è un punto di riferimento ben visibile; in terzo luogo, le pareti dell'atrio del ventricolo sono relativamente perpendicolari alla direzione del fascio, quindi le pareti tendono a riflettere specularmente quest'ultimo, ottenendosi così una buona misurazione.

L'atrio ventricolare normale ha un diametro medio di 6.4 mm e una deviazione standard (SD) di 1,2 mm. Pertanto, secondo gli studi attuali e precedenti, il cutoff superiore della larghezza dell'atrio dovrebbe essere di 10 mm. Questo cutoff rappresenta un intervallo di circa 3 SD al di sopra della media, corrispondente ad un intervallo di 99,74% di confidenza. L'atrio ventricolare è misurato su un vero e proprio piano assiale-trasversale in tutta la parte posteriore del glomo del plesso coroideo. La misura è ottenuta perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo, e i cursori sono posti alla giunzione della parete ventricolare con il lume ventricolare, escludendo la parete ventricolare (interno-interno). È importante ricordare che gli artefatti di riverbero di solito limitano la visualizzazione dell'emisfero e del ventricolo laterale più vicino al trasduttore. In un caso di sospetta asimmetria ventricolare e/o dilatazione ventricolare, è necessario visualizzare il ventricolo prossimale al trasduttore, direzionando il fascio attraverso la fontanella anterolaterale, o meglio, utilizzando una sonda ecografica transvaginale. Una valutazione qualitativa per la diagnosi di ventricolomegalia è possibile e il marcatore della parete laterale del ventricolo è di nuovo il glomo del plesso coroideo.

All'inizio della gravidanza il plesso coroideo riempie quasi completamente il corpo del ventricolo laterale, ma con il progresso della gestazione, sia il ventricolo laterale che la corioide diminuiscono.

Un corpo laterale del ventricolo con un "hang down choroid plexus" è suggestivo di una ventricolomegalia. L'intersezione dell'asse longitudinale della struttura della linea mediana con l'asse lungo del plesso coroideo forma l'angolo corioide, che ha una media di 14 gradi (un intervallo di 6-22 gradi) (Figura 11).

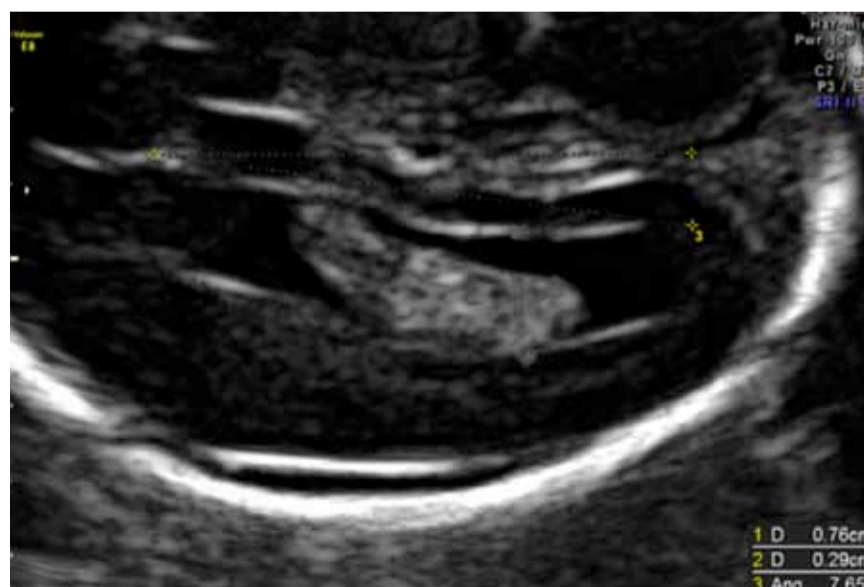


Figura 11: angolo corioideo normale 7,65°

Se l'angolo coroideo è maggiore di 29 gradi, ciò indica una ventricolomegalia. Il grado dell'angolo dipende dalla gravità dell'allargamento ventricolare. Questo plesso coroideo "hang down" (penzolini) di solito è preso con la sua porzione posteriore libera indicando il pavimento sotto l'influenza della gravità. Uno spazio di 3 mm, o superiore, tra la parete mediale del ventricolare e il margine mediale del plesso coroideo, può essere utilizzato per valutare la ventricolomegalia. Questo è un dato importante ed è associato a un aumentato rischio di un esito anomalo anche nella sottopopolazione di feti con ventricoli di dimensioni normali. Anche se l'esito sarà normale nella maggior parte di tali feti (80%), l'identificazione di un ampio spazio di separazione tra il plesso e il ventricolo rimanda a un esame minuzioso dell'anatomia fetale. L'ecografia transvaginale, eseguibile quando la presentazione è cefalica, permette una visualizzazione più accurata delle strutture intracraniche ed è possibile ovviare ad alcuni inconvenienti della via transaddominale come gli artefatti dovuti al riverbero anatomico, l'obesità materna e le cicatrici addominali. L'ecografia transvaginale non solo ha un posto nella diagnosi della dilatazione ventricolare, ma può anche aiutare nella diagnosi di asimmetria ventricolare, ventricolomegalia borderline, infezioni fetali che interessano il sistema nervoso centrale ed emorragia intracranica. Utilizzando la TVS sono stati sviluppati nomogrammi accurati dei ventricoli laterali fetali per la diagnosi precoce d'idrocefalo.

L'ecografia transvaginale del cervello fetale genera le immagini di entrambi gli emisferi con una buona risoluzione, sufficiente per consentire diverse misure, precise e riproducibili. Scansioni con sonda transaddominale di solito consentono di ottenere foto della testa fetale sul piano assiale, se il feto è in una presentazione di vertice, la sonda transvaginale consente sezioni sagittali e coronali. I piani e le sezioni ottenute con l'approccio transvaginale sono simili a quelli ottenuti con l'esame ecografico transfontanellare del cervello. La gestione prenatale dei feti con idrocefalo è diversa in relazione al momento della diagnosi, prima o dopo la vitalità del feto, se la ventricolomegalia è transitoria, moderata, grave, isolata o associata ad altre malformazioni. In presenza di ventricolomegalia è raccomandato eseguire un cariotipo fetale, una ricerca accurata di altre anomalie del SNC, l'eventuale ricerca di markers sierici di infezione sia materna che fetale ed un attento monitoraggio prenatale volto ad evidenziare i segni di una possibile progressione. È indicata la consulenza genetica, genitoriale, neonatologica e neurochirurgica. Fattori determinanti la prognosi per i feti con idrocefalia comprendono la presenza di anomalie genetiche associate, di altre anomalie strutturali e il grado di dilatazione ventricolare. In una rassegna di 692 casi di idrocefalo, i casi isolati costituivano solo il 15%, mentre le anomalie cromosomiche sono presenti nel 4,5%, le anomalie del SNC nel 49%, e anomalie non del SNC nel 35%. La prognosi per i feti con ventricolomegalia non è favorevole.

Anche i feti con diagnosi di ventricolomegalia isolata, hanno un tasso di mortalità del 30%; il 59% dei sopravvissuti svilupperà un quoziente intellettivo normale durante il follow-up.

FORME NON SINDROMICHE D'IDROCEFALIA CONGENITA

L'idrocefalia può essere parte di un difetto del tubo neurale. La ventricolomegalia è vista nel 61% dei casi affetti da spina bifida. Vi è, tuttavia, una variazione nella prevalenza, secondo l'età gestazionale al momento della valutazione ecografica. Per i feti rilevati inferiori a 24 settimane, la prevalenza è del 44%, salendo al 94% dopo 24 settimane.

Stenosi dell'acquedotto di Silvio

La stenosi dell'acquedotto è una forma d'idrocefalia ostruttiva rilevata con una frequenza dal 17% al 43% delle ventricolomegalie diagnosticate in utero. Negli idrocefali non comunicanti il 70% della patologia ostruttiva è dimostrata a livello dell'acquedotto di Silvio. Nella maggior parte dei casi l'anomalia è legata a un'eredità poligenica, con un rischio di ricorrenza del 2%-5%. La stenosi dell'acquedotto di Silvio ha cause congenite e acquisite. Le forme congenite possono essere determinate con modalità autosomica o X-linked. L'idrocefalo X-linked comprende circa il 2%-5% dei neonati con idrocefalo non sindromico. Questa condizione è prodotta da mutazioni nel gene L1-CAM, localizzato nel braccio lungo del cromosoma X (Xq28). Le mutazioni nel gene che codifica per la molecola di adesione (neurale) delle cellule ("L1CAM": L1 Cell Adhesion Molecule) sono responsabili di sindromi cliniche X-linked con diverse sovrapposizioni, tra cui la sindrome idrocefalo-MASA ("Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait, Adducted thumb"- (OMIM 303350), l'idrocefalo X-linked da stenosi dell'acquedotto di Silvio (XLH, HSAS (codice OMIM 307000), la paraplegia spastica complicata X-linked (SP 1), la sindrome pollice addotto- ritardo mentale (MR-CT), e alcune forme di agenesia X-linked del corpus calloso (ACC- codice OMIM 304100).¹

L'esame ecografico è in grado di rilevare lo spettro L1 con idrocefalo nel secondo trimestre, ma l'affidabilità non è ottimale; pertanto i genitori devono essere informati che si può sviluppare una ventricolomegalia alla fine della gestazione. Circa il 50% dei neonati affetti hanno un "thumb adducted"; la stenosi acqueduttale non è una caratteristica costante in questa condizione e l'agenesia/disgenesia del corpo calloso possono essere o no concomitanti. In sindromi rare il caso non può essere diagnosticato in fase prenatale, ma in gravidanze successive si può beneficiare della diagnosi precoce. La rilevazione di ventricolomegalia, la presenza di "thumb adducted" e disgenesia del corpo calloso consente la diagnosi prenatale di un idrocefalo X-linked.

Questo approccio basato su la morfologia diventa possibile tra le settimane 15-22. Prima di questa età gestazionale, la diagnosi deve basarsi su un test di biologia molecolare. La variabilità clinica varia, dalla mortalità in utero alla sopravvivenza fino alla prima infanzia, con ritardo mentale, paraplegia spastica e "thumb adducted".

¹ Studi di Fryns e coll.(1991), Kaepernick e coll.(1994), Ruiz e coll. (1995) hanno dimostrato che i tre fenotipi osservati in tre generazioni di uno stesso ceppo familiare (sindrome MASA, idrocefalo X-linked da stenosi dell'acquedotto di Silvio, paraplegia spastica e pollice addotto) mostrano mutazioni a carico dello stesso gene L1CAM. Essi sarebbero pertanto da interpretare come espressioni variabili della stessa mutazione.

Anche una varietà di lesioni intracraniche acquisite possono ostruire le vie di CSF e in particolare l'acquedotto di Silvio causando ventricolomegalia. Infezioni coinvolte nella determinazione della ventricolomegalia comprendono il citomegalovirus, la toxoplasmosi, la parotite, il myxovirus parainfluenzale.

Oltre i fattori infettivi, le forme acquisite possono essere determinate da agenti teratogeni, dalla compressione estrinseca di masse adiacenti come cisti, tumori e aneurismi della vena di Galeno. Nelle forme acquisite in seguito a processi infettivi, il risultato è rappresentato da una stenosi gliosa dell'acquedotto. Ci sono tre tipi anatomici di malformazioni duttali congenite che caratterizzano questa patologia: il primo tipo è la stenosi vera, nella quale l'acquedotto è armoniosamente ridotto, con un rivestimento normale ependimale, senza gliosi (molti casi di stenosi dell'acquedotto genetici sono di questo tipo). Il secondo tipo è quello in cui il canale normale è sostituito da due canali distinti, uno dorsale, connesso con il ventricolo terzo e quarto, e un cieco ventrale (si associa ad altre malformazioni: malformazione di Chiari, anomalie cerebellari, oloprosencefalia, agenesia del corpo calloso). Il terzo tipo è caratterizzato da un setto gliale che ostruisce il lume, occasionalmente perforato (si associa ad altre malformazioni: siringomielia, amartomi, aneurismi arteriosi). L'ostruzione al passaggio liquorale attraverso l'acquedotto di Silvio crea una dilatazione del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali.

IDROCEFALIA CONGENITA COMUNICANTE

L'idrocefalo caratterizzato da una dilatazione del ventricolo e degli spazi sub aracnoidei, a causa di un'ostruzione al passaggio del liquor, è presente nel 38% dei casi; può essere associato ad anomalie congenite: malformazione di Chiari, encefalocele, lissencefalia, e assenza congenita di granulazioni aracnoidee. Esso può essere determinato da lesioni acquisite: infezioni ed emorragie (subaracnoidea), oblitterazione del seno sagittale superiore. Può essere una conseguenza di masse tumorali ed ipersecrezione di CSF (papilloma del plesso coroideo). L'idrocefalo comunicante può essere visto come una dilatazione ventricolare simile a quella presente nella stenosi dell'acquedotto, ma è più tipica la dilatazione tetraventricolare con dilatazione degli spazi subaracnoidei.

FORME SINDROMICHE DI IDROCEFALIA CONGENITA

La ventricolomegalia può essere parte di molte condizioni diverse: anomalie citogenetiche e sindromi. Questi feti possono presentare anomalie congenite multiple e dismorfismi: ciò indica la necessità di ulteriori analisi citogenetiche e/o analisi del DNA. La trisomia 13, 18, 9, la 9P- e la triploidia sono le più frequenti anomalie citogenetiche riscontrate.

La sindrome di Walker-Warburg e la sindrome Hydrolethalus sono condizioni letali a trasmissione autosomica recessiva.

La sindrome di Walker-Warburg (OMIM 236670) è un neurodisplasia diffusa, per la prima volta diagnosticata da Crowe et al. nel 1986. Essa è caratterizzata da coinvolgimento dei muscoli, occhio e cervello (idrocefalo, agiria, lissencefalia, displasia retinica, microftamia). Gli encefaloceli si verificano in circa il 50% dei pazienti.

La sindrome Hydrolethalus (OMIM 236680) è una rara malattia autosomica recessiva (prevalenza di 1:20.000) determinata da mutazione del gene HYL1 localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11 (11q24.2). Tale sindrome è stata scoperta in una popolazione finlandese nel corso di ricerche sulla sindrome di Meckel, anch'essa frequente in questa popolazione. Le lesioni caratteristiche a carico del SNC sono rappresentate da idrocefalo grave, con ventricoli aperti nello spazio subaracnoideo, ipoplasia cerebrale, anomalie della linea mediana e del setto pellucido (agenesia del corpo calloso); può essere presente un cefalocele occipitale ed una caratteristica conformazione del forame magno ("key-hole shaped"), mandibola piccola e naso malformato, labio-palatoschisi. Caratteristica è la polidattilia postassiale alle mani e preassiale ai piedi (l'alluce duplice è altamente caratteristico, quasi esclusivo, di questa condizione morbosa). Segnalati anche piede torto e difetti cardiovascolari (difetti del setto atriale; atrio unico). Come ha segnalato lo studio di Salonen e coll. (1981) condotto su 28 neonati di 18 famiglie, l'esito abituale della gravidanza è la nascita di feto morto con polidramnios o morte in epoca neonatale.

La diagnosi prenatale della sindrome hydrolethalus è possibile: le diagnosi più precoci sono state riferite all'11° e 12° settimana di gravidanza.

Nell'associazione VACTERL ("Vertebral anomalies, Anal atresia, Congenital cardiac disease, Tracheoesophageal fistula, Renal anomalies, Limb defects-radial aplasia) (OMIM 276950), un sottogruppo è stato riconosciuto associato ad idrocefalo. La trasmissione ereditaria è di tipo autosomico recessivo o X-Linked. Il gene responsabile (PTEN) è localizzato in 10q23.31.

INSULTI ISCHEMICI CEREBRALI LESIONI ENCEFALICHE FOCALI E DIFFUSE

Un ampio spettro di condizioni patologiche, materne, placentari e fetali, che causano disfunzione circolatoria, può portare a diversi tipi di lesioni, a seconda del meccanismo causale, a seconda del tempo di insorgenza e di rilevazione, della gravità e la durata della lesione intrauterina durante la gestazione. La frequenza di tali lesioni cerebrali nel feto non è nota. Molte condizioni patologiche durante la gestazione possono compromettere la circolazione materno-fetale e causare lesioni ischemiche o emorragiche nel cervello fetale, anche se nella maggior parte dei casi riportati, nessuna causa principale è stata trovata. (Tabella 4)

· Maternal conditions
· Systemic disorders (anemia, coagulopathy, cardiovascular collapse, anaphylactic reaction)
· Pre-eclampsia
· Epileptic seizures
· Trauma
· Pancreatitis
· Cocaine
· Fetal conditions
· Coagulopathy (factor V or X deficiency, maternal warfarin therapy, autoimmune thrombocytopenia, alloimmune thrombocytopenia)
· Umbilical cord accident
· Death of one monozygotic twin
· Infection
· Materno-fetal conditions
· Placenta praevia
· Abruptio placentae
· Intrauterine growth retardation
· Polyhydramnios
· Iatrogenic conditions
· Amniocentesis, fetal blood sampling

Tabella 4: Condizioni materno-fetali con aumentato rischio per patologie dell'apparato circolatorio e per danno al cervello fetale. Adattata da de Laveaucoupet J., Audibert F, Guys F. et al (2001). *Fetal magnetic resonance imaging (MRI) of ischemic brain injury. Prenat Diagn, 21: 729-736.*

Il meccanismo patologico delle lesioni può essere di origine infettiva o vascolare. La porencefalia, l'encefalomalacia multicistica e l'idroanencefalia sono i principali tipi di lesioni. Il tessuto cerebrale danneggiato viene distrutto e poi riassorbito nel secondo trimestre, con la conseguente formazione di cavità rilevabili ecograficamente. L'incidenza della porencefalia è di 1 ogni 9.000 nati. Il termine porencefalia comprende ogni tipo di lesione con cavità piena di liquido nel contesto del parenchima che in genere comunica ("poroso") con i ventricoli, con lo spazio subaracnoideo, o con entrambi. L'idrocefalo può non essere presente.

La porencefalia o schizencefalia vera si riferisce a una malformazione caratterizzata da una fissurazione a tutto spessore dell'emisfero cerebrale, i cui bordi sono fatti di sostanza polimicrogirica, a causa di un difetto di migrazione neuroblastica. La schizencefalia è spesso bilaterale e simmetrica, mentre nella porencefalia la lesione è più frequentemente unilaterale.

Nella porencefalia il ritrovamento di ventricolomegalia asimmetrica è frequente; la dimostrazione di lesioni cavarie, come conseguenza della mancanza di tessuto cerebrale, si ottiene facilmente con vedute assiali e coronali. Anche se la schizencefalia presenta lesioni cavarie soprattutto bilaterali con un contenuto cistico che è esteso dalla volta cranica (spazi subaracnoidei) al sistema ventricolare, la diagnosi differenziale tra porencefalia e schizencefalia in

utero non è sempre facile. La RM fetale è in grado di dimostrare risultati supplementari, rappresentando un utile ausilio diagnostico che potrebbe modificare la consulenza ed assistenza ai pazienti.

L'encefalolisi della porencefalia è probabilmente il risultato finale di un'emorragia cerebrale intraparenchimale: la RM è stata utilizzata per dimostrare tale condizione mostrando alterazioni del segnale caratteristico della metaemoglobina. La prognosi di porencefalia è infausta mentre alcune patologie come le cisti aracnoidee interemisferiche e le cisti porencefaliche non producono un effetto massa.

La "Multicystic Encephalomalacia" è legata ad un insulto diffuso del cervello nell'ultimo trimestre, con ampie porzioni di tessuto corticale sostituito da lesioni cistiche bilaterali e multiple. Queste patologie clastiche sono caratterizzate dalla presenza di una cavità più o meno ampia e non comunicante, frequentemente localizzata nei distretti dell'arteria cerebrale media ed anteriore. La prognosi per le funzioni cerebrali e la funzione vitale è molto grave e la morte avviene in tutto il periodo neonatale.

L'idroanencefalia è la forma più grave di distruzione bilaterale della corteccia cerebrale; essa è una rara e isolata anomalia che si verifica nell'1,0 per 10.000-18.000 nati.



Figura 12: Anencefalia

L'eziologia è eterogenea; l'ipotesi più accreditata è quella vascolare: un'occlusione bilaterale delle arterie carotidi in utero con conservazione di flusso nelle arterie cerebrali posteriori e le arterie vertebrali-basilari. Un'altra ipotesi etiopatogenetica è legata a eventi ipossico-ischemici ed

emorragici intraventricolari. Anche le infezioni intrauterine, in particolare la toxoplasmosi e le infezioni virali (enterovirus, adenovirus, parvovirus, citomegalovirus, herpes simplex, Epstein-Barr, virus sinciziale) possono essere implicate nella patogenesi dell'idroanencefalia (Figura 12).

In gravidanze gemellari monocoriali, la morte di un gemello può causare un cambio vascolare per il gemello in vita attraverso la circolazione placentare, portando a idroanencefalia. L'idroanencefalia fetale è caratterizzata da una completa o quasi completa assenza di corteccia cerebrale: il tessuto cerebrale normale è sostituito da fluido ed è ricoperto da leptomeninge e dura. La diagnosi prenatale di questa condizione è segnalata nei primi mesi di gravidanza. La diagnosi si basa sull'evidenza della volta cranica e falce encefalica: questa può essere deviata, assente in parte o del tutto, solo nelle fasi avanzate d'idroanencefalia. Durante il processo distruttivo possono essere viste masse insolite di emorragia e dei tessuti molli. Le caratteristiche ecografiche del contenuto intracranico di fluido varia in relazione all'eziologia (danno vascolare) e alla fase evolutiva della idroanencefalia. Le forme d'idroanencefalia documentate con l'ecografia mostrano un aspetto evolutivo nella prima fase d'insulto vascolare e la presenza di materiale omogeneo iperecogeno che occupa tutta la regione sopratentoriale, ma non mostrano strutture corticali, né ventricoli laterali. Nella seconda fase, il materiale che occupa la regione sopratentoriale diventa ipoecogeno con una buona visualizzazione di falce e struttura talamica. L'ultima fase è caratterizzata da un fluido totalmente anecogeno, che circonda il mesencefalo e il talamo con totale o parziale conservazione della falce, assenza di tessuto corticale e allargamento del cranio. Il cervelletto, mesencefalo, talamo, gangli basali, plesso coroideo e porzioni dei lobi occipitali sono conservati perché sono tutti alimentati dal circolo posteriore. La testa è più spesso normale o aumentata di volume poiché il plesso coroideo continua a produrre liquido cerebro-spinale che non è adeguatamente assorbito. Un aumento della pressione può espandere la testa e portare alla rottura della falce cerebrale.

Spesso è presente ploidramnios anche se è stato descritto un caso oligo-anidramnios per l'associazione con agenesia renale. La diagnosi differenziale deve essere fatta con l'oloprosencefalia e le forme estreme d'idrocefalo.

Nella oloprosencefalia la falce encefalica può essere presente, anche se incompleta; è presente una corteccia cerebrale sottile, prevalentemente localizzata nei lobi frontale, associata alla presenza di anomalie cranio-facciali tipiche. L'idrocefalo grave può essere differenziato dall'idroanencefalia evidenziando la presenza di tessuto cerebrale anche se sottile; può essere tuttavia difficile l'identificazione prenatale. Nei casi di stenosi dell'acquedotto può anche essere identificata una dilatazione del terzo ventricolo. La diagnosi prenatale d'idroanencefalia può essere confermata anche con la RM fetale.

Una forma particolare di idranencefalia fu descritta per la prima volta da Fowler e colleghi nel 1972, dimostrando che l'idrocefalo-

idroanencefalia era associata ad una specifica vasculopatia proliferativa del tessuto cerebrale. Questa rara condizione è nota anche come "vasculopatia proliferativa e idroanencefalia-idrocefalo" (PVHH). La caratteristica della patologia è una vasculopatia proliferativa in tutto il sistema nervoso centrale con lesioni ischemiche e progressiva distruzione del parenchima. L'eziopatogenesi è incerta,² anche se può essere ipotizzato un disturbo neuro-ectodermico; i risultati clinici e morfologici suggeriscono un ruolo primario della vasculopatia glomeruloide al momento dell'invasione vascolare del mantello cerebrale durante il primo trimestre. Studi istopatologici del cervello e del midollo allungato hanno rivelato una vasculopatia proliferativa con inclusioni intracitoplasmatiche e micro calcificazioni ed inclusioni intracitoplasmatiche nel muscolo volontario.

Gli studi di numerose famiglie suggeriscono una trasmissione autosomica recessiva, in contrapposizione a quanto avviene nelle idroanencefalie sporadiche, dalle quali la PVHH può essere differenziata attraverso un esame microscopico. L'ecografia rivela l'idroanencefalia, l'artrogriposi, il pterigio, una sequenza di acinesia e ploidramnios.

Alcuni casi familiari di sindromi congenite idroanencefalia-idrocefalia con vasculopatia proliferativa possono essere attribuiti ad alterazioni nella catena respiratoria mitocondriale. In realtà, il feto nelle aree peri- e intraventricolari del cervello, può essere attendibilmente studiato durante il secondo e terzo trimestre attraverso un'ecografia transvaginale standardizzata. In feti con una crescita normale, ecodensità transitorie in tutto il corno frontale spesso si incontrano tra la 26 e 28 settimana di età gestazionale. Questo fenomeno fisiologico è probabilmente causato da cellule di migrazione dalla matrice germinale verso la corteccia. Nel cervello immaturo neonatale, le aree peri- e intraventricolari sono inclini a ischemia e a danni emorragici. La leucomalacia periventricolare (PVL) è una forma di danno cerebrale ipossico-ischemico limitato alla zona periventricolare. Essa è caratterizzata da necrosi focale delle fibre della sostanza bianca adiacente ai ventricoli laterali, ed è visualizzata nell'ecografia come maggiore ecogenicità della zona periventricolare. Queste ecodensità possono persistere senza evolvere in cisti, o possono evolvere in lesioni cistiche dopo un periodo di due o più settimane.

L'insorgenza prenatale d'ischemia e/o lesioni emorragiche mostra ampie variazioni nei nati pretermine: da 1,8% al 10,3%. In recenti studi post-mortem di neonati molto prematuri, il 57% aveva un danno cerebrale, considerato ad esordio prenatale nel 31%. Un'elevata percentuale di necrosi prenatale della materia bianca cerebrale è stata identificata in gemelli e trigemini (13,8%). Una situazione ad alto rischio è la sindrome di trasfusione del gemello-gemello con conseguente morte in utero di un gemello. L'incidenza di necrosi prenatale della materia bianca cerebrale è maggiore nei monocoriali rispetto ai neonati bicoriali (30% vs 3,3%).

² Recenti ricerche valorizzano il ruolo del gene FLVCR situato nel locus 14q24.3; la trasmissione di questa patologia, letale prima della nascita, è di tipo autosomica recessiva (OMIM 225790).

La classificazione della leucomalacia periventricolare (PVL) è stabilita dal metodo di de Vries et al.

Grade I PVL for the degree of echogenicity, as follows:

- Grade I A: moderately increased echogenicity, the periventricular white matter being as bright or almost as bright as the choroid plexus
- Grade I B: seriously increased echogenicity, the periventricular white matter being brighter than the choroids plexus
- Grade II: transient periventricular densities evolving into small, localized frontoparietal cysts
- Grade III: periventricular densities evolving into extensive periventricular cystic lesions
- Grade IV: densities extending into deep white matter evolving into extensive cystic lesions

La RM può aiutare nei feti ad alto rischio, dimostrando cisti nella materia bianca periventricolare e l'allargamento ventricolare, che può a volte essere causa di grado II PVL.

I neonati con risultati anomali cerebrali persistenti nell'ecografia dimostrano un alto rischio di esiti avversi dopo la nascita, tra cui disturbi motori, visivi e mentali. Un recente studio segnala una prevalenza di paralisi cerebrale nel 35% dei bambini con piccole lesioni. Le lesioni ischemiche possono anche portare ad atrofia parenchimale e possono essere rilevate in fase prenatale, principalmente la microcefalia e ventricolomegalia. L'ecografia e la risonanza magnetica possono mostrare una riduzione della sostanza bianca emisferica, una ventricolomegalia con profilo irregolare dei ventricoli laterali, e l'ampliamento degli spazi subaracnoidei. Sebbene l'emorragia intraventricolare della matrice germinale sia più comune nel neonato pretermine, parecchi casi di emorragie cerebrali sono stati diagnosticati in utero nel terzo e nel secondo trimestre. Nei neonati prematuri le varietà più comuni di emorragia intracerebrale sono l'emorragia cerebrale e l'emorragia intraventricolare subependimale.

È ben noto che molti casi di paralisi cerebrale risultano da un danno cerebrale che si verifica in fase prenatale, e che condizioni patologiche diverse possono portare a lesioni emorragiche nel cervello fetale. In realtà è stimato che la prevalenza reale di emorragia intracranica fetale è di 5-9 su 10.000 gravidanze.

L'origine dell'emorragia dalla matrice germinale si può presentare con il coinvolgimento emorragico secondario della cavità ventricolare o con la partecipazione primitiva del parenchima cerebrale o cervelletto.

In alcuni casi si verificano danni da infarto venoso del parenchima cerebrale e cerebellare. Aspetti neuropatologici associati a emorragia intraventricolare e leucomalacia periventricolare comprendono la necrosi neuronale pontina.

L'ecografia transaddominale è ampiamente usata per rilevare le anomalie del cervello fetale; l'ecografia transvaginale ad alta risoluzione migliora la visualizzazione delle lesioni ventricolari e periven-

tricolari, anche se la scarsa risoluzione di contrasto dell'ecografia nei tessuti solidi può essere di ostacolo, non permettendo di visualizzare piccoli grumi all'interno del tessuto cerebrale fetale, visibili invece con la RM. Le informazioni fornite dalla RM fetale in associazione con l'ecografia consente una migliore comprensione del rapporto tra l'idrocefalo e l'emorragia intracranica. La risonanza magnetica dovrebbe essere eseguita in feti con ecogenicità intracerebrali, in particolare allorché la distinzione tra l'emorragia e la necrosi della sostanza bianca è difficile.

La RM fetale è uno strumento complementare dell'ecografia quando questa è incompleta o dubbia. La RM consente di visualizzare l'intero cervello fetale, ciò che non è sempre possibile con l'ecografia.

La RM fornisce un buon contrasto dei tessuti molli, permettendo la distinzione tra emorragia o infarto, e dà informazioni sulla estensione precisa delle lesioni nel parenchima cerebrale.

Papile e colleghi furono i primi a descrivere i risultati del brain imaging, utilizzando l'ecografia computerizzata (TC) in un campione non selezionato, di peso alla nascita molto basso. L'emorragia intracranica del neonato è stata suddivisa in quattro categorie. Queste categorie possono essere applicate al feto. Quattro tipi di emorragia intraventricolare (IVH) sono state riconosciute e classificate in ordine crescente di gravità:

- *Grade I: subependimal hemorrhage*
- *Grade II: intraventricular hemorrhage (IVH)*
- *Grade III: intraventricular hemorrhage (IVH) with ventricular dilatation*
- *Grade IV: intraventricular hemorrhage (IVH) with ventricular dilatation and parenchymal extension*

La sede anatomica sembra essere un importante fattore prognostico: le emorragie parenchimali e subdurale sono associate a una prognosi infausta nel 90% dei casi; le emorragie intraventricolari nel 45%. Sulla base della classificazione sopra riferita, un esito clinico favorevole può essere previsto nei casi con grado 1; nella metà dei casi con emorragia intraventricolare di grado 2. Nell'emorragia intraventricolare, la materia, caratterizzata da un aspetto iperecogeno, può essere visualizzata come un coagulo all'interno dei ventricoli laterali o del terzo ventricolo, oppure come una massa iperecogena aderente al plesso coroideo. Il coagulo, dopo i fenomeni litici, modifica le sue caratteristiche di iperecogeneità, diventando progressivamente ipo-aneecogeno. Tuttavia, nel caso in cui l'insorgere di ventricolomegalia (unilaterale, bilaterale, borderline o lieve) sia improvvisa, occorre risalire a un evento emorragico. Se l'evento emorragico è esteso al parenchima cerebrale, l'area di tessuto, sede di emorragia, appare iperecogena quando il rilievo avviene vicino all'evento emorragico, altrimenti viene vista una immagine cavitaria di tipo cistico o di tipo porencefalico. L'emorragia intracranica fetale è riportata anche in fratelli con genitori

consanguinei; essa si verifica nel terzo trimestre di gravidanza in cui vasculopatie, coagulopatie, trombocitopenia e disordini metabolici rilevanti potrebbero essere esclusi.

L'emorragia subdurale è una rara malattia neonatale più spesso secondaria a trauma perinatale/post-natale o a difetti della coagulazione. Le due sedi principali di emorragia subdurale sono gli emisferi cerebrali e la fossa cranica posteriore. L'emorragia fetale subdurale è raramente non associata ad altre condizioni; nella maggior parte dei casi è legata ad un trauma addominale, ad esposizione materna agli anticoagulanti, a malformazioni fetali vascolari intracraniche e alla carenza di fattore XI. La trombocitopenia fetale autoimmune e l'ematoma subdurale sono associati con un flusso invertito nell'arteria cerebrale media all'eco-color-doppler. Anche se le cause non sono ancora chiarite e non c'è unanimità sulla prognosi, si ritiene che circa l'88% dei neonati presenti postumi gravi e morte fetale o neonatale.

Ecograficamente la comparsa di un ematoma subdurale è rilevata da una zona moderatamente ecogena tra il cranio e il cervello che comprime quest'ultimo unilateralmente o bilateralmente e una ventricolomegalia borderline o lieve. La trombosi dei seni durali in epoca prenatale può verificarsi già a partire dal secondo trimestre in gravidanze apparentemente non complicate. Il sistema venoso durale nella parte posteriore può essere visualizzato con l'ecografia; il color Doppler può dimostrare l'interruzione del flusso di sangue nei seni dilatati. Le variazioni anatomiche dei seni venosi nella regione del confluente dei seni (*Torcular Herophili*) potrebbero predisporre a trombosi cerebrale del seno. La maggior parte delle emorragie intracraniche prenatali è diagnosticata nella zona sopratentoriale, mentre sono stati descritti solo pochi casi di emorragia infratentoriali, diagnosticati in utero.

Le emorragie intracerebellari possono essere identificate in alcuni feti nel secondo trimestre; se l'emorragia è recente, l'immagine avrà l'aspetto di una lesione iperecogena che con il tempo potrebbe diventare ipoecogena. L'irregolarità degli emisferi cerebellari e una cisterna magna oblitterata possono suggerire un'emorragia della fossa intracerebellare e posteriore. Inoltre sono stati descritti casi di ipoplasia cerebellare isolata con un verme intatto, probabilmente dovuta ad un evento locale acuto (emorragia) che distrugge le strutture fisiologicamente organizzate. L'ipoplasia cerebellare può verificarsi in associazione con la trisomia 13 e trisomia 18, così come con malattie neurologiche progressive e metaboliche come la s. Werdnig-Hoffman e la s. di Tay-Sachs.

L'ipoplasia cerebellare può essere vista in associazione con la malformazione di Arnold-Chiari.

Un emangioma cavernoso cerebellare è stato diagnosticato nel secondo trimestre di gravidanza. Il rilevamento a ultrasuoni di emangioma cerebellare può essere facilitato da sue complicanze: emorragie, trombosi e calcificazioni. La RM fetale è indicata nelle anomalie della fossa posteriore.

VENTRICOLOMEGALIA LATERALE LIEVE ISOLATA

Per ventricolomegalia lieve isolata (MVM) si intende un allargamento dei ventricoli laterali di entità minima: di questa patologia, anche nota come ventricolomegalia borderline e mild idrocefalo si è già parlato.

La MVM può essere affermata con una larghezza atriale di 10 mm o più e 15 mm o meno, mentre altri la considerano per una larghezza atriale di 10-12 mm. La MVM dovrebbe indurre un'attenta ricerca di anomalie associate, la cui presenza comporta una prognosi sfavorevole. L'ecografia transvaginale, se la testa fetale è bassa nel bacino materno, potrebbe essere utile mentre la RM può servire a escludere un'anomalia cerebrale. Il significato clinico di una ventricolomegalia lieve isolata, considerando un diametro atriale tra 10 e 15 mm, è stata recentemente valutata. Si è concluso che anche nella sua forma più lieve (10-12 mm) questa patologia è associata nel 3-7% dei casi a cariotipo anormale (ad es. nel 3% dei casi con s. di Down si riscontra lieve ventricolomegalia idiopatica laterale); oppure a ritardo dello sviluppo (nel 7,7%). Questo rende necessario eseguire il cariotipo fetale e la ricerca ecografica mirata dei marcatori di aneuploidie, la visualizzazione del corpo calloso e l'ecocardiogramma fetale.

Gli studi sierologici materni (TORCH) sono raccomandati per l'esclusione di infezioni fetali associate a ventricolomegalia (citomegalovirus, toxoplasmosi, rosolia); inoltre dovrebbe essere offerta alle coppie una serie di ecografie mirate. La maggioranza dei bambini che sopravvivono con una diagnosi prenatale di ventricolomegalia lieve hanno un iter evolutivo ed uno sviluppo mentale normale, soprattutto se avviene una risoluzione spontanea in utero della ventricolomegalia (circa un terzo dei casi); oppure nei casi borderline o con ventricolomegalia isolata non progressiva. Anche se la prognosi sembra essere favorevole nella grande maggioranza dei feti, una recente revisione della letteratura suggerisce che il ritardo motorio, prevalentemente lieve, si verifica in circa il 9%, e che vi sia il rischio di ritardo mentale in caso di persistenza o peggioramento della ventricolomegalia.

VENTRICOLOMEGALIA CEREBRALE UNILATERALE

La ventricolomegalia cerebrale unilaterale (UVM) è stata definita come una dilatazione di un ventricolo laterale a causa di una circolazione anomala di liquido cerebrospinale. L'ostruzione del forame di Monro è la causa più comune di questa entità rara. Per fare diagnosi deve essere presente la dilatazione di uno dei due ventricoli laterali, con una differenza di misurazione del ventricolo laterale superiore a 2-4 mm oppure una differenza di larghezza ventricolare maggiore a due deviazioni standard del diametro medio dell'atrio ventricolare.

Quando è presente una ventricolomegalia laterale asimmetrica, nel 20% dei casi vi è una risoluzione in utero; nel 75% è presente asimmetria dei ventricoli e nel 5% un aumento dell'asimmetria. Nel 14% dei casi l'asimmetria tra i ventricoli è dovuta a una ventricolite da citome-

galovirus, emorragia periventricolare, oppure è associata a trisomia 21. La maggior parte degli idrocefali sono bilaterali e simmetrici (prevalenza: 0.5-3/1000 nati vivi). In una revisione retrospettiva, la UVM è stata diagnosticata in 15 di 21.172 gravidanze (1:1411). Ciò corrisponde a una frequenza di 0,07%. L'eziologia della UVM è varia; la UVM è solitamente il risultato di un'anomalia intracranica che causa l'ostruzione monolaterale del forame di Monro, ciò può essere causato da atresia congenita, malformazioni, neoplasie, infezioni, sclerosi tuberosa, anomalie vascolari e sindrome di Weaver. Quando l'eziologia principale è esclusa, una ventricolomegalia laterale asimmetrica può rappresentare una variante normale anatomica, soprattutto se non progressiva e lieve. Abbiamo trovato un'asimmetria cerebrale ventricolare in due casi in cui un plesso coroideo doppio su un lato e uno normale su quello opposto.

L'asimmetria cerebrale laterale ventricolare (quando i due ventricoli asimmetrici sono <10 mm) non è probabilmente significativa sul piano clinico e può essere considerato come una variante normale, piuttosto che una constatazione patologica. In uno studio prospettico otto dei dieci feti con ventricolomegalia isolata lieve unilaterale avevano un peso alla nascita > 90° centile, e otto neonati erano maschi. Queste scoperte sollevano la questione se i diversi valori normali dovrebbero essere stabiliti in base al peso alla nascita e al sesso.

Diagnosi

La rilevazione prenatale di UVM è difficile e deve essere fatta con cautela. In questi casi deve essere eseguito un esame di entrambi i ventricoli ed una ecografia di follow-up alla fine del terzo trimestre.

Il medico deve essere consapevole del riverbero e dei rumori ecografici che offuscano il ventricolo laterale situato più vicino al trasduttore. Questo può, tuttavia, essere visualizzato con il fascio ultrasonico attraverso la fontanella anterolaterale, cambiando la posizione della madre o attendendo che il movimento fetale consenta la visualizzazione adeguata. Un piano coronale della testa fetale può essere ottenuto mediante la combinazione di esami ecografici transaddominale e transvaginale, se la testa è bassa nel bacino materno. L'impiego di ecografia transvaginale consente una risoluzione molto migliore del cervello e permette uno studio dettagliato del parenchima periventricolare, delle circonvoluzioni, dei solchi, corpo calloso e strutture infratentoriali. Le scansioni del cranio del feto, sia sui piani assiali che coronali, con una corretta messa a fuoco ad alta risoluzione, sono importanti per la prevenzione degli errori diagnostici. Dopo una diagnosi di UVM deve essere eseguita una più approfondita indagine, volta a escludere altre possibili anomalie tramite la ricerca di sottili segni di danno cerebrale, la determinazione del cariotipo fetale, l'analisi della proteina alfa, le culture virali e gli esami sierologici della madre. La RM può essere di aiuto nello studio di anomalie difficilmente indagabili tramite gli ultrasuoni, come le alterazioni delle circonvoluzioni cerebrali e per uno studio più preciso del parenchima.

La valutazione dell'atrio del ventricolo laterale è diventata una parte importante dell'indagine ecografica strutturale standard del feto.

La UVM deve essere considerata una patologia distinta dalla ventricolomegalia bilaterale. Anche se simile, il grado e la presenza di altre anomalie associate hanno un notevole impatto sulla prognosi della UVM. Quando l'UVM è isolata, lieve e stabile in utero, un esito neurologico favorevole è comune. Feti con UVM in rapida evoluzione e casi associati ad altre anomalie cerebrali tendono ad avere una prognosi neurologica peggiore. Tuttavia, per quanto riguarda la diagnosi, i genitori e i medici dovrebbero essere informati sulle limitazioni dell'ecografia nel secondo trimestre; nel terzo trimestre bisogna ripetere la scansione che può permettere una diagnosi e una consulenza più accurata. I risultati dell'ecografia cranica fetale di asimmetria dei ventricoli laterali, ventricolomegalia unilaterale e/o bilaterale lieve possono essere associati ad aderenze intraventricolari, cisti e calcificazioni periventricolari. L'infezione da citomegalovirus è la principale causa infettiva di malformazioni del SNC; la presenza di danni maggiori è più frequente se l'infezione viene contratta durante le prime 16 settimane di gestazione, quando i processi dello sviluppo degli organi e la migrazione neuronale non sono ancora terminati. I danni al cervello prodotti dal virus sono sia diretti sui neuroni che indiretti sulle cellule gliali, che, comprimendo i vasi, provocano insufficienza circolatoria con conseguente encefalopatia e necrosi del tessuto cerebrale. Esistono inoltre casi segnalati di emorragia intraventricolare associata a CMV. Le pseudocisti subependimali possono essere presenti nel 1-5% dei neonati che vengono sottoposti ad esame ecografico del cervello durante le prime 24 h di vita e sono probabilmente dovute ad emorragia della matrice germinale. La diagnosi prenatale di pseudocisti subependimali ha una vasta serie di reperti patologici associati, anche se un reperto isolato è associato ad un normale sviluppo post-natale.

OLOPROSENCEFALIA O PROSENCEFALO (DURANTE L'EMBRIOGENESI PRECOCE)

L'oloprosencefalia (HPE) è un disordine eterogeneo sia dal punto di vista genotipico che fenotipico. L'HPE è la più comune malformazione congenita del cervello negli esseri umani con una incidenza di 1:250, ma causa un elevato tasso di aborti spontanei; la frequenza scende drasticamente se consideriamo i nati vivi (1:16.000).

L'incidenza complessiva è stimata in 1 su 15.000 - 20.000 nascite, anche se varia in base alla classificazione, mentre la ciclopia e "cebocefalia" si verificano in 1:40.000 e 16.000 nascite rispettivamente. I dati epidemiologici mostrano una prevalenza di 0,48 ogni 10.000 nati vivi. La prevalenza tra le donne è quasi doppia rispetto a quella nei maschi, 4,2 volte più alto tra i neonati di madri sotto i 18 anni, rispetto ai neonati di madri di età superiore.

In una recente indagine epidemiologica, la prevalenza totale, inclusa l'interruzione della gravidanza, è di 1,2 per 10.000 nascite registrate, e la prevalenza alla nascita di 0,49 ogni 10.000 nascite.

La prevalenza di oloprosencefalia, diagnosticata ecografica-

mente nel secondo trimestre di gravidanza, è risultata di circa 1 su 8000; il tasso di individuazione prenatale ha raggiunto l'86%.

L'oloprosencefalia fetale è associata a un'alta incidenza di altri difetti morfologici (68%) e cromosomici (29%) (trisomia 13, trisomia 18, riarrangiamenti cromosomici o delezioni). Ci sono molte associazioni sindromiche con l'HPE (s. di Smith-Lemli-Opitz, s. di Pallister-Hall, s. di Meckel, s. di Genova).

Nuove scoperte nei campi della genetica e della neurobiologia dello sviluppo hanno permesso una conoscenza avanzata dell'oloprosencefalia. Le prime descrizioni del gene Sonic hedgehog (Shh) come agente causale di HPE hanno ceduto il passo all'individuazione di altre specifiche mutazioni genetiche. L'HPE è infatti una condizione geneticamente eterogenea, in cui è stato stabilito che, almeno dodici loci sono coinvolti nel suo determinismo, tra cui SHH, TGIF, ZIC2, SIX3, PTCH, Cripto e DHCR7. Alcune delle cause più comuni sono elencate nella tabella 5 e le sindromi associate nella tabella 6

<i>Genetic factors</i>		
<ul style="list-style-type: none"> · Monogenetic syndrome: HPE is part of a large pattern of malformations · Familial HPE: Autosomal dominant, recessive, or possibly X-linked · Sporadic HPE: negative family history for HPE 		
<i>Cytogenetic factors</i>		
<ul style="list-style-type: none"> · Aneuploidies: <ul style="list-style-type: none"> · Trisomy 13 (50-70% have HPE) · Trisomy 18 (some have HPE) · Triploidy 		
<i>Deletions and translocations</i>		
LOCUS		GENE
HPE1	Chromosome 21q22.3	Not LS
HPE 2	Chromosome 2p 21	SIX 3
HPE 3	Chromosome 7q 36	SHH
HPE 4	Chromosome 18p11.3	TGIF
HPE 5	Chromosome 13q 32	ZIC2
Others including 3p24-pter, 13q12-14, 14q13, 20p13, 1q42-qter, 5p, 6q26-qter		
<i>Teratogens</i>		
<ul style="list-style-type: none"> · Hyperglycemia: 1% of infants of diabetic mothers · Hypocholesterolemia: e.g. Smith-Lemli-Opitz syndrome · Retinoic acid exposure: seen in rodent models, possible in humans · Ethanol: clearly established in rodent models, possible in humans 		

Tabella 5: Cause comuni di oloprosencefalia. Modified from Roessler and Muenke (1999). *The molecular genetics of holoprosencephaly: a model of brain development for the next century. Child's Nerv. Syst.*; 15: 646-651.

Sono descritte tre varianti in base alla gravità dell'anomalia cerebrale: oloprosencefalia alobare, semilobare e lobare. La diagnosi prenatale ecografica di tutti e tre i fenotipi di oloprosencefalia è stata ben descritta.

<i>Monogenic or presumed monogenic</i>
· Meckel syndrome (AR)
· Pseudotrismy 13 syndrome (AR)
· XK aprosencephaly syndrome (AR)
· Aprosencephaly (sporadic)
· Heterotaxi and holoprosencephaly (AR)
· Holoprosencephaly-fetal hypokinesia syndrome (XR)
· Genoa syndrome (AR)
· Martin syndrome (AR)
· Grote syndrome (AR?)
· Steinfeld syndrome (AD?)
· Lambotte syndrome (AR)
· Pallister-Hall syndrome (AD)
· Hartsfield syndrome
· Agnathia- holoprosencephaly (AR?)
· Agnathia- holoprosencephaly- situs inversus
· Agnathia-holoprosencephaly (sporadic)
<i>Others</i>
· Deletion 22q11 syndrome
· Holoprosencephaly ectopia cordis, and embrional neoplasms
· Neural tube defect association
· Frontonasal dysplasia association
· Sirenomelia association

Tabella 6: Sindromi associate ad oloprosencefalia. Modified from Cohen MM. (2002). *Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic and clinical perspectives. Am. J. Med. Genet.*, 115: 245-268.

L'oloprosencefalia alobare è la forma più grave, in cui si ha una mancata scissione del prosencefalo negli emisferi di destra e sinistra; ne risulta una sola cavità ventricolare, c'è solo un emisfero cerebrale, di volume ridotto e spesso trasformato in una lamina sottile; fusione del talamo, assenza del corpo calloso, del setto pellucido, della falce cerebrale, dei tratti ottici e dei bulbi olfattivi (Figura 13, 14 e 15). DeMyer ha ulteriormente suddiviso l'oloprosencefalia alobare in tre configurazioni comuni a seconda del tessuto cerebrale residuo: il tipo pancake, il tipo a tazza, e il tipo a palla.

Più comunemente il cervello è composto da una massa di tessuto con conformazione a frittella, nella parte più rostrale del cranio, ed un ventricolo a forma di mezzaluna continua con una ciste dorsale di grandi dimensioni che occupa di solito la maggior parte del volume del cranio. La cisti dorsale o sacco dorsale può rappresentare una estroflessione dorsale del terzo ventricolo, eventualmente attraverso la rientranza soprapineale, come conseguenza di un impedimento al flusso liquorale in relazione alla "noncleavage" talamica.

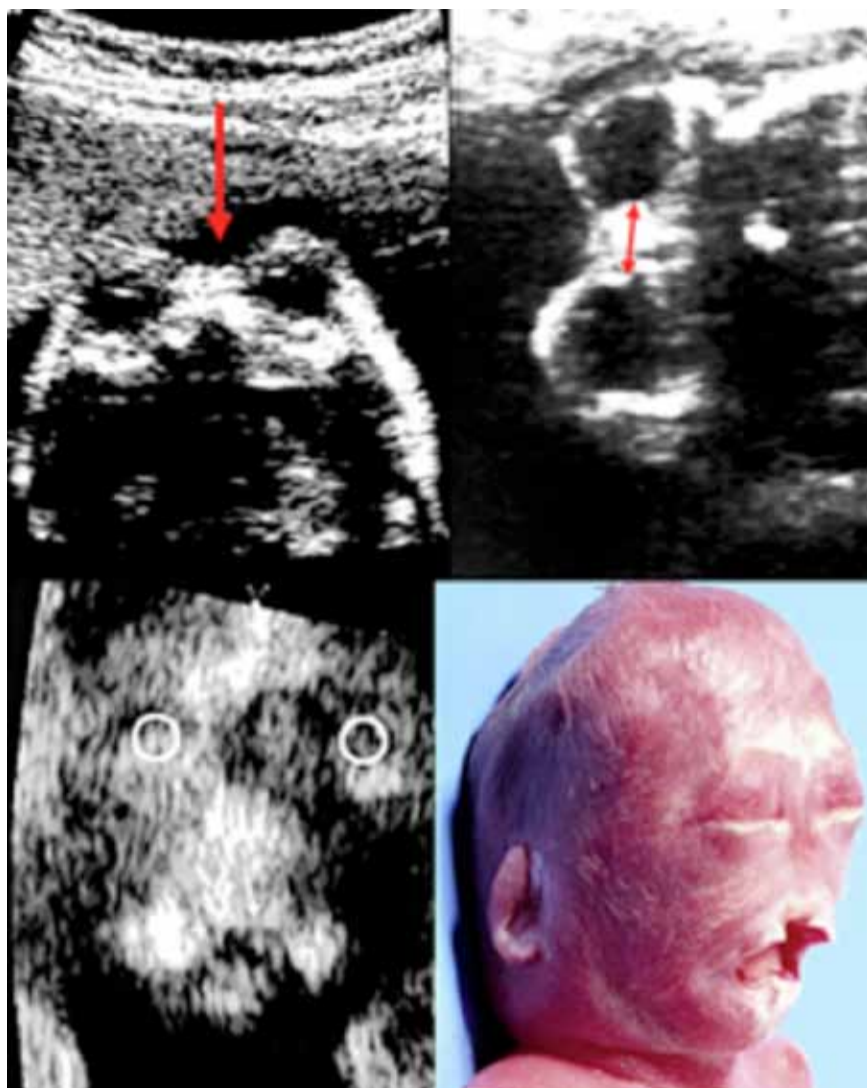


Figura 13: Feto affetto da oloprosencephalia: arinia (indicata dalla freccia rossa), ipotelorismo (indicato dalla doppia freccia), labiopalatoschisi mediana con ipoplasia del mascellare, orecchie malformate con impianto basso e microcefalia



Figura 14: Feto (46 XX) affetto da oloprosencephalia alobare e onfalocele a 12 settimane di gestazione. L'immagine 3 D fornisce maggiori informazioni.



Figura 15: Ecografia transvaginale di feto affetto da oloprosencephalia alobare alla 17ª settimana. Sezione coronale della testa fetale (a sinistra): si evidenzia la corteccia cerebrale che contorna un ventricolo unico (indicato dalla freccia rossa), al di sotto i talami appaiono fusi. Sezione coronale del volto fetale (al centro e a destra) che evidenzia una etmocefalia con una proboscide (indicata da frecce rosse) inserita medialmente a livello delle orbite.

Se i talami sono “noncleaved”, i forami di Monro per l’acquedotto saranno ostruiti, causando un aumento della pressione nella porzione superiore del terzo ventricolo o nel monoventricolo intero. L’oloprosencephalia alobare può essere rilevata alla 9-14 settimana di gestazione utilizzando sia l’ecografia transvaginale che trans addominale.

L’HPE semilobare è il risultato della scissione parziale degli emisferi: ne deriva così una separazione posteriore mentre i lobi frontali rimangono piccoli e non separati sulla linea mediana; il setto pellucido è assente. Lo “*splenio callosal*” può essere identificato nelle immagini sagittali, ma il corpo anteriore, il ginocchio e il rostro sono assenti. La visione ruotata anteriormente dei talami mostra un grado variabile di fusione, e un piccolo terzo ventricolo. Nella HPE semilobare possono essere presenti cisti dorsali quando è presente la “*noncleavage*” talamica.

Nell’HPE alobare e semilobare vi è una assenza completa o parziale della linea mediana; all’interno della testa del feto è presente un ventricolo unico a forma di falce che di solito occupa la parte anteriore della testa fetale, delimitato da un cerchio sottile di corteccia anteriormente e posteriormente; i talami sono fusi. Le differenze tra l’HPE lobare e semilobare sono sottili, pertanto possono essere mancati nell’ecografia prenatale. Sia l’HPE alobare e semilobare sono associati ad una prognosi sfavorevole.

La HPE può essere classificata come lobare se il terzo ventricolo è completamente formato, se sono presenti almeno alcune formazioni del corno frontale, e se è presente la metà posteriore del corpo calloso e lo splenio. Il caso tipico di HPE lobare mostra un certo grado di allargamento dei ventricoli laterali, assenza del setto pellucido e una comunicazione ampia tra il corno frontale e il terzo ventricolo con un tetto squadrato delle corna evidenziabile in una scansione frontale mediocoronale. Ci sono prove ecografiche che alcuni pazienti con HPE lobari hanno una condizione analoga alla displasia setto-ottica. L’HPE lobare è spesso associata a ventricolomegalia lieve o idrocefalo e una concomitante anomalia che è la Dandy-Walker. In alcuni casi i fornicoli sono rudimentali e fusi in un unico fascicolo all’interno del terzo ventricolo. Nella scansione mediocoronale la sezione dei fornici anomali

appare come una struttura piccola, rotonda e solida che può occupare anche la metà del terzo ventricolo. Se presente, questa reperto potrebbe essere considerato un segno specifico di HPE lobare.

Una rara forma di oloprosencefalia è l'interemisferica centrale (MIH), variante di oloprosencefalia, in cui gli emisferi cerebrali non riescono a dividersi nelle regioni frontale e parietale posteriore. Alcuni casi di HPE possono essere associati a difetti del tubo neurale e ad altre anomalie del SNC. Queste possono includere l'assenza del tentorio, del cervelletto, del verme inferiore, la duplicazione del midollo cervicale, peduncoli fusi, ponte piccolo e piccoli emisferi cerebellari. Queste anomalie possono coesistere nel feto stesso oloprosencefalico, ma possono essere presenti anche in altri membri della famiglia di un paziente con oloprosencefalia.

In una recente indagine di epidemiologia e diagnosi prenatali di HPE nel nord dell'Inghilterra, le anomalie cromosomiche sono state riscontrate nel 38% dei casi. Tutti i feti con aneuploidia hanno anomalie del viso e del cervello, ed altre associate frequentemente (polidattilia post-assiale, cardiopatie congenite, displasia renale, encefalocele, microcefalia o macrocefalia, anche se meno frequente, come conseguenza d'idrocefalia ostruttiva). Nel gruppo con un cariotipo normale il 90% ha un fenotipo anormale del viso.

Difetti non facciali congeniti si trovano anche nel 70% di questo gruppo euploide, in cui la maggior parte si presenta con una anomalia scheletrica. In un altro studio epidemiologico, il 90,2% di tutti i casi aveva anomalie cranio-facciali senza un difetto cerebrale; le malformazioni oculari erano presenti nel 76,8%, le malformazioni del naso nel 69,5%, le malformazioni dell'orecchio nel 50%, e la fessura nel 41,5%. Proprio come le anomalie del cervello anche le anomalie facciali formano uno spettro continuo; esse sono anche classificate in gravità. Un sistema di classificazione delle diverse tipologie del volto è stato proposto dal DeMyer e successivamente modificate da Cohen.

Sono stati definiti cinque tipi:

1. **ciclopia:** occhio unico o parzialmente diviso: gli occhi sono in un'orbita singola (*synophthalmia*), sovrastata da una proboscide (Figura 16)
2. **etmocefalia:** grave ipotelorismo oculare con orbite separate e una proboscide in mezzo agli occhi
3. **cebocefalia:** ipotelorismo oculare con una sola narice, naso cieco
4. **labioschisi mediana:** con ipotelorismo oculare e naso piatto
5. **meno gravi dismorfismi facciali:** questo può comprendere ipotelorismo oculare, coloboma dell'iride, l'assenza delle ossa nasali / naso piatto, singolo incisivo centrale, frenulo assente, labio-palatoschisi unilaterale o bilaterale e ipoplasia medio-facciale.

Mentre la ciclopia etmocefalica è quasi sempre associata all'HPE alobare, la ciclopia può verificarsi raramente con l'HPE semilobare. La cebocefalia e la labioschisi mediana sono più spesso associate alle forme alobari o semilobari e possono essere associate a micro e anoftalmia.



Figura 16: Oloprosencefalia alobare e ciclopia. Sezione coronale del volto fetale alla 16ª settimana. Evidente la proboscide (indicata dalla freccia curva) che sovrasta l'unico occhio fetale posto sulla linea mediana.

Mentre la maggior parte dei feti con HPE hanno alcuni dismorfismi facciali, circa il 10-20% degli individui affetti hanno un volto normale. Le caratteristiche dell'oloprosencefalia possono essere associate a condizioni particolari come la displasia fronto-nasale (6,7%) e alla mancanza della mandibola-otocefalia (10%). Mancanza della mandibola-otocefalia è un complesso di malformazioni letali caratterizzate dalla mancanza della mandibola, microstomia, aglossia e il posizionamento delle orecchie verso la linea mediana. Generalmente sono riconosciuti due gruppi principali di mancanza della mandibola-otocefalia: il gruppo del complesso mancanza della mandibola-otocefalia con vari gradi di oloprosencefalia-ciclopia e il gruppo con un cervello normale. Un'altra malformazione frequentemente osservata è un completo o parziale *situs viscerum inversus*. La diagnosi prenatale di otocefalia è riportata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'associazione di mancanza della mandibola e oloprosencefalia può essere interpretata come il risultato di eventi causali diversi, agenti simultaneamente su una parte del coordinamento embrionale, inclusi il prosencefalo e il primo arco branchiale. Entrambi i Sonic hedgehog (Shh) e geni homeobox coppia connessi (*prx-1* e *prx-2*) sembrano svolgere un ruolo importante nel determinare lo sviluppo del prosencefalo, la morfogenesi degli arti e lo sviluppo cranio-facciale. Anomalie cromosomiche sono presenti nel 29% - 50% dei feti con oloprosencefalia, di cui il 50% è affetto da trisomia. Al contrario, è rilevata l'oloprosencefalia all'ecografia nel 39% dei feti con trisomia 13. Altre anomalie cromosomiche associate a oloprosencefalia comprendono 13q-, la duplicazione-trisomia 18, monosomia 18p-18p, duplicazione parziale e criptica di 21q22.3, rec (18) dup (18q), inv (18) (p11.31q11.2), la trisomia 21, trisomia 22, dup (3) (p26p21.3), parziale trisomia 3p (3p23 pter) e 7q monosomia (7q36 qter), le eliminazioni terminali di 7q, del (14) (q13q21.1) e triploidia. La gestione dei feti con HPE alobare e semilobare è basata su una prognosi uniformemente sfavorevole; l'interruzione di gravidanza è quindi comune. La prognosi della HPE lobare è incerta, l'insufficienza mentale e le sequele neurologiche sono comuni.

AGENESIA DEL CORPO CALLOSO

Tra le anomalie responsabili di vizi commissurali, la più frequente è rappresentata dalla agenesia del corpo calloso (CCA), che esiste in forma isolata o associata a sindromi malformative.

L'agenesia del corpo calloso (CC) è una sindrome relativamente frequente del sistema nervoso centrale, anche se la reale prevalenza è sconosciuta. Le controversie sono dovute al fatto che l'incidenza varia in relazione agli studi effettuati, a seconda dei diversi tipi di popolazione studiata ed il metodo di accertamento. L'agenesia del CC è stata trovata nel 3 % dei feti con ventricolomegalia, di cui quasi il 10 % affetti da ventricolomegalia lieve.

La prevalenza alla nascita di questa patologia, derivante da dati autoptici, è di 1: 19.000, mentre gli studi effettuati dalla Tomografia Computerizzata hanno dato una prevalenza tra lo 0,13% e lo 0,7%.

L'agenesia del CC è presente nel 2-3% della popolazione affetta da ritardo mentale. Barkovich e Norman hanno trovato anomalie del corpo calloso (agenesia o ipoplasia) nel 47% dei pazienti affetti da malformazioni del SNC, studiati attraverso la RM. L'eziologia è eterogenea: sebbene il rischio di ricorrenza in ambito familiare sia basso, le forme associate ad anomalie cromosomiche (a trasmissione autosomica recessiva, X-linked, più raramente autosomica dominante), arrivano fino al 20% dei casi. L'agenesia può essere isolata, associata con altre anomalie del Sistema Nervoso Centrale o di altri organi ed apparati; può essere parziale o completa. L'agenesia completa del CC deriva da un'embriogenesi difettosa, mentre l'agenesia parziale del CC che coinvolge solo la parte caudale del CC, splenio e corpo a vari livelli, può rappresentare sia una malformazione vera che un evento lesivo avvenuto in un qualsiasi epoca della gravidanza. Nell'encefalomalacia solo la distruzione della parte anteriore del CC si può verificare a causa della chiusura della arteria cerebrale anteriore. L'ipoplasia è evidente dopo la 20a settimana di gestazione, legata all'ostruzione vascolare e conseguente ischemia, che agisce su un corpo calloso normalmente e completamente sviluppato.

Da un punto di vista embriogenetico è importante sottolineare come la piastra commissurale, la struttura mediana, forma la commissura inter-emisferica (commissura anteriore, corpo calloso e della commissura Hippocampus).

La prima a svilupparsi è, alla 10 settimana, la commessura bianca anteriore; le fibre che costituiscono la commissura dell'ippocampo e le fibre callose sono evidenti tra la settimana 11 e 12 (Figura 17).

Queste fibre attraversano la linea mediana, diventando la parte anteriore del CC, a circa 14-15 settimane, mentre lo sviluppo della parte posteriore si completa dalla 20 ° settimana di gestazione in poi. Uno degli aspetti tipici anatomici dell'agenesia del CC è rappresentato dalla forma concava della superficie mediale dei ventricoli laterali: ciò dipende dalla induzione mancante del piatto commissurale; poi le fibre assonali non attraversano la linea mediana, ma rimangono parallele alla commessura inter-emisferica, formando le

fibre di Probst, che sono sempre presenti quando il CC è assente. Nei casi di agenesia parziale del CC le fibre di Probst si pongono in continuità con la porzione callosa che è ben sviluppata, sostituendolo dove è assente. Il setto pellucido si sviluppa dalla piastra commissurale, mentre il cavo del setto nasce da una sua suddivisione interstiziale della stessa struttura. Nella parte interna il liquido cerebro-spinale è presente tra i fogli del setto pellucido. La sua presenza è l'espressione di un normale sviluppo della linea mediana, nella sua parte frontale. L'integrità di sviluppo della CC è necessaria per la presenza di un setto pellucido normale.

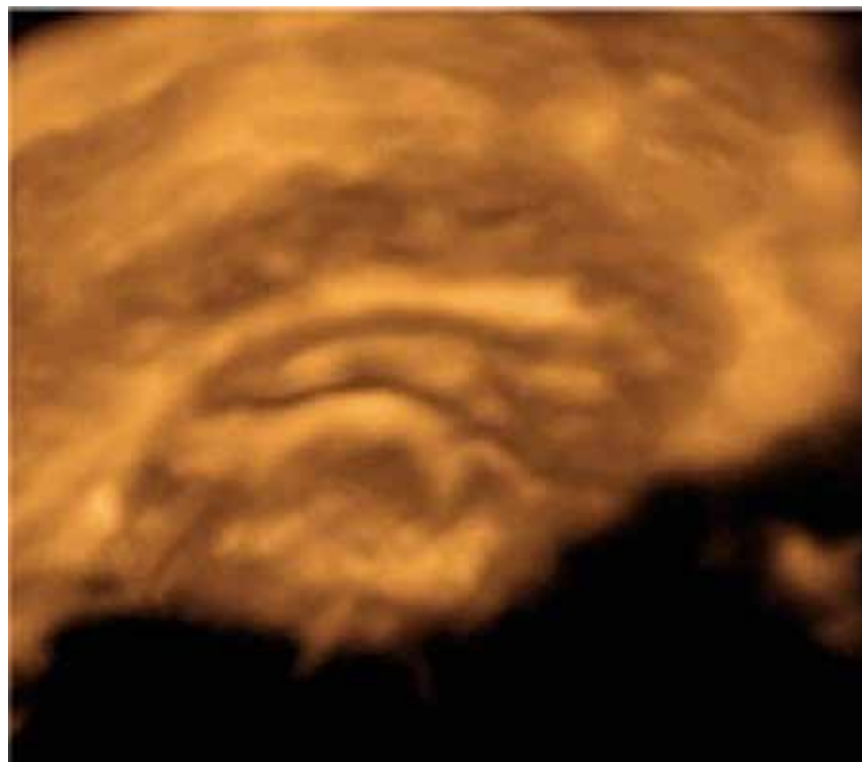


Figura 17: Immagine 3D del corpo calloso normale

Gravi anomalie che coinvolgono la parte frontale della linea mediana con il coinvolgimento del setto pellucido comprendono l'agenesia completa del CC, l'oloprosencefalia, e la displasia setto-ottica. Un recente studio, anche se eseguito su un piccolo gruppo, ha riportato che non vi è significativa differenza tra i sessi, nella lunghezza del corpo calloso, nella larghezza del suo ginocchio, corpo o splenio.

L'ecografia transvaginale ad alta risoluzione consente lo studio dello sviluppo del corpo calloso: la lunghezza e la larghezza del corpo calloso durante la gestazione non presentano differenze significative tra i sessi. Le vedute assiali sono le più comuni per rivelare i risultati indiretti di questa malformazione, che può essere diagnosticata per la presenza di segni diretti in vista sagittale e coronale della testa fetale.

La diagnosi definitiva di CCA dipende da:

- la dimostrazione diretta della mancanza del complesso formato dal corpo calloso (fibrosi, strutture ipoecogene-anecogene) e cavo del setto pellucido con scansioni mediosagittali o mediocoronali del cervello fetale.
- la disposizione radiale delle tracce della superficie interna degli

emisferi intorno al terzo ventricolo sono evidenti nella visualizzazione mediosagittale, che sostituisce la disposizione del CC e delle circonvoluzioni pericallose.

Oltre a quelli sopra riportati esistono anche segnali indiretti di agenesia del CC in quanto l'agenesia rivela modificazioni degli emisferi cerebrali e del sistema ventricolare; sono spesso questi i segni che portano ad un sospetto di malattia.

I segni indiretti di CCA sono rappresentati da:

- L'ampliamento dei corpi dei ventricoli laterali e dei corni occipitali, che determinano colpocefalia con aspetto caratteristico dell'atrio definito come una lacrima, spesso in contrasto con l'aspetto sottile delle corna frontali (assiale);
- Separazione dei corni frontali e dei ventricoli laterali rispetto alla linea mediana (scan assiale e mediocoronale);
- Ampliamento del terzo ventricolo;
- Spostamento verso l'alto del terzo ventricolo con diversi gradi di estensione dorso-rostrale e interposizione a livello dei corpi dei ventricoli laterali, presente nel 50% dei casi (coronale);
- L'assenza del CC determina un aumento della separazione degli emisferi, con una fessura ampia inter-emisferica dimostrabile da un complesso fatto dalla linea mediana e le fessure inter-emisferica lateralmente. (scansioni assiali e coronali);
- La presenza di cisti inter-emisferica di origine neuroepiteliale può essere associata con agenesia del CC;
- Un lipoma pericalloso può essere associato con disgenesia del corpo calloso. La RM fetale può essere utile per caratterizzare la natura lipomatosa, l'estensione del lipoma e lo stato del CC;
- La diagnosi di agenesia del CC può essere sospettata nella scansione assiale, mentre la conferma si ottiene grazie a scansioni assiali sagittali e coronali del cervello fetale per via transaddominale utilizzando un approccio transfontanellare.

Recentemente anche la finestra acustica della sutura frontale è stata utilizzata nel secondo trimestre di gravidanza per visualizzare le strutture intracraniche della linea mediana (scansione trans-frontale).

In alcune condizioni patologiche il setto pellucido può essere assente con il corpo calloso intatto: ciò accade nella displasia setto-ottica e nella oloprosencefalia lobare. La diagnosi si ottiene con vedute assiali e coronali.

L'applicazione di sonda transvaginale ad alta frequenza determina una migliore risoluzione, portando a una visione migliore e quindi una valutazione più accurata dei dettagli anatomici delle strutture della linea mediana. Con una sonda transvaginale è possibile evidenziare direttamente la presenza o assenza del corpo calloso, rendendo più facile la diagnosi differenziale con altre forme borderline di ventricolomegalia e idrocefalo. La conferma diagnostica può essere ottenuta anche attraverso l'applicazione di Color Doppler e Power Energy. In

condizioni normali le scansioni mediosagittali rilevano l'arteria pericallosa (ramo dell'arteria cerebrale anteriore), che corre lungo la superficie superiore del CC e descrive un anello semicircolare.

Nell'agenesia del CC questo anello viene a mancare e rami dell'arteria cerebrale anteriore salgono linearmente con un arrangiamento irradiato.

Una disposizione radiale dei solchi sulla superficie degli emisferi è rivelata comunemente: essa potrebbe essere una conseguenza meccanica di assenza del corpo calloso.

Nella eziopatogenesi sono stati individuati fattori metabolici, tossici (alcol, cocaina), esposizioni a farmaci (acido valproico), lesioni conseguenti a cause vascolari, agenti infettivi (rosolia, virus influenzali), anomalie cromosomiche e genetiche.

L'ACC è spesso associata a trisomia 8, 11, 13, 14, 15, 18, e altre anomalie cromosomiche meno comuni, oltre ad alcune sindromi (Aicardi, Andermann, Shapiro e sindromi *Acro-callosa*). L'ACC è stata associata ad altre anomalie del SNC nel 85% dei casi e con anomalie extra-SNC nel 62%.

In un recente studio la frequenza delle anomalie associate è di circa il 30% per le anomalie di SNC (Tabella 7) e del 33% per le anomalie extra-SNC. Riguardo alle anomalie extra-SNC, queste possono coinvolgere le anomalie più frequenti del sistema muscolo-scheletrico e cranio-facciali nel 27%, il sistema cardio-respiratorio nel 9%, il sistema gastro-intestinale nel 5%.

Agenesia del corpo calloso: anomalie cerebrali associate

Aqueductal stenosis
Arachnoid cyst
Cerebral atrophy
Chiari malformation
Dandy-Walker anomaly
Encephalocele
Heterotopias
Holoprosencephaly
Lipoma (intraventricular, midline)
Microcephaly
Polymicrogyria
Porencephaly
Schizencephaly

Tabella 7

Le forme sindromiche rappresentano il 3%, mentre le forme cromosomiche l'8% (Tabella 8).

<i>Frequent in:</i>	<i>Occasional in:</i>
Acrocallosal syndrome	Apert syndrome
Aicardi syndrome	Baller-Gerold syndrome
Anderman syndrome	Coffin-Siris syndrome
Cerebro-oculo-facio-skeletal-syndrome (COFS)	Congenital microgastria-limb reduction complex
Delleman syndrome	Crouzon syndrome
Fryns syndrome	Duplication 4p syndrome

<i>Frequent in:</i>	<i>Occasional in:</i>
Marden-Walker syndrome	Fanconi pancytopenia syndrome
Miller-Dieker syndrome	Fetal-alcohol syndrome
Neu-Laxova syndrome	Fetal warfarin syndrome
Septo-optic dysplasia sequence	FG syndrome
Walker-Warburg syndrome	Fronto-nasal dysplasia sequence
Zellweger syndrome	Gorlin syndrome
	Greig cefalopolysyndactyly syndrome
	Hydroletharus syndrome
	Joubert syndrome
	Marshall-Smith syndrome
	Meckel-Gruber syndrome
	Oculo-auriculo-vertebral spectrum
	Opitz syndrome
	Oro-facial-digital syndrome type I
	Peters'-Plus syndrome
	Radial-aplasia-thrombocytopenia syndrome
	Rubinstein-Taiybi syndrome
	Shapiro syndrome
	Toriello-Carey syndrome
	von Voss syndrome
	X-linked hydrocephalus spectrum
	Yunis-Varon syndrome
	<i>Chromosomal abnormalities</i>
	Trisomy 8 syndrome
	Trisomy 13 syndrome
	Trisomy 18 syndrome
	Trisomy 21 syndrome
	XO syndrome
	XXXXY syndrome (hypoplastic)

<i>Metabolic inherited diseases associated with hypoplasia of the corpus callosum</i>	
Aminoacid metabolism disorders	non-ketotic hyperglycinemia
	maternal phenylketonuria
	methyl-malonic acidemia
Mitochondrial disorders	pyruvate dehydrogenase deficiency
	pyruvate decarboxylase deficiency
	fumarase deficiency
Lysosomal disorders	Mucopolipidosis type IV
Peroxisomal disorders	Zellweger syndrome
	Refsum syndrome
	adrenoleukodystrophy
Other metabolic disorders	glutaric acidemia
	congenital disorder of glycosylation
	3-hydroxyisobutyric aciduria

Tabella 8: Sindromi associate ad agenesia del corpo calloso. Modified from Jones. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997 and Taybi and Lachman. *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*. St. Louis: Mosby, 1996.

L'agenesia del corpo calloso varia in intensità, dai gradi minori di disfunzione dello splenio al fallimento totale della formazione

delle commissure telencefaliche. Un insulto precoce può portare a un'agenesia completa, mentre uno successivo determina agenesia parziale. Così, quando l'agenesia parziale si verifica, è coinvolto in genere il segmento posteriore caudale; lo splenio è assente, ma le strutture callosali anteriori (rosto e ginocchio) sono presenti.

La prognosi, in caso di ACC, è difficile da fare perché gli aspetti clinici conseguenti potrebbero essere gravi, come nella sindrome di Aicardi (ritardo mentale, spasmi in flessione, convulsioni, anomalie oculari e vertebrali), oppure può essere completamente asintomatico.

La sintomatologia clinica è strettamente correlata alle anomalie associate con le ACC. La RM fetale può essere utile per la diagnosi dei casi complessi e per esprimere una prognosi adeguata, come rivelano le eterotopie grigie all'inizio del terzo trimestre di gravidanza, dando maggiori informazioni sulle sequele neurologiche. La diagnosi di agenesia apparentemente isolata del corpo calloso sembra consentire una prognosi migliore, con l'85% di probabilità di un esito normale di sviluppo, ed il 15% di rischio di handicap. Le convulsioni febbrili sembrano essere più frequenti rispetto alla popolazione generale.

Il follow-up deve essere effettuato fino a 10 anni, per determinare più accuratamente la prognosi dell'ACC isolata. La diagnosi prenatale di una ACC spesso è una scoperta eccezionale. L'ipoplasia del corpo calloso può essere associata ad altre malformazioni cerebrali, come disturbi della migrazione neuronale (eterotopie neuronali) rilevabili con la RM fetale. La scoperta alla RM di malformazioni associate peggiora la prognosi; tale riscontro può essere utile per la gestione o per l'interruzione volontaria di gravidanza.

ASSENZA DEL SETTO PELLUCIDO

L'assenza del setto pellucido è segnalata come anomalia insolita che si verifica in circa 2-3 persone ogni 100.000 nella popolazione generale. Isolate mancanze del setto devono comunque servire come spia per la ricerca di anomalie associate. Anomalie connesse con l'assenza del setto comprendono l'agenesia del corpo calloso, la displasia setto-ottica, l'oloprosencefalia, la schizencefalia, la stenosi dell'acquedotto e la malformazione di Chiari II.

DISPLASIA SETTO-OTTICA

La displasia setto-ottica o sindrome di Morsier consiste nell'ipoplasia del nervo ottico e nell'assenza o ipoplasia del setto pellucido. La disfunzione ipotalamo-ipofisi è quasi sempre presente. Si manifesta di solito come ritardo della crescita, secondario a deficit di secrezione dell'ormone della crescita e dell'ormone stimolante la tiroide.

Le corna frontali sono fuse sulla linea mediana e hanno un tetto quadrato o aspetto *box-like* nelle immagini coronali, ipotelorismo, labbro leporino e palatoschisi bilaterale. Indagini ecografiche prenatali nella

displasia setto-ottica sono simili a quelle presenti nell'oloprosencefalia lobare. La diagnosi post-natale è fatta con un esame oftalmologico e con le *neuro-imaging*.

DISORDINI DELLA MIGRAZIONE NEURONALE

I disturbi della migrazione neuronale si verificano con una incidenza probabilmente molto maggiore di 1:100 000.

Il cervello matura in modo organizzato uno schema predeterminato che si correla con le funzioni del feto o del neonato in diverse fasi di sviluppo.

Una migliore conoscenza della comparsa post-natale della maggior parte dei tipi di lesioni cerebrali, delle malformazioni e della loro prognosi ha creato un bisogno di comprendere meglio il loro sviluppo prenatale. Molte anomalie cerebrali derivanti da disturbi della migrazione neuronale possono essere valutate tramite la RM prenatale per meglio conoscere lo sviluppo cerebrale del feto, la maturazione corticale e la morfologia ventricolare fetale. La proliferazione dei neuroblasti si verifica a 7-16 settimane di età gestazionale, mentre la migrazione avviene a 12-24 settimane. L'organizzazione corticale, che sembra dipendere dalla normale migrazione neuronale, inizia a 22 settimane di gestazione del feto (sei strati di neocorteccia stratificata si formano dalla 24a settimana di sviluppo fetale) e continua fino a 2 anni di età.

Durante le fasi sequenziali della proliferazione neuronale, la migrazione e la formazione della corteccia, qualsiasi insulto cerebrale può risultare in un *continuum* di anomalie che sono più comprensibili se correlate con i tempi di questi processi.

La migrazione dei neuroni post-mitotica dalla zona ventricolare alla piastra corticale durante l'embriogenesi comprende una delle fasi più critiche nello sviluppo del cervello; il fallimento di questo processo è spesso alla base di malformazioni cerebrali importanti, tra cui: lissencefalia, polimicrogria, eterotopie della materia grigia, schizencefalia e megalencefalia unilaterale. L'individuazione ecografica prenatale delle anomalie della corteccia cerebrale può essere sospettata solo nel terzo trimestre; la diagnosi migliora con l'utilizzo della risonanza magnetica in aggiunta all'ecografia.

Dal momento della scoperta della prima causa genetica di lissencefalia (anomalia di sviluppo della corteccia cerebrale causata da mutazione del gene RELN, situato nel cromosoma 7 (7q22), che codifica una glicoproteina implicata nei processi di migrazione dei neuroni; e dalla scoperta di delezioni del cromosoma 17p13.3 nella sindrome di Miller-Dieker) c'è stato un rapido incremento nella nostra comprensione della migrazione neuronale, sulla base delle nuove acquisizioni nella tecnologia di imaging del cervello e della genetica molecolare. Attualmente sono riconosciuti quattro tipi di lissencefalia: la forma classica di agiria-pachigiria, la displasia a ciottoli, varianti associate ad altre anomalie e microlissencefalia (tabella 9).³

La forma classica di lissencefalia mostra segni di una diffusa migrazione neuronale incompleta. Lo spettro varia da completa assenza di circonvoluzioni (agiria), a circonvoluzioni ampie con ridotti solchi (pachigiria), con una corteccia "anormale". Le anomalie supplementari includono: ventricoli laterali allargati e dismorfici, ipoplasia del corpo calloso, fessure Silviene poco profonde, ipoplasia cerebellare ed eterotopia delle bande sottocorticali (bande bilaterali simmetriche di materia grigia localizzata nella sostanza bianca centrale, interposta tra la corteccia e la parete ventricolare).

Per i pazienti affetti da lissencefalia, in cui l'analisi citogenetica, effettuata anche con metodo FISH, risulta normale, è ora disponibile un test basato sul DNA mediante sequenziamento dei geni LIS1, DCX o (XLIS), RELN e i geni ARX.⁴

Classic Lissencephaly (Type 1 Lissencephaly)
17- Linked Lissencephaly
17- Linked Subcortical Band Heterotopia
Isolated 17-Linked Lissencephaly
Miller-Dieker Syndrome
Baraitser-Winter Syndrome
DCX-Related Malformations
X-Linked Lissencephaly
X-Linked Subcortical Band Heterotopia
Cobblestone Dysplasia (Lissencephaly)
Cobblestone Lissencephaly Without Other Anomalies
Fukuyama Muscular Dystrophy
Muscle-Eye-Brain Disease
Walker-Warburg Syndrome
Lissencephaly Variants with Other Anomalies
ARX-Related Malformations
X-Linked Lissencephaly with Ambiguous Genitalia
Microlissencephaly
Microcephaly with Simplified Gyral Pattern, Group 5
Microlissencephaly I
Microlissencephaly II
Microlissencephaly III

Tabella 9: Classificazioni della Lissencefalia.

(Da Dobyys W.B. www.geneclinics.com)

La diagnosi prenatale di lissencefalia (Miller-Dieker) può essere fatta al terzo trimestre, oltre le 28-29 settimane, quando la opercularizzazione dell'insula è completa. La RM fetale permette di evidenziare l'assenza o la riduzione delle circonvoluzioni cerebrali, mentre la colpocefalia o la ventricolomegalia borderline possono essere rilevate in precedenza, con l'ecografia. A 30-32 settimane il persistere di circonvoluzioni lisce e immature rilevabili con gli ultrasuoni è indicativo di lissencefalia. Altre caratteristiche che si possono verificare con la sindrome di Miller-Dieker comprendono la microcefalia e i dismorfismi facciali: fronte sfuggente, ponte nasale largo e piatto, naso corto con narici anteverse, micrognatia;

³ Per un aggiornamento genetico vedi anche i codici OMIM: 600514 per il Gene RELN; 607432 per la lissencefalia tipo 1; 257320 per la lissencefalia tipo 2; 247200 per la s. di Miller-Dieker.

inoltre sono comuni la diminuzione dei movimenti fetali e il polidramnios. Altre anomalie associate comprendono patologie cardiache congenite, onfalocele, displasia renale, piedi torti e polidattilia. La sindrome di Norman-Roberts è un sottotipo di lissencefalia di tipo I. Si tratta di una patologia autosomica recessiva con cariotipo normale, descritta in una famiglia di consanguinei. I reperti ecografici e patologici comprendono microcrania, microcefalia, fronte sfuggente, naso largo e prominente e ipertelorismo. Gli emisferi cerebrali mostrano una superficie liscia con fessure Silviane mal definite e il fallimento dell'opercolazione dell'insula.

La sindrome di Walker-Warburg è un sottotipo della displasia "a ciottoli" o lissencefalia tipo II. Tra sinonimi di questa sindrome c'è la sindrome HARD+/-E (idrocefalo, agiria, displasia retinica +/- encefalocele associata a distrofia muscolare congenita).⁴ Questa rara e letale malattia, a trasmissione autosomica recessiva, è stata per la prima volta diagnosticata da Crowe, nel 1986. I risultati d'indagine ecografiche prenatali possono evidenziare: ventricolomegalia, microcefalia, malformazione di Dandy-Walker, disgenesia del corpo calloso, micrognatia, encefalocele occipitale, anomalie oculari (microftalmia, cataratta); la ventricolomegalia viene segnalata nel 93,3% dei casi; le anomalie del cervelletto nel 33,3%.

La RM fetale è utile nella diagnosi di lissencefalia, specialmente per determinare il grado d'ipoplasia cerebrale e cerebellare.

La sindrome Neu-Laxova (lissencefalia tipo III) è una rara malattia autosomica recessiva letale. Le caratteristiche ecografiche includono grave riduzione della crescita intrauterina, microcefalia, sviluppo anormale del cervello, compresa la lissencefalia, agenesia del corpo calloso, calcificazioni intracraniche e ipoplasia cerebellare. Possono essere rilevati dismorfismi facciali: fronte sfuggente, micrognatia, ipertelorismo, ponte nasale prominente. Altre caratteristiche della sindrome includono iperestensione del collo, anomalie scheletriche, contratture, scoliosi, cifosi, arti corti, edema del cuoio capelluto, delle mani o dei piedi, ittiosi. La base genetica di questa malattia rimane sconosciuta.

La schizencefalia è una malformazione cerebrale caratterizzata da una fessura congenita che si estende dalla superficie piaie ai ventricoli laterali. Si ritiene che la malattia sia dovuta ad anomalie della migrazione neuronale, determinata da fattori genetici, al contrario della poroencefalia, ritenuta di origine encefalo clastica. Esistono due forme principali di questo difetto cerebrale raro: la schizencefalia tipo I, con le gole strette e le labbra fuse in alcuni settori e la schizencefalia tipo II, con pareti molto distanti, delimitanti una cavità riempita da un eccesso di fluido cerebrospinale. Nella diagnosi prenatale di schizencefalia è stata riportata solo la varietà di tipo II. In principio si pensava che la schizencefalia potesse avere principalmente cause non-genetiche, per la grande variabilità fenotipica ed era ipotizzato un difetto di sviluppo nei vasi sanguigni del territorio dell'arteria cerebrale. Più recentemente, tuttavia, è stata proposta un'origine genetica della patologia basata su mutazioni del gene Emx2 localizzato sul cromosoma 10 (10q26.1)⁵.

tipica ed era ipotizzato un difetto di sviluppo nei vasi sanguigni del territorio dell'arteria cerebrale. Più recentemente, tuttavia, è stata proposta un'origine genetica della patologia basata su mutazioni del gene Emx2 localizzato sul cromosoma 10 (10q26.1)⁵.

Inoltre, una correlazione è stata trovata tra la topografia lobare delle fessure e l'assenza del setto pellucido, mentre tutti i casi con setto pellucido assente presentano spaccature nel lobo frontale, quelli con setto pellucido presente hanno spaccature a livello del lobo parietale, temporale e occipitale. Queste rilevazioni confermano un'organizzazione segmentale dei difetti del setto suggerendo delle anomalie di sviluppo piuttosto che un meccanismo distruttivo.

La megalencefalia unilaterale o emi-megalencefalia è una malformazione rara, caratterizzata da anomalie nella proliferazione, migrazione e differenziazione neuronale, che provoca una crescita eccessiva di tutto o di parte di un emisfero cerebrale. La megalencefalia è un'ipertrofia unilaterale dell'emisfero colpito, che può essere moderatamente o fortemente diffusa, associata a ventricolomegalia omolaterale lieve, provocando, quindi, uno spostamento della linea mediana. Un'alta incidenza di emi-megalencefalia si verifica in alcune sindromi rare: sindrome del nevo epidermico, sindrome Proteus, sclerosi tuberosa, e altre (Tabella 10).

A. Hemimegalencephaly
1. Isolated hemimegalencephaly
2. Syndromic hemimegalencephaly
a. epidermal nevus
b. Proteus
c. Klippel -Trenaunay-Weber
d. hypomelanosis of Ito
e. frontonasal dysplasia
B. Hemihyperplasia of the cerebellum

Tabella 10: Aberrazioni nella migrazione cellulare e alterazioni della simmetria. Modificata da Sarnat HB and Flores-Sarnat L. (2001) A new classification of malformations of the nervous system: an integration of morphological and molecular genetics criteria as patterns of genetic expression. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 5: 57-64.

L'allargamento emisferico unilaterale e la ventricolomegalia omolaterale possono essere segni di allarme di questa condizione, diversamente dai casi di massa intracranica in cui la ventricolomegalia si trova sul lato controlaterale. La RM fetale può essere utile per confermare la crescita eccessiva dell'emisfero cerebrale colpito; nel terzo trimestre può aiutare a individuare l'agiria, la pachigiria e l'eterotopia della materia grigia. L'emimegalencefalia è stata segnalata tra le anomalie eventualmente associate a displasia fronto-nasale.

⁴ Per la sindrome Walker-Warburg, ed i suoi numerosi sinonimi, consultare il codice OMIM 236670. La malattia è dovuta a mutazioni del gene che codifica per la proteina O-mannosiltransferasi-1, situato sul cromosoma 9 (9q34.1).

⁵ Vedi codice OMIM 269160.

MALFORMAZIONI DELLA FOSSA POSTERIORE

Malformazioni della fossa posteriore sono state classificate in termini di embriogenesi come derivanti da disgenesie del rombencefalo; ma lo sviluppo anormale della fossa posteriore può derivare da un insulto durante la morfogenesi del cervelletto stesso, delle strutture circostanti mesenchimali ed ectodermiche oppure da un insulto che causa errori intrinseci nell'istogenesi dell'organo; le malformazioni cerebellari, inoltre, possono anche essere classificate per gli effetti sul quarto ventricolo e la cisterna magna (figura 18).

Le disgenesie del paleocerebellum includono il complesso di Dandy-Walker, la sindrome di Joubert, la romboencefalosinapsi, la tectocerebello- disrafia e altre malformazioni.

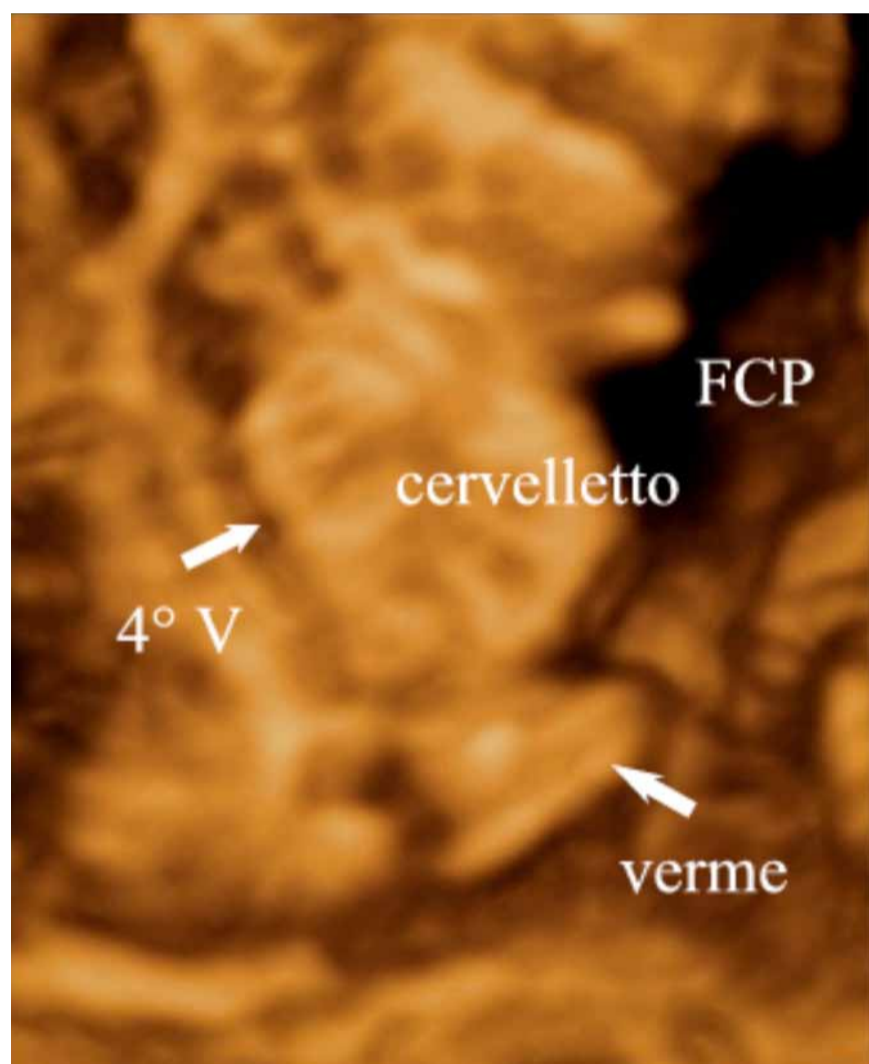


Figura 18: Scansione 3D del cervelletto

Tutte queste malformazioni hanno diversi gradi di difetti del verme, quale elemento chiave, la cui displasia può essere completa o parziale. A causa del suo modello di malformazioni cranio-caudali, l'aplasia parziale del verme interessa sempre la parte caudale, piuttosto che la parte rostrale. Le disgenesie del neocerebellum includono l'aplasia cerebellare (non-formazione di uno o di entrambi gli emisferi cerebellari), l'ipoplasia cerebellare (il cervelletto è morfologicamente normale, ma di dimensioni minori) e la displasia del cervelletto (anomalie girali della fossa cerebellare). La disgenesia del neocerebellum può coesistere con l'agenesia del verme inferiore. La maggior parte delle disgenesie cerebellari sono

paleo cerebellari. È stata proposta recentemente una classificazione delle malformazioni del cervelletto (Tabella 11) che combina i dati di imaging con quelli della biologia molecolare, per facilitare la comprensione dello sviluppo e delle malformazioni cerebellari.

Lo sviluppo degli emisferi cerebellari può essere visualizzato tramite ultrasuoni a partire da 11 settimane, mentre lo sviluppo della zona vermiana deve essere interpretata con cautela fino a quando non si sia raggiunta la 20^a settimana. La chiusura del verme cerebellare può essere monitorato con l'ecografia. Un verme aperto può ancora essere visto nel 56% dei casi dopo 14 settimane, con una riduzione al 23% e al 6% a 15 e 17 settimane rispettivamente.

Cerebellar hypoplasia
Focal hypoplasia
Isolated vermis
One hemisphere hypoplasia
Generalized hypoplasia
With enlarged fourth ventricle ("cyst"), Dandy-Walker continuum
Normal fourth ventricle (no "cyst")
With normal pons
With small pons
Normal foliation
Pontocerebellar hypoplasias of Barth, types I and II
Cerebellar hypoplasias, not otherwise specified
Cerebellar dysplasia
Focal dysplasia
Isolated vermian dysplasia
Molar tooth malformations (associated with brain stem dysplasia)
Rhomboencephalosynapsis
Isolated hemispheric dysplasia
Focal cerebellar cortical dysplasias/heterotopia
Lhermitte-Duclos-Cowden syndrome
Generalized dysplasia
Congenital muscular dystrophies
Cytomegalovirus
Lyssencephaly with RELN mutation
Lyssencephaly with agenesis of corpus callosum and cerebellar dysplasia
Associated with diffuse cerebral polymicrogyria
Diffusely abnormal foliation

Tabella 11: Classificazione delle malformazioni cerebellari. Da Patel and Barkovich (2002). *Analysis and classification of cerebellar malformations. AJNR, 23: 1074-1087.*

Il verme cerebellare sembra formato dalla fusione degli emisferi cerebellari superiormente e sulla linea mediana durante la nona settimana di gestazionale. La fusione continua inferiormente con la chiusura del

verme in fase di completamento solo alla fine della 17^a settimana.

La maturità delle strutture della fossa posteriore non viene raggiunta fino all'età gestazionale di almeno 18 settimane.

Pertanto la diagnosi ecografica prenatale del complesso di Dandy-Walker non deve essere effettuata prima di questo momento.

Il termine di "Dandy-Walker Complex" è stato introdotto per descrivere un ampio spettro di anomalie derivanti da un alterato sviluppo del cervelletto, del quarto ventricolo o delle meningi circostanti. Queste anomalie sono:

- Dandy Walker
- Dandy Walker variante
- Cisti della fossa cranica posteriore
- Cisterna magna di volume aumentato con un cervelletto normale
- IV ventricolo dilatato.

La fossa posteriore confina con la volta cranica, il tentorio e il tronco cerebrale e può essere valutata in vista assiale muovendo caudalmente la porzione posteriore del trasduttore per ottenere un diametro biparietale (BPD) fino a raggiungere un piano suboccipito-sincipitale (piano assiale obliquo e posteriore). Le strutture da valutare sono il cervelletto, la cisterna magna, il verme e il IV ventricolo. La misurazione del diametro trasversale degli emisferi cerebellari (TCD) è affidabile a partire da 14-15 settimane. Il TCD aumenta linearmente fino a 32 settimane, dando una stima precisa dell'età gestazionale.

La cisterna magna è misurata a livello degli emisferi cerebellari ed è meglio visualizzata con un piano assiale obliquo e posteriore fino a raggiungere un'area suboccipito-sincipitale. La profondità della cisterna magna (CM) nei feti normali è di 5 +/- 3 mm, Aumenta di dimensioni durante la gravidanza, ma non più di 10 mm in feti normali.

Una scansione errata (un piano inclinato semi-coronale) può falsamente creare l'apparenza di una mega-cisterna (MCM) o di una Dandy-Walker variante (DWW), anche un'angolazione eccessivamente posteriore del trasduttore deve essere evitata perché può simulare un'anomalia.

Echi lineari situati posteriormente tra gli emisferi cerebellari nella cisterna magna fetale possono rappresentare normali setti subaracnoidei o possono corrispondere a pieghe durali che probabilmente rappresentano l'attacco inferiore della falce cerebrale; nel 89% dei feti con Dandy-Walker o della variante tali echi non sono stati osservati.

Prima di 18 settimane la fossa posteriore non mostra rapporti tra il maturo quarto ventricolo, la cisterna magna, il verme cerebellare e gli emisferi cerebellari. Fino a quando il verme non si è sviluppato completamente, le porzioni caudali del quarto ventricolo rimangono coperte solo dal tetto del quarto ventricolo. Questo tetto è molto sottile e quindi la separazione tra il quarto ventricolo e la cisterna magna è molto difficile da apprezzare ecograficamente prima di 16 settimane. La scomparsa graduale della "fessura" inter-emisferica nel cervelletto, attribuibile alla crescita caudale del verme, ci permette di apprezzare la separazione tra il quarto ventricolo e la cisterna magna. Le

relazioni mature tra le strutture della fossa posteriore non possono essere stabilite almeno fino a 18 settimane. Pertanto non è sorprendente che siano state riportate diagnosi di falsi positivi per patologie del verme. Inoltre, un quarto ventricolo o una cisterna magna allargati possono causare lo spostamento o la rotazione del verme normale.

L'ecografia TVS consente, con il feto in presentazione di vertice, lo studio di queste strutture utilizzando sia piani sagittali che coronali transfontanellari. Lo studio TVS del verme in una scansione mediosagittale permette la visualizzazione simultanea di tutti i lobuli vermiani, e aiuta la diagnosi differenziale tra patologie intrinseche del verme, del quarto ventricolo e della cisterna magna. I nomogrammi sviluppati da 21 settimane in poi permettono un'accurata valutazione del verme cerebellare a partire dal secondo trimestre e l'identificazione di anomalie dello sviluppo. La possibilità di poter studiare la fossa cranica posteriore con l'ecografia 3D ha contribuito a rivoluzionare le capacità diagnostiche delle anomalie della fossa cranica posteriore .

La localizzazione ecografica del quarto ventricolo è al di sotto del livello della linea mediana del talamo e anteriormente agli emisferi cerebellari. Il quarto ventricolo viene individuato in un piano di simmetria assiale del cervello come una superficie triangolare ipo-anecogena che punta in direzione del cervelletto che lo delimita posteriormente mentre il limite anteriore è formato dal bulbo.

Blaas et al. hanno individuato e misurato il romboencefalo, il cervelletto e il quarto ventricolo tra 7 e 12 settimane di gestazione tramite TAS. Il quarto ventricolo fetale è visto nel 71,3% dei feti a partire dalla metà del secondo trimestre. La dimensione media antero-posteriore del quarto ventricolo è di 3,5 mm +/-1,3 mm e la larghezza media è di 3,9 mm. +/-1,7 mm. In un recente studio di Goldstein et è stato possibile visualizzare il quarto ventricolo, tra le 13 e 40 settimane di gestazione, nel 100% dei casi con TVS e nel 89% dei casi con TAS (Figura 19).

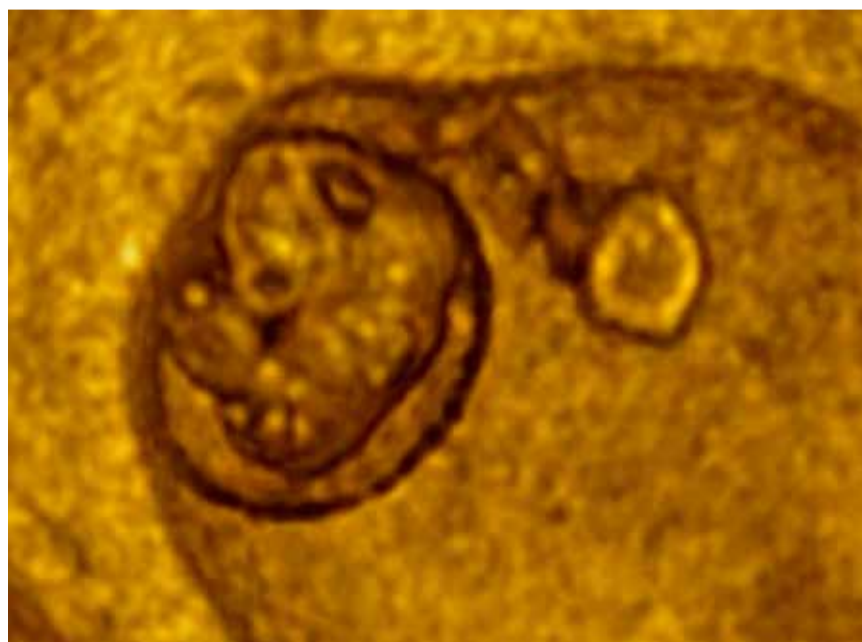


Figura 19: Settimana 7 (6-12 mm). Si possono apprezzare Pro-meso-rhomboencephalon, braccia, gambe; la membrana amniotica è ben formata e divide la cavità amniotica da quella celomatica; il sacco vitellino si trova tra le membrane amniotiche e coriali

Un isolato quarto ventricolo allargato potrebbe essere una variante fisiologica o un fenomeno transitorio di crescita cerebellare, soprattutto nei primi mesi di vita fetale (13-15 settimane di gestazione). Fino a 16 settimane di gestazione è possibile che si presenti una falsa immagine di comunicazione tra il 4° ventricolo e la cisterna magna, dato che fino a questa epoca il setto che separa le due strutture è troppo sottile per essere visualizzato.

Ad un isolato allargamento del quarto ventricolo dovrebbe seguire, come nella maggior parte dei casi, un quarto ventricolo di dimensioni normali all'età gestazionale di 22-23 settimane.

Sono riportati anche casi di aplasia cerebellare completa o di ipoplasia unilaterale con verme intatto, che oltre ad essere estremamente rari, sono la conseguenza di eventi ischemici o emorragici che portano alla distruzione di un cervelletto normalmente formato. Al contrario, l'ipoplasia cerebellare si può verificare come una rara malattia autosomica recessiva.

L'emorragia intracerebellare può essere identificata nei feti nel secondo trimestre poiché gli emisferi cerebellari appaiono irregolarmente iperecogeni e diseguali, in termini di dimensioni ed ecogenicità. Se l'emorragia è recente, le caratteristiche ecografiche iniziali mostrano una lesione iperecogena che con il tempo può diventare ipoecogena. La differenziazione tra un tumore e un'emorragia è difficile.

Le cause di emorragie prenatali comprendono la preeclampsia, la trombocitopenia alloimmune, le convulsioni materne, la pancreatite e le carenze dei fattori della coagulazione, anche se è difficile che la causa principale venga identificata.

DISGENESIA PALEOCEREBELLARE

Le disgenesie paleocerebellari sono la maggior parte delle malformazioni della fossa posteriore, nelle quali la disgenesia del verme può essere parziale o completa.

Le entità principali in questo gruppo sono:

- Complesso di Dandy-Walker
- Sindrome di Joubert
- Romboencefalosinapsi

Il complesso di Dandy-Walker include diverse anomalie della fossa cranica posteriore, classificate come segue:

- La malformazione di Dandy-Walker completa
- Dandy-Walker variante
- Megacisterna magna

LA MALFORMAZIONE DI DANDY-WALKER COMPLETA

La Dandy-Walker completa o tipica (DWM) consiste nell'ipogenesia o agenesia del verme cerebellare, comunicazione tra IV ventricolo e cisterna magna, ipoplasia del cervelletto, presenza di una cisti, con conseguente aumento di volume nella fossa cranica posteriore, spostamento in alto del tentorio, compressione in avanti del tronco encefalico. Il verme cerebellare è completamente assente solo nel 25% dei casi, negli altri casi è parzialmente aplasico.

La diagnosi ecografica della DWM è possibile durante il I trimestre, ma è molto più facile e accurata dalla 18° settimana di gestazione per via transcerebellare visualizzando la cisterna magna connessa al IV ventricolo attraverso un difetto del verme cerebellare.

La DWM ha una prevalenza pari a 1/25-35000 nati vivi e rappresenta il 4-12% delle idrocefalie diagnosticabili in utero.

L'idrocefalo ha un esordio precoce in oltre l'80% dei pazienti con DWM; nel 68% dei casi si associa ad altre anomalie del SNC, quali eterotopia neuronale subependimale, disgenesia del corpo calloso, polimicrogiria, agiria e schizencefalia.

La prognosi dipende fondamentalmente dalla presenza o assenza di altre anomalie e dal cariotipo, che risulta anomalo nel 46% dei casi, rappresentando il fattore eziologico più frequente. Questa patologia è, inoltre, associata a diabete materno, assunzione di acido retinoico, warfarin ed infezioni congenite (CMV, rosolia). Il ritardo mentale è presente nell'80% dei pazienti a 4 anni di vita.

La diagnosi differenziale prenatale delle anomalie della fossa cranica posteriore deve essere molto accurata perché la prognosi differisce sensibilmente a seconda del grado di compromissione cerebrale.

Dandy-Walker variante

La Dandy-Walker variante (DWV) è caratterizzata dalla presenza d'ipoplasia o agenesia parziale del verme cerebellare con dilatazione cistica del IV ventricolo, senza aumento di volume della fossa cranica posteriore e senza compressione del tronco encefalico.

Anch'essa ha una percentuale di associazione variabile con altre anomalie tra le quali ventricolomegalia (27%), difetti cardiaci (41%), e anomalie del cariotipo (32%).

Tra le anomalie sopratentoriali associate alla DWV le più comuni sono l'agenesia del corpo calloso (21%), l'eterotopia cerebrale (21%), l'oloprosencefalia (10%) e il cefalocele (10%). Gli emisferi cerebellari si presentano ipoplasici.

Prima della nascita, spesso risulta difficile differenziare una cisterna magna ingrandita da un piccolo difetto del verme inferiore; in tali casi e RM fetale può essere di aiuto.

Megacisterna magna

La megacisterna magna consiste in un aumento di volume della fossa cranica posteriore secondario a un ingrandimento della cisterna magna; il verme cerebellare è intatto e il IV ventricolo è normale. Il sospetto si pone quando la misurazione ecografica della cisterna

risulta superiore a 10 mm.; può presentarsi in forma isolata o associata a idrocefalo, agenesia del corpo calloso, oloprosencefalia, meningocele posteriore e anomalie cromosomiche (trisomia 18).

Cisti aracnoidee

Le cisti aracnoidee sono formazioni costituite internamente dagli strati della pia-aracnoide e delineate da cellule della aracnoide e collagene. Sono stati riportati casi di associazione con la traslocazione non bilanciata X;9.

La diagnosi differenziale in utero con il complesso di Dandy-Walker non è così agevole; infatti, gli emisferi cerebellari possono presentarsi dislocati e compressi. Il sistema ventricolare può risultare compresso e determinare idrocefalo. Può essere presente un ematoma tentoriale con caratteristiche ecografiche molto simili a quelle di una cisti della fossa cranica posteriore. In tal caso è utile ricorrere alla RM. A volte si può verificare la risoluzione dell'ematoma senza evidenti conseguenze neurologiche. La diagnosi differenziale va posta nei confronti di un aneurisma venoso a livello della fossa che causa dislocazione cerebellare. In tal caso la diagnosi si basa sull'utilizzo del color Doppler.

Ipoplasie cerebellari

Rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini dello sviluppo del cervelletto le cui cause possono essere genetiche o acquisite.

La forma più comune di ipoplasia pontocerebellare è una forma di ipoplasia cerebellare generalizzata; essa si divide in due gruppi: tipo I associato a degenerazione del corno spinale anteriore e tipo II con progressiva microcefalia e manifestazioni extrapiramidali.

L'ipoplasia pontocerebellare è un disordine neurodegenerativo legato principalmente a cause genetiche: infatti si associa a diverse anomalie cromosomiche quali la duplicazione parziale del braccio lungo dei cromosomi 1, 3, 9, 13, 18 e 21, la delezione parziale del braccio corto dei cromosomi 4 e 9 e la trisomia 18.

I reperti più comuni dell'ipoplasia pontocerebellare sono rappresentati dalla progressiva microcefalia e dal cervelletto che sembra "fluttuare" nella fossa posteriore.

La diagnosi ecografica si pone a partire dalla 30° settimana di gestazione e può essere confermata dalla RM a partire dalla 31° settimana di gestazione. A causa dell'esordio nelle ultime fasi della gestazione, sarebbe indicato l'utilizzo della RM in caso di anamnesi familiare positiva.

La sindrome di Joubert

Si tratta di una rara malattia autosomica recessiva, caratterizzata da difetti del verme cerebellare, agenesia del corpo calloso, encefalocele occipitale, anomalie facciali, polidattilia e displasia cistica renale.

Sono meno comuni l'idrocefalo, la ventricolomegalia bilaterale; in alcuni casi sono state riscontrate anche modificazioni del pattern respiratorio fetale.

La diagnosi differenziale con la sindrome di Dandy-Walker si basa sul "segno del dente molare" che risulta dalla displasia del segmento istmico del tronco cerebrale, del verme e dei peduncoli cerebellari superiori.

Romboencefalosinapsi

Si tratta di un raro disordine cerebellare caratterizzato da ipoplasia di un singolo lobo cerebellare, agenesia o ipogenesia del verme e fusione degli emisferi cerebellari, dei peduncoli cerebellari e del nucleo dentato. La diagnosi ecografica prenatale è possibile nel II trimestre tramite la visualizzazione di un cervelletto più piccolo, fusione degli emisferi cerebellari e assenza completa del verme.

Una rara combinazione tra romboencefalosinapsi, telencefalosinapsi e cisti della fossa cranica posteriore è stata riscontrata in un feto di madre diabetica espulso a 23 settimane di gestazione.

CISTI MENINGEE

Le cisti aracnoidee sono dovute ad anomalie di sviluppo del processo di formazione delle leptomeningi. Esse possono essere congenite o acquisite; vengono classificate in base alla localizzazione lungo l'asse neurale e in base alla composizione delle pareti cellulari (tessuto connettivo aracnoideo o tessuto gliodependimale). La frequenza di tali cisti varia a seconda della localizzazione lungo l'asse neurale.

La diagnosi prenatale con US si basa sulla visualizzazione di masse ipo-anecogene che rendono meno visibili o che dislocano le strutture cerebrali adiacenti e/o i ventricoli.

Una percentuale pari al 55% delle cisti intracraniche viene diagnosticata tra la 20° e la 30° settimana di gestazione, mentre il rimanente 45% dopo la 30° settimana di gestazione. È stato riportato un solo caso di cisti aracnoidea diagnosticata durante il I trimestre.

In particolare, le cisti acquisite potrebbero essere il risultato dell'intrappolamento cerebrospinale all'interno delle adesioni aracnoidee legate a emorragie intrauterine, infezioni o traumi. Agli US tali lesioni possono apparire come inclusi iperecogeni e masse lungo le pareti ventricolari o all'interno delle strutture cerebrali.

Nella letteratura neurochirurgica le cisti aracnoidee rappresentano l'1% delle masse intracraniche non traumatiche.

Le cisti aracnoidee sono sopratentoriali nel 63% dei casi; le più frequenti sono quelle interemisferiche (26.9%), a livello delle fosse temporali o dell'area soprasellare (22.2%), nel distretto infratentoriale; le più comuni sono invece le cisti mediane retrocerebellari.

Tale patologia può essere associata a idrocefalo, nella maggior parte dei casi dovuto alla stenosi che si verifica principalmente in caso di cisti interemisferiche (25%) ed incisurali (25%). In ogni modo il volume della cisti non si correla alle dimensioni dei ventricoli: infatti cisti enormi molto spesso coesistono con ventricoli normali.

La diagnosi differenziale va posta con tumori cistici, ventricolomegalia unilaterale, cisti porencefaliche e la malformazione di Dandy-Walker. Le cisti aracnoidee sono di solito localizzate perifericamente tra le strutture ossee e la corteccia cerebrale, mentre la cisti porencefalica è intraparenchimale ed è priva della comunicazione con il sistema ventricolare (Figura 20).

La ventricolomegalia si distingue invece per la forma e la localizzazione della massa cistica; i tumori cistici si presentano solitamente come aree solide o ad ecogenicità mista.

Il reperto ecografico che consente la diagnosi differenziale con la malformazione di Dandy-Walker è l'evidenza del verme cerebellare integro, anche se in alcuni casi la cisti può sollevare il verme, dislocare le tonsille lateralmente e ricreare il quadro tipico della Dandy-Walker variant.

Le cisti intracraniche isolate raramente si associano ad anomalie cromosomiche.

Sebbene le cisti della fessura interemisferica e della base cranica tendano più facilmente a progredire (25% e 33% rispettivamente), la maggior parte delle cisti tende a stabilizzarsi in utero (76%) o nel periodo postnatale (76%) e spesso regrediscono.



Figura 20: Ecografia 3D delle strutture ossee del profilo fetale alla 20ª settimana. È ben evidente la mandibola, l'articolazione temporo-mandibolare, la sutura sfenoidale e la coronale.

La risoluzione delle cisti aracnoidee potrebbe dipendere anche dalle differenze osmotiche tra la cisti e lo spazio subdurale e dalla rottura spontanea della cisti all'interno dello spazio subaracnoideo, subdurale o nei ventricoli.

Le membrane aracnoidee della cisti tendono facilmente a lacerarsi: ciò determina la formazione di una soluzione di continuo tra la cisti e lo spazio subdurale, con conseguente drenaggio, persistenza della comunicazione e riduzione della cisti che a volte scompare. L'entità del quadro clinico non è in relazione al volume o alla localizzazione della cisti e la prognosi dipende fondamentalmente dall'integrità delle strutture cerebrali.

Il follow-up fino a 4 anni di vita di 54 feti che presentavano cisti aracnoidee nel II e III trimestre ha evidenziato una buona prognosi dal punto di vista comportamentale, neurologico e intellettivo nell'88% dei casi.

Un'altra forma di cisti meningeae sono quelle gliependimali che si presentano con un quadro istologico vario cioè un rivestimento

ependimale, con o senza ciglia, che poggia su una membrana basale o un sottile strato di fibre reticolari simili all'epitelio dei plessi corioidei. Le cisti gliependimali sono rare e le manifestazioni cliniche dipendono dalla localizzazione, dalle dimensioni e dall'epoca d'insorgenza. È stata ipotizzata l'origine delle cisti gliependimali dalla dislocazione di tessuto neuro ectodermico, riproducendo l'area che forma la tela corioidea.

Le cisti gliependimali si sviluppano tipicamente all'interno del parenchima cerebrale e sono più comuni negli adulti. Altre localizzazioni sono rappresentate dalla cisterna subaracnoidea basale, la fessura interemisferica e la fossa posteriore.

Le cisti aracnoidee e gliependimali si espandono lentamente e possono presentare lo stesso aspetto sia agli US sia alla RM. Non ci sono elementi ecografici che consentano di distinguere le cisti gliependimali dall'oloprosencefalia alobare, dall'idranencefalia o altre strutture cistiche intracraniche.

La diagnosi di certezza è istologica.

CISTI DEI PLESSI CORIOIDEI

Le cisti dei plessi corioidei appaiono ecograficamente come aree transoniche ben definite nel contesto del plesso corioideo localizzato nel ventricolo laterale. La cavità è ripiena di liquido CSF e delimitata dal tessuto del plesso corioideo. La prevalenza nel II trimestre varia dall'0.18% al 3.6%.

La diagnosi ecografica è possibile a partire dalla fine del I trimestre per via transvaginale. Le cisti possono essere asintomatiche e transitorie e tendono a ridursi o scomparire tra la 20ª e la 23ª settimana di gestazione; la regressione avviene di solito intorno alla 28ª settimana in seguito alla riduzione della proliferazione stromale.

Le cisti presentano un range di variabilità compreso tra 2 e 20 mm, possono essere uniche o multiple, unilaterali o bilaterali, uniloculate o multiloculate e di solito non si associano a ritardo dello sviluppo né ad un aumentato rischio di anomalie del cariotipo; raramente si presentano di grandi dimensioni o aumentano dopo la nascita.

Secondo alcuni autori, le cisti dei plessi corioidei si associano ad anomalie cromosomiche, in particolare la trisomia 18 (infatti nei feti affetti da trisomia 18 l'incidenza di tali cisti varia dal 29,4% al 66%). Quando insieme alle cisti dei plessi corioidei si associano altre anomalie strutturali del feto, il rischio di trisomia 18 aumenta di 20 volte; il rischio di ricorrenza aumenta di 1000-1800 volte e la determinazione del cariotipo fetale diventa indispensabile, indipendentemente dall'età materna. Il rischio non è in relazione alle dimensioni della cisti (60-80% misurano <10 mm) né alla bilateralità o unilaterali. Quando la cisti dei plessi corioidei si presenta in forma isolata, il rischio di trisomia 18 aumenta di poco e l'età materna diventa l'unico fattore in base al quale decidere se eseguire la determinazione del cariotipo fetale.

Sono state utilizzate diverse formule per mettere in relazione il rischio di trisomia 18 con l'età materna e il reperto della cisti dei

plessi corioidei in forma isolata. A tale scopo risulterebbe utile il triplo test. Riassumendo, la cisti isolata rappresenta una “variante anatomica” che impone un accurato studio morfologico fetale.

MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE

Si tratta di reperti molto rari in epoca prenatale e nella maggior parte dei casi coinvolgono la vena di Galeno.

Ecograficamente la diagnosi è piuttosto semplice in quanto l'aneurisma è caratterizzato da un flusso ematico rilevabile al Color-Doppler che mostra un segnale di turbolenza ematica a basso flusso all'interno della struttura cistica ed un aumento del calibro delle vene giugulari. Il seno sagittale si presenta dilatato in molti casi. La diagnosi risulta più agevole grazie all'applicazione dell'angiografia color power 3D e raramente viene posta prima del III trimestre.

Agli US l'aneurisma della vena di Galeno si presenta come una formazione anecogena a racchetta, adiacente alla linea mediana nell'area retrotalamica.

Questa malformazione può determinare cardiomegalia e ipertrofia del ventricolo destro e può associarsi a idrope e polidramnios, infarti cerebrali, leucomalacia e lesioni porencefaliche. La RM offre non solo importanti informazioni anatomiche ma consente di differenziare l'anomalia pura di Galeno da malformazioni arterovenose parenchimali che drenano nella vena di Galeno. In caso d'insorgenza prenatale, la mortalità si aggira intorno al 25%.

TUMORI INTRACRANICI

L'incidenza dei tumori cerebrali congeniti risulta essere pari a 0,34 per milione di nati vivi e vengono definiti congeniti se si presentano entro 60 giorni dalla nascita.

Altri autori hanno classificato tali tumori in tre categorie: sicuramente congenito (presente alla nascita), probabilmente congenito (entro la prima settimana), forse congenito (entro i primi due mesi).

I tumori cerebrali congeniti, di cui il 26-50% sono teratomi, costituiscono lo 0,5 - 1,9% di tutti i tumori pediatrici. Tra i tumori cerebrali pediatrici, dal 4,6% al 35% sono diagnosticati durante il primo anno di vita.

In relazione alla posizione, possiamo distinguere i tumori in sopratentoriali, i più frequenti, e sottotentoriali.

Sono stati descritti i reperti ecografici prenatali associati ai seguenti tumori intracranici: teratomi; tumori neuroepiteliali (glioblastoma, astrocitoma, gangliocitoma, medulloblastoma, papilloma del plesso corioideo) e tumori mesenchimali.

Per quanto riguarda il craniofaringioma congenito, si pensa derivi dalla tasca di Rathke ed appare ecograficamente come una massa intracranica ecogena di notevoli dimensioni con zone di calcificazione.

Il craniofaringioma risulta essere il più frequente teratoma, di

solito localizzato a livello sopratentoriale e può avere un aspetto complesso, con aree solide alternate ad aree cistiche.

In caso di diagnosi tardiva è possibile l'insorgenza di alcune complicanze, tra cui craniomegalia, idrope e insufficienza cardiaca. In letteratura sono riportati tre tipi di teratomi congeniti intracranici: teratoma intracranico massivo, che tende a sostituire il tessuto cerebrale; teratoma intracranico piccolo, in grado di causare idrocefalo e teratoma intracranico che si estende verso le orbite, la cavità orale e il collo. A volte si può associare a polidramnios per la presenza di problemi di deglutizione fetale, legati alla paralisi dei muscoli faringei o all'ostruzione meccanica della faringe da parte della massa tumorale. Esistono diversi tipi di teratomi: glioblastomi (14,6%), craniofaringiomi (5,6%), papillomi dei plessi corioidei (7,9%), lipomi (9%), e altri (9,0%) tra cui rari casi di emangioma cavernoso, sarcoma meningeo e tumore maligno indifferenziato. Altri tipi più rari riportati in letteratura sono il gangliocitoma, oligodendroglioma, medulloblastoma, tumori primitivi neuroectodermici (PNETs) e neuroblastoma. Teratomi, astrocitomi e craniofaringiomi hanno un aspetto molto simile: una massa complessa che modifica l'architettura cerebrale, eventualmente associata a macrocefalia, idrocefalo e calcificazioni (più facilmente individuabili con RM).

I lipomi pericallosi sono malformazioni rare e derivano da un alterato processo di riassorbimento della meninge primitiva. Se la meninge primitiva persiste, può differenziarsi in tessuto lipomatoso e influenzare la crescita del corpo calloso.

Sono stati descritte due diverse entità morfologiche di lipoma pericalloso: il primo è di tipo tubulo-nodulare, il secondo è curvilineo, sottile e allungato. Il lipoma appare sempre come una massa ecogena e va differenziato da lesioni emorragiche o da altre masse tumorali come il craniofaringioma. Quando si associa a disgenesia del corpo calloso, un segno indiretto è la colpocefalia.

I tumori possono essere associati a malattie genetiche come la sclerosi tuberosa o malattia di Bourneville (TS), neurofibromatosi (NF)(Von Recklinghausen) e la malattia di Von Hippel-Lindau.

La sclerosi tuberosa (TS) è una malattia autosomica a elevata penetranza, legata a mutazioni *de novo* nell'80% dei casi. In epoca prenatale, la visualizzazione ecografica di un raddoppiamento cardiaco è un marker di TS con una sensibilità del 50%.

La neurofibromatosi (NF) può associarsi a tumori cerebrali (neurinoma acustico, glioma e meningioma) ma non sono descritti casi di diagnosi ecografica prenatale. Sono descritti solo due casi di forme generalizzate di NF, tumori orali congeniti associati a neurofibromatosi.

La malattia di Von Hippel-Lindau è una angiomatosi sistemica del sistema nervoso centrale, caratterizzata dalla presenza di un emangioblastoma cerebellare. In letteratura è descritto un solo caso di emangioblastoma capillare fetale. In questo caso il tumore si trova nel segmento ponto-cerebellare e si presenta come una massa iperecogena ed eterogenea con intensa vascolarizzazione.

Nell'ambito dei tumori embrionali il teratoma è la forma più comune; il *fetus in fetu* potrebbe rappresentare particolari aspetti

diversi di un'unica entità. Sono stati descritti due casi di diagnosi prenatale ecografica del *fetus in fetu* intracranica. Il *fetus in fetu* potrebbe rappresentare un'anomala inclusione di un gemello monoziogote monocoriale biamniotico all'interno del corpo dell'altro gemello in seguito ad anastomosi della circolazione vitellina.

Nel gruppo dei tumori neuroblastici, il retinoblastoma fetale viene diagnosticato alla fine del terzo trimestre; il viso fetale si presenta gravemente deformato e l'orbita è occupata da una massa solida che si estende verso la regione frontotemporoparietale dislocando le strutture cerebrali; si associa ventricolomegalia bilaterale.

La diagnosi differenziale si pone con le masse intracraniche occupanti spazio e con le emorragie intraparenchimali, le quali di solito non producono effetto massa e possono essere facilmente diagnosticate con l'utilizzo della RM fetale.

L'evidenza di una massa intracranica può complicare anche la scelta della condotta ostetrica, perché il potenziale di crescita della massa non è quantificabile. La diagnosi ecografica di tumore maligno è meno affidabile; la diagnosi di certezza si ottiene con l'esame istologico del tessuto ottenuto da biopsia, intervento chirurgico successivo o autopsia.

Con gli US è possibile definire solo le caratteristiche della massa: solida, mista o cistica.

Di solito, i tumori cerebrali presentano maggiore ecogenicità rispetto al parenchima adiacente; alcuni sono omogenei come i papillomi del plesso coroideo, altri, come i teratomi, sono eterogenei per la contemporanea presenza di strutture cistiche, calcificazioni e aree con ecogenicità intermedia.

Le masse solide sono caratterizzate da un iperecogenicità di grado variabile, che sostituisce la normale ecostruttura del tessuto cerebrale; le masse a ecostruttura mista possono essere espressione della struttura del tumore o essere conseguenti a fenomeni necrotici intraparenchimali, spesso con area ipoecogena a livello centrale.

La microcefalia è riportata nel 79,2% dei casi, l'idrocefalo si associa nel 58,3%, il polidramnios nel 37,5% dei casi; altre anomalie si possono associare a tumori intracranici nel 12,5% dei casi con forte impatto sulla prognosi.

Wakai et al. ha rilevato che il 14% dei tumori si associa sicuramente ad anomalie congenite: palatoschisi, agenesia del corpo calloso, dismorfismo facciale, difetti del setto ventricolare ed altro.

Complessivamente la prognosi dei tumori intracranici dipende dalle dimensioni e dal tipo istologico.

La sopravvivenza dei pazienti con tumori cerebrali fetali è pari al 18,8% entro la prima settimana di vita e al 10,5% entro 1 anno; la sopravvivenza a due mesi è particolarmente bassa per i neonati con tumori cerebrali diagnosticati prima della 30° settimana di gestazione (3,1%).

L'*outcome* è piuttosto buono per i lipomi pericallosi, seguiti dai papillomi del plesso coroideo, glioblastomi, e teratomi, con tassi di sopravvivenza a 1 anno del 83%, 33%, 16,6% e 4,7% rispettivamente.

Il *management* ostetrico dipende dall'età gestazionale al momento della diagnosi. In particolare, il taglio cesareo si rende neces-

sario quando il tumore intracranico è associato a grave macrocrania.

ANOMALIE NELLE DIMENSIONI O NELLA FORMA DEL CRANIO

La valutazione del cranio fetale avviene tramite la determinazione della dimensione e della forma. È necessaria la misurazione di alcuni parametri biometrici, tra cui il diametro biparietale, il diametro occipito-frontale e la circonferenza cefalica per poter tracciare le curve di crescita ed evidenziare eventuali anomalie. È necessario ottenere le scansioni assiali, coronali e sagittali.

Le suture craniche e le fontanelle sono facilmente visibili in utero. La chiusura prematura delle suture calvariali può causare craniosinostosi, che può presentarsi in forma isolata o associata a specifiche sindromi craniche (Apert, Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Jackson-Weiss, e Antley-Bixler) e a displasie scheletriche.

Un approccio sistematico allo studio della regione del viso dovrebbe includere la valutazione dell'osso nasale, delle labbra, del palato, della lingua, l'impianto e la posizione delle orecchie, le dimensioni della mandibola, gli occhi, il cristallino e il diametro interorbitario.

Lo studio di tali strutture consente di identificare l'ipertelorismo, quando il diametro orbitario interno è al di sopra del 95° centile, e l'ipotelorismo, quando il diametro orbitario interno è al di sotto del 5° centile. L'ipertelorismo e l'ipotelorismo possono essere associati a molte sindromi e sono dovuti a un'alterata morfogenesi dei processi frontonasale e mascellari. L'esame degli occhi, del cristallino e delle arterie ialoidi permette di diagnosticare malformazioni strutturali, come anoftalmo, microftalmo e cataratta congenita.

MICROCEFALIA

La Microcefalia è un'anomalia del cranio e dell'encefalo, documentabile attraverso la misurazione della circonferenza cefalica che risulta estremamente ridotta. Al momento della nascita l'incidenza varia da 1/6250 a 1/8500 nati vivi e aumenta nel primo anno di vita (1.6/1000 nati vivi).

L'incidenza della microcefalia genetica (o microcefalia vera) è pari a 1 su 25.000-50.000 neonati ed è probabilmente maggiore se si includono aborti spontanei, nati morti o morti precoci neonatali; la prevalenza negli istituti per ritardati mentali è di circa l'1%. La sfida è quella di riuscire a distinguere la vera microcefalia da una circonferenza cefalica semplicemente ridotta.

Le cause della microcefalia sono eterogenee:

- microcefalia isolata
- microcefalia associata a disturbi cromosomici
- microcefalia come conseguenza di sindromi genetiche
- microcefalia come conseguenza di anomalie multiple
- microcefalia causata da oloprosencefalia, infezioni in utero.

La microcefalia primaria è dovuta a un disordine della proliferazione neuronale e della differenziazione tra il secondo e il quinto mese di gestazione; la disgenesia primaria dell'encefalo può essere il risultato di un difetto nel processo dello sviluppo o di un'anomalia genetica.

La microcefalia secondaria può invece derivare da un'infezione prenatale, un incidente vascolare, o l'esposizione a sostanze teratogene.

La diagnosi prenatale della microcefalia vera è molto complessa e si basa tradizionalmente su una circonferenza cefalica ridotta; tipicamente la soglia è fissata tra 2 e 3 DS al di sotto della media.

La maggior parte degli autori richiedono un cut-off di 3 DS al di sotto della media per l'età gestazionale, in quanto utilizzando i valori al di sotto del 5° centile per l'età gestazionale, allo scopo di definire tale condizione, risulterebbe microcefalo un neonato su venti.

Se la datazione della gravidanza non è certa, si potrebbe ricorrere all'utilizzo di alcuni rapporti biometrici, come il rapporto tra la circonferenza cefalica e la circonferenza addominale e quello tra la lunghezza del femore e la circonferenza cefalica. Dato che questa patologia colpisce prevalentemente gli emisferi cerebrali, e il cervello meno gravemente, sono stati proposti, per ridurre falsi positivi, altri parametri ecografici come la misura ecografica del lobo frontale e la correlazione tra lobo frontale e diametro transcerebellare.

La forma anomala della testa con prominente della fronte può essere dimostrata mediante ultrasuoni.

Deve essere valutata attentamente l'anatomia cerebrale, al fine di identificare eventuali anomalie associate come l'oloprosencefalia, la porencefalia, l'agenesia del corpo calloso e le anomalie delle circonvoluzioni cerebrali.

Secondo alcuni autori, possono risultare utili nella diagnosi di microcefalia fetale l'ecografia transvaginale e l'esame Doppler dei vasi cerebrali. Infatti in alcuni casi è stato possibile documentare alterazioni flussimetriche, soprattutto a livello del lobo frontale e delle arterie carotidi interne.

Quando la microcefalia fa parte di una sindrome, la diagnosi prenatale non si può basare sul solo rilevamento della microcefalia, perché in molti casi tale reperto appare evidente solo alla fine della gravidanza. Molti casi di microcefalia non possono essere diagnosticati fino al terzo trimestre, poiché le misure della circonferenza cranica rimangono borderline; in altri casi non è possibile effettuare la diagnosi della microcefalia in epoca prenatale, perché si sviluppa dopo la nascita.

L'elevata mortalità perinatale (70%) è determinata dalla gravità delle anomalie associate; la prognosi dall'eziologia. La trisomia 13, la trisomia 18, la sindrome di Meckel e l'oloprosencefalia alobare sono tutte condizioni fetali associate. La maggior parte delle sindromi di microcefalia e le microcefalie genetiche isolate hanno come conseguenza un ritardo mentale da moderato a grave.

MACROCEFALIA

Il sospetto si pone quando lo studio ecografico della testa fetale evidenzia una circonferenza cefalica e un diametro biparietale sopra il 95th o 99th centile, in presenza di misure di circonferenza addominale e del femore nella media rispetto all'epoca gestazionale.

La megalencefalia, la megalencefalia unilaterale con spostamento della linea mediana e una massa intracranica in espansione può determinare una macrocrania. Ventricolomegalia, colpocefalia e megacisterna magna sono reperti comuni nell'ambito di una sindrome caratterizzata da gigantismo cerebrale chiamata sindrome di Sotos.

Le sindromi con eccessiva crescita sono anomalie primarie probabilmente conseguenti al fallimento della regolazione della crescita.

Le sindromi di Weaver, Sotos, Marshall-Smith, di Beckwith-Wiedemann e Simpson-Golabi-Behemel sono caratterizzate da macrocefalia, crescita eccessiva, esordio precoce, età ossea avanzata e ritardo dello sviluppo di grado variabile.

CRANIOSINOSTOSI

Sviluppo del cranio e delle suture

Lo sviluppo del cranio è caratterizzato da tre fasi: formazione dell'ectomeninge, del tessuto cartilagineo e dall'ossificazione. La formazione dell'ectomeninge, che deriva dal mesenchima delle creste neurali e dal mesoderma parassiale, inizia dalla 3^a settimana di gestazione e dà luogo alle ossa della volta. Intorno alla 6^a-7^a settimana, a livello della base cranica si ha la formazione di tessuto cartilagineo, che dà origine alle ossa del basicranio.

Le cellule periferiche ai margini dei nuclei di ossificazione, dai quali si sviluppano le singole ossa del cranio, formano i cosiddetti fronti osteogenici, che tendono ad approssimarsi dando luogo alle suture, costituite dai margini ossei giustapposti (come nelle suture della linea mediana, metopica e sagittale) o sovrapposti (come si osserva nelle altre suture). Successivamente si ha l'ossificazione diretta dell'ectomeninge, con formazione della volta cranica, e l'ossificazione del tessuto cartilagineo, che determina la base del cranio.

Le craniosinostosi sono determinate dalla prematura chiusura delle suture craniche. La chiusura prematura può avvenire in epoca prenatale, perinatale o nel corso della prima infanzia con conseguente alterazione della forma e della dimensione della teca cranica. Fisiologicamente nuova formazione di tessuto osseo membranoso avviene lungo le suture anche per la pressione intracranica che esercita uno stimolo di crescita sulla volta. Dato che *l'espansione delle ossa della volta cranica avviene in direzione perpendicolare alle suture*, con la chiusura precoce di una o più suture si verifica una crescita compensatoria (procede parallelamente alle suture) delle restanti suture. Ne derivano deformazioni della teca cranica, il cui risultato finale, dipende dalle suture coinvolte e dall'epoca in cui si verifica la chiusura stessa.

L'etiologia delle craniosinostosi è probabilmente multifattoriale, ma fattori genetici stanno acquisendo sempre maggior importanza, non solo per le forme sindromiche di craniosinostosi ma anche per quelle isolate. Esistono forme non sindromiche familiari (10-14%) di cui si ritiene responsabile un gene dominante a penetranza incompleta (penetranza del 60%).

Classificazione delle craniosinostosi

Le craniosinostosi comprendono patologie eterogenee con caratteristiche cliniche, genetiche e molecolari spesso distinte.

Le craniosinostosi sono classificate in relazione a:

- Coinvolgimento di una sola sutura: craniosinostosi semplice (unilaterale o bilaterale).
- Coinvolte più suture: craniosinostosi complessa.

Le craniosinostosi possono essere primarie, cioè non dovute a malattie associate, o secondarie, dovute a patologie metaboliche (ipertiroidismo, mucopolisaccaridosi), ematologiche (talassemia, anemia falciforme), malformazioni (oloprosencefalia, encefalocele), e teratogeni (idantoina, retinoidi). Le craniosinostosi si possono presentare inoltre come anomalie isolate o in forme sindromiche. Le anomalie associate sono soprattutto a carico degli arti (84%), dell'orecchio (38%) e difetti cardiaci (23%).

La prevalenza alla nascita in totale per tutte le forme di craniosinostosi è di 1:2000- 1:2500 nati (Figura 21). Nella maggior parte, i casi si rendono evidenti nel periodo neonatale; occasionalmente possono essere diagnosticati in epoca prenatale mediante ecografia o possono essere rilevati tardivamente nell'infanzia.

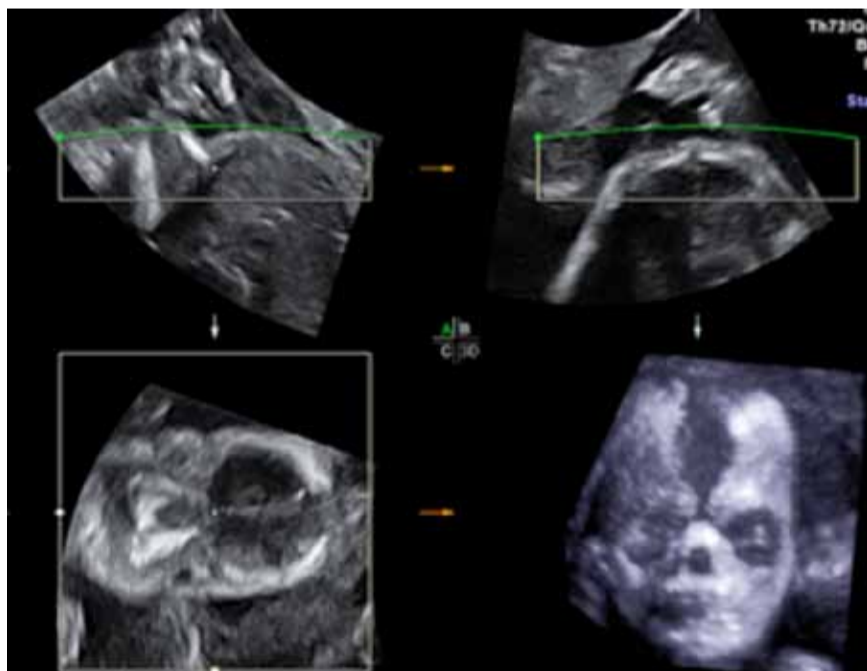


Figura 21: Ecografia multiplanare e modalità rendering maximum mode in feto affetto da craniosinostosi e malformazioni ossee associate agli arti inferiori alla 26ª settimana. La sutura metopica appare notevolmente allargata con forma a rombo.

Approssimativamente nell'80-90% dei casi si tratta di difetti isolati, mentre i casi rimanenti fanno parte di una sindrome nota.

Il coinvolgimento di 2 suture avviene in circa i 2/3 dei casi, e l'interessamento di più di 2 suture in un terzo, spesso sono interessate suture contigue.

Nei casi di craniosinostosi isolata la sutura sagittale è quella più spesso interessata (55% dei casi) e presenta una prevalenza alla nascita di circa 1:5000 nati (oltre la metà dei casi occorre in forma isolata e nella maggioranza dei casi si tratta di casi sporadici, cioè senza ricorrenza familiare) seguita dalla coronale (20%), che ha una prevalenza alla nascita di circa 1:10.000, la lambdoidea (5%) ha una prevalenza di 1:15.000 e la metopica (5%) mostra anch'essa una prevalenza di 1:15.000.

Generalmente, la craniosinostosi è equamente distribuita in entrambi i sessi, anche se è presente una lieve predominanza del sesso maschile nei casi di sinostosi sagittale e lambdoidea, mentre per le sinostosi coronali si evidenzia una predominanza del sesso femminile.

La fusione prematura della sutura sagittale è la più frequente ed è presente nel 40-60% di tutti i casi di craniosinostosi con forma allungata del cranio: **scafocefalia**. La sinostosi prematura delle suture coronali determina **brachicefalia** con interessamento anche delle suture sfeno-frontali (acrocefalia o turricefalia); la precoce fusione della sutura metopica determina **trigonocefalia** (frontale di aspetto carenato). L'**oxicefalia** (o pigocefalia) è determinata dalla sinostosi delle suture coronali e sagittale (talora anche la lambdoidea) che determina un cranio di aspetto conico e appuntito a livello della fontanella bregmatica.

La **plagiocefalia** può essere distinta in frontale e occipitale (plagiocefalia anteriore e posteriore) a seconda del coinvolgimento di una sutura coronaria o di una sutura lambdoidea. Anche in questa forma possono essere coinvolte le suture fronto-sfenoidali portando a un appiattimento unilaterale del frontale (o della squama dell'occipitale) dal lato interessato e a una crescita compensatoria controlaterale con sollevamento dell'orbita e della grande ala dello sfenoide ipsilaterale con importanti anomalie dello sviluppo facciale (in particolare deviazione del naso).

Per **pachicefalia** s'intende un appiattimento posteriore del cranio ed è determinata dalla precoce fusione di entrambe le suture lambdoidee.

Classicamente, il **cranio a trifoglio o Kleeblattschädel**, assume un aspetto trilobato per la presenza di craniosinostosi, tuttavia il livello di gravità varia e diverse suture possono essere coinvolte. Sinostosi precoci possono riguardare le suture coronali, lambdoidee e metopica con protrusione dell'encefalo attraverso la sutura sagittale aperta, o in alcuni casi attraverso le suture squamose aperte. Si può anche verificare sinostosi precoce della sutura sagittale e delle suture squamose con "eventratio" di tessuto cerebrale attraverso la fontanella anteriore aperta. Infine, cranio a trifoglio si può manifestare anche con completa sinostosi di tutte le suture craniche (Tabella 12) e figura 22 e 23.

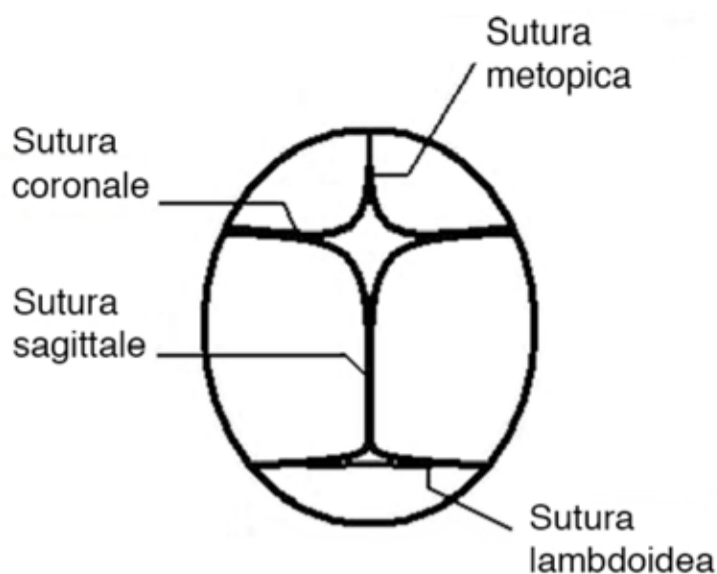


Figura 22: Schema indicante le principali suture della volta cranica.

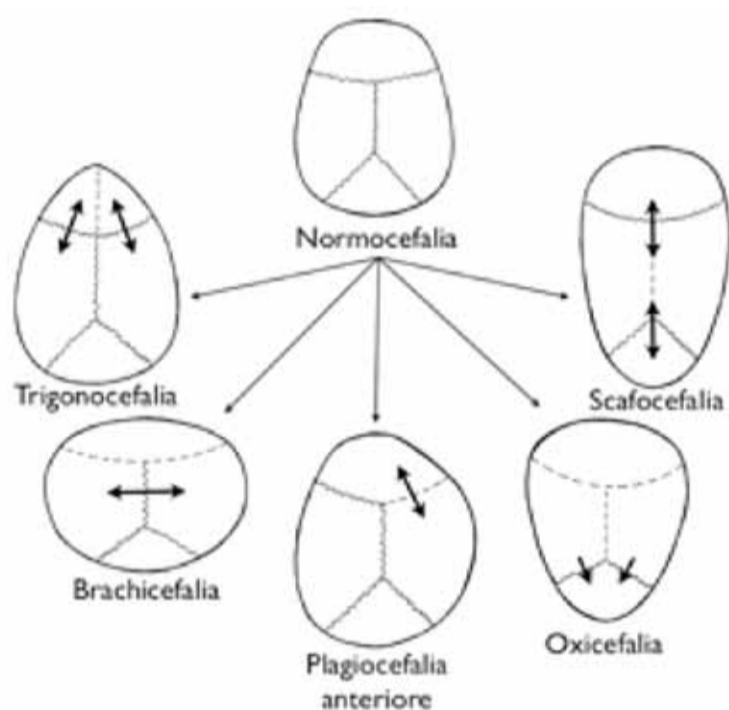


Figura 23: Schema delle più comuni forme di craniosinostosi. Correlazione fra sutura interessata e conformazione cranica.

Il grado di alterazione nella conformazione cranica dipende dall'epoca in cui si manifesta la sinostosi che può essere congenita o svilupparsi durante l'infanzia, esitando in distorsioni craniche meno severe.

Rappresentazione schematica dei tipi più comuni di craniosinostosi. Le linee tratteggiate indicano la chiusura prematura delle suture; le frecce mostrano la direzione principale di crescita delle ossa craniche.

Craniosinostosi: suture e deformità corrispondenti	
Sagittale	Scafocefalia
Metopica	Trigonocefalia
Coronale unilaterale	Plagiocefalia anteriore
Coronale bilaterale	Brachicefalia
Lambdoidea unilaterale	Plagiocefalia posteriore
Lambdoidea bilaterale	Pachicefalia
Coronale, lambdoidea e metopica	Cranio a trifoglio

Tabella 12

Craniosinostosi primaria

Può essere determinata di un difetto primario dell'ossificazione a livello dello strato mesenchimale delle ossa craniche, da cui consegue una deformazione della teca dovuta ad una ridotta crescita ossea perpendicolare alla sutura affetta, determinando un'aumentata crescita parallela alla direzione della sutura.

Craniosinostosi secondaria

Può essere conseguenza di un difetto di crescita dell'encefalo e manifestarsi in un neurocranio normale, senza anomalie di ossificazione in cui tutte le suture si fondono e la testa è simmetrica con i caratteri di microcefalia. Più raramente craniosinostosi può essere secondaria a malattie metaboliche.

Tra le craniosinostosi secondarie si possono annoverare quelle da cause estrinseche, come la compressione precoce sulla volta cranica durante le fasi iniziali di sviluppo, la sequenza da rottura del sacco amniotico, lesioni da cause vascolari, effetti teratogeni dell'acido valproico o da idantoina. Nelle forme di craniosinostosi secondaria i processi molecolari della sutura sono normali, ma l'intervento di anomale forze interne o esterne determinano una prematura chiusura della sutura.

Craniosinostosi isolata

La forma isolata non si associa per definizione ad altre anomalie. La craniosinostosi isolata rappresenta la maggioranza delle craniosinostosi; spesso si tratta di forme sporadiche. Solo raramente si trovano forme isolate di craniosinostosi familiare: in questi casi, di solito, si tratta di forme autosomiche dominanti a penetranza ridotta, con rischio di ricorrenza dipendente da quale sutura è coinvolta.

Craniosinostosi sindromica

Le craniosinostosi che si associano ad altre anomalie o deformazioni prendono il nome di craniosinostosi sindromiche. Le craniosinostosi si trovano in oltre 150 malattie genetiche, le più comuni delle quali comprendono la sindrome di Apert, Crouzon, Muenke, Saethre-Chotzen e Carpenter. Anomalie degli arti e delle estremità si associano con molte forme di craniosinostosi e sono denominate acrocefalo-sindattilie; esse sembrano per la maggior parte su base genetica; alcuni di questi geni sono stati identificati: FGFR1, FGFR2, FGFR3, MSX2 e TWIST. (Tabella 13).

Sindromi e classificazione MIM	Mutazione del gene	Mappa del locus genico
Apert	FGFR2	10q26
Crouzon	FGFR2	10q26
Pfeiffer	FGFR1	10q26,
Pfeiffer	FGFR2	8p11.2-p11.1
Jackson-Weiss	FGFR2	10q26
Beare-Stevenson	FGFR2	10q26
	FGFR3	4p16.3
	FGFR3	4p16.3

Sindromi e classificazione MIM	Mutazione del gene	Mappa del locus genico
	TWIST	10q26, 7p21
Thanatophoric dysplasia, II	TWIST	7p21
Muenke	RECQL4	8q24.3
Saethre-Chotzen	MSX2	5q34-q35
Craniosynostosis type I		
C. type II (Baller-Gerold)		
C. type II (Boston type)		

Tabella 13: Sindromi genetiche e loci dei geni riguardanti mutazioni delle proteine coinvolte nelle craniosinostosi sindromiche

Sono stati identificati vari geni e mutazioni riguardanti i geni che codificano per i recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti; essi sono responsabili delle sindromi riportate in tabella 13. È interessante notare come mutazioni identiche possano determinare differenti fenotipi, indicando che altri geni contribuiscono a modulare l'espressione del gene e l'espressività fenotipica. Sebbene lo sviluppo cranio-facciale e degli arti siano differenti, i segnali molecolari che regolano entrambi sono simili. Alcuni geni espressi nello sviluppo cranio-facciale sono espressi anche nello sviluppo degli arti, per cui alcune mutazioni geniche determinano anomalie sia cranio-facciali che degli arti [(FGFR2, sindrome di Apert), (TWIST, sindrome di Saethre-Chotzen), (GLI3, sindrome di Pallister-Hall), (GLI3, sindrome di Greig cefalo-poli-sindattilia)] (Figura 24).

La deformazione della teca cranica nelle craniosinostosi sindromiche dovute a mutazioni dei geni FGFR possono essere diagnosticate in epoca prenatale mediante ultrasonografia. Craniosinostosi delle suture coronali esitano in brachicefalia o turribrachicefalia. Il rilievo di "cranio a trifoglio", più raro, è caratterizzato da deformità con cranio trilobato, determinate dalla sinostosi di gran parte delle suture craniche. Si ha protrusione del parenchima cerebrale attraverso le fontanelle anteriore e parietale.

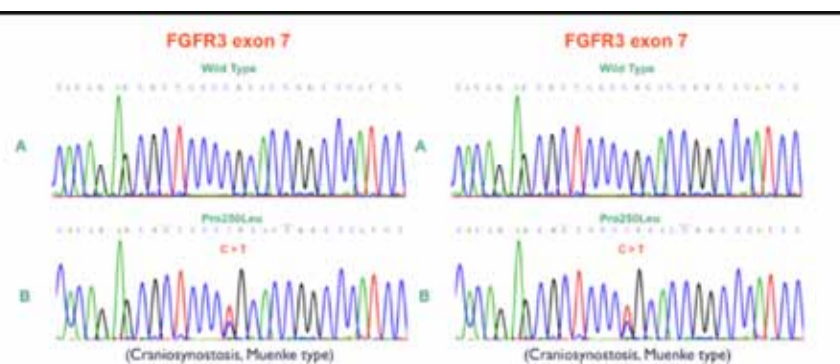
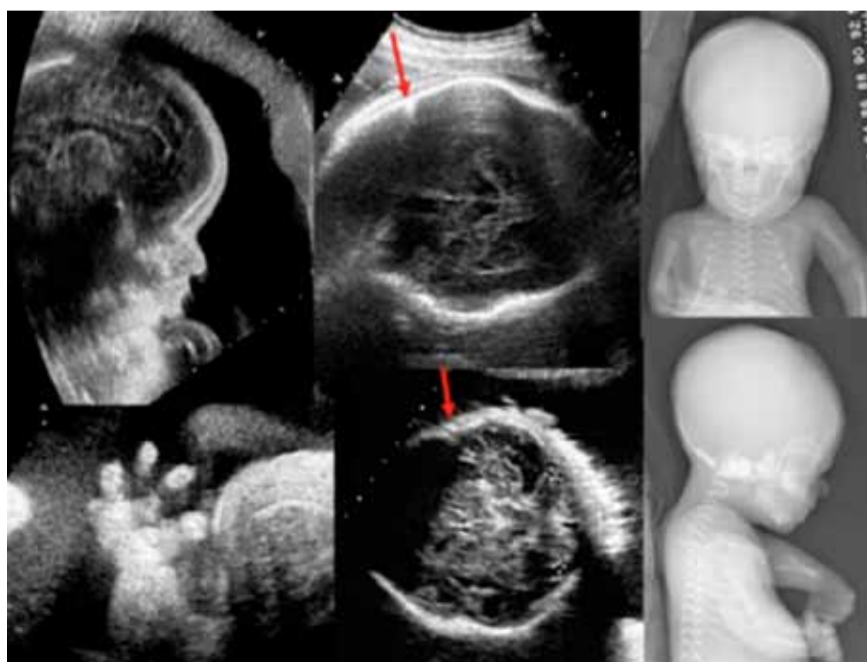


Figura 24: Doppia mutazione "de novo" in feto affetto da acondroplasia e craniosinostosi di Muenke. Ai tipici segni ecografici di acondroplasia (bozze frontali prominenti, naso a sella, mano a tridente e brevità degli arti di tipo rizomelico) si associa craniosinostosi a livello delle suture coronali (indicata dal frecce rosse). La doppia mutazione de novo è dimostrata dall'analisi molecolare prenatale che dimostra l'acondroplasia e la craniosinostosi di Muenke nello stesso fet

Le caratteristiche facciali delle craniosinostosi sindromiche relative ai geni FGFR (eccetto la sindrome di Muenke) comprendono: ipertelorismo, proptosi, ipoplasia della mascella e prognatismo relativo. Più raramente si associa schisi del palato e atresia delle coane. Le forme con "cranio a trifoglio" si associano a ipoplasia del mascellare, spiccata proptosi, ritardo mentale, idrocefalo e sordità. Il rischio d'ipertensione endocranica è elevato nella sindrome di Crouzon, mentre il rischio di ritardo mentale è molto più elevato nella sindrome di Apert.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE CRANIOSTENOSI SINDROMICHE CORRELATE A MUTAZIONI DEL GENE FGFR

Sindrome di Muenke

- Prevalenza: 1:30.000
- Sinostosi: coronale uni/bilaterale
- Volto: lieve ipoplasia mascellare (incostante)
- Estremità: non specifico e incostante (fusione ossa carpo-tarso)
- Alterazioni scheletriche: assenti
- Anomalie associate: assenti
- Trasmissione: AD, familiare

Sindrome di Crouzon

- Prevalenza: 1:60.000
- Sinostosi: coronale, lambdoidea, sagittale
- Volto: Proptosi (100%) casi, ipoplasia delle cavità orbitarie, ipoplasia del mascellare con prognatismo relativo .
- Estremità: non coinvolte
- Alterazioni scheletriche: fusione vertebre cervicali C2-C3.
- Anomalie associate: Complicanze SNC, idrocefalo progressivo (30%)
- Trasmissione: AD, 50% familiarità

Sindrome di Crouzon con acanthosis nigricans

Il 5% dei soggetti affetti da sindrome di Crouzon possono presentare un quadro di acanthosis nigricans.

Sindrome di Jackson-Weiss

- **Volto:** ipoplasia del mascellare con prognatismo.
- **Estremità:** 1° dito del piede grosso e deviato medialmente, 1° metatarso corto.

Sindrome di Apert o acrocefalosindattilia

- **Prevalenza:** 1:60.000
- **Sinostosi:** coronaria associato ad ampio difetto della linea mediana della volta e protrusione a livello del bregma.
- **Volto:** Fronte alta e prominente, ponte nasale depresso, fossa cranica anteriore molto corta con scarsa profondità delle orbite, proptosi, ipertelorismo, ipoplasia del terzo medio della faccia con prognatismo relativo.
- **Estremità:** sindattilia delle mani e dei piedi (completa fusione distale con tendenza alla fusione anche di strutture ossee), può essere presente sindattilia con il 1° dito libero, può esservi sindattilia con un'unghia comune per le dita 2-4 e mancare nelle altre dita.
- **Alterazioni scheletriche:** fusione vertebre cervicali (C5-C6).
- **Anomalie associate:** Ritardo mentale (2/3 dei casi), disgenesie del corpo calloso, del sistema limbico o di entrambi. Anomalie gastro-intestinali e urogenitali.
- **Trasmissione:** AD, sporadica per mutazioni "de novo".

Sindrome di Pfeiffer È stata suddivisa in tre forme cliniche: tipo I (forma più comune e meno grave), tipo II e tipo III.

- **Prevalenza:** 1:100.000
- **Trasmissione:** AD, tipo II e III mutazioni de novo.

Sindrome di Pfeiffer tipo I

- **Sinostosi:** coronali (brachicefalia)
- **Volto:** ipoplasia del mascellare (moderata-severa), ipertelorismo.
- **Estremità:** I dito della mano e del piede largo e deviato medialmente; brachidattilia.
- **Anomalie associate:** può essere presente sordità e idrocefalo, intelligenza normale.

Sindrome di Pfeiffer tipo II

- **Sinostosi:** multiple
- **Cranio-volto:** "cranio a trifoglio", ipertelorismo, proptosi estrema.
- **Estremità:** I dito della mano e del piede largo e deviato medialmente. Sindattilia cutanea. Anchilosi di gomito e ginocchio, grado variabile di brachidattilia.
- **Anomalie associate:** ritardo mentale, idrocefalo, epilessia, stenosi/atresia delle coane, anomalie laringo-tracheali, idro-nefrosi, reni pelvici, aumentato rischio di mortalità precoce.

Sindrome di Pfeiffer tipo III

- **Sinostosi:** coronali (brachicefalia)
- **Volto:** ipertelorismo, proptosi grave.
- **Estremità:** I dito della mano e del piede largo e deviato medialmente. Anchilosi di gomito e ginocchio, grado variabile di brachidattilia.
- **Anomalie associate:** ritardo mentale, idrocefalo, epilessia, stenosi/atresia delle coane, anomalie laringo-tracheali, aumentato rischio di mortalità precoce.

Sindrome di Beare-Stevenson

- **Sinostosi:** multiple
- **Cranio-volto:** "cranio a trifoglio", ipertelorismo, proptosi, ipoplasia del mascellare, anomalie delle orecchie, cute ispessita e solchi sulla faccia, vicino alle orecchie.
- **Faccia:** pieghe e solchi cutanei formate per ispessimento cutaneo, appendici cutanee, acanthosis nigricans.
- **Estremità:** ispessimenti e pieghe cutanee a livello della pianta dei piedi
- **Anomalie associate:** ritardo mentale, atresia delle coane, anomalie laringo-tracheali, anomalie genitali e dell'ano (scroto bifido, anteriorizzazione dell'ano).
- **Trasmissione:** AD, mutazioni de novo.

Altre craniosinostosi sindromiche:

- Saethre-Chotzen
- Craniosinostosi Boston-type
- Antley-Bixler
- Baller-Gerold
- Carpenter
- Craniofrontonasale
- Greig cefalopolisindattilia
- Opitz trigonocefalia C
- Craniosinostosi Philadelphia-type
- Shprintzen-Goldberg

La diagnosi prenatale delle craniosinostosi è disponibile per le gravidanze ad alto rischio, se il difetto molecolare è stato identificato nella famiglia per pregressa prole affetta, o con un genitore affetto. Il DNA fetale ottenuto mediante biopsia di villi coriali tra la 10^a e la 13^a settimana di gravidanza o amniocentesi alla 16^a settimana può essere analizzato per la malattia nota determinata dalla mutazione (Figura 25).

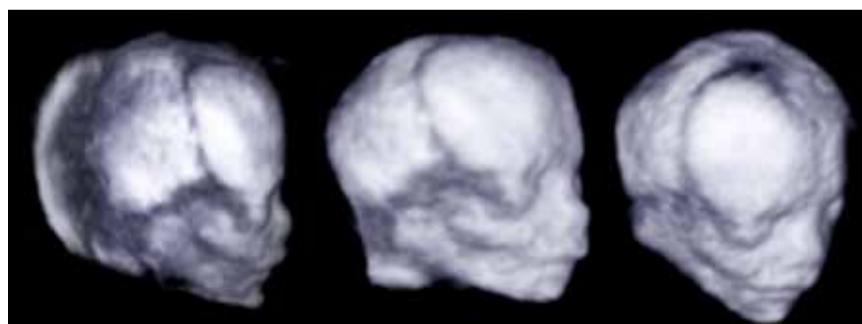


Figura 25: Ecografia 3D di suture e fontanelle craniche alla 16^a settimana: suture coronali, temporo-parietali, metopica e fontanelle sfenoidale ed anteriore.

Le craniosinostosi sindromiche sono associate ad altre anomalie, in particolare degli arti e delle estremità, che possono aiutare, a livello prenatale, nel differenziare quadri sindromici con caratteristiche simili; nel limitare e comunque rendere mirate le possibili indagini molecolari su liquido amniotico o su villi coriali anche nel secondo o terzo trimestre, periodo in cui questo tipo di patologia è diagnosticabile ecograficamente.

Nelle sindromi cranio facciali (es. sindrome di Apert) (Figura 26) possono essere associate anomalie del sistema nervoso centrale quali disgenesie del corpo calloso, assenza del setto pellucido, ipoplasia/displasia dell'ippocampo. Tali anomalie sembrano essere primarie, mentre ventricolomegalia, idrocefalo, e displasie corticali potrebbero essere secondarie a compressioni corticali per deformazione sia della base che delle sinostosi delle suture.

È possibile sospettare ecograficamente una patologia da craniosinostosi dalla presenza di alterazioni della forma della teca cranica e da anomalie del contorno cranico fino a vere e proprie deformazioni della teca. Tali alterazioni sono rilevabili tardivamente nel II e nel III trimestre di gravidanza in relazione all'evoluitività delle sinostosi. Con ecografia bidimensionale la diagnosi di normalità si basa sull'ipoecogenicità delle suture normali, espressione di un certo spazio tra un osso e quello adiacente, mentre nei casi di sinostosi manca l'ipoecogenicità perché scompare lo spazio tra le due ossa. È sufficiente che si verifichi una sinostosi solo in una piccola porzione della sutura per rendere funzionalmente chiusa la sutura stessa; per tali motivi la valutazione ecografica della sutura dovrebbe essere effettuata in tutta la sua lunghezza. Mediante ecografia bidimensionale tale tipo di esame è difficile e non sempre possibile. L'utilizzazione dell'ecografia tridimensionale (3D) permette, nella maggior parte dei casi, di poter valutare le suture e la loro ampiezza, migliorando sensibilmente l'accuratezza diagnostica. Nei feti con sindrome di Apert, tra la 22^a e la 27^a settimana l'ecografia evidenzia non solo la presenza di bozze frontali, ipoplasia del mascellare e sindattilia, con la chiusura della sutura coronale, ma si associa ad un'ampiezza eccessiva tra le ossa frontali (sutura metopica) a livello del *cavum septi pellucidi*.

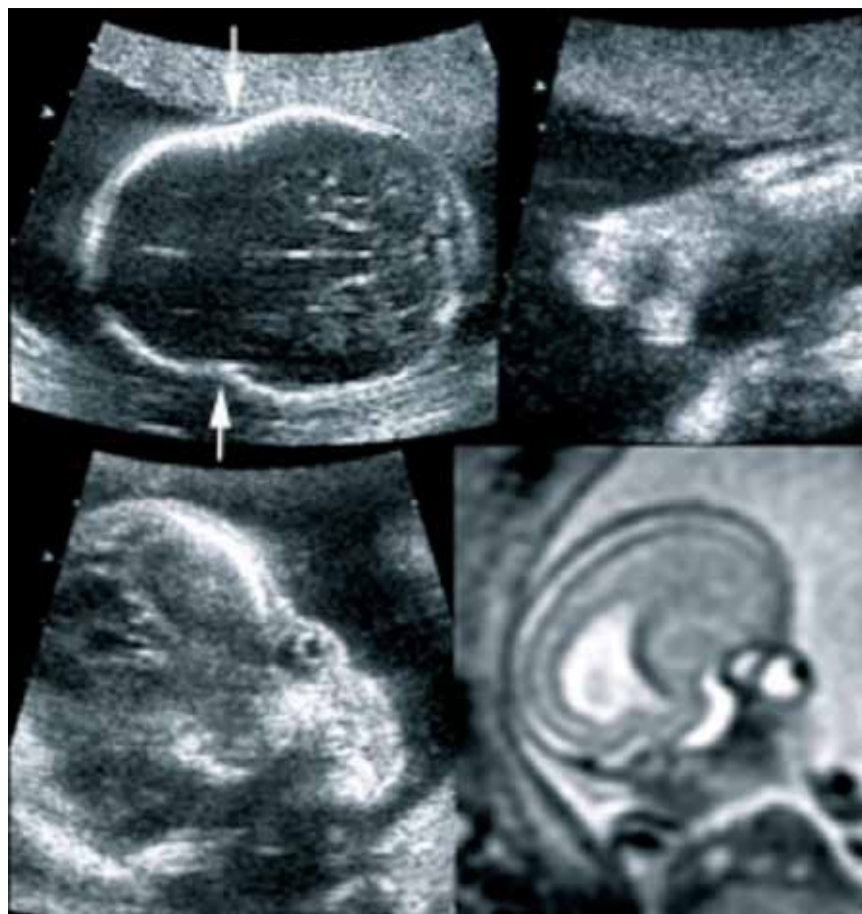


Figura 26: Sindrome di Apert. Ecografia 2D. Nella scansione assiale dell'estremo cefalico: assenza delle soluzioni di continuo sulla volta cranica delle suture coronali (indicate dalle frecce, in alto a sinistra). Il profilo fetale mette in evidenza la turricefalia, conseguente alla chiusura precoce delle suture coronali e proptosi (in basso a sinistra). Presenza di sindattilia di grado elevato con aspetto della mano a guanto da boxe (in alto a destra). Mediante risonanza magnetica viene messo ulteriormente in evidenza l'aspetto turricefalico e la proptosi (in basso a destra).



Figura 27: Ecografia multiplanare e modalità di rendering in maximum mode consente un'adeguata valutazione delle suture; in questo caso viene messa in evidenza una sutura metopica normale alla 25^a settimana.

Nell'oloprosencefalia, che è associata a microcefalia, vi è una prematura ossificazione delle ossa frontali e chiusura della sutura metopica presumibilmente dovuta alla ridotta crescita dell'encefalo e assenza di un normale stimolo di stiramento attraverso le suture (Figura 27).

Talvolta la presenza di dismorfismi facciali e anomalie a carico degli arti e soprattutto delle estremità rappresentano i primi segni di craniosinostosi che può essere ricercata con maggior accuratezza mediante ecografia 3D.

DIFETTI DEL TUBO NEURALE

I difetti del tubo neurale (DTN) sono un gruppo eterogeneo di malformazioni del sistema nervoso centrale che originano dalla chiusura incompleta del tubo neurale tra la terza e quarta settimana dello sviluppo embrionale; in particolare i DTN derivano da un'imperfetta differenziazione e fusione delle strutture cranio-encefaliche o delle strutture medio-dorsali (cute, muscoli, aponevrosi, rachide, meningi, midollo spinale e radici spinali). Le tre forme più comuni di DTN sono anencefalia, encefalocele e spina bifida.

EPIDEMIOLOGIA

I Difetti del Tubo Neurale (NTD) rappresentano una delle più frequenti anomalie congenite; la loro prevalenza varia notevolmente tra gruppi etnici, aree geografiche e gruppi sociali. La prevalenza è maggiore nelle isole britanniche, soprattutto nel Galles e in Irlanda, mentre risulta molto bassa in Giappone e nella popolazione di razza nera. Il rischio è dimezzato nel popolo irlandese emigrato negli Stati Uniti, così come risulta più elevato nelle persone giapponesi che vivono nelle Hawaii, o che comunque assumono uno stile di vita occidentale. Risulta evidente come i fattori genetici ed ambientali abbiano un importante ruolo patogenetico, così come la carenza nutrizionale (in particolare di folati); infatti nelle donne con precedente feto affetto da NTD il rischio di recidiva si riduce del 72% dopo supplementazione di folati nel periodo preconcezionale e fino alla settimana 12^a di gestazione. Per tale motivo, dal 1992, negli USA, è raccomandata l'assunzione giornaliera di 0,4 mg di acido folico da un mese prima e fino a tre mesi dopo il concepimento. In Europa e negli USA la prevalenza di NTD sta diminuendo, non solo grazie alla diagnosi prenatale ma anche grazie alle politiche di prevenzione.

Altri fattori coinvolti nell'eziologia dei NTD sono: farmaci anticonvulsivanti, come la carbamazepina e l'acido valproico che riducono i livelli sierici di folati; altre sostanze teratogene come l'aminopterina, il clomifene citrato e alcune condizioni materne come il diabete di tipo 1, l'ipertermia e la carenza di zinco.

Il rischio è più elevato in donne con pregresso feto o neonato portatore dei NTD. Il rischio di ricorrenza è 1,5-3% e aumenta fino al 5-6%, dopo un secondo figlio affetto. Il rischio di NTD aumenta (1,5-3%) anche dopo la nascita di bambini con altri tipi di patologie, come scoliosi e teratoma sacro-coccigeo, mentre la spina bifida occulta ad un solo livello vertebrale probabilmente non rappresenta un fattore di rischio per NTD nella gravidanza successiva.

E' importante sottolineare che il 90-95% dei DTN si verifica in famiglie senza una precedente storia di NTD. Meno frequentemente, i NTD fanno parte di sindromi malformative o anomalie cromosomiche.

L'incidenza di DTN in aborti spontanei è del 6-9% e di questi il 55,8% presenta un'anomalia cromosomica.

In uno studio di popolazione, una percentuale variabile tra il 4 e il 13% dei feti affetti NTD ha presentato una anomalia cromosomica, con un rischio più elevato in presenza di malformazioni associate.

ACRANIA / EXENCEFALIA / ANENCEFALIA

L'acrania è l'assenza della volta cranica. La base cranica può risultare intatta. L'exencefalia è l'acrania associata a protrusione di buona parte del sistema nervoso centrale nella cavità amniotica. L'anencefalia è la mancata formazione della calotta cranica e dell'encefalo in toto ed è classificata anatomicamente come merocrania, se il difetto non coinvolge il forame magno, oloacrania, se il difetto si estende attraverso il foro occipitale, e oloacrania con rachischisi se i difetti spinali sono associati ad anencefalia. Exencefalia rappresenta dunque il precursore di anencefalia.

In questo caso l'assenza della volta cranica espone le strutture encefaliche a contatto con il liquido amniotico; inizialmente si verifica una crescita eccessiva delle strutture encefaliche con normale sviluppo degli occhi e dei nervi cranici, poi si verifica un processo distruttivo delle strutture encefaliche esposte.

Il risultato finale è l'anencefalia, caratterizzata da una massa di tessuto molle (stroma angiomaticoide), aderente alla base cranica, chiamata "area cerebro-vascolare".

L'ecografia è una tecnica estremamente accurata per la diagnosi di acrania. Ha una sensibilità pari circa al 100% ed è possibile utilizzare la sonda transvaginale nel caso in cui la testa fetale sia bassa a livello pelvico o non facilmente visibile. La diagnosi ecografica va posta dopo la 10^o settimana di gestazione quando si realizza la calcificazione delle strutture ossee.

L'aspetto ecografico è caratteristico: non è possibile visualizzare la volta cranica, le orbite appaiono prominenti, i talami e i ventricoli non sono rilevabili.

Mentre in caso di anencefalia è difficile riconoscere il tessuto cerebrale, nell'exencefalia normalmente è possibile rilevare una quantità normale di tessuto cerebrale.

CEFALOCELE

Il cefalocele è una malformazione che consiste nell'erniazione delle strutture intracraniche attraverso un difetto del cranio e della dura madre. La patogenesi non è chiara, anche se è stata ipotizzata la presenza di un punto di minor resistenza causata dall'iniziale pressione del liquido cerebrospinale.

In base al contenuto della lesione, il cefalocele può essere suddiviso in quattro tipi:

- 1: Meningocele cranico quando il cefalocele contiene solo le meningi e il liquido cerebrospinale. La massa è di solito eviden-

te come una protrusione, contenente liquido e coperta da cute o membrana, sulla linea mediana.

- 2: Gliocele cranico quando le strutture sporgenti consistono solo di una cisti rivestita da cellule gliali e contenente il liquido cerebrospinale.
- 3: Meningoencefalocele quando il cefalocele contiene le meningi e il tessuto cerebrale. Alcuni autori distinguono il meningoencefalocistocele, nel caso in cui porzioni dei ventricoli sporgono nel sacco erniario.
- 4: Cefalocele atresico è caratterizzato da una piccola lesione, non di natura cistica, piatta o nodulare situata sulla linea mediana, o vicino al vertice (forma parietale) o vicino all'occipite (forma occipitale).

Il Cefalocele di solito si collega a un emisfero, causando la dislocazione delle strutture adiacenti. L'emisfero coinvolto è di solito di dimensioni ridotte rispetto a quello controlaterale. Come risultato, l'emisfero normale può estendersi oltre la linea mediana. L'elevata frequenza d'idrocefalo è stato attribuito ad anomalie dinamiche del liquido cerebrospinale.

Il cefalocele ha tipicamente origine dalla linea mediana. In caso contrario, si associa solitamente alla sindrome della banda amniotica. Cefalocele può apparire come una lesione isolata o come parte di una sindrome genetica o non genetica.

Reperti ecografici

L'ecografia può consentire una diagnosi corretta di malformazioni ossee a livello del cranio fetale, ma poiché tali difetti possono essere anche minimi può risultarne difficile l'identificazione.

Deve essere sospettato un cefalocele fetale quando tramite ecografia è possibile rilevare una massa paracranica; la maggior parte di questi reperti viene diagnosticata facilmente per la presenza di tessuto nervoso all'interno del sacco. Alcuni casi di cefalocele sono stati identificati già nel primo trimestre, in particolare quelli associati alla sindrome di Meckel-Gruber; altri cefaloceli sono piccoli e possono passare inosservati. Alcuni cefaloceli protrudono alla base del cranio, all'interno del faringe. Queste lesioni sono difficilmente identificabili ecograficamente in epoca prenatale a meno che non sia presente uno sconvolgimento della morfologia intracranica. La RM fetale può essere utile per migliorare la diagnosi di cefalocele anteriore. Segni indiretti possono aiutare l'ecografista nella diagnosi. Un cefalocele è spesso associato ad altre anomalie come ventricolomegalia, bozze frontali e obliterazione della cisterna magna. Poiché tali reperti sono spesso associati ad altre anomalie, un esame accurato della anatomia fetale è raccomandato.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale di cefalocele include:

- Igroma cistico, a partenza dalla regione del collo: sono presenti più setti interni e pareti spesse ed è frequentemente associato a edema generalizzato dei tessuti molli e idrope.
- Emangioma o cisti del cuoio capelluto
- Cisti dermoide della fontanella anteriore
- Dacriocistocele
- Epignato
- Glioma nasale

Prognosi

La prognosi dipende dalla sede e dalle dimensioni della lesione, il contenuto della lesione, l'associazione con microcefalia o le altre malformazioni e dalla operabilità della lesione.

La presenza di microcefalia, malformazioni congenite associate o cefalocele come parte di una sindrome genetica sono segni prognostici negativi.

Un encefalocele ha una mortalità neonatale circa del 40%; il 74% dei nati vivi è affetto da ritardo mentale; l'influenza dell'idrocefalo sullo sviluppo intellettuale è controversa.

Un meningocele cranico o nell'area cervicale alta può coesistere con stenosi dell'acquedotto, idromielia, o una malformazione di Chiari. Il 60% di neonati con meningocele cranico sviluppa un'intelligenza normale dopo intervento chirurgico.

INIENCEFALIA

Iniencefalia è un difetto del tubo neurale in cui una malformazione dell'occipite (inion) è combinata con un disrafia della colonna cervicale e toracica e una retroflessione della testa. L'incidenza dell'iniencefalia è dello 0,1-10 per 10000. Alcuni autori considerano superiori i valori d'incidenza a causa della sottostima della malformazione stessa. Due tipi d'iniencefalia sono stati descritti: iniencefalia aperta, che è associata con encefalocele e iniencefalia chiusa, che è caratterizzata da un difetto spinale. Si trovano frequentemente malformazioni associate (Tabella 14). Un polidramnios è tipicamente presente nell'ultima parte del secondo trimestre e nel terzo.

CNS
<i>cerebral</i>
hydrocephalus
microcephaly
ventricular atresia
holoprosencephaly
<i>posterior fossa</i>
agenesis of the vermis
large cerebellar cyst
occipital encephalocele
<i>spine</i>
spina bifida
craniorachischisis

Non CNS
omphalocele
gastroschisis
diaphragmatic hernia
cardiac malformations
renal anomalies
gastrointestinal atresia
thoracic cage deformities
excessive growth of the arms
arthrogryposis
talipes equinovarus

Table 14: Associated anomalies with iniencephaly. *Ultrasound of fetal syndromes.* New York: Churchill Livingstone.

SPINA BIFIDA

Con il termine di spina bifida si comprende un ampio spettro di malformazioni suddivise in lesioni ventrali e dorsali. Le prime sono molto rare, caratterizzate da difetto dei corpi vertebrali e dalla presenza di cisti enterico-neurali; si trovano più frequentemente a livello delle vertebre cervicali inferiori e toraciche superiori. Le lesioni a livello dorsale, sono più frequenti e si dividono in due tipi: spina bifida aperta e spina bifida chiusa.

La spina bifida occulta si verifica in almeno il 5% della popolazione ed è assai spesso asintomatica, ma rappresenta circa il 15% dei casi di spina bifida e comprende un gruppo di spina bifida ricoperto da cute, senza esposizione del tessuto neurale. Caratteristiche associate possono includere iperpigmentazione cutanea, chiazza di peli, grumo o seno dermico. Le manifestazioni della spina bifida occulta compren-

dono distorsione del midollo spinale, lipomi intraspinali, cisti dermoide o epidermoide, fibro-lipomi, lipomielomeningocele e diastematomielia. La spina bifida aperta è caratterizzata da un difetto di tutta la cute nel suo spessore con protrusione dorsale del contenuto spinale attraverso il difetto posteriore osseo; le vertebre dorsali sono assenti, con l'allargamento tipico di peduncoli vertebrali.

Il canale neurale può essere esposto o essere ricoperto da una sottile membrana meningea. La lesione è definita meningocele o mielomeningocele, sulla base della assenza o presenza di elementi di tessuto nervoso. Il meningocele non è solitamente associato a malformazione di Chiari 2. Nella maggior parte dei casi la lesione presenta un aspetto cistico, ma può anche avere un aspetto variabile, può non protrudere ed essere associata con difetti della cute, o può avere l'aspetto di un sacco misto a livello dorsale.

Praticamente, in tutti i casi di mielomeningocele coesiste una malformazione di Chiari 2 che è caratterizzata da spostamento verso il basso del verme cerebellare e delle tonsille; dislocazione caudale del quarto ventricolo e del bulbo con conseguente frequente ostruzione al fluido cerebro-spinale e con conseguente idrocefalo.

Anatomia della colonna vertebrale

La mineralizzazione della colonna vertebrale comincia circa alla sesta settimana dello sviluppo embrionale. Ogni vertebra presenta 3 centri di ossificazione: un centro di ossificazione ventrale per il corpo vertebrale e 2 centri di ossificazione dorsale localizzati nella giunzione dei peduncoli della lamina vertebrale che origina dalle masse laterali e dagli archi posteriori.

Il processo di ossificazione degli archi posteriori presenta una progressione in senso caudo-craniale a partenza dalla regione medio-toracica. Il processo di ossificazione degli archi posteriori del tratto distale del rachide avviene secondo uno schema prevedibile, in direzione caudale, una vertebra ogni 2 -3 settimane, dopo la 16° settimana di gestazione. Tutti i feti mostrano un'ossificazione completa di L5 alla 16° settimana, di S1 alla 19° settimana, di S2 alla 22° settimana, di S3 alla 24° settimana, di S5 alla 27° settimana.

Tecnica Ultrasonografica di visualizzazione della colonna

La colonna vertebrale può essere studiata con una procedura standardizzata che comprende diversi piani di scansione:

- sagittale mediano e parasagittale
- coronali
- trasversale (o assiale).

Diagnosi

La diagnosi prenatale si basa sulla visualizzazione di segni ultrasonografici diretti e indiretti. I segni diretti riguardano le vertebre, la cute a livello del difetto e il difetto stesso e hanno valore diagnostico (Figura 28).

I segni indiretti sono la conseguenza della malformazione di Chiari e rappresentano marcatori con alta sensibilità per spina bifida.

I segni ecografici diretti sono:

- l'ampliamento o la scomparsa dell'immagine a "binario parallelo" e il ricongiungimento degli archi vertebrali al di sotto del difetto sul piano coronale.
- immagine di vertebre a forma di "U", "V" sul piano assiale.
- la diretta visualizzazione di meningocele o mielomeningocele;



Figura 28: Colonna vertebrale normale (sinistra) e spina bifida (destra) a 20 settimane di gestazione.

La differenza tra meningocele e mielomeningocele è evidenziabile ecograficamente in quanto il primo ha un contenuto transonico per la presenza di liquido cerebro-spinale, spesso coperto da cute; l'altro è caratterizzato da una ecostruttura più eterogenea a causa della presenza di elementi neurali nel sacco cistico. La visualizzazione di una lesione cistica dipende dalla sua dimensione, dalla posizione fetale, e dalla quantità di liquido amniotico attorno al feto. Il sacco meningeo può non essere visualizzato se localizzato tra feto e parete uterina. In caso di rottura del sacco meningeo, la diagnosi si basa sulla presenza di difetto vertebrale e difetto della cute.

La diagnosi di spina bifida richiede la visualizzazione diretta della lesione, tuttavia, il rilevamento dei reperti cranici è più utile ai fini dello screening ecografico dei NTD nel secondo trimestre di gravidanza. Questi segni sono la diretta conseguenza della malformazione di Chiari 2, praticamente associati a tutti i casi di spina bifida. Questi segni sono: ventricolomegalia lieve o borderline, scoloping/dentellatura dell'osso frontale (segno del limone), che possono essere visti a livello di piano di scansione del diametro biparietale, obliterazione della cisterna magna con la mancanza di visualizzazione o con ipoplasia del cervelletto e anormale curvatura anteriore degli emisferi cerebellari (segno della banana). La sensibilità di segni indiretti per l'identificazione di spina bifida è superiore al 99%. Soprattutto, la dimostrazione di una normale cisterna magna nel secondo trimestre esclude la possibilità di malformazione di Chiari 2, che è indicativa di NTD.

È raro il riscontro di falsi negativi, possibili solo in alcuni casi di lipomeningocele, meningocele o mielomeningocele molto basso, associato ad una buona prognosi. In letteratura non sono riportati falsi positivi per i segni cerebellari, mentre il segno del limone è

presente nell'1% dei feti normali e in altre patologie. Il ritrovamento di ventricolomegalia dovrebbe aumentare il sospetto di spina bifida; una ventricolomegalia di vario grado è presente nel 90% dei casi di spina bifida a termine della gravidanza e nel 70% dei feti nel secondo trimestre. Nella maggior parte dei casi, le dimensioni dei ventricoli cerebrali risultano solo leggermente aumentate. Altri segni indiretti meno frequenti si possono trovare a livello della colonna vertebrale: cifosi angolare caudalmente alla lesione e scoliosi o anormale flessione vertebrale.

L'ecografia può anche valutare il livello e l'estensione del difetto con un alto grado di accuratezza; anche se il piano assiale consente la valutazione dettagliata dell'anatomia di una singola vertebra, il piano coronale e quello sagittale sono più utili a questo scopo. La visualizzazione ultrasonografica dei normali movimenti delle gambe e di una normale minzione non significano necessariamente una buona prognosi, mentre la dimostrazione di una paralisi spinale in utero depone per una prognosi molto severa.

Varietà rare di spina bifida occulta che possono essere diagnosticate con l'ecografia sono rappresentate dal lipomeningocele e dalla diastematomielia. La diagnosi prenatale di lipomeningocele si basa sull'evidenza ecografica di una massa ecogena posteriore alla colonna vertebrale lombosacrale che di norma è coperta dalla pelle. All'interno della struttura ecogena una struttura cistica anecogena può essere espressione di meningocele associato.

Un'altra variante è la diastematomielia che è caratterizzata da una duplicazione segmentaria e incompleta del midollo spinale in due emicorde. Alcuni casi di spina bifida o di altre anomalie vertebrali sono estremamente difficili da riconoscere anche da ecografisti esperti.

Anomalie associate

Le anomalie più frequentemente associate con la spina bifida sono: malformazione Chiari 2 (sempre presente e associata con ventricolomegalia di grado variabile), oloprosencefalia, agenesia del corpo calloso, malformazione di Dandy-Walker, idrosiringomielia (associata con spina bifida nel 29-77% dei casi), emivertebra, anomalie cromosomiche (nel 4-28% dei feti con spina bifida), piede torto.

Accuratezza ecografica nella diagnosi di spina bifida

L'accuratezza diagnostica dipende da diversi fattori: esperienza dell'ecografista, qualità delle apparecchiature e tipo di lesione. Diversi studi mostrano tassi di rilevamento di diagnosi di spina bifida del 80-85%, ma con grandi differenze tra i centri (dal 33 al 100%). Non è chiaro in questi studi, se sia stata sistematicamente ricercata la presenza di segni intracranici di spina bifida. È comunemente ritenuto che l'accuratezza dell'ecografia, in Centri di II e III livello, sia vicino al 100%, con la possibile eccezione di dismorfismi occulti con prognosi favorevole.

Prognosi, consulenza e gestione

La prognosi dipende dal tipo di lesione, localizzazione ed estensione del difetto, presenza di ventricolomegalia o di altre anomalie

craniche o extracraniche associate, presenza di anomalie cromosomiche associate, segni ecografici di paralisi spinale. La prognosi è in gran parte dipendente dalla sede della spina bifida, una lesione bassa (sacrale) è associata a mortalità assente, normale QI e deambulazione nell'83% dei casi, una lesione alta (toraco-lombare) è associata nel 35% dei casi a mortalità, basso QI e disfunzione limbica significativa.

La prognosi di lipomeningocele è eccellente, anche se una chirurgia meticolosa è necessaria per separare il lipoma dalle radici del nervo. Il cariotipo fetale è giustificato per la consulenza e la prognosi; i test per le anomalie cromosomiche modificano il rischio di ricorrenza nelle gravidanze successive.

Per le gravidanze successive il parto può avvenire a termine, con l'unica eccezione del rapido sviluppo di ventricolomegalia grave. In questo caso, lo shunt ventricolo-amniotico intrauterino non modifica il risultato e pertanto non è consigliato.

Al momento informazioni cliniche conclusive basate su trials randomizzati riguardanti rischi e benefici sulle diverse modalità di espletamento del parto non sono disponibili. Sembra ragionevole raccomandare che per tutti i feti con spina bifida sia programmato un taglio cesareo elettivo, per ridurre al minimo il rischio di rottura o di contaminazione per il mielomeningocele. Un ampio studio caso-controllo retrospettivo ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di paralisi, quando il parto viene espletato tramite taglio cesareo prima dell'inizio del travaglio di parto. C'è un dibattito riguardo al ruolo della chirurgia in utero per la chiusura di mielomeningocele; esistono prove sperimentali che una chiusura in utero della spina bifida riduca il rischio di handicap, a causa della tossicità del liquido amniotico. Per la maggior parte degli autori questo trattamento è da considerarsi sperimentale e ristretto solo a pochi centri.

TERATOMA SACRO-COCCIGEO

Il teratoma sacro-coccigeo è un tumore derivato dalle cellule totipotenti embrionali localizzate all'apice del coccige ed è dovuto ad un difetto di regressione del nodo di Hansen alla termine del periodo embrionale. La prevalenza è di 1:40000 con un rapporto maschio/femminile di 1:4; la degenerazione maligna è più frequente nei maschi.

La maggior parte di queste forme sono sporadiche, quindi il rischio di ricorrenza non è superiore a quello della popolazione generale; a volte può essere associato a stenosi ano-rettale e a difetti sacrali-coccigei. (Triade di Currarino), con una trasmissione autosomica dominante.

Il teratoma sacro-coccigeo è diviso in 4 tipi:

- I prevalentemente esterno, con una componente minima presacrale
- II prevalentemente esterno, con una componente intrapelvica significativa
- III prevalentemente interno, con estensione addominale
- IV interamente interno.

I tipi I e II includono l'80% dei casi. Nel 15% dei casi il teratoma

presenta struttura cistica; nell'85% dei casi, struttura solida o mista.

Istologicamente il teratoma sacrococcigeo è caratterizzato da forme mature, immature e maligne; le forme maligne sono meno frequenti (7-13% dei casi in serie differenti).

L'ecografia prenatale può mostrare la massa e la sua relazione con le strutture pelviche e addominali.

La RMI può essere utile per definire la dimensione del teratoma sacrococcigeo specialmente nelle forme con estensione intrapelvica.

Gli aspetti ultrasonografici sono differenti a seconda del tipo di tessuto di cui il teratoma è composto. La densità della componente solida non è spesso omogenea per la presenza di componenti differenti del tessuto e può contenere zone calcifiche. Le zone cistiche appaiono come zone prive di ecogenicità delimitate da pareti irregolari costituite da tessuto nervoso, respiratorio, gastrointestinale o epiteliale.

Polidramnios e idrope possono svilupparsi nel 70% e nel 18% dei casi rispettivamente a seguito di insufficiente output cardiaco dovuta ad un zona ipervascolarizzata, come per esempio in un teratoma o ad anemia dopo emorragia intratumorale. Altre anomalie (SNC, sistema muscolo-scheletrico e reni) sono presenti nel 18% dei neonati.

Nelle gravidanze in evoluzione un taglio cesareo elettivo è indicato per evitare una distocia o un'emorragia traumatica a livello della massa. La prognosi è legata a presenza di idrope, tipo istologico, dimensioni o estensione della lesione.

La prognosi è generalmente favorevole in teratomi meno ampi che si sviluppano all'esterno, cistici e avascolari.

AGENESIA SACRALE / REGRESSIONE CAUDALE

La sindrome da regressione caudale è dovuta a un difetto assiale posteriore del blastema caudale mesodermico, che si verifica nella terza settimana dello sviluppo embrionale. La sindrome è eterogenea, variando dalle forme meno gravi, come l'agenesia parziale del sacro, alla sua espressione più grave rappresentata dall'agenesia completa del sacro e della parte inferiore della colonna vertebrale. La prevalenza alla nascita è di 1:100.000; nel 16% dei casi è associato con diabete materno. L'aspetto ecografico può variare dalle anomalie dell'osso sacro per arrivare alla completa assenza del sacro e della parte inferiore della colonna lombare. Possono coesistere agenesia della colonna vertebrale toracica, deformità o flessione degli arti, piede torto; il polidramnios è frequente. Anomalie associate sono rappresentate da agenesia renale, displasia renale, atresia duodenale, atresia esofagea, atresia tracheale. La prognosi dipende dalla gravità dell'agenesia sacrale e dalle anomalie associate.

SIRENOMELIA

La sirenomelia è caratterizzata dalla fusione degli arti inferiori, spesso associata ad agenesia renale bilaterale, agenesia sacrale, atresia ano-rettale e assenza della vescica. La prevalenza alla nascita è di circa 1:100.000. Sono spesso associati cardiopatie congenite, deformità scheletriche, difetti della parete addominale e ipoplasia polmonare conseguenti a oligoidramnios grave. La sirenomelia è una condizione letale; può essere rilevabile nel secondo trimestre di gravidanza, consentendo l'interruzione della gravidanza.

ANOMALIE DELLA FRONTE E DEL COLLO

L'esame della fronte e del collo è considerato come parte dell'esame ultrasonografico ostetrico di routine. La valutazione della fronte è richiesta per identificare le anomalie maggiori e/o minori, perché queste possono indicare la presenza di un disordine generalizzato (feto con aneuploidia o sindromico) o possono modificare l'outcome o il management ostetrico.

Alcune anomalie non letali di questa regione possono provocare l'ostruzione delle vie respiratorie e richiedere interventi specifici alla nascita.

Fronte, orbite, naso, labbra, mandibola, orecchie e translucenza nucale possono essere identificati a partire dalla 12a settimana di gestazione.

I particolari anatomici della fronte fetale possono essere ottenuti con successo dalla 14° settimana circa con approccio transvaginale e alla 16° settimana con approccio transaddominale.

L'esame di fronte e di collo fetali essenzialmente è effettuato in tre scansioni: trasversale, coronale e sagittale.

Una scansione trasversale della testa fetale nel piano del cavo del setto pellucido e del cervelletto è usata per valutare i ventricoli. Inoltre, una serie di scansioni trasversali in direzione caudo-craniale della testa permette l'esame di fronte e orbite: dimensione orbitale, distanze intra e interorbitale, misure di vitreo e cristallino, ponte nasale, naso, labbro superiore e palato anteriore, germi del dente, lingua all'interno della cavità orale, labbro inferiore e mandibola. Le sezioni coronali sono importanti per fornire informazioni circa l'integrità dell'anatomia facciale. Queste sezioni forniscono la visualizzazione delle orbite, del cristallino, del naso, delle narici, delle labbra e del mento.

Con una scansione sagittale media è possibile ottenere la visualizzazione del profilo fetale, presenza, ipoplasia o assenza dell'osso nasale e la translucenza nucale, marker utile per riconoscere una trisomia 21.

Una scansione sagittale è la più utile per individuare condizioni come la micrognatia e la bozza frontale; può anche fornire informazioni nei casi di schisi facciale.

Le scansioni para-sagittali, tangenziali al calvarium permettono di visualizzare e misurare le orecchie fetali, anche se l'inserzione bassa delle orecchie è difficile da dimostrare; una scansione coronale permette di valutare meglio la relazione tra orecchio e osso temporale.

Le malformazioni facciali nelle gravidanze a basso rischio hanno una prevalenza dello 0,2%, con una percentuale di rilevamento del 72,7%. Quando associate con altre anomalie le malformazioni facciali vengono diagnosticate nel 100 % dei casi. Le malformazioni facciali isolate, al contrario, vengono diagnosticate in non più del 50 % dei casi. In un gruppo di feti a rischio elevato la prevalenza di malformazioni cranio-facciali è riportato essere del 78%. È necessario sottolineare che per alcune patologie non letali e per le patologie letali, le anomalie cranio-facciali possono essere uno dei segni più precocemente rilevabili. L'individuazione precoce delle malformazioni facciali permette l'approfondimento diagnostico tramite cariotipo fetale, che può avere un grande impatto sul processo decisionale. L'evoluzione delle procedure ecografiche e i test molecolari consentono oggi di rendere certa anche la diagnosi prenatale di numerose sindromi associate ad anomalie cranio-facciali.

OCCHI E ORBITE

Tramite l'ecografia transvaginale, le orbite fetali sono identificabili dalla 12° settimana di gestazione. Il cristallino e le palpebre possono essere visualizzati in tutti i feti dalla 14° settimana di gestazione, l'arteria ialoidea può essere rilevata nel 90% dei feti sempre dalla 14° settimana.

Le misure di vitreo e cristallino, i nomogrammi per le varie componenti dell'occhio fetale e il tempo di involuzione della arteria ialoidea, con la cessazione del flusso sanguigno, possono essere utili per la diagnosi in utero e l'individuazione precoce di anomalie oculari come microftalmia, anoftalmia (incidenza 1 su 5.000-20000 nati vivi) e cataratta congenita fetale (incidenza 1 su 5000-10.000 nati) (tabella 15, 16). La diagnosi prenatale di microftalmia / anoftalmia (unilaterale o bilaterale) si basa sulla dimostrazione della riduzione del diametro oculare o sull'assenza degli occhi) (Figura 29).

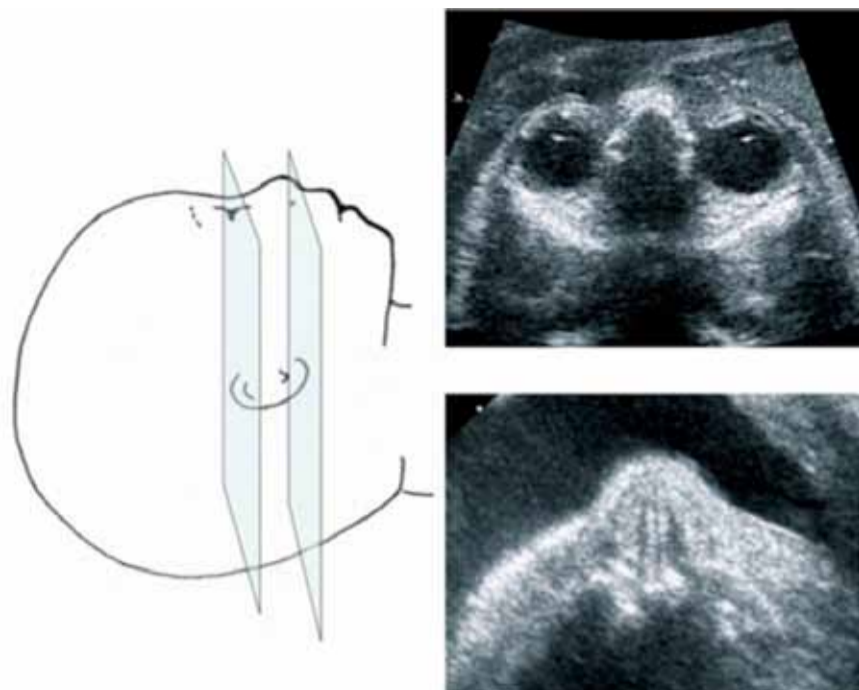


Figura 29: Modalità di scansione della faccia a livello delle orbite e del naso. Schemi ed aspetti ecografici 2D di sezioni assiali normali. La sezione a livello delle orbite consente di visualizzare corpi vitrei, cristallino ed ossa nasali (in alto). La sezione più caudale evidenzia il setto e le ali nasali.

Queste anomalie sono spesso associate a sindromi genetiche. La diagnosi di cataratta in utero è stata possibile soprattutto in feti a maggior rischio di malattia genetica, ma l'identificazione è possibile anche nella popolazione generale quando il cristallino è completamente ecogeno, o vi è un aspetto a doppio anello in cui l'anello interno rappresenta la cataratta, o vi è una zona centrale iperecogena all'interno del cristallino.

SYNDROMES AND SEQUENCES	CHROMOSOMAL ABNORMALITIES	TERATOGENS
Cerebro-oculo-facio-skeletal s. CHARGE association	Triploidy Trisomy 9	Alcohol Phenylephrine
Fanconi anemia	Trisomy 13	TORCH infections
Fraser syndrome	Trisomy 18	(Rubella)
Fryns syndrome		
Goldenhar syndrome		
Meckel-Gruber syndrome		
Median cleft face		
Neu-Laxova syndrome		
Proteus syndrome		
Roberts syndrome		
Walker-Warburg syndrome		

Table 15: Associations with microphthalmia/anophthalmia (unilateral or bilateral). Adattata da Benacerraf BR (1997). Coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies. *Ultrasound of fetal syndromes.* New York: Churchill Livingstone

SYNDROMES, SEQUENCES AND METABOLIC DISORDERS	TERATOGENS
Arthrogyposis	Coumadin
Chondrodysplasia-punctata-calcarea	TORCH infections
Coloboma	(Rubella)
Congenital aniridia Galactosaemia	(Toxoplasmosis) (Varicella)
G6PD deficiency	
Hallermann-Streif syndrome	
Homocystinuria	
Hypochondroplasia	
Kniest syndrome	
Marfan syndrome	
Microphthalmia	
Neu-Laxova syndrome	
Roberts syndrome	
Smith-Lemli-Opitz syndrome	
Walker-Warburg syndrome	

Table 16: Associations with congenital cataracts. Adattata da Benacerraf BR (1997). *Ultrasound of fetal syndromes.* New York: Churchill Livingstone.

MASSE ORBITALI

Le masse orbitali e periorbitali includono il dacriocistocele (cisti del condotto lacrimale) e, molto meno comunemente, encefalocele, emangioma, teratoma (un'incidenza di 1 su 15.000 - 34.000).

Il dacriocistocele è solitamente un'entità benigna isolata. Le cisti del condotto lacrimale hanno un aspetto cistico semplice e sono tipicamente localizzate antero-medialmente al globo (posizione normale del globo).

Il dacriocistocele deve essere differenziato dal cefalocele anteriore. Diviene meningocele (soltanto cistico) se si ha protrusione delle meningi con difetto osseo, o encefalocele (cistico e solido) se si ha protrusione di tessuto di cerebrale. Inoltre, il cefalocele anteriore sposta inferiormente e lateralmente il globo (ipertelorismo).

L'emangioma ha l'aspetto omogeneo di una massa solida con foci ipoecogeni che possono essere presenti all'interno della massa: questo può essere osservato con la valutazione Doppler che permette di visualizzare i canali vascolari (posizione normale del globo). L'emangioma può essere esofitico o sessile, può interrompere e distorcere o meno l'anatomia ossea e può ricoprire gran parte della fronte e del collo.

Il teratoma ha un aspetto di massa eterogenea (cistica e solida) ed è difficile da differenziarsi dal retinoblastoma fetale (massa solida) che occupa la regione orbitale e si espande alla zona circostante del cervello e della fronte.

IPOTELORISMO E IPERTELORISMO

La misurazione fetale dei diametri oculare (OD), interoculare (IOD) bioculare (BOD) può essere fatta in una scansione trasversale delle orbite e confrontata con i valori normali. Con il termine ipotelorismo si intende una diminuzione anomala della distanza interorbitale, mentre con ipertelorismo si intende un aumento abnorme della distanza tra gli occhi. L'ipotelorismo è di solito associato a malformazioni cerebrali gravi, l'oloprosencefalia è l'anomalia più comunemente associata (Tabella 17).

L'ipertelorismo può essere causato dall'arresto della migrazione primaria come nella sindrome della schisi mediana del viso o può essere secondaria a sindromi caratterizzate da craniosinostosi, labbro leporino e palatoschisi, encefalocele frontale, ed esposizione a teratogeni (Tabella 18) (Figura 30).

SYNDROMES AND SEQUENCES	CHROMOSOMAL ABNORMALITIES	TERATOGENS
Cleft lip and palate	Trisomy 13	Hydantoin
Craniotelencephalic dysplasia	Chromosome 20p dup	
Crouzon syndrome		
DiGeorge sequence		
Meckel-Gruber syndrome		
Maternal phenylketonuria		
Myotonic dystrophy		
Oculodentodigital syndrome		
Opitz trigonocephaly syndrome		
Postaxial acrofacial dysostosis		
Williams syndrome		

Tabella 17: Anomalie associate a ipotelorismo. Adattata da Benacerraf BR (1997). *Ultrasound of fetal syndromes*. New York: Churchill Livingstone.

SYNDROMES AND SEQUENCES	CHROMOSOMAL ABNORMALITIES	TERATOGENS
Aarskog syndrome	Deletion 4p	Aminopterin
Acrocallosal syndrome	(Wolf Hirschhorn s.)	Carbamazepine
Acrofrontofacionasal dysostosis	Deletion 11q	Hydantoin
Ant.meningocele/encephalocele	(Jacobsen syndrome)	Isotretinoin
Apert syndrome	Tetrasomy 12p	Warfarin
Brachycephalofrontonasal dysplasia	(Pallister-Killian s.) Triploidy	
Campomelic dysplasia	Trisomy 10	
CHARGE association	Trisomy 18	
Chondrodysplasia punctata calcarea		
Cleft lip sequence		
Cloverleaf skull deformity		
Craniofrontonasal dysplasia		
Cranioetaphyseal dysplasia		
Craniotelencephalic dysplasia		
Crouzon syndrome		
DiGeorge sequence		
Gorlin syndrome		
Greig cephalopolysyndactyly		
Larsen syndrome		
LEOPARD syndrome		
Median facial cleft syndrome		
Multiple pterigium syndrome		
Neu-Laxova syndrome		
Noonan syndrome		
Opitz BBB/G syndrome		
Pena Shokeir syndrome		
Pfeiffer syndrome		
Roberts syndrome		
Robinow syndrome		
Saethre-Chotzen syndrome		
Sotos syndrome		
Waardenburg syndrome		

Tabella 18: Associations with hypertelorism. Adattata da Benacerraf BR (1997). *Ultrasound of fetal syndromes*. New York: Churchill Livingstone

CHARGE: coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies.

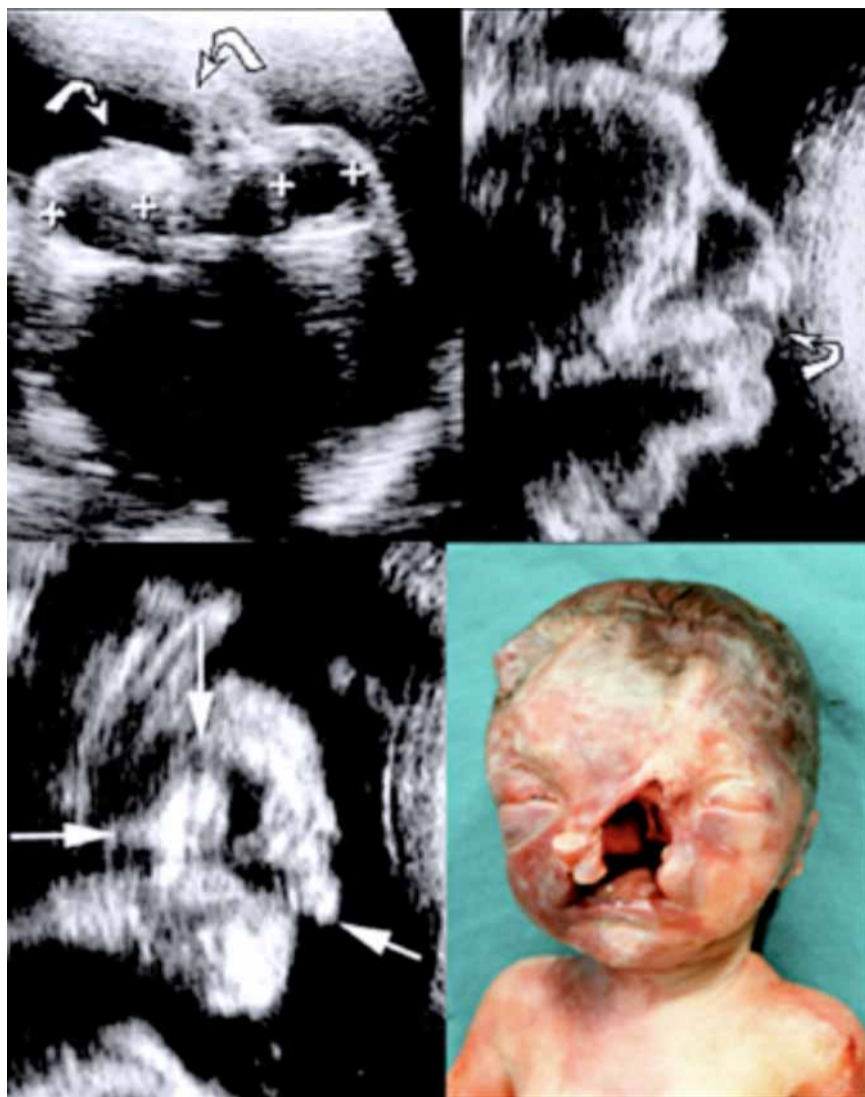


Figura 30: Schisi mediana della faccia. Sezione assiale e sagittale del volto (in alto). Sezione coronale e aspetto anatomico del volto (in basso). Evidente l'ipertelorismo (indicato dai calipers), la schisi mediana della faccia che interessa in toto il naso, il labbro superiore e schisi delle ali nasali (freccie curve e rette). Il quadro anatomico conferma le anomalie diagnosticate con ecografia.

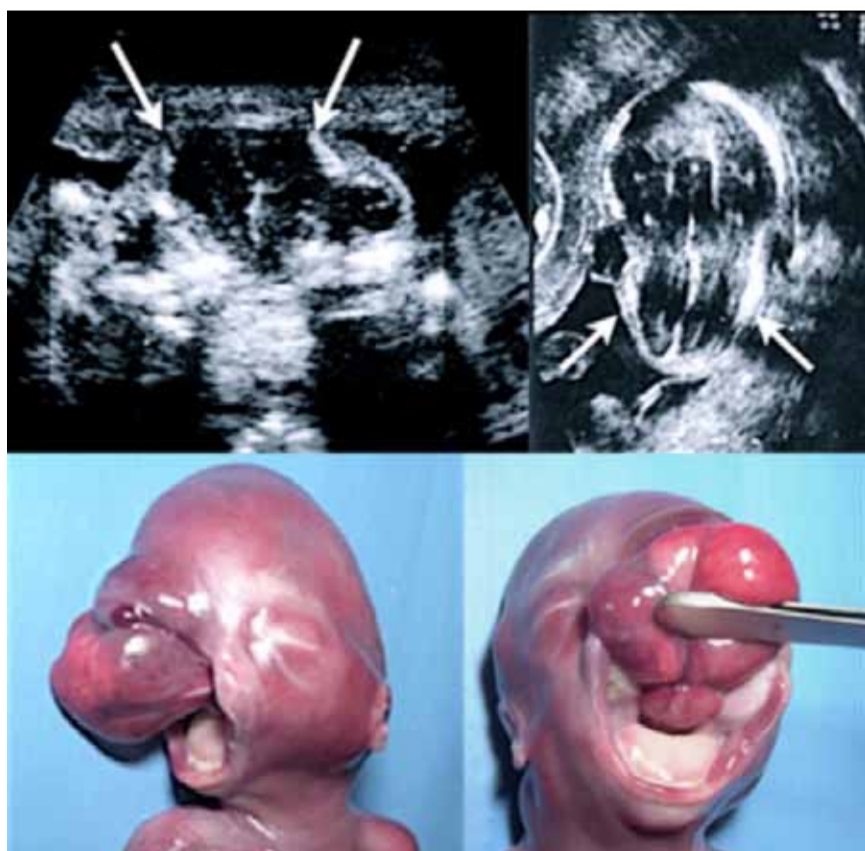


Figura 31: Displasia frontonasale. Grave forma caratterizzata da spiccato ipertelorismo, difetto dell'osso frontale a livello della linea mediana, schisi mediana del labbro, e del palato con protrusione dalla bocca di ampio cefalocele sfenoideale (cefalocele della base cranica).

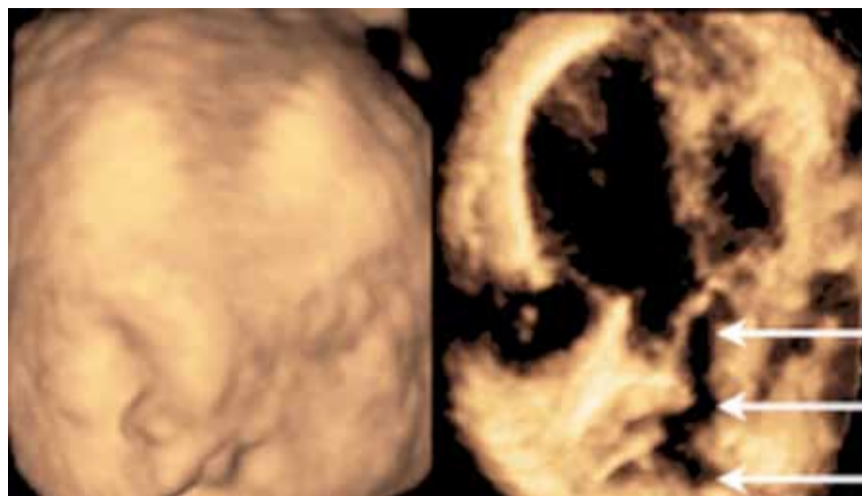


Figura 32: Displasia frontonasale caratterizzata da ipertelorismo, distorsione delle strutture nasali per naso bifido e grave ipoplasia di una narice, assenza del prolabio con labiopalatoschisi mediana (indicata da frecce).

La sindrome della schisi mediana del viso o displasia fronto-nasale ha un ampio spettro di presentazioni, dalle forme più gravi (occhi posizionati lateralmente, cranio bifido, fessura mediana dell'osso frontale e del mascellare superiore, con encefalocele frontale associato e divisione e ampia separazione delle narici, ampio labbro leporino e palatoschisi mediana) a casi meno gravi che mostrano solo lieve ipertelorismo e grande radice nasale con labbro superiore normale. Al contrario, la schisi mediana associata a oloprosencefalia ha un ampio spettro fenotipico: dalla ciclopia all'ipotelorismo associato ad anomalie nella regione nasale (proboscide, etmocefalia, cebocefalia, schisi della linea mediana) (Figura 31 e 32).

REGIONE NASALE

Il volto e il naso possono essere visualizzati in due piani di scansione perpendicolari, un piano coronale e uno obliquo tangenziale in direzione caudo-rostrale, in un continuum con le labbra fetali (naso, labbra e narici), e un piano sagittale mediano (dimensione nasale, lunghezza delle ossa nasali, ipoplasia dell'osso nasale, assente osso nasale) e paramediano, nel tentativo di visualizzare il profilo del viso e per escludere lo pseudopognatismo.

Utilizzando una sonda transvaginale ad alta risoluzione è possibile la visualizzazione delle narici fetali e dell'osso nasale fin dalla 11-13^a settimana di gestazione, identificando così una serie di anomalie cranio-facciali (Tabella 19 e 20).

L'incidenza di anomalie fetali nasale è di 1:1674. Tra le anomalie congenite, è possibile individuare ecograficamente: aplasia nasale (arinia), ipoplasia delle ali nasali, proboscide, etmocefalia, cebocefalia, schisi nasale mediale e laterale, deviazione associata con il labbro leporino e palatoschisi, cisti dermoide nasale, glioma, encefalocele e ipoplasia delle ossa nasali.

Nel 32-40 % dei casi le anomalie nasali sono associate con anomalie cromosomiche fetali. Inoltre, poiché le prime possono essere correlate a deficit di vitamina K durante la gravidanza, causati probabilmente

da warfarin, fenitoina e abuso di alcool, la conoscenza di questo particolare anamnestico è importante dal punto di vista clinico per l'individuazione di tali anomalie il più precocemente possibile in gravidanza.

Schisi facciali atipiche	Schisi facciali tipiche	Craniosinostosi	Dismorfismi facciali
CL/CP mediana	Palatoschisi (CP)	S. di Pfeiffer	S. di Noonan
Ipotelorismo	Labiopalatoschisi (CL/CP) Labioschisi (CL)	S. di Apert	S. Treacher Collins
Cebocefalia		S. di Crouzon	S. di Goldenhar
Etmocefalia			(Sviluppo anomalo branchiale)
Ciclopia-proboscide			
Ipertelorismo			
Displasia fronto nasale			
CL/CP bilaterale			
Faccia piatta			
Schisi laterale della faccia			

Tabella 19: Anomalie cranio facciali

BOCCA E LABBRA

Le malformazioni che più frequentemente coinvolgono la bocca e le labbra sono le labio/palato schisi (CL/P); l'incidenza è di circa 1:700 nati vivi, la prevalenza varia in base al sesso ed alla etnia (rapporto maschi/femmine 2 a 1).

L'eziologia delle schisi è eterogenea e correlata a fattori genetici e ambientali che ne influenzano lo sviluppo e comunque presenta un'evidente consanguineità) (Figura 33).

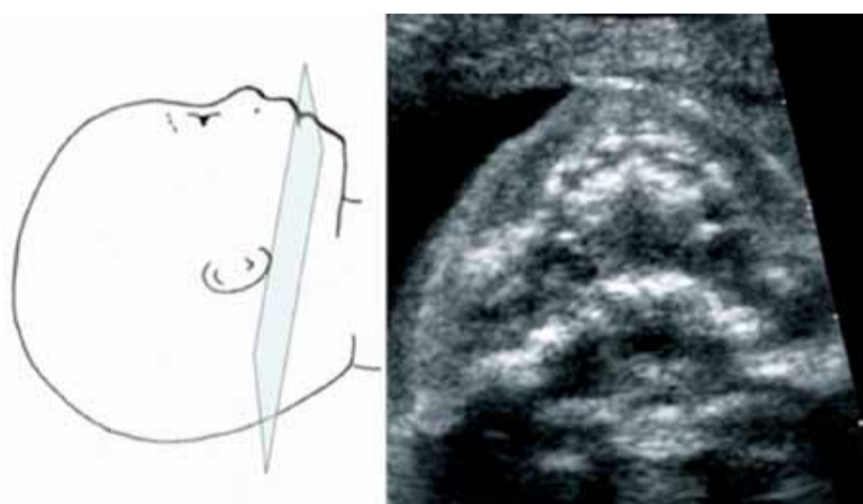
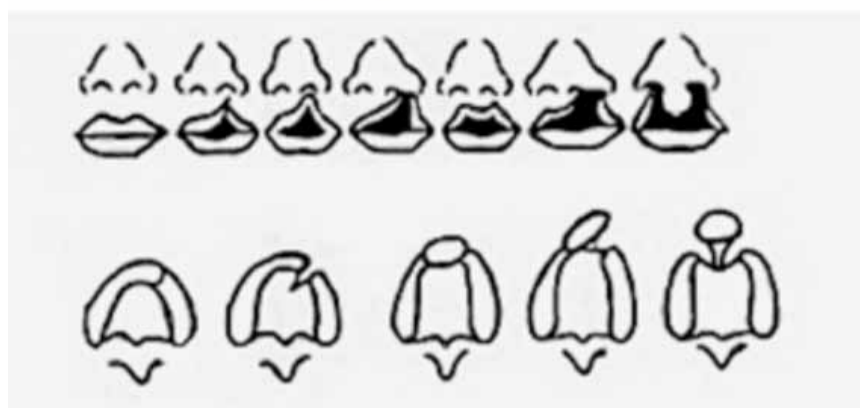


Figura 33: Modalità di scansione del palato. Schema ed aspetto ecografico 2D di una sezione obliqua in senso caudo-craniale e dall'avanti in dietro di un palato normale.

L'efficacia dell'ecografia ostetrica nella rilevazione di CL/P fetale dipende dall'epoca gestazionale, da anomalie strutturali isolate o associate e dal tipo di schisi (tabella 21) (Figura 34 e 35).

Primary palatal clefts



Secondary palatal clefts



Figura 34: Schema che illustra i difetti primari e secondari del labbro e del palato e le possibili variazioni di forma, dimensione ed estensione. Tutti i difetti secondari del palato presentano difetti dell'ugola (contornati da punti rossi). Da Berkowitz S. (2006). Cleft lip and palate. 2nd Edition. Springer.

Combined palatal clefts



Figura 35: Schema che illustra i difetti combinati del labbro e del palato. In queste forme complesse tutti i difetti del labbro e del palato si associano sempre ad una patologia dell'ugola (contornati da punti rossi). Da Berkowitz S. (2006). Cleft lip and palate. 2nd Edition. Springer.

Type 1: Cleft lip without cleft palate
Type 2: Unilateral cleft lip and palate
Type 3a: Bilateral cleft lip and palate with premaxillary protrusion
Type 3b: Bilateral cleft lip and palate without premaxillary protrusion, with hypoplastic midface (rare)
Type 4: Midline cleft lip and palate, or premaxillary agenesis
Type 5: Cleft associated with amniotic bands or limb-body-wall complex

La valutazione della bocca fetale, del labbro superiore e del palato anteriore dovrebbe essere effettuata nelle scansioni coronali e assiali. Il piano coronale è necessario per la valutazione del tessuto molle del labbro superiore, delle narici e delle ali del naso bilateralmente (Figura 36 e 37). Il piano assiale permette invece la valutazione del tessuto molle del labbro superiore che ricopre la mascella, il dente anteriore che supporta la cresta alveolare e la sua curva a forma di C. I piani assiale e coronale sono utili per riconoscere la presenza di una schisi limitata al labbro o comprendente labbro e palato.

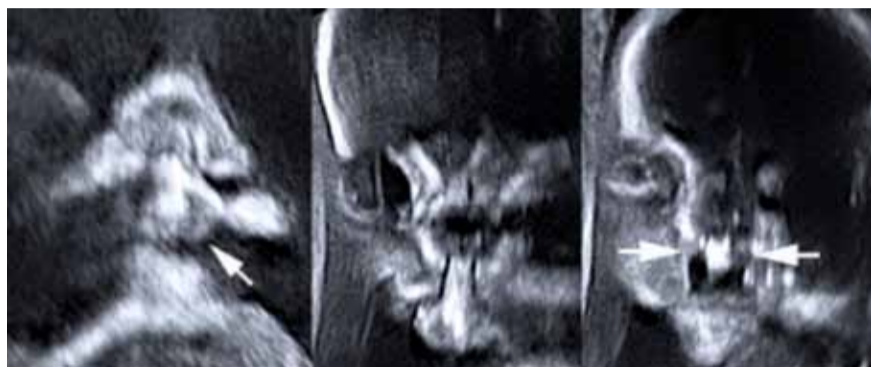


Figura 36: Labiopalatoschisi bilaterale. In sezione coronale si visualizza la protrusione premaxillare (indicata da freccia a sinistra e nella foto al centro). La bilateralità della lesione è indicata a destra dalle due frecce.

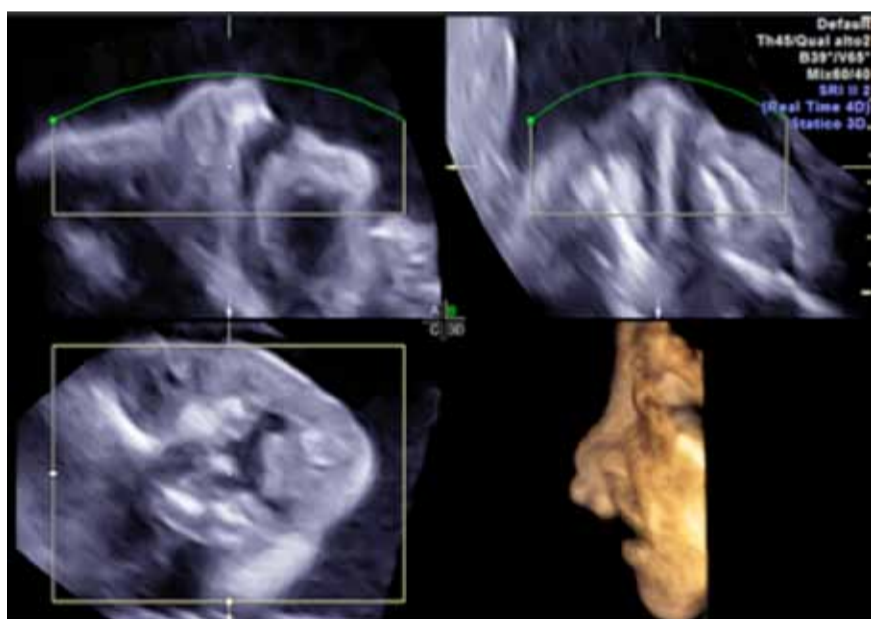


Figura 37: Labiopalatoschisi bilaterale visualizzata con tecnica multiplanare con rendering di superficie. Tipica protrusione premaxillare.

Una scansione sagittale e parasagittale della faccia fetale fornisce informazioni ulteriori riguardo la fronte, naso e mento, nelle labioschisi, inoltre la scansione sagittale permette una accurata determinazione della sporgenza premaxillare, quando viene sospettata una CL/P bilaterale. Se possibile, è importante valutare le dimensioni della schisi alveolare e il grado di sporgenza premaxillare. Alcuni dettagli, come per esempio il grado, possono essere utili al chirurgo per il counseling con i genitori.

Una CL/P mediana si presenta con l'assenza della mascella centrale e del labbro superiore con un naso deformato, assente o sostituito da proboscide.

La CL/P è un'entità eziologica distinta dalla schisi del palato

isolata, la visualizzazione ecografica del palato secondario è difficile e spesso inaffidabile; in questi casi si possono visualizzare dei movimenti della lingua sopra il livello del palato duro in particolare quando la lingua presenta un importante difetto e sposta il liquido amniotico. Il color Doppler può essere utile nel dimostrare il reflusso di liquido nella cavità nasale attraverso la schisi durante l'attività respiratoria. Il flusso simultaneo di liquido amniotico fra faringe e nasofaringe conferma una comunicazione evidenziabile al Color-Doppler come una cavità unica (Figura 38 e 39).

Segni tardivi e indiretti delle schisi facciali possono essere rappresentati da polidramnios e da stomaco fetale piccolo o non visualizzabile conseguente a un meccanismo anormale d'inghiottimento.

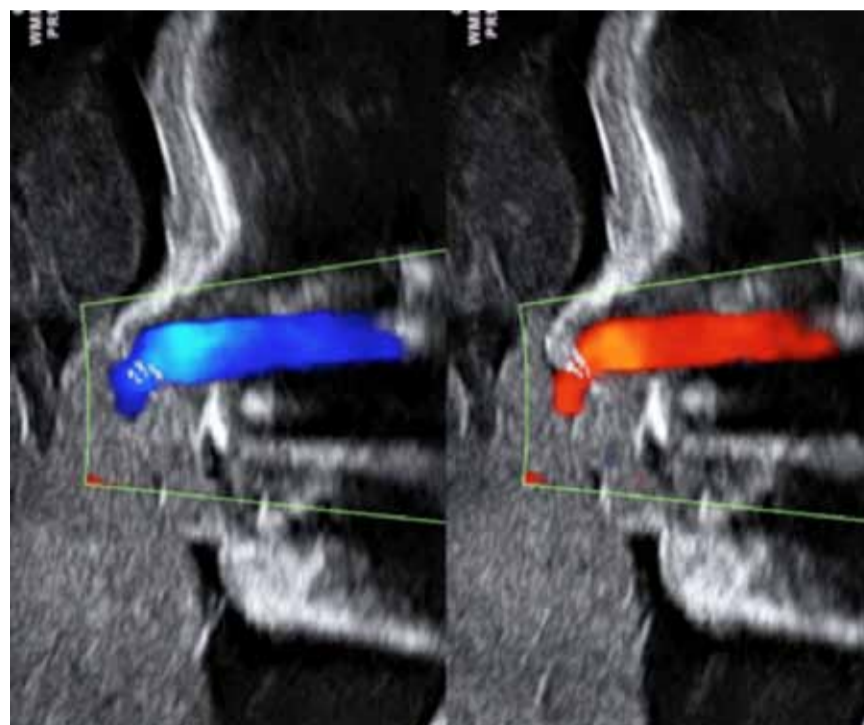


Figura 38: Valutazione indiretta dell'integrità del palato. Il passaggio di fluidi nel feto con fisiologici "movimenti respiratori" (azzurro: in allontanamento; rosso: in avvicinamento rispetto alla sonda) mediante color Doppler dimostra l'integrità del palato in quanto il liquido nel nasofaringe risulta separato dall'orofaringe inferiormente per la presenza di un palato normale.



Figura 39: Dimostrazione di palatoschisi mediante power Doppler. Il passaggio di fluido dall'orofaringe al nasofaringe e fuoriuscita di liquido dalle narici dimostra la presenza di una comunicazione tra le due cavità.

Inoltre, la labioschisi può essere classificata come completa o incompleta. Il termine completo si riferisce alla totale mancanza di connessione tra la base del tessuto alare e l'elemento labiale mediale o premaxilla. Il termine incompleto si riferisce invece alla forma meno

grave in cui la schisi labiale non si estende alle ali del naso o sul pavimento nasale. In uno studio basato su una popolazione di 263 casi di CL/P, il 27,4% sono rappresentati da feti con labbro leporino unilaterale, il 42,6% da labbro leporino e palatoschisi unilaterale, il 4,6% da labioschisi bilaterale e il 25,5% da palatoschisi isolata. Le schisi di labbro o palato si verificano più frequentemente come anomalie isolate, ma è nota l'associazione con altri difetti congeniti (Tabella 22).

<i>Syndromes and Sequences</i>	<i>Chromosomal Abnormalities</i>	<i>Teratogens</i>
Amniotic band syndrome	Deletion 4 p (Wolf-Hirschhorn syndrome)	Alcohol
Arthrogriposis	Trisomy 9	Carbamazepine
Camptomic dysplasia	Trisomy 10	Codeine
Crouzon syndrome	Trisomy 13	Cortisone
Diastrophic dysplasia	Trisomy 18 (occasional)	Ethosuximide
Ectrodactyly Ectodermal dysplasia, Clefting s.	Trisomy 22 Femoral hypoplasia, unusual facies syndrome	Fluphenazine
Frontonasal dysplasia		Hyperthermia
Fryns syndrome		Imipramine
Goldenhar syndrome		Metronidazole
Gorlin syndrome		Phenintoin
Holoprosencephaly		Quinine
Hydrolethalus syndrome		Radiation
Klippel-Feil sequence		Valproic acid
Larsen syndrome		
Majewsky syndrome		
Meckel-Gruber syndrome		
Multiple ptergium syndrome		
Oro-facial-digital syndrome		
Pierre Robin syndrome		
Roberts syndrome		
Shprintzen syndrome		
Smith-Lemli Opitz syndrome		
Treacher Collins syndrome		

Tabella 22: Associazioni con schisi facciale. Adattata da Benacerraf B.R. (1997). *Ultrasound of fetal syndromes*. New York: Churchill Livingstone,

L'incidenza di difetti congeniti varia tra i diversi studi. In studi di popolazione, la prevalenza di CL/P con malformazioni associate varia dal 18,6%, 21% e 14,5% rispettivamente segnalati da Mile-rad et al (1997), Tolarova e Cervenka (1998) e Walker et al (2001). Malformazioni associate sono più frequenti nei feti che hanno anche labiopalatoschisi (28%), rispetto ai feti con labioschisi isolata (8%).

Le anomalie più frequentemente associate riguardano gli arti e la colonna vertebrale (33%), seguite da quelle del sistema cardiovascolare (24%). La prevalenza di aneuploidia nei feti con CL/P varia dal 5,7%, 8,8% e il 48% rispettivamente segnalati da Walker et al., (2001), Tolarova e Cervenka (1998) e Nicolaidis et al., (1993). L'incidenza di anomalie cromosomiche varia a seconda della gravità e del tipo di anomalia del viso.

Anomalie cromosomiche sono meno frequenti per labioschisi

unilaterali senza palatoschisi, più frequentemente associate con labioschisi mediana e palatoschisi (Figura 40 e 41). Dati raccolti dal Registro di sistema di anomalie congenite del nord-est della Francia mostrano una elevata frequenza di difetti congeniti associati in feti e neonati con schisi orali con valori superiori a quelli trovati in studi precedenti (36,7%, di cui 28,9% non-cromosomica, 7,8% cromosomica); tuttavia, anche in più malformazioni associate, la diagnosi prenatale ecografica di embriopatia risultava avere un bassa percentuale di rilevamento (31,6%).

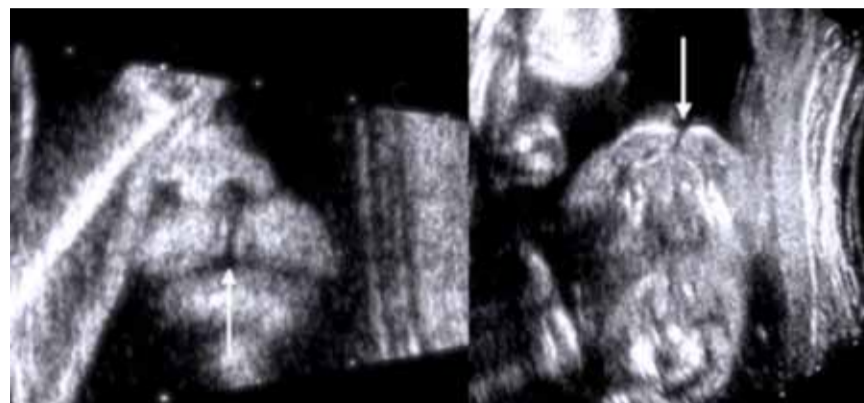


Figura 40: Labioschisi monolaterale. Nella regione buccale si evidenzia una sottile soluzione di continuo a livello del labbro superiore che cranialmente giunge alla narice omolaterale (sezione coronale) (foto a sinistra). Nella sezione assiale la freccia indica come il difetto sia limitato al labbro (foto a destra).

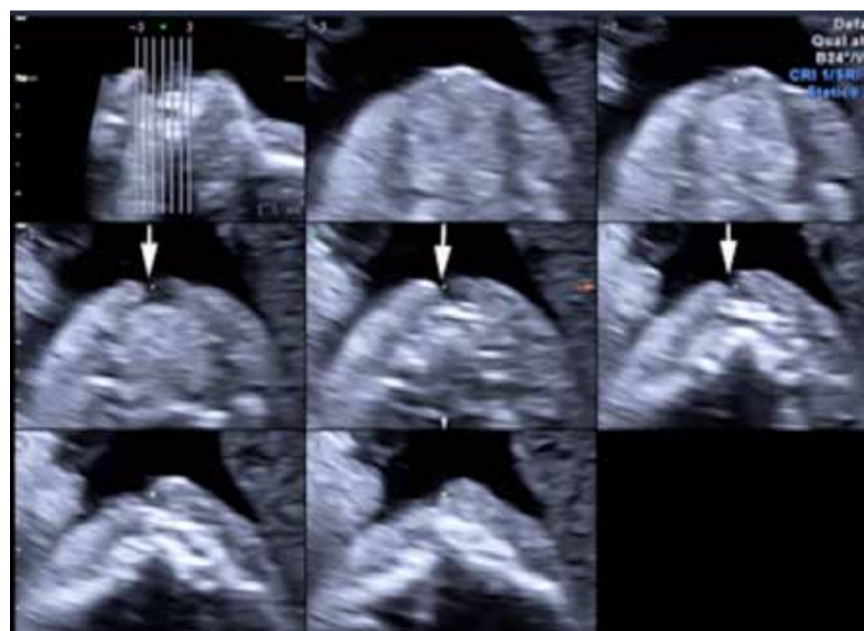


Figura 41: Labioschisi monolaterale mediante tecnica TUI. Le frecce indicano il difetto a livello del labbro con integrità del processo alveolare

La sensibilità dell'ecografia per la diagnosi fetale di CL/P, se viene esclusa la palatoschisi isolata, arriva al 70-80%.

Questa percentuale può essere influenzata anche dalla presenza di ulteriori anomalie fetali, presenti nel 54% dei casi. Tuttavia, la percentuale di diagnosi prenatale di CL/P è bassa, Stoll riferisce una percentuale di rilevamento durante il periodo 1989-1998 per malformazione isolata è del 26,5, mentre per Sohan del 50%.

Nel più grande studio multicentrico europeo sulla diagnosi prenatale di CL/P il 26.6% dei casi aveva anomalie associate, il 10% presentava anomalie cromosomiche e la percentuale di diagnosi

totale era del 27% per CL/P e del 7% per la schisi isolata del palato.

La capacità diagnostica risultava del 17.7% in caso di CL/P con una malformazione isolata, del 51.6% di CL/P con anomalia cromosomica, del 33.7% di CL/P con malformazioni multiple, e del 58.3% in caso di sindromi.

Dopo una diagnosi di CL/P dovrebbe essere ricercata la presenza di altre anomalie alcune delle quali potrebbero essere difficilmente individuabili. Anche se, l'assenza di apparenti anomalie strutturali supplementari ridurrebbe il rischio di un'anormalità citogenetica, un'ecocardiografia fetale e lo studio del cariotipo fetale dovrebbero essere considerati.

L'ecografia transaddominale del secondo trimestre si è rilevata essere uno strumento accurato per la diagnosi prenatale di CL/P non isolato, con una sensibilità segnalata del 100%; tuttavia in un CL/P isolato, la sensibilità può scendere al 50%. Studi preliminari suggeriscono che l'ecografia tridimensionale (3D) (Figura 42, 43 e 44) può migliorare la visualizzazione del volto fetale e l'accuratezza della diagnosi di alcune anomalie facciali; può essere utile inoltre nella definizione della sede e dell'estensione della schisi facciale in utero.



Figura 42: Quadro 3D di labioschisi monolaterale

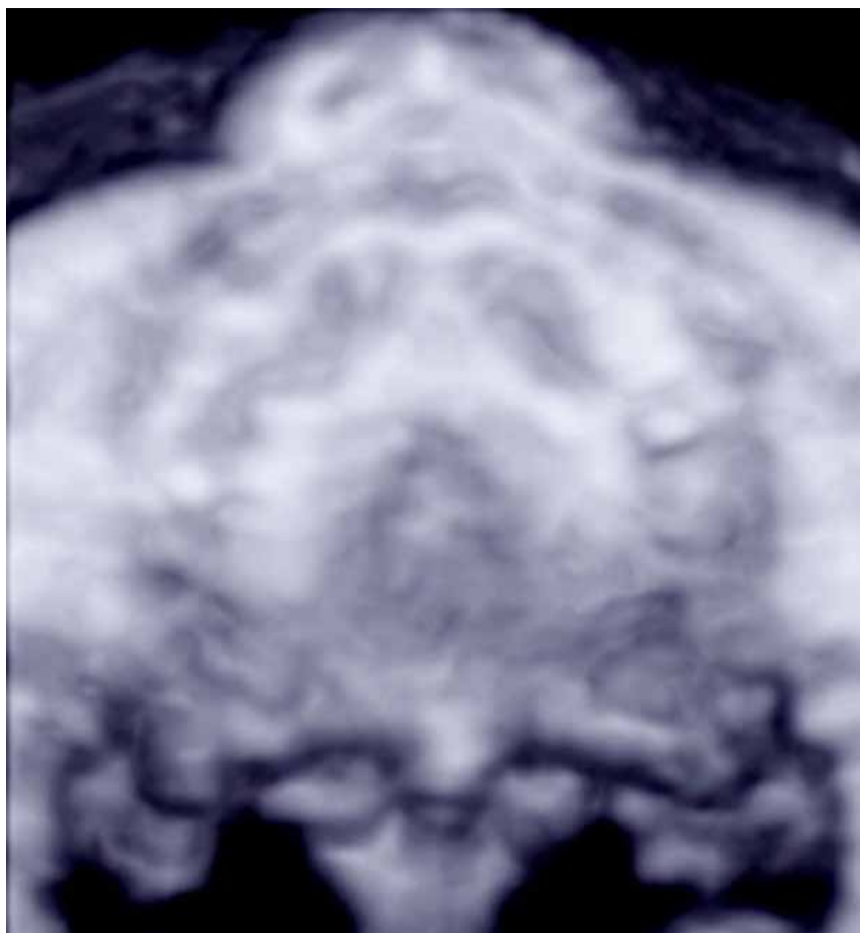


Figura 43: Immagine 3D del palato duro, del palato molle, dell'arco palato faringeo, palato glosso e dell'ugola.

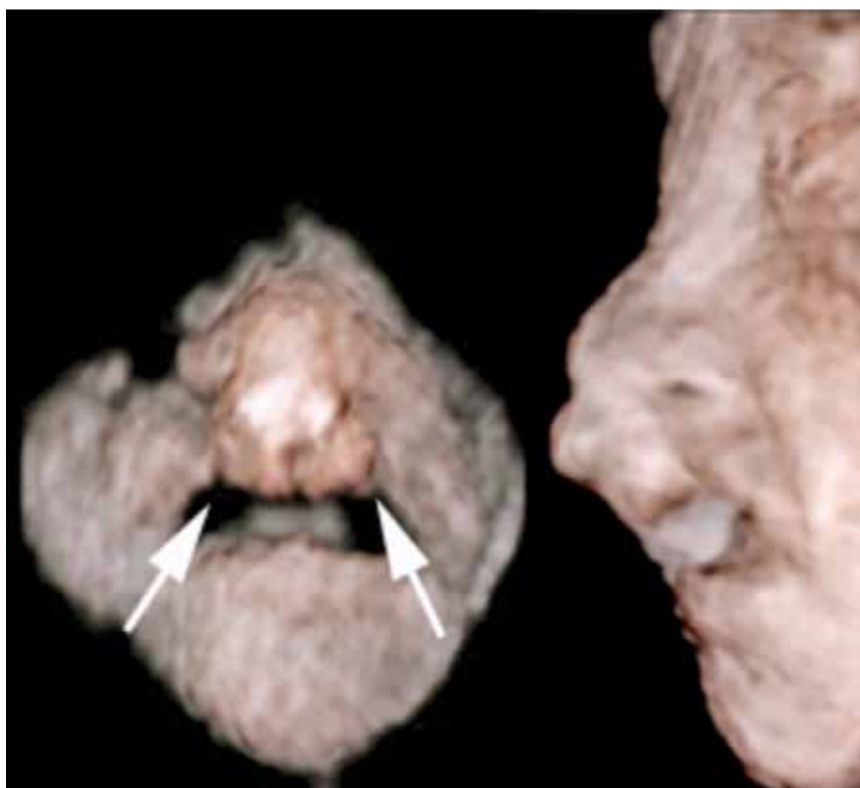


Figura 44: Quadro 3D di labioschisi monolaterale.

L'uso di ecografia transaddominale 3D può visualizzare anomalie facciali con maggiore chiarezza rispetto all'imaging bidimensionale convenzionale, ma in ogni caso l'ecografia bidimensionale permette una diagnosi accurata di schisi facciale in mani esperte. L'ecografia tridimensionale può inoltre facilitare la comprensione della lesione da parte dei genitori e facilitare il counseling con i chirurghi plastici.

Il labio-palato si distingue in palato primario e secondario; il palato primario include le labbra e la mascella fino alla radice del naso

ed è la parte più facilmente individuata dell'anatomia con scansione 2D (Figura 45 e 46). In effetti, molti sostengono che sia sempre opportuno visualizzare le labbra, l'osso della mascella e della radice del naso con una scansione coronale obliqua durante l'ecografia del secondo trimestre.

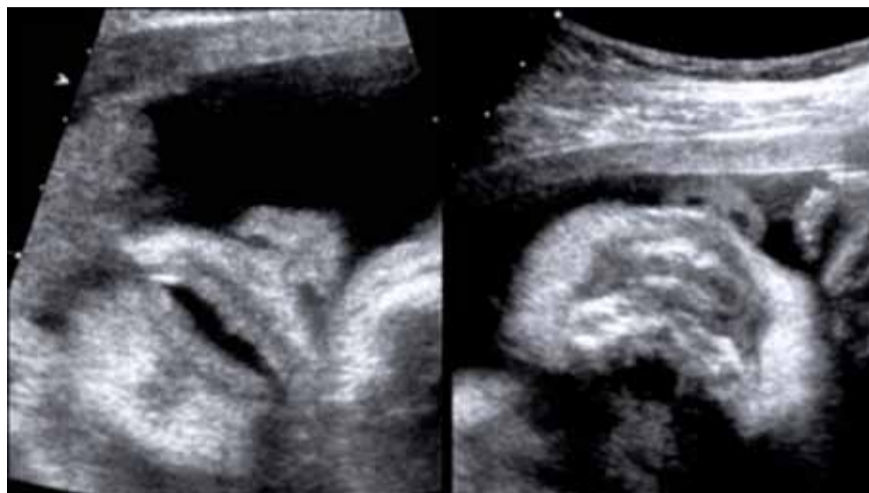


Figura 45: Ecografia 2D della della regione naso-buccale normale. Si evidenziano punta del naso, narici e rima buccale semiaperta (a sinistra). Narici e rima buccale chiusa (a destra).

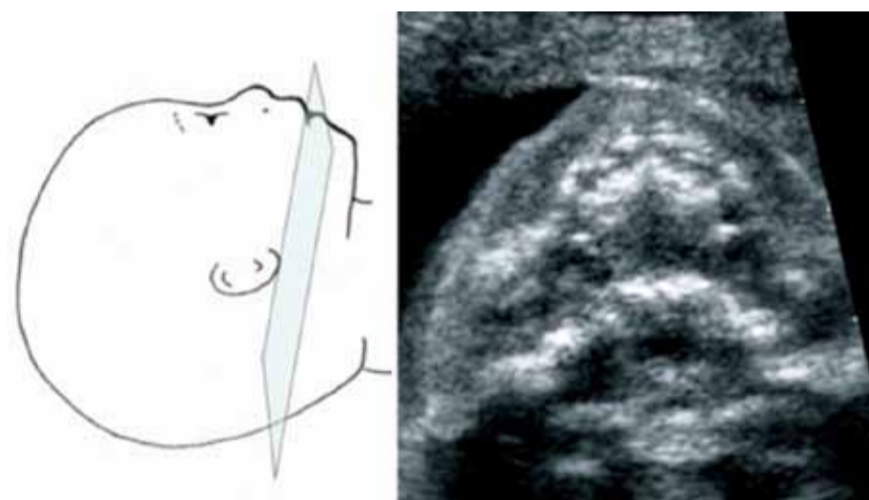


Figura 46: Modalità di scansione del palato. Schema ed aspetto ecografico 2D di una sezione assiale obliqua in senso caudo-craniale e dall'avanti in dietro di un palato normale.

Il palato secondario è costituito dal palato duro, che corre orizzontale posteriormente al forame incisivo, e palato molle o velo, che curva verso il basso e indietro dalla faccia posteriore del palato duro e finisce con l'ugola. Nel feto il rapporto palato duro/molle è 2.1 con uno spessore praticamente sovrapponibile.

Di solito la schisi del palato secondario è sempre sulla linea mediana e risulta dal fallimento della crescita ed elevazione dei processi palatini. La schisi del palato secondario parte sempre dall'ugola e dal palato molle; è possibile anche la schisi del palato molle con un palato duro intatto; in pratica si assiste alla mancata chiusura del palato duro che si salda come una zip partendo dall'uvula.

L'ombra del mascellare rende difficile ma non impossibile la visualizzazione e la diagnosi di schisi del palato secondario (Figura 47 e 48).

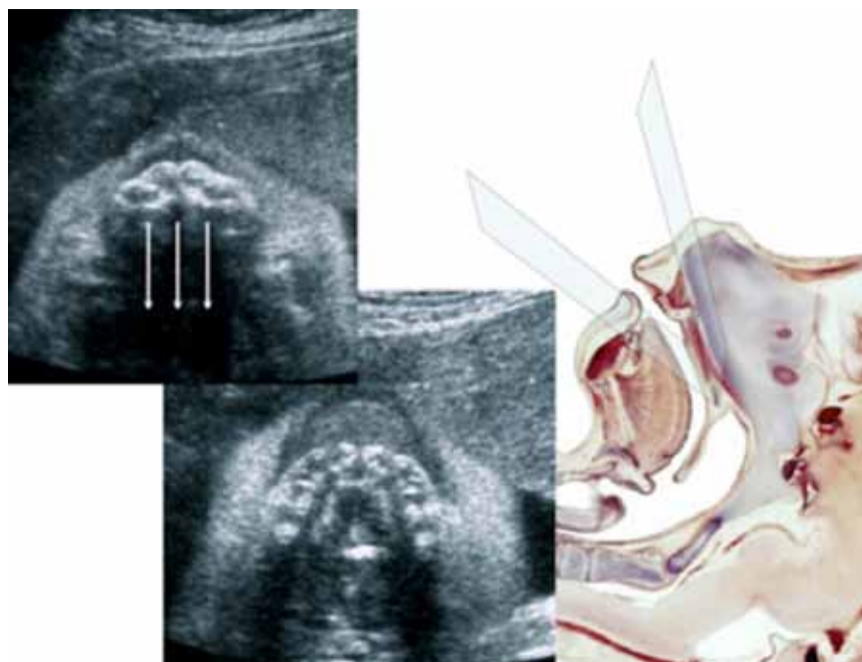


Figura 47: Modalità di scansione del palato. Schema ed aspetto ecografico 2D di una sezione assiale di del palato. La sezione assiale non consente di visualizzare correttamente il palato per ombra acustica che è prodotta dal mascellare prossimale e dai processi alveolari (freccie rette). Per visualizzare correttamente il palato è necessario eseguire una sezione obliqua in senso caudo-craniale e dall'avanti in dietro evitando così la formazione di ombre acustiche (vedi schema e figura in basso).

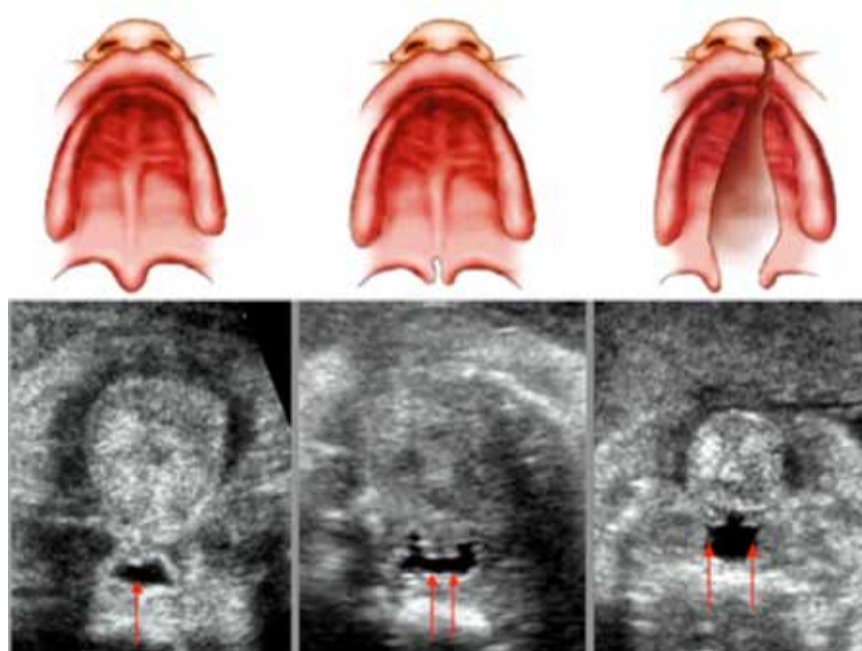


Figura 48: Schema ed immagini ecografiche dell'ugola normale, dell'ugola bifida e dell'ugola nella labiopalatoschisi. Ecografia 2D. A sinistra immagine della lingua in sezione assiale e dell'ugola normale (indicata dalla freccia rossa). Al centro si evidenzia un'ugola bifida isolata (indicata da due frecce rosse). A destra i lembi dell'ugola sono ampiamente separati in caso di labiopalatoschisi. Da questo emerge l'importanza della visualizzazione ecografica dell'ugola che è sempre coinvolta nelle schisi del palato secondario e nei difetti complessi.

Campbell ha superato questo problema facendo ruotare la faccia di 180° con uno scrolling back-to-front. Questa tecnica, descritta come "inverse face" elimina l'ombra del mascellare superiore con la possibilità di avere una buona visione del palato duro, ma non del palato molle. Platt et al. hanno messo a punto una tecnica diversa per vedere anche il palato molle con una scansione assiale 3D (multipianare e rappresentazione superficiale) rotazione dell'immagine

sempre per evitare l'ombra del mascellare superiore e scrolling dal mento al naso (invertito faccia vista). Platt et al. utilizzano quindi una scansione sagittale e con questa tecnica la mandibola, la lingua, la mascella, la cresta alveolare, il palato secondario completo vengono sistematicamente visti (Figura 49 e 50).

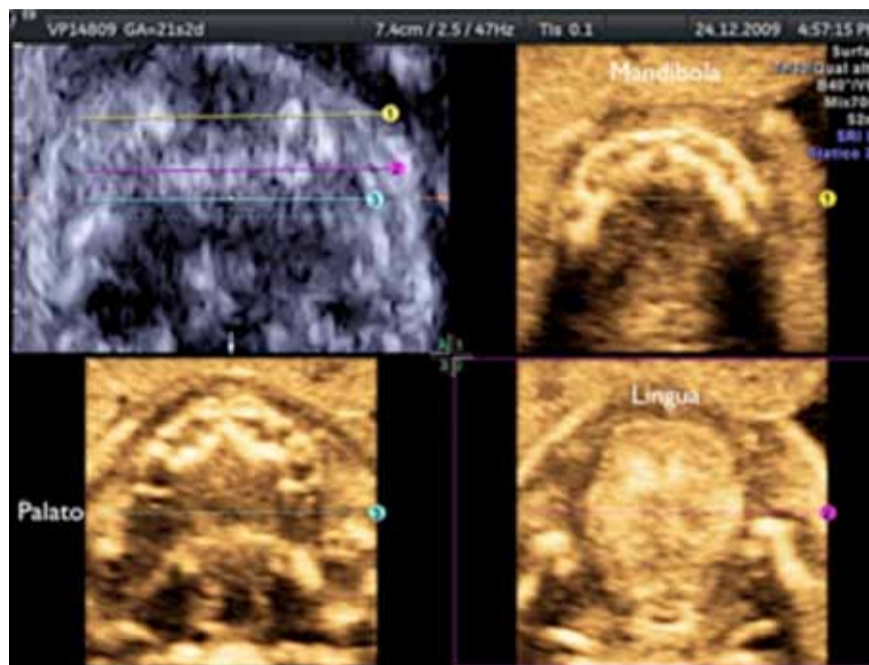


Figura 49: Studio del palato fetale mediante tecnica Volume Contrast Imaging (VCI) e Omniview. Il VCI è una tecnica che si utilizza per eseguire un'analisi multiplanare di un volume e che contemporaneamente diminuisce gli artefatti degli ultrasuoni. La tecnica Omniview permette di ottenere contemporaneamente piani a diverso orientamento e combinare piani retti e curvilinei di sezione. Questo è particolarmente utile per visualizzare meglio strutture come il palato duro, il palato molle e l'ugola considerando che palato molle ed uvula formano un angolo con il palato osseo. In questa sezione si visualizzano i processi alveolari della mandibola, la lingua, l'ugola, l'orofaringe, il palato duro e i processi alveolari della mascella.

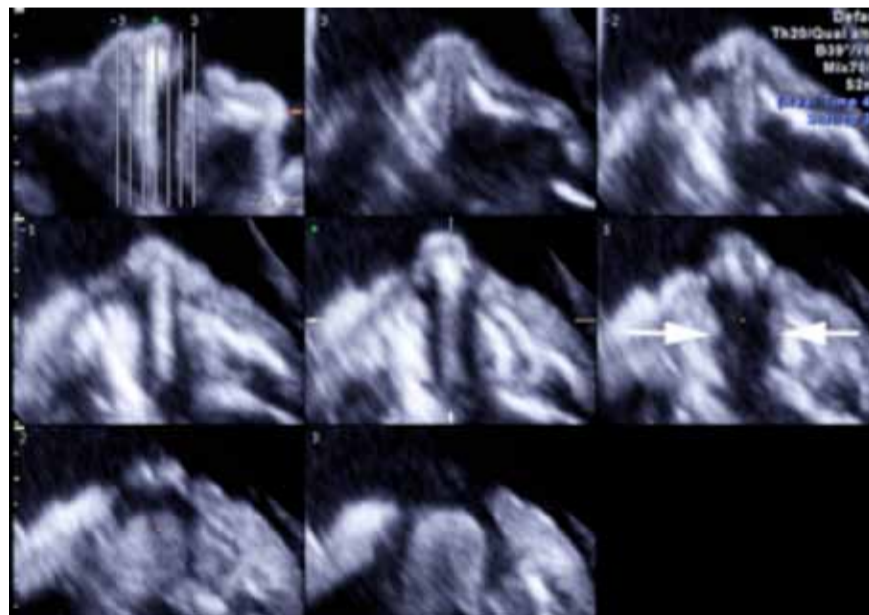


Figura 50: Labiopalatoschisi bilaterale visualizzata con tecnica TUI (Tomographic Ultrasound Imaging). Le sezioni assiali procedono in senso cranio-caudale: si visualizzano le strutture nasali, il vomere e l'ampio difetto del palato (indicato da frecce), la protrusione premaxillare e la lingua.

Faure et al. propongono la stessa tecnica di Platt ma partendo da una scansione coronale: essi sono stati in grado di ottenere la visione del palato in tutti i 100 casi a basso rischio studiati, risultati tutti fisio-

logici al controllo postpartum ed con controllo ecografico effettuato tra la 17ª e la 23ª settimana. Pilu e Segata descrivono un approccio multiplanare nuovo per studiare il palato secondario con TUI (*Tomographic Ultrasound Imaging*): per evitare l'ombra gli autori hanno utilizzato una scansione con un angolo di 45° e hanno ottenuto una soddisfacente visione in 10 dei 15 casi tra 19-28 settimane.

Quindi abbiamo molte possibilità di studiare sistematicamente il palato primario e il palato secondario, sia con 2D che con 3D, ma è ragionevole dire che il "gold standard" è quello di avere esperienza con tutte le tecniche, soprattutto in caso di dubbio o di schisi facciale, per definire esattamente il limite della lesione (Figura 51). Inoltre con il 3D assiale (scan sagittale e coronale) Campbell propone una proiezione del palato secondario nel primo trimestre; è infatti facile a 11-14 settimane vedere il palato secondario con un'immagine a delta; sono comunque necessari ulteriori studi per verificare se il "delta sign" potrà essere utilizzato come screening del primo trimestre.

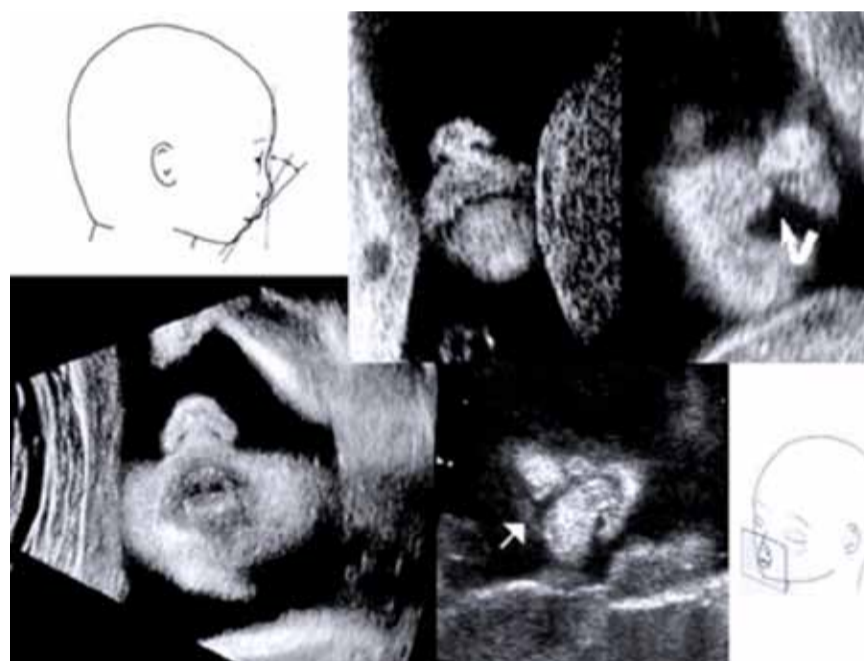


Figura 51: Modalità di scansione della regione buccale. Schemi ed aspetti ecografici 2D di sezioni coronali e coronali oblique, normali e patologici. La freccia ricurva indica una schisi del labbro monolaterale; la freccia retta indica una schisi del labbro con protrusione della prominente premaxillare a destra.

Di fatto con il miglioramento degli strumenti 3D, usando l'Omniview è possibile studiare in maniera approfondita il palato secondario nel primo trimestre di gravidanza. Ma i risultati ottenuti da Sepulveda con il rilevamento del triangolo retronasale offre nuove possibilità sia in 2D che in 3D di poter rilevare la schisi del palato con una attendibilità, almeno nelle sue mani, del 100%.

Oggi un nuovo marcatore (*equal sign*) offre una concreta e facile possibilità di poter individuare o sospettare una fessura isolata del palato. Nella scansione assiale (meglio di quella coronale, inusuale e difficile), con la stessa scansione per misurare le BPD con lieve inclinazione posteriore, è facile individuare il faringe come un'area circolare anecogena con un doppio segno dell'ugola. In caso di ugo-la bifida è importante studiare il palato secondario. Il 3D (*rendering min-max*, metodo Faure, omniview o altri) è diventato un bellissimo

strumento per verificare e precisare l'entità della lesione. In pratica, come sempre, il 2D e il 3D s'integrano perfettamente.

In condizioni favorevoli, una buona visione del palato primario e secondario è realizzabile in 2-3 minuti con una buona *detection rate* della schisi del palato primario ed un miglioramento effettivo nella diagnosi (Figura 52).

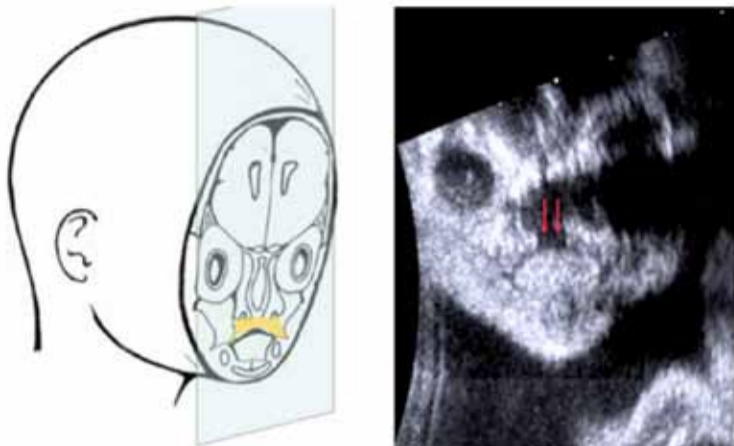


Figura 52: Modalità di scansione del palato fetale. Schemi ed aspetti ecografici 2D di una sezione coronale di un palato patologico. Palatoschisi (indicata dalle frecce rosse), al di sotto del difetto osseo si evidenzia la lingua fetale in sezione coronale.

LINGUA

La lingua fetale può essere identificata dalla 14[°] settimana di gestazione, e la sua misurazione è possibile. Sono infatti disponibili nomogrammi per valutare la circonferenza e la larghezza della lingua fetale durante la gravidanza normale, parametri utili per la diagnosi precoce di eventuali malformazioni (Figura 53 e 54)

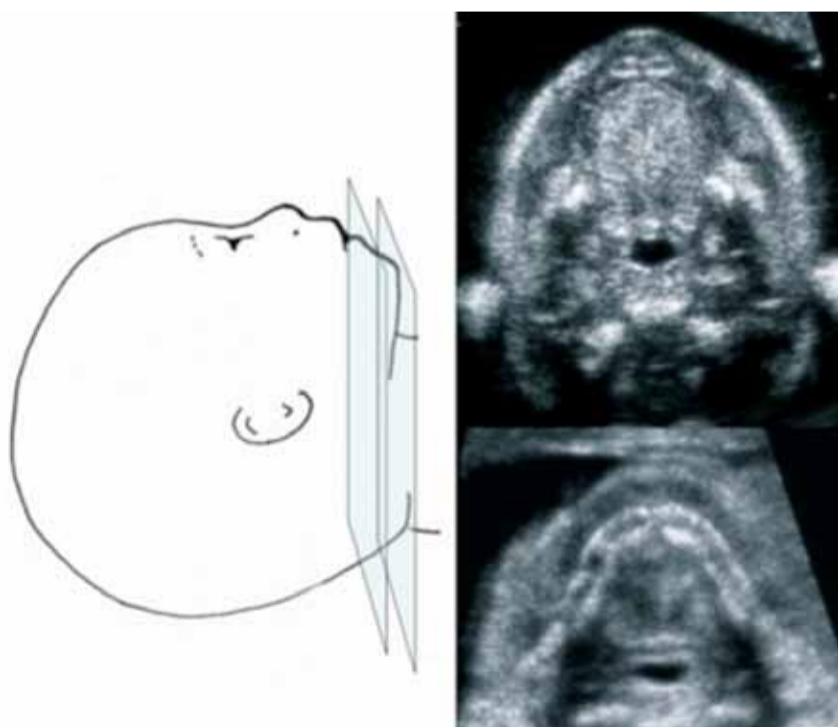


Figura 53: Modalità di scansione della lingua e della mandibola. Schema ed aspetto ecografico 2D di sezioni assiali in senso cranio-caudale. Sezione assiale in cui si visualizzano lingua, ugola e faringe (in alto); mandibola e faringe (in basso).

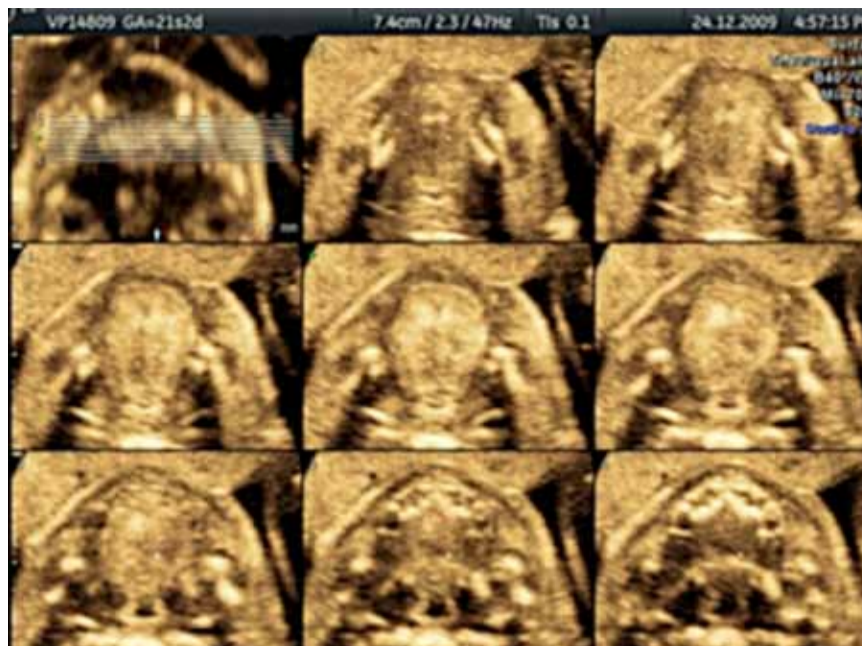


Figura 54: Ecografia fetale della lingua e del palato normali mediante tecnica TUI (Tomographic Ultrasound Imaging). Questa tecnica fornisce informazioni diagnostiche contenute in un volume 3D statico o dinamico. In particolare, si possono ottenere numerose sezioni più o meno sottili 2D da ciascun volume nei tre piani ortogonali dello spazio. Da una sezione coronale si ottengono contemporaneamente sezioni assiali caudo-craniali di lingua, orofaringe, alveoli dentari e palato.

Macroglossia e microglossia

La valutazione ecografica di macroglossia fetale è di fondamentale importanza poiché la presenza di una lingua di abnormi dimensioni può essere associata a più di 25 sindromi e malattie. La macroglossia può essere riconosciuta sia in scansione coronale, o nel profilo facciale ed è rilevabile come una protrusione della lingua dalla bocca. La sindrome più comunemente associata a macroglossia è la sindrome di Beckwith-Wiedemann. Questa sindrome è caratterizzata da onfalocele, emi-ipertrofia, epatosplenomegalia, nefromegalia, difetti cardiaci e macroglossia. La macroglossia può essere osservata a volte in feti con trisomia 21, sindrome di Hurler, sindrome di Robinow e altre condizioni morbose (Tabella 23). Una protrusione della lingua intermittente può essere osservata in feti normali, ma la sporgenza persistente della lingua è anormale. La protrusione della lingua fetale dalla bocca socchiusa è la conseguenza delle sue grandi dimensioni. Sindromi associate a microglossia sono menzionate nella Tabella 24.

Frequent	Occasional
Athyrotic hypothyroidism sequence	Trisomy 21
Beckwith-Wiedemann syndrome	Killian/Teschler-Nicola syndrome
Generalized gangliosidosis syndrome type I	Maroteaux-Lamy mucopolysaccharidosis syndrome
Hunter syndrome	Robinow syndrome
Hurler syndrome	Scheie syndrome
Simpson-Golabi-Behmel syndrome	Schinz-Giedion syndrome
Trisomy 4p syndrome	Triploidy
Trisomy 22 syndrome	Lingual thyroid
Autosomal dominant macroglossia	Lymphangioma
X-linked alfa-thalassemia/mental retardation syndrome	Neurofibromatosis
	Lingual Hemangioma

Tabella 23: Sindromi e malattie associate a macroglossia. Adattata da Jones K.L (1997). Smith's Recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Frequent	Occasional
Oromandibular-limb hypogenesis spectrum	Arthrogriposis syndrome type II
	Freeman-Sheldon syndrome
	Hydrolethalus syndrome
	Lenz-Majewski hyperostosis syndrome
	Moebius sequence
	Pallister-Hall syndrome
	Short rib-polydactyly, Type II (Majewski type)

Tabella 24: Sindromi associate a microglossia. Adattata da Jones K.L (1997). *Smith's Recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Masse cistiche

Le masse cistiche della lingua rilevate in epoca prenatale comprendono la ranula congenita e linfangioma linguale. La ranula congenita è un particolare tipo di cisti da ritenzione derivante da una dilatazione dei dotti delle ghiandole sublinguali o sottomascellari del pavimento della bocca. La lingua è sollevata per la presenza della cisti che di norma si presenta ripiena di liquido. La ranula può essere difficile da differenziare dalle malformazioni linfatiche. La diagnosi prenatale ecografica di linfangioma linguale è possibile quando si accertano la natura cistica e la stretta aderenza della massa alla lingua. Durante la deglutizione fetale la massa è spostata verso il retrofaringe dimostrando di essere strettamente legato alla lingua. Le cisti branchiale e del dotto tireoglossa condividono con il linfangioma cistico una morfologia simile, ma le prime si trovano sotto la mandibola, nella regione cervicale. Una volta effettuata la diagnosi prenatale di masse orofaringee, è indicato l'espletamento del parto tramite cesareo elettivo in un centro di riferimento di terzo livello dove la possibile emergenza neonatale (ostruzione delle vie aeree superiori) può essere gestita in modo adeguato.

MANDIBOLA

Normalmente, la mascella e la mandibola sono allineate, la mandibola è visualizzata sul piano medio sagittale utilizzando la mascella come riferimento. L'ispezione della mandibola durante la scansione sagittale permette di determinare una dimensione soggettiva della mandibola. Nomogrammi della mandibola nella scansione trasversale e l'"indice di mascella" sono utili per rilevare i gradi più lievi di micrognatia (Figura 55 e 56).

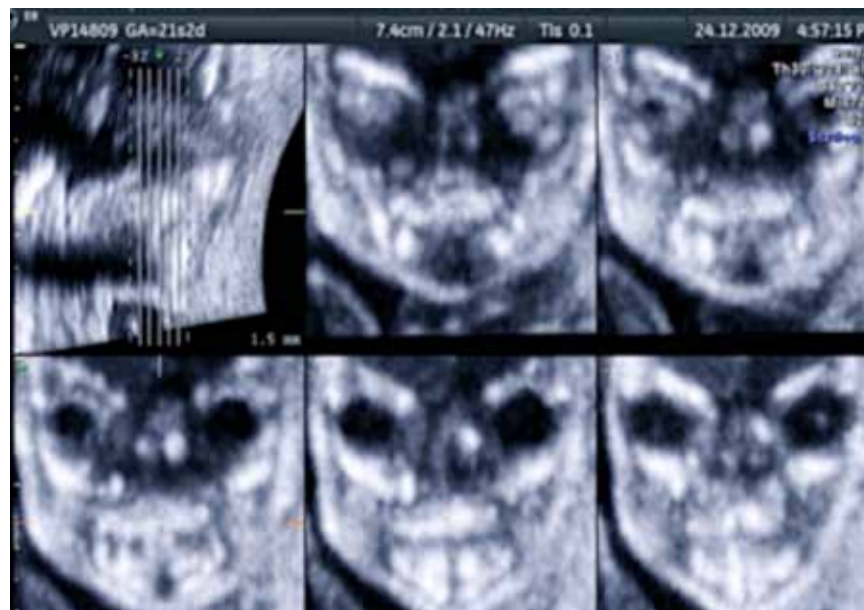


Figura 55: Ecografia fetale normale di orbite, palato, mascella e mandibola in sezione coronale mediante tecnica TUI e Volume Contrast Imaging (VCI).

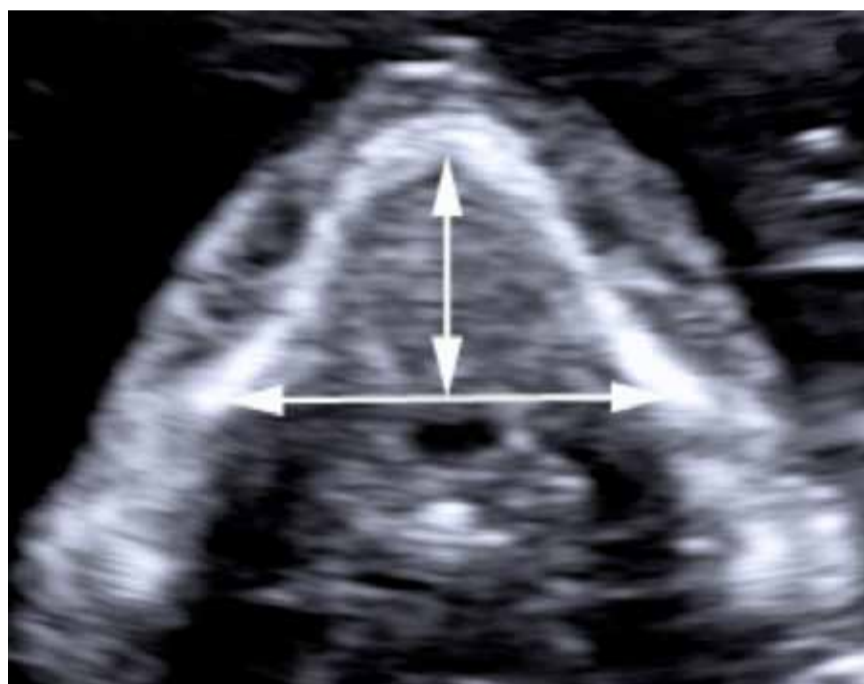


Figura 56: Ecografia 2D della mandibola fetale normale. Misurazione del diametro trasverso ed antero-posteriore della mandibola alla 16ª settimana. Queste misurazioni sono utili per la diagnosi di micrognatia.

Micrognazia

Le anomalie della mandibola sono tra i più comuni difetti dello splancnocranio e risultano associate a elevato rischio di aneuploidia o di forme sindromiche. La diagnosi prenatale di tali anomalie è importante anche nei casi isolati, dato l'elevato rischio di distress respiratorio neonatale acuto e ipossia cerebrale. Sebbene venga comunemente utilizzato il termine di micrognatia a indicare qualunque anomalia mandibolare, sembra più corretto differenziare le anomalie di sede in relazione alla mascella (retrognatia) da quelle di dimensione (micrognatia/agnatia).

Nella grande maggioranza dei casi i due tipi di anomalie risultano concomitanti, poiché una mandibola piccola risulta sempre, per definizione, dislocata, mentre alcuni casi di retrognatia non sono associati a micrognatia (Figura 57, 58 e 59).



Figura 57. Microretrognathia severa ben identificabile con con ecografia 3D.

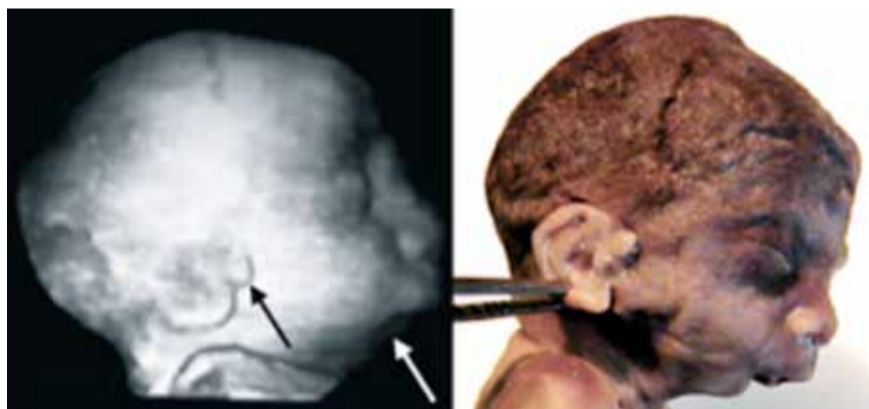


Figura 58: Sindrome di Goldenhar o oculo-auricolo-vertebral spectrum. Forma che nel 70 % dei casi si manifesta con asimmetria facciale. Ipoplasia del mascellare e della mandibola. Con ecografia 3D è evidente l'appendice preauricolare e la micrognathia

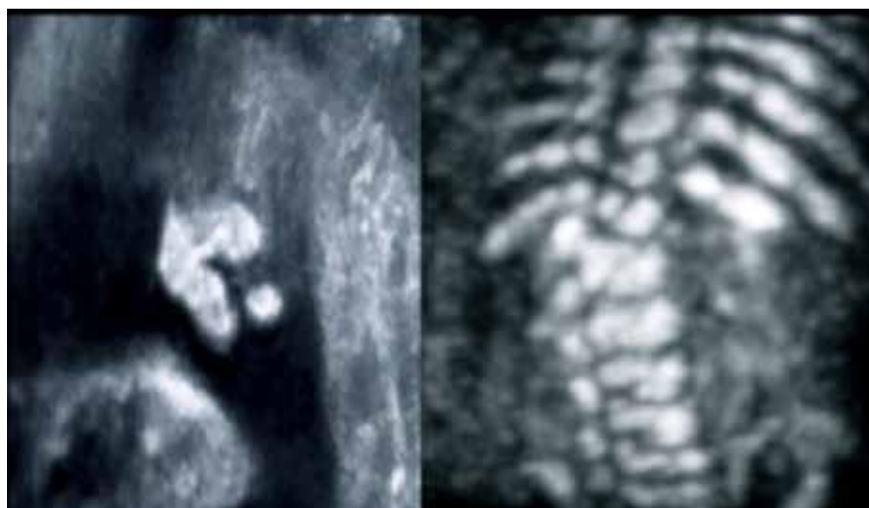


Figura 59 (colonna a sx): Sindrome di Goldenhar o oculo-auricolo-vertebral spectrum. Oltre alle caratteristiche descritte nella fig.58 si associano emivertebra e rene pelvico. Con ecografia 2D si rileva l'appendice preauricolare e l'emivertebra si evidenzia in maggior dettaglio con ecografia 3D.

Eziologia e patogenesi

Anomalie della mandibola possono essere determinate da fattori genetici (sindromi cromosomiche e non) e da fattori ambientali (tabella 25). L'associazione più frequente è quella con le anomalie cromosomiche (66%), specialmente trisomia 18 in cui questa malformazione è presente in oltre l'80% dei casi. L'importanza dei fattori ambientali è determinata dal fatto che lo sviluppo completo della mandibola richiede la presenza di una normale mobilità dell'articolazione temporo-mandibolare; qualsiasi fattore che agisca impedendo tali movimenti (es.: neuroartrogriposi con paresi del massetere) determina arresto di crescita della mandibola.

Sindromi cromosomiche	Trisomia 18 Triploidie (69,XYX) Trisomia 13 Delezione 22q11.2 Monosomia X (S. di Turner) Sindrome di Pallister-Killian
Sindromi non cromosomiche con interessamento primario della mandibola	Sindrome (sequenza) di Pierre Robin Disostosi acrofaciale Sindrome di Treacher Collins Sindrome branchiooculofaciale
Anomalie scheletriche e neuromuscolari frequentemente associate a micrognathia	Displasia campomelica Displasia diastrofica Acondrogenesi tipo IA e IB Neuroartrogriposi · FADS, · Sindrome di Neu-Laxova, · Sindrome da pterigi multipli
Altre sindromi non cromosomiche associate a micrognathia	Sindrome di Fryns Sindrome di de Lange Sindrome idroletale Sindrome ipoplasia femorale-facies insolita

Tabella 25: principali anomalie associate a micrognathia.

Diagnosi prenatale

Le anomalie della mandibola si presentano con gradi di severità estremamente variabili; la maggior parte dei casi lievi potrebbe non essere riconoscibile in utero (tabella 26). La diagnosi ecografica si effettua solitamente nel II-III trimestre di gravidanza; nei casi più

gravi la diagnosi è talora possibile anche nel I trimestre. Le scansioni ecografiche utilizzate sono la scansione sagittale mediana e quella assiale. La prima è la più usata, in quanto consente di visualizzare il profilo fetale; in questa scansione è quindi possibile valutare un allineamento non corretto tra mascella e mandibola con evidenza di labbro superiore prominente e mento sfuggente. Si tratta comunque di un riscontro molto soggettivo e che, ad eccezione delle forme più severe, presenta elevati gradi d'incertezza.

Per questo motivo sono riportati in letteratura diversi nomogrammi tra cui i più accurati sono rappresentati dall'indice mandibolare e dall'angolo facciale inferiore (IFA) (Figura 60) (tabella 27), ottenibili con la tradizionale metodica 2D. La metodica 3D potrebbe risultare più conveniente in quanto, una volta ottenuto il volume che interessa, risulta più facile e più veloce ottenere una sezione perfettamente simmetrica della mandibola e della mascella, consentendo quindi misurazioni più accurate (Figura 61).



Figura 60: Angolo facciale inferiore normale. La media dell'angolo facciale inferiore è di $65,5^\circ (\pm 8,13^\circ)$. Valori inferiori a 2 deviazioni standard ($< 49,2^\circ$) sono indice di retrognatia.

È importante sottolineare l'estrema variabilità fenotipica per quanto riguarda dimensioni e posizione della mandibola; per questo scopo vi è necessità di attenta valutazione anche dei genitori, per minimizzare i rischi di falsi positivi. Considerato inoltre il rischio elevato di associazione sindromica, specialmente nelle forme gravi, è sempre indicata la consulenza genetica, l'effettuazione del cariotipo fetale e un'attenta valutazione ecografica del feto *in toto*



Figura 61: Immagine 3D dei processi alveolari della mascella, visualizzazione contemporanea di palato duro, ugola e orofaringe.

In particolare, è importante la valutazione dell'apparato scheletrico (acondrogenesi, displasia campomelica, condrodistrofia diastrofica), della motilità articolare (FADS, S. Neu-Laxova, S. da pterigii multipli), e di altre strutture facciali quali lingua, palato e padiglione auricolare (S. di Pierre-Robin, S. di Treacher Collins).

Prognosi

La prognosi dipende dalla frequente presenza di sindromi associate ed è quindi solitamente infausta. È necessaria, infatti, particolare cautela per porre il sospetto diagnostico di S. di Pierre-Robin isolata ed è comunque importante considerare che più dell'80% dei soggetti con sequenza di Pierre-Robin presenta comunque un quadro sindromico; tale percentuale è probabilmente più alta in epoca prenatale date le maggiori difficoltà diagnostiche. Tale diagnosi è quindi ipotizzabile solamente in caso di micrognatia isolata, specialmente se si riscontra glossoptosi. In questo caso la prognosi in termini di sopravvivenza e di qualità di vita è solitamente buona.

Il management ostetrico impone l'espletamento del parto in centro di III livello per il rischio elevato di ostruzione delle vie aeree, da scivolamento posteriore della lingua, con conseguente distress respiratorio grave; risulta inoltre spesso difficile l'intubazione. Considerata la frequente associazione con sindromi con modalità di trasmissione nota, una accurata valutazione post natale o un dettagliato esame autoptico nei casi ad esito infausto sono fondamentali per un preciso inquadramento diagnostico e per poter offrire alla coppia un *counseling* preciso per quanto riguarda il rischio di ricorrenza.

Syndromes and Sequences	Chromosomal Abnormalities	Teratogens
Achondrogenesis	Deletion 4p (Wolf-Hirschhorn s.)	Alcohol
Amniotic band syndrome	Deletion 11q (Jacobsen syndrome)	Aminopterin
Atelosteogenesis type I	Triploidy	Amytriptyline
Camptomelic dysplasia	Trisomy 9	Methotrexate
Carpenter syndrome	Trisomy 10	Valproic acid
Cerebrocostomandibular syndrome	Trisomy 18	
Cornelia de Lange syndrome		
Crouzon syndrome		
Diastrophic dysplasia		
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting s.		
Femoralhypoplasia-unusual facies syndrome		
Fryns syndrome		
Goldenhar syndrome		
Hydroletharus syndrome		
Infantile polycystic kidney disease		
Joubert syndrome		
Meckel-Gruber syndrome		
Multiple pterigium syndrome		
Nager syndrome		
Neu-Laxova syndrome		
Oral-facial-digital syndrome, type II		
Pena Shokeir syndrome		
Pierre Robin syndrome		
Roberts syndrome		
Seckel syndrome		
Shprintzen syndrome		
Smith-Lemli-Opitz syndrome		
Thrombocytopenia-absent radius		
Treacher Collins syndrome		

Tabella 26: Malformazioni associate a micrognatia. Adattata da Benacerraf BR (1997). *Ultrasound of fetal syndromes*. New York: Churchill Livingstone.

	Scansione utilizzata	Metodo di calcolo	Accuratezza diagnostica
Indice mandibolare (IM)	Assiale	Diametro A-P mandibola / BPD*100	- Se IM<23 sensibilità del 100% e specificità del 98.7% - Se IM<21 valore predittivo positivo del 100%
Angolo faciale inferiore (AFI)	Sagittale mediana	Angolo tra 2 linee rette: - una passante a livello della sinostosi nasale e perpendicolare alla porzione verticale dell'osso frontale - una che unisce la punta del mento al labbro che protrude maggiormente.	Se AFI<50° sensibilità del 100% e specificità del 98.9% per la diagnosi di retrognatia

Tabella 27: Scansioni utilizzabili per la diagnosi ecografica di micro-retrognatia.

Complesso Agnatia-Otocefalia

L'agnatia-otocefalia è una malformazione letale caratterizzata dalla mancanza della mandibola, microstomia, aglossia, e il posizionamento delle orecchie verso la linea mediana. La prevalenza stimata di questa rara malformazione è meno di 1 su 70.000 neonati. Il complesso Agnatia-Otocefalia si può verificare da solo o in combinazione con diversi gradi di oloprosencefalia-ciclopia. Questa condizione deve essere sospettata quando la mandibola e le orecchie non sono visualizzate ecograficamente, o se le orecchie sono posizionate sulla linea mediana anteriore con o senza fusione (sinotia). Un'altra possibile malformazione è il situs viscerum inversus completo o parziale.

LE ORECCHIE

L'aspetto normale e il dettaglio dell'orecchio fetale è ottenuto in modo migliore in scansione parasagittale. La dimensione e lunghezza delle orecchie sono correlate con l'età gestazionale; molti autori hanno anche trovato una correlazione tra orecchie piccole e malattie cromosomiche (Figura 62).

Tuttavia, nonostante le differenze statisticamente significative tra le dimensioni delle orecchie normali e quelle di feti affetti da trisomia 21, l'ampio range di valori di normalità ad ogni epoca gestazionale porta a considerare la misurazione dell'orecchio nella diagnostica prenatale non utili come test di screening. Anomalie dell'orecchio come microtia, anotia, impianto basso, e orecchie displastiche sono state associate con numerose sindromi, come la sindrome di Treacher Collins, Smith-Lemli-Opitz, sindrome di Down e la sindrome di Noonan (Figura 63).

La posizione normale del padiglione auricolare è sopra il livello della linea orizzontale tracciata dal canto interno. Ecograficamente, l'impianto basso delle orecchie può essere rilevato sul piano coronale, piano in cui può essere valutato il rapporto con l'osso temporale e la spalla.



Figura 62: Con ecografia 3D si può valutare la morfologia del padiglione auricolare e mediante ricostruzione con "maximum mode" per la componente ossea si mettono in evidenza le suture e fontanelle, il processo stiloideo, il meato acustico esterno, il processo zigomatico del temporale e l'articolazione temporo-mandibolare.

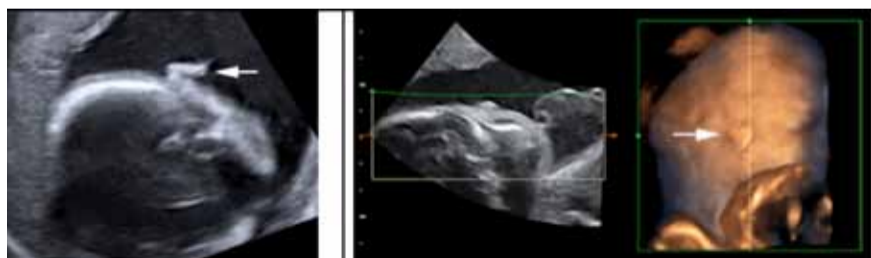


Figura 63: Sindrome di Treacher Collins. (Disostosi mandibulo-facciale o sindrome di Franceschetti- Klein). A sinistra, ecografia 2D alla 22^a settimana. Il padiglione auricolare appare dismorfico con un aspetto simile ad un'appendice.

A destra Ecografia 3D. Il padiglione auricolare mostra una forma simile ad un'appendice ritorta (indicata dalla freccia bianca).

ANOMALIE FACCIALI

Altre anomalie del viso possono essere rilevate nelle sindromi associate a bozze frontali ed anomalie del cranio (displasie scheletriche e sindromi con craniosinostosi). La principale causa di anomalie in questi gruppi sono mutazioni nei geni del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti. La fusione precoce di una sutura cranica produce un aspetto caratteristico, con un aumento della crescita del cranio parallelo alla sutura fusa. Suture e fontanelle appaiono, con gli ultrasuoni, come strutture translucenti. La fusione prematura delle ossa del cranio può essere isolata o associata a numerose sindromi (sindrome di Apert, sindrome di Crouzon, la sindrome di Carpenter, sindrome di Pfeiffer e Saethre-Chotzen) condividendo molte caratteristiche strutturali, rendendo così la diagnosi differenziale ecografica prenatale molto difficile. Ipoplasi del mascellare, ponte nasale depresso e naso piatto possono essere ritrovati in feti con anomalie degli arti e scheletriche, con craniosinostosi e anomalie cromosomiche. Approfondimenti tramite la citogenetica, biologia molecolare e diagnosi prenatale dovrebbe essere offerti quando le caratteristiche ecografiche sono indicative di sindromi con craniosinostosi.

MASSE FACCIALI

Le masse che comprendono e che distorcono l'architettura facciale fetale sono fra le malformazioni fetali più rare. Questi tumori variano da anomalie relativamente minori, quali i epulis granulari congeniti, a forme severe e aggressive come il teratoma cranio-facciale (epignathus). La sede d'origine, la distorsione o la rottura dell'anatomia circostante e l'ecostruttura della massa possono essere utili fattori per la diagnosi corretta.

Le masse ed i tumori che coinvolgono la bocca possono comprendere l'epignathus, l'epulis e il cefalocele anteriore che protrude nell'orofaringe e nella bocca. Altre masse della bocca includono la ranula e il linfangioma linguale. Gli emangiomi possono essere abbastanza estesi su faccia e collo senza distruzione dell'anatomia ossea.

Epignathus è un teratoma del palato duro che solitamente si estende attraverso la bocca per sporgere nel liquido amniotico (unidirezionale); è una massa complessa prevalentemente solida; se estesa, può essere associata a polidramnios a causa della difficoltà fetale alla deglutizione. La prognosi dipende dalla dimensione del tumore che può portare a ostruzione delle vie respiratorie. L'epignathus può anche estendersi bidirezionalmente attraverso la circonvoluzione bassa del cranio e distruggere le strutture intracraniche e il tessuto cerebrale con conseguente prognosi infausta.



Figura 64: Ecografia 3D dell'arcata alveolare inferiore alla 20ª settimana.

L'epulis congenito è un tumore benigno dei tessuti molli che deriva dalla cresta alveolare maxillare; si presenta ecograficamente come una massa ecogena omogenea arrotondata che origina dalla bocca e che può dislocare labbra e lingua (Figura 64). Le dimensioni sono variabili ed è caratteristica la profonda predilezione per il sesso femminile e la assenza di crescita postnatale del tumore.

Il cefalocele anteriore che sporge nell'orofaringe e nella bocca può essere diagnosticato facilmente se associato a dilatazione dei ventricoli cerebrali e ad anomalie della linea mediana.

EMANGIOMA

Gli emangiomi cranio-facciali sono tumori benigni che derivano dal cuoio capelluto e dalla cute, con una buona prognosi. Possono ritrovarsi sul tessuto molle che ricopre cranio, guancia, mento e collo. Emangiomi diagnosticati in utero sono l'emangioma cavernoso, che appare solido, cistico o misto. Le forme miste mostrano una ecogenicità tipicamente simile a quella della placenta. L'aspetto ecografico tipico dell'emangioma è di una massa molle di tessuto ecogeno. Possono essere presenti all'interno della massa aree ipoecogene; il color-power Doppler permette di valutare la vascolarizzazione della lesione visualizzando il lento scorrere nei vasi di piccole dimensioni.

Masse sovrastanti le ossa del cranio dovrebbero essere differenziate dai cefaloceli, dimostrando l'assenza del difetto osseo.

COLLO

Con l'ecografia del collo fetale si può valutare la regione occipitale del cranio, dell'orofaringe e dei vasi del collo. Masse del collo posteriori sono rappresentate dall'igroma cistico o dall'encefalocele occipitale. L'encefalocele occipitale può essere solido o a ecostruttura mista associata ad anomalie intracraniche e a difetti ossei cranici. La sede più comune di queste anomalie è la linea mediana occipitale. Masse anteriori includono teratomi, emangiomi e tireomegalia.

Il teratoma del collo rappresenta il 5% di tutti i teratomi; è comunemente anteriore o anterolaterale. La massa può apparire solida o mista (tumore solido-cistico). Il teratoma fetale può aumentare rapidamente causando iperestensione e compressione delle vie respiratorie. Polidramnios può indicare un'ostruita deglutizione fetale. Un trattamento intrapartum è stato proposto nei casi di potenziale ostruzione delle vie aeree. Per una migliore visualizzazione dei teratomi è consigliata una scansione sagittale del collo.

Gli emangiomi si presentano come masse solide o miste; quando raggiungono grandi dimensioni possono diffondersi alla parete toracica. Il Power Doppler può essere utile per la diagnosi.

Quando viene rilevata una massa nella parte anteriore del collo fetale, deve essere presa in considerazione anche la possibilità di una patologia tiroidea.

Sono stati pubblicati nomogrammi della tiroide fetale per quanto concerne larghezza, perimetro e volume della tiroide. La diagnosi ecografica prenatale di tireomegalia è di solito associata a disfunzione tiroidea materna, ma un gozzo può derivare da ipotiroidismo primitivo fetale. L'ipotiroidismo fetale è più frequentemente connesso agli effetti di propiltiouracile e metimazolo nelle donne trattate per ipertiroidismo da malattia di Graves. Quando il feto è a rischio o nei casi più lievi, un normogramma fetale può essere utile per il monitoraggio della efficacia di una terapia precoce materna o fetale, ma solo i valori della tiroide fetale ottenuti da sangue fetale campionato consentirebbero una valutazione precisa e affidabile della funzione tiroidea. La diagnosi si basa sull'identificazione di una massa simmetrica, solida nella regione anteriore del collo. Un gozzo di grandi dimensioni può essere associato con l'estensione della testa fetale e con polidramnios a causa di ostruzione esofagea.

CONCLUSIONI

Le tecniche ultrasonografiche permettono di studiare l'anatomia fetale, scoprire le malformazioni fetali e sospettare le anomalie cromosomiche. Molti dati sostengono il concetto che c'è spesso uno

spettro di malattia, che da anomalie isolate può estendersi a difetti vari associati, fino a costituire sindromi complesse.

Fattori determinanti per la prognosi dei feti affetti sono il tipo e il grado della lesione, e la presenza di anomalie strutturali, genetiche o associate.

Attualmente è possibile un esame anatomico dettagliato dell'embrione o feto nel primo trimestre grazie all'utilizzo di trasduttori ad alta risoluzione con sonde transvaginali.

L'introduzione di neurosonografia fetale transvaginale ha rivoluzionato la visualizzazione del CNS fetale, anche se usando frequenze più alte con il trasduttore transaddominale è possibile compiere una diagnosi accurata ed evidenziare anche difetti lievi.

Quando la testa fetale è situata nella pelvi profonda, la sonda transvaginale è il metodo migliore per lo studio del cervello fetale.

La diagnosi ecografica può essere ostacolata da oligoidramnios e habitus materno. Sebbene l'ecografia sia e continuerà a essere il metodo di scelta per l'individuazione e la diagnosi di anomalie fetali, le limitazioni continuano ad esistere nella diagnosi ecografica prenatale di alcune patologie cerebrali. Queste limitazioni sono dovute a oscuramento di porzioni di anatomia fetale intracranica causata da artefatti del cranio, costituito da ossa sul campo vicino, e dalla bassa sensibilità dell'ecografia fetale nei confronti di malformazioni di sviluppo cerebrale corticale, nonché lievi lesioni distruttive del cervello e cervelletto.

La RM non è influenzata né da oligoidramnios né dallo spessore del ventre materno; inoltre lo studio del tessuto cerebrale fetale non è ostacolato dalle ossa craniche. La maturazione corticale, che si manifesta tramite la progressiva comparsa di fessure e solchi cerebrali è chiaramente dimostrata utilizzando la RM fetale. La maturazione normale (come illustrato con RM) segue un percorso prevedibile, che è leggermente in ritardo rispetto alle osservazioni degli studi anatomici.

Sebbene non vi siano prove certe a sostegno dell'ipotesi che la RM sia superiore agli ultrasuoni per la diagnosi di anomalie cerebrali più comuni, si ritiene che la RM fornisca rassicurazioni in feti con isolati reperti ecografici e dia informazioni aggiuntive nei rari casi di migrazioni patologiche. La RM è un valido strumento complementare quando la diagnosi prenatale è incompleta, dubbia, limitata, o quando il feto è a rischio per le lesioni del SNC. Un'altra applicazione importante della RM è il ruolo utile nel fornire informazioni strutturali sul sistema nervoso centrale nell'esame perinatale dei feti post-mortem.

Bibliografia

01. Babcook, C J., J. P. McGahan, B. W. Chong, W. R. Nemzek and M. S. Salamat (1996). Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US. *Radiology* 201(1): 113-8.
02. Benacerraf, B. R., P. M. Sadow, C. E. Barnewolt, J. A. Estroff and C. Benson (2006). Cleft of the secondary palate without cleft lip diagnosed with three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging in a fetus with Fryns' syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(5): 566-70.
03. Berge, S. J., H. Plath, P. T. Van de Vondel, T. Appel, B. Niederhagen, J. J. Von Lindern, R. H. Reich and M. Hansmann (2001). Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(5): 422-31.
04. Berkowitz S. (2006). Cleft lip and palate: Diagnosis and management. Berlin, Springer-Verlag.
05. Bernstein H.S., Filly R.A., Goldberg J.D. and Golbus MS. (1991). Prognosis of fetuses with a cystic hygroma. *Prenat Diagn.*; 11:349-355.
06. Bronshtein M., Blumenfeld I., Kohn J. and Z. Blumenfeld (1994). Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 84(1): 73-6.
07. Bronshtein M., et al. (1998). Transvaginal sonographic measurement of fetal lingual width in early pregnancy. *Prenat. Diagn.*, 18: 577.
08. Bronshtein M., Mashiah N., Blumenfeld I. and Z. Blumenfeld (1991). Pseudoprognathism - an auxiliary ultrasonographic sign for transvaginal ultrasonographic diagnosis of cleft lip and palate in the early second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 165(5 Pt 1): 1314-6.
09. Calzolari, E., A. Pierini, G. Astolfi, F. Bianchi, A. J. Neville and F. Rivieri (2007). Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A* 143(6): 528-37.
10. Calzolari, E., F. Bianchi, M. Rubini, A. Ritvanen and A. J. Neville (2004). Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research. *Cleft Palate Craniofac J* 41(3): 244-9.
11. Campbell, S. (2007). Prenatal ultrasound examination of the secondary palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(2): 124-7.
12. Campbell, S., C. Lees, G. Moscoso and P. Hall (2005). Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(1): 12-8.
13. Carlson, D. E. (2000). The ultrasound evaluation of cleft lip and palate-a clear winner for 3D. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(4): 299-301.
14. Cash, C., P. Set and N. Coleman (2001). The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(5): 432-6.
15. Centini G., L. Rosignoli, E. Faldini (2006). L'ecografia del primo e secondo trimestre in 3D.: 82-104. Vol. Diagnosi Prenatale Ed Paletto.
16. Centini, G., L. Rosignoli, E. Faldini, C. Voltolini, G. Tonni. Comparison between three different methods of scan to visualize the secondary foetal palate by three-dimensional ultrasonography. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Florence. ISUOG 2007.
17. Clementi, M., R. Tenconi, F. Bianchi and C. Stoll (2000). Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. EUROSCAN study group. *Prenat Diagn* 20(11): 870-5.
18. Chevernak F.A., Isaacson G., Blakemore K.J., Breg W.R., Hobbins J.C., Berkowitz R.L., Tortora M., Mayden K. and Mahoney M.J. (1983). Fetal cystic hygroma: cause and natural history. *N Engl J Med*;309:822.
19. Chitty, L.S., S. Campbell and D. G. Altman (1993): Measurement of the fetal mandible-feasibility and construction of a centile chart. *Prenat Diagn* 13:749-756.
20. Chmait, R., D. Pretorius, T. Moore, A. Hull, G. James, T. Nelson and M. Jones (2006). Prenatal detection of associated anomalies in fetuses diagnosed with cleft lip with or without cleft palate in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(2): 173-6.
21. Christensen, K. and L. E. Mitchell (1996). Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate--a Danish Registry study. *Am J Hum Genet* 58(1): 182-90.
22. Cockell, A. and M. Lees (2000). Prenatal diagnosis and management of orofacial clefts. *Prenat Diagn* 20(2): 149-51.
23. Cohen, M. M., Jr. (2002). Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *Am J Med Genet* 115(4): 245-68.
24. Dagna Bricarelli F., Lalatta F., Carrozzo R., Lituania M, Cavani S., U. Nicolini. *Filo diretto con le malattie genetiche*. Vol 2. Torino: UTET, 2001.
25. Faure, J. M., G. Captier, M. Baumler and P. Boulot (2007). Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(2): 159-65.
26. Ghi, T., G. Tani, L. Savelli, G. G. Colleoni, G. Pilu and L. Bovicelli (2003). Prenatal imaging of facial clefts by magnetic resonance imaging with emphasis on the posterior palate. *Prenat Diagn* 23(12): 970-5.
27. Goldstein, I., P. Jakobi, A. Tamir and O. Goldstick (1999). Nomogram of the fetal alveolar ridge: a possible screening tool for the detection of primary cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14(5): 333-7.
28. Gorlin, R. J., J. Cervenka and S. Pruzansky (1971). Facial clefting and its syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 7(7): 3-49.
29. Guven, M. A., S. Ceylaner, F. Prefumo and M. Uzel (2004). Prenatal sonographic findings in a case of Varadi-Papp syndrome. *Prenat Diagn* 24(12): 989-91.

30. Hafner, E., W. Sterniste, J. Scholler, K. Schuchter and K. Philipp (1997). Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenat Diagn* 17(1): 51-8.
31. Hanikeri, M., J. Savundra, D. Gillett, M. Walters and W. McBain (2006). Antenatal transabdominal ultrasound detection of cleft lip and palate in Western Australia from 1996 to 2003. *Cleft Palate Craniofac J* 43(1): 61-6.
32. Il primo trimestre di gravidanza: dallo screening alla diagnosi delle anomalie fetali. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica. Centro (Ferrara): Editeam Gruppo Editoriale, 2010.
33. Johnson, D. D., D. H. Pretorius, N. E. Budorick, M. C. Jones, K. V. Lou, G. M. James and T. R. Nelson (2000). Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. *Radiology* 217(1): 236-9.
34. Kazan-Tannus, J. F., D. Levine, C. McKenzie, K. H. Lim, B. Cohen, N. Farrar, R. F. Busse and J. B. Mulliken (2005). Real-time magnetic resonance imaging aids prenatal diagnosis of isolated cleft palate. *J Ultrasound Med* 24(11): 1533-40.
35. Lee, W., J. S. Kirk, K. W. Shaheen, R. Romero, A. N. Hodges and C. H. Comstock (2000). Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(4): 314-20.
36. Linee Guida SIEOG. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica. (Edizione 2010). Cento (Ferrara): Editeam Gruppo Editoriale, 2010.
37. Mathias B, Forrester BS and Ruth D. Merz MS (2004). Descriptive epidemiology of cystic hygroma: Hawaii, 1986 to 1999. *Southern Medical Journal*, 97:631-6
38. Milerad, J., O. Larson, D. D. Ph, C. Hagberg and M. Ideberg (1997). Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics* 100(2 Pt 1): 180-6.
39. Mulliken, J. B. and B. R. Benacerraf (2001). Prenatal diagnosis of cleft lip: what the sonologist needs to tell the surgeon. *J Ultrasound Med* 20(11): 1159-64.
40. Nicolaidis, K. H., D. R. Salvesen, R. J. Snijders and C. M. Gosden (1993). Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 8(1): 1-9.
41. Nyberg, D. A., B. S. Mahony and D. Kramer (1992). Paranasal echogenic mass: sonographic sign of bilateral complete cleft lip and palate before 20 menstrual weeks. *Radiology* 184(3): 757-9.
42. Nyberg, D. A., G. K. Sickler, F. N. Hegge, D. J. Kramer and R. J. Kropp (1995). Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology* 195(3): 677-84.
43. Otto, C. and L. D. Platt (1991). The fetal mandible measurement: an objective determination of fetal jaw size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1:12-17.
44. Paladini D. (2010). Fetal micrognathia: almost always an ominous finding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35:377-384.
45. Paladini, D., T. Morra, A. Teodoro, A. Lamberti, F. Tremolaterra and P. Martinelli (1999). Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index. *Obstet Gynecol* 93:382-386.
46. Pilu, G. and M. Segata (2007). A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(2): 166-9.
47. Platt, L. D., G. R. Devore and D. H. Pretorius (2006). Improving cleft palate/cleft lip antenatal diagnosis by 3-dimensional sonography: the "flipped face" view. *J Ultrasound Med* 25(11): 1423-30.
48. Podobnik M., Singer Z., Podobnik-Sarkanji S. and Bulic M. (1995). First trimester diagnosis of cystic hygromata using transvaginal ultrasound and cytogenetic evaluation. *J Perinat Med.*;23:283-291.
49. Robinson, J. N., T. F. McElrath, C. B. Benson, P. M. Doubilet, M. N. Westgate, L. Holmes, E. S. Lieberman and E. R. Norwitz (2001). Prenatal ultrasonography and the diagnosis of fetal cleft lip. *J Ultrasound Med* 20(11): 1165-70; quiz 1172-3.
50. Rosati P., Guariglia L. (1997). Transvaginal ultrasound detection of septated and non-septated cystic hygroma in early pregnancy. *Fetal Diagn Ther*12:132-35.
51. Rotten, D. and J. M. Levailant (2004). Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24(4): 402-11.
52. Rotten, D., J. M. Levailant, H. Martinez, H. Ducou le Pointe and E. Vicaut (2002). The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:122-130.
53. Sananes N., Guigue V., Kohler M., Bouffet N., Cancellier M., Homecker F. and Hunsinger M.C. (2010). Nuchal translucency and cystic hygroma colli in screening for fetal major congenital heart defects in a series of 12,910 euploid pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Mar 35(3):273-9.
54. Sherer, D. M., J. S. Abramowicz, R. Jaffe and J. R. Woods, Jr. (1993). Cleft palate: confirmation of prenatal diagnosis by colour Doppler ultrasound. *Prenat Diagn* 13(10): 953-6.
55. Sherer, D. M., M. Sokolovski, P. G. Santoso, M. Dalloul and O. Abulafia (2004). Nomograms of sonographic measurements throughout gestation of the fetal hard palate width, length and area. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24(1): 35-41.
56. Shprintzen R.J. (1988). Pierre Robin, micrognathia, and airway obstruction: the dependency of treatment on accurate diagnosis. *Int Anesthesiol Clin* 26:64-71.
57. Smith, A. S., J. A. Estroff, C. E. Barnewolt, J. B. Mulliken and D. Levine (2004). Prenatal diagnosis of cleft lip and cleft palate using MRI. *AJR Am J Roentgenol* 183(1): 229-35.
58. Sohan, K., M. Freer, N. Mercer, P. Soothill and P. Kyle (2001). Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther* 16(4): 196-9.

-
59. Spritz, R. A. (2001). The genetics and epigenetics of orofacial clefts. *Curr Opin Pediatr* 13(6): 556-60.
60. Stoll, C., Y. Alembik, B. Dott and M. P. Roth (2000). Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 37(1): 41-7.
61. Stoll, C., B. Dott, Y. Alembik and M. Roth (2000). Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip/palate by foetal ultrasonographic examination. *Ann Genet* 43(1): 11-4.
62. Taiby H. and Lachman R.S. (1996). *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*. St. Louis: Mosby.
63. Tonni G., G. Centini, L. (2005). Rosignoli Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: can 3-4dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 100:420-426.
64. Tonni, G., M. Panteghini, P. Pattacini, C. De Felice, G. Centini and A. Ventura (2006) Integrating 3D sonography with targeted MRI in the prenatal diagnosis of posterior cleft lip. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 22:367-371.
65. Turnbull, C., M. Lees and L. S. Chitty (2006). Prenatal sonographic diagnosis of Malpuech syndrome. *Prenat Diagn* 26(12): 1121-3.
66. Walker, S. J., R. H. Ball, C. J. Babcook and M. M. Feldkamp (2001). Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate: a population-based study in Utah. *J Ultrasound Med* 20(11): 1175-80.
67. Wayne, C., K. Cook, S. Sairam, B. Hollis and B. Thilaganathan (2002). Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts. *Br J Radiol* 75(895): 584-9.
68. Wilkie, A. O. and G. M. Morriss-Kay (2001). Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet* 2(6): 458-68.
69. Wyszynski, D. F. and T. H. Beaty (1996). Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 53(5): 309-17.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO NELLE SINDROMI MALFORMATIVE

Enrico Tarantino

Con il termine **Sindrome Malformativa (S.M.)** si intende una condizione clinica caratterizzata dalla concomitante presenza, nello stesso soggetto e in variabile combinazione, di problemi clinici costituiti da malformazioni maggiori, malformazioni minori, anomalie dello sviluppo auxologico e dello sviluppo psico-motorio, che riconoscono un'unica causa, non necessariamente genetica.

Una malformazione maggiore è data da un difetto strutturale di un organo come esito di un processo di sviluppo intrinsecamente anomalo, con conseguenze cliniche rilevanti; una malformazione minore (anomalia), pur rappresentando un indicatore di morfogenesi alterata, riveste invece scarso significato clinico medico o chirurgico, mentre può rappresentare talora un importante problema estetico. Rientrano in quest'ambito i c.d. *dismorfismi*, segni importanti in quanto possono rappresentare chiavi di lettura, o comunque punti di partenza, nella interpretazione diagnostica di una S.M.

Esempi di possibili indicatori per un sospetto di S.M. sono:

- ritardo dell'accrescimento somatico (iposomie), eccesso di accrescimento (ipersomie), obesità (soprattutto se associata a ipostaturalità)
- ritardo psicomotorio e anomalie del comportamento
- anomalie cutanee e degli annessi (displasie ectodermiche, anomalie della pigmentazione)
- anomalie scheletriche e degli arti
- anomalie e malformazioni del distretto orocraniofacciale
- anomalie della facies (facies insolite, asimmetriche, caratteristiche (*"distinct or characteristic facies"*))
- cardiopatie congenite
- epato-splenomegalie

Anche se difficilmente una malformazione maggiore potrà sfuggire nel periodo neonatale, non sempre tutti i segni di una S.M. saranno riscontrati alla nascita; alcuni possono comparire nel corso del tempo. Pertanto spesso sarà compito del Pediatra di Famiglia sospettare la presenza di un quadro sindromico a motivo dell'insorgenza, in varie età, di segni e sintomi particolari che suggeriranno l'opportunità di e indirizzare il paziente allo specialista per le opportune valutazioni. Spetterà soprattutto al Genetista Clinico, lo Specialista con cultura ed esperienza adeguate per problemi sindromologici, dare peso e significatività ai vari problemi clinici riscontrati, al fine di formulare l'ipotesi diagnostica più verosimile. Occorre anche tener presente che la variabilità fenotipica con cui le S.M. si

presentano potrebbe anche non consentire una diagnosi d'emblée per la mancanza di una malformazione maggiore nel quadro clinico complessivo (v. alcuni casi di S. di Down).

La diagnosi di S.M., peraltro, non è un obiettivo facilmente raggiungibile: anche nei migliori Centri di Genetica Clinica si perviene ad una convincente conclusione diagnostica solo nel 60-70% dei pazienti. Ciò per un motivo fondamentale: la grande maggioranza delle sindromi malformative rientra nella categoria di malattia rara (prevalenza nella popolazione < 1:2000); in qualche caso la frequenza è estremamente rara. In quanto tale sarà sconosciuta al grande pubblico, poco conosciuta dai Medici di Famiglia e dai Pediatri di libera scelta; nota solamente al Genetista Clinico, anche se questi, non potrà avere, nella sua vita professionale, una conoscenza diretta (e in qualche caso nemmeno indiretta) di tutte le S.M. note.

Un **ausilio diagnostico** di un certo rilievo è fornito da alcuni *database computerizzati* (POSSUM, Oxford Medical Database, GENUSonLINE) che, sulla base di un elenco di segni clinici inseriti dall'operatore, sono in grado di proporre una lista di possibili diagnosi. Risulta evidente, peraltro, che sia la proposizione dei segni/sintomi (le *"maniglie"*) sia la valutazione critica delle diagnosi proposte resta di pertinenza ed è affidata alla competenza dello Specialista Genetista Clinico.

La presenza di una o più malformazioni maggiori associata alla nascita, ovvero in epoche successive, ad alterato sviluppo auxologico e/o psico-motorio, a dismorfismi, per lo più facciali, rappresenta il punto di partenza di un percorso alla fine del quale è possibile raggiungere spesso, ma non sempre, una diagnosi di S.M.

Il primo passo del percorso diagnostico di una S.M., sospettata alla nascita o in epoche successive, è rappresentato dalla raccolta di una accurata **anamnesi** integrata dalla ricostruzione dell'albero genealogico per almeno tre generazioni, così da mettere in luce l'eventuale familiarità del difetto e, nel caso, la sua modalità di segregazione tra le generazioni. La raccolta dei dati sarà incentrata sulla presenza in famiglia di consanguineità o di difetti congeniti, anche diversi da quello(i) in esame, e di patologie significative anche non congenite; si focalizzerà poi l'attenzione sulla storia della(e) gravidanza(e) annotando eventuali fattori di rischio "ambientali" (infezioni, malattie croniche materne, ambiente lavorativo, farmaci, radiazioni) e anomalie del decorso della gravidanza (ipoaccrescimento fetale, anomalie ecografiche) nonché gli screening/indagini effettuati per identificare il rischio di anomalie cromosomiche fetali (traslucenza nucale, markers ecografici, esami biochimici, amniocentesi/villocentes). È importante registrare le modalità del parto, l'epoca gestazionale, i dati antropometrici ed il decorso perinatale. Sarà controllato lo sviluppo auxologico e psico-motorio del bambino e registrato ogni evento patologico di natura medica e chirurgica verificatisi dopo la nascita.

I dati ottenuti da una anamnesi accurata possono fornire già da soli indirizzi diagnostici importanti: a titolo di esempio, una ipotonia

neonatale è potenzialmente indicativa di sindrome di Prader-Willi, sindrome di Down, miopatia congenita, mentre una stenosi valvolare polmonare potrebbe indurre al sospetto di una sindrome di Noonan.

Sempre all'interno dell'approccio metodologico di tipo clinico è fondamentale l'**esame obiettivo** accurato del paziente, improntato soprattutto sulla ricerca di eventuali anomalie minori (dismorfismi) che vanno attentamente ricercate, a partire dalla facies fino a tronco ed estremità: infatti spesso è l'insieme dei dismorfismi presenti a fornire le indicazioni più preziose per una diagnosi presuntiva. Questo insieme di note dismorfiche è talvolta così significativo che può suggerire una diagnosi "gestaltica", cioè istantanea, "a colpo d'occhio": tuttavia questa possibilità è limitata ad un numero relativamente modesto di S.M.

Il più delle volte il quadro clinico sarà così complesso ed articolato che occorrerà ricorrere alla collaborazione degli Specialisti, dal momento che le S.M. possono interessare ogni organo ed apparato. A tale scopo talora può rendersi opportuna la consultazione dello Specialista Neuropsichiatria Infantile, Neurologo, Cardiologo, Oculista, Otorinolaringoiatra, Ortopedico, Dermatologo, Odontostomatologo ed anche il Chirurgo (Chirurgo Plastico, Neurochirurgo). Un significativo aiuto nel percorso diagnostico sarà fornito anche dalle **indagini strumentali**, da quelle più semplici come ecografia e radiografia (quest'ultima resta sempre l'esame principe nel sospetto di una displasia scheletrica) a quelle più evolute come la TAC (e TAC 3D), la RM, anche "funzionale", fino alle più recenti PET e SPECT o le ulteriori altre indagini strumentali di competenza specialistica.

In molti casi solo dopo una attenta valutazione critica dei dati anamnestici, clinici e strumentali del paziente, e dopo una fase di studio e di approfondimento bibliografico, nonché dopo gli opportuni scambi di esperienze ed informazioni con i colleghi Genetisti, si potrà pervenire ad una fondata conclusione diagnostica. Tuttavia, nonostante l'impegno e l'esperienza dei migliori Centri di Genetica Clinica, l'obiettivo non viene raggiunto, come si è detto, in una consistente percentuale dei casi (30-40%).

Una volta raggiunta la diagnosi clinica o il sospetto diagnostico si pone il problema della conferma attraverso i **test genetici**, da quelli di Citogenetica classica (cariotipo) a quelli di Citogenetica molecolare (FISH) fino agli ormai numerosi test basati su metodiche di analisi del DNA (Southern blotting, PCR, DHPLC, etc.) con la loro evoluzione più recente rappresentata dalla Comparative Genomic Hybridization (CGH), in grado di rilevare i più piccoli riarrangiamenti all'interno di un cromosoma, e dai "Microarray" che consentono analisi di genotipizzazione e di espressione genica su larga scala.

Sempre più alto è il numero di sindromi confermabili con test di laboratorio: tuttavia non è esiguo il numero di S.M. per le quali non è ancora disponibile un esame di conferma. In quest'ultimo caso la diagnosi sarà solo clinica ed è evidente che sarà tanto più valida quanto maggiore è l'esperienza specifica del Genetista Clinico e quanto più allargato sarà il coinvolgimento di altri esperti del settore. Una diagnosi clinica costituisce ancor oggi un punto critico dell'attività di Gene-

tica Medica perché se non sufficientemente valutata può portare ad un eccesso di indagini inutili ma soprattutto a follow-up ed interventi preventivi e riabilitativi altrettanto inutili se non addirittura dannosi.

Infine il **follow-up** è fondamentale, sia che venga preceduto da una diagnosi confermata o meno, sia che la diagnosi non sia ancora definita. Nel primo caso è necessario per la verifica periodica, tramite visite, accertamenti emato-chimici e/o strumentali, dell'evoluzione nel tempo del fenotipo e dell'insorgenza di eventuali complicanze cliniche previste per quella data S.M.; nel secondo caso, con lo stesso obiettivo, ma alla ricerca di manifestazioni cliniche o modifiche del fenotipo che consentano di porre un sospetto diagnostico o di formulare una diagnosi definitiva. In alcuni casi, infatti, la comparsa di complicanze specifiche (instabilità atlanto-occipitale nella Acondroplasia, ipertensione arteriosa nella S. di Williams e nella Neurofibromatosi di tipo 1) ovvero di un segno/sintomo di rilevante importanza diagnostica (retinite pigmentosa nella S. di Cohen, iperfagia ed obesità nella S. di Prader-Willi) avviene nel tempo in epoche variabili dopo la nascita.

Una volta terminato il percorso diagnostico il ruolo del Genetista Clinico si fa ancora più specifico e diretto nei confronti della famiglia e del paziente: spetterà a lui comunicare la diagnosi, con l'aiuto dello Psicologo in particolari casi, ma soprattutto dare tutto il supporto possibile per far comprendere i problemi medici correlati alla diagnosi, la storia naturale della condizione e le possibilità di recupero e/o di terapia (raramente) e indirizzare alle Istituzioni e ai Centri Specialistici qualificati per il trattamento più idoneo. Poiché la diagnosi di S.M., il più delle volte da cause genetiche, non riguarda quasi mai la singola persona ma coinvolge un intero nucleo familiare, sarà inoltre di fondamentale importanza, in questo processo comunicativo, aiutare a comprendere i meccanismi attraverso cui l'eredità contribuisce alla malattia e quindi il rischio di ricorrenza, insieme alle possibilità di prevenzione, di quella condizione; ed infine aiutare a realizzare il miglior adattamento possibile alla malattia e le scelte operative (anche riproduttive) più consone in relazione ai rischi ed agli obiettivi familiari. Tutto questo è il compito peculiare del Genetista Medico; esso costituisce il nucleo caratterizzante della sua attività.

Bibliografia

01. Aase J- Diagnostic dysmorphology: an approach to the child with congenital anomalies. New York, Kluver Academic/Plenum Publishers, 1990
02. Bankier A, Mc Gill JJ, Danks J et al. – Dysmorphology: problems in nomenclature. *Dysmorph and Clin Genet*, 1988;2:24-50
03. Brunetti-Pierri N – Progressi nell'analisi del genoma umano: la rivoluzione è cominciata. *Prospettive in Pediatria* 2010;40,79-88
04. De Vries BBA, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C – Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Gen* 2003;40:385-98
05. Giuffré L, Corsello G, Piccione M – L'identificazione delle sindromi genetiche in pediatria. In *Atti XI Incontro di Pediatria pratica*, Circeo 4-7 giugno 1991, Plasmon DA, Milano 1991:63-89
06. Gruppo di studio di genetica clinica della Società Italiana di Pediatria. Linee guida assistenziali nel bambino con patologia malformativa. Vol. 1,2,3,4. Milano, Editrice CSH – Humana Centro Studio e Ricerche, 1988
07. Hall J– The value of natural history in genetic disorders and congenital anomaly syndromes. *J Med Genet* 1988;25:434-44
08. Kirchoff M, Rose H, Lundsteen C – High resolution comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics. *J Med Genet* 2001;38:740-4
09. Livini E, Selicorni A – Anche la sindromologia può dare una mano. *RMP487*, 1994/*Pediatria* 44:1-3
10. McKusick VA– Mendelian inheritance in man – Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. OMIM: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
11. Merks JHM, Van Karnebeek CDM, Caron HM, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003;123A:211-230
12. Pitkin RM – Screening and detection of congenital malformation. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;164:1045-48
13. Scala I, Ungaro C, Andria G – Malattie genetiche rare (ma tante): nuovi geni, nuove sindromi e nuove terapie. *Prospettive in Pediatria*, 2010;40,68-78
14. Selicorni A – Il pediatra tra famiglia, protocolli e linee guida. Dalla diagnosi all'assistenza globale del bambino con sindrome malformativa complessa. Seminario di Bodrum 2-6 settembre 2007.pdf
15. Zampino G, Selicorni A – Pediatria della disabilità. *Prospettive in Pediatria*, 2010;40:89-101

IL PERCORSO ASSISTENZIALE E TERAPEUTICO

Aldo Meozzi

IL BAMBINO CON MALATTIA CRONICA DISABILITANTE RARA E/O GENETICA: DOPO LA DIAGNOSI QUALE PERCORSO?

La nascita di un bambino affetto da malattia cronica disabilitante crea costantemente un forte impatto umano. La madre e tutta la famiglia provano sgomento, senso di colpa, inferiorità, incapacità ad accettare e gestire un evento spesso del tutto inaspettato. La solitudine e la chiusura nella sofferenza rappresenta la prima risposta ed il primo blocco nella comunicazione. Le modalità della prima comunicazione della diagnosi rappresentano spesso il primo trauma che lascerà tracce indimenticabili nel vissuto della madre e dei familiari, per il modo, i tempi, le circostanze, i contenuti delle informazioni fornite. Il personale medico, investito della responsabilità e del delicato ruolo di comunicare la diagnosi e di fornire le prime informazioni sulla malattia, la sua natura, le cause, la storia naturale, gli impedimenti psicofisici che essa può comportare, le possibilità di cura, non si dimostra sempre all'altezza di un compito così difficile e delicato. Anche nei successivi passaggi del complesso percorso assistenziale e terapeutico spesso la famiglia sperimenta disorientamento e senso di abbandono, anche nella prospettiva, spesso reale, che la complessità o rarità della patologia segnalata si associ a scarsità o assenza di proposte terapeutiche risolutive; oppure nello sperimentare la settorialità dell'intervento medico specialistico e la mancata integrazione delle iniziative assistenziali proposte, che evitino duplicazioni di interventi o iniziative familiari basate su reazioni emotive, comportanti sperpero di tempo e risorse, alla ricerca di soluzioni irrazionali e talora dannose.

Eppure, come riferito nell'analisi presentata dall'ISTAT nel volume "La disabilità in Italia", contenente dati e analisi aggiornate al 2005, esiste in Italia una legislazione all'avanguardia fra i paesi europei.¹ In tale recente documento si segnala il divario fra la normativa e la realtà organizzativa, la forte carenza di servizi e assistenza, i grandi problemi nell'inserimento scolastico e lavorativo, i forti elementi di esclusione e marginalizzazione. Tali problemi sono aggravati dalla lentezza nelle amministrazioni locali nel recepimento di tali norme e soprattutto dalla scarsità di risorse finanziarie a disposizione dei governi locali competenti in materia sociale e sanitaria; problemi divenuti oggi più acuti in seguito alla crisi economica e finanziaria che stiamo attraversando.

Tutto ciò rende imperativa l'esigenza di una razionalizzazione delle politiche di pianificazione ed organizzazione delle iniziative assistenziali e terapeutiche che dovranno essere tradotte in una realtà operativa caratterizzata da un modello organizzativo programmato secondo ben definiti modelli assistenziali, che prevedano una articolazione in rete delle varie componenti della assistenza sanitaria e delle strutture terapeutiche, con una forte integrazione di tutte le componenti professionali coinvolte.

Sono di recente istituzione Centri Regionali, i Registri Regionali e Nazionale delle malattie rare, l'attivazione della rete regionale per l'assistenza alle malattie rare al fine di fornire servizi di alta specializzazione, sviluppare e coordinare progetti specifici in ambito epidemiologico, clinico e riabilitativo. Queste novità organizzative vanno ad aggiungersi alle altre strutture organizzative già da tempo realizzate in sede regionale e da parte delle Amministrazioni Locali, quali la rete regionale per le UU.OO. pediatriche di alta specializzazione, la organizzazione delle UU.OO. territoriali ospedaliere, semiresidenziali e residenziali di Neuropsichiatria dell'infanzia e della adolescenza; l'organizzazione delle reti regionali dei punti nascita differenziati in 1°, 2° e 3° livello; la regolamentazione ed attivazione del trasporto protetto materno e neonatale di emergenza. Tutto ciò allo scopo di coordinare le risorse e le esperienze scientifiche e specialistiche onde ottimizzare la assistenza e la riabilitazione ad ogni livello.

Oltreché all'aggiornamento degli aspetti normativi e di pianificazione organizzativa, uno sforzo congiunto di quanti operano in questo settore deve essere rivolto alla informazione, cioè all'ampliamento delle conoscenze ed alla loro trasmissione agli operatori professionali, ai pazienti e alle loro famiglie, al fine di un reciproco ed attivo coinvolgimento per una migliore conoscenza, per rispondere adeguatamente con la proposta di interventi mirati ed adeguati agli effettivi bisogni di salute. A tale scopo si stanno moltiplicando in molte realtà regionali e istituzionali numerose iniziative rivolte agli operatori sanitari, associazioni di volontari, pazienti e loro famiglie; la promozione di seminari, incontri, congressi, allo scopo di una informazione e formazione permanente sempre più efficace.

Emerge, da quanto detto, il ruolo centrale, nella assistenza al bambino affetto da malattia cronica disabilitante di due figure professionali: lo specialista pediatra (universitario, ospedaliero, di libera scelta, di comunità) e quella dello specialista neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza. Questi operatori rappresentano le importanti "cerniere" fra la realtà locale (pazienti, famiglie e servizi sociosanitari locali) ed il Centro di riferimento di alta specializzazione, dotato delle adeguate competenze per la diagnosi e trattamento della specifica malattia.

Per quanto concerne il ruolo dello specialista pediatra *è in corso in Italia, soprattutto negli ultimi anni, uno sforzo notevole da parte di varie Associazioni e Società Scientifiche, volto alla sperimentazione di un approccio del tutto innovativo per la costituzione e realizzazione di una "pediatria della disabilità", onde realizzare un modello assistenziale sinergico, che metta in relazione le patologie sindromiche complesse*

¹ Vedi in Appendici i riferimenti normativi interessanti la disabilità, le malattie croniche invalidanti e le malattie rare.

con le attività sul territorio e con le famiglie, nella loro qualità di snodo fondamentale per qualsiasi intervento” (Selicorni).

A tale scopo è nata di recente (2007) *la Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite (SIMGePeD)*, Società scientifica affiliata alla Società Italiana di Pediatria (SIP) con lo scopo di valutare i modelli di presa in carico multidisciplinare globale di tale tipo di patologia, che siano in grado di offrire un servizio integrale al bambino e alla sua famiglia. Tale Società ha elaborato una prima proposta di modello assistenziale, elaborata principalmente dal Prof. Mastroiacovo e dalla Dr.ssa Costantino (SINPIA), di cui riferiamo sinteticamente.²

IL MODELLO ASSISTENZIALE DELLA SIMGEPED

Mancano in Italia studi statistici approfonditi ed aggiornati per valutare la dimensione reale delle patologie croniche disabilitanti. La prevalenza di tali forme morbose è ovviamente più consistente rispetto alle malattie rare ed alle malattie genetiche. Sono incluse infatti nelle malattie croniche invalidanti numerose altre patologie quali le paralisi cerebrali infantili e le sindromi a diagnosi non definita (che pervengono fino a valori del 20-30% del totale!).

Lo studio citato, sulla base dei dati ISTAT aggiornati al 31-12-2005, valuta la prevalenza di tale patologia nella popolazione infantile (da 0 a 17 anni compiuti) intorno allo 0,5%. Ciò significa un valore calcolato di 850 bambini e adolescenti per milione di abitanti e la presenza di 85 bambini con tale patologia in una ASL di 100.000 abitanti, con un carico assistenziale, per ogni pediatra di libera scelta (massimo assistenziale di 800 unità), di 3-4 pazienti che presentano tali condizioni morbose. Ne deriva l'impossibilità di maturare a livello locale e soprattutto da parte dell'operatore sanitario singolo, durante la sua esperienza professionale, la necessaria informazione ed esperienza professionale specifica. Da ciò consegue la necessità di una costante attività di comunicazione, informazione e di formazione. Lo studio citato sottolinea l'importanza di protocolli e linee guida da formulare per ogni tipo di malattia cronica ed invalidante e la necessità dell'approntamento di piano assistenziale individuale per una miglior riabilitazione ed il conseguimento del miglior livello di salute possibile.

Concludendo, il citato protocollo sottolinea la necessità che l'approccio assistenziale sia multidisciplinare, a causa delle molteplicità dei problemi, multisettoriale, socio-sanitario, riabilitativo, integrato, partecipato (con la famiglia); tale cioè da porre l'assistenza globale al bambino e alla sua famiglia (“care”) come obiettivo prioritario con la massima attenzione al coinvolgimento attivo dei familiari (“empowerment”).

² Il documento originale della SIMGePeD può essere scaricato dal sito web della SIMGePeD: www.simgeped.it

Sulla base delle sopra citate premesse vengono definiti gli obiettivi e gli strumenti da applicare:

- piano assistenziale individuale per la promozione della salute e la riabilitazione, programmato in collaborazione tra centro e territorio secondo le migliori evidenze disponibili (linee guida, protocolli assistenziali concordati)
- libretto sanitario computerizzato³
- potenziamento dei centri di riferimento con adeguato personale e l'inserimento in essi di competenze di psicologia ed assistenza sociale
- stretto contatto tra centro di riferimento e servizi specialistici territoriali, realizzato dai due “patient manager” (del centro di riferimento e del territorio) utilizzando occasioni di incontro interpersonali e quando necessario di moderni strumenti telematici
- corsi di aggiornamento o altre occasioni di formazione di tutti i professionisti coinvolti e dei volontari (genitori e no) più impegnati nella assistenza e nelle associazioni dei genitori
- sviluppo della ricerca clinica per la valutazione delle varie strategie assistenziali utilizzando anche le metodologie offerte dalla ricerca qualitativa

Recentemente (ottobre 2011) una Commissione congiunta della Società Italiana di Pediatria (SIP) e della Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite (SIMGePeD) per le Malattie Rare ha elaborato e approvato una proposta di un piano di rimodulazione della assistenza pediatrica integrata fra ospedale e territorio ai bambini con malattie rare ad alta complessità assistenziale. Il documento, da proporre alle Istituzioni ed alla società, è proposto per soddisfare i bisogni di salute dei pazienti e delle loro famiglie, relativamente, soprattutto ai punti seguenti:

- 1 Criteri per l'identificazione ed il riconoscimento della complessità assistenziale;
- 2 Organizzazione dell'assistenza ai pazienti garantendo il miglior collegamento in rete delle attività del Centro di riferimento specialistico, le strutture territoriali ed il Pediatra di famiglia;
- 3 Organizzazione della transizione del bambino con malattia rara dall'età pediatrica all'età adulta;
- 4 Definizione di programmi di formazione integrata del personale medico e delle professionalità sanitarie coinvolte nella cura delle malattie rare ad elevata complessità assistenziale;
- 5 Promozione di iniziative in favore dei pazienti con malattie rare e delle loro famiglie in sintonia con i volontari della assi-

³ Segnaliamo la recente iniziativa della Regione Toscana per la distribuzione di circa tre milioni e mezzo di copie della Carta Sanitaria Elettronica (CSE) in cui sarà collocato il Fascicolo Sanitario Elettronico, che contiene, nel pieno rispetto della legge sulla privacy, tutte le informazioni sulla salute dell'assistito. La gestione delle Carte è di competenza regionale: saranno le ASL, i medici di famiglia ed i pediatri ad alimentare il fascicolo con tutte le informazioni sulla salute dell'assistito.

stenza e le Persone, Associazioni e Istituzioni che ruotano intorno alla famiglia e al problema della disabilità.⁴

Negli ultimi decenni sono stati effettuati numerosi tentativi per la formulazione di linee guida, largamente condivise, da applicare ad una parte sempre più estesa delle varie anomalie e sindromi malformative congenite. Ricordiamo il Workshop “*Il follow-up delle sindromi malformative*”, tenutosi a Lucca il 5 giugno 1992, che poneva le basi per la messa a punto di linee guida e protocolli assistenziali ampiamente condivisi per le più importanti sindromi cromosomiche e genetiche. Preziosi contributi su tale argomento sono anche dovuti all’attività del *Gruppo di Studio di Genetica Clinica della Società Italiana di Pediatria* che ha codificato, in quattro preziosi volumi, le modalità per un approccio condiviso alla diagnosi, follow-up ed assistenza integrata alle persone affette dalle sindromi malformative rare ad eziologia prevalentemente genetica.

In passato, data la rarità della gran parte delle sindromi malformative, l’esigenza di codificare le strategie di intervento per una assistenza multidisciplinare integrata al bambino malformato, affetto da patologia cronica disabilitante, ad elevata complessità assistenziale, era meno sentita. Lo scopo primario degli specialisti coinvolti per primi in questa categoria della patologia (ecografisti ostetrici, neonatologi, pediatri, genetisti etc.) era quello di etichettare il caso, ricorrendo all’attento esame clinico-anamnestico, agli aiuti forniti dalla sindromologia, dalla diagnosi assistita computerizzata, ricercando, con i test genetici “mirati”, sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili, una conferma della diagnosi ipotizzata. Era poi compito innanzitutto del neuropsichiatra infantile prendere atto degli eventuali deficit psicomotori, valutarne il grado ed approntare un piano di intervento, la cui applicazione era poi delegata alle strutture del territorio ed alla famiglia. Lo specialista delle varie professionalità coinvolte, a seconda delle diverse problematiche di organo e/o di apparato presentate da ogni singolo caso, veniva perlopiù interpellato secondo un’ottica settoriale, in modo cioè non coordinato ed integrato; ciò comportava interventi specialistici “a compartimenti stagni” e risultati spesso parziali. Anche l’interesse scientifico e della ricerca era scarso. Mancava la consapevolezza della necessità di una migliore conoscenza della storia naturale della malattia e della utilità e necessità di un più completo approfondimento ed una miglior conoscenza del follow-up di ogni singolo tipo di malformazione o sindrome, individuandone in seguito le peculiarità in ogni singolo caso, con le sue caratteristiche, normali e patologiche. La necessità di un piano assistenziale e terapeutico individuale (PAI) da gestire secondo un disegno comune, programmato, che prevedesse modalità e tempi di intervento di ogni singolo “attore” professionale

⁴ Rimandiamo, per approfondimenti, all’articolo del Prof. Corsello “Malattie rare, un nuovo modello assistenziale” nel Magazine della SIP, vol.1, n.9, novembre 2011. Il documento integrale della Commissione SIP/SIMGePeD è scaricabile dal sito: <http://goo.gl/hEcqt>. Vedi anche in Appendici.

coinvolto, era poco praticata, almeno per le forme più rare della patologia malformativa.

Negli ultimi tempi numerosi protocolli e linee guida sono stati ampiamente revisionati ed approfonditi, dati i numerosi ed importanti progressi scientifici realizzati. Tutti i vari aspetti della patologia, epidemiologici, etiopatogenetici, diagnostici, assistenziali e terapeutici sono stati riconsiderati e meglio valutati, soprattutto per le patologie di più frequente occorrenza.⁵

Rivolgendo ora la nostra attenzione alle problematiche assistenziali e terapeutiche specifiche della patologia malformativa del distretto orocraniofaciale occorre innanzitutto sottolineare la sua complessità e soprattutto il fatto che gli operatori sanitari coinvolti costituiscono una legione: ecografisti ostetrici, neonatologi, pediatri, genetisti clinici, citogenetisti, neuropsichiatri, psicologi, psicoterapeuti; tutti gli specialisti coinvolti nella patologia del distretto Capo-Collo: neurologi, neurochirurghi, specialisti dell’occhio, orecchio, naso, delle vie aeree superiori, audiologi, odontostomatologi, ortodontisti; chirurghi: generali, maxillofacciali, plastici, orali; gli specialisti degli altri organi ed apparati a seconda del tipo di patologia associata presente in ogni singolo caso: cardiologi, cardiocirurghi, chirurghi generali, gastroenterologi, ortopedici, radiologi, endocrinologi, urologi, ginecologi, andrologi; specialisti della riabilitazione, laboratoristi, operatori sanitari, assistenti sociali etc.

L’altro aspetto da considerare è costituito dai notevoli progressi realizzati nei vari settori specialistici coinvolti nella gestione e trattamento della patologia malformativa del distretto orocraniofaciale. Tutto ciò ha reso indispensabile ed urgente riferire le informazioni relative alle novità e progressi conseguiti in ciascun settore specialistico.

A conclusione delle sopra citate considerazioni sugli aspetti generali ed organizzativi del percorso assistenziale e terapeutico, accenniamo alle principali problematiche della terapia chirurgica delle principali anomalie e malformazioni del distretto orocraniofaciale, rimandando, per un maggior approfondimento, alla seconda parte del testo (Parte Specialistica), nella quale vengono approfondite le problematiche specifiche presentate dalle più importanti categorie di malformazioni orocraniofacciali, con la descrizione degli specifici aspetti terapeutici, medici e chirurgici.

⁵ Per la Sindrome di Down e per le Labiopalatoschisi semplici, malattie “non rare”, esistono in Italia Linee guida a valenza nazionale (vedi nella seconda parte specialistica). Per le altre Dismorfosi Craniofacciali esistono importanti riferimenti e Linee Guida sovranazionali non ancora formalmente recepiti nella normativa italiana (EUROCRAN – European Collaboration on Craniofacial Anomalies – Global strategies to reduce health-care burden of craniofacial anomalies – WHO meetings on International collaborative research on craniofacial anomalies).

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE MALFORMAZIONI CRANIO-MAXILLO-FACCIALI

Le decisioni terapeutiche relative alle anomalie malformative del distretto cranio-maxillo-facciale debbono essere mirate al particolare tipo di patologia e programmate secondo le peculiarità presentate dalle varie tipologie della patologia e adattate al singolo specifico caso. Così come per molte tipologie di patologia genetica sono state formulate linee guida e protocolli terapeutici, oramai ben collaudati dalla esperienza di gruppi di studio qualificati in campo nazionale ed internazionale, anche per la terapia chirurgica delle malformazioni oro-cranio-maxillo-facciali sono state formulate linee guida e protocolli assistenziali e terapeutici, sulla base di documenti internazionali di indirizzo (Eurocran), recepiti anche in ambito nazionale e regionale italiano. Anche nella nostra realtà esistono Centri di Riferimento di alta specializzazione dove operano team multispecialistici, integrati e coordinati, dotati della necessaria organizzazione ed esperienza, presso i quali tale patologia, rara e complessa, dovrebbe essere indirizzata per il più idoneo trattamento.

Il contributo di Tessier e coll. relativo soprattutto al trattamento dell'iperteleorbitismo rappresenta una pietra miliare nell'evoluzione delle tecniche correttive della patologia malformativa cranio-maxillo-facciale.

Le tecniche descritte da Tessier e coll. rappresentarono per quel tempo (1967) interventi rivoluzionari, che venivano riservati a pazienti adulti o adolescenti, poiché tali procedure erano ritenute troppo rischiose in età pediatrica e dannose per i processi di sviluppo e crescita del complesso cranio-facciale.

Tessier e coll. hanno proposto uno schema classificativo delle malformazioni e schisi facciali basato su una casistica osservata per lungo tempo dal medesimo team chirurgico. La classificazione è stata formulata dando il giusto rilievo agli aspetti scheletrici della patologia; essa si è dimostrata utile sotto il profilo delle possibilità tecniche di intervento correttivo per ogni specifico tipo di schisi (da 0 a 14). La casistica descritta da Tessier e coll. è stata molto preziosa in passato, prima dello sviluppo delle moderne tecniche radiologiche (TC3D) e chirurgiche, per le indicazioni e le deduzioni pratiche che essa forniva al chirurgo. Tale classificazione è costituita da casi clinici molto rari, seguiti nel tempo dagli stessi autori: essa è pertanto tuttora preziosa per gli specialisti che si occupano di tale argomento.

Successivamente molti chirurghi hanno cominciato ad applicare le tecniche chirurgiche proposte anche in pazienti più giovani, spinti dall'urgenza di prevenire o ridurre i negativi effetti secondari che tali dismorfosi inducono sul sistema nervoso centrale (ipertensione endocranica, alterato sviluppo psicomotorio), sull'occhio e la funzione visiva (proptosi, lussazioni oculari, lesioni del nervo ottico, cheratocongiuntiviti), sulle funzioni respiratorie e cardiocircolatorie (*sleeping apnea*), ma anche per le conseguenti pesanti interferenze sugli aspetti psicologici, relazionali, affettivi e psicosociali.

Dalla metà degli anni settanta tali tecniche sono state applicate in pazienti sempre più giovani, per il progresso nelle conoscenze dei processi di accrescimento e sviluppo del massiccio facciale e della base cranica, sia normali che patologici. Si è inoltre capito che in molti casi i temuti effetti negativi sullo sviluppo e crescita delle varie strutture scheletriche interessate, in particolare a carico del palato e della base cranica, non presentavano il temuto grave impatto in seguito all'intervento chirurgico. Se ne è avuta conferma anche dagli studi longitudinali cefalometrici (Marchac e coll.; McCarthy e coll.). Contemporaneamente si sono sviluppate sempre di più le tecniche ortodontiche e di ortopedia maxillo-facciale, preziose ai fini dello studio e del trattamento integrato di tale patologia e le procedure di osteodistruzione osteogenetica, applicate anche nel distretto cranio-maxillo-facciale. Notevoli sono stati i progressi della chirurgia ortognatica, della ortodonzia, e delle tecniche di osteodistruzione anche in Italia. In alcuni Centri Italiani esistono team multi specialistici che praticano la correzione delle malformazioni oro-cranio-facciali rare con la stretta ed indispensabile collaborazione dello specialista ortodontista, sia in fase preoperatoria, sia postoperatoria.

Lo specialista odonto-stomatologo-ortodontista deve valutare il piano di trattamento previsto dal chirurgo, programmare le procedure preparatorie (allineamento delle arcate, e regolarizzazione dell'occlusione, affollamenti dentali, agenesie, ectopie, valutare in articolatore i rapporti intermaxillari prima e dopo le programmate dislocazioni osteotomiche programmate; valutare sulla base di studi cefalometrici e sui modelli in gesso i rapporti con la base cranica e dei mascellari fra di loro; ciò onde garantire il miglior risultato estetico e funzionale ed il suo mantenimento nel tempo.

Gli studi di Marchac e di McCarthy hanno sottolineato il ruolo chiave dello sfenoide e della sutura sfeno-zigomatica e nelle sinostosi cranio-facciali, e quindi l'opportunità di un intervento precoce di "liberazione" mediante osteotomia delle strutture sinostotiche in età più precoce possibile. Il chirurgo e l'ortodontista hanno oggi ben presente il ruolo chiave della posizione del mascellare in rapporto alla base del cranio ed al piano occlusale (rapporti maxillo-mandibolari) e l'esigenza della correzione della anomalia di sviluppo e di posizione di tale struttura per il conseguimento dei migliori risultati clinici.

Concludendo alla fase ortodontica preoperatoria ed alla progettazione d'intesa con il chirurgo, del piano di trattamento individuale, farà seguito una fase ortodonzia ortopedica, costituita dal fissaggio intermascellare, quando occorra, ed un sistema di trazioni in senso orizzontale o verticale onde conseguire e mantenere i risultati programmati.

ORIENTAMENTI ATTUALI

Se nelle epoche precedenti gli attuali sviluppi e progressi delle tecniche chirurgiche e delle discipline specialistiche correlate vigeva l'assioma "*no surgery before the end of growth*", le esperienze

accumulatesi nelle ultime decadi hanno invece meglio chiarita l'opportunità e persino l'urgenza, in taluni casi, di un intervento tempestivo e sempre più precoce.

La migliorata conoscenza dei processi di sviluppo e di accrescimento del distretto oro-cranio-facciale sia nel soggetto normale sia in quello affetto dalle più note dismorfosi cranio facciali, e l'esperienza accumulata nei Centri Specialistici con casistiche chirurgiche più numerose, ha portato all'attuale orientamento di politica intercettiva, nell'intento di evitare le gravi conseguenze neurologiche, sensoriali e psicosociali, e le deformità derivanti dalla distorsione secondaria del normale accrescimento e sviluppo provocati dalla anomalia malformativa primaria. Si cerca, operando in tal modo, di limitare al massimo le negative interferenze con il reale potenziale di crescita della parte trattata e le conseguenze secondarie sulle strutture coinvolte, ottenendo per tempo i migliori risultati. Si è così individuato il più opportuno "timing" di intervento per ciascuna delle maggiori e più note dismorfosi orocraniofacciali, ivi incluse le sindromi da anormale sviluppo del I e II arco branchiale e le schisi oro-facciali, quale realistico compromesso fra le opposte esigenze sopra accennate.

Esiste inoltre, in taluni casi, la necessità di un primo intervento di urgenza già in epoca neonatale: atresia delle coane, glossoptosi con crisi asfittiche anche gravi (sequenza di Pierre-Robin, microsomia emifacciale, sindrome di Treacher Collins), onde evitare conseguenze gravi e/o fatali.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In passato venivano effettuate le suturotomie atte a risolvere i problemi funzionali correlati alle craniostenosi che risolvevano l'ipertensione endocranica e le sue temibili conseguenze sul sistema nervoso centrale (erniazione delle amigdale, ritardo psicomotorio) e sul nervo ottico e la funzione visiva. Tali tecniche tuttavia non valutavano in toto la dismorfosi cranio-facciale e le sue negative conseguenze per il mancato accrescimento della base cranica e per il blocco della cerniera rappresentato soprattutto dalla sutura sfeno-zigomatica. La iniziale tecnica, consistente in un avanzamento dell'osso frontale, è stata in seguito modificata mediante una osteotomia che consentisse un avanzamento fronto-orbitario, con rimodellamento della faccia, volta cranica, fronte, sopracciglia, orbite.

Negli anni settanta tali procedure venivano inizialmente estese anche in età infantile. Mc Carthy e la sua scuola eseguivano tali interventi fin dall'età per loro ottimale di 6-9 mesi.

Sottolineiamo il grande merito di Mc Carthy e la sua scuola di aver dimostrato che la tecnica di avanzamento fronto-orbitario con frattura osteotomica tipo Le Fort III, proposta per l'adulto e l'adolescente, era applicabile anche nel bambino più piccolo in modo sufficientemente sicuro e con notevole miglioramento, almeno iniziale, della morfologia craniofacciale, salvo poi riprodursi in alcuni casi

una malocclusione di terza classe per l'iposviluppo della mascella e l'ipersviluppo relativo della mandibola.

L'atteggiamento attuale si è fatto sempre più interventista ed il timing ottimale degli interventi sempre più precoce, rispetto al passato.

Sarebbe raccomandabile la non eccessiva proliferazione dei Centri Superspecialistici; in essi dovrebbero essere concentrate le migliori e più qualificate abilità tecnico-professionali ed esperienze, oltretutto il maggior numero di casi di tali patologie rare, onde perfezionare sempre di più le abilità professionali e la qualità dei risultati. Il tipo delle strutture, della organizzazione, e delle procedure mediche e chirurgiche dovrebbero conformarsi alle raccomandazioni internazionali vigenti.

Rimandiamo alla seconda parte specialistica la descrizione dettagliata delle modalità assistenziali e terapeutiche specifiche per ciascuna delle principali categorie di dismorfosi cranio-facciali.

Concludendo, vogliamo qui sottolineare l'importante ruolo del Pediatra nel seguire il bambino nelle varie fasi, mediche e chirurgiche, del percorso assistenziale e terapeutico. Egli dovrà controllare con attenzione ciò che è di propria specifica competenza, intercettare problematiche che ai genitori possono sfuggire (alterazioni della vivacità, della attenzione e concentrazione, degli apprendimenti etc.), garantire la più idonea alimentazione ed accrescimento, valutare lo sviluppo e crescita, ma, soprattutto, cogliere tempestivamente i sintomi di cui preoccuparsi, capire la complessità delle pratiche assistenziali delle malformazioni disabilitanti e soprattutto sapere quando inviare il paziente allo specialista o al Centro Specialistico di Riferimento. Il Pediatra deve conoscere i vari team multispecialistici e le caratteristiche delle varie figure professionali al loro interno, onde garantire la continuità delle cure e la loro appropriatezza.

Bibliografia

01. Bell WH (ed) – Surgical correction of dentofacial deformities. New concepts. Vol. III, WB Saunders, Philadelphia, 1985.
02. Bell WH, Proffit WR, Withe RP – Surgical correction of the dentofacial deformities. Vol. 1-2, WB Saunders Co. Philadelphia 1980.
03. Brusati R, Sesenna E - Chirurgia delle deformità mascellari. Masson, Milano, 1988.
04. Kaban LB – Pediatric oral and maxillofacial surgery. WB Saunders, Philadelphia, 1990 .
05. Liptak GS, Revell GM. Community physician's role in case management of children with chronic illnesses. *Pediatrics* 84:465-471, 1989.
06. Marchetti F, Bonati M, Marfisi R et al. Parental and primary care physicians views on the management of chronic diseases: a study in Italy. The Italian Collaborative Group on Paediatric Chronic Diseases. *Acta Paediatr* 84:1165-1172, 1995.
07. Mastroiacovo P, Costantino A Proposta di un modello assistenziale per bambini e adolescenti con malattie genetiche e/o disabilità ad elevate complessità assistenziale e per le loro famiglie. *SIMGEPeD* 2007.
08. McCarthy – Cleft lip & Palate and Craniofacial Anomalies. *Plastic Surgery* Vol. 4, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1990 .
09. McCarthy JG, Cutting CB – The timing of surgical intervention in craniofacial anomalies. *Clinics in Plastic Surgery*. 17:161-182, 1990.
10. Olsen DG, Swingoski NL Transition to adulthood: the important role of the pediatrician. *Pediatrics* 113:159-162, 2004.
11. Proffit WR, Fields HW Jr, Sarver DM, (2007). *Contemporary Orthodontics*, 4th Edition. Mosby, St Louis, USA.
12. Proffit WR, White RP, Sarver DM, (2002). *Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity* Mosby, St. Louis, USA.
13. Rohrich RJ, Byrd HS – Optimal timing of the palate closure. *Clinics in Plastic Surgery*. 17:27-36, 1990.
14. Rubin IL, Crocker AC, (eds)- *Medical Care for Children and Adults with Developmental Disabilities*. 2nd edition. Baltimore, PH Brookes Publishing Co, Inc 2004.
15. Srivastava R, Stone BL, Murphy NA Hospitalist care of the medically complex child. *Pediatr Clin North Am* 52:1165-1187, 2005.
16. Tessier P - Orbital hypertelorism. *Scand J Plast Reconstr Surg* 6:135-155, 1972.
17. Zampino G, Selicorni A - Pediatria della disabilità. *Prospettive in Pediatria*, 40:89-101, 2010.

Parte Seconda

SINDROMI MALFORMATIVE CRANIOENCEFALOFACCIALI TERMINOLOGIA, ASPETTI NOSOLOGICI, CLASSIFICATIVI, GENETICI E CLINICI

Aldo Meozzi

Nella letteratura anglosassone vengono impiegate varie terminologie per indicare una serie di sindromi malformative del complesso cranio-encefalo-maxillo-facciale e oro-dentale dovute prevalentemente a cause genetiche. Nel testo di Stricker e coll.¹, Van der Meulen J.C. adotta il termine “*Craniofacial Dysplasias*”; altri Autori adottano il termine “*Craniofacial Disorders*” (Cohen M.M.Jr.). Nella letteratura italiana viene usato il termine “Dismorfosi craniofacciali” o quello ancor più generico “Anomalie e Malformazioni Orocraniofacciali” per indicare un eterogeneo, variegato e complesso gruppo di anomalie e difetti di sviluppo del distretto cranio-encefalo-maxillo-facciale e orodentale, derivante da alterato sviluppo embriofetale in gran parte dei casi geneticamente determinato.

Tale ampio gruppo di forme morbose costituisce l’oggetto della seconda parte del testo (Parte Specialistica); in esso vengono distinte e raggruppate varie entità nosologiche:

- Le “displasie” encefalo-craniche (“*Cerebrocranial Dysplasias*” e “*Cerebrofacial Dysplasias*”) in cui l’encefalo e l’occhio sono coinvolti in modo significativo (oloprosencefalie, sindrome craniofrontonasale e fronto-nasale e altre entità clinico-genetiche a tali sindromi correlate);

¹ Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R –*Craniofacial Malformations*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1990.

- Le craniosinostosi (craniostenosi), isolate o associate, semplici, complesse, primitive e secondarie;
- Le craniofaciosinostosi, craniofaciostenosi o craniostenosi sindromiche, nelle quali la precoce saldatura delle suture si verifica, oltretutto nel neurocranio, fra questo e lo splancnocranio, in particolare tra lo sfenoide, vera e propria “cerniera”, e le ossa contigue (frontale, zigomatico, etmoide, occipitale, mascellare). Ne derivano importanti conseguenze anatomiche, funzionali, estetiche e terapeutiche a carico dello scheletro craniofacciale
- Le sindromi dovute ad anomalo sviluppo del I° e II° arco branchiale, e sindromi a tale gruppo correlate (archi e/o tasche branchiali);
- Le schisi orofacciali, semplici e complesse, rare e sindromiche;
- La patologia ereditaria del distretto orale, del parodonto e dei denti.
- Le malattie da accumulo lisosomiale delle quali vengono trattate, in questa seconda parte del testo, le forme che presentano un importante coinvolgimento del distretto orocraniofacciale. Le malattie da accumulo lisosomiale sono anche da comprendere nel più vasto elenco delle malattie genetiche dell’apparato scheletrico (osteochondrodisplasie) e del tessuto connettivo, secondo l’importante rassegna nosologica e classificativa (2010) approntata da studiosi e da esperti di tale materia e pubblicata di recente,² alla quale rimandiamo per approfondimenti ed aggiornamenti.
- Le anomalie e malformazioni orocraniofacciali nelle sindromi cromosomiche, con particolare riferimento alla sindrome di Down poiché essa rappresenta un esempio paradigmatico dei percorsi diagnostici, assistenziali e terapeutici delle malattie genetiche, secondo Linee Guida a valenza internazionale, largamente condivise e continuamente aggiornate.

Le craniosinostosi e le craniofaciostenosi, i difetti di sviluppo del I° e II° arco branchiale e sindromi correlate (s. di Goldenhar, s. di Treacher Collins, s. velocardiofacciale, sindrome di Moebius etc), le schisi orofacciali, la patologia ereditaria del distretto orale, del parodonto e dei denti, le malattie da accumulo lisosomiale e le anomalie orocraniofacciali nelle sindromi cromosomiche sono trattate estesamente in capitoli specifici in questa seconda parte del testo, da parte di esperti della materia.

Prima di passare alla trattazione sistematica delle forme morbose citate ci è sembrato utile proporre una breve e sintetica rassegna dei quadri enumerati nei primi tre paragrafi dell’elenco citato (displasie encefalocraniche, craniostenosi e craniofaciostenosi), limi-

² Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A – (2011)-*Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision*. Am J Med Genet Part A 155:943-968. In tale importante rassegna la tassonomia e il raggruppamento delle 456 condizioni attualmente note vengono ulteriormente modificati in seguito ai progressi della genetica, biologia molecolare e della biochimica che sempre di più stanno chiarendo i rapporti fra la mutazione del gene e lo spettro fenotipico ad esso correlato. Combinando tali dati con gli aspetti clinici e radiologici sono stati creati 40 gruppi di forme morbose caratterizzati da criteri molecolari, biochimici e radiologici comuni.

tandoci alle forme più significative, attualmente meglio definite sotto il profilo clinico e genetico. Di ogni quadro vengono sintetizzate le caratteristiche fenotipiche principali, le modalità della trasmissione ereditaria e gli aspetti genetici che si vanno sempre più definendo in seguito alle acquisizioni più recenti.

Per quanto riguarda in particolare l'eziologia delle craniosinostosi complesse e delle craniofaciostenosi (o craniostenosi sindromiche) si va scoprendo negli ultimi anni l'importanza dei recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR tipo 1,2,3). Tale importante famiglia di recettori possiede una elevata affinità per i peptidi che segnalano le vie di trasduzione per la mitogenesi, la differenziazione cellulare e la embriogenesi; è stato documentato un comune meccanismo molecolare che porta ad un aumento di funzione che causa, alla fine, una precoce saldatura delle suture. Una mutazione nello stesso gene può causare quadri fenotipici diversi per uno specifico tipo di mutazione oppure per patologia allelica del medesimo gene (S. di Cruzon, s. di Apert, s. di Pfeiffer). Sono state descritte microdelezioni o mutazioni puntiformi per sostituzione di un aminoacido in un determinato punto della catena del DNA; anomalie di conformazione e di funzione delle proteine e di altri prodotti derivanti dalla codifica del gene. Ultimamente si è osservato che un altro gene, il TWIST1, responsabile della sindrome di Saethre-Chotzen, regola lo sviluppo del mesenchima craniale durante la formazione del tubo neurale.

Non sembra lontano il tempo in cui, una più completa ed esauriente conoscenza di tutti i meccanismi etiopatogenetici coinvolti e delle relazioni genotipo-fenotipo, consentirà una chiara e razionale classificazione di tutte le forme incluse in questo complesso capitolo della patologia malformativa.

Riportiamo di seguito nella Tab. 1 un elenco delle principali forme nosologiche, in cui riferiamo i nomi delle sindromi, i segni clinici principali, il Codice OMIM per una rapida panoramica, con i dati eziologici attualmente noti e la modalità di trasmissione ereditaria (evidente o presunta).

La diagnosi prenatale ecografica è spesso possibile. La diagnosi prenatale mediante villocentesi può essere richiesta nei casi familiari di cui sia noto il gene mutato.

SINDROMI MALFORMATIVE CRANIO-ENCEFALO-FACCIALI ("CEREBROCRANIAL DYSPLASIAS, CEREBROFACIAL DYSPLASIAS")					
Sindrome	Sintomi principali	Codice OMIM	Eziologia Gene	Locus	Eredità
"Displasia" cranioencefalica" (Jabbour e Taybi (1964); Daum e coll. (1958); Hughes e coll.(1983))	Craniosinostosi, protrusione osso frontale, encefalocele, ipoplasia del nervo ottico, agenesia del setto pellucido e corpo calloso, lissencefalia, arinencefalia; ritardo di sviluppo	218670			XL
"Displasia", "disostosi" frontonasale (Sedano e coll., 1970) S. della fessura facciale mediana	Ipertelorismo, radice nasale larga, schisi facciale mediana (naso, labbro superiore, palato), schisi dell'ala nasale (mono- o bilaterale), punta del naso bifida, cranio bifido occulto anteriore, conformazione a V della linea anteriore del capillizio	136760	Mutazione omozigote del gene ALX3 (casi familiari; casi sporadici)	1p21-p13	AD; AR; XL
"Displasia", "disostosi" frontonasale acromelica	Variante della precedente associata a coinvolgimento degli arti (ipoplasia/aplasia tibiale, piedi torti equino-vari, polidattilia preassiale ai piedi ("allucal polydactyly"))	603671			AR?; AD?
"Displasia", "disostosi" frontofacionasale (Gallop, 1981)	Difetti della parte mediale della faccia, telecanto primario, gravi malformazioni oculari, palpebrali; cranio bifido, encefalocele	229400; 136760			AR
"Displasia" oculoauricolo-frontonasale (Golabi e coll., 1983)	Alterazioni della s. di Goldenhar associate ad alterato sviluppo del processo frontonasale e mascellare (spettro OAV + naso bifido, L/P S, encefalocele	601452	Casi sporadici		AR; AD (?)
"Disostosi" acrofrontofacionasale (Richieri-Costa e coll. 1985, 1989)	Tipo 1: bassa statura, ritardo mentale, ipertelorismo, punta nasale bifida, labio-palatoschisi, brachipolisindattilia postassiale, ipoplasia della fibula e anomalie dei piedi; tipo 2: microbrachicefalia, fronte ampia, ipertelorismo spiccato, naso largo con solco mediano, ipospadia, sindattilia, alluci larghi	201180;			AR
		239710			AR
"Displasia", disostosi" craniofrontonasale	Incidenza: 1:100.000 (Orphanet) Sintomi più marcati nelle femmine eterozigoti rispetto ai maschi emizigoti (interazione metabolica avversa dei due geni alleli?): craniosinostosi della sutura coronale (brachicefalia), displasia frontonasale, asimmetria facciale frequente, apice nasale bifido, anomalie digitali (sindattilie, polidattilia, brachidattilia, alluci slargati, solchi longitudinali delle unghie), L/PS, sordità sensoriale, deficit mentale	304110	Gene EFNB1; numerose mutazioni descritte da Wigg e coll. e da Wieland e coll.; molte "de novo";	Xq3.1 Xp22	XL
Sindrome di Crouzon Disostosi cranio-facciale tipo 1	Incidenza: 1:50.000; craniosinostosi, ipoplasia medio facciale, exorbitismo, naso a becco di uccello, prognatismo mandibolare relativo, anomalie dentarie (ipodontia, iperdontia, forma dei denti anomala); ritardo mentale variabile	123500	Mutazione del gene FGFR2 (60%); Casi sporadici	10q26	AD
Sindrome di Apert Acro-cefalo-sindattilia tipo 1 Malattia Apert-Crouzon; Cefalo-dattilia di Vogt (ACS tipo 2)	1:50.000 Craniofaciostenosi associata ad anomalie alle mani e piedi (sindattilie osteocutanee); L/PS, frequente e grave ritardo mentale; anomalie a carico del SNC	101200	Mutazione del gene FGFR2; nella maggioranza dei casi (98%) la mutazione è puntiforme (Ser252Trp; oppure Pro253Arg). Molti i casi sporadici di origine paterna. La mutazione del gene FGFR2 è considerata allelica a quella della s. di Crouzon	10q26	AD
Sindrome di Pfeiffer Acrocefalosindattilia tipo 5 (ACS tipo 5);s. di Noack	Incidenza: 1:100.000 Craniofaciostenosi di varia entità (Cohen distingue tre tipi); può essere presente "cranio a trifoglio"; sindattilia cutanea, pollici ed alluci ingranditi, idrocefalo e ritardo mentale	101600	Mutazione del gene FGFR1, FGFR2, FGFR3; molti casi con mutazione "de novo"; età paterna spesso avanzata; fenotipo tipo FGFR2 ma più severo	8p12 10q26	AD
Sindrome di Jackson-Weiss	Solo due grandi ceppi familiari descritti; craniofaciostenosi, anomalie facciali, mani normali, alluci larghi; fusioni delle ossa metatarsali e tarsali; intelligenza normale	123150	Mutazione del gene FGFR2	10q25-q26 Varie mutazioni descritte (Ala344Gly)	AD

SINDROMI MALFORMATIVE CRANIO-ENCEFALO-FACCIALI ("CEREBROCRANIAL DYSPLASIAS, CEREBROFACIAL DYSPLASIAS")					
Sindrome	Sintomi principali	Codice OMIM	Eziologia Gene	Locus	Eredità
Sindrome di Crouzon associata a achanthosis nigricans; s. di Crouzon dermoscheletrica (Cohen)	Craniostenosi tipo Crouzon associata a achanthosis nigricans; descritte anomalie mascellari (cementomi) e scheletriche simili alla acondroplasia (vertebre)	612247	Mutazione eterozigote specifica A391E (Ala391Glu) nel gene FGFR3	4p16.3	AD?
Sindrome di Muencke	Fenotipo analogo alla s. di Pfeiffer, Jackson-Weiss, Saethre-Chotzen: craniofaciostenosi; malformazioni agli arti variabili: falangi medie e distali dismorfiche; fusioni a carico delle ossa del carpo e tarso; sordità occasionale, intelligenza normale.	602849	Mutazione specifica del gene FGFR3 (Pro250Arg)	4p16.3	AD
Sindrome di Saethre-Chotzen ACS tipo 3	Incidenza: 1:25.000-50.000 Craniofaciostenosi con aspetti facciali simili al Crouzon associata ad anomalie delle mani e piedi (sindattilia cutanea, brachidattilia, ingrandimento dei pollici ed alluci); clavicole corte con ipoplasia distale, anomalie vertebrali, bassa statura; anomalie dentali (ipodontia, iperdontia, anomalie di forma); ritardo psicomotorio e mentale variabile	101120; 101400	Mutazione del gene TWIST 1; molti casi presentano microdelezione; alcuni casi presentano mutazioni del gene FGFR3	7p21-p22	AD
Sindrome di Carpenter Acrocefalosindattilia tipo 2 (ACS tipo 2)	Forma rara autosomica recessiva Dismorfosi cranio facciale(brachicefalia per sinostosi della s. coronale, sagittale e lambdoidea), polisindattilia a mani e piedi, obesità, bassa statura, difetti cardiaci, anomalie corneali, (opacità, micro cornea), ritardo mentale	201000	Mutazione del gene RAB23 (5 tipi di mutazione); il gene controlla le proteine che regolano gli scambi cellulari		AR
Sindrome di Waardenburg tipo 3 con anomalie degli arti superiori Acrocefalosindattilia tipo 4 (ACS 4)	Incidenza: 1:270.000 (Orphanet) Dismorfismi facciali (synophris, distopia canthorum, anomalie di pigmentazione per interessamento dei melanociti di occhio, orecchio e cute, anomalie degli arti (ipoplasia muscolo-scheletrica), contratture, fusione delle ossa carpali, sindattilie	148820	Mutazione del gene PAX 3	2q35	AD
Sindrome di Rubinstein-Taybi	Brachicefalia, anomalie degli arti (pollici ed alluci ingranditi);	180849	Mutazione del gene GBP; mutazione del gene EP300; microdelezione 16p13.3	16p13.3; 22q13	AD? (Casi sporadici; trasmissione ereditaria molto rara)

Tab. 1- Sindromi cranioencefalofacciali; craniosinostosi; craniofaciostenosi

LE CRANIOSINOSTOSI E CRANIOFACIOSTENOSI

ASPETTI CLINICI, GENETICI E MOLECOLARI

Caterina Congregati, Benedetta Toschi

Sezione di Genetica Medica, U.O. Citogenetica Molecolare,
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP)

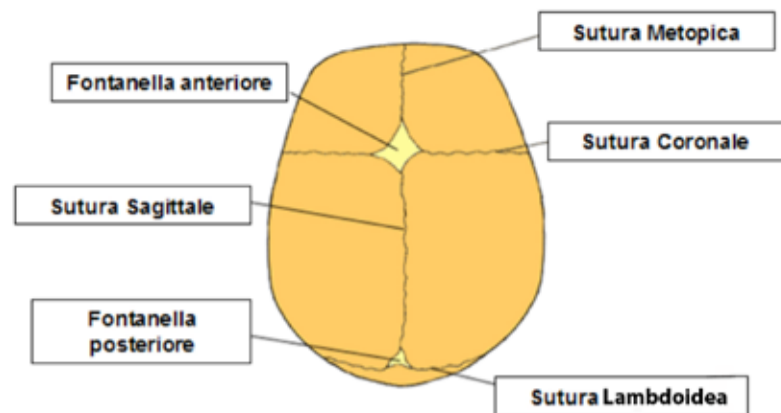


Fig. 1: Conformazione fisiologica del cranio di un neonato

INTRODUZIONE

Le suture craniche sono articolazioni localizzate tra due ossa craniche adiacenti costituite da tessuto connettivo fibroso (sinartrosi fibrose). Le ossa craniche originano per ossificazione membranosa, durante la quale le cellule mesenchimali si differenziano direttamente in osteoblasti che producono matrice ossea. Durante l'embriogenesi, la mineralizzazione dei tavolati ossei della volta cranica si verifica, a partire dalla tredicesima settimana, con un processo che inizia da numerosi centri di ossificazione localizzati nella membrana osteogenica, che costituisce lo strato più esterno del mesenchima che riveste l'encefalo (gli strati più interni vanno a costituire le meningi). A 18 settimane, le ossa craniche si avvicinano e si formano linee di apposizione lungo le quali si vanno a delineare le suture craniche. Queste rappresentano siti primari di osteogenesi, dove le cellule staminali osteogeniche proliferano e si differenziano in osteoblasti per permettere la crescita del cranio sotto la spinta della progressiva crescita cerebrale.

Le ossa craniche possono essere suddivise in splancnocranio, o cranio viscerale (ossa nasali, mandibola, ossa mascellari, cavità orale, faringe) e neurocranio che contiene l'encefalo. Il neurocranio è costituito dalla base cranica e dalla volta cranica. Le fontanelle sono localizzate a livello della volta cranica, dove tre o più ossa craniche convergono; alla nascita appaiono più ampie delle suture, ma le loro dimensioni diminuiscono rapidamente con la crescita progressiva delle ossa craniche. Le fontanelle e le suture sono strutture robuste, ma flessibili tanto da permettere lo slittamento e la temporanea sovrapposizione delle ossa craniche durante il passaggio attraverso il canale del parto.

Le principali suture craniche sono: metopica (tra le due ossa frontali), sagittale (tra le due ossa parietali), coronali (tra le ossa parietali e le ossa frontali) e lambdoidea (tra le ossa parietali e l'osso occipitale (Fig.1). Alcune delle suture minori sono: temporosquamosa, frontonasale e frontosfenoidale.

Figura 1: Conformazione fisiologica del cranio di un neonato

Per ragioni strutturali e protettive, le suture perdono progressivamente la loro limitata mobilità e diventano più rigide per l'avvicinamento dei margini delle ossa craniche adiacenti che determina la fusione definitiva della sutura stessa. Eccetto che per la sutura metopica, che inizia a chiudersi dopo il primo anno di vita ed è definitivamente obliterata entro i 7 anni, la maggior parte delle suture della volta cranica iniziano a chiudersi nella vita adulta, tra i 25 e i 30 anni. Le fontanelle anterolaterali e la fontanella posteriore si chiudono entro 2-3 mesi dopo la nascita; quelle posterolaterali si chiudono durante il secondo anno di vita così come la fontanella anteriore.

DEFINIZIONE E TIPI DI CRANIOSINOSTOSI

La craniosinostosi (o craniostenosi) è caratterizzata dalla chiusura precoce di una sutura cranica (craniosinostosi semplice) o di più suture craniche (craniosinostosi complessa): ne consegue una secondaria deformazione della forma del cranio per la mancata crescita perpendicolare a livello della sutura chiusa e la contemporanea crescita compensatoria a livello delle suture ancora aperte. Fattori genetici ed ambientali (esposizione a teratogeni, compressione intrauterina) possono essere causa di una craniostenosi. Le craniostenosi possono essere primitive o secondarie: le prime possono presentarsi come malformazione isolata (craniosinostosi non sindromica), sporadica o familiare, o in associazione con altre anomalie malformative in specifici quadri sindromici (craniosinostosi sindromica). Le craniostenosi secondarie possono essere correlate con malattie del metabolismo come il rachitismo, ipofosfatasia, disfunzione tiroidea e ipercalcemia, oppure si possono presentare in risposta ad atrofia cerebrale primaria. È fondamentale riconoscere, diagnosticare e trattare una craniosinostosi dal momento che può causare gravi complicazioni neurologiche, respiratorie e visive.

La prevalenza complessiva delle craniostenosi è stata stimata intorno a 1 su 2100 e 1 su 2500 nati vivi. Le craniosinostosi sono un

ampio gruppo di condizioni, eziologicamente e clinicamente eterogenee. La valutazione clinica del bambino con anomala forma della testa ha lo scopo di: accertare se è presente craniosinostosi; se essa è eventualmente associata ad altre caratteristiche cliniche definendo un quadro sindromico; se è richiesto un trattamento urgente o in elezione. La più comune manifestazione clinica è rappresentata da un'anomala forma della testa durante il primo anno di vita (Fig.2); il cranio può essere allungato e stretto per chiusura precoce della sutura sagittale (scafocefalia o dolicocefalia); triangolare a livello frontale per chiusura precoce della sutura metopica (trigonocefalia); ampio e appiattito in senso antero-posteriore per chiusura precoce delle due suture coronali (brachicefalia); asimmetrico per chiusura di una sutura coronale (plagiocefalia anteriore) o lambdaoidea (plagiocefalia posteriore) o per effetto posizionale (Tab.1).

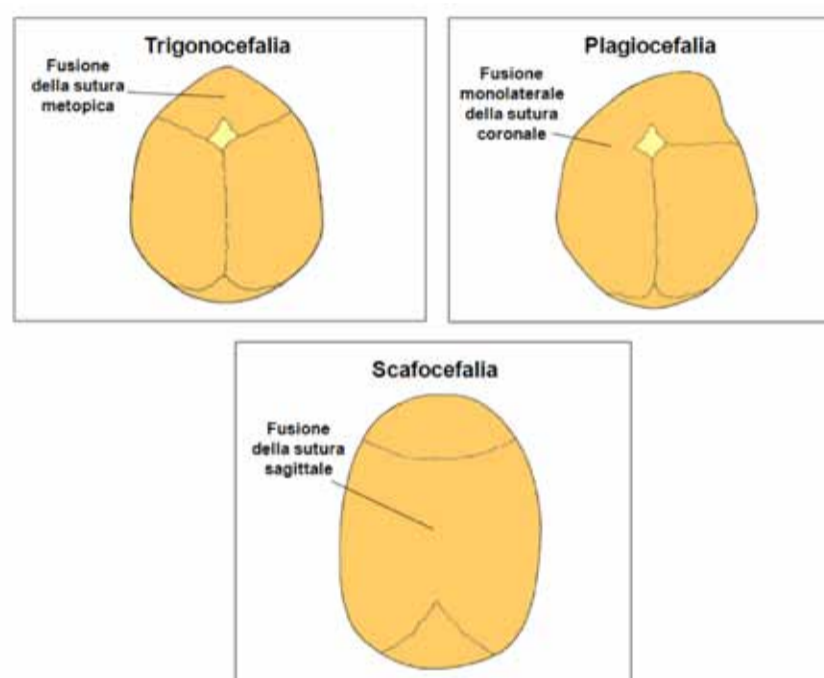


Fig. 2: Conformazione di alcune forme di craniosinostosi

Figura 2: Conformazione di alcune forme di craniosinostosi

Termini	Forma della testa	Suture coinvolte
Scafocefalia	Aumento del diametro antero-posteriore e diminuzione del diametro biparietale	Sagittale
Trigonocefalia	Sporgenza frontale mediana	Metopica
Plagiocefalia anteriore o posteriore	Asimmetrica	Coronale (monolaterale) o lambdaoidea
Brachicefalia	Riduzione del diametro antero-posteriore	Coronali (bilaterale)
Oxicefalia	Aspetto conico	Coronali e sagittale
Trigonocefalia	Sporgenza frontale mediana	Metopica
Acrocefalia	Allungata in altezza	Coronali e lambdaoidee
Cranio a trifoglio	Aspetto trilobato	Tutte

Tab.1: terminologia comunemente utilizzata per definire la forma del cranio in relazione alla presenza di sinostosi di specifiche suture.

BASE GENETICA DELLE CRANIOSTENOSI E SINDROMI ASSOCIATE

Sono state descritte almeno 100 forme sindromiche in cui è possibile ritrovare la presenza di craniosinostosi. Sulla base del tipo di craniosinostosi presente e delle malformazioni associate si distinguono condizioni cliniche differenti. L'identificazione dei geni coinvolti nel determinare alcune forme sindromiche di craniosinostosi e il riscontro di un coinvolgimento dello stesso gene anche in condizioni diverse, suggeriscono un diverso inquadramento nosografico e fanno sì che oggi queste patologie possano essere classificate utilizzando non solo un approccio clinico, ma anche molecolare.

Sulla base dei dati retrospettivi della letteratura recente, è possibile affermare che una conferma diagnostica dal punto di vista patogenetico, si raggiunge nel 21% circa dei casi di craniosinostosi, di cui l'86% è caratterizzato dall'identificazione di mutazioni in singoli geni e il 15% dalla presenza di anomalie cromosomiche.

I principali geni coinvolti appartengono alla famiglia dei geni *FGFR*, che codificano per i recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (rispettivamente *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*), ma si possono identificare mutazioni anche in altri geni, implicati meno frequentemente (per esempio *TWIST* e *EFTB1*).

In questo capitolo, partiremo dalle caratteristiche molecolari per distinguere i differenti quadri clinici associati, cercando di sottolineare possibili correlazioni genotipo-fenotipo.

GENI *FGFR*

I fattori di crescita dei fibroblasti sono una famiglia di circa 22 "molecole segnale" che hanno la funzione di regolare la proliferazione, differenziazione e migrazione cellulare attraverso diversi e complessi *pathways*. Questi fattori si legano ai propri recettori, denominati FGFR, così da attivare cascate di segnale all'interno della cellula. Gli FGFR presentano tutti la stessa struttura: possiedono un dominio tirosinchinasico citoplasmatico (TK1 e TK2), un dominio transmembrana (TM) e una porzione extracellulare, con tre domini simili alle immunoglobuline (IgI, IgII, IgIII), fondamentale per l'interazione con il ligando. A seconda dell'isoforma considerata, la porzione extracellulare della proteina ha una struttura leggermente diversa che ne permette l'interazione con differenti fattori di crescita dei fibroblasti, attivando una cascata di segnale che conduce alla divisione e al differenziamento cellulare. Non solo, isoforme diverse sono distribuite anche in maniera diversa nei vari tessuti dell'organismo.

RECETTORE PER IL FATTORE DI CRESCITA DEI FIBROBLASTI DI TIPO 2 (FGFR2)

Mutazioni nel gene *FGFR2* sono associate a forme classiche di craniostenosi sindromiche, mentre si riscontrano più raramente nelle forme isolate. Seguono tutte una modalità di trasmissione autosomica dominante.

Di seguito verranno descritte alcune delle principali sindromi associate a mutazioni in questo gene.

SINDROME DI APERT

La sindrome di Apert o acrocefalosindattilia di tipo I (MIM 101200) è caratterizzata da sinostosi bicoronale associata a ipoplasia della parte centrale della faccia e sindattilia bilaterale di mani e piedi. Si ritrova in 1 bambino ogni 100.000.

L'aspetto del volto appare caratteristico per la presenza di occhi prominenti e naso a becco con radice appiattita, palato alto e stretto con palatoschisi (40%). In circa il 70% dei casi è presente la fusione delle vertebre cervicali (68%), di solito di C5-C6. Le mani sono caratterizzate dalla fusione cutanea e ossea delle dita 2-5, a volte comprendente anche il pollice, che portano alla formazione della cosiddetta "mitten hand" (aspetto "a manopola" delle mani; spesso si osservano anomalie analoghe anche a carico delle dita dei piedi. Un ritardo dello sviluppo psicomotorio e/o ritardo mentale sembrano essere presenti nel 44-50% dei bambini con tale condizione che può richiedere un supporto educativo specifico.

In più del 98% è possibile identificare una specifica mutazione "missense" nel gene *FGFR2*, che interessa la zona di legame tra il dominio IgII e IgIII della proteina. Le due mutazioni più frequenti sono: Ser252Trp (66% dei casi) e Pro253Arg (32% dei casi).

Queste sostituzioni accrescono l'affinità e amplificano la specificità di legame verso i ligandi FGF, facendo sì che la cascata del segnale venga attivata più frequentemente e in maniera più prolungata. In quasi la totalità dei casi, queste mutazioni insorgono "de novo" e presentano un'origine paterna, la cui frequenza aumenta all'aumentare dell'età del padre.

SINDROME DI PFEIFFER

La sindrome di Pfeiffer (MIM 101600) presenta una frequenza di 1 ogni 200.000 e un'estrema variabilità clinica, ma le principali caratteristiche sono rappresentate dalla presenza di brachicefalia e acrocefalia e sinostosi soprattutto delle suture coronali e, in alcuni casi, di quelle sagittali, ipertelorismo, ipoplasia della porzione media del volto (ponte nasale depresso e facies piana), sindattilia parziale, pollici larghi e deviati medialmente, alluce largo. Si distinguono tre tipi clinici diversi sulla base del fenotipo riscontrato.

- tipo I: rappresenta la forma più lieve di malattia, ed è associato

solamente ad anomalie facciali e della forma del cranio, spesso si osserva un leggero aumento delle dimensioni del pollice e dita grandi. Non vi è ritardo mentale.

- tipo II: è la forma più severa che si associa alla presenza di cranio a trifoglio, proptosi (sporgenza dei globi oculari) severa, ipoplasia della porzione media del volto, contratture a livello di gomiti e ginocchia e ritardo mentale. La prognosi per i bambini affetti dalla sindrome di Pfeiffer di tipo II è severa: molti bambini muoiono dopo la nascita a causa di problemi polmonari e cerebrali.
- tipo III: la forma intermedia di malattia, è simile al tipo II, ma non presenta il cranio a trifoglio, piuttosto una turri-brachicefalia. Gli affetti dalla sindrome di tipo III tendono ad avere un ritardo mentale lieve-moderato, ma presentano una prognosi leggermente migliore dagli affetti dal tipo II.

I tipi II e III tendono ad avere un rischio maggiore di problemi di sviluppo neurologico; occasionalmente sono presenti atresia delle coane, vertebre fuse, anomalie tracheali e ventricolomegalia. Nella Sindrome di Pfeiffer si trovano mutazioni a carico del gene *FGFR2*, in particolare alcune mutazioni più frequenti (Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys342Arg e Ser351Cys) comportano forme cliniche più gravi.

SINDROME DI CROUZON

La sindrome di Crouzon (MIM 123500) è caratterizzata da craniosinostosi e ipoplasia facciale; si presenta con una prevalenza stimata fra 1/50.000 e 1/60.000. Anche se la sinostosi bicoronale è la più frequente, si può avere un progressivo coinvolgimento di tutte le suture craniche, che comporta un graduale peggioramento di solito intorno al primo-secondo anno di vita. La dismorfologia facciale è caratterizzata da ipoplasia del terzo medio della faccia con ipertelorismo, orbite poco profonde e conseguente proptosi, ipoplasia mascellare e prognatismo mandibolare. Due terzi dei pazienti affetti dalla malattia di Crouzon presentano ipertensione endocranica, che può portare a cecità: per tale motivo è fondamentale considerare l'opportunità di un precoce intervento chirurgico.

Nel 60% dei pazienti esaminati sono state identificate mutazioni nel gene *FGFR2*. Le mutazioni che si riscontrano in questo gene nei pazienti con sindrome di Crouzon, spesso sono sovrapponibili a quelle dei bambini con sindrome di Pfeiffer. La maggioranza di queste (94%) interessa il terzo dominio Ig-like extracellulare, codificato dagli esoni IIIa e IIIc, e comporta la formazione di legami covalenti fra i monomeri del recettore che ne determinano un'attivazione costitutiva.

È stata descritta una variante della malattia di Crouzon associata a acanthosis nigricans, ma in questa forma il gene interessato è *FGFR3*, come verrà spiegato più avanti.

SINDROME DI JACKSON-WEISS

La sindrome di Jackson-Weiss (MIM 123150) è caratterizzata da craniosinostosi, ipoplasia mediofacciale e anomalie a carico dei piedi. La craniosinostosi può essere determinata dalla chiusura precoce di ogni sutura cranica. Le anomalie a carico dei piedi riguardano soprattutto l'alluce che si presenta breve, ampio e deviato medialmente. Si possono associare fusioni delle ossa tarsali e/o metatarsali.

Fu descritta per la prima volta in 138 individui appartenenti alla stessa famiglia Amish nella quale fu possibile notare un'ampia eterogeneità fenotipica e, in alcuni soggetti, la sovrapposizione clinica con altre sindromi con craniosinostosi e sindattilia. Alcuni presentavano, invece, solo anomalie ossee, evidenziabili con radiografia a livello dei piedi e sindattilia cutanea del secondo e terzo dito dei piedi. In questa prima famiglia descritta, fu evidenziata la mutazione Ala344Gly del gene *FGFR2*, già rilevata in pazienti affetti da sindrome di Crouzon. La caratterizzazione fenotipica e genotipica di questa famiglia ha suggerito che le sindromi di Crouzon, Jackson-Weiss e Pfeiffer siano condizioni alleliche che rappresentano un continuum caratterizzato da una diversa espressività clinica. In altri soggetti con sindrome di Jackson-Weiss sono state identificate anche altre mutazioni del gene *FGFR2*. Infine, in un soggetto affetto è stata rilevata la mutazione Pro252Arg del gene *FGFR1*, già descritta nella sindrome di Pfeiffer.

SINDROME DI BEARE-STEVENSON

La sindrome di Beare-Stevenson (MIM 123790) è una condizione molto rara che presenta craniosinostosi, alterazioni cutanee, anomalie ano-genitali e moncone ombelicale prominente. La cute è caratterizzata da un aspetto "ondulato" e corrugato per la presenza di pieghe e solchi (*cutis gyrata*), a livello del cuoio capelluto, della fronte, del viso, del collo, del tronco e del palmo delle mani e dei piedi. Alcuni soggetti hanno anche acanthosis nigricans e appendici cutanee. Nei casi riportati è presente cranio a trifoglio in alcuni soggetti, e disostosi craniofacciale in altri. In due soggetti sono state identificate mutazioni del gene *FGFR2*, a livello del dominio iuxta- e transmembrana. Infine, in un soggetto con craniosinostosi ed iperplasia epidermica, con fenotipo Beare-Stevenson-simile, è riportata la mutazione P250R del gene *FGFR3*.

RECETTORE PER IL FATTORE DI CRESCITA DEI FIBROBLASTI DI TIPO 3 (*FGFR3*)

La proteina codificata dal gene *FGFR3* ha una struttura a domini molto simile a quella della proteina *FGFR2*. Anche se le mutazioni in questo gene sono comunemente associate a displasie scheletriche (ipocondroplasia, acondroplasia e displasia tanatofora), due specifi-

che alterazioni causano forme sindromiche diverse di craniosinostosi: la sindrome di Muenke e la sindrome di Crouzon associata a acanthosis nigricans.

SINDROME DI MUENKE

La sindrome di Muenke (MIM 602849) è estremamente variabile dal punto di vista fenotipico e può esistere una sovrapposizione fenotipica con le sindromi di Pfeiffer, Jackson-Weiss e Saethre-Chotzen. È contraddistinta dalla chiusura prematura della sutura coronale che può essere monolaterale o bilaterale. Quando è bilaterale, comporta brachicefalia per la riduzione del diametro antero-posteriore del cranio e spesso si associa a ridotta profondità delle orbite e ipoplasia della mascella. La chiusura monolaterale delle suture coronali determina, invece, plagiocefalia. Lo sviluppo mentale è normale. Le anomalie degli arti sono presenti in maniera variabile e possono anche essere lievi (brachidattilia) o addirittura non presenti. Anche se non è sempre rilevabile, la fusione di ossa in sede carpo-tarsale è diagnostica, quando presente. Nel 20% circa dei pazienti si riscontra un'ipoacusia che richiede l'ausilio di apparecchi acustici.

La mutazione Pro250Arg nel gene *FGFR3*, che causa un'attivazione costitutiva del recettore, è caratteristica di sindrome di Muenke e la sua presenza ne permette la diagnosi anche quando il quadro fenotipico risulta estremamente sfumato. Si nota, infatti, che non meno del 20% dei portatori della mutazione Pro250Arg non presentano segni clinici di craniosinostosi. Tale mutazione si riscontra più comunemente nei casi di sinostosi coronale bilaterale.

Dal momento che la chiusura prematura della sutura coronale colpisce circa 1/15.000 nati e nella maggior parte dei casi non vi sono segni radiologici a carico delle mani e dei piedi, può essere ragionevole ricercare la mutazione Pro250Arg nel gene *FGFR3* in tutti i pazienti con sinostosi coronale. Nei casi con storia familiare negativa la Pro250Arg si riscontra in circa il 17% dei pazienti testati, mentre tale percentuale sale al 75% nelle forme familiari.

SINDROME DI CROUZON ASSOCIATA A ACANTHOSIS NIGRICANS

La variante di malattia di Crouzon (MIM 612247) associata all'acanthosis nigricans è invece causata da un'altra mutazione specifica del gene *FGFR3*, la sostituzione Ala391Glu, che si rileva nel 5% dei pazienti con sindrome di Crouzon.

Dal momento che l'acanthosis nigricans, disordine della pelle caratterizzato da iperpigmentazione ed ipertrofia dello strato corneo della cute, si può sviluppare durante l'infanzia e non presentarsi nel periodo neonatale, è buona regola ricercare la mutazione Ala391Glu nel gene *FGFR3* nei casi sospetti per sindrome di Crouzon risultati negativi per mutazioni nel gene *FGFR2*.

ALTRI GENI

TWIST HOMOLOG 1 (*TWIST1*) E SINDROME DI SAETHRE-CHOTZEN

Il gene *TWIST1* codifica per un fattore di trascrizione appartenente ad una famiglia di proteine con una regione basica costituita da due eliche intervallate da un loop (Basic helix-loop-helix o bHLH). Questo determina fisiologicamente un ruolo inibitorio sul differenziamento delle cellule staminali del mesoderma da cui originano il muscolo e la cartilagine. In particolare, sembra avere un ruolo essenziale nel mantenimento della linea di confine tra cresta neurale e mesoderma cefalico, permettendo un corretto sviluppo della sutura coronale.

Mutazioni in eterozigosi in questo gene si riscontrano nella sindrome di Saethre-Chotzen (MIM 101400) che è caratterizzata da sinostosi coronale uni o bilaterale. Le anomalie delle estremità sono estremamente variabili e solo occasionalmente diagnostiche (sindattilia cutanea II e III dito, brachidattilia, primo dito largo e deviato lateralmente).

In casi rari, possono essere presenti anomalie cardiache, lieve ritardo psicomotorio, palatoschisi, bassa statura, sinostosi radio-ulnare. In questi pazienti, nel gene *TWIST1* si identificano mutazioni di varia natura (puntiformi e delezioni dell'intero gene) che determinano tutte un'aploinsufficienza del gene stesso e sono localizzate per la maggior parte nel motivo bHLH, fondamentale per il legame al DNA e la dimerizzazione. Quando si ha la completa delezione del gene, è più frequente il riscontro di un ritardo di apprendimento.

EFRINA B1 (*EFNB1*) E SINDROME CRANIOFRONTONASALE

Il gene *EFNB1* è localizzato sul cromosoma X e codifica una proteina di membrana di tipo I che possiede un ligando per il recettore tirosinchinasico; essa sembra svolgere un ruolo nell'adesione cellulare e nello sviluppo e nel mantenimento del sistema nervoso ed è coinvolta nel riconoscimento cellulare mediato dall'espressione di molecole simili. In altre parole le cellule che esprimono le stesse molecole si raggruppano e si selezionano.

Nelle femmine l'inattivazione casuale dell'X fa sì che si formino gruppi diversi composti da cellule che esprimono efrina-B1 e altri in cui le cellule ne sono prive. Questo aumenta la separazione delle cellule, creando un'interferenza cellulare per la presenza di linee di confine anomale (soprattutto a livello degli arti e della sutura coronale). Nei maschi questo non accade, forse perché la ridondanza di differenti membri della famiglia delle efrine, mitiga la completa mancanza di efrina-B1.

La sindrome Craniofrontonasale (MIM 304110) è causata da mutazioni che provocano una perdita della funzione dell'efrina-B1. Per le considerazioni fatte sopra, tale condizione si manifesta in maniera molto più grave nelle femmine eterozigoti rispetto ai maschi. Le

femmine presentano craniostenosi coronale uni o bilaterale, punta del naso bifida, ipertelorismo, caratteristiche fenditure longitudinali delle unghie. Meno frequentemente, si riscontra agenesia del corpo calloso, capezzoli asimmetrici, spalle cadenti e alluci larghi (Fig.4).

FGFR1: in meno del 10% dei casi con la forma di S. di Pfeiffer di tipo I si evidenzia una specifica mutazione in questo gene che comporta la sostituzione Pro252Arg nella proteina codificata. Questa stessa mutazione è stata identificata in un soggetto con diagnosi clinica di sindrome di Jackson-Weiss, come già descritto nei paragrafi precedenti.

MSX2: una mutazione in eterozigosi di tale gene è stata identificata in una sola famiglia di 3 generazioni che comprendeva 19 persone con craniosinostosi. Questa condizione, denominata craniosinostosi tipo Boston (MIM 604757), presenta penetranza elevata e espressione variabile. Il fenotipo della craniosinostosi consiste nella recessione fronto-orbitale o in bozze frontali o turri-brachicefalia o cranio a trifoglio. Le caratteristiche associate comprendono anche grave cefalea, elevata frequenza di problemi visivi e il riscontro di primi metatarsi corti.

Recentemente una duplicazione genomica coinvolgente il gene *MSX2* è stata riportata in un soggetto con craniostenosi.

CRANIOSINOSTOSI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA

La maggior parte delle craniosinostosi sindromiche ha una trasmissione autosomica dominante. Sono state descritte anche sindromi a trasmissione recessiva, come la sindrome di Antley-Bixler (MIM 201750), la sindrome di Carpenter (MIM 201000) e la sindrome di Baller-Gerold (MIM 218600).

La prima sindrome è caratterizzata da sinostosi radio-ulnare, disturbo dello sviluppo sessuale, malformazioni cardiache, da craniosinostosi complessa a carico delle suture coronali e lambdoidee. Questa forma è causata da mutazioni bialleliche del gene *POR*, che codifica per l'enzima citocromo P450 reduttasi.

La seconda è una sindrome che presenta craniosinostosi in associazione con polidattilia preassiale dei piedi e brachi-sindattilia a livello delle mani; essa è determinata da mutazioni del gene *RAB23*, membro della famiglia degli oncogeni RAS.

Infine, la sindrome di Baller-Gerold presenta craniosinostosi complessa con aplasia del segmento radiale. In due famiglie sono state identificate mutazioni bialleliche del gene *RECQL4*, coinvolto nella sindrome di Rothmund-Thomson.

CRANIOSINOSTOSI ASSOCIATE AD ANOMALIE CROMOSOMICHE

Nel corso degli anni, una serie innumerevole di anomalie dei cromosomi sono state associate a craniostenosi, spesso in casi singoli.

Alcune di queste associazioni sono risultate non casuali, come la delezione della regione 7p21.1, che contiene il gene *TWIST1*. Si nota, inoltre, che la delezione delle regioni 9p22 e 11q23.3-qter si riscontra in pazienti con sinostosi metopica, pur con una variabile penetranza.

Nella sindrome da microdelezione 22q11.21, le craniostenosi si riscontrano con una bassa frequenza.

Dai dati di letteratura emerge un'estrema variabilità di associazione tra anomalie submicroscopiche dei cromosomi e sindromi con craniostenosi, che varia tra il 6,7% e il 28%.

Allo stato delle conoscenze attuali, non è possibile avanzare delle correlazioni genotipo-fenotipo. L'unico dato da tenere in considerazione è legato al fatto che quando le craniostenosi si associano ad anomalie cromosomiche, esse presentano un andamento meno aggressivo rispetto alle forme legate a mutazioni in geni specifici e richiedono una percentuale inferiore di nuovi interventi chirurgici (17%).

CRANIOSINOSTOSI NON SINDROMICHE

Le craniosinostosi non sindromiche sono più frequenti di quelle sindromiche; esse sono state descritte in diverse famiglie con espressività variabile ed ereditarietà autosomica dominante. Sono caratterizzate da variabilità intra- ed inter-familiare sia nel tipo che nel numero di suture coinvolte. La sinostosi sagittale isolata è la forma più comune con un'incidenza alla nascita di 1 su 5000 e colpisce più frequentemente i maschi (rapporto maschi/femmine 3,5:1). Generalmente si presenta in forma sporadica, anche se sono riportati casi familiari a trasmissione autosomica dominante (6%) con una penetranza del 38%. La causa genetica non è nota; in un solo caso è stata descritta una mutazione del gene *TWIST1*. La sinostosi coronale bilaterale isolata (brachicefalia isolata, MIM 123100) ha un'incidenza di 1/20000 alla nascita. Il 10-14% dei casi è familiare con trasmissione autosomica dominante e penetranza incompleta (60%); è riportato un soggetto con brachicefalia isolata con mutazione del gene *TWIST1*. Per quanto riguarda la sinostosi monolaterale (plagiocefalia), sono state identificate mutazioni dei geni *FGFR2*, *FGFR3* e *TWIST1* in alcuni soggetti affetti. Attualmente si tende ad identificare la sinostosi coronale, mono- e bilaterale, determinata da mutazione del gene *FGFR3*, con la sindrome di Muenke, dal momento che la variabilità clinica è ampia e possono non presentarsi altri segni. Si rimanda pertanto al paragrafo specifico per un'ulteriore trattazione degli aspetti clinici e molecolari.

La trigoncefalia isolata (MIM 190440) ha un'incidenza stimata di 1/15000 nati; i maschi sono più colpiti rispetto alle femmine (rapporto 2:1). Le forme familiari a trasmissione autosomica dominante

sono circa il 7-8%; rari sono i casi a trasmissione autosomica recessiva. Una mutazione del gene *FGFR1* è descritta in un soggetto con trigonocefalia.

APPROCCIO DIAGNOSTICO AL PAZIENTE CON CRANIOSTENOSI

La storia familiare, l'anamnesi gravidica (assunzione di farmaci come acido valproico), l'evidenza di costrizione fetale intrauterina (gravidanze gemellari, primiparità, oligoidramnios) e un'accurata anamnesi neonatale sono fondamentali per avere indicazioni circa la causa possibile della craniostenosi. Per quanto riguarda le conseguenze funzionali di questa condizione è importante richiedere informazioni riguardanti eventuali difficoltà respiratorie, nell'alimentazione (vomito e rigurgiti), mancata chiusura palpebrale durante il sonno, e facile irritabilità. Questi possono essere segni di aumentata pressione endocranica che richiede un intervento terapeutico urgente.

L'esame obiettivo ha lo scopo di valutare la presenza di note morfologiche della facies come ipo- o ipertelorismo, esoftalmo, ipoplasia mediofaciale, asimmetria e dimensioni, posizione e forma delle orecchie. Le caratteristiche fenotipiche facciali, se riconosciute, possono fornire indicazioni sull'eventuale eziologia della condizione. Ad esempio, la combinazione di esoftalmo, regione malare appiattita e naso "a becco" sono segni di un aspetto "crouzonoide", verosimilmente associato a mutazioni del gene *FGFR2*. L'associazione di ipertelorismo e di una poco profonda incisura a livello della punta nasale suggerisce la presenza di sindrome craniofrontonasale. Inoltre, ptosi palpebrale, attaccatura bassa dei capelli sulla fronte e orecchie piccole sono presenti nella sindrome di Saethre-Chotzen.

La forma della testa deve essere valutata di fronte, posteriormente (dal dietro), dai lati e superiormente; è opportuno palpare le suture craniche per la ricerca di "creste" che possono essere la spia della presenza di suture fuse; infine è necessario misurare le dimensioni delle fontanelle e della circonferenza cranica. L'indice cefalico (rapporto tra la larghezza della testa e la lunghezza della stessa) fornisce una misura oggettiva relativa alle dimensioni della testa e può essere utilizzato nella valutazione clinica.

È fondamentale che l'esame obiettivo preveda la valutazione degli arti, con particolare attenzione alle mani e ai piedi alla ricerca di anomalie congenite tipiche di sindromi specifiche. Per esempio il rilievo di un pollice ampio e deviato associato ad un alluce grande sono caratteristici della sindrome di Pfeiffer; una sindattilia completa si riscontra nella sindrome di Apert e la presenza di un'incisura longitudinale sulle unghie è evocativa della sindrome craniofrontonasale.

Anche se non sempre semplice, è importante, inoltre, poter distinguere la plagiocefalia sinostotica da quella posizionale. Quest'ultima è una condizione comune determinata dalla deformazione del cranio durante la gravidanza e/o al momento del parto, che spesso si accentua per la posizione supina assunta dal bambino durante

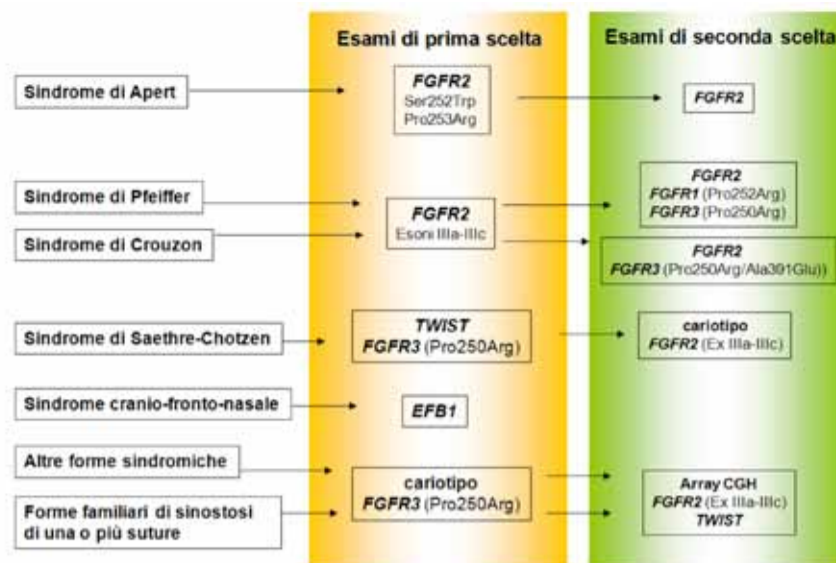
l'allattamento, prima dell'acquisizione del controllo del capo. Un aiuto fondamentale è dato dall'osservazione della testa dall'alto che permette di osservare la posizione delle orecchie e la forma del cranio. Così facendo, infatti, si apprezza che nella plagiocefalia causata da sinostosi coronale unilaterale l'orecchio dal lato che presenta la sinostosi è spostato in avanti e il cranio ha una forma romboidale con appiattimento della porzione frontale dal lato della sinostosi. Nella plagiocefalia posizionale c'è, invece, prominente la porzione anteriore, destra o sinistra e delle porzione posteriore opposta, sinistra o destra che determina una forma della testa assimilabile ad un parallelogramma.

La conferma del sospetto diagnostico di craniosinostosi deriva dall'utilizzo di indagini strumentali come la radiografia del cranio e la TAC cranica. Quest'ultima permette anche di effettuare una ricostruzione tridimensionale ed è da considerarsi la tecnica di prima scelta. La TAC permette, infatti, di identificare chiaramente la presenza di sinostosi a livello delle singole suture craniche. Non va dimenticato che la TAC cranica permette di valutare, con un unico esame, anche l'anatomia cerebrale e gli spazi liquorali. Per tutte queste considerazioni e, poiché, la radiografia del cranio è meno sensibile rispetto alla TAC nella definizione del tipo di craniosinostosi in esame, allo stato attuale si ritiene che la radiografia abbia un'utilità limitata ed al massimo possa essere richiesta nello studio di una plagiocefalia, quando la valutazione clinica non è definitiva.

CONSULENZA GENETICA

L'identificazione di una craniosinostosi richiede spesso una consulenza genetica che affronti aspetti diversi a seconda della situazione e del momento in cui essa viene svolta.

Innanzitutto è fondamentale effettuare una consulenza genetica quando in un bambino viene sospettata una craniosinostosi. In questo caso uno dei primi aspetti da affrontare è capire se questa risulta isolata o se si associa ad altre malformazioni, il che permetterebbe di orientare la diagnosi verso eventuali forme sindromiche e valutare l'opportunità di effettuare eventuali indagini genetiche. Esempio tipico è quello delle forme sindromiche associate a mutazioni dei geni *FGFR*: lo studio del gene *FGFR2* permette di identificare mutazioni tipiche quando si sospetta la sindrome di Apert (Ser252Trp e Pro253Arg) o la sindrome di Pfeiffer e Crouzon (Esoni IIIa-IIIc) (Tabella 2).



Tab. 2: Approccio clinico ad un paziente con craniosinostosi sindromica

Tabella 2: Approccio clinico ad un paziente con craniosinostosi sindromica

Anche se nella maggioranza dei casi le mutazioni nei geni *FGFR* che comportano craniosinostosi sono dovute ad eventi "de novo", alcune volte tuttavia possono venir ereditate da un genitore che presenta un'espressione fenotipica estremamente lieve. È sempre buona regola, pertanto, valutare i genitori di un probando con craniosinostosi dal punto di vista clinico, radiografico e, ovviamente, molecolare, ricercando l'alterazione genetica evidenziata nel figlio. È più comune che una mutazione venga ereditata in forme sindromiche caratterizzate da un fenotipo lieve, come la sindrome di Muenke, Crouzon, Pfeiffer e Jackson-Weiss. Quando il fenotipo clinico è grave, invece, come nei casi di sindrome di Pfeiffer di tipo 3 e Beare-Stevenson, le mutazioni sono quasi esclusivamente eventi *de novo*.

È stata notata un'associazione tra età paterna avanzata e il verificarsi di mutazioni "de novo" responsabili di sindrome di Crouzon, Apert, Pfeiffer e, più recentemente, anche nella Beare-Stevenson e nella Muenke. Si è ipotizzato che le mutazioni nei geni *FGFR* conferiscano una sorta di vantaggio selettivo alle cellule germinali in cui si verificano rispetto agli spermatozoi che non hanno mutazioni in questi geni.

Nei bambini in cui la craniosinostosi è isolata, che sono la maggioranza, l'esame molecolare può essere valutato nel caso di sinostosi coronale. Diversi studi condotti su bambini con questo tipo di craniosinostosi hanno identificato mutazioni in tre geni diversi (*FGFR3*, *FGFR2* e *TWIST1*) con una frequenza estremamente variabile da uno studio all'altro. Il gene più frequentemente coinvolto è *FGFR3*, la cui reale incidenza nelle craniosinostosi coronali isolate non è ancora nota. In base a tali considerazioni, è indicato lo studio di questi tre geni nelle forme isolate di craniosinostosi coronale sia bilaterale che unilaterale.

Quando la consulenza genetica viene richiesta da una coppia per stabilire il rischio di ricorrenza di una forma di craniosinostosi presente nella famiglia, numerose sono le considerazioni da fare. È fondamentale chiarire il tipo di parentela che esiste e se siamo di fronte ad una forma caratterizzata dal punto di vista non solo clinico, ma anche molecolare.

Se uno dei due componenti della coppia ha presentato craniostenosi (sindromica o isolata) ed è stata identificata una mutazione in un gene specifico, nella maggioranza dei casi la trasmissione è di tipo autosomico dominante (per esempio geni *FGFR* e *TWIST1*) e pertanto il rischio di trasmettere il gene alterato al figlio è da considerarsi del 50%. Pochi sono i casi a trasmissione autosomica recessiva, mentre merita attenzione la presenza di mutazione nel gene *EFNB1*, localizzato sul cromosoma X e responsabile della sindrome craniofrontonasale. Quest'ultima, infatti, si manifesta in maniera molto più grave nelle femmine eterozigoti rispetto ai maschi, come chiarito nei paragrafi precedenti.

Qualora, invece, la coppia abbia già avuto un figlio affetto, se è stata identificata una mutazione e uno dei due genitori è portatore dell'alterazione, valgono le stesse considerazioni appena fatte. Viceversa, se nessuno dei due componenti della coppia possiede l'alterazione del figlio, anche se con una probabilità molto bassa, non si può escludere la presenza di un mosaicismo germinale e alla coppia può essere offerta una diagnosi prenatale mirata ad escludere la presenza della mutazione identificata nel precedente figlio.

Durante il periodo prenatale attraverso l'ecografia fetale è possibile evidenziare anomalie della forma del cranio che possono suggerire la presenza di craniosinostosi e di eventuali forme sindromiche associate. Tuttavia solo in pochissimi casi è possibile far diagnosi di una condizione specifica e clinicamente definita, soprattutto nel caso in cui la storia familiare sia negativa per craniostenosi e sindromi associate.

Va precisato che con l'ecografia standard le linee di sutura sono evidenziate con estrema difficoltà e studi recenti hanno dimostrato che le suture aperte possono essere osservate in maniera più accurata usando l'ecografia tridimensionale piuttosto che la bidimensionale. Inoltre, un notevole aiuto nella definizione morfologica dell'anomalia evidenziata può venire dall'utilizzo della risonanza magnetica, che permette di controllare la presenza di eventuali malformazioni cerebrali (per es. agenesia del corpo calloso e presenza di idrocefalo). Nel caso poi in cui si sospetti una craniostenosi, l'ecografia deve essere mirata non solo a valutare nel dettaglio la morfologia cranica, per quanto possibile in gravidanza, ma anche ad escludere la presenza di anomalie delle dita di mani e piedi e del volto, considerando che questi difetti possono essere presenti nelle forme sindromiche, caratterizzate da un'estrema variabilità clinica.

CONCLUSIONI

Un approccio di tipo multidisciplinare che coinvolga specialisti diversi è da considerarsi oggi il più adeguato per le varie forme di craniostenosi, vista la complessità e la variabilità della patologia malformativa a carico del cranio. È opportuno sottolineare che la valutazione genetica clinica e l'eventuale definizione genetico-mo-

lecolare di una craniosinostosi è parte integrante di questo percorso, dato che può fornire informazioni non solo sul rischio di ricorrenza per la famiglia, ma anche sulla prognosi del paziente.

Sebbene la base molecolare delle forme più comuni di craniosinostosi sia stata definita, è possibile affermare che un'eziologia monogenica sia ancora da identificare nel 10-15% degli individui affetti da craniosinostosi. Infine, anche se la terapia chirurgica è e sarà il trattamento di elezione delle craniostenosi, l'identificazione di nuovi pathways molecolari attivati a livello delle suture craniche potranno aprire, in un futuro prossimo, la strada all'uso di terapie mediche adiuvanti, che possano per esempio ridurre il ricorso a reinterventi chirurgici in questi bambini.

Bibliografia

01. Benacerraf BR, Spiro R, Mitchell AG (2000). Using three-dimensional ultrasound to detect craniosynostosis in a fetus with Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 391-394.
02. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA (2008). A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *Am J Med Genet A* 146: 984-991.
03. Castriota-Scanderberg A, Dallapiccola B (2005). *Abnormal Skeletal Phenotypes*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
04. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AO, Jabs EW (2000). Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* 66: 768-777.
05. Goriely A, McVean GA, Rojmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AO (2003). Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science* 301: 643-646.
06. Itoh S, Nojima M, Yoshida K (2006). Usefulness of magnetic resonance imaging for accurate diagnosis of Pfeiffer syndrome type II in utero. *Fetal Diagn Ther* 21: 168-171.
07. Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, Mao JI, Charnas LR, Jackson CE, Jaye M (1994). Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet* 8: 275-279.
08. Jackson CE, Weiss L, Reynolds WA, Forman TF, Peterson JA (1976). Craniosynostosis, midfacial hypoplasia and foot abnormalities: an autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. *J Pediatr* 88: 963-968.
09. Jehee FS, Johnson D, Alonso LG, Cavalcanti DP, de Sá Moreira E, Alberto FL, Kok F, Kim C, Wall SA, Jabs EW, Boyadjiev SA, Wilkie AO, Passos-Bueno MR (2005). Molecular screening for microdeletions at 9p22-p24 and 11q23-q24 in a large cohort of patients with trigonocephaly. *Clin Genet* 67: 503-510.
10. Johnson D, Wilkie AO (2011). Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 19 Jan: 1-8 [Epub ahead of print].
11. Kariminejad A, Kariminejad R, Tzschach A, Ullmann R, Ahmed A, Asghari-Roodsari A, Salehpour S, Afroozan F, Ropers HH, Kariminejad MH (2009). Craniosynostosis in a patient with 2q37.3 deletion 5q34 duplication: association of extra copy of MSX2 with craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 149: 1544-1549.
12. Kress W, Petersen B, Collmann H, Grimm T (2000). An unusual FGFR1 mutation (fibroblast growth factor receptor 1 mutation) in a girl with non-syndromic trigonocephaly. *Cytogenet Cell Genet* 91: 138-140.
13. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D (1995). Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 55: 500-504.
14. Lajeunie E., Le Merrer M., Bonaiti-Pellie C., Marchac D., Renier D., (1996). Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Genet* 62: 282-285.
15. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Amiel J, Simon I, Aubry MC, Lemerrier M, Delezoide AL, Gigarel N, Dommergues M, Dumez Y (2001). Prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome: a sequential diagnostic approach combining three-dimensional computed tomography and molecular biology. *Fetal Diagn Ther* 16: 10-12.
16. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson C, Mulliken JB, Kimonis VE (2006). Apert syndrome: what prenatal radiographic findings should prompt its consideration? *Prenat Diagn* 26: 966-972.
17. Rannan-Eliya SV, Taylor IB, De Heer IM, Van Den Ouweland AM, Wall SA, Wilkie AO (2004). Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. *Hum Genet* 115: 200-207.
18. Rice DP (2008). *Craniofacial Sutures. Development, Disease and Treatment*. Karger.
19. Roscioli T, Flanagan S, Kumar P, Masel J, Gattas M, Hyland VJ, Glass IA (2000). Clinical findings in a patient with FGFR1 P252R mutation and comparison with the literature. *Am J Med Genet* 93: 22-28.
20. Roscioli T, Flanagan S, Mortimore RJ, Kumar P, Weedon D, Masel J, Lewandowski R, Hyland V, Glass IA (2001). Premature calvarial synostosis and epidermal hyperplasia (Beare-Stevenson syndrome-like anomalies) resulting from a P250R missense mutation in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 3. *Am J Med Genet* 101: 187-194.
21. Seto ML, Hing AV, Chang J, Hu M, Kapp-Simon KA, Patel PK, Burton BK, Kane AA, Smyth MD, Hopper R, Ellenbogen RG, Stevenson K, Speltz ML, Cunningham ML (2007). Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. *Am J Med Genet A* 143: 678-686.
22. Sperber GH (2001). *Craniofacial Development*. BC Decker Inc Hamilton, London.
23. Wilkie AOM (1997). *Craniosynostosis: genes and mechanisms*. *Hum Mol Genet* 6: 1647-1656.

Siti Internet:

Genetests. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>.

Orphanet. <http://www.orpha.net>.

LE CRANIOSTENOSI

INQUADRAMENTO, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

L. Genitori, M. Scagnet, F. Giordano, F. Mussa, R. Mura,
B. Spacca, L. Sardo, P.A. Donati.

Divisione di Neurochirurgia,
Ospedale pediatrico "Anna Meyer", Firenze.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

La craniostenosi o craniosinostosi si caratterizza per una fusione o ossificazione prematura di una o più suture craniche, seguita da una crescita compensatoria che interessa le suture non coinvolte nel processo patologico¹. A questo proposito va ricordato che i tempi di chiusura delle suture craniche sono differenti a seconda della sutura considerata: metopica 3 anni, coronale 12-24 mesi, sagittale 24 mesi, lambdoidea 2 anni, fontanella lambdoidea 2 mesi, fontanella bregmatica 6-18 mesi. La vera craniostenosi deve essere distinta dalle anomalie craniche legate al malposizionamento in utero o dovute ad un decubito preferenziale nella vita neonatale (plagiocefalia posizionale)⁰²⁻⁰³.

Le craniostenosi possono essere divise in due grandi gruppi: primarie e secondarie (o pseudocraniostenosi). Le primarie a loro volta si possono distinguere in non sindromiche (semplici e complesse) e sindromiche (Crouzon, Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, etc). Le secondarie possono essere determinate da disordini metabolici (rachitismo, ipertiroidismo, sindrome di Morquio e sindrome di Hurler), disordini ematologici (policitemia vera, talassemia), iatrogene (iperdrenaggio da shunt liquorale), malattie neurologiche (idrocefalo, ischemie cerebrali), malattie endocrine, metaboliche (osteomalacia, ipotiroidismo) e forme secondarie a uso di farmaci in gravidanza (acido retinoico, difenilidantoina)⁴. Le craniosinostosi possono essere classificate in base a tre parametri essenziali, valutabili con semplice esame obiettivo: 1) tipo e numero di suture coinvolte, 2) morfologia cranica, 3) crescita compensatoria.

A) craniostenosi semplici:

NOME	SUTURA	MORFOLOGIA	CRESCITA COMPENSATRICE
Scafocefalia	sagittale	dolico cefalia Cresta sagittale palpabile	frontale ed occipitale
Trigonocefalia	metopica	cresta metopica ipoplasia frontale ipotelorismo	temporale bilaterale
Plagiocefalia posteriore	lambdoidea	appiattimento occipitale	occipitale controlaterale

B) craniostenosi complesse:

NOME	SUTURA	MORFOLOGIA	CRESCITA COMPENSATRICE
Oxicefalia	multiple (coronale+sagitt. e/o lambdoidea)	riduzione volume cranico angolo naso frontale ottuso, ipoplasia frontale	regione bregmatica
Brachicefalia	multiple (coronale bilaterale + sfenofrontali)	ipoplasia orbitaria bilaterale, diminuzione del diametro sagittale	regione temporale
plagiocefalia anteriore	multiple (coronale unilaterale + sfenozigomatica)	appiattimento frontale unilaterale distopia orbitaria unilaterale, asimmetria facciale	frontale controlaterale temporale omolaterale

C) craniostenosi sindromiche:

NOME	SUTURA	MORFOLOGIA	CRESCITA COMPENSATRICE
S di Crouzon	multiple	exorbitismo, orbite corte, retrusione facciale, riduzione del diametro sagittale	regione bregmatica regione temporale
S. di Apert	multiple	diminuzione del diametro sagittale, retrusione facciale, anomalie palatali, sindattilia mani e piedi	regione bregmatica regione temporale
S. di Saethre Chotzen	multiple	asimmetrie craniofacciali, ipoplasia mascellare, ptosi, anomalie delle orecchie, Sindattilia.	

Si possono inoltre osservare delle forme particolari come il *cranio a trifoglio* dove la sinostosi colpisce tutte le suture craniche salvo la sutura squamosa temporo parietale che provoca l'aspetto trilobato tipico di questa deformazione.

Altra forma particolare è la *displasia craniotelencefalica di Cohen* dove si assiste ad una vera ernia cerebrale attraverso la regione bregmatica su di un cranio completamente stenotico.

Accanto a queste forme rare si possono osservare anche delle craniostenosi inclassificabili dove la combinazione di elementi stenotici e malformativi stabilisce dei morfotipi totalmente particolari.

Le statistiche più recenti riportano una frequenza di circa 0.4 /1000 (Genitori e coll.).

La diagnosi delle craniostenosi primarie non sindromiche si basa sulla caratteristica forma del cranio che è generalmente già presente alla nascita, ma diventa sempre più evidente con il passare del tempo⁵.

La diagnosi è prevalentemente clinica. Quest'ultima può comunque essere integrata, in casi particolari, con esami radiologici (RX del cranio, TC, TC-3D, RMN)⁰⁶.

Da un punto di vista chirurgico bisogna distinguere fra una deformazione che interessa semplicemente la volta cranica (es: scafocefalia) e le più complesse alterazioni morfologiche che coinvolgono la volta e la base del cranio (es: brachicefalia). Le complesse interrelazioni che governano la crescita del cranio e della faccia attraverso l'intermediazione delle strutture della base spiegano come questa distinzione sia indispensabile per l'approccio chirurgico.

La presenza di una asimmetria cranio facciale, come ad esempio nella plagiocefalia anteriore, rende la pianificazione chirurgica particolarmente complessa. La decisione e la strategia chirurgica sono, inoltre, condizionate dalla presenza di malformazioni cerebrali.

SCAFOCEFALIA

La scafocefalia è determinata dalla fusione prematura delle due ossa parietali ed è la forma di craniosinostosi non sindromica più comune⁰⁷.

Il rapporto maschio:femmina è di 4:1.

La fusione può essere parziale o completa. In alcune tipologie si può avere una prematura fusione anteriore della sutura sagittale con la formazione di protuberanze frontali; in altre scafocefalie la fusione può interessare inizialmente la porzione posteriore con la formazione di bozze occipitali. In entrambi i casi si evidenzia un restringimento bitemporale e/o biparietale e la formazione della "cresta sagittale" (fig. 1). Inoltre, la fontanella anteriore è spesso chiusa⁰⁸.

Virchow⁰⁹ osservò che la crescita del cranio nelle craniosinostosi avveniva in direzione parallela alla sutura interessata; con il restringimento nella crescita perpendicolare alla sutura malata, la volta cranica necessariamente aumenta in lunghezza parallelamente alla sutura sagittale, portando ad un allungamento del cranio.

Nella scafocefalia non si evidenziano anomalie della base cranica, delle orbite o facciali.

TRIGONOCEFALIA

La craniosinostosi tipo trigonocefalia è caratterizzata da una chiusura precoce della sutura metopica (generalmente si chiude al terzo anno di vita e nel cranio di un adulto non è più identificabile) associata a varie alterazioni di orbite e basicranio anteriore.

A seconda della combinazione di questi elementi la trigonocefalia è classificata in 3 tipi¹⁰ (fig. 2): **1)** sinostosi metopica con cresta frontale; **2)** cresta metopica associata e ipoplasia frontale con espansione compensatoria di squama temporale e parietale (aumento della distanza nasion-clinoide; riduzione dell'angolo nasion-pterion e della distanza bipterionale; aumento dell'angolo clinoide-pterion);

ispessimento e sollevamento delle pareti mediali delle orbite con inclinazione infero-laterale del tetto orbitario, ipoplasia del bordo orbitario con aspetto caratteristico a "orsetto"; retroposizione dello zigomo; **3)** le caratteristiche del tipo 2 unite a complesse alterazioni della fossa anteriore: ipoplasia etmoidale (chiusura della sutura fronto-etmoidale e sfeno-etmoidale), con affossamento della lamina papiracea e conseguente ipotelorismo (aumento della distanza intercantale esterna e riduzione di quella interna).

L'indicazione chirurgica al rimodellamento bilaterale per scopi estetici e funzionali riguarda la trigonocefalia tipo II e III.

PLAGIOCEFALIA ANTERIORE

La plagiocefalia anteriore è determinata dalla prematura fusione della sutura coronale (presente tra l'osso frontale e quello parietale).

Altre suture coinvolte possono essere: sfeno-frontale, sfeno-etmoidale, sfeno-zigomatica, fronto-zigomatiche, fronto-sfenoidali e fronto-etmoidali.

Rappresenta il 20-30% di tutti i casi di craniosinostosi. Non è stata individuata una predominanza di genere ed una o l'altra suture coronali possono essere ugualmente interessate. Diversamente dalla scafocefalia, non tutti i bambini affetti da plagiocefalia anteriore hanno un normale sviluppo psicomotorio, come si è constatato nei bambini con alterazione dei geni FGFR3 e TWIST¹².

La sinostosi della sutura coronale porta generalmente ad una malformazione cranio-facciale piuttosto che ad una malformazione esclusiva della volta cranica, ciò è determinato da un complesso sistema di sincondrosi tra la base cranica e la volta conosciuto come *coronal ring* che include le suture coronali, sfeno-frontale, sfeno-etmoidale, sfeno-zigomatica, fronto-zigomatiche, fronto-sfenoidali e fronto-etmoidali¹³.

Il fenotipo è caratterizzato da un appiattimento della fronte e della regione parietale omolateralmente alla sutura coinvolta (fig. 4), una crescita compensatoria frontale controlaterale (bozza frontale) ed un bulging temporale omolaterale (visti dall'alto la forma della testa ricorda un rombo), deviazione della radice del naso verso il lato della sutura malata, mentre il setto appare deviato verso la parte controlaterale; spostamento anteriore dell'orecchio omolaterale¹⁴. Il sopracciglio omolaterale appare sopraelevato, può essere presente retrazione del margine orbitario superiore con aumento del diametro verticale dell'orbita (deformità di arlecchino) determinato da uno spostamento antero-superiormente della grande ala sferoidale; la gravità della malformazione dell'orbita varia nei diversi pazienti ed è responsabile delle alterazioni che si possono avere nella posizione e nei movimenti del globo oculare. Nei casi intermedi, l'asse inter-orbitario si mantiene orizzontale, questa linea è deviata verso il basso nel lato malato nei bambini affetti da plagiocefalia anteriore; come risultato si ha un abbassamento del globo oculare dal lato affetto¹⁴ (Fig. 5). La dislo-

cazione supero-laterale dell'orbita causa una asimmetria nell'attività del muscolo obliquo superiore comportando uno strabismo verticale¹¹. Questo può essere facilmente evidenziabile in alcuni pazienti, mentre in altri può evidenziarsi solo durante manovre semeiologiche.

Si può inoltre osservare una orizzontalizzazione della rocca petrosa, un restringimento della fossa cranica anteriore omolaterale, un restringimento dell'angolo sfeno-petroso ipsilaterale, una riduzione delle dimensioni medio-laterali dell'orbita omolaterale, una riduzione dell'altezza dell'orbita controlaterale determinata da un abbassamento della cornice orbitaria a sua volta causato dal bossing controlaterale compensatorio¹³⁻¹⁵. La mandibola e la mascella omolaterali potrebbero essere più corte secondariamente alle anomalie della base cranica. È possibile avere una malocclusione tra arcata dentaria superiore ed inferiore¹⁵. Lo zigomo controlaterale alla sutura malata presenta una maggiore protrusione anteriore.

Nei bambini affetti da plagiocefalia anteriore non è raro evidenziare una inclinazione della testa dalla parte opposta rispetto alla sutura malata, questa condizione deve essere posta in diagnosi differenziale con il torcicollo,¹⁶⁻¹⁷ miogeno e/o oculare. In questi bambini l'inserzione asimmetrica del muscolo sternocleidomastoideo può comportare una malformazione della giunzione cranio-cervicale con uno sviluppo asimmetrico dei condili occipitali (ipoplasici dal lato della sutura malata). Questa ipoplasia è successivamente compensata da uno sovrasviluppo della massa laterale dell'atlante. Come risultato, la rotazione della testa sulla prima vertebra cervicale si effettua su un piano obliquo anziché orizzontale, con una conseguente inclinazione del capo¹⁷.

Riassumendo possiamo identificare 3 tipi di plagiocefalia anteriore²⁰:

Tipo I: appiattimento frontale unilaterale e sopracciglio sopraelevato. Non si evidenzia deviazione della piramide nasale, le orecchie sono simmetriche, la piramide petrosa mantiene il suo normale orientamento e posizione.

Tipo II: appiattimento frontale unilaterale, ipoplasia orbitaria, deviazione della piramide nasale verso il lato controlaterale, l'orecchio può essere mantenuto nella sua posizione normale o presentare un'asimmetria assumendo una posizione più anteriore omolateralmente alla sutura malata. In alcuni pazienti, in seguito alla dislocazione della rocca petrosa, si può identificare una riduzione del volume della fossa cranica anteriore.

Tipo III: maggior grado di asimmetria facciale, asimmetria delle orecchie ed inclinazione della testa.

Infine, nella diagnosi di una sinostosi coronale monolaterale bisogna essere in grado di escludere la plagiocefalia anteriore posizionale dove la fronte, l'eminanza malare, l'arcata sovraorbitaria e la mandibola sono appiattiti controlateralmente rispetto all'appiattimento occipitale. L'orecchio omolaterale all'appiattimento frontale è posizionato infero-posteriormente. Inoltre, non si riscontrano malformazioni della fossa cranica anteriore.

BRACHICEFALIA

La brachicefalia è una sinostosi coronale bilaterale che può riscontrarsi in una forma isolata o facente parte di una sindrome. Le suture coinvolte sono: coronali bilaterali, fronto-zigomatiche, fronto-sfenoidali e fronto-etmoidali sempre bilateralmente.

Il bambino ha una "testa corta" secondaria ad una riduzione del diametro antero-posteriore a cui si contrappone una crescita supero-inferiore e medio-laterale. Il vertice si presenta interiorizzato, deformità di arlecchino dell'orbita, ossa frontali e globi oculari prominenti, la fossa cranica anteriore è più corta in senso antero-posteriore. Si può riscontrare teleorbitismo e/o una diminuzione dell'angolo naso frontale (fig. 6).

PLAGIOCEFALIA POSTERIORE

La plagiocefalia posteriore si presenta in circa il 2-3% di tutte le craniostenosi ed è determinata dalla fusione precoce di una delle due suture lambdoidee; quando sono interessate entrambe le suture lambdoidee si parla di *pachicefalia*.

Il fenotipo di questi bambini è caratterizzato da appiattimento occipito-parietale unilaterale e bossing occipitale controlaterale; l'orecchio omolaterale è posizionato postero-inferiormente. La testa assume una forma trapezoidale nella visione dall'alto, questa fondamentale caratteristica permette di porla in diagnosi differenziale con la plagiocefalia posizionale.

Alcuni bambini possono essere affetti da una scoliosi cranica. Se c'è un interessamento della base cranica, può esserci un'asimmetria dell'anello petroso che interessa l'articolazione temporo-mandibolare con conseguente asimmetria dell'articolazione stessa.

Spesso l'asterion è coinvolto nella sclerosi²¹. Questo è un particolare fondamentale da riconoscere allo studio TC-3D, poiché in questo caso l'asterion deve essere incorporato nella craniectomia al fine di avere un risultato chirurgico soddisfacente (fig. 7).

OXICEFALIA

La oxicefalia è uno specifico gruppo di pansinostosi simmetriche con un interessamento di più suture in cui la coronale e la sagittale sono fuse prematuramente (nei casi più gravi vengono interessate anche le lambdoidee).

Nel 1926 Greig²² propose la seguente classificazione:

- **Tipo I:** oxicefalia vera, corrisponde ad una forma congenita associata nella maggior parte dei casi ad anomalie degli arti.
- **Tipo II:** oxicefalia tardiva, in cui i processi di sinostosi appaiono tardivamente durante l'infanzia senza altre anomalie associate.
- **Tipo III:** oxicefalia falsa, presenta un morfotipo del cranio alterato senza segni clinici.

Da un punto di vista nosologico è importante differenziare i pattern di crescita correlati all'oxicefalia da quelli che coinvolgono lo sviluppo delle coronali senza interessamento della sagittale o delle lambdoidee.

Determinare con esattezza l'incidenza di questa patologia è stato sempre complesso a causa della confusione nella terminologia che si è sviluppata attorno all'oxicefalia.

In letteratura l'incidenza di questa malattia varia da un 8% riportata da Anderson²³ e coll (1965) ad un 82% riportata da Bou-Salah²⁴ e coll. (1984), per cercare di dare una spiegazione a questa enorme discrepanza sono stati presi in considerazione prevalentemente i fattori razziali, così che l'incidenza si presenta bassa nel nord America (6-13%), mentre è maggiore nell'area mediterranea (52-82%).

L'età della diagnosi di oxicefalia è solitamente più tardiva rispetto a quella delle altre craniostenosi, ciò può essere spiegato sia dal fatto che raramente è presente alla nascita, sia dalla crescita relativamente armoniosa del cranio²⁵.

La forma del cranio nel bambino affetto da oxicefalia dipende dalla sequenza di fusione delle suture interessate.

Comunemente è presente una fronte ridotta sul piano sagittale ed aumentata su quello coronale, formando una tipica protrusione nella regione bregmatica (fig.8).

Nei casi in cui vengono coinvolte più suture, in particolar modo quando è coinvolta la lambdoidea, posso essere evidenziati 3 fenotipi²⁶:

- *Turricefalia*: protrusione della regione bregmatica.
- *Oxicefalia vera*: calvarium ovoidale e riduzione dell'angolo naso-frontale.
- *Armonioso*: riduzione generale di tutti i diametri del cranio ed interessamento delle suture lambdoidee.

Classicamente si ha una riduzione della distanza nasion-lambda ed un incremento della distanza nasion-bregma. L'angolo naso-frontale è ottuso, non sono presenti alterazioni facciali, non si riscontra un iperaccrescimento del temporale, la morfologia delle orbite è normale così come la distanza interorbitaria.

oxicefalia vera è possibile individuare una riduzione del volume della fossa cranica anteriore ed il basion alla TC-3D può essere localizzato nella parte più bassa delle sequenze sagittali.

L'angolo zigomatico²⁵ rimane nei range della norma (90°), mentre aumenta l'angolo nasion-sella-basion (range 130°/140°) oltre i 150°. L'angolo nasion-clino-pterionale²⁵ varia tra 80° e 90° e l'angolo nasion-clino-petroso²⁵ tra 110° e 120°.

Occasionalmente, l'oxicefalia può non essere evidente per la crescita armoniosa del cranio, la chiusura della fontanella anteriore può essere il primo segno. Le manifestazioni cliniche dipendono da diverse variabili: età, numero di suture interessate e quando viene fatta diagnosi. Nelle forme più gravi si possono presentare con aumento della pressione intracranica, idrocefalo, crisi comiziali e problemi oftalmologici (strabismo, riduzione del visus, errori di rifrazione e proptosi).

L'aumento della pressione intracranica può avere andamento

intermittente o cronico. La frequenza di ipertensione endocranica è maggiore nei primi due anni, che corrispondono al periodo in cui il cervello cresce più velocemente (l'ipertensione intracranica è la conseguenza di una sproporzione tra crescita della volta cranica e quella dell'encefalo)²⁷.

PLAGIOCEFALIA POSIZIONALE

È la malformazione cranica più frequente nei bambini. Una distinzione tra plagiocefalia deformazionale e quella sinostotica è di fondamentale importanza prima di ogni decisione terapeutica (fig.9). La plagiocefalia posizionale è una condizione benigna che può essere trattata conservativamente con successo.

Le deformazioni posizionali possono essere differenziate in:

- Posizionale semplice.
- Posizionale complessa (deformazione posturale su 2 piani differenti).
- Ostetriche.
- Secondarie a patologie (tumori, traumi).
- Iatrogene (uso espansori tissutali, interventi neurochirurgici, decubito obbligato prolungato).

Il cranio del neonato è progettato 1) per fornire la massima collaborazione alle forze del travaglio, 2) per limitare il trauma al cervello e 3) per consentire l'instaurarsi della libera mobilità della volta e della base cranica una volta terminato il travaglio. L'attività respiratoria assieme alla vigorosa attività vocale del neonato servono a espandere il sistema cranico e a riportare le ossa e le membrane nella loro relazione anatomica, permettendo un movimento fisiologico libero.

È importante considerare che una deformità cranica presente alla nascita non è da sola responsabile di una plagiocefalia posturale.

Nella maggior parte dei casi la plagiocefalia posturale si instaura nelle prime 6-7 settimane di vita a causa dell'estrema malleabilità del cranio del neonato, associata ad una posizione preferenziale e prolungata della testa durante il sonno.

Fattori di rischio per una plagiocefalia deformazionale sono:

- Primiparità
- Prematurità
- Tipo di parto
- Lunghezza del travaglio
- Posizioni inusuali alla nascita
- Associazione con anomalie auricolari
- Torcicollo
- Anomalie cervico-spinali
- Cefaloematoma
- Oligoidroamnios

- Anomalie dell'utero e del canale di nascita
- Gemellarità

Classificazione

Lieve:

- Appiattimento unilaterale

Moderata:

- Shift padiglione auricolare ipsilaterale.
- Bossing frontale omolaterale
- Appiattimento frontale controlaterale

Severa:

- Gravi asimmetrie regione posteriore
- Bossing occipite controlaterale
- Accentuazione del parallelogramma

Prima del 1992 la maggior parte dei neonati venivano posizionati proni ed era frequente la plagiocefalia posizionale anteriore. Nel 1992 l'Accademia Americana di Pediatria ha raccomandato la posizione supina per prevenire il rischio di morte improvvisa del neonato (SIDS: Sudden Infant Death Syndrome) e questo cambiamento è coinciso con un incremento di plagiocefalie posteriori deformazionali con proporzioni quasi epidemiche.

ANATOMIA CHIRURGICA: BASE CRANICA NEI MORFOTIPI

Varie craniostenosi oltre ad un'alterazione della volta cranica possono presentare un'associata alterazione del basicranio. Di primaria importanza diventa la conoscenza anatomica dello stesso, sia della componente ossea (etmoide, sfenoide, temporale, occipite), che delle suture (sfeno-frontale, sfeno-zigomatica, fronto-nasale, fronto-etmoidale, sfeno-etmoidale, sfeno-temporale, sfeno-petrosa, occipito-petrosa e sfeno-occipitale).

La crescita della fossa cranica anteriore si completa precocemente rispetto a quella media e posteriore. Il loro sviluppo nella crescita post-natale dipende prevalentemente dalla disposizione tra le ossa frontale, sfenoidale ed etmoidale attraverso le suture sfenofrontali e sfenoetmoidali. Queste suture si sviluppano rapidamente nel primo anno di vita terminando la loro crescita verso il settimo anno. La fossa cranica media continua a crescere ancora per molti anni.

La distanza nasion-clinoide continua nella sua crescita fino alla completa formazione dell'osso frontale e del seno sfenoidale.

La fossa cranica anteriore rappresenta il 39.4% della base cranica del neonato raggiungendo il 40.5% a 3 mesi.

Lo studio antropometrico della base cranica è di fondamentale importanza per capire le alterazioni che possono verificarsi in una craniostenosi. Tali misurazioni devono essere effettuate su studio TC o TC-3D in cui possiamo evidenziare: l'orientamento spaziale di zigomo e angolo zigomatico, l'angolo basale di Bogaert (nasion-clino-basion) (130-140°).

TRIGONOCEFALIA

Nella trigonocefalia le suture²⁹ coinvolte sono:

- la metopica (100%)
- la fronto-zigomatica (80%)
- la sfeno-frontale (60%)
- la coronale basale (60%)
- la sfeno-zigomatica (60%)
- la fronto-etmoidale (40%)
- la sfeno-temporale (40%).

Morfologicamente si può riscontrare³⁰: una ipoplasia etmoidale, un restringimento biparietale e un ipotelorismo (occhi da "orsetto"). Altre modificazioni sono una ipoplasia sopraorbitaria, una ipoplasia frontale, una crescita compensatoria della fossa temporale, una verticalizzazione dello sfenoide ed una retroposizione dello zigomo.

Lo studio antropometrico nei bambini affetti da trigonocefalia evidenzia che non ci sono differenze significative rispetto ai bambini normali¹⁰: l'angolo nasion-pterionale e la distanza bipterionale è ridotta nel 82% dei casi; l'angolo clino-pterionale è diminuito nel 59% dei casi e si associa sempre a riduzione dell'angolo nasion-pterionale. Quando l'angolo naso-pterionale è normale lo è anche la distanza interorbitaria. Il valore medio dell'angolo bi-orbitario esterno è aumentato di 10° e conseguentemente ogni angolo di apertura orbitaria è ridotto di 1°.

La distanza interorbitaria è mediamente ridotta di 4 mm. Non sono state riscontrate modificazioni del volume orbitario e oculare. La fossa cranica anteriore è diminuita nel 53% dei casi ed è associato con un complesso naso-etmoidario ipoplasico.

PLAGIOCEFALIA ANTERIORE

Nella plagiocefalia anteriore le suture coinvolte sono:

- coronale unilaterale
- sfeno-zigomatica
- fronto-zigomatica
- fronto-sfenoidale
- fronto-etmoidale (tutte monolaterali).

Le alterazioni morfologiche comprendono: cranioscoliosi, un appiattimento frontale unilaterale, anomalie della base cranica bilateralmente, orizzontalizzazione della rocca, retroposizione del ramo verticale dello zigomo e riduzione dell'angolo zigomatico.

Si identifica inoltre una asimmetria angolo nasion-clino-petroso e una asimmetria del complesso naso-vomero-etmoide²³.

BRACHICEFALIA

Nella brachicefalia sono interessate le seguenti suture:

- coronali bilaterali,
- fronto-zigomatiche, fronto-sfenoidali e

- fronto-etmoidali (coronal ring).

Clinicamente si presenta con una morfologia unica e costante, una diminuzione simmetrica del volume cranico; può essere presente un cranio bifido, ipoplasia bifrontale, teleorbitismo e una diminuzione dell'angolo naso frontale.

OXICEFALIA

Nella oxicefalia le suture coinvolte sono:

- le coronali bilaterali
- la sagittale
- le lambdoidee²⁵.

Clinicamente sono caratterizzate da un angolo naso-frontale (glabellare) ottuso, un aumento dell'angolo di Bogaert, una riduzione della fossa cranica anteriore, una protrusione facciale, una riduzione del volume cranico globale e da una ipoplasia frontale e/o del bordo orbitario³¹.

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE CRANIOSTENOSI

Il trattamento chirurgico delle craniostenosi semplici monosuturarie, che colpiscono soprattutto la volta, deve essere effettuato nei primi mesi di vita e si limita ad osteotomie che fanno perno sulla crescita volumetrica cerebrale che conferisce una buona espansione encefalica e un buon risultato morfologico. In questo gruppo includiamo le scafocefalie i cui risultati chirurgici si ottengono dopo una chirurgia molto precoce da effettuarsi nei primi mesi di vita. Per le altre craniostenosi è necessario un gesto di rimodellamento cranio-orbitale ed una ristrutturazione della posizione e dell'orientamento degli angoli orbitari. A questo gruppo appartengono le brachicefalie, le trigonocefalie e soprattutto le plagiocefalie anteriori. L'età migliore per il gesto chirurgico è entro i sei mesi di vita in particolare dal quarto al sesto mese. Il trattamento chirurgico delle malformazioni craniofacciali complesse sarà invece effettuato in più tempi chirurgici. Il primo gesto, in genere neonatale, sarà determinato da urgenti esigenze neurologiche; l'atresia delle coane dovrà essere trattata prima di qualsiasi altro gesto cranico o facciale. In genere il primo gesto chirurgico in ambito cranico sarà volto alla soluzione della componente stenotica della sindrome come ad esempio nella sindrome di Apert dove la craniostenosi di tipo brachicefalia deve essere trattata nei primi mesi di vita per permettere una buona crescita cerebrale. In generale in tutte le malformazioni cranio facciali in cui la componente stenotica abbia una ripercussione sulla crescita encefalica e o sulla crescita del globo oculare inducendo variazioni pressorie intracraniche e/o intra orbitarie vanno trattate con un gesto decompressivo e strutturale nei primi mesi di vita. Questi primi gesti che devono essere cranici e orbitali, non devono alterare i rapporti

base del cranio/massiccio-facciale che dovrebbero essere preservati per l'ulteriore crescita ed ulteriori gesti chirurgici. Come regola generale i gesti chirurgici sul massiccio facciale vanno postposti fino a quando la crescita facciale non sarà ultimata e i risultati potranno essere conservati nel tempo. Molto spesso però in queste sindromi craniofacciali complesse la retrusione medio facciale è molto intensa e determina dei disturbi psicologici al bambino che si rivelano soprattutto in epoca scolare e/o prescolare. In questi casi può essere indicato un trattamento combinato craniofacciale per superare questa difficile fase dello sviluppo. Nuovi mezzi di distrazione interna mascellare permettono in qualche caso di superare questo problema e di preparare l'intervento preordinato di avanzamento facciale. In seguito i gesti di rinoplastica o di cantopessia interna e/o esterna ed in qualche caso di correzione dell'ipertelorismo completano l'iter terapeutico chirurgico.

La nostra casistica che ricopre un periodo decennale che va dal 1999 al 2009 presenta 1128 interventi chirurgici per correzione di craniostenosi del bambino.

In particolare abbiamo trattato 346 scafocefalie (26.3%), 230 trigonocefalie (19.4%), 368 plagiocefalie (32.1%), 71 brachicefalie (8.1%), 33 craniostenosi multisuturarie (3.7%), 8 oxicefalie (0.9%), 26 bambini affetti dalla Sindrome di Crouzon (3%), 22 affetti dalla Sindrome di Apert (2.5%), 13 affetti dalla Sindrome di Saethre- Chotzen (1.5%), 9 affetti dalla Sindrome di Pfeiffer (1%), 1 affetto dalla sindrome di Muenke (0.7%) e 1 affetto dalla sindrome di Antley-Bixler.

SCAFOCEFALIA

La scafocefalia è la craniostenosi più frequentemente riscontrata tra tutte le malformazioni craniche. L'importanza di una chirurgia precoce nei bambini con scafocefalia è stata più volte stressata da molti neurochirurghi pediatrici, infatti l'encefalo si sviluppa molto rapidamente durante il primo anno di vita e tale sviluppo deve essere seguito dalla scatola cranica²⁸.

Il fine a cui tende l'intervento chirurgico non è solo quello di raggiungere una sufficiente decompressione, ma soprattutto quello di ottenere nello stesso tempo un miglioramento estetico normalizzando la lunghezza del cranio nei 3 assi: antero-posteriore, trasverso e supero-inferiore.

Il primo intervento chirurgico per il trattamento della scafocefalia è stato eseguito nel tardo XIX° secolo da Lannelongue e Lane; tale intervento prevedeva la craniectomia della sutura malata. Uno dei problemi che divennero presto evidenti fu l'alta frequenza di rifusione delle craniectomie dovute all'alta capacità di osteosintesi presente nell'osso dei bambini. Per evitare questa rifusione furono introdotte diverse tecniche, tra le quali l'applicazione di un film di polietilene ai margini craniotomici (fig.12) presto abbandonato per l'aumento del rischio di infezioni e sostituito con la soluzione di Zen-

cker³³⁻³⁴ (10% di formaldeide e 2% di acido tricloracetico 90:5:5) con la quale si cospargeva la superficie durale (anche questa successivamente abbandonata perché epilettogena).

La suturectomia lineare portava a buoni risultati estetici solo se veniva eseguita durante i primi mesi di vita, mentre se veniva eseguita dopo i 6 mesi era difficile ottenere un risultato estetico soddisfacente.

Questo ha portato allo sviluppo di craniectomie più estese e radicali (es. la craniectomia completa del vertice descritta da Epstein). Venes e Sayes proposero una asportazione delle bozze frontali o occipitali con la speranza di una normale riossificazione; a questa tecnica fu successivamente aggiunta una craniectomia sagittale³⁵.

Molti Autori hanno descritto interventi in cui veniva eseguito un rimodellamento completo della volta cranica eseguendo craniectomie multiple e successivo riadattamento dell'osso che veniva suturato alla dura madre per mantenerlo in sede³⁵ (fig. 13).

Verso la fine degli anni '70 Jane e Francel proposero una nuova tecnica definita "P greco" in virtù della forma della craniectomia che richiama, al suo completamento, proprio la lettera dell'alfabeto greco (π)³⁶. Tale intervento consisteva nell'eseguire due craniectomie paramediane che si univano anteriormente e successivamente si estendevano lungo la sutura coronale bilaterale fino alla base; successivamente si riposizionava l'osso modellato nelle regioni paramediane suturato con la dura, in modo da garantire una stazionarietà; infine si posizionavano due tiranti metallici tra le ossa frontali; a cavallo della suturectomia, in modo da ridurre il diametro antero-posteriore.

Successivamente negli anni '80 è stata introdotta la tecnica Pgreco rovesciato⁶¹ che diversamente dalla tradizionale non veniva eseguita una suturectomia delle coronali, ma delle lambdoidee; il fine era quello di correggere le scafocefalie con prevalente componente posteriore (bossing occipitale).

Negli anni '90 è stata introdotta la tecnica "Pgreco modificata", quella attualmente più utilizzata presso il nostro centro, che prevede l'esecuzione di due craniectomie, di larghezza di 1 cm, longitudinali parallele alla sagittale che viene aperta sulla linea mediana subito posteriormente alla fontanella anteriore e all'intersezione delle due suture lambdoidee con la sutura sagittale; il tutto viene completato da osteotomie di 3-4 cm lungo le lamboidee e coronali (fig. 14).

Nell'ultimo decennio l'introduzione di tecniche chirurgiche meno invasive (es: piccole incisioni cutanee, chirurgia endoscopio assistita, espansori dinamici) ha permesso di ottenere risultati eccellenti minimizzando le complicanze e la durata del ricovero.⁵⁵⁻⁵⁸⁻⁵⁹

PLAGIOCEFALIA POSTERIORE

La diagnosi e il trattamento della sinostosi della sutura lambdoidea ha uno sviluppo relativamente recente nella chirurgia delle craniostenosi. In passato, si credeva che la sinostosi della lambdoidea fosse conseguente prevalentemente ad una deformazione

posizionale, poiché in un'ampia parte dei casi, la deformazione cranica si risolveva spontaneamente e solo raramente necessitava di un trattamento chirurgico. Con l'introduzione della TC e della TC-3D il neurochirurgo ha potuto capire meglio questa patologia e di conseguenza porre la corretta indicazione chirurgica.

Goodrich³⁷ e coll. hanno identificato dei criteri che possono essere d'aiuto nel porre indicazione chirurgica:

- Appiattimento occipitale con deviazione dell'orecchio
- Presenza di distopia orbitale
- Diseallineamento orizzontale dell'articolazione temporo-mandibolare
- Segni di aumento della pressione intracranica (impressioni digitali sulla diploe interna)

Il timing chirurgico ideale è compreso tra i 4 e i 6 mesi, comunque entro il primo anno di vita.

Nel corso degli anni si è assistito ad un'evoluzione nelle tecniche chirurgiche per il trattamento di questa patologia. In passato veniva eseguito un semplice strip della sutura malata, che in alcuni casi portava ad una correzione della patologia se effettuata in tempi precoci (prima dei 3 mesi). Questa tecnica, comunque, non garantiva una correzione del bossing controlaterale. Inoltre se c'è un coinvolgimento dell'asterion e questo non viene aperto si può sviluppare una cranio scoliosi²¹.

Una evoluzione di questa tecnica è stata la "Radial Fun Cuts" utilizzata quando è interessata una sola delle suture lambdoidee³⁷. Questa prevede una craniotomia allargata, centrata sulla sutura malata; sul volet osseo vengono successivamente eseguite una serie di osteotomie radiali e quindi viene riposizionato (fig. 15).

Se vengono interessate entrambe le suture lambdoidee è possibile eseguire multiple craniectomie e successivamente attuare una trasposizione ossea; un esempio specifico è la tecnica di Tiara³⁸ che prevede multiple craniectomie parieto-occipitali con la creazione di un bandeau bi-parietale. Tale bandeau, che può essere rimodellato se sono presenti delle asimmetrie, viene successivamente unito ad un volet osseo ricavato dall'occipite e ruotato di 180°, quindi viene fissato posteriormente a costruire quella che viene definita una "fronte posteriore"; le altre aree, dove la dura rimane scoperta, vengono poi ricoperte da mosaici di osso. È importante non lasciare dei gap d'osso di dimensioni maggiori ai 2 cm poiché potrebbero non riempirsi d'osso richiedendo un secondo intervento di cranio-plastica. La tecnica usata dipende dalla gravità della deformazione e dall'entità della volta cranica che deve essere corretta. Con l'utilizzo della tecnica chirurgica più appropriata il tasso di reintervento per restenosi in letteratura è meno del 10%.

Anche per questa particolare tipologia di craniostenosi negli ultimi anni, nel nostro centro, è stata introdotta una chirurgia mini-invasiva che prevede l'asportazione della sutura malata ed il posizionamento di espansori dinamici metallici (vedi in seguito) portandoci ad ottenere ottimi risultati estetici (fig. 16).

OXICEFALIA

Durante i 40 anni che trascorsero tra il 1890 (quando fu eseguita la prima craniectomia lineare da Lannelongue³⁹ per il trattamento della scafocefalia) e il 1938 (quando King⁴⁰ eseguì per primo un rimodellamento della volta cranica) furono sempre seguiti due concetti ritenuti di fondamentale importanza³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹:

- Concetto di decompressione: una tecnica che permettesse di controllare l'aumento della pressione intracranica attraverso craniectomie lineari.
- Concetto di correzione della forma associata ad una decompressione funzionale.

Il primo caso di trattamento chirurgico di oxicefalia fu pubblicato da Dorfman⁴² nel 1908: un bambino di 4 anni veniva sottoposto a craniectomia temporale con risultati allora definiti soddisfacenti. Faber e Towne⁴³ notarono che la creazione di craniectomie lineari parallele alla sutura malata avevano un effetto terapeutico sull'ipertensione intracranica e portavano ad un miglioramento dei problemi visivi.

Agli inizi degli anni '60 Anderson⁴⁴ e Sorour, influenzati dalle idee di King, iniziarono a trattare le pansinostosi creando dei volet d'osso libero con associata una decompressione del tetto orbitario.

Per la prima volta introdotto da Powiertowski⁴⁵ nel 1960, il concetto di craniectomia totale nel trattamento delle maggiori forme di pansinostosi, fu successivamente adottato e riadattato da numerosi autori.

Questa tecnica portava ad un miglioramento sia della pressione intracranica sia dei deficit visivi, anche se in molti casi una ricalcificazione secondaria riproduceva spesso la malformazione iniziale senza nessun miglioramento prevalentemente a livello della regione fronto-nasale. Inoltre un baschetto protettivo era essenziale nei primi 4-6 mesi dopo la chirurgia. Le complicanze associate a questa tecnica erano date prevalentemente dai difetti cranici (26%, Genitori²⁵ e coll.) che richiedevano secondariamente un intervento di cranioplastica.

Nuove tecniche craniofacciali (introdotte per la prima volta da Paul Tessier⁴⁶) portarono a dei cambiamenti significativi nel trattamento di questo tipo di craniostenosi, specialmente in quelle sindromiche in cui l'oxicefalia è associata a malformazioni facciali. Montaut⁴² e Striker proposero una nuova tecnica per il trattamento di questa patologia che prevedeva un'osteotomia e la rimozione della cornice sovra-orbitaria con un successivo rimodellamento.

La tecnica chirurgica descritta da Genitori²⁵ e coll. nel 1995 prevede la creazione di uno o più volet frontali che permettano di modellare la fronte; in ogni caso e specialmente nei bambini più grandi è necessaria una completa cranializzazione del seno frontale. Inoltre, quando è presente un bulging importante della regione bregmatica, il volet osseo deve includere questa regione. L'ubicazione dei fori craniotomici deve essere correttamente calcolata per evitare asimmetrie.

Nella maggior parte dei casi è sufficiente una rotazione di 180°

del volet frontale, nei casi in cui questo non basti possono venire trasposti anche i rimanenti segmenti della volta cranica anteriore. Il confezionamento di un bandeau sovraorbitario si rende necessario nel caso in cui si voglia correggere l'angolo fronto-nasale ed ottenere un moderato avanzamento che permetta la ricostruzione della fronte. Nel caso in cui l'angolo fronto-nasale fosse meno ottuso o nelle oxicefalie sindromiche è possibile ottenere un avanzamento estensivo con l'utilizzo di graft di osso o di microplacche (nei pazienti più grandi); bisogna tenere in considerazione che la lunghezza del bandeau orbitario deve essere calcolata prima di eseguire questa procedura in funzione dell'avanzamento stesso.

Nei casi di oxicefalia non sindromica la mobilitazione dell'osso zigomatico non è necessaria, poiché nella maggior parte dei casi il volume orbitario e l'angolo zigomatico sono nei range di normalità; nelle oxicefalie sindromiche, in cui le orbite spesso non sono normali, un rimodellamento aggiuntivo a livello dell'osso zigomatico può essere necessario per migliorare il restringimento orbitario e correggere la riduzione dell'angolo zigomatico.

In conclusione bisogna sempre tener a mente che una diagnosi e conseguentemente un trattamento precoce possono, in alcuni casi, prevenire il ritardo psico-motorio che compare molto frequentemente nei bambini non trattati.

PLAGIOCEFALIA ANTERIORE (SINOSTOSI CORONALE UNILATERALE)

Il trattamento chirurgico delle plagiocefalie anteriori è stato per lungo tempo una sfida per molti neurochirurghi; ciò era determinato dalla diversa espressione clinica e dai risultati spesso insoddisfacenti. Alla base di questo stava l'incompleta conoscenza dei meccanismi patogenetici che portavano ad un appiattimento unilaterale, ipoplasia orbitaria e ad una deviazione della base cranica⁶². La mancanza di queste conoscenze portava spesso, negli anni passati, ad approcci chirurgici non corretti. Solo recentemente, con l'introduzione della TC e successivamente della TC-3D è stato possibile ottenere diagnosi radiologicamente più precise e valutare la diversa gravità delle malformazioni¹⁵. Attualmente noi siamo in grado di determinare differenti tipologie di plagiocefalia anteriore e proporre di conseguenza differenti piani terapeutici²⁰.

Gli obiettivi principali che la terapia delle plagiocefalie anteriori si prefigge di raggiungere sono tre:

- Ristabilire il normale volume intracranico a livello della fossa anteriore ipoplasica
- Correggere la deformità dell'osso frontale e dell'orbita
- Correggere i disturbi funzionali conseguenti alla specifica malformazione o comunque prevenirne il peggioramento

Il termine plagiocefalia fu introdotto da Virchow⁰⁹ nel 1851 e fu sempre lui a proporre il primo meccanismo patogenetico basato sul

deficit di crescita ossea lungo una sutura coronale che portava alle alterazioni morfologiche tipiche di questa malattia.

Lo strip della sutura malata è stata la prima tecnica chirurgica basata sulla teoria eziopatogenetica di Virchow⁰⁹.

Nel 1950 Bertelsen¹² e Moss, basandosi su studi neuroradiologici, misero in primo piano il ruolo della fusione prematura delle suture della base cranica (es: fronto-sfenoidale, sfeno-etmoidale e temporo-sfenoidale). Queste suture apparivano essere coinvolte in un processo dinamico responsabile della plagiocefalia anteriore. Come risultato di queste ricerche furono sviluppate tecniche chirurgiche più efficaci come la creazione e rotazione di un flap frontale. Hoffman e Mohr nel 1979 proponendosi di correggere gli effetti derivanti dalla prematura fusione delle suture della base cranica proposero una tecnica per l'avanzamento del margine sovraorbitario attraverso la creazione di una sutura artificiale alla base del cranio e allo stesso tempo, per permettere al lobo frontale compresso di avere uno spazio in cui potersi sviluppare, veniva eseguito lo spostamento anteriore della metà dell'osso frontale interessata⁴⁷.

Altri metodi comprendevano l'apertura delle orbite con un avanzamento della cornice orbitaria e del canto laterale (Marchac e coll.)⁵³. Queste procedure risultavano in una migliore correzione morfo-funzionale delle anomalie di questa particolare forma di craniostenosi⁴⁷.

Raimondi e Gutierrez proposero, in aggiunta a quanto già detto, la rimozione di una porzione laterale dell'osso frontale insieme alla cornice orbitaria e al tetto dell'orbita⁴⁷. L'unità fronto-orbitaria è posizionata posteriormente dopo essere stata fratturata a livello del margine esterno del tetto orbitario e allungata mediante il posizionamento di due graft di osso lineare. Un graft veniva posizionato tra i pezzi fratturati e l'altro veniva inserito all'estremità laterale del frammento frontale, ottenendo così un avanzamento della parte trattata.

Dall'esperienza di Tessier deriva il concetto di avanzamento fronto-orbitario con "fronte flottante" introdotto nel 1976 da Marchac e Renier⁴⁸, tecnica per la simulazione dello sblocco (rilascio; liberazione) della sutura coronale e della volta cranica.

Un migliore outcome fu inoltre evidenziato in tutti quei casi in cui l'atto chirurgico veniva espletato in età precoce. La chirurgia precoce è inoltre stata resa possibile in anni recenti grazie all'introduzione di uno strumentario sempre più accurato e ai progressi evidenziati in campo anestesilogico che hanno comportato un notevole abbassamento dei rischi chirurgici.

La tecnica⁶² da noi utilizzata, nella correzione di una plagiocefalia anteriore, prevede l'esecuzione di una craniotomia con creazione di un volet osseo bicoronale e di bandeau fronto-orbitario previa una parziale dissezione del muscolo temporale interessato, delle arcate sovraorbitarie bilateralmente e disconnessione del muscolo retto laterale bilateralmente. Si completa con la craniectomia dello pterion al fine di ottenere la mobilizzazione dell'orbita. Ora si riposiziona il bandeau con avanzamento e correzione del lato malformato e so-

lidarizzazione dello stesso bandeau con placche riassorbibili. Il volet frontale viene riunito al bandeau con filo. Al termine il muscolo temporale viene traslato ed ancorato in modo da ricoprire la placca (questo accorgimento riduce le complicanze legate al decubito della placca). (fig.18)

Attualmente, è largamente accettato, che alla chirurgia precoce nella plagiocefalia consegua un rapido miglioramento morfologico. L'età ricopre quindi un ruolo di primo piano nella programmazione di procedure chirurgiche. Bambini operati nei primi mesi di vita sono dotati di una fisiologica crescita encefalica che comporta un fisiologico aumento della pressione intracranica che si riflette con un rimodellamento della volta cranica; ciò non accade nei pazienti più grandi. Rimane comunque un gruppo di plagiocefalie anteriori in cui si può avere un miglioramento, ma non una cura anche se attuata in età precoce; spiegazioni di ciò sono da ricercare in campo genetico (mutazione del gene TWIST o FGFR3)⁴⁹.

Le procedure chirurgiche attualmente adottate appaiono particolarmente adeguate per il trattamento della plagiocefalia anteriore Tipo I e II. Nel Tipo III una combinazione con altre procedure chirurgiche che portino ad un allargamento della fossa cranica anteriore possono portare ad un miglioramento dell'outcome⁵⁰.

In particolare c'è la necessità di un trattamento che coinvolga più ambiti specialistici (fisioterapisti, ortodontisti, oftalmologi, etc.) con il fine di ottenere i migliori benefici nel trattamento dei bambini affetti da plagiocefalia anteriore tipo III⁵⁰.

TRIGONOCEFALIA

L'indicazione chirurgica al rimodellamento bilaterale per scopi estetici e funzionali riguarda la trigonocefalia tipo II e III¹⁰. In particolare sia la fossa cranica anteriore che la volta cranica anteriore ed il terzo superiore del viso sono anormali e senza correzioni queste distorsioni continueranno a progredire fino alla compromissione dello sviluppo mentale. Quindi, in virtù di quanto appena detto, deve essere programmato un intervento chirurgico per correggere lo sviluppo morfologico.

Gli scopi della chirurgia sono: la rimozione della cresta metopica, il rimodellamento dell'osso frontale e del bordo sovra-orbitario, la correzione dell'ipotelorismo e dello strabismo.

Il timing dell'intervento chirurgico è determinato da considerazioni funzionali¹⁰: l'aumento della pressione intracranica richiede un intervento più urgente rispetto ai bambini affetti da dismorfismo del terzo superiore del viso o quelli caratterizzati da dismorfismi moderati.

Esistono differenti procedure descritte da diversi autori⁵¹: strip del frontale descritto da Shillito nel 1968, l'avanzamento fronto-orbitario associato ad un rimodellamento dell'osso frontale descritto da Anderson nel 1981, l'inversione emifrontale descritta da Di Rocco nel 1996, l'avanzamento del canto unilaterale descritta da Hoffman nel 1996,

l'avanzamento fronto orbitario descritto da Collmann nel 1996.

Goodrich³⁷ nel 1991 propose una particolare trasposizione di lembi per i pazienti affetti da trigonocefalia Tipo II: con il craniotomo eseguiva volet ossei a livello parietale che dovevano poi sostituire il bandeau orbitario e la fronte in modo da ripristinare una forma più armoniosa del cranio.

La correzione dell'ipotelorismo si basa sull'espansione dello spazio naso-etmoidale mobilizzando contemporaneamente la parete orbitaria di una distanza equivalente. L'espansione naso-etmoidale⁵² può essere ottenuta dalla divisione della sutura internasale con un osteotomo, quindi si può utilizzare una clamp di Crile per dilatare l'etmoide lateralmente e successivamente viene stabilizzato da un innesto osseo. La parete laterale dell'orbita viene liberata dall'osso sfenoide e successivamente viene eseguita una osteotomia a livello del corpo zigomatico per rendere possibile una frattura esterna.

Come per tutte le craniostenosi, quindi, molte sono state le tecniche utilizzate in passato e a tutt'oggi.

La tecnica da noi utilizzata prevede il confezionamento di un volet frontale e un bandeau fronto-orbitario che viene rimodellato e rettilineizzato tramite una frattura a legno verde con l'interposizione di una spicola d'osso per mantenere la forma corretta. Successivamente il bandeau viene fissato con filo alla radice del naso e quindi unito, sempre con filo, al volet frontale rimodellato e ruotato di 180°. (fig.17)

I risultati chirurgici dimostrano che la tecnica del rimodellamento bilaterale consente un'ottima risoluzione del problema estetico e funzionale³⁷ (strabismo e astigmatismo) nella trigonocefalia tipo II e III, mentre è inefficace nel recupero o nella prevenzione del ritardo nelle acquisizioni (psicomotorie). Tale complicazione è infatti geneticamente predeterminata, come suggerito dalla associazione di un contesto sindromico e di malformazioni cerebrali.

TECNICA MINI-INVASIVA (ESPANSORI DINAMICI METALLICI)

Nel 1997 il Dr. Claus Lauritzen⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷ (Shlgrenska University Hospital, Svezia) sull'onda della necessità di indirizzarsi verso interventi sempre più mini-invasivi introdusse una nuova tecnica che prevedeva l'asportazione della sutura malata ed il successivo posizionamento di espansori dinamici metallici deputati al rimodellamento della volta cranica nei mesi successivi all'intervento, in parallelo alla crescita del cranio. Questo rimodellamento aveva le sue basi strutturali sul fatto che nei bambini piccoli le ossa craniche sono sottili e membranose, ciò fa sì che una spring non solo sia in grado di apporre la propria forza a livello dei margini craniotomici, ma sia in grado anche di rimodellare la volta cranica adiacente (fig.19).

I vantaggi rispetto alla tecnica tradizionale erano molti^{58,59,60}: minori trasfusioni ematiche, minore analgesia post-operatoria, riduzione dei giorni di ospedalizzazione con una riduzione dei costi per singolo paziente, una riduzione dei tempi chirurgici e anestesiolgici

ed infine si è riscontrato una riduzione delle complicanze chirurgiche. Lo svantaggio è rappresentato dal fatto che il bambino deve essere sottoposto ad un secondo intervento in anestesia generale per la necessaria rimozione delle springs metalliche.

Tale tecnica è stata introdotta presso la Divisione di Neurochirurgia dell'Ospedale Pediatrico "A. Meyer" di Firenze nel Novembre 2007 con lo scopo di valutare l'efficacia del rimodellamento dinamico del cranio. Tali espansori dinamici sono stati utilizzati sia con lo scopo di correggere definitivamente una craniostenosi (generalmente semplice), sia come primo step di un percorso di correzione di una craniostenosi sindromica. Fino ad oggi sono stati sottoposti a tale intervento chirurgico 35 bambini (20 maschi e 15 femmine); in particolare si trattava di: 5 Scafocefalie, 7 Plagiocefalie anteriori, 10 Plagiocefalie posteriori, 4 Pachicefalie, 1 Oxicefalia, 1 Brachicefalia, 2 Sindromi di Pfeiffer, 1 Sindrome di Apert e 4 craniostenosi multi-suturarie non classificabili. (fig.20).

Tra i vantaggi che abbiamo potuto riscontrare nell'applicazione di questa tecnica è innanzitutto l'assenza di trasfusioni ematiche, una minor aggressività ed una riduzione delle complicanze. Inoltre i risultati ottenuti sono stati buoni in oltre l'80% dei casi raggiungendo un rimodellamento cranico ritenuto soddisfacente sia dall'equipe chirurgica sia dalla famiglia. Riguardo alle complicanze, nella nostra esperienza, abbiamo avuto solo 3 pazienti che hanno dovuto essere sottoposti ad un secondo reintervento chirurgico conseguentemente al dislocamento delle springs accorso in 3 pazienti diversi affetti da 3 differenti patologie: Sindrome di Pfeiffer, pachicefalia e plagiocefalia anteriore (fig.21).

CONCLUSIONI

Da quando nel 1890 Lannelongue eseguì il primo intervento di correzione di una craniostenosi (scafocefalia) sono state molte le tecniche chirurgiche che si sono succedute. Grazie ad un incremento delle conoscenze riguardo l'eziopatogenesi di queste malattie si è passati da una tecnica di minima, come può essere considerata la semplice suturectomia, ad una chirurgia altamente demolitiva attraverso il rimodellamento completo della volta cranica con il quale venivano trattate sia le craniostenosi semplici mono-plurisuturarie sia le craniostenosi complesse. Grazie alle nuove conoscenze sull'eziopatologia e al non marginale aiuto portato dalle nuove tecnologie che oggi abbiamo a disposizione (TC, TC-3D ed RMN), nell'ultimo decennio si è avuta una nuova inversione di tendenza ritornando a preferire una tecnica mini-invasiva. Lo scopo era quello di ottenere il medesimo risultato riducendo la morbilità. Questo si può ottenere grazie al connubio tra differenti fattori, ed in particolare con una riduzione del sanguinamento intraoperatorio, una minore esposizione dell'osso a cui consegue strettamente un calo del rischio di infezioni; punto da non sottovalutare è anche riuscire ad ottenere un

migliore controllo del dolore post-operatorio. A questo si aggiunge una riduzione dei giorni di degenza con una notevole riduzione dei costi per la sanità pubblica. Tutto questo raggiunge il proprio apice nella chirurgia spring-mediata, in cui ad una semplice asportazione della sutura si associa il posizionamento di un espansore dinamico che nel tempo di alcuni mesi andrà a rimodellare la forma del cranio aiutandoci ad ottenere il risultato desiderato. Il prossimo traguardo sarà quello di progettare e realizzare espansori dinamici in materiale riassorbibile che liberino il bambino dall'obbligo di essere sottoposto ad un secondo intervento chirurgico per la rimozione degli stessi.

Bibliografia

01. Choux M et al. Les craniostenoses. *Ann Ped.* 1978; 25:309-314.
02. Spring-Mediated Cranial Reshaping for Craniosynostosis. *Clinical Experience Journal of Craniofacial Surgery.* 15(5):810-816, September 2004.
03. David Lisa R, Proffer Patrick, Hurst William JMA; Glazier Stephen, Argenta, Louis C, Warren SM, et al. The pathogenesis of craniosynostosis in the fetus. *Yonsei Med J* 2001; 42:646-659.
04. Ogle RC et al. Development and growth of neurocranium. *Craniofacial surgery: Science and surgical technique.* Philadelphia: WB Saunders; 2002:64-73.
05. Wilkie AO et al. Epidemiology and genetic of craniosynostosis. *Am J Med Genet*; 2000; 90:82-84.
06. Cohen MM et al. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1993;47:581-616.
07. Vannier MV et al. Craniosynostosis: diagnostic value of three dimensional CT reconstruction. *Radiology* 1989;173:669-673.
08. Shin JH et al. Sagittal synostosis. *Craniofacial surgery: Science and surgical technique,* Philadelphia: WB Saunders;2002:225-232.
09. Volmer DG et al. Variants of sagittal synostosis : strategies for surgical correction. *J Neurosurg.* 1984; 61:557-562.
10. Virchow R et al. *Franken und uber pathologische scadelformen.* Vol 2. Verth Phys Med Gesante Wurzburg; 1976: 230-256.
11. Genitori L, et al. Skull base in trigonocephaly. *Pediatric Neurosurg* 1991-92; 17:175-181.
12. Denis D, Genitori L et al. Ocular findings in children operated on for plagiocephaly and trigonocephaly. *Graefes Arch Clinic Exp Ophthalmol* 1994: 232:728-733.
13. Bertelsen TI. The premature synostosis of the cranial sutures. *Acta Ophth* 1958;51 (suppl):1.
14. Genitori et al. Skull base in plagiocephaly. *Pediatric Neurosurg* 1992; 19:115-121.
15. Hunter AGW et al. Craniosynostosis II. Coronal synostosis: ist familial characteristics and associated clinical findings in 109 patients. *Teratology.* 1972;15:301.
16. Pittman HW. Diagnosis and management of craniosynostosis. *BNI Quarterly.* 1986;2:69.
17. Graham JM Jr. Alteration in head shape as a consequence of fetal head constraint. *Sem Perinatol.* 1983;7:257.
18. Kawamoto HK. Torcicollis versus plagiocephaly. *Craniofacial surgery: First international congress of the international society for cranio-maxillo-facial surgery.* NY: Springer-Verlag;1987:105-109.
19. Tessier P. Total osteotomy of the middle third of the face for faciostenosis or for sequelae of the Le Fort III fractures. *Plast reconst Surg.* 1971;48:533.
20. Tessier P. Apert's syndrome: acrocephalosyndactyly Tipe I. Cra-

- niof Surg. Boston:little brown;1985:280.
21. Di Rocco et al. Nosographic identification and classification of plagiocephaly. *Child's Nerv Syst.* 1988; 4:9.
 22. Jimenez DF et al. Asterion region Synostosis. Cleft palate-craniof-J. 1994;31:136-141.
 23. Greig DM et al. Oxycefaly. *Edimburg Med J.* 1926; 33:189-218, 280-302, 357-376.
 24. Anderson FM et al. Craniosynostosis : a survey of 204 cases. *J Neurosurg.* 1965; 22: 229-240.
 25. Bou-Salah A et al. Craniosténose en Algerie : Indications operatoires et resultatas d'une technique personelle. *Neurochirurgie.* 1984; 30:417-421.
 26. Goodrich JT, Hall CD, Genitori et al. Craniofacial anomalies: growth and development from a surgical prospective. Ed. Thieme, 1995. 6:43-53.
 27. Montaut J et al. Dymorphies cranio-faciales. Les synostoses prématurees. *Neurochirurgie* tome 23, supplement 2, 299 pp.
 28. Reddy K et al. Delayed and progressive multiple suture cranio-stenosis. *Neurosurgery* 1990; 6 (3):442-448.
 29. Reiner D et al. Intracranial pressure in craniosynostosis. *J Neurosurg* 1982; 57: 370-377.
 30. Frydman M, et al. Trigonocephaly : a new familial syndrome. *Am J Med Genet.* 1984; 18: 55-59 .
 31. Oi S, et al. Trigonocefaly (metopic synostosis). Clinical, surgical and anatomical concepts. *Childs Nerv Syst* 1987; 3:257-265.
 32. Hunter AGM: Craniosynostosis II. Coronal synostosis: its familial characteristics and associated clinical findings in 100 patients lacking lateral polysyndactyly or syndactyly. *Teratology.* 1997; 15:301-315.
 33. Shillito J et al. Sagittal synostosis: indication for operation. *J Pediatrics.* 1961; 59: 789-790.
 34. Martin AE et al. Effect of dura application of Zenker's solution on the feline brain. *Neurosurgery.* 1980; 6:45-48 .
 35. Paul RP et al. Zenker solution in the surgical treatment of cranial synostosis. *J Neurosurg.* 1972;6:604-607.
 36. Persing JA et al. The scientific foundation and surgical treatment of craniosynostosis. Baltimore, Md: William and Wilkins; 1989: 117-238.
 37. Jane JA et al. Immediate correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg.* 1978 ;49 :705-710. .
 38. Goodrich JT et al. Craniofacial reconstruction for craniosynostosis. *Plastic Tecn in Neurosurg.* NY. 1991:95-97.
 39. Persing JA et al. Scientific foundation and surgical treatment of craniosynostosis. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1989.
 40. Lannelongue. De la crâniectomie dans la microcéphalie. *Compte rendu Académie. Sciences.* 1890 ;110 :1382-1385.
 41. King JEJ. A new operation and its results. Preliminary report. *Arch Psychiatry (Chicago).* 1938;40:1205-1219.
 42. Jacobi A. Non nocere. *Med Red.* 1894;45(20):609-918.
 43. Montaut J et al. Dismorphies crânio-faciales. Les synostoses prematurees. *Neurochirurgie* tome 23, supplement 2, 299 pp.
 44. Faber HK et al. The importance of early diagnosis in oxicephaly and allied cranial deformities. *Calif Med Wschr.* 1957;20:797-802.
 45. Anderson FM et al. Craniosynostosis : a survey of 204 cases. *J Neurosurg.* 1965;22:229-240.
 46. Powiertonski H et al. Effects of the treatment of craniosynostosis with upper skull resection. *Am Chir.* 1970;24:1175-1180.
 47. Tessier P et al. Osteotomies totales de la face, syndrome de Cruzon, Apert, oxycefalies, scaphocefalies, turricephalies. *Ann Chir Plast.* 1967;12:273-286.
 48. Caronni EP. *Craniofacial Surgery.* Boston: Little, Brown:1985:544.
 49. Persing JA et al. Floating C-shaped orbital osteotomy for orbital rim advancement in craniosynostosis. Preliminary report. *J Neurosurg.* 1990;72:22-26.
 50. Rekate HL. Diagnosis and managment of plagiocephaly. *BNI Quarterly.* 1986;2:69.
 51. McCarthy JG. New concepts in the surgical treatment of the craniofacial synostosis syndromes in the infant. *Clin Plast Surg.* 1979;6-201.
 52. Delashaw JB et al. Surgical approaches for the correction of metopic synostosis. *Neurosurgery.* 1986;19:228-234 .
 53. Sadove AM et al. Modifications in the surgical correction of trigonocephaly. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85:853-858.
 54. Marchac D, Rénier D, Tessier P and Hirsch J. *Chirurgie crânio-faciale des craniosténoses.* MEDSI, Paris.
 55. Martin AE et al. Effect of dura application of Zenker's solution on the feline brain. *Neurosurgery.* 1980; 6: 45-48.
 56. Lauritzen C et al. Three years experience with implantable springs in craniofacial surgery. *Craniofacial surgery: proceedings of the IXth international congress of the international society of craniofacial surgery.* Visby, Sweden, June 17-20, 2001. Monduzzi Pp. 165-167.
 57. Lauritzen C et al. Spring mediated dinamic craniofacial reshaping. *Scand J Plast Recostr. Hand surg.* 1998;32:331.
 58. Lauritzen C et al. Craniofacial surgery over 30 years in Goteborg. *Scand J surg.* 2003 :92 :274.
 59. David L et al. Dynamic springs mediated cranioplasty in rabbit model. *Craniofacial surgery: proceedings of the IXth international congress of the international society of craniofacial surgery.* Visby, Sweden, June 17-20, 2001. Monduzzi Pp. 53-155.
 60. David L et al. Distraction of patent cranial sutures. *Craniofacial surgery: proceedings of the XIth international congress of the international society of craniofacial surgery.* Australia, 2005. Monduzzi, Bologna.
 61. Sanger C et al. Dynamic spring mediated cranioplastyc in a swine in a model with resosrbable foot plates. *Craniofacial surgery: proceedings of the XIth international congress of the international society of craniofacial surgery.* Australia, 2005. Monduzzi, Bologna.
 62. Volmer DG, Jane JA et al. Variants of sagittal synostosis: strategies for surgical correction. *J Neurosug.* 1984;61:557-562.
 63. Genitori L, Choux M et al. The skull base in plagiocefaly. *Child's Nerv Syst.* 1994 May; 10 (4):217-223.

LE CRANIOSTENOSI

Iconografia

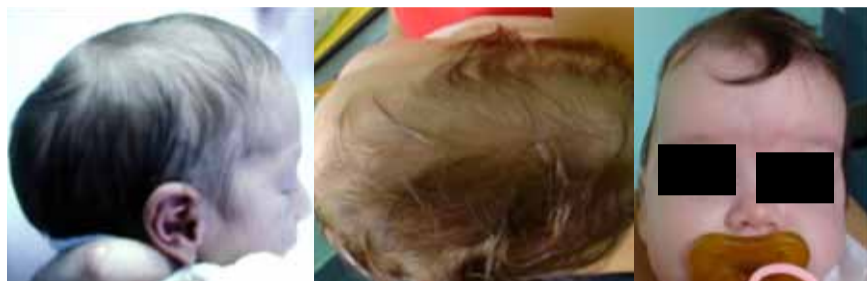


FIGURA 1: Bambino di 6 mesi affetto da scafocefalia. Evidente è il restringimento bitemporale, le bozze frontali ed occipitale e la cresta sagittale



TIPO 1

TIPO2

TIPO3

FIGURA 2: La craniostenosi tipo trigonocefalia è caratterizzata da una chiusura precoce della sutura metopica associata a varie alterazioni di orbite e basicranio anteriore. A seconda della combinazione di questi elementi la trigonocefalia è classificata in 3 tipi 1) sinostosi metopica con cresta frontale; 2) cresta metopica associata e ipoplasia frontale con espansione compensatoria di squama temporale e parietale, ispessimento e sollevamento delle pareti mediali delle orbite con inclinazione infero-laterale del tetto orbitario, ipoplasia del bordo orbitario con aspetto caratteristico a "orsetto"; retroposizione dello zigomo; 3) le caratteristiche del tipo 2 unite a complesse alterazioni della fossa anteriore: ipoplasia etmoidale (chiusura della sutura fronto-etmoidale e sfeno-etmoidale), con affossamento della lamina papiracea e conseguente ipotelorismo.

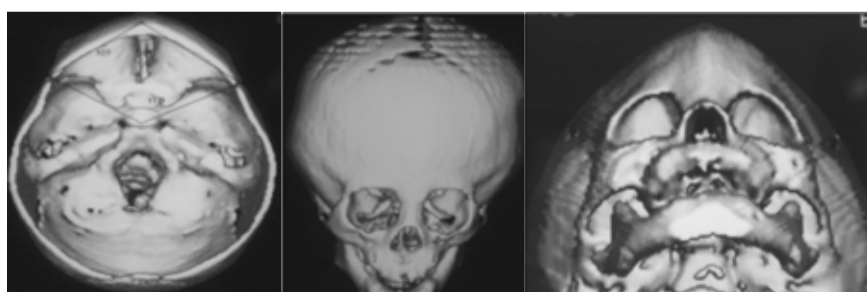


FIGURA 3: Bambino di 6 mesi affetto da trigonocefalia tipo 3. Lo studio con TC-3D conferma la precoce fusione della sutura metopica e la conseguente cresta metopica. Nella figura a sinistra si evidenziano le modifiche presenti a livello della base cranica, cioè aumento della distanza nasion-clinoide; riduzione dell'angolo nasion-pterion e della distanza bipterionale; aumento dell'angolo clinoide-pterion.

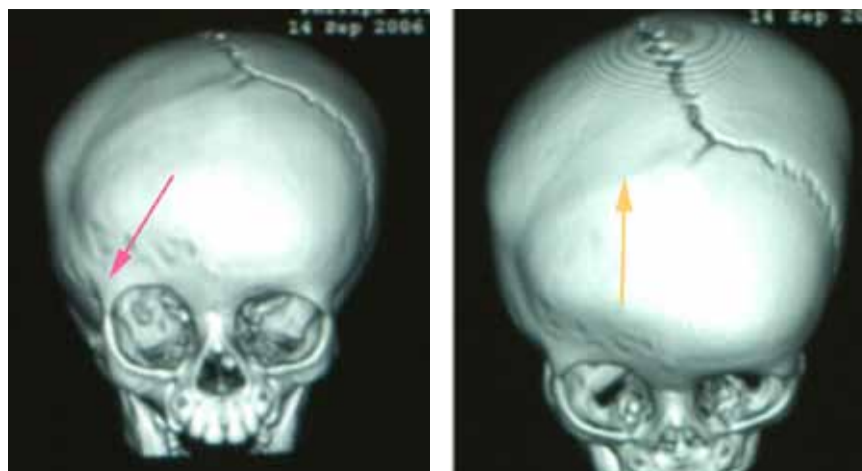


FIGURA 4: Bambino di 7 mesi affetto da plagiocefalia anteriore dx. La plagiocefalia anteriore è determinata dalla prematura fusione della sutura coronale. Altre suture coinvolte possono essere: sfeno-frontale, sfeno-etmoidale, sfeno-zigomatica, fronto-zigomatiche, fronto-sfenoidali e fronto-etmoidali TC-3D che evidenzia una precoce chiusura della sutura coronarica di ds (freccia gialla). Ben evidente la retrazione del margine orbitario superiore con aumento del diametro verticale dell'orbita (freccia arancione).



FIGURA 5: bambino di 4 mesi affetto da plagiocefalia destra. È ben identificabile l'occhio ad arlecchino, con associato un abbassamento del globo oculare dal lato affetto, la deviazione della radice del naso omolateralmente alla sutura malata mentre si ha una deviazione del setto nasale controlaterale.

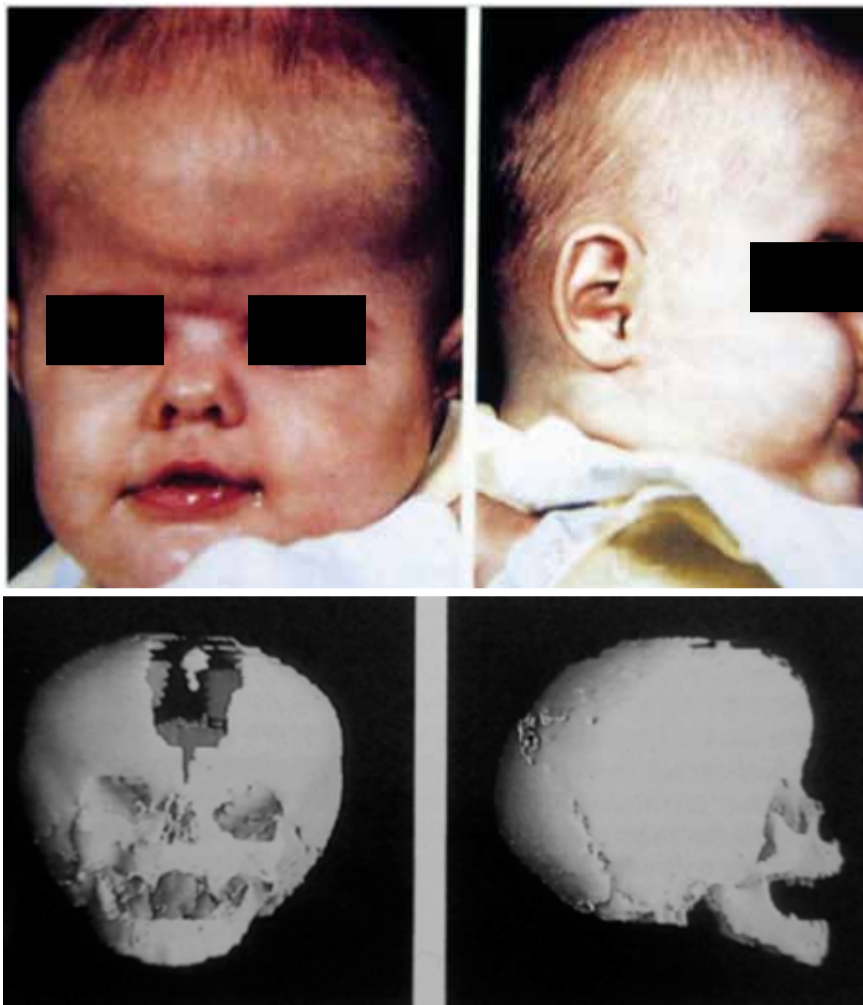


FIGURA 6: a sinistra, bambino di 6 mesi affetto da brachicefalia con la tipica "testa corta". La brachicefalia è una sinostosi coronale bilaterale. A destra, TC-3D dello stesso bambino: è evidente la sutura precoce delle coronali, mentre permane aperta la sutura sagittale e metopica.

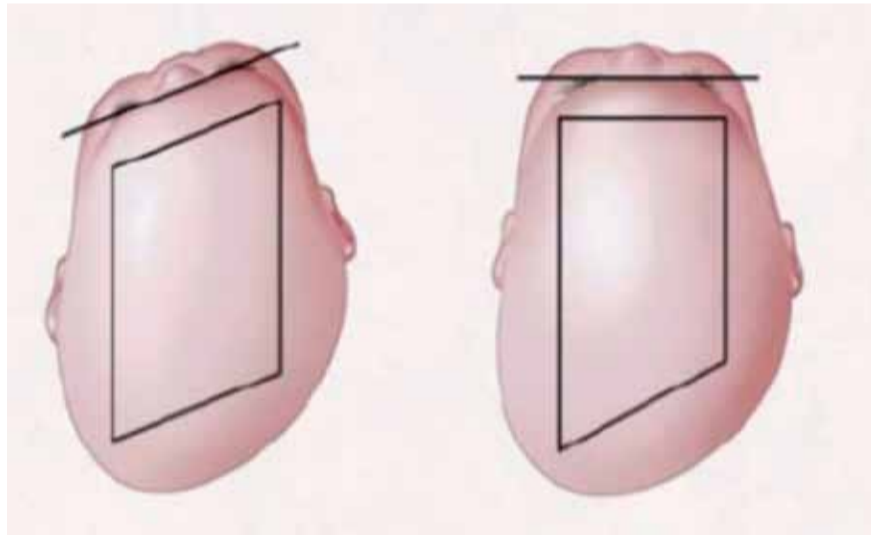


FIGURA 7: La plagiocefalia posteriore è determinata dalla fusione precoce di una delle due suture lambdoidee. La figura evidenzia la diagnosi differenziale tra la plagiocefalia posizionale, a sinistra, in cui la forma della testa ricorda un parallelogramma, mentre nella plagiocefalia posteriore, a destra, la testa assume una forma trapezoide.



FIGURA 8: esempio di bambino (8 mesi) affetto da oxicefalia. La forma del cranio nel bambino affetto da oxicefalia dipende dalle sequenze di fusione delle suture interessate. Comunemente è presente una fronte ridotta sul piano sagittale ed aumentata su quello coronale, formando una tipica protrusione nella regione bregmatica (ben evidente nella foto). Si evidenzia una riduzione della distanza nasion-lambda ed un incremento della distanza nasion-bregma, l'angolo naso-frontale è ottuso, non sono presenti alterazioni facciali, non si riscontra un iperaccrescimento del temporale, la morfologia delle orbite è normale così come la distanza interorbitaria.



FIGURA 9: esempio di plagiocefalia posizionale moderata in un bambino di 5 mesi. Si evidenzia l'appiattimento occipitale destro accompagnato da uno shift del padiglione auricolare omolaterale.



FIGURA 10: esempio di trattamento ortesico in un bambino affetto da plagiocefalia posizionale.

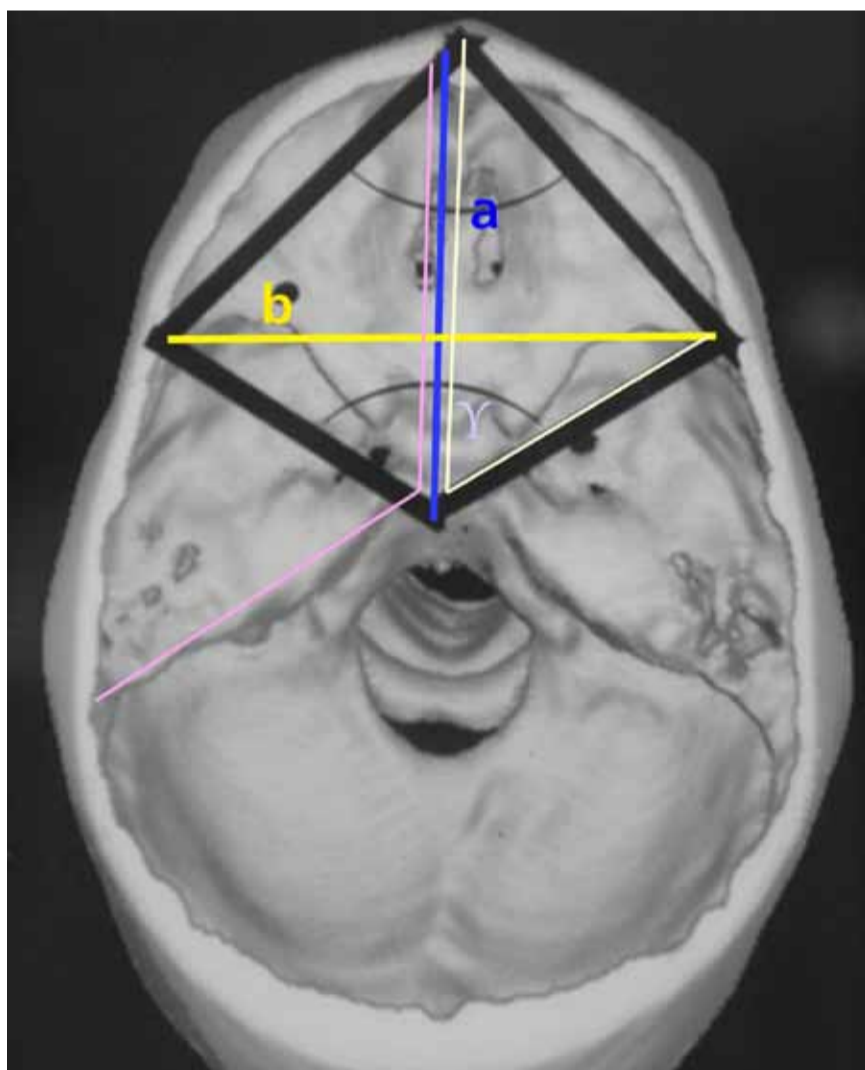


FIGURA 11: Lo studio antropometrico della base cranica è di fondamentale im-

portanza per capire le alterazioni che possono verificarsi in una craniostenosi. Tali misurazioni devono essere effettuate su studio TC o TC-3D in cui possiamo evidenziare: l'orientamento spaziale di zigomo e angolo zigomatico, l'angolo basale di Bogaert (nasion-clino-basion) (130-140°), l'angolo nasion-pterion, l'angolo clino-pterion, la distanza nasion-clinoide, la distanza bipterionale, l'angolo nasion-clino-pterion, l'angolo nasion-clino-rocche, l'orientamento rocche, il volume dell'emifossa anteriore, il volume dell'emifossa temporale, il volume dell'emifossa posteriore, l'angolo di apertura orbitario dx/sn, l'angolo di apertura parete esterna orbita, gli assi orbitali, il volume orbitario, il volume bulbo orbitario dx e la distanza inter-orbitale.

MISURAZIONI CRANICHE DELLA BASE

- Angolo nasion-pterion (a)
- Angolo clino-pterion (b)
- Distanza nasion-clinoide (a)
- Distanza bipterionale (b)
- Angolo nasion-clino-pterion (g)
- Angolo nasion-clino-rocche (d)
- Orientamento rocche

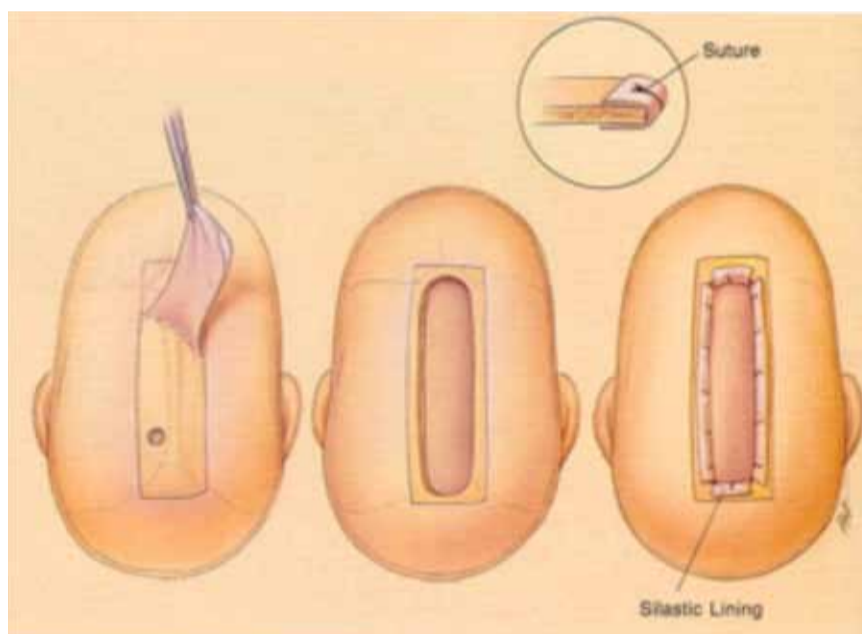


FIGURA 12: Esempio schematico di suturectomia della sagittale nel trattamento di una scafocefalia. A sinistra, asportazione del periostio e foro di trapano paramediano. Al centro, risultato dopo craniectomia della sutura sagittale. A destra posizionamento di materiale in polietilene sui margini craniotomici (in alto il particolare).

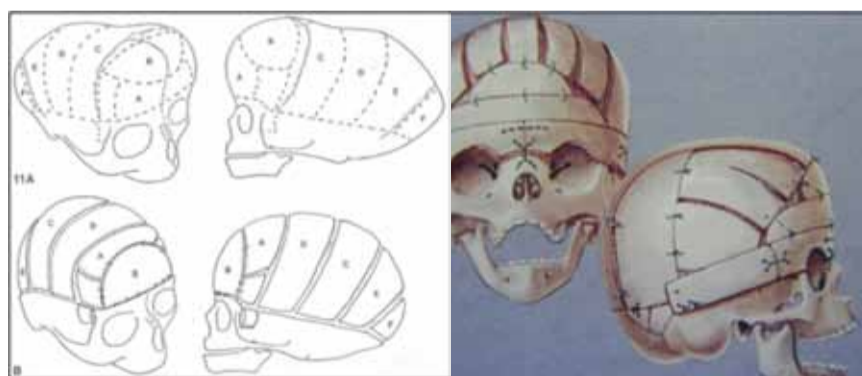


FIGURA 13: Esempio di trattamento di scafocefalia. Molti Autori hanno descritto interventi in cui veniva eseguito un rimodellamento completo della volta cranica attraverso craniectomie multiple e successivo riadattamento dell'osso. I volet ossei venivano uniti tra di loro tramite placche e suturati alla dura con filo per garantire la stabilità degli stessi. Oggi questa tecnica è stata abbandonata per l'alta morbilità preferendo ad essa interventi chirurgici meno invasivi.

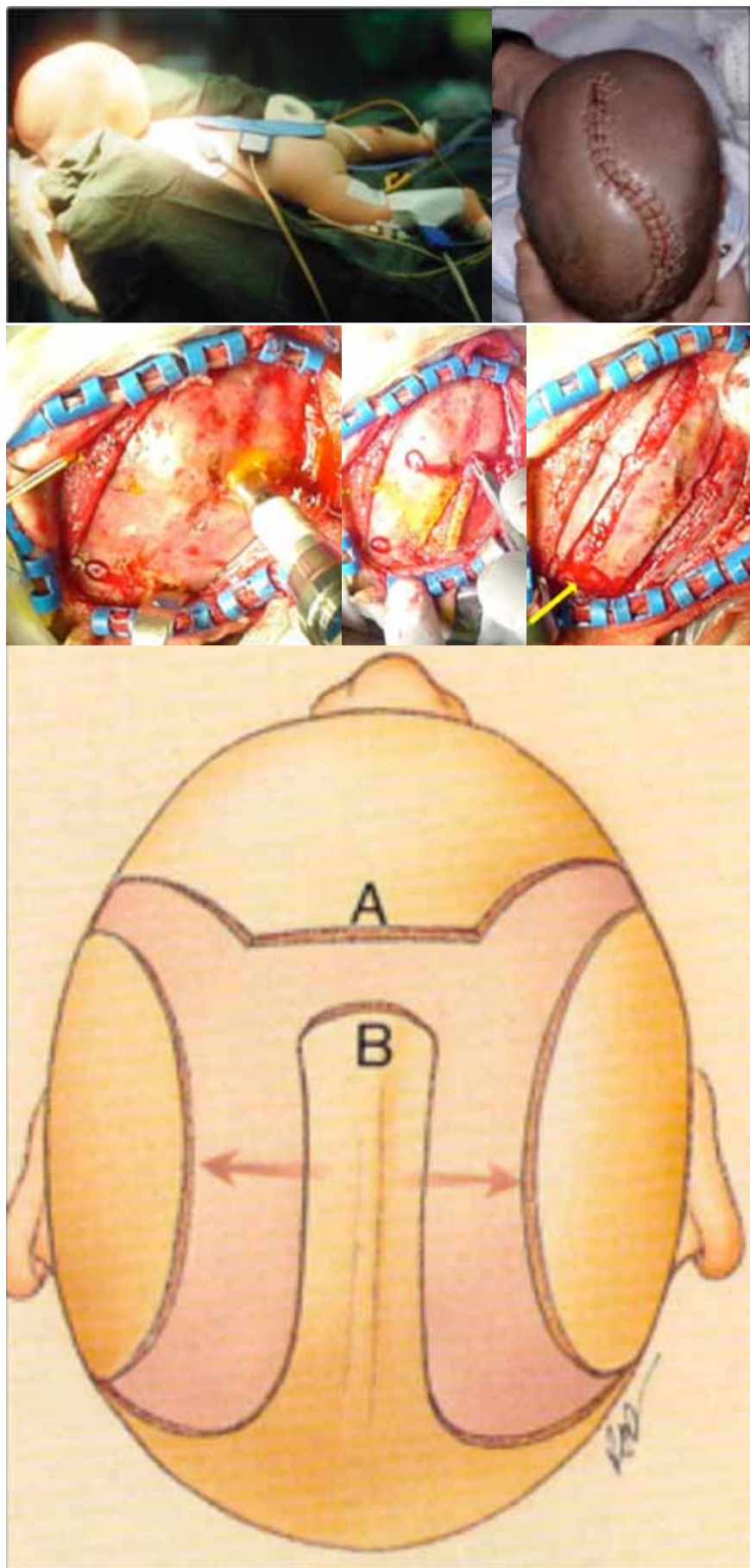


FIGURA 14: Trattamento con tecnica P-greco modificata di scafocefalia in un bambino di 5 mesi presso la Divisione di Neurochirurgia dell'ospedale pediatrico "Anna Meyer" di Firenze. Sopra, bambino posizionato in decubito prono sul lettino della sala operatoria con capo iperesteso. In alto a destra, particolare dell'incisione cutanea a "S" italice. Nel centro 3 immagini intraoperatorie: con perforatore si eseguono 6 fori paralleli paramediani. In centro, si evidenzia la craniectomia parasagittale; a destra craniectomia eseguita. La freccia evidenzia l'osteotomia mediana.

In basso viene riportato uno schema esemplificativo della tecnica con il suo razionale: suturectomie paramediane che si uniscono anteriormente e posteriormente. Suturectomia delle coronali e lambdaoidee. In questo si favorisce una riepansione latero-laterale riducendo le forze antero-posteriori.



FIGURA 15: Tecnica "Radial Fun Cuts" per il trattamento di plagiocefalia posteriore. A sinistra, esempio di osteotomie radiali eseguite per correggere un caso di sinostosi unilaterale della sutura lambdaoidea. A destra, visione intraoperatoria che evidenzia le osteotomie radiali.

Immagine tratta dal libro: Goodrich JT, Hall CD, Genitori et al. Craniofacial anomalies: growth and development from a surgical prospective. Ed. Thieme, 1995.



FIGURA 16: Trattamento con espansori dinamici metallici in un bambino di 5 mesi affetto da plagiocefalia posteriore sx, presso la Divisione di Neurochirurgia dell'ospedale pediatrico "Anna Meyer" di Firenze. In alto a sx, posizionamento del

paziente in decubito prono. In alto a destra, particolare di un'immagine intraoperatoria che mostra l'incisione cutanea. In basso a sx, sei fori di trapano tangenti alla sutura lambdaidea; con craniotomo si disegna il volet osseo e successivamente si esegue stripping della lambdaidea (in basso a dx). Quindi si posiziona l'espansore metallico previa esecuzione di due inviti per il posizionamento degli uncini (freccia) in modo da ridurre la possibilità di spostamento dell'espansore.

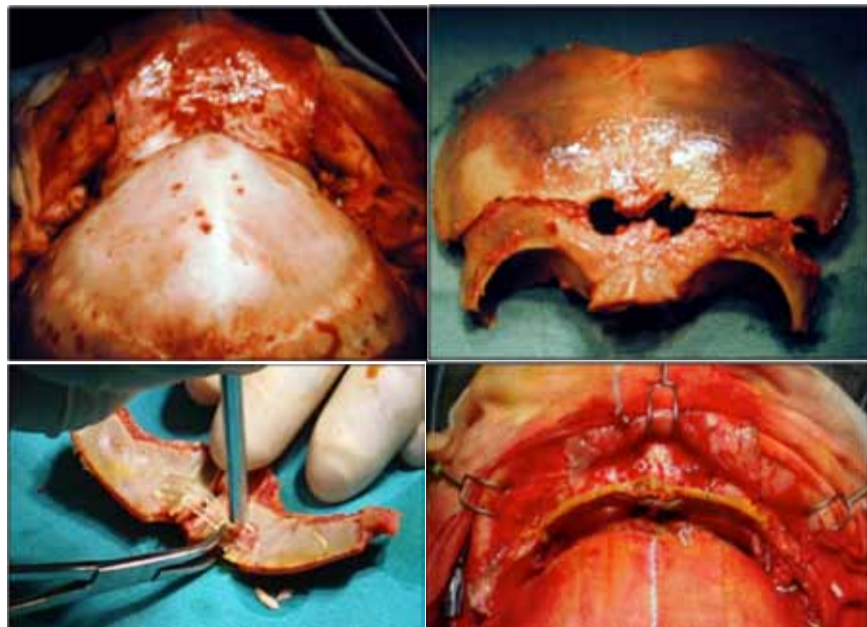


FIGURA 17: Immagini intraoperatorie che evidenziano il trattamento in un bambino di 5 mesi affetto trigonocefalia tipo 3, presso la Divisione di Neurochirurgia dell'ospedale pediatrico "Anna Meyer" di Firenze. L'indicazione chirurgica al rimodellamento bilaterale per scopi estetici e funzionali riguarda la trigonocefalia tipo II e III. In alto a sx, incisione cutanea bitragale, scollamento del periostio ed evidenza della cresta metopica. In alto al centro, bandeau biorbitario e volet frontale. In alto a destra, viene posto in evidenza la correzione del bandeau biorbitale con frattura a legno verde e posizionamento di placca riassorbibile per garantire la stabilità della correzione. In basso, risultato dopo il riposizionamento del bandeau biorbitario, precedentemente rimodellato, fissato alla radice del naso. Si noti l'ottimo risultato raggiunto con assenza pressochè completa dell'angolazione.

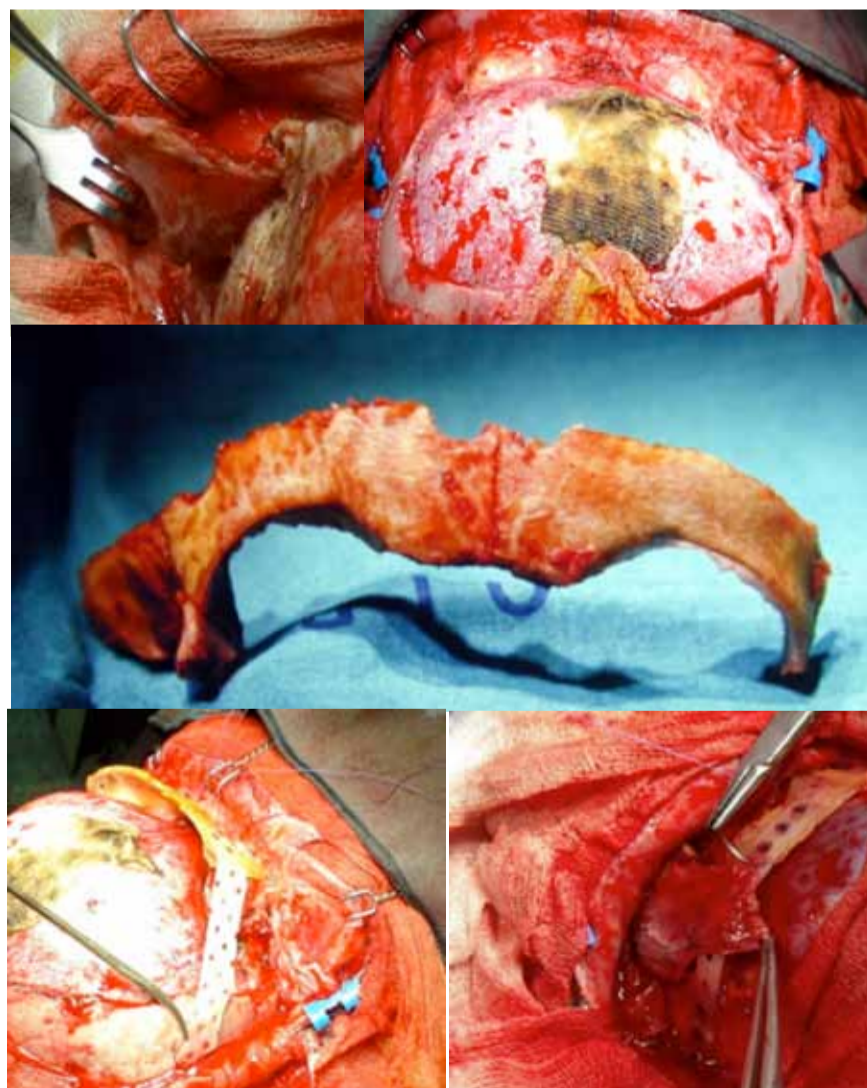


FIGURA 18 (Colonna precedente): Immagini intraoperatorie che evidenziano il trattamento in un bambino di 7 mesi affetto plagiocefalia anteriore, presso la Divisione di Neurochirurgia dell'ospedale pediatrico "Anna Meyer" di Firenze. In alto a sx, dissezione del muscolo temporale. In alto a dx, rimozione del volet frontale e del bandeau. In centro a sx, specifico del bandeau. In centro a destra, esempio di ricostruzione con impiego di placche riassorbibili opportunamente modellate; lo scopo è quello di raggiungere la simmetria. In basso a sx, traslazione del muscolo temporale.



FIGURA 19: Immagini TC-3D che evidenziano le forze generate dall'espansore dinamico nel trattamento in un bambino di 7 mesi affetto da sindrome di Pfeiffer, presso la Divisione di Neurochirurgia dell'ospedale pediatrico "Anna Meyer" di Firenze. In questa immagine si possono identificare i margini ideali della craniectomia delle suture coronali e lambdaoidee e la direzione di espansione cranica determinata dal posizionamento delle molle. A destra, controllo TC-3D dopo 5 mesi dal posizionamento delle springs (forza 5N) a livello della sutura lambdaoidea e coronale: ben identificabili sono anche le suturectomie.

LE SINOSTOSI CRANIO FACCIALI SINDROMICHE CRANIOFACIOSINOSTOSI O CRANIOFACIOSTENOSI

Alberto Bozzetti*, Fabio Mazzoleni*, Francesco M.G. Riva*, Maria Costanza Meazzini*

(*)Cattedra e Unità Operativa di Chirurgia
Maxillo – Facciale

Università degli Studi Milano Bicocca, Milano

(*) Ospedale San Gerardo, Monza

INTRODUZIONE

Le malformazioni craniofacciali sono annoverate fra i difetti strutturali più frequenti alla nascita e questi disordini, più o meno complessi, sono spesso associati ad alterazioni di sviluppo, anormalità di crescita cerebrale come anche disturbi funzionali quali perdita dell'udito, problemi respiratori, oculari, masticatori, deglutitori e fonatori, delineando sindromi sempre più numerose.

I bambini affetti da queste malformazioni e disabilità richiedono fin dalla nascita un trattamento interdisciplinare specialistico estremamente qualificato che includa il neonatologo, il chirurgo maxillo-facciale, il neurochirurgo, il genetista, l'ortodonzista, il dentista, il foniatra, l'otorinolaringoiatra, l'oftalmologo, il pediatra, lo psichiatra e lo psicologo, gli esperti di nursing e di alimentazione, l'ortopedico, il cardiologo e il cardiocirurgo.

CRANIOFACIOSINOSTOSI (CRANIOFACIOSTENOSI)

Il termine "sinostosi" o, come spesso nella terminologia italiana viene usato, "stenosi", definisce la prematura obliterazione di una sutura cranica con conseguente ossificazione delle ossa adiacenti per cui i due termini vengono sovente utilizzati come sinonimi.

Il processo sinostotico può colpire una sola sutura della volta cranica come nelle craniosinostosi o può interessare più suture della volta e della base cranica come nelle craniofaciosinostosi.

Il processo sinostotico, quando localizzato alla sola volta cranica, impedisce la corretta espansione della scatola cranica che fa seguito ad una normale crescita cerebrale e ha uno scarso interessamento facciale mentre quando è localizzato alla volta e alla base cranica comporta, oltre alla deformità cranica, un interessamento di tutto il terzo medio della faccia che non cresce in modo corretto.

Quindi, mentre la cranio-sinostosi genera per lo più una defor-

mità cranica, la cranio-facio-sinostosi determina una deformità cranica e facciale.

ETIOLOGIA DELLE CRANIOFACIOSINOSTOSI

Le craniosinostosi si presentano come quadri isolati, sporadici e non sindromici a differenza delle craniofaciostenosi che sono di tipo sindromico, familiare e per lo più genetiche.

Di queste sindromi, con craniofaciostenosi, se ne conoscono più di 90 e per lo più si presentano con associate malformazioni degli arti, delle orecchie e del sistema cardio-vascolare.

Le sindromi con craniofaciostenosi di più frequente riscontro nella pratica clinica sono rappresentate dalla sindrome di Apert, Crouzon, Pfaiffer, Saethre-Chotzen.

Sebbene la etiologia di queste sindromi non sia perfettamente nota, in tutte è presente una mutazione del gene FGFR (Fibroblast Growth Factors Receptor) per cui queste sindromi vengono anche etichettate anche come sinostosi FGFR correlate.

I fattori che regolano la crescita dei fibroblasti partecipano a numerose funzioni tra cui la regolazione della proliferazione, differenziazione dei fibroblasti che ricevono il segnale di trasformazione da cellule immature a cellule ossee durante lo sviluppo embriologico.

Una anomala e/o prolungata stimolazione da parte della proteina che questa azione codifica, può determinare una prematura fusione delle suture craniche generando i quadri clinici che osserviamo in queste sindromi.

PRINCIPALI CRANIOFACIOSINOSTOSI

Sindrome di Apert

Nel 1557 Licostene, per primo, descrisse un bambino con deformità del cranio e degli arti che si ritiene essere la prima segnalazione di una Acrocefalosindattilia successivamente descritta da Apert nel 1906⁰¹.

La sindrome di Apert è una patologia, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una craniosinostosi, vale a dire una prematura fusione di alcune suture craniche, e da una grave sindattilia (fusione delle dita) dei piedi e delle mani (Upton 1991⁰² - Ibrahimi. 2001⁰³). Più raramente questa sindrome si associa ad anomalie a carico del sistema nervoso centrale, dell'apparato cardiovascolare, dell'apparato genitourinario o della pelle (Oldridge 1999⁰⁴).



Figura 1: Paziente affetto da *Sindrome di Apert*: sindattilia a livello degli arti superiori.

La *Sindrome di Apert* nella maggior parte dei casi ha una insorgenza sporadica con una incidenza che si attesta attorno ai 12.4 casi su 1 milione di nati vivi e si evidenzia con maggiore frequenza nella razza asiatica (22.3 casi per milione) e minima nella razza ispanica (7.6 casi per milione); maschi e femmine vengono colpiti in egual misura (Tolarova 1997⁰⁵). Questa sindrome viene anche detta, con riferimento al fenotipo dei soggetti affetti, *Acrocefalosindattilia* (Apert 1906⁰⁶): si tratta di una cranio-facio-sinostosi caratterizzata da brachicefalia, ipoplasia del III medio e sindattilia simmetrica, sia ossea che cutanea, degli arti. La sindattilia coinvolge generalmente il 2°, il 3°, e il 4° dito (Cohen 1975⁰⁷ – Cohen 1992⁰⁸).

Nella sindrome di Apert è presente una sinostosi a carico di diverse suture craniche: la prematura fusione della sutura coronale è bilaterale e contemporaneamente può essere presente un'alterazione della sutura lambdoidea. Le suture sfeno-zigomatiche, sfeno-temporali e occipito-mastoidee sono invece radiologicamente evidenti alla nascita. I processi zigomatici dell'osso frontale sono ipoplasici, la base cranica è malformata e spesso asimmetrica, la fossa cranica anteriore è molto corta con orbite poco profonde che comportano, unitamente all'ipoplasia del III medio, un più o meno marcato exorbitismo. La crescita dei diametri bitemporali è aumentata come conseguenza della crescita compensatoria delle suture squamose. Il cranio è corto sul piano antero-posteriore, la fronte è alta e ripida e l'occipite è piatto con profili anteriore e posteriore paralleli mentre il bregma è prominente. Poiché l'estensione e la precocità delle sinostosi è variabile, anche l'aspetto del cranio varia nei diversi pazienti: si possono avere turricefalia, brachicefalia o plagiocefalia associate. L'allargamento dei seni frontali ed etmoidali determina ipertelorismo.

Generalmente l'angolo naso-frontale è più chiuso, il naso ha un profilo a sella, il setto è spesso deviato e la volta palatina è alta e stretta sino a presentare un solco mediano. Il palato duro è più corto, ma il palato molle è più lungo del normale e nel 30% dei casi vi è schisi del palato molle e dell'ugola con arcata dentale superiore

sovraffollata, dalla caratteristica forma a "v" e con una volta palatina ricca di accumuli mucopolisaccaridici.

Da sottolineare che le vie aeree possono essere compromesse da un'ipoplasia delle coane, da cui un aumentato rischio di insufficienza respiratoria e apnee notturne (Lowe 2000⁰⁹).

Queste alterazioni a livello del mascellare comportano un'occlusione in III classe con cross bite e open bite anteriore.

Per quanto riguarda il basicranio alcuni studi hanno riscontrato una maggiore inclinazione del pavimento della fossa cranica anteriore e una deformazione angolare della flessura della base cranica, nonché una correlazione, rispettivamente, con exorbitismo e ipoplasia del III medio (Rosen 1984¹⁰).

Sindrome di Crouzon

La *Sindrome di Crouzon* è una patologia, a trasmissione autosomica dominante. Come la *Sindrome di Apert* è associata a mutazioni a carico del gene che codifica per FGFR2. Clinicamente è caratterizzata da craniosinostosi, ipoplasia del III medio, orbite poco profonde e sporgenza dei globi oculari (Lowe 2000).

L'incidenza di questa malattia è stimata essere attorno a 16.5 su 1 milione di nati vivi; essa costituisce circa il 4.8% delle cranio-facio-stenosi diagnosticate (Fuu Jentsai 2001). Circa il 30-60 % dei casi ha insorgenza sporadica e, come nella *Sindrome di Apert*, sembra essere un importante fattore di rischio l'età avanzata del padre (Rivka 2000).

Si tratta di una cranio-facio-stenosi, descritta per la prima volta da Crouzon nel 1912¹¹, in cui sono presenti sinostosi a carico delle suture coronale e sagittale con conseguente iposviluppo antero-posteriore del basicranio, specie nella sua parte anteriore, e con, di conseguenza, un grave iposviluppo antero-posteriore e verticale del massiccio facciale. Ne risulta un fenotipo acro-brachicefalico e uno sviluppo compensatorio del cranio con una marcata protrusione nella zona della fontanella anteriore.

I pazienti affetti da *Sindrome di Crouzon* presentano un arresto della crescita ossea a livello del mascellare, delle orbite e della volta cranica, con alterazioni che si estrinsecano soprattutto lungo l'asse sagittale dando un aspetto generale di retrusione della faccia.

Le malformazioni del massiccio facciale conferiscono alla sindrome le sue caratteristiche morfologiche più peculiari. La prima cosa che si nota è la faccia appiattita, qualche volta addirittura concava in cui spicca l'exorbitismo dovuto alla insufficiente profondità delle cavità orbitarie per l'ipoplasia del mascellare e del tetto orbitario. L'exorbitismo è una caratteristica sempre presente nella sindrome e spesso si associa ad exotropia; va poi segnalato che può essere presente ipertelorismo (Brendan 1996).

Frontalmente il naso appare schiacciato e con il dorso allargato, mentre di profilo la punta del naso è sporgente ed arcuata, assumendo una forma a becco di pappagallo a causa della retrusione dell'osso mascellare.

All'osservazione del soggetto l'impressione che si ha è quella di prognatismo; in realtà si tratta di un prognatismo solamente appa-

rente e relativo alla retrusione del mascellare. Di conseguenza si avrà un'occlusione dentaria di III classe con open bite anteriore (tuttavia meno grave che nelle S. Apert), accompagnata raramente da elementi dentari sovranumerari e spesso invece da inclusioni dentarie. Il palato è alto e stretto e presenta un profilo ogivale. Possono infine essere osservate atresia delle coane e stenosi dei canali uditivi.

Come nella S. di Apert, alcuni studi hanno riscontrato una maggiore inclinazione del pavimento della fossa cranica anteriore e una deformazione angolare della flessura della base cranica, nonché una correlazione, rispettivamente, con exorbitismo e ipoplasia del III medio (Rosen 1984¹²).

Anomalie associate alla sindrome di Crouzon possono essere, in percentuale variabile, palatoschisi, calcificazione del legamento stilo-ioideo, malformazioni ai gomiti, fusione dei corpi vertebrali cervicali da C2 a C5 e lesioni iperpigmentate e ipercheratinizzate localizzate sul collo e sulle superfici flessorie delle articolazioni (Acanthosis Nigricans) (Lowe 2000).

Come accennato sopra, la Sindrome di Crouzon è una patologia a trasmissione autosomica dominante, con un'insorgenza per lo più sporadica, dovuta a mutazioni puntiformi a carico dell'allele paterno per il gene 10q25-26 che codifica per FGFR2 (Reardon 1994¹³).

Sindrome di Pfeiffer

La Sindrome di Pfeiffer è una patologia a trasmissione autosomica dominante, con penetranza completa ed espressività variabile, associata a mutazioni a carico di FGFRs (Cohen 1992 – Muenke 1998¹⁴). Questa Sindrome è stata descritta per la prima volta da Pfeiffer nel 1964 e da allora molti altri casi sono stati documentati, tuttavia l'incidenza reale di questa patologia resta sconosciuta (Cornejo-Roldan 1999¹⁵).

A seconda della gravità delle manifestazioni fenotipiche si possono riconoscere tre livelli corrispondenti, dal più lieve al più grave, a Sindrome di Pfeiffer tipo I, tipo II e tipo III (Schell 1995¹⁶ - Robin 1998¹⁷).

Dal punto di vista morfologico sono presenti una sinostosi della sutura coronale con conseguente turri-brachicefalia, ipoplasia del III medio, ipertelorismo, brachidattilia, sindattilia cutanea di grado variabile soprattutto a carico di 2°-3°-4° dito, pollici ed alluci appiattiti ed allargati (Cohen 1992). Possono altresì essere presenti anomalie a livello dell'apparato genito-urinario, gastro-intestinale e respiratorio (Hajihosseini 2001¹⁸).

IL PROBLEMA NEUROLOGICO, ORBITARIO E MASCELLARE E RESPIRATORIO NELLE CRANIO-FACIO-STENOSI

Iperensione endocranica e ritardo mentale

I soggetti affetti da cranio-facio-stenosi presentano un rischio aumentato di sviluppare ipertensione endocranica (Eide 2002). Un terzo dei casi presenta pressione intracranica normale, un terzo elevata e un terzo border-line (Renier 1982) ed è documentato che l'incidenza

di ipertensione intracranica aumenta con l'aumentare del numero di suture coinvolte (Renier 2006).

Tuttavia non esiste una diretta correlazione tra volume intracranico e pressione intracranica tanto che secondo alcuni solo il 9,7 % dei pazienti con ipertensione ha un volume cranico ridotto (Fok 1992) e il 100% dei pazienti affetti da Sindrome di Apert presentano un volume cranico addirittura aumentato rispetto ai valori normali (Renier 1996).

Secondo altri poi, il volume intracranico sembra non essere l'unico fattore coinvolto nell'instaurarsi dell'ipertensione, chiamando in causa anche una congestione venosa intracranica frequente in questi pazienti e problemi di ostruzione delle alte vie respiratorie (Gault 1992).

Una difficoltà ulteriore nella diagnosi precoce di ipertensione endocranica è data dal fatto che i pazienti possono non mostrare alcun sintomo per lungo tempo e che i segni clinici spesso presentano buona sensibilità ma scarsa specificità.



Figura 2: Rx cranio in latero-laterale di paziente affetto da craniofaciostenosi. Si apprezzano le caratteristiche "digitazioni" a livello della struttura ossea della teca cranica.

La dilatazione degli spazi ventricolari cerebrali per esempio costituisce un reperto comune nelle craniofaciostenosi pur senza sottintendere ipertensione endocranica (Thompson 1997).

Nemmeno l'edema della papilla rappresenta un buon indicatore. Infatti, pur presentando buona sensibilità (87% dei pazienti con papilledema presenta una ICP > 15 mmHg) offre scarsa specificità dal

momento che il 68% dei pazienti con ICP>15mmHg non presenta papilledema (Tuite 1996).

Pochi sono gli studi relativi allo sviluppo mentale dei soggetti affetti da craniofaciostenosi. Pur avendo un QI medio di 73,6 la variabilità è ampia (tra 52 e 89) (Lefebvre 1986) e resta ancora discusso se nei soggetti che presentano un ritardo, lo si debba attribuire alla sindrome o piuttosto all'influsso psicologico e relazionale che la sindrome ha avuto sulle relazioni familiari e sullo sviluppo psicomotorio (Rogers-Salyer 1987).

Sembra appurato che più precoce è l'intervento migliore sia la prognosi dello sviluppo mentale, fermo restando che la chirurgia non migliora ma previene piuttosto l'instaurarsi di un peggioramento. Sembra altresì che la malformazione cerebrale associata più frequentemente a ritardo sia a livello del setto pellucido (Renier 1996).

Cavità orbitarie

In condizioni normali, il terzo superiore della faccia non presenta un pattern di crescita rapido come quello che presenta il cranio nel primo anno di vita, tuttavia prosegue più di quanto faccia il cranio per tutta l'età pediatrica.

La regione orbitaria, in particolare, mostra il tasso di crescita con la più elevata variabilità. E, in accordo con altri studi sembra di poter affermare che in ogni caso la crescita si possa dire conclusa entro i 17 anni (Waitzman 1992)¹⁹ (Bambha 1961)²⁰ (Enlow 1968)²¹ (Sekiguchi 1973)²².

Parlando della dimensione sagittale del bulbo è documentata una crescita di circa 3.8 mm dalla nascita fino a 18 mesi; quindi 1.2 mm dai 18 mesi fino ai 5 anni e infine 1.4 mm dai 5 anni ai 13 anni (Larsen 1971)²³. Pare sia inoltre implicato un meccanismo di crescita dei tessuti molli retrobulbari (Fledelius 1986)

Nei pazienti affetti da craniofaciostenosi è apparentemente invariato il pattern di crescita dei tessuti molli orbitari, mentre non vi è affatto crescita a livello dello scheletro osseo orbitario. A questo proposito è bene sottolineare che l'orbita fa strutturalmente da ponte tra lo scheletro cranico e quello facciale e risente pertanto dell'influsso della crescita di entrambi.



Figura 3: Grave exorbitismo in quadro di craniofaciostenosi: si apprezzano l'incompetenza palpebrale, l'esposizione corneale e il conseguente quadro di infiammazione congiuntivale.



Figura 4: Manovra intraoperatoria con cui si evidenzia il grave exorbitismo dovuto alla mancanza di contenimento da parte della cavità orbitaria.

Infatti, correlata con la ridotta dimensione antero-posteriore della fossa cranica anteriore (Kreiborg 1981)²⁴ vi è la riduzione della profondità del cono orbitario che si presenta invece allargato. Questo spiegherebbe quindi l'exorbitismo e l'ipertelorismo (Kolar and Munro 1988).

È importante quindi comprendere che nelle craniofaciostenosi si parla di exorbitismo e non di esoftalmo. Nell'esoftalmo la protrusione dell'occhio è dovuta ad un aumento del contenuto orbitario in presenza di un'orbita ossea, il contenente, di dimensioni normali. Nell'exorbitismo la protrusione dell'occhio è dovuta ad una ridotta capacità del contenente, l'orbita ossea, con un contenuto orbitario di dimensioni normali (Baujart 2006). Quanto esposto in merito alla base cranica e al cono orbitario dimostra come il contenente abbia una dimensione antero posteriore ridotta.

Il contenuto orbitario, vale a dire il bulbo oculare, il nervo ottico, i muscoli oculari estrinseci e il tessuto adiposo peribulbare hanno invece uno sviluppo dimensionale anteroposteriore del tutto normale nei pazienti affetti da craniofaciostenosi.

A riprova di questo, uno studio comparativo su soggetti normali e con craniofaciostenosi, valutati mediante TC evidenzia come nei due gruppi la distanza sella turcica – cristallino sia assolutamente sovrapponibile. La differenza sta nella distanza tra il pilastro fronto zigomatico e i cristallini e tra questi ultimi e la radice del naso (Imai 1993).

Lo stesso studio, diviso per fasce di età da 0 a 20 anni, evidenzia che fino ai 10 anni l'exorbitismo non fa che peggiorare, espressione di una crescita dei tessuti molli orbitari normale contrapposta ad una crescita assente a livello dello scheletro facciale (Imai 1993).

L'exorbitismo ha non solo conseguenze morfologico estetiche abbastanza evidenti ma anche importanti conseguenze funzionali. Le palpebre superiori non sono in grado di ricoprire il bulbo oculare e si hanno quindi: lagoftalmo, cheratiti e ulcere corneali (Newman 1991)²⁵. In casi estremi, qualora l'equatore del bulbo sia al di là dei pilastri ossei della cornice orbitaria si va incontro ad un elevato rischio di traumi

diretti e si possono verificare episodi di lussazione dei bulbi oculari con stiramento del nervo ottico (Rubin 1998²⁶; Meling 2000²⁷).

Ostruzione delle vie aeree

È ampiamente dimostrata la correlazione tra alterazioni dello scheletro facciale e OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) (Johns 1998; Tanguisorn 2000). Questo concetto è ancor più valido nell'ambito di pazienti affetti da craniofaciostenosi che presentano un'ostruzione delle vie aeree più frequentemente e in forme più gravi rispetto alla popolazione generale.

L'incidenza di problemi respiratori in pazienti affetti da craniofaciostenosi varia tra il 40% e il 100% (Mixer 1990; Moore 1993; Perkins 1997).

Questa predisposizione alle ostruzioni delle alte vie aeree nasce da malformazioni scheletriche ben precise. I soggetti affetti da craniofaciostenosi presentano una dimensione ridotta della fossa cranica anteriore e posteriore, una marcata retrusione del III medio, che comporta una alterata anatomia e una riduzione degli spazi aerei rinofaringei che appare visibile già ad una teleradiografia.

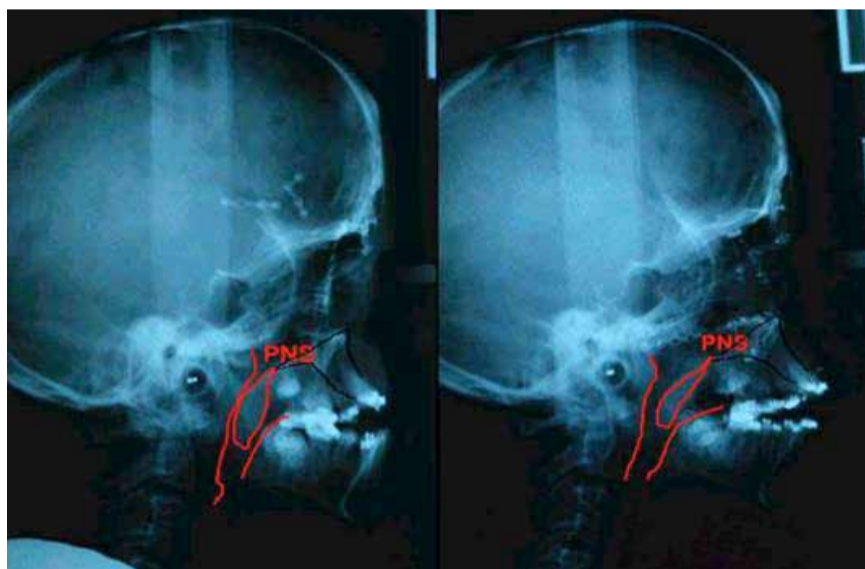


Figura 5: Alla teleradiografia latero-laterale si può notare lo spazio ridotto a livello delle vie aeree superiori e, accanto, l'aumento dello stesso dopo avanzamento con Le Fort III.

Si può associare poi una ridotta altezza e profondità delle coane fino alla completa atresia, un palato molle allungato e ispessito e una retroposizione linguale.

Bisogna poi considerare il frequente riscontro di ipertrofia adenotonsillare, pur frequente in età pediatrica, che si somma ad aggravare eventuali quadri ostruttivi delle alte vie (Moore 1993; Hui 1998).

L'esame più utile per la valutazione di queste problematiche è senza dubbio la polisomnografia che permette di valutare sia il numero di apnee notturne, sia la percentuale media di saturazione di O₂, sia la percentuale minima raggiunta nel corso del sonno.

L'importanza di queste problematiche respiratorie va intesa non solo nell'evento singolo, ma nella cronicità di una condizione che, a lungo termine, può portare all'instaurarsi di problematiche cardiovascolari e ad un rallentamento ideomotorio.

Aspetti psicosociali

Sicuramente i pazienti affetti da craniofaciostenosi presentano una malformazione a carico del volto che, come tale, presenta importanti risvolti dal punto di vista della autostima e della vita di relazione.

Sono molteplici gli ambiti in cui si può ripercuotere, a partire dal rapporto madre-figlio e dall'inserimento scolastico di questi soggetti. Si tratta dei primi contatti interpersonali di questi pazienti e sono tanto più importanti in quanto possono influenzarne lo sviluppo psicomotorio e relazionale.

Sono stati valutati elementi concreti come il numero dei contatti tra madre e figlio e il numero dei sorrisi, evidenziando differenze significative tra i pazienti sindromici e il gruppo controllo e rilevando un vizio relazionale già nel rapporto con la madre (Rogers-Salyer 1987).

Allo stesso modo la qualità di un buon ambiente familiare gioca un ruolo importante nella prognosi dello sviluppo mentale di questi pazienti (Renier 1996).

Anche a scuola l'approccio e il contatto degli insegnanti nei confronti di bambini con malformazioni craniofacciali è spesso deleterio poiché aspettandosi da questi pazienti risultati mediocri, finiscono con l'ottenere risultati mediocri (Rosenthal 1968).

Nozioni di trattamento chirurgico

I pazienti affetti da cranio-facio-stenosi possono presentare problemi neurologici legati alla alterazione della espansione della scatola cranica come l'ipertensione endocranica e problemi facciali a causa della mancata crescita del terzo medio della faccia che si presenta marcatamente retruso.

I principali segni e sintomi facciali sono la proptosi (eccessiva protrusione del bulbo orbitario che può anche lussarsi a causa della sproporzione fra orbita e contenuto), l'impossibilità di chiusura della rima palpebrale con cheratiti e cherato-congiuntiviti nonché difficoltà respiratorie di vario grado (la retrusione del III medio facciale può dare una ristrettezza della via respiratoria) che possono richiedere anche una tracheotomia e i rapporti intermascellari di terza classe.

Un corretto trattamento chirurgico deve quindi mirare a correggere tutte le malformazioni sopra descritte, che sono estremamente variabili in funzione del numero, del grado e della localizzazione delle sinostosi, al fine di risolvere i problemi clinici ad esse correlate.

Un corretto timing chirurgico deve prevedere la risoluzione dei problemi cranici e facciali per evitare quanto più possibile danni neurologici e risolvere i problemi funzionali facciali offrendo ai pazienti una morfologia del viso compatibile con una vita psicologicamente e socialmente normale.

Alla nascita, dopo le eventuali prime manovre rianimatorie spesso necessarie, sarà opportuno stabilire se vi sia o meno una ipertensione endocranica che necessiti di trattamento.

Successivamente, stabilizzato il quadro, si passerà ad uno studio radiologico adeguato mediante Rmn rimandando di qualche mese l'esecuzione della TC per valutare sede ed estensione della

sinostosi e morfologia del difetto cranio-facciale quando le fibre nervose siano giunte ad una più completa mielinizzazione.

Il timing chirurgico prevede un primo intervento o cosiddetto tempo cranico (cranioplastica) all'età di 3-6 mesi che permetterà all'encefalo di espandersi correttamente e che potrà essere ripetuto a 2-3 anni nei casi gravi in cui non vi sia alcuna o scarsa tendenza all'espansione della scatola cranica

I successivi interventi sullo scheletro facciale per la risoluzione dei problemi oculari e respiratori verranno eseguiti non secondo un timing prestabilito ma secondo necessità in base alla gravità dei sintomi respiratori ed oculari e saranno risolti con una osteotomia di Le Fort III.

Il risultato finale è legato al fenotipo di base che è espressione della gravità della sindrome ma anche ad una corretta integrazione e applicazione dei trattamenti che devono essere coordinati dai vari specialisti che partecipano alla soluzione dei problemi.

La cranioplastica

L'intervento di cranioplastica consente di cambiare la forma ed il volume della scatola cranica permettendo al cervello di espandersi e prevenendo anche i possibili danni da ipertensione endocranica.

L'intervento di cranio plastica ha in oltre lo scopo di posizionare la regione sovra orbitaria e frontale in una posizione più avanzata e con una forma morfologicamente più armonica .

Nel soggetto normale infatti la regione sovraorbitaria e frontale hanno una posizione più avanzata che non nelle craniostenosi ed una forma convessa che conferisce alla fronte il tipico effetto estetico con un angolo naso-frontale acuto.

Il margine orbitario superiore si trova normalmente in una posizione anteriore rispetto al punto più avanzato dell'occhio in modo da proteggerlo da eventuali traumi.

Questo intervento viene attuato di solito all'età di 4-6 mesi da una equipe di chirurghi maxillo-facciali e neurochirurghi.

La via di accesso classica è quella coronale con una incisione cutanea nel contesto del capillizio da orecchio ad orecchio, isolamento della regione frontale e orbitaria e l'esecuzione di una craniotomia frontale e alla rimozione dell'opercolo osseo.

In fase successiva, dopo isolamento della base cranica e modesta reclinazione dei lobi frontali, si eseguono le osteotomie della base cranica, del processo fronto-zigomatico e della radice del naso per poter rimuovere la parte superiore delle orbite (bandeaux fronto orbitario).

A questo punto i segmenti ossei asportati vengono accuratamente rimodellati con osteotomie e fratture a legno verde e la nuova conformazione viene fissata con placche e viti in titanio o riassorbibili a seconda dei casi.

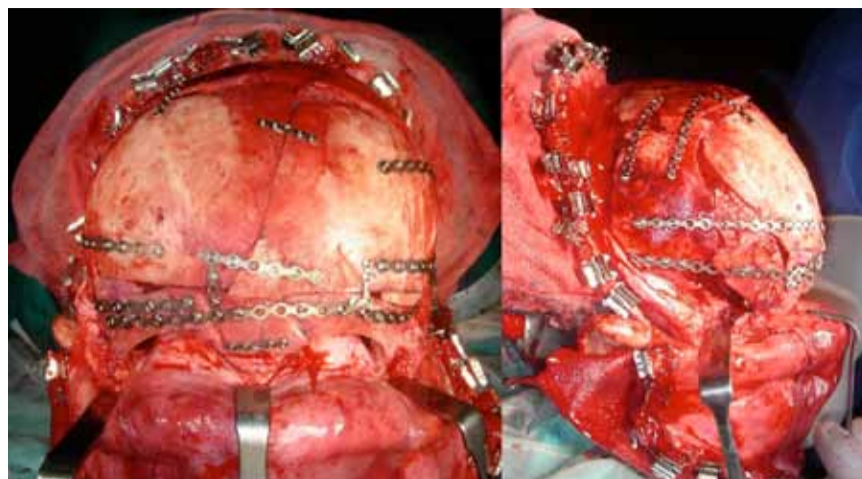


Figura 6: Cranioplastica di avanzamento dei segmenti fronto-orbitari e stabilizzazione con placche e viti in titanio.

I segmenti ossei così opportunamente modellati vengono rimontati sul cranio nella nuova posizione più avanzata e stabilizzati con mezzi di sintesi (Tessier 1971; David 1989).

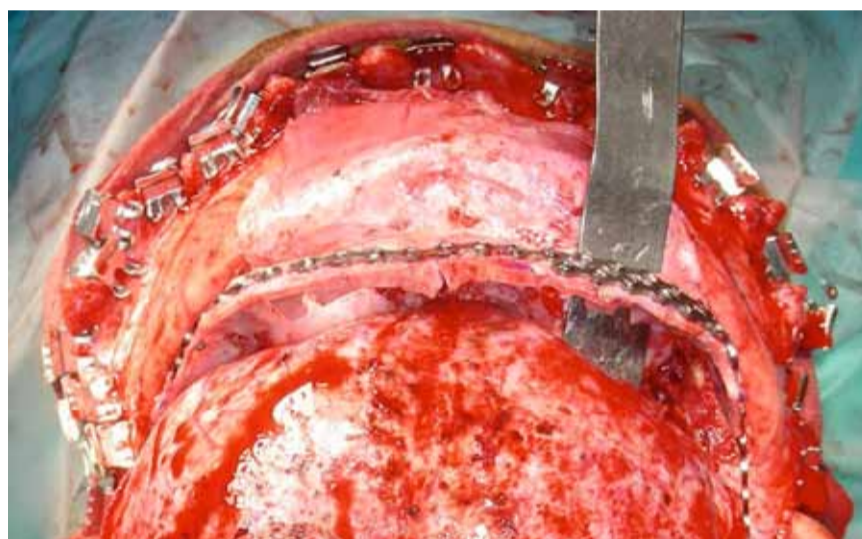


Figura 7: Cranioplastica: si nota l'avanzamento del bandeau fronto-orbitario con l'aumento del volume intracranico.

L'intervento termina così con la sutura a strati del cuoio capelluto. Gli obiettivi di questa prima procedura chirurgica sono:

- aumentare il volume del cranio per ottenere una decompressione intracranica e diminuire quindi la pressione endocranica consentendo all'encefalo di espandersi e di crescere evitando o contenendo i danni da ipertensione
- correggere la componente dell'exorbitismo dovuta alla retrusione del margine orbitario superiore e dell'osso frontale fornendo, con l'avanzamento di questi segmenti, una adeguata protezione ai bulbi oculari e facendo fronte con una ipercorrezione anche al successivo difetto di crescita (Mulliken 1991).

Tessier per primo nel 1971, e successivamente Renier (1989) hanno chiaramente dimostrato che per prevenire e/o trattare in questi casi un aumento della pressione intracranica è necessaria una espansione della fossa cranica anteriore e che le semplici craniotomie non sono sufficienti.

L'entità dell'avanzamento dipende dalla gravità del quadro sindromico e dall'entità della retrusione e dell'exorbitismo ma di solito non eccede i 12-15 mm in quanto avanzamenti di entità maggiore vanno

incontro ad un notevole riassorbimento e a maggiori possibilità di infezione (Tessier 1971). Nei casi particolarmente gravi in cui l'avanzamento non sia sufficiente a risolvere i problemi, a distanza di tempo è possibile prendere in considerazione un secondo avanzamento.

Osteotomia di Le Fort III

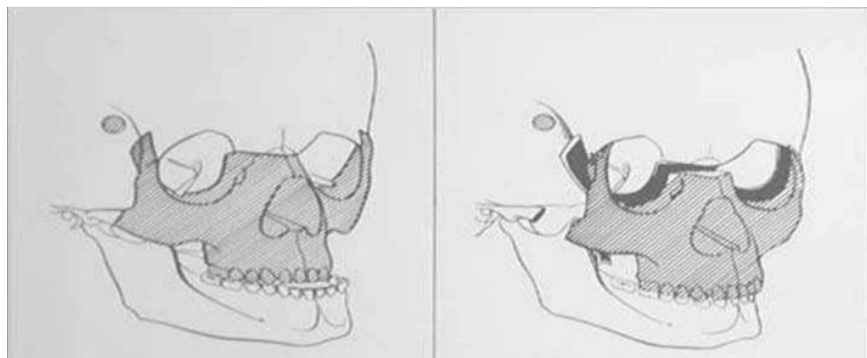


Figura 8: Schema delle linee osteotomiche tipo Le Fort III.

L'osteotomia di LE FORT III è l'intervento che consente di trattare la retrusione del terzo medio della faccia ed i problemi correlati come la proptosi ed i disturbi respiratori modificando la morfologia del viso con un notevole beneficio sul piano psicologico e dell'inserimento sociale.

Alla concezione del tutto ideale e teorica che per sfruttare al massimo la crescita della faccia questo tipo di intervento dovrebbe essere eseguito tra gli 11 e i 13 anni, si è andata sostituendo quella che non indica una epoca particolare ma prende in considerazione solo il fatto che l'intervento deve essere attuato quando sia necessario indipendentemente dall'età ed eventualmente ripetuto se non sufficiente a risolvere i problemi.

L'avanzamento chirurgico della regione naso-orbito-zigomatico-mascellare consente di aumentare il volume delle orbite, di ampliare lo spazio respiratorio oro-naso-faringeo e di migliorare i rapporti intermascellari (Tessier 1967; Tulasne 1986) senza per altro avere l'obiettivo di chiudere il morso aperto che si ha in questi pazienti né di ricercare una occlusione predeterminata.

La via di accesso all'osteotomia di LE FORT III si avvale della stessa incisione coronale precedentemente utilizzata per la cranio-plastica con in questo caso di una maggiore esposizione della porzione inferiore delle orbite delle ossa nasali e degli zigomi.

In particolare le orbite devono essere completamente isolate a 360 gradi includendo la fessura orbitaria inferiore, la fossa lacrimale e la sutura fronto-nasale che sono reperi importantissimi nell'esecuzione dell'intervento. L'osteotomia viene eseguita con sega e scalpelli secondo quanto descritto da Tessier (1971) e anche in questo intervento, recentemente, è stata utilizzata la tecnologia piezoelettrica che in alcune parti dell'intervento può essere di aiuto e offrire un taglio più preciso.

L'intervento prevede una osteotomia della sutura fronto-nasale, dell'orbita lungo la parete mediale fin dietro la fossa lacrimale per poi scendere verso il basso a raggiungere il pavimento orbitario. Lateralmente l'osteotomia classica prevede l'interruzione della sutura

fronto-zigomatica a vari livelli secondo le necessità morfologiche e sfeno-zigomatica fino alla fessura orbitaria inferiore la sezione del pavimento orbitario.

Il tempo successivo è costituito dalla sezione dell'arco zigomatico e dalla osteotomia della sutura pterigo mascellare attraverso una piccola incisione endorale.

A questo punto, utilizzando le pinze di Rowe, è possibile una dawn fracture che consenta di separare lo splancnocranio dal neurocranio ed uno stretching dei tessuti molli per ottenere una adeguata mobilizzazione ed avanzamento del terzo medio della faccia.

La fissazione rigida viene ottenuta con placche e viti posizionate a livello dell'arcata zigomatica e della sutura fronto-zigomatica ed innesti ossei in queste sedi prelevati dalla calvaria.



Figura 9: Le Fort III: stabilizzazione secondo tecnica classica mediante innesti ossei di teca cranica e sintesi con placche e viti in titanio.

L'intervento termina con la sutura dell'accesso coronale.

Nell'ultimo decennio, per i casi di avanzamento oltre i 10 mm, alla tecnica classica si è andata sostituendo quella osteodistrattiva che tramite un più graduale stretching dei tessuti molli, consente un maggiore avanzamento del blocco osteotomizzato migliorando con un avanzamento progressivo anche l'adattamento dei tessuti molli alla nuova posizione.

I distrattori utilizzabili possono essere esterni o interni, hanno tutti vantaggi e svantaggi, ma per lo più vengono utilizzati in base all'esperienza del chirurgo con l'una o l'altra tecnologia.

Nella nostra esperienza utilizziamo preferibilmente distrattori esterni che seppur più ingombranti, consentono di modulare meglio l'entità e la direzione dei movimenti.

Il distrattore è costituito da una barra curva (halo) fissata al cranio da viti transcutanee da cui si diparte un'asta verticale posta anteriormente al naso e su cui è inserito l'apparato di trazione. I punti di trazione scheletrica sono di solito applicati, tramite appositi sistemi transcutanei a livello del corpo zigomatico e ad una ferula fusa applicata ai denti.

Dopo un tempo di latenza (tempo tra l'effettuazione dell'intervento e l'inizio della distrazione) di circa 3-5 giorni, inizia l'attivazione del distrattore al ritmo di circa 1mm al giorno fino ad ottenere una ipercorrezione di circa il 25% in modo da annullare la recidiva che in questi casi si aggira attorno al 10% e da prevedere e preve-

nire l'assenza di crescita del terzo medio della faccia che è tipica di questi pazienti sindromici anche dopo l'intervento (Meazzini 2005).

Dopo la fase di distrazione inizia la fase di consolidamento del calo osseo che calcoliamo in circa 60 giorni ogni 10 mm di avanzamento.

Come abbiamo detto l'osteotomia di LE FORT III non ha un timing predefinito ma viene piuttosto eseguita quando sia necessario correggere i problemi che la malformazione comporta come la presenza di un exorbitismo talmente grave da provocare lussazioni del bulbo oculare, frequenti congiuntiviti e riduzione o perdita della vista.

Altra indicazione importante è la presenza di un disturbo respiratorio acuto conseguente a infezione delle vie respiratorie con cianosi, perdita di coscienza e rischio di danno cerebrale da ipoossigenazione oppure un disturbo respiratorio cronico legato alla particolare morfologia delle alte vie aeree. In questo caso i problemi sono rappresentati dalle apnee notturne con un quadro più o meno evidente di OSAS (obstructive sleep apnea), sindrome definita dall'assenza di flusso aereo per almeno 10 secondi pur in presenza di movimenti toraco addominali. Questa situazione comporta russamento, desaturazione, sonnolenza diurna e, perdurando a medio/ lungo termine origina ipertensione polmonare e ipertrofia cardiaca compensatoria.

infine, ma non meno importante, la deformità della faccia è una indicazione al trattamento in quanto la dismorfia, che di solito viene percepita dal bambino verso i 6-7 anni al cambiamento dall'asilo alle scuole elementari, influisce negativamente sullo sviluppo psicologico, diminuisce l'autostima e impedisce un buono sviluppo psicosociale.

Chirurgia ortognatica

I pazienti affetti da craniofaciosinostosi presentano un pattern di crescita che molto spesso, nonostante le osteotomie di Le Fort III eseguite per correggere la retrusione del terzo medio della faccia, tende a ripetere a fine crescita l'aspetto della deformità caratterizzata da una evidente malformazione dento-scheletrica intesa come deviazione dalla norma standard delle proporzioni facciali e dei normali rapporti dento-facciali.

La malocclusione di terza classe, molto spesso associata a morso aperto e a contrazione trasversale del mascellare, è la malformazione di più frequente riscontro in questi pazienti.

Il trattamento chirurgico potrà essere attuato tra i 15 e i 18 anni, con un certo anticipo rispetto al normale, in quanto la crescita facciale si esaurisce precocemente a causa del processo sinostotico che caratterizza la sindrome e si avvarrà per lo più di una osteotomia di Le Fort I con o senza mentoplastica. La necessità di una osteotomia mandibolare è di solito rara in quanto la crescita mandibolare nelle craniofaciosinostosi è per lo più normale.

La programmazione dell'intervento chirurgico, come nella chirurgia delle dismorfie della faccia, sarà attuata, per quanto possibile, con una analisi morfologica della faccia, con analisi dei modelli e con i dati indicativi di un esame cefalometrico.



Figura 10: Foto occlusali: terza classe dentoscheletrica con ipoplasia trasversale e morso aperto anteriore.



Figura 11: Immagini occlusali dopo osteotomie Le Fort I.

L'analisi morfologica, non comparabile con altre indagini standard applicate nel paziente non sindromico, dovrà tenere in considerazione i tratti somatici caratteristici della sindrome legati allo sviluppo dello scheletro della faccia nonché dei tessuti molli e che ai movimenti dei vari segmenti scheletrici corrispondono comunque effetti estetici simili a quelli che si ottengono nel paziente non sindromico ma che comunque devono essere valutati in relazione alla particolare struttura delle parti molli che essi presentano.

Ipoplasia trasversale del mascellare superiore

Il mascellare dei pazienti affetti da craniofaciosinostosi si presenta di solito piccolo e ristretto nel suo diametro trasverso a causa della precoce ossificazione delle suture della base cranica che influenzano negativamente la crescita mascellare. Sarà quindi necessaria una stretta collaborazione con l'ortodontista al fine di preparare un'arcata armonica che potrà essere ampliata con una espansione chirurgico-ortodontica da attuarsi già nell'adolescenza.

L'intervento, eseguito secondo tecnica tradizionale, viene attuato di solito in anestesia generale in quanto si presenta più complesso rispetto al paziente non affetto da queste patologie e si avvale per lo più di un espansore tradizionale supportato dai denti.

Dopo infiltrazione di anestetico locale con vasocostrittore per diminuire l'entità del sanguinamento sul versante vestibolare del mascellare superiore eseguito 15-20 minuti prima, vengono eseguite due incisioni laterali ed una mediana che consentiranno l'isolamento della superficie laterale del mascellare dal processo pterigoideo alla apertura piriforme e della zona interincisale includendo la spina nasale anteriore.

Le osteotomie vengono eseguite dapprima dalla piriforme fino alla giunzione pterigo-mascellare bilateralmente e successivamente mediante fresa e scalpello sulla linea mediana. A questo punto è necessario

eseguire la separazione del mascellare dal processo pterigoideo, manovra che può presentarsi particolarmente difficoltosa per la posizione alta dei processi stessi e per le cicatrici dovute alle precedenti procedure di disgiunzione nell'esecuzione delle osteotomie di Le Fort III.

Ottenuta una buona mobilizzazione dei due emimascellari sotto controllo visivo con l'uso degli osteotomi ed attivando l'espansore, si procede alla chiusura degli accessi chirurgici.

Dopo un tempo di latenza di 3-5 giorni si inizia il procedimento di espansione al ritmo di 1 mm al giorno fino ad ottenere l'espansione programmata con una ipercorrezione di circa 2 mm per lato per fare fronte alla possibile recidiva.

Dopo circa 6 settimane di consolidamento sarà possibile riprendere il trattamento ortodontico.

Osteotomia di Le Fort I

L'osteotomia di Le Fort I è l'intervento principe nel trattamento della retrusione mascellare, con o senza open bite, caratteristica di queste malformazioni anche dopo trattamento con osteotomia di Le Fort III.

L'intervento consente in questi casi di avanzare il mascellare fino ad ottenere normali rapporti intermascellari con la mandibola che di solito è normale consentendo altresì di chiudere il morso.

L'intervento viene eseguito in anestesia generale con intubazione naso-tracheale ed infiltrazione di anestetico locale addizionato di vasocostrittore.

L'incisione endorale viene posta nella porzione più alta del solco alveolo buccale e si estende dalla linea mediana fino alla regione molare bilateralmente interessando tutti i piani fino a raggiungere l'osso mascellare.

Si procede quindi a dissezione sottoperiosteale del mascellare in alto fino all'uscita del nervo infraorbitario e posteriormente fino alla fessura pterigo-mascellare.

Si espone successivamente la spina nasale anteriore e si procede all'isolamento di tutta l'apertura piriforme, della parete laterale delle cavità nasali e del pavimento del naso.

A questo punto vengono eseguiti alcuni fori di trapano sul versante esterno del mascellare come punti di repere per controllare successivamente l'entità dei movimenti.

L'osteotomia del mascellare viene eseguita bilateralmente con sega oscillante o fresa dall'apertura piriforme alla fessura pterigo-mascellare.

Si esegue poi la dawn fracture e la mobilizzazione del mascellare.

A questo punto il mascellare può essere messo nella corretta posizione antero- posteriore nella occlusione predeterminata mediante uno splint. Dopodiché sarà necessario provvedere alla rimozione del tessuto osseo nella parte posteriore del mascellare fino ad ottenere la diminuzione della altezza verticale posteriore e chiusura dell'open bite.



Figura 12: Immagini occlusali dopo Le Fort III e prima della Le Fort I: corretta l'ipoplasia mascellare sagittale, permane ipoplasia trasversale e morso aperto anteriore.



Figura 13: Immagini occlusali dopo Le Fort I: I classe dentoscheletrica con correzione dell'ipoplasia trasversale e del morso aperto.

L'intervento termina con la fissazione dell'osteotomia con viti e placche e con la sutura dell'accesso chirurgico.

Osteotomia mandibolare

La crescita della mandibola nelle craniofaciostenosi si presenta per lo più normale ed è quindi raro fare ricorso a questa chirurgia per la correzione del dismorfismo facciale.

Pur tuttavia può capitare che, in casi particolari sia necessaria una osteotomia mandibolare in funzione di una crescita anomala.

Chirurgia plastica estetica

Infine, come ultima fase del trattamento chirurgico, in base ai reliquati dei precedenti interventi e in base alla gravità del quadro malformativo residuo nonché alle esigenze morfologiche e psicologiche del paziente, si potranno prendere in considerazione procedure di chirurgia plastica come rinoplastica, cantoplastica, lipofilling al fine di ottenere il miglior risultato in termini di funzionalità e armonia della faccia.

Bibliografia

01. Apert E. – De l'Acrocephalosyndactylie – Bull Soc Med Paris 1906 23:1310-1330.
02. Upton J. – Apert Syndrome. Classification and Pathologic Anatomy of Limb Anomalies – Clin Plast Surg 1991 Apr; 18: 321-355.
03. Ibrahim O., Eliseenkova A.V., Plotnikov A.N., Kai Yu, Ornitz D.M., Mohammadi M. – Structural Basis of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Activation in Apert Syndrome – PNAS 2001 June; 7182-7187.
04. Oldridge M., Zackai E.H., McDonald-McGinn D.M., et al. – De novo Alu-Element Insertions in FGFR2 Identify a Distinct Pathological Basis for Apert Syndrome – American Journal of Human Genetics 1999; 64: 446-461.
05. Tolarova M.M., Harris J.A., Ordway D.E., Vargervik K. – Birth Prevalence, Mutation Rate, Sex Ratio, Parents' Age and Ethnicity in Apert Syndrome – American Journal of Medical Genetics 1997; 72: 394-398.
06. Apert E. – De l'Acrocephalosyndactylie – Bull Soc Med Paris 1906 23:1310-1330.
07. Cohen Jr M.M. – An etiologic and Nosologic Overview of Craniosynostosis Syndromes – "Malformations Syndromes" New York Elsevier Inc., for the National Foundation – March of Dimes 1975: 137-189.
08. Cohen Jr M.M., Kreiborg S., Lammer E.J., et al. – Birth Prevalence Study of the Apert Syndrome – American Journal of Med Genetics 1992 42:655-659.
09. Lowe LH, Booth TN, Joglar JM, Rollins NK. Midface anomalies in children. Radiographics. 2000 Jul-Aug;20(4):907-22; quiz 1106-7, 1112.
10. Rosen HM, Whitaker LA Cranial base dynamics in craniofacial dysostosis. J Maxillofac Surg. 1984 Apr;12(2):56-6.
11. Crouzon O – Dysostose Craniofaciale Héréditaire - Bulletin de la Société de Médecine d' Hopital 1912 33 :545-555.
12. Rosen HM, Whitaker LA. Cranial base dynamics in craniofacial dysostosis. J Maxillofac Surg. 1984 Apr;12(2):56-61.
13. Reardon W, Wilkes D, Rutland P, Pulleyn LJ, Malcolm S, Dean JC, Evans RD, Jones BM, Hayward R, Hall CM, Nevin NC, Baraister M, Winter RM. Craniosynostosis associated with FGFR3 pro250arg mutation results in a range of clinical presentations including unisutural sporadic craniosynostosis. J Med Genet. 1997 Aug;34(8):632-6.
14. Muenke M, Gripp KW, Stolle CA, McDonald-McGinn DM, Markowitz RI, Bartlett SP, Katowitz JA, Zackai EH. Phenotype of the fibroblast growth factor receptor 2 Ser351Cys mutation: Pfeiffer syndrome type III. Am J Med Genet. 1998 Jul 24;78(4):356-60.
15. Cornejo-Roldan LR, Roessler E, Muenke M Analysis of the mutational spectrum of the FGFR2 gene in Pfeiffer syndrome. Hum Genet. 1999 May;104(5):425-31.
16. Schell U, Muenke M Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders. Trends Genet. 1995 Aug;11(8):308-13.
17. Robin NH, Scott JA, Arnold JE, Goldstein JA, Shilling BB, Marion RW, Cohen MM Jr. Favorable prognosis for children with Pfeiffer syndrome types 2 and 3: implications for classification. Am J Med Genet. 1998 Jan 23;75(3):240-4.
18. Hajhosseini MK, Wilson S, De Moerlooze L, Dickson C A splicing switch and gain-of-function mutation in FgfR2-IIIc hemizygotes causes Apert/Pfeiffer-syndrome-like phenotypes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Mar 27;98(7):3855-60.
19. Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE. Craniofacial Skeletal Measurements based on Computed Tomography: Part II. Normal Values and Growth Trends. Cleft Palate Craniofacial Journal. 1992; 29(2): 118-128.
20. Bambha JK Longitudinal cephalometric roentgenographic study of oface and cranium in relation to body height. J Am Dent Assoc 1961;63: 776-799.
21. Sekigouchi T, Svara BS, Arya BS. Norms of size and annual increments of six anatomical measures of the cranium in boys and girls from four to fifteen years of age. Am J Phys Antropol 1973;39: 49-56.
22. Larsen JS The sagittal growth of the eye. Ultrasonic measurement of the axial length of the eye from birth to puberty. Acta Ophthalmol (Copenh) 1971; 49: 873-886.
23. Kreiborg S Crouzon Syndrome: a clinical and roentgencephalometric study. Scand J Plast Reconstr Surg. 1981; 18: 1-198.
24. Newman SA Ophthalmic features of craniosynostosis. Neurosurg Clin North Am 1991; 2: 587-610.
25. Rubin PA, Watkins LM, Rumelt S Orbital computed tomographic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy. Ophthalmology 1998; 105: 2061-2064.
26. Meling TR, Tveten S, Due-Tonnessen BJ Monobloc and midface distraction osteogenesis in pediatric patients with severe syndromal craniosynostosis. Pediatr Neurosurg 2000; 33: 89-94.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO ORTODONTICO DELLE CRANIOFACIOSTENOSI (CFS)

Meazzini Maria Costanza

Consulente presso il Centro Regionale per la cura delle labiopalatoschisi, Ospedale San Paolo, Milano (Direttore Prof. R. Brusati) e presso il Reparto di Chirurgia Maxillo-Facciale Ospedale San Gerardo, Monza (Direttore Prof. A. Bozzetti) Docente presso l'Università degli Studi di Milano e Milano Bicocca.

CAPIRE LE ANOMALIE DI CRESCITA NELLE CFS: BREVE RIPASSO DI EMBRIOLOGIA DEL NEUROCRANIO E DEL BASICRANIO

Durante la 5ª settimana, lungo la base dell'encefalo, prende forma il condrocranio, struttura formata dalla confluenza di più centri di crescita cartilaginea. Questa base cranica cartilaginea è l'impalcatura embriologica e presenta già incisive e forami presenti nel basicranio osseo. A livello della **base cranica** prevale l'**ossificazione encondrale** e procede sull'impalcatura cartilaginea. Le varie unità scheletriche non sono separate tra loro da tessuto fibroso, come nelle suture, ma da tessuto cartilagineo che costituisce le **sincondrosi sfeno-occipitale, intersfenoidale e sfeno-etmoidale**, (Fig. 1) che sono residui della primitiva base cranica cartilaginea formatasi dopo la comparsa dei centri di ossificazione endocondrale durante lo sviluppo fetale. Delle 3 sincondrosi del basicranio, la sfeno-occipitale è la più importante. Essa provvede all'allungamento della parte mediana della base cranica e permane per tutto il periodo dello sviluppo infantile, fintanto che gli emisferi cerebrali continuano ad accrescersi. Cessa poi di essere attiva attorno ai 7 anni e i due segmenti ossei si fondono prima del ventesimo anno di età (Roche, 1977). La **volta cranica** ha invece un pattern di **ossificazione diretta membranosa** e dà vita a subunità scheletriche separate tra loro da segmenti fibrosi residui che danno luogo a loro volta alle suture craniche vere e proprie (Enlow 1975).

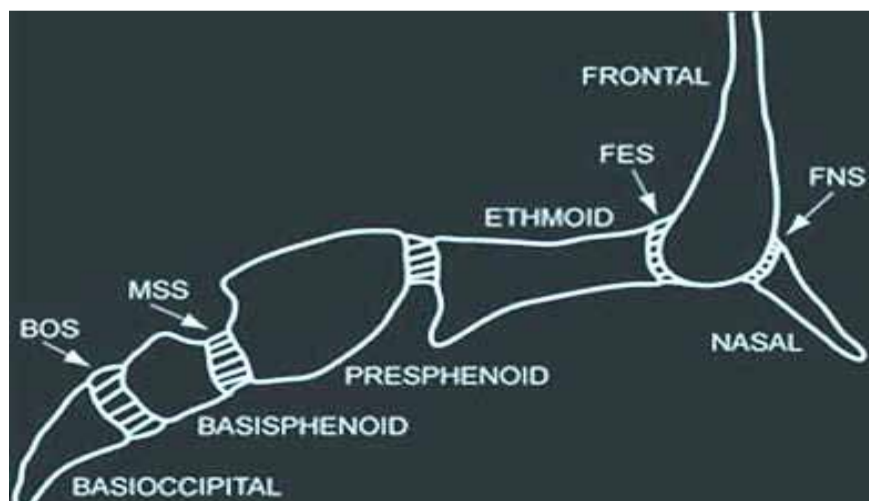


Figura 1: Sincondrosi della base cranica

CAPIRE LE ANOMALIE DI CRESCITA NELLE CFS: BREVE RIPASSO DI CRESCITA CRANIOFACCIALE FISIOLÓGICA

CRESCITA DEL BASICRANIO E DELLA VOLTA CRANICA

Lo sviluppo della base cranica ha notevole effetto sulla struttura, le dimensioni e la crescita dello scheletro facciale. Il cranio è l'architrave sulla quale poggia e si sviluppa lo scheletro facciale (Enlow 1975).

La parte anteriore del pavimento cranico (basion-nasion) misura alla nascita il 56% della dimensione adulta e, a 2 anni, il 70%. La larghezza della base cranica nel neonato è pari a circa 100 mm, entro il 6° mese cresce di 50 mm e di altri 20 mm entro il 1° anno. Dal 3° al 14° anno crescerà di 0,5 mm ogni 12 mesi. Alla nascita l'attività delle sincondrosi intersfenoidali è in gran parte cessata, tuttavia le **sincondrosi sfenoetmoidale e sfeno-occipitale** rimangono attive fino ad un'età più o meno variabile attorno ai **7 anni** (Enlow 1975).

Nella crescita della base cranica, oltre ad una componente intrinseca sostenuta dal potenziale di crescita delle sincondrosi, è coinvolta una componente estrinseca, che deriva dall'interazione tra la spinta della crescita cerebrale e le zone di crescita vere e proprie, sia diretta che indiretta, e si esplica a livello suturale e periostale.

La fossa cranica anteriore ed il complesso naso-mascellare vengono spostati anteriormente dal lobo frontale, che si muove in avanti a causa dell'ingrandimento del lobo temporale dietro di esso.

L'etmoide presenta riassorbimento sulla superficie superiore e apposizione su quella inferiore, con il risultato complessivo di un riposizionamento verso il basso del pavimento anteriore. Il basioccipite presenta riassorbimento endocranico e apposizione esocranica. La superficie esocranica della volta è sede di apposizione e quella endocranica di riassorbimento, ottenendo un aumento di volume della scatola cranica.

CRESCITA DEL MASSICCIO FACCIALE

Il basicranio costituisce le fondamenta dello scheletro facciale e come tale ne influenza le proporzioni, ragion per cui una analisi della crescita facciale non può prescindere dall'analisi della crescita del basicranio.

Esiste una diretta relazione tra la crescita dell'uno e l'espansione/traslazione dell'altro: poiché il limite posteriore del massiccio facciale corrisponde al confine tra fossa cranica anteriore e media, l'espansione della fossa media provoca uno spostamento in avanti della fossa anteriore e del complesso naso-mascellare.

Gli apparati respiratorio, fonatorio e digerente assumono un ruolo attivo nel corso dello sviluppo fetale e postnatale. Nel neonato, la calotta cranica, la base cranica e la regione orbitaria sono relativamente grandi rispetto al massiccio facciale, supportate da una rapida crescita dell'encefalo e delle strutture orbitarie. Lo scheletro facciale invece, di dimensioni ridotte nel feto, aumenta proporzionalmente di dimensioni nel

momento in cui, nella vita postnatale, assumono maggiore importanza la respirazione, la suzione, la deglutizione e, successivamente, la dentizione.

Le sincondrosi permettono una crescita che si adatta alla pressione, mentre le suture provvedono ad una crescita che si adatta alla tensione.

A livello facciale vi sono zone di apposizione e di zone di riassorbimento a livello orbitario, mascellare, palatale e nasale. L'obiettivo è soprattutto l'espansione degli spazi aerei delle prime vie: l'aumento degli spazi sinusali, l'ampliamento della cavità orale, della faringe e delle coane. Nel complesso, tutti questi processi di crescita portano il mascellare a crescere in avanti e verso il basso con riassorbimento sulla superficie anteriore e deposizione sulla superficie posteriore (Fig. 2).

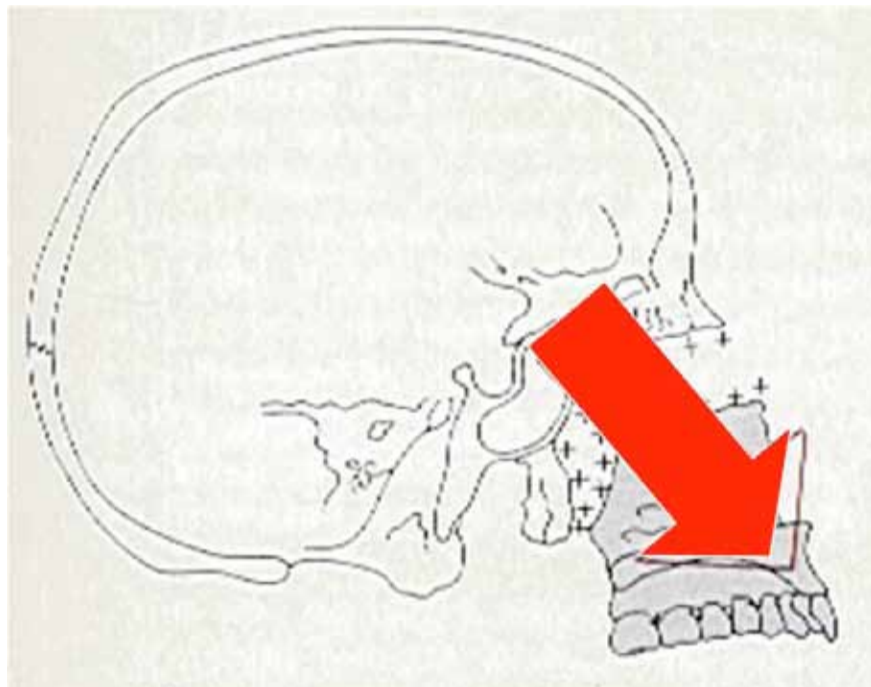


Figura 2: Crescita del mascellare (in basso e avanti)

Le cavità nasali presentano quasi esclusivamente superfici di riassorbimento che comportano un'espansione in direzione laterale e anteriore delle cavità stesse e un movimento verso il basso del palato e, quindi, del mascellare. In particolare si ha, su base funzionale, una rapida e importante espansione delle pareti laterali, comprese le lamine etmoidali e i seni paranasali. Le ossa nasali infine, con riassorbimento sulla superficie mucosa e deposito su quella esterna, provvedono a spostare anteriormente il dorso e il tetto del naso (Fig. 3).

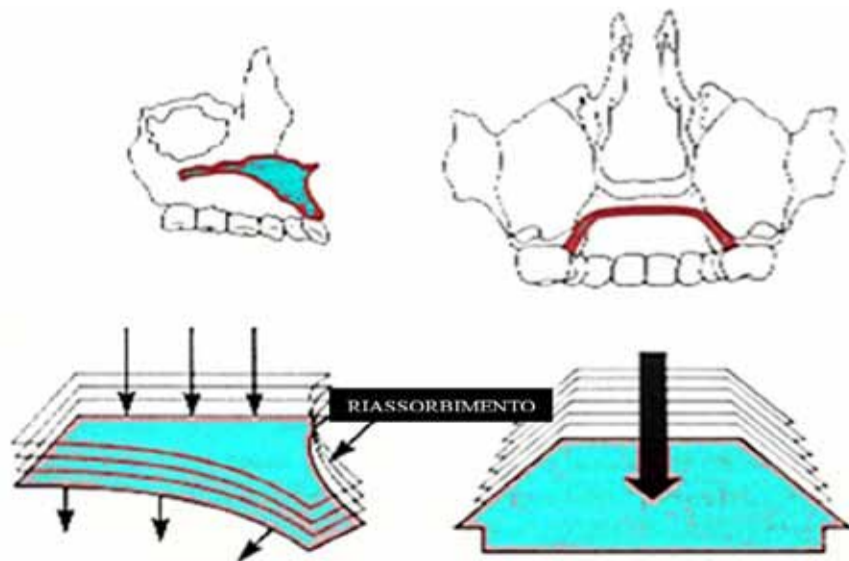


Figura 3: Crescita verticale del mascellare, con riassorbimento del piano nasale ed apposizione palatale.

STUDIO DELLA CRESCITA PATOLOGICA: CRESCITA POST-CHIRURGICA (POST LE FORT III) NELLE CFS

Caduta l'ipotesi iniziale di Tessier di un possibile miglioramento o "svincolo" della crescita mascellare dopo osteotomia di Le Fort III nei pazienti con sindromi craniofacciali, resta ancora controverso se tale tipo di intervento chirurgico possa invece ostacolare o meno la crescita (Tessier 1971; Bachmayer 1986; Kaban 1986). In particolare, resta dibattuto se le cicatrici conseguenti alla chirurgia (Shapiro, 1981) o i danni indiretti al periostio (Squier, 1982) possano o meno danneggiare il processo di crescita ossea.

Alcuni sostengono che i pazienti operati mostrano nel follow-up una crescita inferiore, se non assente, rispetto ai pazienti non operati (Bachmayer, 1986), altri un incremento della velocità di crescita (McCarthy, 1990). Altri, invece, registrano una sostanziale sovrapposibilità tra il pattern di crescita dei pazienti sottoposti ad intervento e il pattern di quelli non sottoposti ad intervento (Kreiborg, 1986; David, 1990).

In uno studio condotto presso l'Ospedale San Gerardo su più di 30 pazienti affetti da Sindromi di Apert, Crouzon e Pfeiffer, sottoposti a osteotomia di Le Fort III (Meazzini e col., 2005), abbiamo potuto studiare la crescita facciale di alcuni dei pazienti prima dell'intervento e dopo osteotomia di Le Fort III. Si è osservata una assenza di crescita orizzontale del terzo medio cui si associa, invece, una crescita verticale talora eccessiva con un pattern di crescita sostanzialmente invariato e tipico di queste sindromi. Tutto questo dimostra che un intervento di osteotomia di Le Fort III è assolutamente ininfluente nel normalizzare o nell'aggravare un pattern di crescita, che rimane patologico e tipico delle craniofaciostenosi. (Fig. 4 a-d).

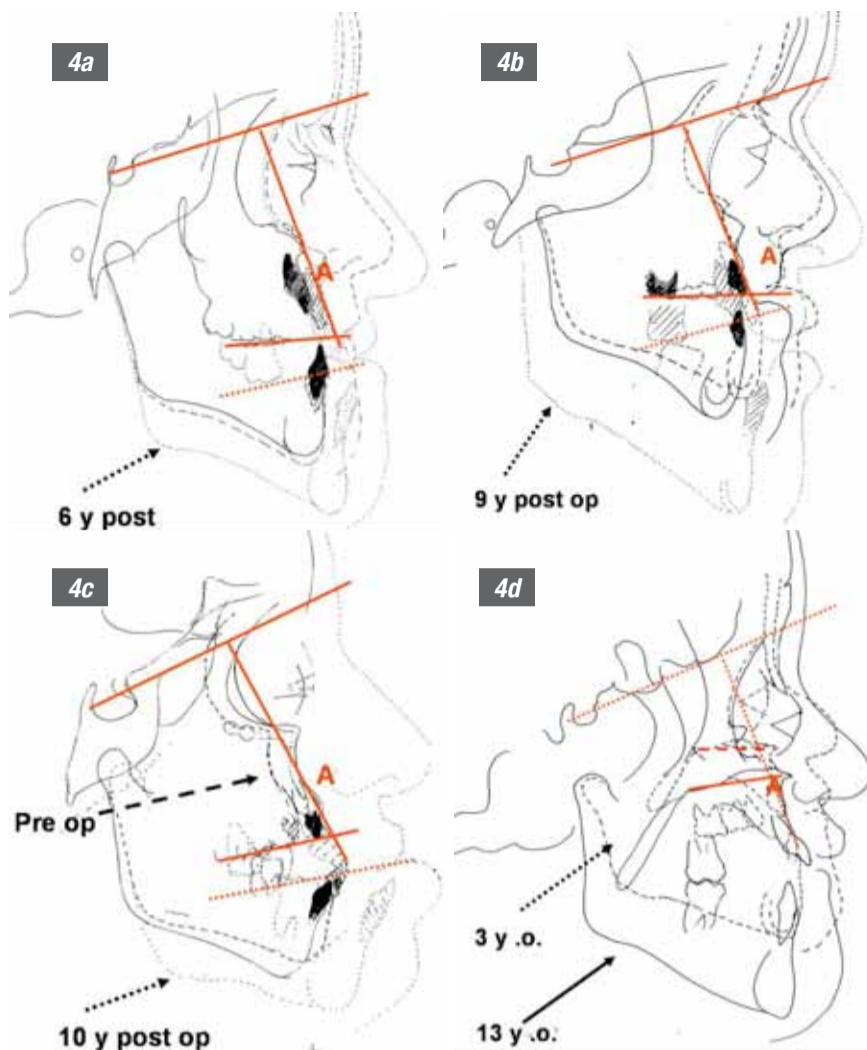


Fig. 4 a-d: Crescita pre e post chirurgica; sovrapposizioni cefalometriche del tracciato pre-trattamento e il tracciato a 6 anni (a), a 9 anni (b), a 10 anni (c), a 13 anni(d), dall'intervento.

QUADRI CLINICI NELLE CRANIOFACIOSTENOSI: ASPETTI DI INTERESSE ORTODONTICO

SINDROME DI APERT

Nel 1557 Licostene descrisse un bambino con deformità del cranio e degli arti: si trattava di una acrocefalosindattilia successivamente descritta da Apert nel 1906.

La sindrome di Apert è una patologia a trasmissione autosomica dominante ed è caratterizzata da una craniosinostosi, vale a dire da una prematura fusione di alcune suture craniche, e da una grave sindattilia a livello dei piedi e delle mani (fig. 5) (Upton, 1991; Ibrahim e col., 2001).



Figura 5: Sindattilia in un soggetto affetto da *sindrome di Apert*

Nella sindrome di Apert è presente una sinostosi a carico di diverse suture craniche: più frequente è la prematura fusione della sutura coronale bilateralmente. Le **suture sfenozigomatiche, sfenotemporali e occipitomastoidee sono invece radiologicamente evidenti alla nascita, ma gradualmente vanno incontro a prematura fusione nei primi anni di vita.** I processi zigomatici dell'osso frontale sono ipoplasici, la base cranica è malformata e spesso asimmetrica, la **fossa cranica anteriore è molto corta**, con orbite poco profonde che comportano, unitamente all'ipoplasia del III medio, un più o meno marcato exorbitismo. La crescita dei diametri bitemporali è aumentata come conseguenza della crescita compensatoria delle suture squamose. La fronte è alta e ripida e l'occipite è piatto con profili anteriore e posteriore paralleli mentre il bregma è prominente. Poiché l'estensione e la precocità delle sinostosi è variabile, anche l'aspetto del cranio varia nei diversi pazienti: si possono avere turricefalia, brachicefalia o plagiocefalia associate. L'allargamento dei seni frontali ed etmoidali determina iperteleorbitismo (fig. 6 a-b).



Figure 6a, 6b: *Soggetto affetto da sindrome di Apert: ipoplasia terzo medio, esoftalmo, iperteleorbitismo; tipica morfologia del naso a becco di "pappagallo".*

Generalmente **l'angolo naso-frontale è più chiuso**, il naso ha un profilo a sella, il setto è spesso deviato e la **volta palatina è alta e stretta** sino a presentare un solco mediano. Il **palato duro è più corto**, ma il palato molle è più lungo del normale e nel 30% dei casi vi è schisi del palato molle e dell'ugola con arcata dentale superiore sovrappollata, dalla caratteristica forma a "v" e con una **volta palatina ricca di accumuli mucopolisaccaridici.** (fig. 7). Da sottolineare che le vie aeree possono essere compromesse da **un'ipoplasia delle coane**, da cui un aumentato rischio di insufficienza respiratoria e apnee notturne (Lowe e col., 2000).

Queste alterazioni a livello del mascellare comportano un'occlusione in **III classe con cross-bite e open-bite anteriore.** (fig. 8)

Per quanto riguarda il basicranio, alcuni studi hanno riscontrato una **maggiore inclinazione del pavimento della fossa cranica**

anteriore e una deformazione angolare della flessura della base cranica, nonché una correlazione, rispettivamente, con exorbitismo e ipoplasia del III medio (Rosen, 1984).



Fig. 7: *Soggetto affetto da sindrome di Apert: arcata dentale sovraffollata, volta palatina ricca di accumuli di mucopolisaccaridi.*

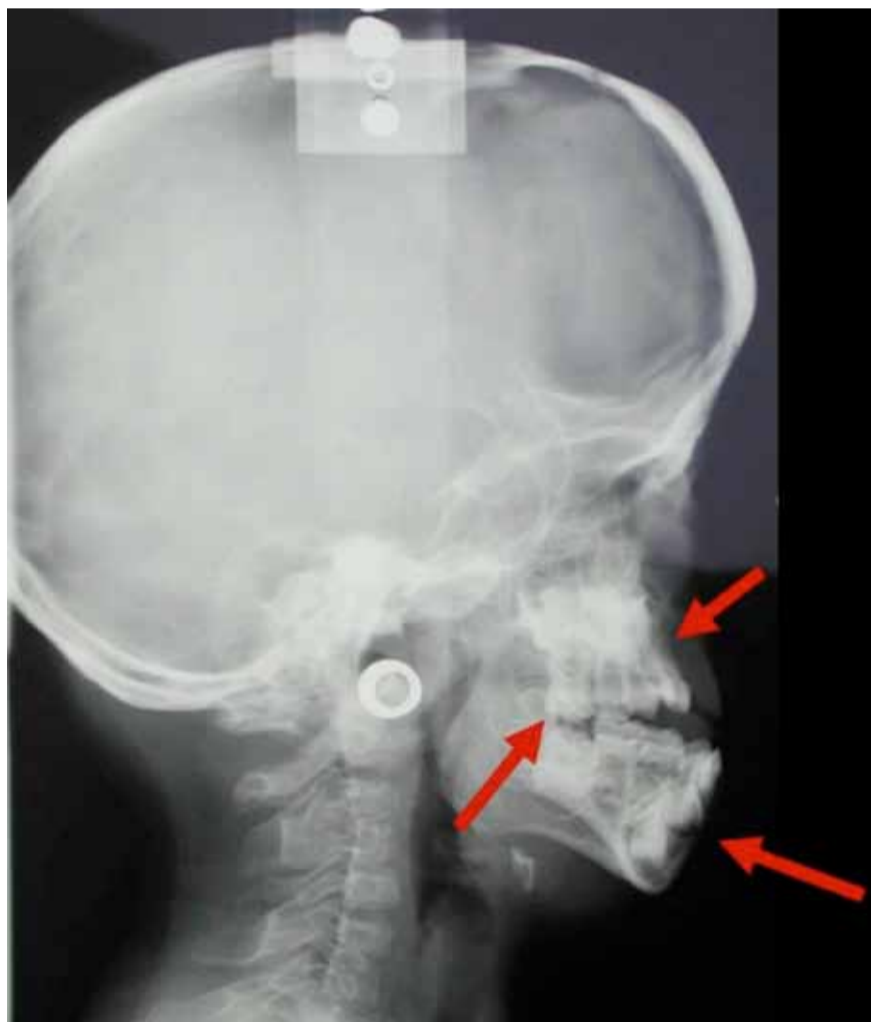


Fig. 8: *Caratteristiche scheletriche di un soggetto affetto da sindrome di Apert: morso aperto anteriore e terza classe scheletrica.*

SINDROME DI CROUZON

La sindrome di Crouzon è una patologia a trasmissione autosomica dominante. Come la sindrome di Apert, è associata a mutazioni a carico del gene che codifica per FGFR2. Clinicamente è caratterizzata da craniosinostosi, ipoplasia del III medio, orbite poco profonde

e sporgenza dei globi oculari (Lowe e col., 2000). (fig. 9 a-b).

L'incidenza di questa malattia è stimata essere attorno a 16.5 su 1 milione di nati vivi; essa costituisce circa il 4.8% delle craniofacciosinostosi diagnosticate (Tsai FJ, 2003). Si tratta di una craniofacciosinostosi, descritta per la prima volta da Crouzon nel 1912, in cui sono presenti sinostosi a carico delle suture coronale e sagittale con conseguente iposviluppo antero-posteriore del basicranio, specie nella sua parte anteriore, e con, di conseguenza, un grave iposviluppo antero-posteriore e verticale del massiccio facciale. Ne risulta un fenotipo acrobachicefalico e uno sviluppo compensatorio del cranio con una marcata protrusione nella zona della fontanella anteriore.



Fig. 9a-b: *Soggetto affetto da sindrome di Crouzon caratterizzato da ipoplasia terzo medio ed exorbitismo marcato dovuto alla retrusione e alla ridotta dimensione delle cavità orbitarie.*

Le malformazioni del massiccio facciale conferiscono alla sindrome le sue caratteristiche morfologiche più peculiari: faccia appiattita ed exorbitismo, dovuto soprattutto alla insufficiente profondità delle cavità orbitarie legata all'ipoplasia del mascellare e del tetto orbitario. L'exorbitismo è una caratteristica sempre presente nella sindrome e spesso si associa ad exotropia.

Anche in questa sindrome è presente retrusione dell'osso mascellare e ad uno pseudo-prognatismo mandibolare con un'occlusione dentaria di III classe con open-bite anteriore (tuttavia meno grave che nelle sindromi di Apert), accompagnata raramente da elementi dentari sovranumerari e spesso invece da inclusioni dentarie. Il palato è alto e stretto e presenta un profilo ogivale. Possono infine essere osservate atresia delle coane e stenosi dei canali uditivi.

Come nella sindrome di Apert, alcuni studi hanno riscontrato una maggiore inclinazione del pavimento della fossa cranica anteriore e una deformazione angolare della flessura della base cranica, nonché una correlazione, rispettivamente, con exorbitismo e ipoplasia del III medio (Rosen, 1984).

SINDROME DI PFEIFFER

La sindrome di Pfeiffer presenta una trasmissione autosomica dominante, con penetranza completa ed espressività variabile, associata a mutazioni a carico di FGFR2 (Cohen, 1993; Muenke e col., 1998). Questa sindrome è stata descritta per la prima volta da Pfeiffer nel 1964 e da allora molti altri casi sono stati documentati. Tuttavia, l'incidenza reale di questa patologia resta sconosciuta (Cornejo-Roldan e col., 1999).

Dal punto di vista morfologico sono presenti una sinostosi della sutura coronale con conseguente turribrachicefalia, ipoplasia del III medio, ipertelorismo, brachidattilia, sindattilia cutanea di grado variabile soprattutto a carico di 2°, 3° e 4° dito, pollici ed alluci appiattiti ed allargati (Cohen, 1993). (fig. 10 a-b e 11).



Fig.10 a-b: Soggetto affetto da sindrome di Pfeiffer caratterizzata da ipoplasia terzo medio, esoftalmo e spesso ipertelorismo. Notare nella paziente la lussazione bilaterale dei bulbi oculari nonché il grave problema respiratorio necessitante di tracheotomia. (Oss. Dott. Polley e Dott. Figueroa, Chicago)



Fig. 11: Brachidattilia in un soggetto affetto da sindrome di Pfeiffer.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO ORTODONTICO DELLE CRANIOFACIOSTENOSI

Ancora una volta è importante che l'ortodontista non lavori in modo indipendente, ma che collabori strettamente con il chirurgo in modo tale da ridurre al minimo il numero di interventi, soprattutto in anestesia generale, per questi pazienti.

Possiamo schematizzare i ruoli dell'ortodontista nel trattamento di pazienti affetti da craniofaciostenosi.

Oltre al trattamento ortodontico tradizionale, quasi sempre volto ad una preparazione pre-chirurgica, sono altrettanto importanti la programmazione di estrazioni, germectomie e scappuccia menti, in modo tale che questi vengano eseguiti, se possibile, contestualmente ad altri interventi già necessari.

Parlando dei tempi chirurgici normalmente necessari per questi pazienti, abbiamo visto che una fase fondamentale chirurgica è l'avanzamento di tutto il terzo medio con una osteotomia di Le Fort III. L'ortodontista, grazie alla sua preparazione cefalometrica (rapporto normale tra bulbo oculare e cavità orbitaria), può essere di grande utilità al chirurgo nella programmazione dell'entità e della direzione del movimento necessario per ciascun paziente. Ciononostante, in questa seconda fase chirurgica (Le Fort III), così come nella prima (Bandeau fronto-orbitario), il ruolo dell'ortodontista è minimale ed è soprattutto la clinica a guidare i movimenti ossei.

L'ortodontista collabora nello studio pre-chirurgico tramite un tracciato cefalometrico pre-chirurgico, le misure importanti per la programmazione (Mulliken e col., 1984), il programma chirurgico con la previsione dei movimenti necessari per l'osteotomia di Le Fort III.

Altro ruolo di cui già abbiamo parlato più approfonditamente nel capitolo della crescita, sempre di importanza fondamentale per un ortodontista che si occupi di malformazioni cranio-facciali, è, come per labiopalatoschisi, il controllo della crescita sia pre che post-chirurgica, per aiutare il chirurgo a migliorare sempre più i protocolli di trattamento.

Analizzeremo punto per punto i ruoli tradizionali che svolge l'ortodontista nel trattamento di un paziente "normale", focalizzando l'attenzione sulle fondamentali differenze che esistono quando si affronta il trattamento di un paziente affetto da craniofaciostenosi.

ORTOPEDIA DEL MASCELLARE SUPERIORE

Ricordando quello che è stato detto nel capitolo sulla crescita maxillo-malare di questi pazienti, e cioè che **la crescita suturale di tutto il complesso mascellare e zigomatico è essenzialmente assente** (Kreiborg, 1981; Meazzini e col., 2005) e che esiste solo una crescita apposizionale alterata e, quindi, una crescita dento-alveolare verticale apparentemente eccessiva, ne deriva che il primo ruolo di un ortodontista in senso temporale, e cioè l'ortopedia del mascellare superiore, nei pazienti con craniofaciostenosi, debba essere affrontata in modo molto diverso.

ORTOPEDIA TRASVERSALE: ESPANSIONE RAPIDA DEL PALATO

Per ciò che riguarda l'espansione rapida del palato, strumento chiave per qualunque ortodontista, non esistono ampi dati in letteratura che diano delle indicazioni precise su quando sia possibile espandere il palato di un bambino affetto da craniofaciostenosi. Ferraro e col. (1991) suggeriscono di non eseguire espansione nei soggetti affetti da craniofaciostenosi se non in età precocissima. Lo stesso autore parla della necessità di espansioni chirurgicamente assistite in pazienti molto giovani. Kreiborg e col. (1982), in uno studio sul cranio di un paziente affetto da sindrome di Crouzon, hanno dimostrato che può essere presente ancora una lieve apertura della sutura palatina mediana (ma non le altre suture circum-mascellari) in un cranio di un soggetto adolescente. Ciò dimostra che in alcuni casi sia possibile incrementare i diametri trasversi di questi pazienti. Il problema maggiore è l'impossibilità di definire il timing corretto.

Uno studio clinico condotto presso l'Ospedale San Gerardo di Monza ha permesso di valutare la reazione palatale in 10 pazienti di età compresa tra i quattro e i sette anni all'espansione rapida del palato. Solo nel 25% di questi pazienti si è potuta ottenere una reale espansione palatale documentabile con una radiografia oclusale del palato (Meazzini MC., 2003). Si è pure tentato di espandere il palato in due pazienti della stessa età (5 anni circa) che già avevano subito un avanzamento con osteotomia di Le Fort III (con distrazione) e di nessuno di questi pazienti è stato possibile ottenere un'espansione ortopedica. La conclusione di questo studio clinico è stata che sia possibile un tentativo di espansione rapida del palato in pazienti affetti da craniofaciostenosi solo prima dei cinque anni (sempre che ve ne sia l'indicazione), e comunque sempre eseguita con le stesse cautele che vengono utilizzate in pazienti normali che siano vicino alla fine crescita. Ciò vale a dire eseguendo solo 2-3 mm di espansione e successivamente controllando la reale espansione ottenuta con una radiografia oclusale del palato e, nel caso in cui si sospettino movimenti solo dentali (nessun diastema interincisivo, radiografia oclusale del palato negativa), è consigliabile interrompere il tentativo. Il motivo di maggiore importanza è poiché, se l'espansione creasse una mobilitazione precoce dei molaretti decidui in questi soggetti che già presentano un grave affollamento dentale, andremmo a peggiorare ulteriormente la situazione.

Le indicazioni a tale terapia in un bambino con CFS (ripetiamo di al massimo 4-5 anni e con una probabilità di riuscita inferiore al 25%) sono comunque limitate.

L'una può essere qualora il diametro trasverso del mascellare superiore, anche posizionando i modelli in seconda classe molare (come saranno posizionali dopo l'iper-correzione chirurgica) risultasse comunque contratto e non permettesse un appoggio adeguato post-chirurgico. La seconda indicazione, anch'essa molto rara e molto da proscrivere, può essere nei casi in cui anche dopo adenotonsillectomia il bambino presenti ancora difficoltà respiratorie, ma non tali da

dare indicazione alla Le Fort III per l'avanzamento del terzo medio.

In conclusione, tranne in rarissimi casi l'espansione ortopedica del mascellare superiore nelle CFS è controindicata.

ORTOPEDIA SAGITTALE: MASCHERA DI DELAIRE

Ricordando nuovamente che esiste una stenosi congenita delle suture maxillo-malari, **l'utilizzo della maschera di Delaire o di qualunque altra metodica ortopedica che abbia l'obiettivo di stimolare la crescita del mascellare superiore è assolutamente da proscrivere in questi pazienti.** Tale trattamento genererebbe esclusivamente dei movimenti dento-alveolari, che andrebbero ancora una volta ad **aggravare l'affollamento dentale già importante.** Una trazione prolungata sui molaretti da latte potrebbe inoltre indurre una mobilitazione precoce, costringendo all'utilizzo di mantenitori di spazio.

Unica indicazione all'utilizzo della maschera di Delaire in questi pazienti è quella di aiutare a mantenere la posizione raggiunta dopo una distrazione del terzo medio, qualora, per motivi diversi, sia stato necessario rimuovere l'apparecchio di distrazione precocemente (vedi Capitolo chirurgia e CFS).

ORTODONZIA DI ALLINEAMENTO

Tre fattori contraddistinguono questi pazienti dal punto di vista dell'allineamento dentale:

- **L'affollamento** è generalmente tale da imporre molto spesso la necessità di **estrarre denti permanenti**;
- Sono spesso necessari **scappucciamenti dentari**;
- La maggioranza dei pazienti affetti da craniofaciostenosi, soprattutto pazienti affetti da sindrome di Apert o di Pfeiffer, sono affetti da un grave **morso aperto scheletrico** che imporrà a fine crescita la necessità di una rotazione oraria del mascellare superiore con impattamento posteriore. La rotazione chirurgica del mascellare porta inevitabilmente ad una grave retroinclinazione degli incisivi superiori. È pertanto **consigliabile posizionare già gli incisivi superiori in una posizione molto pro-inclinata**, in modo da non far subire alle radici degli incisivi stessi troppi movimenti di basculamento.

Mostreremo qui di seguito alcuni casi in cui ci concentreremo più sull'aspetto dentale che permette di ottenere i risultati estetici che sono discussi nel capitolo dedicato alla chirurgia. Tali casi permettono di capire la differenza di approccio mentale che è necessaria nel trattamento di questi pazienti rispetto ai pazienti ortodontico-chirurgici più tradizionali (casi clinici figure 10, 11, 12, 13).

È importante ricordare come sia utile già nelle primissime fasi di allineamento, ad esempio nell'allineamento del gruppo incisale frontale ancora in dentizione mista, tenere presente quelli che saranno i futuri movimenti chirurgici.

Iconografia casi clinici

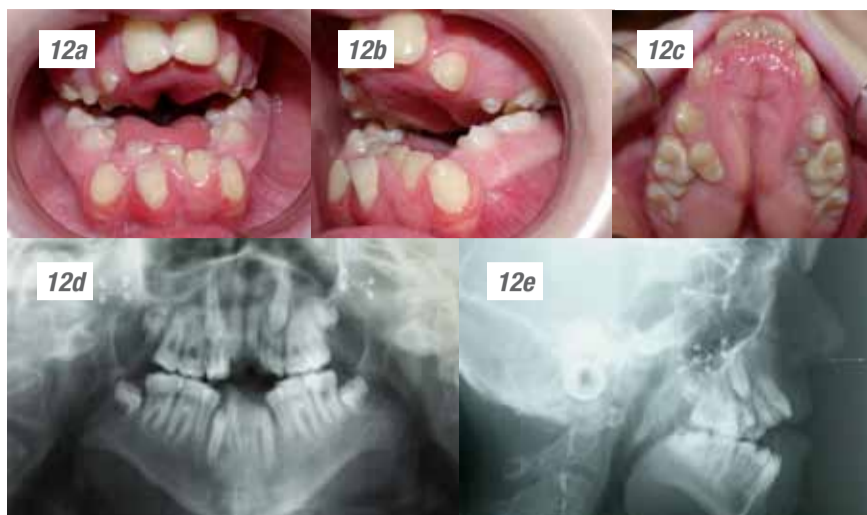


Figure 12a, b, c, d, e.

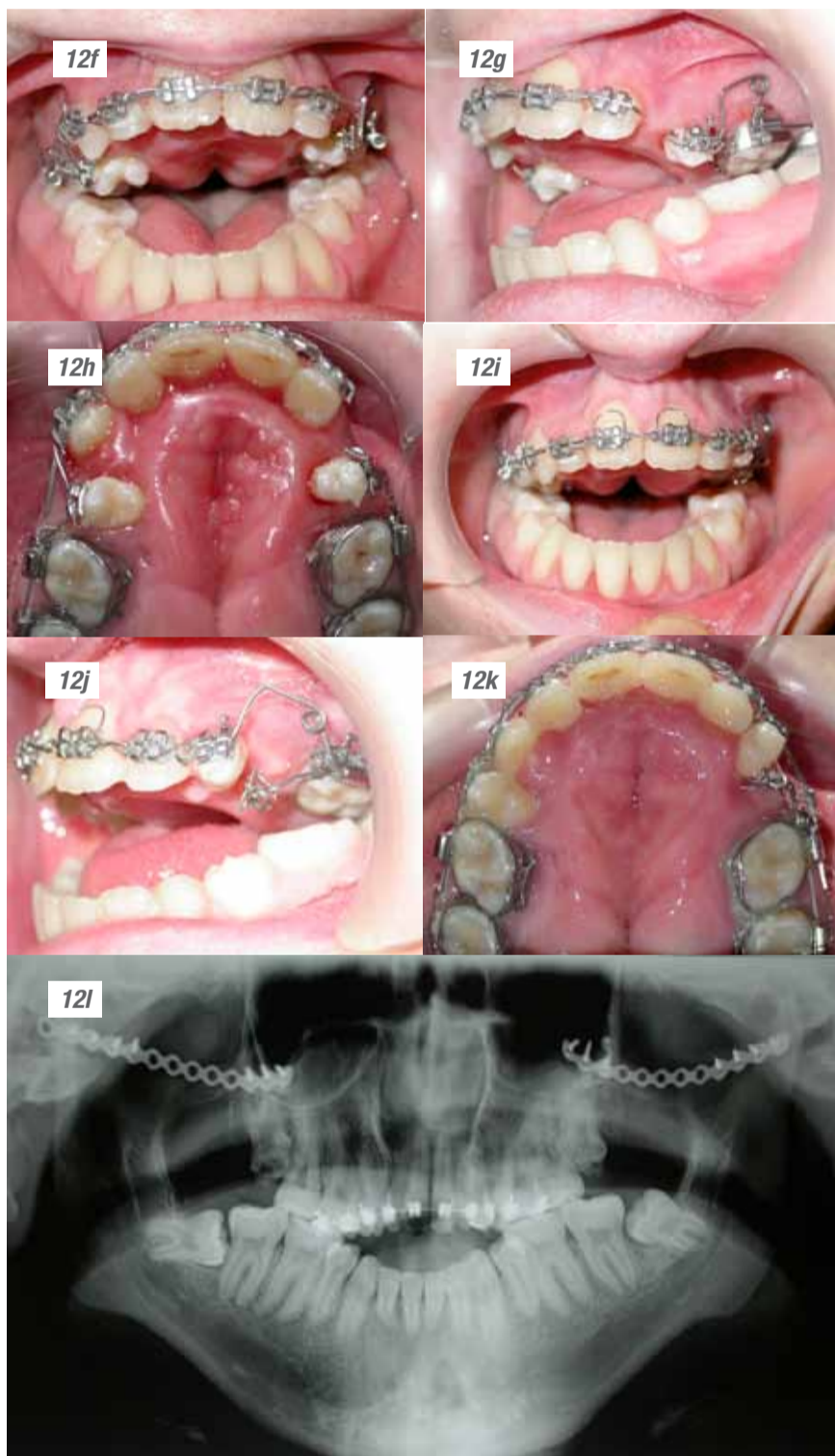


Figure 12 f, g, h, i, j, k, l.

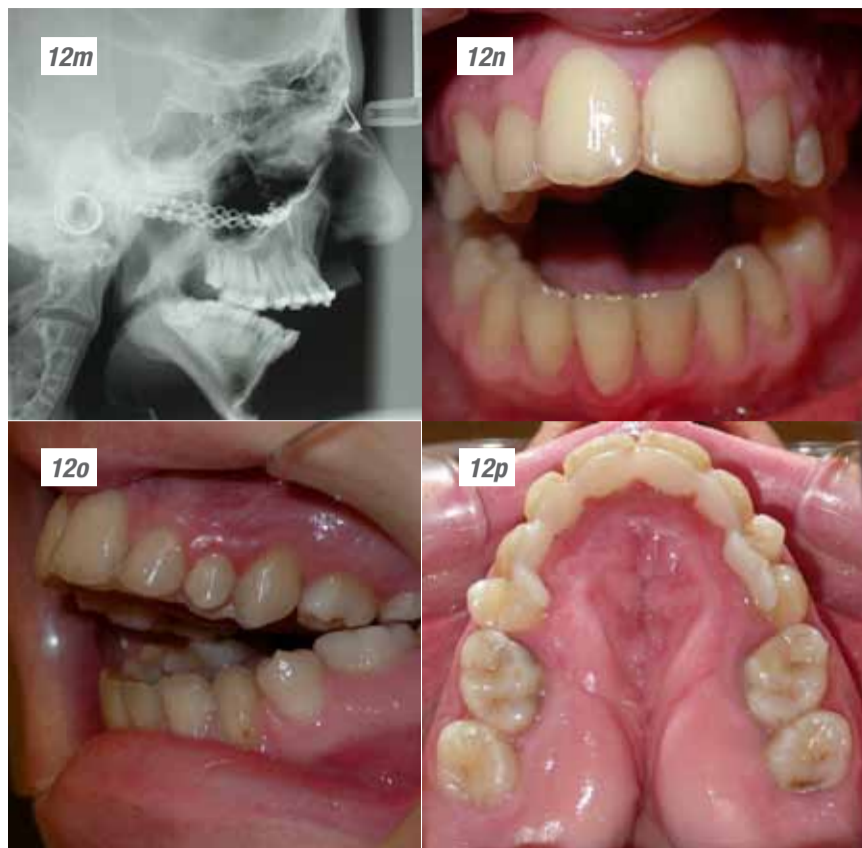


Figure 12 m, n, n, p.

Fig. 12a-c: Paziente affetta da sindrome di Apert. Fotografie intraorali pretrattamento: presenza di open bite e contrazione trasversale del mascellare.

d: Panoramica pretrattamento. Nella Panoramica è presente una trasposizione canino – premolare di destra.

e: Teleradiografia laterolaterale pretrattamento.

f: Preparazione ortodontica per osteotomia di Le Fort I. Il morso aperto va mantenuto o addirittura incrementato prima dell'intervento chirurgico.

g-h: Immagine intraorale laterale e occlusale con molla per mesializzare il 24 per permettere l'eruzione di 13.

i-k: Immagine intraorale frontale, laterale e occlusale con leva per l'eruzione guidata dopo lo scappucciamento di 13.

l: Panoramica post-trattamento trattamento ortodontico pre-chirurgico.

m: teleradiografia laterolaterale alla fine del trattamento ortodontico in preparazione alla osteotomia bimascellare.

n-p: Immagine intraorale frontale, laterale e occlusale a fine preparazione ortodontica pre-chirurgica.



Figure 13 a, b, c, d, e, f, g, h.

Fig. 13a-d: Paziente affetto da sindrome di Pfeiffer dopo osteotomia di Le Fort III e distrazione osteogenetica. (vedi capitolo chirurgia). Presenta una trasposizione canino-laterale. L'inclinazione degli incisivi superiori deve essere mantenuta molto pro inclinata in preparazione alla futura osteotomia di Le Fort I.

e-g: Trattamento ortodontico della sola arcata mascellare.

h-k: Occlusione e sorriso finale in previsione della chirurgia ortognatica finale. Notare come, malgrado la paziente sia ancora in attesa dell'intervento chirurgico finale, un buon allineamento dentale senza alcun compenso possa comunque migliorare l'estetica.



Figure 13 i, j, k.

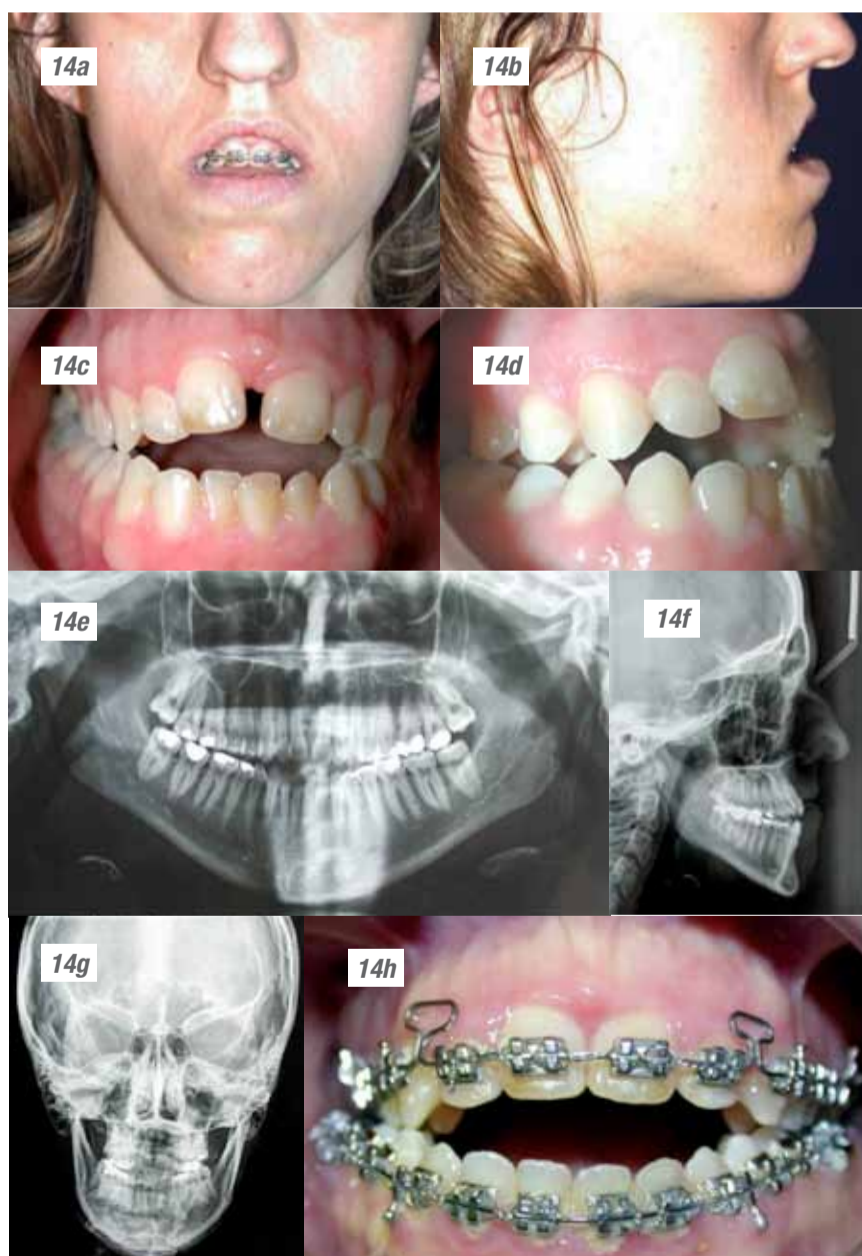
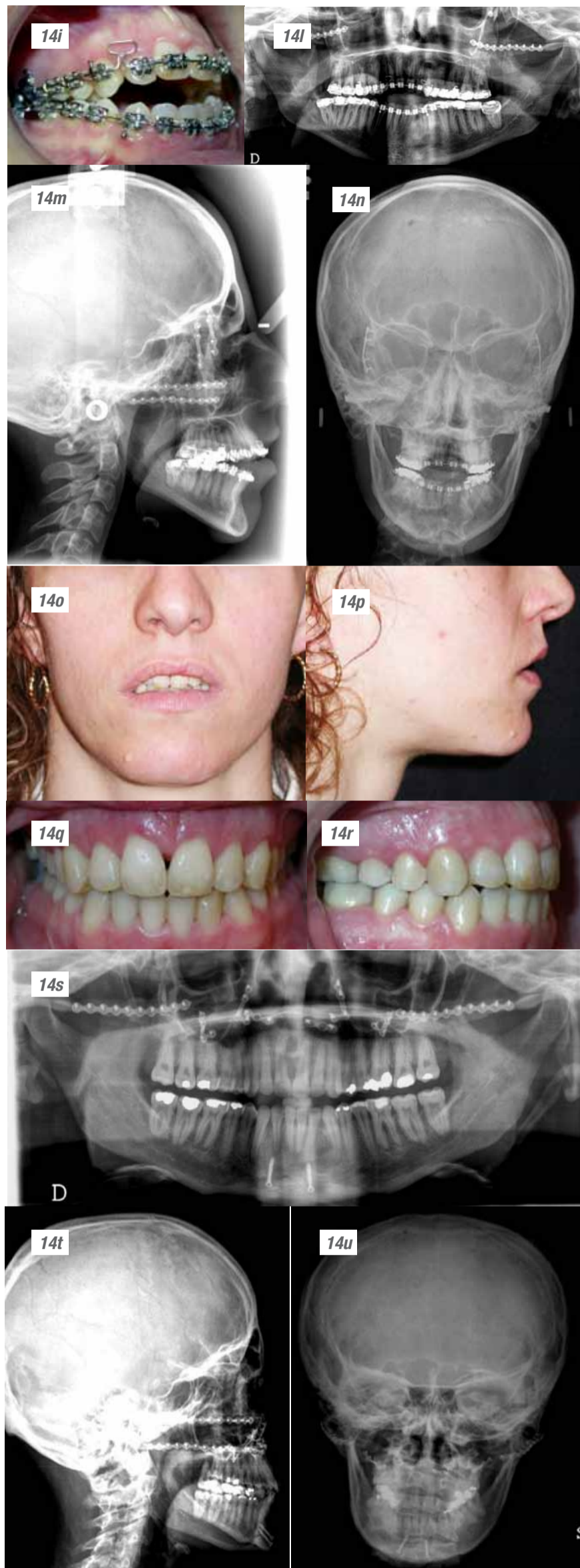


Figure 14 a, b, c, d, e, f, g, h



(colonna precedente) Figure 14 i, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u.

Fig. 14 a-g: Paziente affetta da sindrome di Crouzon mai trattata a fine crescita.

h-i: Preparazione ortodontica per una Le Fort I in 3 frammenti da associare o far seguire alla osteotomia di Le Fort III.

l-n: Panoramica, Tele LL, Tele PA post osteotomia di Le Fort III ma prima della osteotomia di Le Fort I.

o-p: Fotografie extraorali finali. Paziente dopo osteotomia di Le Fort I in tre frammenti, impattamento mascellare posteriore, rinoplastica e genioplastica.

q-r: Fotografie intraorali finali.

s-u: Panoramica, teleradiografiaLL e teleradiografia PA finale

Fig. 15a-b: Paziente affetta da sindrome di Crouzon, 8 anni dopo la prima osteotomia di Le Fort III- La panoramica pretrattamento mostra grave affollamento. Notare che la scelta delle estrazioni di 13, 23, 33 e 44 è stata dettata dalla estrema ectopia degli elementi. La tele LL mostra la necessità di pro inclinare il gruppo incisale in previsione dell'abbassamento e avanzamento chirurgico del mascellare superiore.

c-d: fotografia intraorale, frontale e oclusale, pretrattamento: si noti la necessità di scappucciamento di 11, 21 e la necessità di creare lo spazio per l'eruzione di 15 e 25.

e-f: foto intraorali durante la prima fase di trattamento; 12 è già stato portato in arcata.

g-h: foto intraorali durante la seconda fase di trattamento. Notare come 11 e 21 siano stati portati in arcata e si sia creato lo spazio per l'eruzione di 14,24 e 25.

i-l: foto frontale e oclusale a fine trattamento in attesa di chirurgia ortognatica finale.

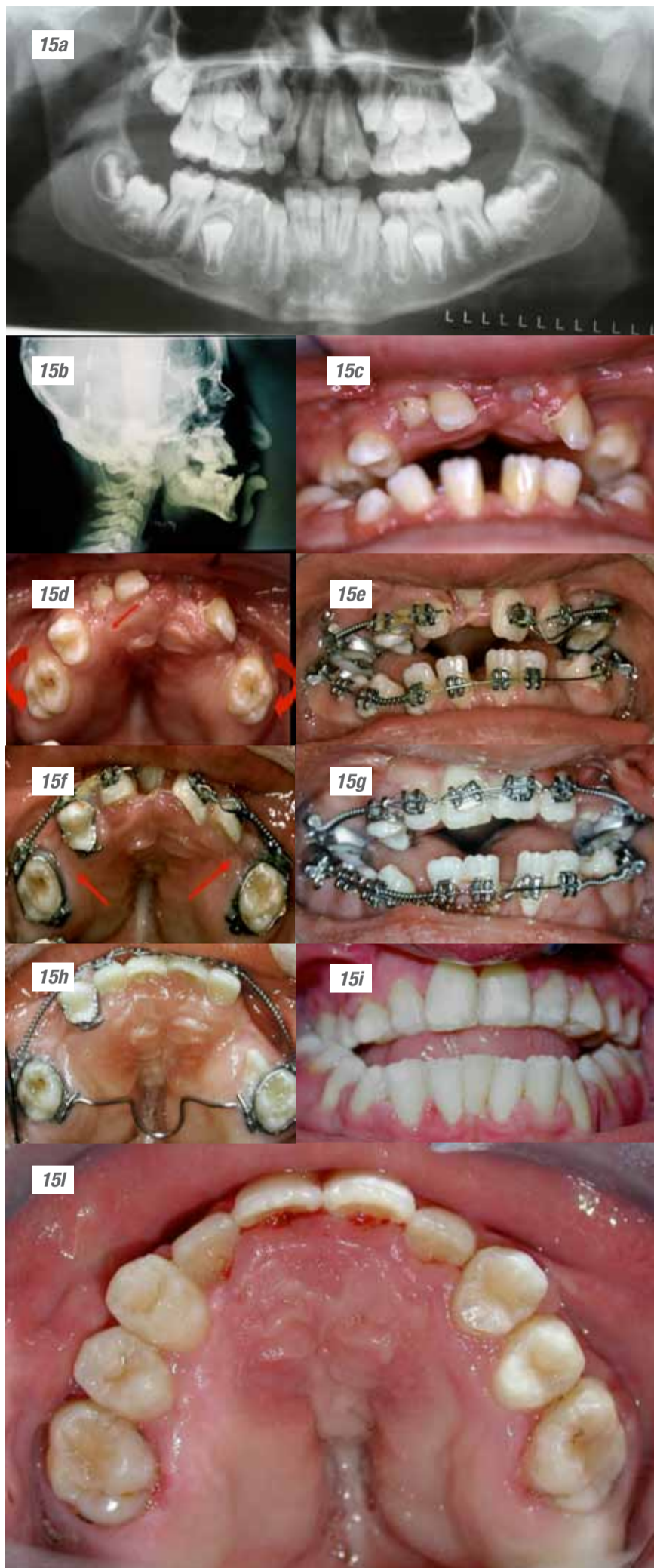


Figure 15 a, b, c, d, e, f, g, h, i, l.

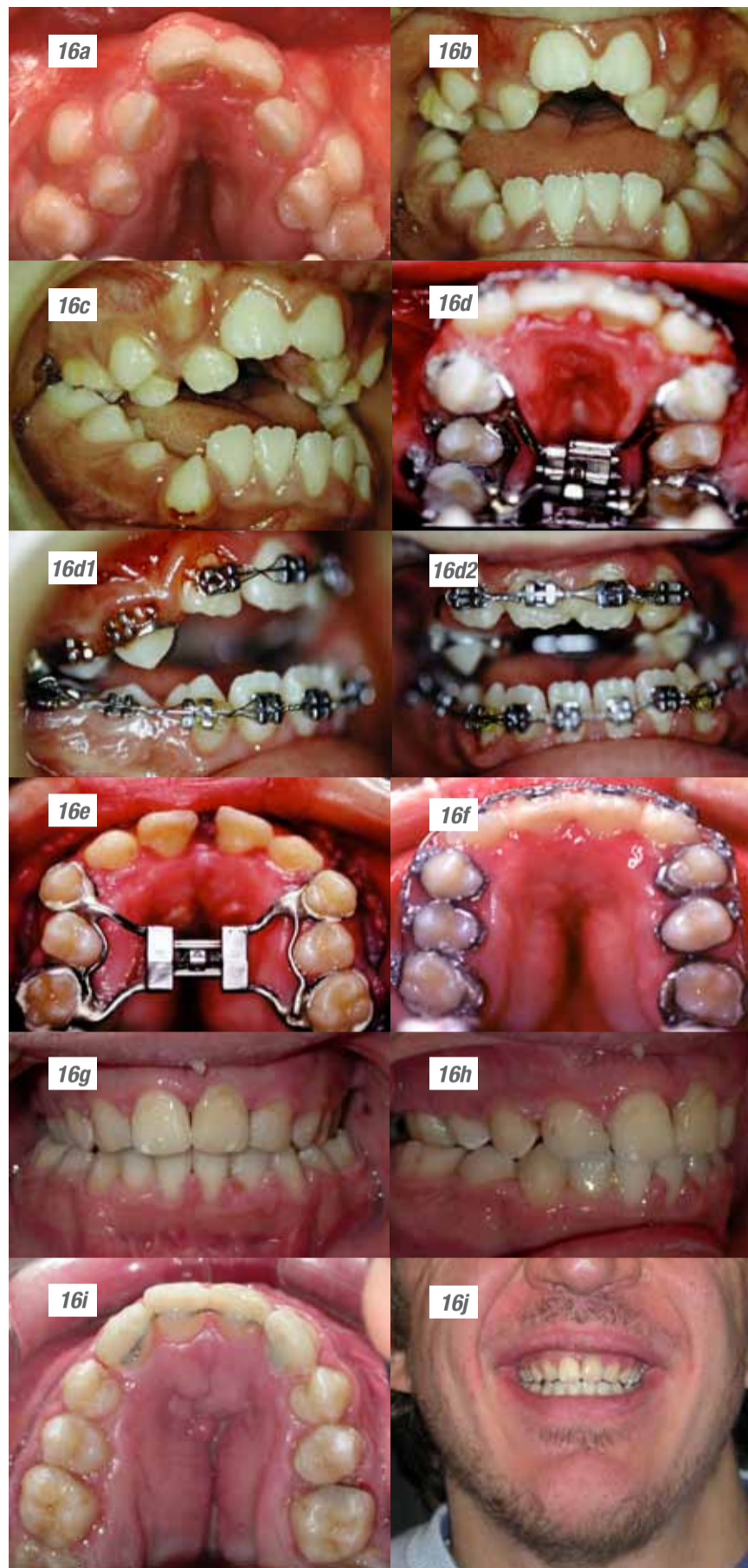


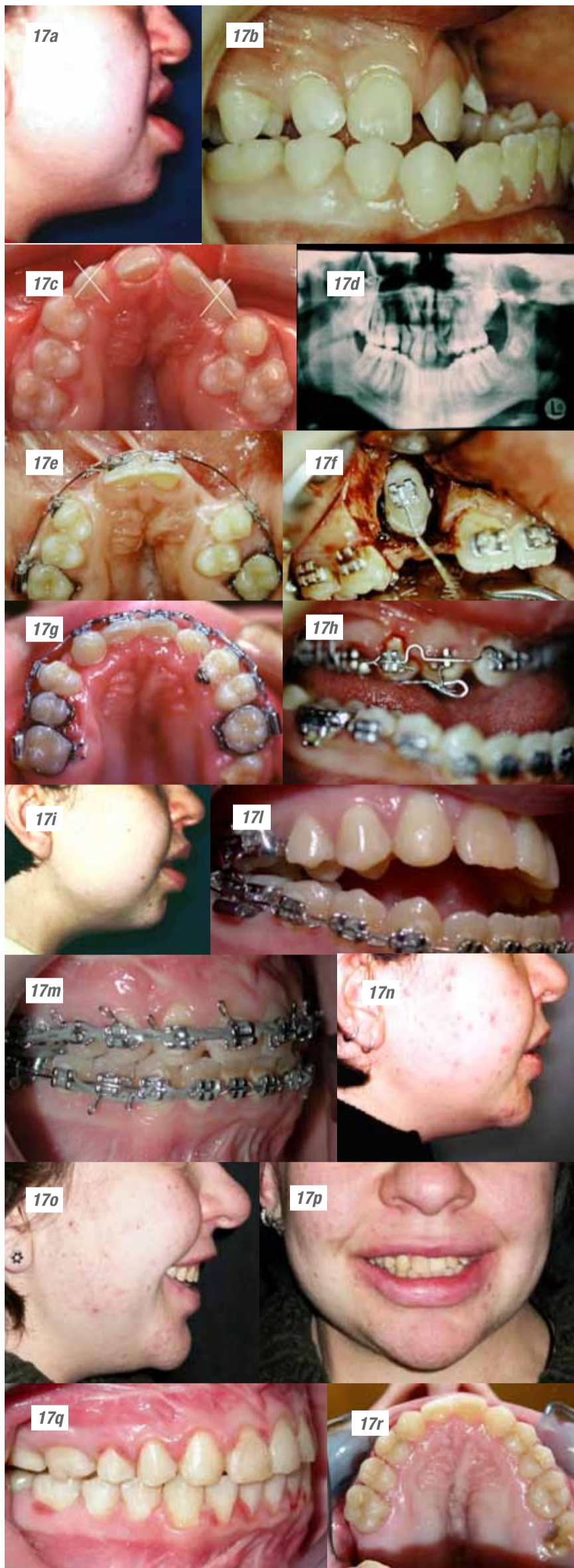
Figure 16 a, b, c, d, d1, d2, e, f, g, h, i, j.

Fig. 16a-c: Paziente affetto da sindrome di Apert: foto occlusale, frontale e laterale intraorale iniziale; notare la contrazione del mascellare in senso trasversale, il grave morso aperto e l'affollamento.

d-f: Applicazione di espansore rapido palatale. Il paziente aveva solo 11 anni, ma data la faciostenosi è stata necessaria una espansione chirurgicamente assistita (importante: mai tentare espansioni ortopediche dopo i 4-5 anni e comunque la probabilità che le suture circummascellari siano ormai chiuse è elevata).

g-i: foto frontale e laterale e occlusale intraorale dopo osteotomia di Le Fort I

j: foto finale extraorale.



(colonna precedente) Figure 17 a, b, c, d, e, f, g, h, i, l, m, n, o, p, q, r.



Figura 17 s.

Fig. 17a: Paziente affetta da sindrome di Crouzon, fotografia laterale.

b-d: fotografie intraorali, occlusale e laterale, pretrattamento e panoramica pretrattamento in paziente affetta da sindrome di Crouzon. Notare la necessità di estrarre due incisivi laterali permanenti deformati per permettere l'eruzione guidata dei canini permanenti.

e-h: fotografie intraorali durante il trattamento: sono state effettuate le estrazioni dei laterali superiori e lo scappuccia mento dei canini superiori.

i-l: fotografia intraorale e extraorale post Le Fort III.

m-s: fotografie intra e extraorali e teleradiografia LL della paziente post osteotomia mascellare di Le Fort I e genioplastica.

Bibliografia

01. Apert ME: *De l'acrocephalosyndactylie*. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1906; 23:1310-1330.
02. Bachmayer DI, Ross RB: *Stability of Le Fort III advancement surgery in children with Crouzon's, Apert's, and Pfeiffer's syndromes*. Cleft Palate J. 1986 Dec; 23 Suppl 1:69-74.
03. Cohen MM: *Craniosynostosis update 1987*. Jr Am J Med Genet Suppl 1988; 4:99-148. Review.
04. Cornejo-Roldan 1999 Cornejo-Roldan LR, Roessler E, Muenke M.: *Analysis of the mutational spectrum of the FGFR2 gene in Pfeiffer syndrome*. Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, Bethesda, MD, USA. Hum Genet. 1999 May; 104(5):425-31.
05. David 1990 David DJ Sheen R.: *Surgical correction of Crouzon Syndrome*. Plast reconstr Surg 1990 Mar, 85(3):344-54.
06. Enlow D.H.: *Handbook of facial growth*. W.B.Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1975 e 1982.
07. Ferraro NF.: *Dental, orthodontic and oral/maxillo facial evaluation and treatment in Apert syndrome*. Clin Plast Surg 1991; 18:291-307.
08. Ibrahim OA, Eliseenkova AV, Plotnikov AN, Yu K, Ornitz DM, Mohammadi M.: *Structural basis for fibroblast growth factor receptor 2 activation in Apert syndrome*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jun 19; 98(13):7182-7. Epub 2001 Jun 5.
09. Kaban LB, Conover M, Mulliken JB.: *Midface Position after Le Fort III advancement: a long-term follow-up study*. Cleft Palate J, 1986 Dec; 23 suppl 1:75-7.
10. Kreiborg S, Aduss H.: *Pre - and postsurgical facial growth in patients with Crouzon's and Apert's syndromes*. Cleft Palate J. 1986 Dec; 23 Suppl 1:78-90.
11. Kreiborg S, Björk A.: *Description of a dry skull with Crouzon syndrome*. Scand J Plast Reconstr Surg. 1982; 16(3):245-53.
12. Kreiborg S, Cohen MM Jr.: *The oral manifestations of Apert syndrome*. J Craniofac Genet Dev Biol. 1992 Jan-Mar; 12(1):41-8.
13. Kreiborg S, Pruzansky S.: *Craniofacial growth in premature craniofacial synostosis*. Scand J Plast Reconstr Surg. 1981; 15(3):171-86.
14. Lowe LH, Booth TN, Joglar JM, Rollins NK.: *Midface anomalies in children*. Radiographics. 2000 Jul-Aug; 20(4):907-22; quiz 1106-7, 1112.
15. McCarthy, La Trenta GS, Breitbart AS, Grayson BM, Brookstein FL.: *The Le Fort III advancement osteotomy in the child under 7 year of age*. Plast Reconstr Surg. 1990 Oct 86(4) 633-46 discussion 647-9.
16. Meazzini MC, Mazzoleni F, Caronni E, Bozzetti A.: *Le Fort III advancement osteotomy in the growing child affected by Crouzon's and Apert's syndromes: presurgical and postsurgical growth*. J Craniofac Surg 2005. May, 16(3):369-77.
17. Meazzini MC.: *Il trattamento ortodontico delle craniofaciostenosi*. Quarto congresso nazionale SILPS 2003.
18. Roche AF, Lewis AB, Weiner H, Mc Cartin R. J.: *Late elongation of the cranial base*. Dent Res 1977 Jul;56(7):802-8.
19. Rosen HM, Whitaker LA. *Cranial base dynamics in craniofacial dysostosis*. J Maxillofac Surg. 1984 Apr; 12(2):56-61.
20. Shapiro PA, Kokich VG, Hohl TH, Loe C.: *The effect of early Le Fort I osteotomies on craniofacial growth of juvenile Macaca nemestrina monkeys*. Am J Orthod 1981 May, 79(5):492-9.
21. Squier CA, Kremenak CR: *Quantitation of the healing palatal mucoperiosteal wound in the beagle dog*. Br J Exp Pathol 1982 Oct, 63(5):573-84.
22. Tessier P: *Total osteotomy of the middle third of the face for faciostenosis or the sequelae of Le Fort 3 fractures*. Plast Reconstr Surg. 1971 Dec, 48(6):533-41.

LE SINDROMI DEL I E II ARCO BRANCHIALE

Marilena Anghinoni, Enrico Sesenna

Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e
Cervico Facciali

U.O e Sezione di Chirurgia Maxillo Facciale

Direttore Prof. E. Sesenna

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Con sindrome del primo e secondo arco branchiale si intende una serie di malformazioni congenite che si rivelano con caratteristiche fenotipiche ben precise e che dipendono da una alterazione di sviluppo delle strutture che derivano embriologicamente dai primi due archi branchiali.

Gli archi branchiali, composti da cellule mesenchimali derivate dal mesoderma e da cellule derivate dalla cresta neurale, danno origine a molte strutture facciali inclusi elementi scheletrici, muscolari e neurali.

In particolare dall'inizio della quarta settimana di gestazione dal primo arco branchiale si sviluppano il processo mascellare, che darà luogo all'osso mascellare, palatino e zigomatico ed il processo mandibolare da cui deriveranno la mandibola, la parte anteriore del padiglione auricolare e l'osso timpanico. Il secondo arco branchiale darà origine alla parte posteriore del padiglione auricolare, alla staffa, all'incudine, al nervo facciale, all'osso ioide ed all'arteria stapedia.

Le sindromi si diversificano nell'eziologia, multifattoriale o genetica, nel grado di coinvolgimento delle suddette strutture e nell'estensione ad altri organi o apparati.

La più frequente è la microsomia emifacciale, con incidenza di 1:3500-5600 (malformazione cranio-facciale seconda come frequenza solo alle LPS), con rapporto maschi-femmine di 1-3; la sindrome di Franceschetti rientra in un range di frequenza di 1/10000-50000 con rapporto uguale fra m/f. Altre sindromi del I e II arco branchiale, come la S. auricolocondilare, S. di Nager, la S. di Miller sono assai più rare⁰¹.

La facies tipica in queste sindromi in genere non pone grossi problemi di diagnosi alla nascita e la correzione delle stigmate facciali è di pertinenza esclusivamente chirurgica; ma l'importanza di un approccio multidisciplinare è fondamentale che venga sottolineato. Infatti la collaborazione fra neonatologo, pediatra, chirurgo maxillo-facciale, otorinolaringoiatra, oculista, genetista e più tardi con psicologo e ortodontista, è necessaria per studiare la forma e stabilire l'opportuno timing di trattamento.

Raramente, soprattutto nei casi bilaterali e più gravi, il coinvolgimento della mandibola nelle sindromi del I e II arco branchiale può determinare già alla nascita problematiche respiratorie, ed in stretta relazione deglutorie ed alimentari, tali da indurre ad un trattamento

immediato. Infatti la mandibola iposviluppata ed il conseguente retro-posizionamento della lingua possono determinare apnee ostruttive tali da richiedere, nel caso di fallimento dei comuni presidi conservativi, una soluzione chirurgica che ad oggi è indicata nella osteodistrazione. Tale tecnica chirurgica può essere effettuata in epoca neonatale al fine di evitare la tracheotomia, causa di conseguenze talora disastrose sulla integrità della trachea e sulla fonazione. Ma è da sottolineare che questi pazienti possono presentare russamento come campanello di allarme di problemi respiratori notturni anche durante l'infanzia: è la collaborazione fra pediatra e chirurgo che può evitare le note conseguenze, anche anticipando l'abituale timing di trattamento.

MICROSOMIA EMIFACCIALE (HFM)

La microsomia emifacciale (HFM) è una malformazione craniofaciale con un grado variabile di ipoplasia delle strutture che originano dal I e II arco branchiale e dal placode nasale. È generalmente unilaterale ma nel 20-30%⁰² dei pazienti si presenta in forma bilaterale asimmetrica.

I primi a coniare il termine di HFM furono Gorlin e Pindborg nel 1964, definendo una forma congenita coinvolgente l'orecchio, la mandibola ed il cavo orale; ma già Canton nel 1861 e Von Arlt e coll. nel 1881 descrivevano casi con simili caratteristiche. Molti termini sono stati poi usati per descrivere tale malformazione, indicando l'ampio spettro di anomalie osservate ed enfatizzate dai diversi Autori: microsomia emifacciale, microsomia craniofaciale, displasia oculo-auriculo-vertebrale, sindrome di Goldenhar, sindrome del primo e secondo arco branchiale, disostosi otomandibolare e sindrome facioauriculovertebrale.

La HFM può presentare caratteri estremamente variabili, da forme molto gravi che possono interessare i tessuti scheletrici e i tessuti molli, fino alla assenza del ramo mandibolare-condilo-fossa articolare, anotia, microftalmo, ipoplasia orbito-zigomatica ed anche il sistema nervoso centrale e periferico, e forme fruste in cui vi è solo interessamento dei tessuti molli con presenza di appendici preauricolari⁰³.

Oltre alle strutture facciali possono essere coinvolti altri distretti (Horgan e coll., 1995)⁰⁴. Le anomalie extracraniche sono presenti nel 55% dei pazienti: anomalie del SNC, cardiache, renali, gastrointestinali, dell'apparato respiratorio e scheletrico.

La Sindrome di Goldenhar (Goldenhar 1952) rappresenta circa il 10% dei pazienti affetti; essa è un esempio di variante in cui sono presenti cisti dermoidi epibulbari, asimmetria mandibolare e coinvolgimento del rachide cervicale.

Tradizionalmente, ma ancora dibattuto, è il meccanismo patogenetico: il più riconosciuto è una alterazione vascolare (emorragia dell'arteria stapedia) o una crestopatia neurale avvenuta durante il periodo critico dell'embriogenesi con conseguenze sulla differenziazione della cartilagine di Meckel. Cousley e Wilson (1992) riuniscono le varie ipotesi patogenetiche in una unica ipotesi discondrogenica

in cui si unificano le teorie genetiche, vascolari e teratogene elaborando un modello patogenetico comune indipendentemente dalla noxa patogena.

Secondo tale ipotesi, indipendentemente dalla causa, esisterebbe un'interferenza nel normale sviluppo della cartilagine di Meckel e delle cartilagini auricolofacciali in genere influenzando su entrambi i processi fondamentali della crescita e della morfogenesi scheletrica.

L'eziologia è considerata multifattoriale⁰⁵. Farmaci quali talidomide, primidone, isotretinoina, etanolo, farmaci vasoattivi soprattutto in associazione con abitudini voluttuarie (fumo), la presenza di diabete materno pregresso o gestazionale, gestazioni multiple, si sono dimostrati causa di tale malformazione. Alla HFM sono state associate anche anomalie cromosomiche (Greenberg 2004), seppur la rara concordanza nei gemelli monozigoti sia suggestiva di una condizione sporadica. Solo nell'1-10% dei casi sono stati riconosciuti modelli di trasmissione autosomica dominante (Gabbet 2008).

La diagnosi è quindi sostanzialmente clinica (Fig. 1,2,3), anche se un esame del cariotipo dei soggetti affetti può essere indicato.

Pruzansky nel 1969⁰⁶ ha proposto un sistema classificativo basato sul grado di anomalia mandibolare, ma David (1987) fu il primo che cercò di classificare le malformazioni presenti in tale sindrome (SAT: skeleton, auricle, soft tissue). Oggi il sistema classificativo più completo è quello proposto nel 1991 da Vento e coll., esteso nel 1995 da Horgan e Coll^{04,07} in HOMENS-Plus, in cui si comprendono le anomalie extracraniofacciali. L'acronimo OMENS indica le cinque manifestazioni craniofacciali maggiori: *orbit, mandibole, ear, cranial nerves, soft tissue*. In tale sistema ad ogni alterazione anatomica viene dato un punteggio di gravità crescente da 0 a 3.



Fig. 1: bambina con ipoplasia mandibolare sinistra con deviazione del mento, modesta ipoplasia zigomatica, malformazione e distopia del padiglione auricolare sinistro, paralisi parziale del VII N.C. sinistro



Fig. 2: bambino con S. di Goldenhar con distopia dell'orecchio, ipoplasia, macrostomia sinistra. Cisti dermoide palpebrale, ipoplasia mandibolare sinistra orbito-zigomatica, deficit dei tessuti molli di sinistra.



Fig. 3A (sn) e 3B (dx): microsomia emifacciale grave con anomalie dei tessuti molli e scheletrici, in associazione a LPS. Da notare, nella visione di lato, la posizione estremamente mediale dell'abbozzo auricolare che sottende analogo posizione articolare.

TESSUTI MOLLI

L'ipoplasia dei tessuti molli è indipendente dal coinvolgimento scheletrico e riguarda fundamentalmente quattro regioni: l'orecchio esterno, le palpebre e gli annessi, i tessuti molli della guancia e preauricolari, e quelli della fossa temporale, includendo il tessuto cutaneo e sottocutaneo, i muscoli masticatori e dell'espressione, la ghiandola parotide e i nervi cranici.

- Appendici cutanee, resti cartilaginei sottocutanei e fistole sono spesso presenti sulla linea di migrazione dell'orecchio durante l'embriogenesi; il padiglione auricolare è spesso piccolo, malformato e distopico, oppure assente (anotia/microtia), il condotto uditivo stenotico o atresico, l'orecchio medio può essere coinvolto generando ipoacusia più frequentemente di tipo trasmissivo.
- Le alterazioni oculari sono riscontrate in circa il 50% dei casi e vanno dai colobomi palpebrali, alle cisti dermoidi o lipodermoidi epibulbari e bulbari, più frequentemente rappresentate nel quadrante inferotemporale, che possono interessare oltre la porzione sclero-congiuntivale anche la cornea propriamente detta con conseguente diminuzione della vista, ptosi, anoftalmia e microftalmia, strabismo.

- Possono essere presenti anomalie del cavo orale, macrostomia, schisi del labbro e/o del palato (caso 3), fistole tracheo-esofagee, atresia esofagea, malformazioni strutturali del faringe e laringe.
- Anche la paralisi dei nervi cranici può essere presente in grado variabile nei pazienti con HFM. In particolare il 22%-25% dei pazienti affetti da HFM presenta anomalie di funzione del nervo facciale (Carvalho 1999-Bassila 1989). È intuitivo come la paralisi del VII NC in associazione alla microsomia emifacciale risulti in una malformazione devastante.

REGIONE CRANIO-ORBITO-ZIGOMATICA-MASCELLARE

Nella HFM può essere presente un grado variabile di ipoplasia del complesso zigomatico. Clinicamente il deficit tridimensionale si traduce in

- distopia orbitaria con asse visivo obliquo che spesso determina atteggiamenti posturali del capo reclinato verso il lato affetto
- deficit di proiezione del pomello e dell'arco zigomatico
- anche alterazioni della squama dell'osso temporale possono contribuire all'asimmetria cranio-facciale
- ipoplasia del mascellare dovuta in particolare al mancato sviluppo conseguente all'ipoplasia mandibolare.

IPOPLASIA MANDIBOLARE

L'ipoplasia mandibolare e l'ipoplasia della regione temporomandibolare nella HFM vengono considerate di primaria importanza nel considerare il timing del processo ricostruttivo e la tecnica di ricostruzione.

La classificazione di Pruzansky⁰⁶ che identifica tre tipi di ipoplasia mandibolare è stata ripresa da Kaban e coll.⁰⁸ che hanno proposto un sistema di classificazione maggiormente elaborato per definire il grado di ipoplasia ATM – mandibolare e ad oggi viene usato per determinare protocolli di trattamento.

- **TIPO I:** la fossa glenoide, il condilo ed il ramo ascendente della mandibola sono presenti con un minimo grado di ipoplasia, i muscoli masticatori sono sviluppati e la loro funzione al limite della norma; è presente un certo grado di retrognazia con asimmetria mandibolare e deviazione del mento verso il lato affetto.
- **TIPO IIA (Fig. 4):** grado moderato di ipoplasia e/o displasia della fossa glenoide, del condilo e del ramo ascendente ma la funzione dell'articolazione temporo-mandibolare rimane soddisfacente. Il complesso ATM è dislocato anteriormente e medialmente rispetto al controlaterale, i muscoli masticatori sono variamente ipoplasici. È presente retrognazia, mento deviato e frequente open bite anteriore.
- **TIPO IIB (Fig. 5):** da moderata a severa ipoplasia del complesso ATM-ramo ascendente con dislocazione anteriore e mediale, con "stop posteriore" dovuto alla base cranica. La funzione articolare si riduce alla rotazione ma sono assenti movimenti traslatori, con apertura della boc-

ca ridotta ma accettabile. Il deficit dei muscoli masticatori è costante. La asimmetria mandibolare, la retrognazia e l'open bite sono evidenti.

- **TIPO III (Fig. 6):** la mandibola fluttua libera data l'assenza di "stop" della base cranica; la fossa glenoide, come i componenti dell'ATM, il condilo e tutto o parte del ramo ascendente della mandibola sono assenti. I muscoli sono gravemente ipoplasici e manca l'inserzione dello pterigoideo laterale alla mandibola. La asimmetria e la retrognazia sono severe come lo sviluppo verticale della regione posteriore della mandibola.

Ne consegue un impedimento di sviluppo del mascellare superiore che si presenta, dal lato patologico, ipoplasico nei tre piani dello spazio.

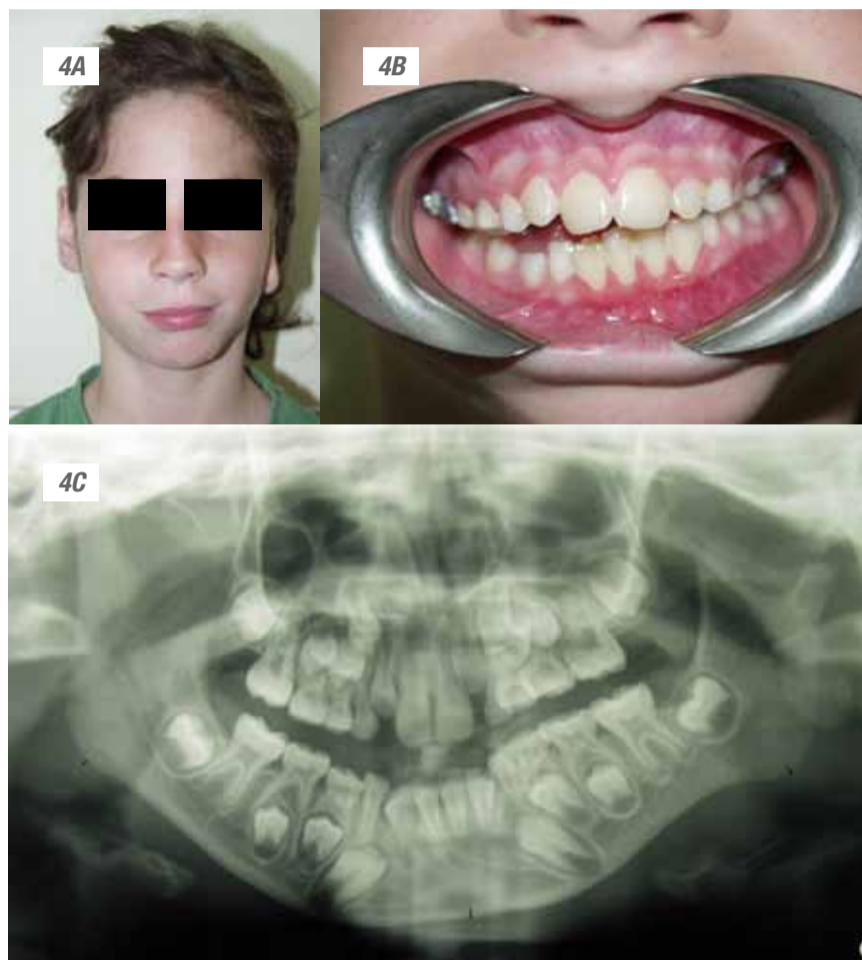


Foto 4 A-B-C: microsomia emifacciale sinistra tipo IIA sec. Kaban. microsomia emifacciale sinistra tipo IIA se. Kaban. Evidente l'asimmetria mandibolare e il grado moderato di ipoplasia sinistra.

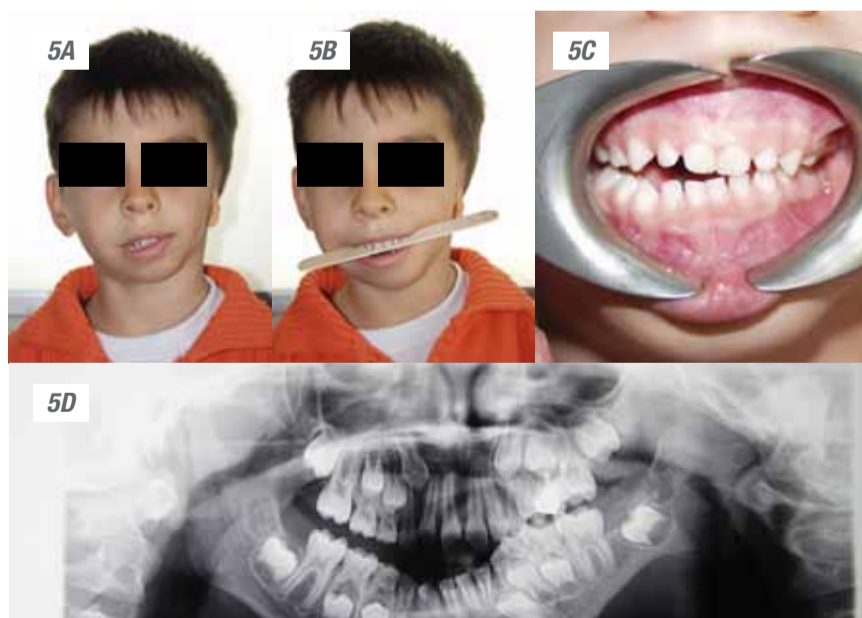


Fig. 5 A-B-C-D: microsomia emifacciale sinistra tipo IIB sec. Kaban. Severa ipoplasia del complesso articolazione-ramo ascendente. La malocclusione è ancora più evidente.



Fig. 6 A-B-C (da sx): microsomia emifacciale destra tipo III sec. Kaban. Totale assenza dell'ATM e del ramo ascendente.

TIMING DI TRATTAMENTO

Le considerazioni accennate sulla necessità di un trattamento già alla nascita o nella primissima infanzia riguardano in particolare i casi bilaterali per la possibile compromissione della capacità respiratoria, che può dipendere in minima parte dalla ipoplasia mediofacciale con ostruzione coanale e in maggior parte dalla micrognazia mandibolare.

Il deficit sagittale e verticale della man-

dibola, provocando retroposizione della lingua, ostruisce lo spazio dell'orofaringe e dell'ipofaringe.

In relazione alla severità della malformazione questi bambini possono necessitare di prolungata ospedalizzazione con il controllo sia della respirazione che della alimentazione, e nei casi in cui i comuni presidi conservativi non siano sufficienti, si renderà necessario un trattamento chirurgico.

Oggi al sussidio respiratorio tracheotomico, con le gravi conseguenze che ne possono derivare come tracheomalacia, prolungata ospedalizzazione, impossibilità della fonazione, molti Autori propongono l'osteodistrazione⁰⁹⁻¹¹ data la disponibilità di distrattori miniaturizzati anche riassorbibili adatti alla applicazione e distrazione delle mandibole dei neonati. Tale procedura (Fig. 7) offre i vantaggi di essere terapeutica, nel senso che si ristabilisce la morfologia anatomica della struttura deficitaria responsabile della apnea ostruttiva., corregge la postura linguale ripristinando lo spazio aereo respiratorio, riduce l'ospedalizzazione, rassicura i genitori sulla assenza di cure domiciliari e permette al bambino un normale inserimento sociale (Fig. 8).

Ma è opportuno sottolineare che distress respiratorio di vario grado si può sviluppare anche durante l'infanzia, per cui questi bambini devono essere strettamente seguiti dal pediatra che dovrà porre attenzione ai cambiamenti di concentrazione, attività, resa scolastica, tendenza alla sonnolenza diurna del bambino ed inviarlo, in questi casi, al chirurgo.

A parte questi casi fortunatamente poco frequenti il normale timing di trattamento dei pazienti con HFM prevede la ricostruzione delle componenti specifiche della deformità, cioè della regione maxillo-mandibolare, orbitozigomatica, dei tessuti molli e dell'orecchio esterno, eventualmente del condotto uditivo e dell'orecchio medio.

Un aspetto importante che continua a condizionare la scelta del timing di trattamento e che suscita controversie in letteratura riguarda la progressività o meno della malformazione, ovvero se la asimmetria facciale tenda a peggiorare durante la crescita.

Studi condotti da Rune (1981) e da Pollei e Coll. (1997), sostengono la natura non progressiva della malformazione. Secondo questi Autori le defor-

mità nella HFM cambiano proporzionalmente in rapporto all'età e per questo motivo la correzione chirurgica deve essere posticipata a fine crescita.

Altri Autori (Swanson e Murray 1978, Kaban e Mulliken 1982-1984, Padwa 1997.98, Hollier 1999, Gerard 2000) hanno contestato questi studi dimostrando che il ridotto potenziale di crescita nella HFM determina la progressione delle deformità primarie e secondarie. Questo assunto ha convinto molti clinici ad invocare un trattamento precoce atto a limitare la progressione della deformità mandibolare e prevenire le deformità secondarie di crescita a carico del mascellare.



Fig. 7 A: neonata di 6 giorni con microsomia emifacciale bilaterale e necessità di supporto respiratorio. **7B:** la paziente a fine distrazione (allungamento 15mm) è in grado di respirare autonomamente. (vedi cap. Sequenza di Pierre Robin)



Fig. 8 A e B: S.di Goldenhar bilaterale giunto a 2aa di età con sussidio respiratorio tracheotomico e ospedalizzazioni prolungate.



Fig. 8 C D E: dopo l'osteodistrazione bilaterale è stata possibile la rimozione della cannula endotracheale. il paziente, a distanza, non ha più necessitato di sussidi respiratori e ciò ha permesso un normale inserimento scolastico e sociale.

Ricostruzione maxillo-mandibolare

La considerazione fondamentale nella selezione del timing e della tecnica ricostruttiva riguarda la problematica ATM-ramo ascendente della mandibola.

Molto spesso il tipo I sec. Kaban non richiede un trattamento chirurgico precoce in quanto viene mantenuta una adeguata funzione e morfologia del complesso articolazione-mandibola e una fisionomia facciale compatibile con un buon inserimento sociale.

In effetti in queste forme un buon risultato estetico si ottiene con pazienti che vengono sottoposti a trattamento chirurgico a maturità scheletrica avvenuta (16-17aa per le femmine, 17-18aa per i maschi). Indicati sono gli interventi osteotomici mediante osteotomia sagittale del ramo mandibolare, osteotomia mascellare tipo Le Fort I e mentoplastica, eventualmente associati a procedure ancillari di perfezionamento, trattamenti standardizzati per le dismorfosi dentofacciali acquisite.

Nel tipo I può anche essere indicata una terapia ortopedica precoce (6-8 anni) basata sui cosiddetti attivatori, ovvero apparecchi endorali gestiti dall'ortodontista che stimolano la crescita della parte patologica. La letteratura dimostra risultati positivi o come soluzione non chirurgica della malformazione o comunque propedeutica ad un trattamento chirurgico risolutivo, reso più semplice dalla migliore posizione tridimensionale dei mascellari ottenuta. È ovvio che sarà opportuno non esagerare con i tempi di trattamento onde non esaurire la disponibilità del bambino verso le procedure terapeutiche.

È necessario altrettanto tenere conto che già nelle forme IIA e ancor più nelle IIB e III è necessario affrontare diversamente il problema poiché la asimmetria maxillo-mandibolare, con diminuita altezza facciale posteriore, deviazione del mento, inclinazione del piano oclusale, malocclusione e assenza dell'angolo goniaco, determinano una dismorfosi facciale tale da richiedere un intervento precoce ai fini di una migliore integrazione del bambino nelle comuni attività di scolarizzazione e socializzazione.

Le controversie basate sulla problematica della progressione della ipoplasia e sull'opportuno timing di trattamento riguardano in effetti soprattutto queste forme, in quanto in età di crescita l'intervento di solito non è definitivo.

I tipi IIA e IIB (Fig. 9,10) in cui una rudimentale articolazione esiste, possono essere trattati chirurgicamente nell'età della dentizione mista (6-12 anni) informando appropriatamente i genitori che è probabile che si debba intervenire negli anni successivi almeno una seconda volta, ma limitando, nell'età più difficile, i danni psicologici che potrebbero sopravvenire in assenza di trattamento.

La tecnica oggi più in uso è la osteodistrazione (Mc Carty 1992, Molina 1995)¹²⁻¹⁴, cioè l'allungamento progressivo del callo osseo ottenuto mediante una semplice sezione lineare della mandibola, effettuata tramite accesso endorale, e applicazione dell'osteodistrattore, poi attivato (allungato) a domicilio secondo necessità. Il grande vantaggio apportato da questa tecnica è la creazione di nuovo osso e quindi la possibilità di correzione strutturale del difetto senza ricorrere a prelievi di osso autologo, la possibilità di espandere gradualmente anche i tessuti molli e la possibilità del mascellare di "liberare" il suo potenziale di crescita, in quanto spesso affetto solo da malformazioni secondarie all'iposviluppo mandibolare.

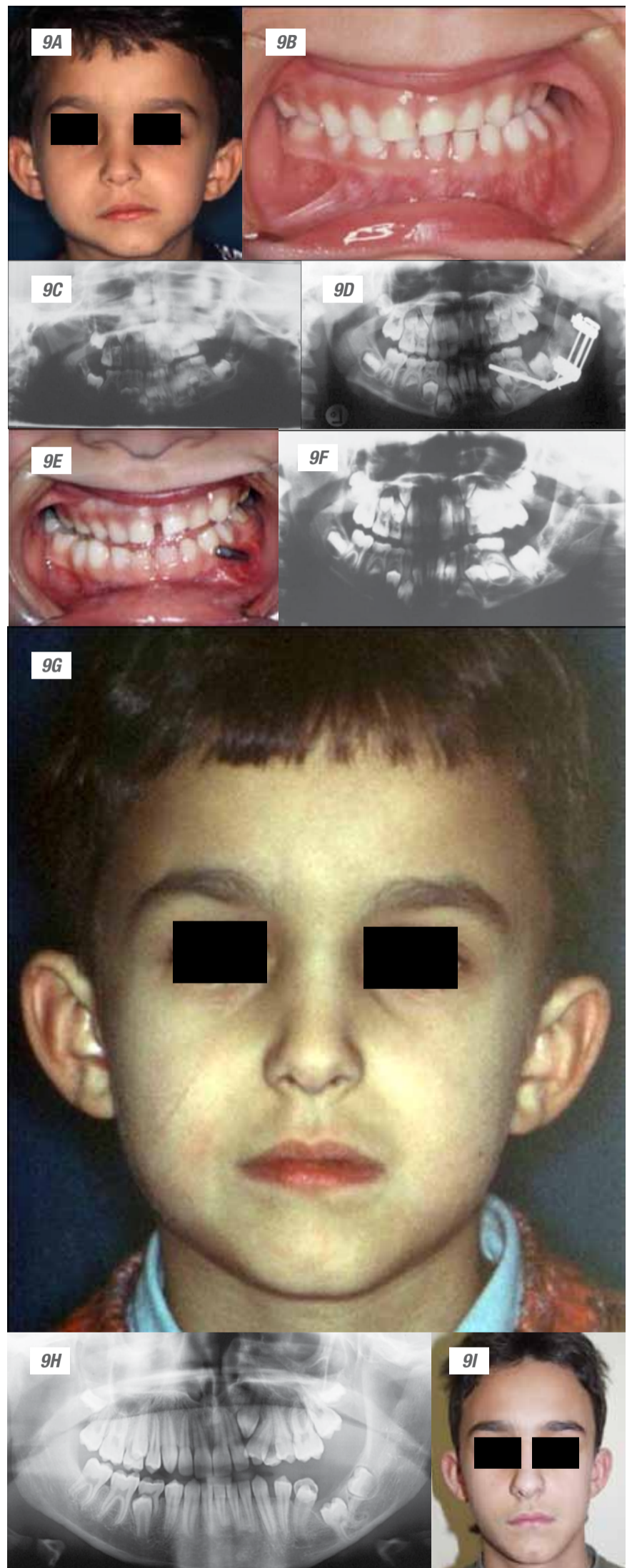


Fig. 9: bambino di 6 anni con HMF sinistra (9 A-C), sottoposto ad osteodistrazione (9D-E). 9F: rx OPT dopo la rimozione del distrattore in cui si evidenzia l'osso neoformato. 9H-I: il paziente ha mantenuto un buon grado di simmetria a distanza.

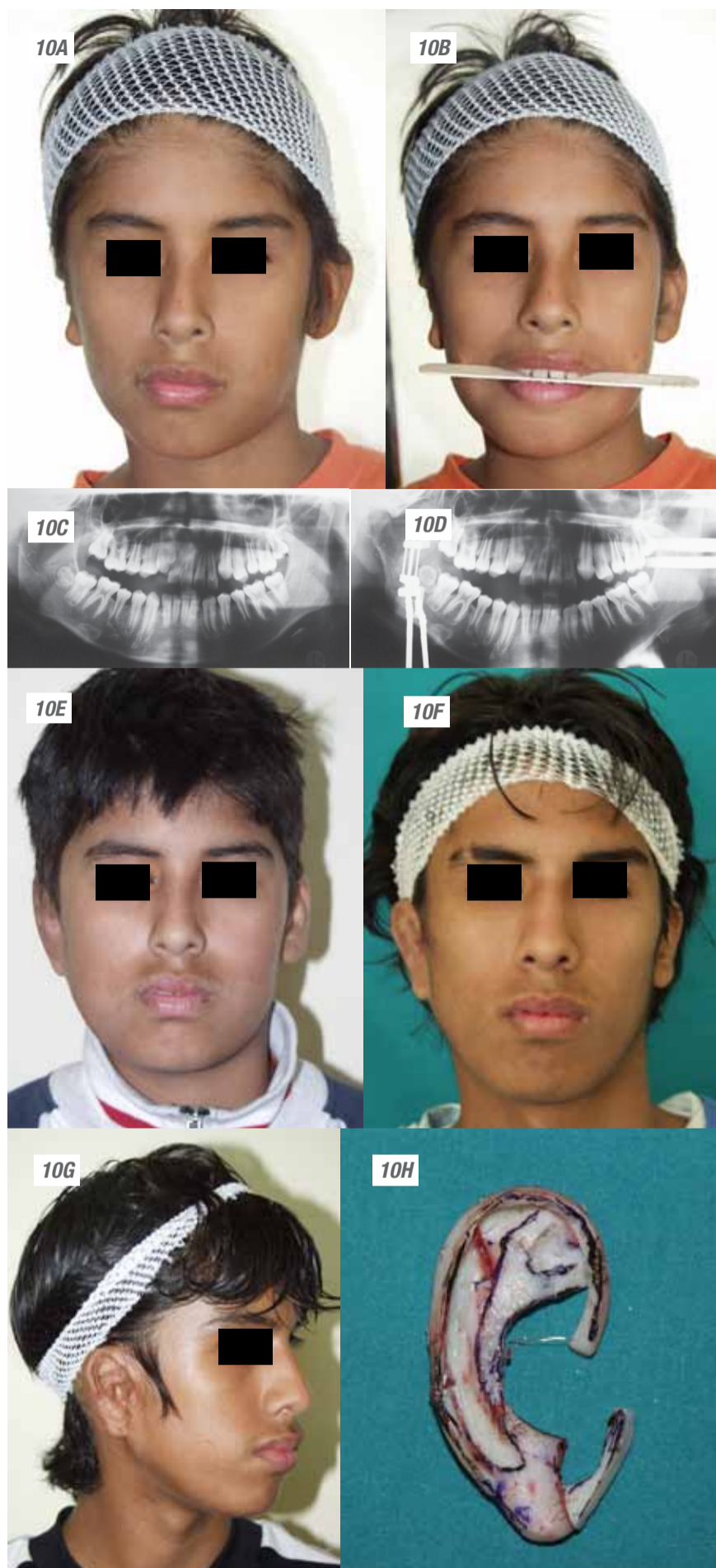


Fig. 10: Paziente di 12 anni con HFM destra, sottoposto ad osteodistrazione (10D) e ricostruzione del padiglione auricolare.

Fig. 10 F-G: il paziente a 10aa di distanza. **Fig. 10H:** particolare della cartilagine toracica modellata a ricostruire il padiglione.

Ad oggi con la nuova generazione di distrattori vi è la possibilità di modulare l'allungamento in senso bidirezionale, verticale e sagittale, migliorando decisamente la simmetria mandibolare. L'incremento sagittale allunga la mandibola patologica e l'arcata dentaria inferio-

re, correggendo anche la posizione sagittale e trasversale del mento; l'incremento verticale del ramo mandibolare porta a creazione di morso aperto omolaterale che viene risolto mediante opportuna guida ortodontica, correggendo l'inclinazione del mascellare superiore e l'inclinazione della rima buccale.

L'osteodistrazione quale primo tempo di ricostruzione mandibolare nelle HFM eseguito nell'età della dentizione mista potrebbe necessitare di una seconda osteodistrazione o di osteotomie standard a fine crescita per una correzione definitiva della malformazione.

In effetti, anche se la letteratura è molto difforme (Molina e Ortiz Monasterio, Shetye 2006, Mommaerts e Nagy 2002, Meazzini 2005)¹⁵ sembra che il lato malformato sia comunque destinato ad una crescita deficitaria anche dopo distrazione.

Noi riteniamo comunque che il trattamento osteodistrattivo sia indicato, dopo un opportuno confronto con i genitori, perché: 1) consente per qualche anno una simmetrizzazione del viso del bambino in un periodo di vita psicologicamente delicato; 2) permette la correzione dell'inclinazione del mascellare superiore che comunque, almeno in parte, si mantiene; 3) genera nuovo osso migliorando la lunghezza e l'altezza mandibolare (aspetto molto importante per la correzione definitiva mediante le usuali osteotomie); 4) espande i tessuti molli (muscoli, tegumenti etc.).

Il tipo III sec. Kaban, in cui è totalmente assente il complesso fossa glenoide-condilo-ramo mandibolare, necessita di una ricostruzione chirurgica completa delle parti mancanti.

In questi casi l'opzione chirurgica migliore rimane la ricostruzione del ramo mediante innesto osteocondrale di costa¹⁶ (Fig. 11), con la parte cartilaginea che funge da "centro di crescita". Mediante accesso cutaneo la mandibola viene riposizionata in modo tridimensionalmente corretto facendo pivot sul condilo sano e viene effettuato l'innesto di lunghezza tale da mantenere la posizione mandibolare voluta. In molti casi è necessario procedere anche alla ricostruzione della fossa glenoide (e contestualmente dell'arco zigomatico) per fornire uno "stop" ai movimenti del neocondilo. La modalità della tecnica e la possibilità di eseguirla in uno o più stages chirurgici dipendono dalla complessità del caso e dall'esperienza del chirurgo.

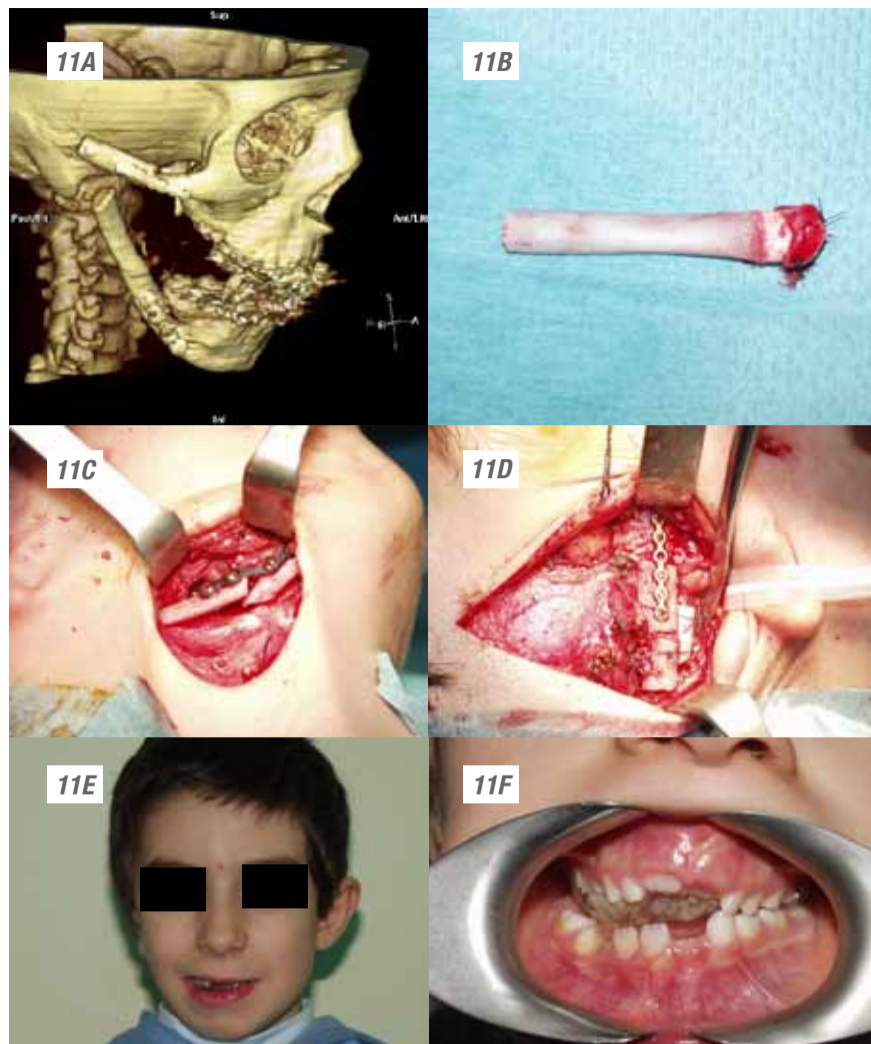


Fig. 11: stesso bambino presentato nel caso 3 con HFM III e sottoposto a ricostruzione mediante innesto osteocondrale, effettuato contemporaneamente alla ricostruzione dell'arco zigomatico e della fossa articolare (11D). Nel post-operatorio si noti il morso aperto laterale ottenuto che verrà corretto con opportuno trattamento ortodontico (11F).

L'età migliore in cui effettuare la ricostruzione è il periodo della dentizione mista, data l'alta percentuale di successo dell'innesto, il vantaggio psicosociale di migliorare la asimmetria facciale nel bambino e il beneficio addizionale di una più normale posizione di eruzione dentaria rendendo il futuro trattamento ortodontico meno difficoltoso³.

Una incognita ancora attuale in questo intervento è il potenziale di crescita dell'innesto osteocondrale, che può manifestarsi in modo imprevedibile in difetto, in eccesso o bilanciato.

In uno studio condotto da Ross¹⁶ su 48 casi di innesto osteocondrale in HFM, il 46% ha presentato un pattern di crescita uguale al controlaterale sano, il 15% in difetto e il 39% in eccesso.

Nei casi di microsomia emifacciale di tipo III si renderanno sicuramente necessari interventi correttivi secondari da attuarsi in crescita o alla fine della stessa in base alla gravità del caso ed alle indicazioni funzionali (malocclusione etc.) e psicosociali

Come accennato, a crescita ultimata molti pazienti affetti da microsomia emifacciale di grado superiore al I presentano, nonostante il trattamento precoce, anomalie scheletriche che comportano deficit estetici (mento deviato, inclinazione della linea della bocca e del sorriso, asimmetria degli angoli mandibolari) e talora occlusali (II classe omolaterale, morso crociato, ecc) più o meno marcati.

Esiste dunque indicazione a procedure osteotomiche tradiziona-

li (osteotomia mascellare, mandibolare, mentoplastica) associate talora a procedure complementari (protesi alloplastiche, lipofilling). In rari casi, soprattutto se non si è proceduto ad una osteodistrazione nell'infanzia, può essere indicata una osteodistrazione come primo "step" chirurgico (Fig. 12) al fine di ottenere una emimandibola più simile in lunghezza e altezza alla emimandibola normale. Ciò consentirà una chirurgia osteotomica (II step chirurgico) più semplice e con risultati morfologici più validi.

Il razionale per rimandare a fine crescita l'intervento definitivo riguarda diversi punti: evitare danni ai germi dei denti permanenti, evitare tessuto cicatriziale ai tessuti molli e scheletrici, che potrebbe limitare il risultato funzionale ed estetico, associazione con terapia ortodontica idonea, maggior collaborazione del paziente nel post-operatorio.

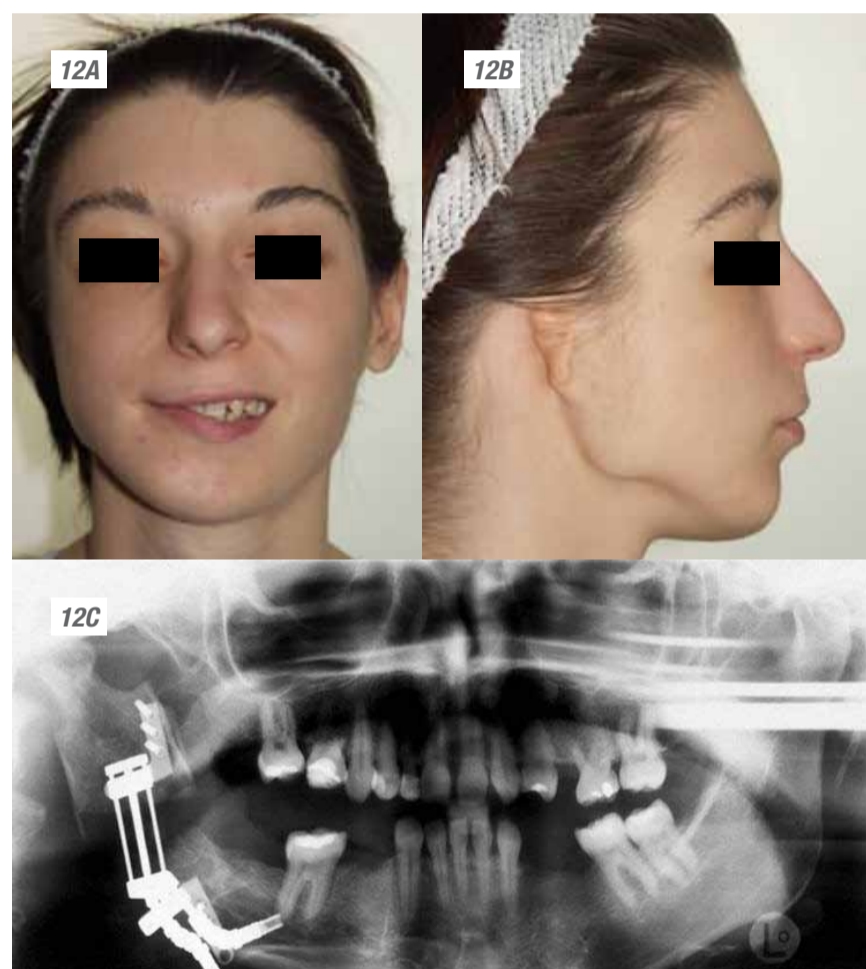


Fig. 12: HFM destra in adulto. La paziente è stata inizialmente sottoposta ad un intervento di osteodistrazione mandibolare (12C) con miglioramento strutturale della mandibola e miglioramento della simmetria.

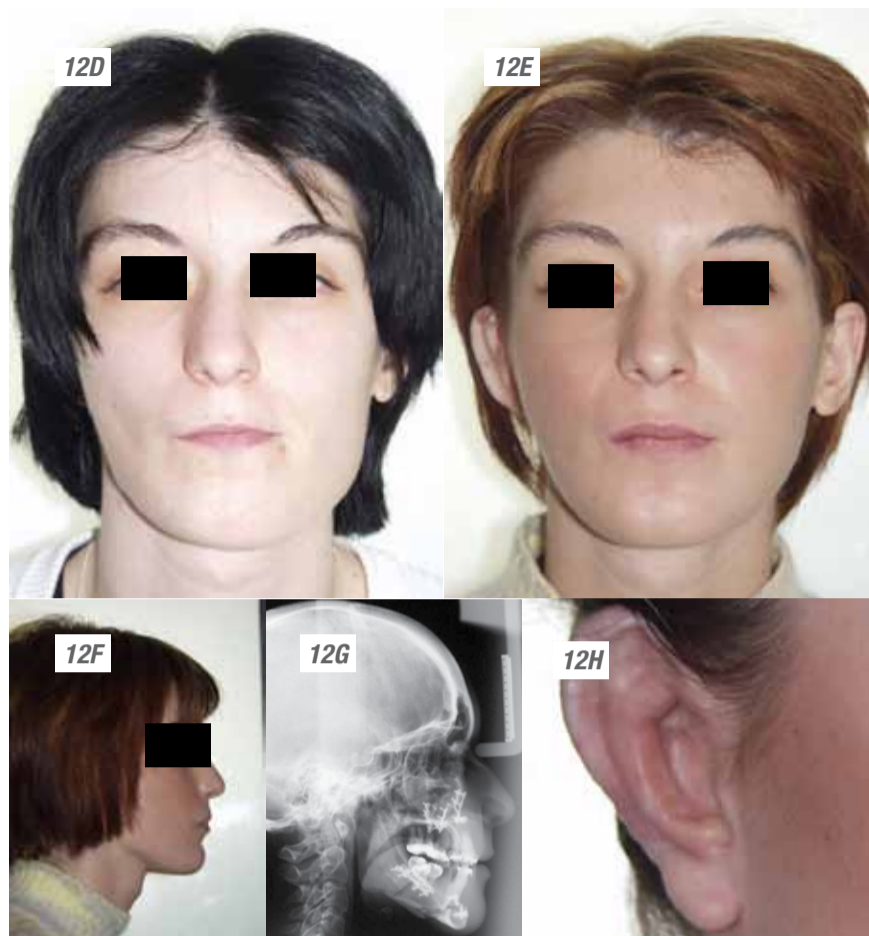


Fig. 12D: Le residue anomalie dentoscheletriche (12D) sono state corrette successivamente con osteotomia bimascellare e mentoplastica (12 E-F-G-H). La paziente è stata inoltre sottoposta a ricostruzione del padiglione auricolare. Particolare di padiglione ricostruito.

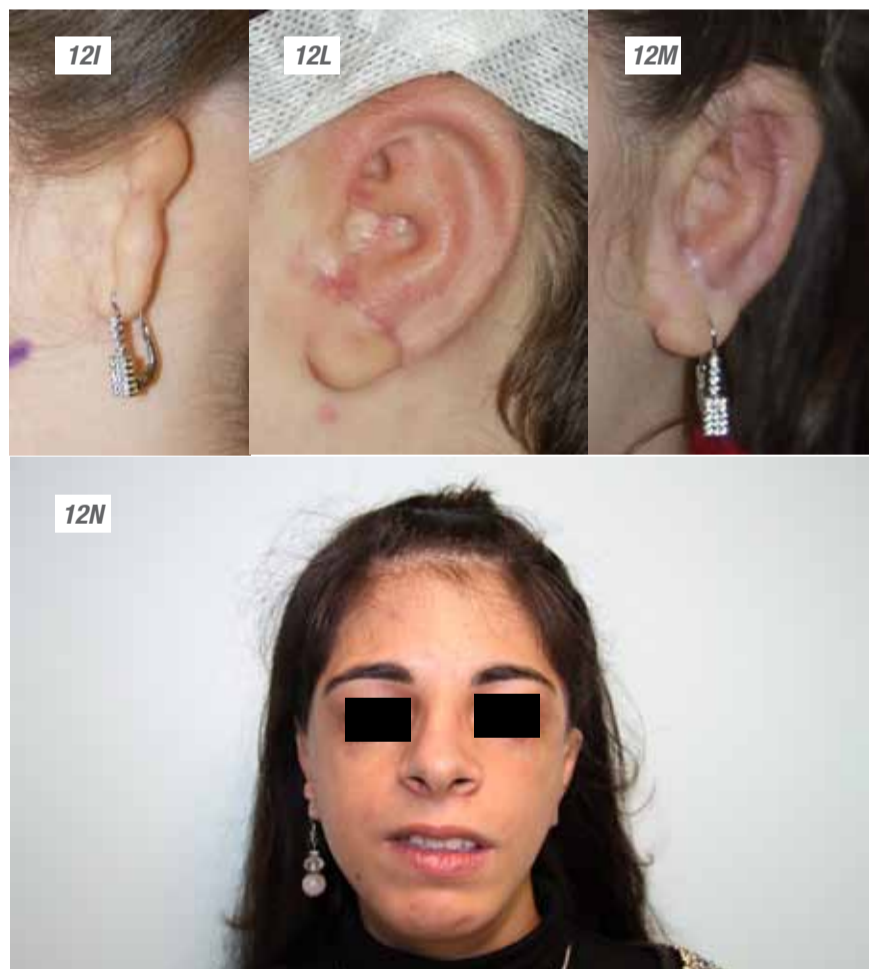


Fig.12 I-L-M-N:
12 I: Microtia "lobule type": è tipicamente presente solo il lobo auricolare distopico, che viene mantenuto e riposizionato nella ricostruzione. **12 L:** 15 giorni dopo il primo tempo chirurgico: il risultato ricostruttivo è già evidente. **12 M:** Un anno dopo il secondo tempo chirurgico, in cui si nota la definizione dell'orecchio e la sua proiezione. **12 N:** Paziente a 17 anni dopo osteotomia bimascellare e mentoplastica. Attualmente in attesa di lipofilling agli zigomi e cantopessi definitiva.

Ricostruzione dell'orecchio esterno

La presenza di anotia o microtia nelle sue diverse estensioni ("lobule type", "conca type" sec Nagata) è un altro elemento assai drammatico nei pazienti affetti da HFM, in quanto i padiglioni auricolari sono strutture simmetriche che fanno da cornice al volto e per questo motivo sono di impatto estetico molto importante.

Numerose tecniche sono state proposte ma ad oggi il gold standard è la ricostruzione mediante innesto di cartilagine autologa¹⁷⁻¹⁸ prelevata dal torace ed innestata, dopo opportuna modellazione, nella regione auricolare, sfruttando quindi i tessuti di rivestimento in situ. Altro aspetto ricostruttivo di importanza strategica è la creazione del solco cefalo-auricolare, in modo da dare simmetria di proiezione oltre che di forma e posizione.

I tempi chirurgici possono variare di numero da uno a sei, a seconda degli Autori che le propongono, ma al di là della tecnica è fondamentale l'esperienza del chirurgo poiché non sempre i risultati possono essere soddisfacenti e prevedibili; l'esperienza e la sensibilità estetica faranno la differenza (Fig. 12H).

In ogni caso la necessità di cartilagine in quantità adeguata limita l'età in cui è conveniente procedere.

Solo nei casi in cui il bambino presenta problematiche psicosociali gravi, riteniamo¹⁹ utile anticipare la ricostruzione all'età di sei anni; in alternativa è meglio posticiparla a circa 9 anni, quando la gabbia toracica è più sviluppata e il bambino più collaborante.

Effettuando la tecnica sec Firmin in due tempi riteniamo altresì fondamentale fare coincidere almeno un tempo chirurgico con una delle procedure ricostruttive sopra descritte (osteodistrazione, ricostruzione orbito-zigomatica, ricostruzione dei tessuti molli etc.) in modo da diminuire il numero totale degli interventi da effettuarsi.

Nel primo tempo chirurgico si preleva la cartilagine dall'emitorace omolaterale e si scolpisce sulla base del modello dell'orecchio sano. Quindi in regione auricolare si crea una tasca sottocutanea nella quale si alloggia lo scheletro cartilagineo, facendo seguire la sutura cutanea ed il posizionamento di due piccoli drenaggi aspiranti (rimossi nei giorni successivi). Già dopo questo primo intervento è visibile un risultato esteticamente valido.

Il secondo tempo chirurgico, a distanza di sei mesi circa, prevede la creazione del solco retroauricolare mediante l'utilizzo di un frammento di cartilagine e di tessuto fasciale limitrofo, sul quale viene innestato un innesto libero di cute. Solitamente contemporaneamente al secondo tempo chirurgico applichiamo il distrattore mandibolare o provvediamo alla sua rimozione se applicato in presenza. Tutto ciò a nostro avviso consente al piccolo paziente di affrontare l'età adolescenziale con maggior serenità e, non secondariamente, facilita le eventuali correzioni secondarie.

Nelle microsomie emifacciale, rispetto alla ricostruzione del padiglione auricolare nelle microtie non sindromiche, i risultati ricostruttivi possono essere limitati dalla ipoplasia dei tessuti molli della regione auricolare, dalla presenza di anteriorizzazione dell'articolazione temporo-mandibolare e quindi delle vestigia auricolari, e

dall'attaccatura bassa dei capelli.

In questi casi è necessario un colloquio esauriente con genitori e soprattutto è necessario creare aspettative realistiche.

Se l'ORL programma una ricostruzione del condotto uditivo esterno o dell'orecchio medio, è utile posticiparla alla ricostruzione del padiglione poiché cicatrici cutanee possono limitare il risultato estetico.

Ricostruzione orbito-zigomatica

Nelle HFM usualmente la regione orbito-zigomatica non è gravemente compromessa, contrariamente a quanto si osserva nella S. di Franceschetti.

Nel vasto panorama del quadro malformativo possono esistere casi con alterazioni tridimensionali della cavità orbitaria (distopia orbitaria) fino a casi caratterizzati unicamente da una modesta ipoplasia del pomello zigomatico.

Il range degli interventi proposti andrà perciò dalla complessa osteotomia orbitaria con accesso intra-extracranico nei casi di distopia orbitaria, a innesti ossei prelevati usualmente dalla teca cranica (calvaria) per la ricostruzione delle pareti orbitarie, a soluzioni prevalentemente estetiche della ipoplasia del pomello con impianti zigomatici o lipofilling.

Il momento opportuno in cui intervenire sarà ovviamente tarato sull'entità della deformazione e sull'impatto della stessa nella vita di relazione del paziente.

In caso di necessità di prelievo di calvaria, tale procedura non è indicata prima dei 6-7 anni¹³ poiché solo da tale età il complesso cranio-orbito-zigomatico ha raggiunto una sufficiente maturità scheletrica da prevedere il risultato della ricostruzione e lo splitting della teca cranica come sito donatore degli innesti d'osso è facilitato dallo sviluppo bicorticale.

Ricostruzione dei tessuti molli

I difetti delle palpebre ed annessi, la distopia cantale laterale, le cisti dermoidi bulbari o epibulbari ed i colobomi, richiedono chirurgia minore e la decisione sul timing dipende dalla gravità della problematica.

Per quanto riguarda invece l'ipoplasia dei tessuti molli nella regione della guancia, è opportuno posticiparne la correzione alla ricostruzione scheletrica, quando si ridefinisce meglio il deficit residuo. Le tecniche più attuali variano, a seconda della gravità e dell'esperienza del chirurgo, dal lipofilling, cioè dall'innesto di tessuto autologo adiposo mediante cannule che non richiede incisioni cutanee visibili, alla decisamente più complessa ricostruzione mediante lembo microvascolare, in cui si trapiantano diversi tessuti. Questa tipologia di interventi per la necessità di una vasta esperienza microchirurgica e per la morbidità correlata deve essere riservata ai casi veramente severi.

La paralisi del nervo facciale, che nelle forme più lievi può beneficiare di fisioterapia da iniziarsi in età prescolare, nelle forme più gravi necessita di tecniche chirurgiche microvascolari si basano su un ampio range di interventi (cross – face grafting, trapianti muscolari ecc.). Maggiori dettagli sono riferiti nel capitolo sulle paralisi facciali congenite e sindrome di Moebius).

SINDROME DI FRANCESCHETTI (TCS)

La sindrome di Franceschetti o disostosi mandibulo-facciale è caratterizzata da malformazioni bilaterali e simmetriche delle strutture che derivano dal I e II arco branchiale. È una condizione autosomica dominante con completa penetranza e variabile espressività, che in anni recenti è stata associata a una mutazione del gene TCOF1 sul cromosoma 5 che codifica la proteina Treacle (fosfoproteina nucleolare che regola la proliferazione e la migrazione delle cellule della cresta neurale). Trainor nel 2009²⁰ riconosce 130 distinte mutazioni, il 60% delle quali appaiono prive di una storia familiare per TCS, per cui risultano mutazioni de novo.

La diagnosi quindi può essere facilitata o meno dallo studio dell'albero genealogico e l'indagine genetica potrà confermare la diagnosi anche in epoca prenatale; alla nascita, anche in questo caso, le caratteristiche facciali tipiche potranno sostenere una diagnosi puramente clinica (Fig. 13 A-B).

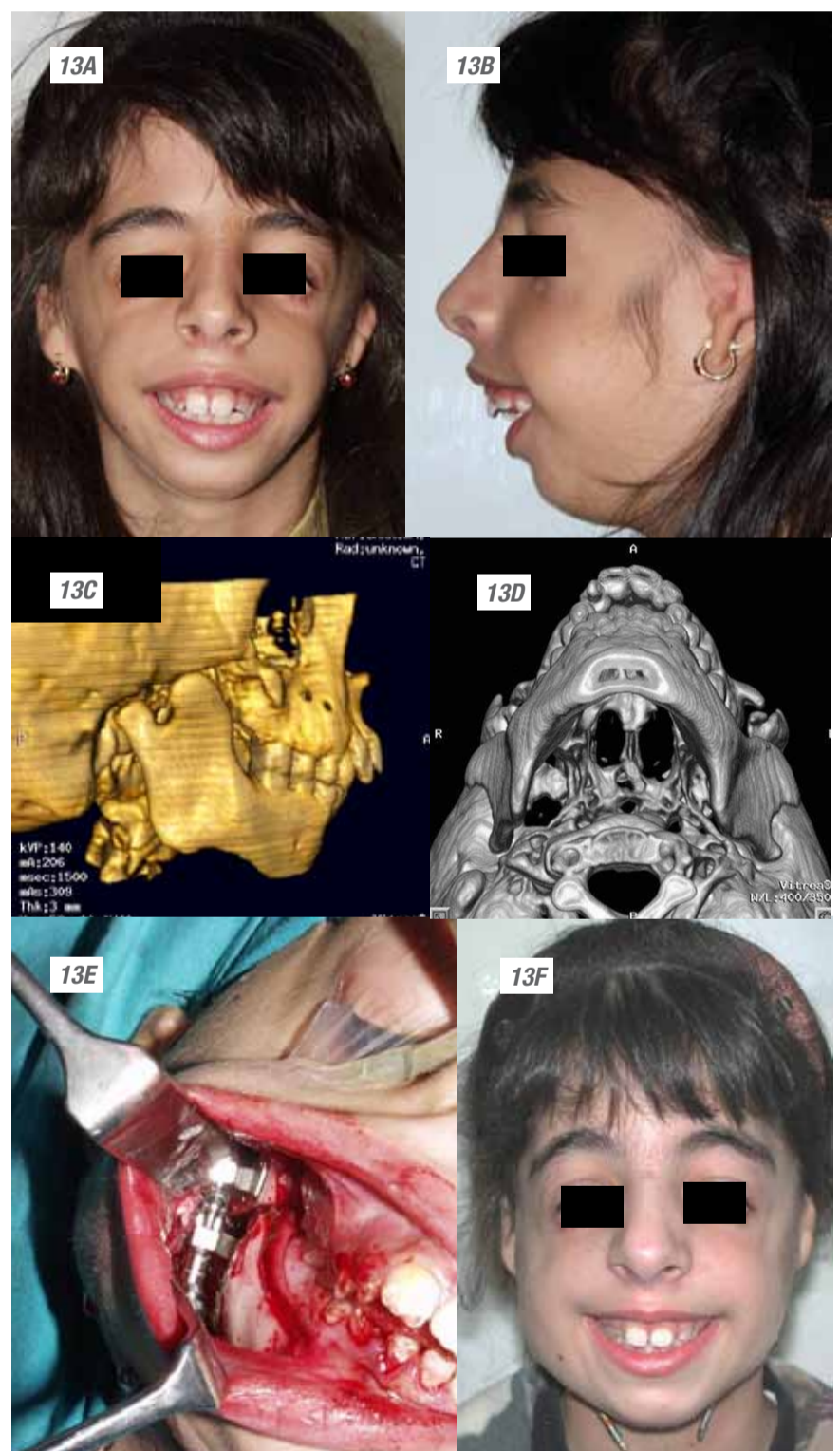


Fig. 13: S. di Franceschetti. Facies tipica: assenza di archi zigomatici, rima anti-mongoloide, ipoplasia mandibolare, profilo convesso, morso aperto. La paziente è stata sottoposta ad un primo intervento osteodistrattivo. **13E, F:** distrattori in sede.



13H: Alla rimozione dei distrattori è stata eseguita la ricostruzione degli archi zigomatici con innesti di calvaria e la cantopessi. Successivamente è stata effettuata la ricostruzione dei padiglioni auricolari. La paziente a 15aa di età in attesa di intervento osteotomico.

Casi con simili caratteristiche furono descritti da Berry nel 1889 ma la sindrome è conosciuta come S. di Tracher Collins (TCS, 1900) o S. di Franceschetti e Klein (1949). Molti altri Autori ne segnalano poi la espressività variabile (Roger 1964, Poswillo 1975, Tessier e Tulasne 1985-1986, Munro 1990, Jabs 1991, Kreiborg e Dahl 1993).

Le anomalie infatti del complesso cranio-orbito-zigomatico, della regione maxillo-mandibolare, dei tessuti molli facciali e dell'orecchio possono essere variamente rappresentate, ma la simmetria dell'ipoplasia mandibolare e le tipiche anomalie orbito-zigomatiche caratterizzano la sindrome distinguendola già clinicamente dalle forme asimmetriche della HFM (Fig. 13A-B).

Nei neonati affetti da S. di Franceschetti grande attenzione deve essere posta alla gestione delle vie respiratorie e alle difficoltà di alimentazione (Thompson 2009). Shprintzen nel 1979 sottolinea come molti casi

di neonati affetti da TCS presentino ipoplasia faringea con ristretto spazio respiratorio e diametro faringeo inferiore a 1cm, che, associato alla ipoplasia mandibolare e al conseguente retroposizionamento linguale, spiega la apnea ostruttiva e i pregressi casi di morte neonatale associati a tale forma sindromica. Oltreché per la possibilità di sviluppare distress respiratorio alla nascita o nelle età di crescita (per cui potrebbe essere consigliabile uno screening di routine), i bambini con TCS devono essere strettamente seguiti da un team multidisciplinare poiché possono presentare vari tipi di complicanze: esposizioni corneali, ipermetropia, ambliopia, ipoacusie (40/50%), problemi fonatori (iponasalità da restrizione del passaggio dell'aria dal naso e dall'orofaringe, perdita dell'udito, ipernasalità in quella percentuale di bimbi che presentano anche palatoschisi o insufficienza velofaringea), o errori di articolazione per malocclusione con openbite anteriore e retroglossia. Generalmente questi bambini non presentano inabilità intellettuali ma problemi psicosociali che possono derivare dalla perdita dell'udito o dall'aspetto facciale.

Il grado di malformazione presente alla nascita rimane stabile e non progredisce con l'età.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Regione cranio-orbito-zigomatica

Diminuzione del diametro cranico antero-posteriore e bitemporale, ipoplasia del margine laterale dell'orbita, ipoplasia zigomatica con diminuzione della larghezza facciale, caratterizzano sicuramente la TCS (Waitzman 1992, Posnick 1995).

In particolare l'ipoplasia zigomatica presenta spesso una assenza più o meno marcata dell'arco e una limitata rappresentazione del restante complesso zigomatico, che, in unione alla ipoplasia della parete laterale dell'orbita, determina una displasia infero-laterale dell'orbita con un tipico "minus" osseo localizzato a livello dell'angolo infero-laterale dell'orbita (Fig. 13A-B)

Inoltre, possono essere variamente espressi relativa protrusione del globo oculare, rima palpebrale antimongoloide, colobomi della palpebra inferiore, ipoplasia della palpebra inferiore e del canto esterno, parziale assenza delle ciglia²¹.

Regione maxillo-mandibolare

Il mascellare è spesso ipoplasico, soprattutto in senso trasversale; può essere presente atresia coanale e riduzione dello spazio nasofaringeo, ma il terzo medio appare sostenuto da un dorso nasale prominente. Nel 28% dei pazienti è associata schisi del palato, che può derivare dal ridotto spazio orofaringeo disponibile per la lingua retroposta. (Chong 2008).

La mandibola è caratteristicamente ipoplasica con diversa espressione a carico dell'articolazione temporo-mandibolare e dei muscoli della masticazione. La classificazione di Kaban delle HFM esprime anche in questi pazienti il grado di deficit del complesso articolazione-ramo mandibolare.

Usualmente tale complesso nella S. di Franceschetti è ipoplasico ma presente e la componente fondamentale è una marcata ipoplasia mandibolare, sia a livello del ramo che del corpo, con angolo goniaco ottuso. Ciò comporta una corrispondente ipoplasia verticale posteriore del mascellare con perdita di altezza facciale posteriore e conseguente rotazione oraria del piano oclusale e del complesso maxillo-mandibolare. Il mento è spesso piatto, con eccesso verticale.

La seconda classe scheletrica è di norma caratterizzata da morso aperto. Tutte queste caratteristiche rendono il profilo di questi pazienti tipicamente convesso con dorso nasale prominente e retrusione della mandibola e del mento. Sec Roberts (1985) il grado di convessità facciale rimane relativamente costante fino all'età adulta, escludendo così una progressione della gravità della malformazione.

Tessuti molli

Il deficit dei tessuti molli riguarda quattro regioni: l'orecchio esterno, con malformazioni che vanno dalla semplice distopia alla anotia, le palpebre e gli annessi, la regione della guancia e prauricolare, e la fossa temporale.

Il grado di estensione dell'ipoplasia dei tessuti molli della faccia è variabile e riflette il coinvolgimento scheletrico.

Le malformazioni del padiglione auricolare possono essere asimmetriche, come le malformazioni dell'orecchio medio.

Timing di trattamento

La riabilitazione chirurgica nei casi di TCS deve riguardare le anomalie delle specifiche ed individuali componenti della malformazione, includendo la regione orbito-zigomatica, maxillo-mandibolare, nasale, l'orecchio esterno e i tessuti molli.

Nei pazienti con ipoplasia mandibolare bilaterale sono tutt'altro che infrequenti problemi respiratori neonatali determinati dalla retroposizione della lingua e dalla riduzione dello spazio naso-orofaringeo.

In tali casi, al fine di evitare una tracheotomia a permanenza, è indicato un trattamento osteodistrattivo⁹⁻¹¹ estremamente precoce, risolutivo delle problematiche respiratorie ed alimentari del bambino. Osteodistrazione in età neonatale viene riservata, come detto, ai casi in cui la capacità respiratoria è compromessa dalle note caratteristiche di ostruzione dello spazio aereo retro faringeo; in particolare allorché il bambino non risulta in grado di respirare autonomamente e l'alternativa alla intubazione sarebbe la tracheotomia¹⁰.

Attualmente la osteodistrazione nei neonati e/o infanti è stata applicata con risultati positivi, ben illustrati da diversi Autori, proprio nei bambini con sindromi del I e II arco branchiale, sequenza di Pierre Robin o con gravi ipoplasie mandibolari acquisite.

L'osteodistrazione, permettendo l'allungamento mandibolare, consente di avanzare la posizione della lingua e della muscolatura del pavimento della bocca, aumentando lo spazio respiratorio del bambino.

Una considerazione a parte deve essere riservata alla chiusura della palatoschisi nei non rari casi di associazione con TCS. Infatti per

non ridurre ulteriormente lo spazio aereo respiratorio è utile posticipare di qualche mese tale intervento rispetto al comune timing delle LPS²³

Ricostruzione orbito-zigomatica

Nei casi moderati o severi è conveniente eseguire il primo intervento ricostruttivo intorno ai cinque –sette anni di età, poiché lo sviluppo scheletrico di tale complesso in tale età è avanzato e la ricostruzione più predicibile.

Posnick (1993)²¹ ha dimostrato l'efficacia degli innesti non vascolarizzati a tutto spessore di calvaria prelevati dalla regione temporale per ricostruire la regione malare e correggere la malformazione orbitaria. Il loro splitting consente di riparare il sito donatore. Altri autori invece hanno descritto innesti di calvaria vascolarizzati (Mc Carty 1987), lembi osteoperiostali temporali (Van der Meulen 1984) o osteotomie con avanzamento orbito-zigomatico (Freihofer 1997) al fine di ridurre le possibilità di riassorbimento dell'osso non vascolarizzato.

L'accesso coronale, indispensabile, permette di correggere anche il malposizionamento del canto esterno.

In questo modo si può ottenere contemporaneamente un aumento della distanza esterna interorbitaria ed interzigomatica, ricostruire l'arco zigomatico e variare la rima antimongoloide degli occhi.

Regione maxillo-mandibolare

La prima considerazione da fare nel porre o meno indicazione chirurgica in età di crescita è la gravità della ipoplasia del complesso ATM-ramo mandibolare.²¹⁻²³

Il tipo I sec. Kaban si potrà giovare di tecniche osteotomiche a maturità scheletrica avvenuta, in combinazione con un trattamento ortodontico prechirurgico. L'osteotomia sagittale del ramo mandibolare associata ad osteotomia tipo le Fort I del mascellare superiore e mentoplastica sono procedure sufficienti a correggere l'ipoplasia maxillo-mandibolare nei casi più moderati.

Tali tecniche prevedono l'accesso endorale, la sezione osteotomica delle basi scheletriche ed il loro corretto riposizionamento sulla base della programmazione prechirurgica, basata sull'analisi estetica, oclusale, radiografica (teleradiografie in P-A, L-L e OPT), e sull'analisi dei modelli delle arcate montate su un articolatore semiindividuale.

Nel tipo I quindi, come già considerato nelle HFM, non si pone generalmente indicazione ad un trattamento chirurgico precoce in quanto l'ipoplasia dei mascellari è di grado tale da presupporre un trattamento posticipato e definitivo. In questi casi ci si giova del vantaggio di risolvere in un unico tempo chirurgico i segni della malformazione, evitando altresì residui cicatriziali che possono limitare i risultati funzionali ed estetici nel lungo termine e possono compromettere la crescita scheletrica. Il trattamento ortodontico pre e postchirurgico inoltre rende definitiva l'occlusione e contribuisce a stabilizzare il risultato.

I casi più severi (tipo IIA, IIB e III sec. Kaban) potranno giovare rispettivamente del trattamento osteodistrattivo (foto 13 C-I) o della ricostruzione completa mediante innesto osteocondrale.

In questi casi è sempre opportuno uno studio accurato del grado di deformità mediante esame TAC con ricostruzione 3D.

Nel tipo IIA e IIB sec. Kaban l'osteodistrazione per motivi fisionomici può essere effettuata dall'età di sei anni, epoca in cui il bimbo, indirizzato alla scolarizzazione, prende coscienza della propria immagine.

L'osteodistrazione effettuata bilateralmente ha le stesse potenzialità di quella effettuata unilateralmente: essa genera osso, ripristina una anatomia mandibolare più simile alla norma, espande contemporaneamente i tessuti molli. I distrattori intraorali attualmente in commercio, bidirezionali, consentono di variare l'angolo di distrazione durante la fase osteodistrattiva, correggendo la direzione di allungamento dell'osso. Infatti le problematiche sia verticali, legate alla ipoplasia del ramo mandibolare, che sagittali dovute alla ipoplasia del corpo mandibolare, possono essere modulate e migliorate. Il morso aperto posteriore bilaterale, che si auspica nel postoperatorio, può essere quindi colmato sfruttando le potenzialità di crescita residue del mascellare superiore guidate da opportuno trattamento ortodontico.

Anche in queste forme può rendersi necessario un secondo trattamento chirurgico (osteotomico, di camoufflage mediante lipofilling etc) per la correzione definitiva delle stigmate facciali.

Nel tipo III sec. Kaban l'opzione chirurgica è la ricostruzione del ramo mandibolare mediante innesto osteocondrale¹⁶ da effettuarsi in età prescolare; la fossa glenoide viene ricostruita durante il tempo ricostruttivo orbito-zigomatico. Il segmento distale della mandibola viene riposizionato in avanti secondo la programmazione chirurgica (basata sull'esame TC, sullo studio clinico estetico ed oclusale).

Purtroppo questa procedura non risolve la problematica mandibolare nel lungo termine e ulteriori interventi (osteodistrazione dell'innesto, osteotomie) saranno valutate durante l'età di crescita o a maturità scheletrica avvenuta.

A fine crescita la osteotomia tipo Le Fort I può essere richiesta per risolvere problematiche verticali, sagittali e trasversali del mascellare superiore e per effettuare una rotazione antioraria del piano oclusale. Tale rotazione, effettuata anche a livello mandibolare tramite osteotomia sagittale del ramo mandibolare, consente un maggiore avanzamento della mandibola e del mento e una correzione dell'iperdivergenza mandibolare.

Procedure ancillari, come mentoplastica, impianto di protesi agli zigomi o agli angoli mandibolari, lipofilling a guance e zigomi, correzioni palpebrali, potranno essere effettuate nel medesimo tempo chirurgico o posposte, a completare una correzione estetico-funzionale rivolte ad una integrazione sociale del paziente.

Ricostruzione dell'orecchio esterno

La ricostruzione dell'orecchio esterno è spesso bilaterale e il

gold standard è l'utilizzo della cartilagine autologa.¹⁷⁻¹⁹ Purtroppo ciò significa dovere sottoporre il paziente con TCS a più interventi chirurgici anche per la soluzione di questa problematica, per cui riteniamo utile che l'approccio chirurgico, necessario per questi pazienti, debba prevederne l'effettuazione in un Centro in cui siano presenti tutte le figure professionali di competenza. Infatti è auspicabile che le ricostruzioni dell'orecchio esterno possano essere effettuate in concomitanza con altre procedure, ad esempio durante la rimozione dei distrattori mandibolari o durante la ricostruzione dei tessuti molli, in modo da ridurre il numero dei tempi chirurgici.

La ricostruzione, come già accennato, avviene preferibilmente dagli 8-9 anni di età per maggiore quantità di cartilagine costale disponibile. La bilateralità rende necessario eseguire il primo tempo chirurgico (vedi cap. microsomie emifacciali) di ciascun padiglione in due tempi diversi, poiché un prelievo di cartilagine costale bilaterale potrebbe creare problemi funzionali respiratori. Il secondo tempo chirurgico della ricostruzione può essere effettuato contemporaneamente per entrambi i padiglioni.

Come accennato nel precedente capitolo, l'assenza del padiglione auricolare o la presenza di un padiglione malformato è causa di forte disagio psicologico per cui è imperativa la correzione chirurgica anche di questo aspetto. È necessario chiedere ai genitori che aiutino il bambino ad attendere serenamente l'età idonea alla ricostruzione, assicurandolo sulle possibilità ricostruttive e sui risultati. Nell'attesa è assolutamente sconsigliabile l'utilizzo di epitesi o di interventi chirurgici atti a "migliorare" l'aspetto dell'abbozzo presente in quanto qualsiasi procedura effettuata nella sede della ricostruzione potrebbe compromettere il risultato estetico finale.

Bibliografia

01. Passos-Bueno MR, Ornelas CC, and Fanganiello RD: Syndromes of the First and Second Pharyngeal Arches: A Review. *Am J Med Genet A*. 2009 Aug;149A(8):1853-9.
02. Kaban LB: Mandibular asymmetry and the fourth dimension. *J Craniofac Surg*. Mar;20 Suppl 1:622-31, 2009.
03. Hunt JA, Hobar PC: Common craniofacial anomalies: the facial dysostoses. *Plast Reconstr Surg*. Dec;110(7):1714-25, 2002; quiz 1726; discussion 1727-8. Review.
04. Horgan, J. E., Padwa, B. L., La Brie, R. A., et al. OMENS-Plus: Analysis of craniofacial and extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac. J*. 32: 405, 1995.
05. Hartsfield JK: Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Hemifacial Microsomia). *Orthod Craniofac Res* 10, 121-128; 2007.
06. Pruzansky, S. Not all dwarfed mandibles are alike. *Birth Defects* 5: 120, 1969.
07. Vento, R. A., LaBrie, R. A, and Mulliken, J. B. The OMENS classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac. J*. 28: 68, 1991.
08. Mulliken JB, Kaban LB: Analysis and treatment of hemifacial microsomia in childhood. *Clin Plast Surg*. Jan;14(1):91-100 1987.
09. Cohen SR, Levitt CA, Simms C, Burstein FD: Airway disorders in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 103(1):27-33. 1999
10. Sesenna E, Magri AS, Magnani C, Brevi B, Anghinoni ML: Mandibular distraction in neonates: indications, technique, results. *Ital J Pediatr* 2012, Feb 2;38-7.
11. Miloro M: Mandibular distraction osteogenesis for pediatric airway management. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(7): 1512-23, 2010
12. McCarthy et al: Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 89;1-8.1992.
13. Posnick JC: Surgical correction of mandibular hypoplasia in hemifacial microsomia: a personal perspective. *J Oral Maxillofac Surg*: May;56(5):639-50,1998.
14. Kaban LB, Moses MH, Mulliken JB: Surgical correction of hemifacial microsomia in the growing child. *Plast Reconstr. Surg*. 82(1): 9-19. 1988.
15. Meazzini MC, Mazzoleni F, Canzi G, Bozzetti A: Mandibular distraction osteogenesis in hemifacial microsomia: long-term follow-up. *J Cranio-Maxfac Surg* 33, 370-376.2005.
16. Ross RB: Costochondral grafts replacing the mandibular condyle. *Cleft Palate Craniofac J*. Jul;36(4):334-9, 1999.
17. Firmin F: Auricular reconstruction in cases of microtia. Principles, methods and classification. *Ann Chir Plast Esthet* Oct;46(5):447-66, 2001.
18. Nagata, S. A new method of total reconstruction of the auricle for microtia. *Plast. Reconstr. Surg*. 92: 187, 1993.
19. Anghinoni ML, Fontana E, Magri AS, Sesenna E. Auricular reconstruction in congenital microtia: 82 cases. *Atti XIX Congresso EACMFS* 2008.
20. Trainor PA, Dixon J, Dixon MJ: Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *Europ J Human Genet* 17, 275-283, 2009.
21. Posnick Jp, Ruiz RL: Treacher Collins syndrome: current evaluation, treatment, and future directions. *Cleft palate- Craniofac J*, 37 (5), 483-1, 483-22. 2000.
22. Posnick JC, Tiwana PS, Costello BJ: Treacher Collins syndrome: comprehensive evaluation and treatment. *Nov Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 16(4):503-23, 2004.
23. Thompson JT, Anderson PJ, David DJ: Treacher Collins syndrome: protocol management from birth to maturity. *J Craniofac Surgery* Nov;20(6):2028-35, 2009.

LE PARALISI FACCIALI CONGENITE E LA SINDROME DI MOEBIUS

Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e
Cervico-Facciali

Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dir. Prof. E. Sesenna

Bernardo Bianchi, Andrea Ferri, Enrico Sesenna

Il movimento della muscolatura mimica facciale, responsabile delle espressioni del volto e quindi della capacità di comunicare le emozioni, dipende fundamentalmente dall'attività del VII nervo cranico, il nervo facciale.

Le sue fibre nervose innervano i muscoli della fronte, delle palpebre, della guancia, del naso e delle labbra. Il movimento corretto di tali strutture muscolari è importante per lo svolgimento di funzioni complesse come la parola, l'alimentazione e il sorriso. Un paziente affetto da paralisi facciale congenita o acquisita presenta una espressività del volto ridotta o assente e incapacità a compiere alcuni dei seguenti movimenti: chiusura delle labbra, pronuncia di alcuni suoni del linguaggio, sorriso simmetrico, chiusura delle palpebre e movimento delle sopracciglia.

Le paralisi facciali possono essere classicamente distinte in due grandi categorie: paralisi facciali congenite e paralisi facciali acquisite.

I pazienti affetti da paralisi facciali congenite presentano la paralisi fin dalla nascita; se la patologia interessa un solo lato del viso si parlerà di paralisi congenita monolaterale, se coinvolge invece entrambi i lati, si parlerà allora di paralisi congenita bilaterale.

I pazienti affetti da paralisi facciali acquisite non presentano la paralisi alla nascita; il difetto a carico del nervo facciale si verifica in seguito a traumi, tumori, infezioni o altre patologie rare.

In base poi alla severità della paralisi, ossia alla quantità di strutture muscolari coinvolte, si potrà parlare di grado severo, moderato e lieve.

I pazienti affetti da paralisi facciali vanno incontro ad una svariata serie di problemi correlati con tale patologia. L'incompetenza labiale esita spesso, soprattutto nelle forme più severe, in una incapacità a contenere efficacemente la saliva, con uno scolo dalla bocca; è inoltre responsabile della frequente difficoltà o incapacità nella pronuncia di alcune lettere come la "b" o la "p". L'assenza della mimica facciale determina una incapacità di esprimere le proprie emozioni; si pensi, a tale proposito, all'importanza del sorriso nei rapporti interpersonali, con importanti ripercussioni dal punto di vista psicologico e sociale.

La mancata chiusura delle palpebre determina spesso problemi a livello della cornea, con la possibile comparsa di ulcere e infezioni oculari.

LA SINDROME DI MOEBIUS

Nel 1888 l'oftalmologo P.J. Moebius studiò e classificò i pazienti affetti dalla concomitante paralisi congenita non progressiva bilaterale del nervo facciale e del nervo abducente (responsabile quest'ultimo dei movimenti di lateralità degli occhi). Da allora l'eponimo Sindrome di Moebius è stato utilizzato per indicare questa condizione.

L'eziologia e la patogenesi di questa sindrome non sono tutt'ora stati definiti con certezza, anche se, in particolare negli ultimi anni e grazie anche ai progressi compiuti nel campo della genetica, sembra emergere una compartecipazione di fattori genetici e ambientali che portano a disfunzioni durante lo sviluppo fetale responsabili del verificarsi del quadro patologico.

Dal punto di vista epidemiologico, tale patologia nel mondo ha una incidenza di circa un caso ogni 100.000 nati, rendendo quindi possibile la sua annoverazione fra le patologie definite rare.

In Italia grossi sforzi sono stati compiuti dalla "Associazione Italiana Sindrome di Moebius", associazione "ONLUS" creata per coordinare le richieste di assistenza dei pazienti affetti da tale patologia sul territorio nazionale ed europeo.

La presentazione clinica del paziente affetto da sindrome di Moebius dipende fundamentalmente dall'entità della paralisi e dalle strutture coinvolte. È stata inoltre evidenziata una stretta associazione tra le caratteristiche classiche della sindrome, ossia la paralisi del nervo facciale e del nervo abducente, e il contemporaneo coinvolgimento di altre strutture nervose, principalmente il II, il V, il IX, il X, l'XI e il XII nervo cranico in diverse percentuali. Altre malformazioni associate possono coinvolgere gli arti (piede equino, agenesia o iposviluppo delle dita, sindattilia, brachidattilia), le malformazioni orofacciali (ugula bifida, palatoschisi, iposviluppo palpebrale, epicanto, ipertelorismo, micrognazia, deformità del padiglione auricolare con diminuzione dell'udito) e altre sindromi congenite come la sindrome di Poland, di Kallman e Hanhart.

Le problematiche principali connesse alla paralisi del volto sono fundamentalmente rappresentate dalla incompetenza labiale, con conseguente scolo di saliva ed incapacità di pronunciare lettere come la "p" e la "b"; l'incompetenza palpebrale con la conseguente esposizione corneale e congiuntivale e lo strabismo convergente. Si verifica inoltre l'incapacità del paziente ad esprimere visivamente le emozioni con conseguenti comportamenti sociali introversi e atteggiamenti di reclusione.

Diverse sono state le classificazioni proposte nel corso degli anni. Presso il nostro Centro ci atteniamo solitamente alla classificazione della dr.ssa Terzis del 2003 che prevede la suddivisione in:

- Sindrome di Moebius: paralisi completa bilaterale del nervo facciale e dell'abducente;
- Sindrome di Moebius incompleta: presenza di movimenti residui in un lato del viso;
- Forme Moebius-Like: paralisi monolaterali associate al coinvolgimento di altri nervi cranici.

Tale suddivisione presenta implicazioni importanti anche dal punto di vista terapeutico dal momento che la presenza di unità motorie residue condiziona anche la scelta del trattamento da riservare al paziente.

TRATTAMENTO DELLE PARALISI FACCIALI CONGENITE E INVETERATE

Indicazioni alla chirurgia del sorriso

Il trattamento delle paralisi facciali dipende in maniera preponderante dal tipo di paralisi, dalla quantità e funzionalità delle strutture risparmiate e soprattutto dal tempo trascorso dall'instaurarsi della paralisi stessa. Non tutti i pazienti infatti devono essere sottoposti a chirurgia: nelle forme lievi, in cui vi sono buoni residui di motilità delle strutture mimiche facciali, la chirurgia può a volte essere sostituita dalla terapia logopedica e fisioterapica, con risultati spesso soddisfacenti. Tuttavia nella maggior parte dei casi, quando non vi sono strutture risparmiate dalla paralisi, la chirurgia diventa l'unico mezzo efficace per il ripristino del terzo inferiore del volto.

In tali casi la scelta del trattamento chirurgico dipende dal tipo di patologia. Possiamo infatti distinguere il trattamento delle forme bilaterali da quello delle forme monolaterali.

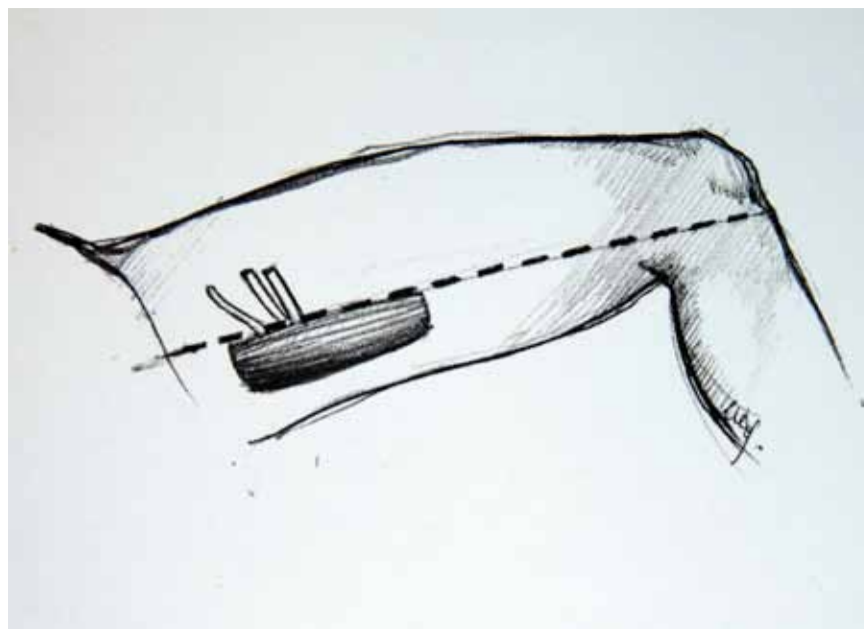
La smile surgery nelle forme bilaterali

Nei pazienti affetti da paralisi completa bilaterale il trattamento chirurgico prevede due interventi di trapianto di muscolo gracile reinnervato.

Tale intervento microchirurgico prevede l'allestimento di un lembo di muscolo gracile, un muscolo della coscia, e del suo peduncolo vascolare, ossia dell'arteria e della vena in grado di mantenere in vita il muscolo stesso, e del suo peduncolo nervoso, ossia del nervo che verrà utilizzato per ripristinare la contrazione del muscolo trapiantato e con essa il ripristino del sorriso (schema 1). Il lembo così preparato viene trasferito a livello del volto all'interno di una "tasca" che viene ottenuta dopo una incisione cutanea estetica che passa al davanti dell'orecchio per poi nascondersi nel capillizio. A questo punto, utilizzando il microscopio, vengono confezionate le anastomosi vascolari (ovvero si uniscono i vasi facciali con i vasi del lembo) e l'anastomosi nervosa. Per determinare infatti il movimento del muscolo che viene trapiantato, risulta essenziale un impulso motorio: per fare ciò si utilizza il nervo "masseterino" un nervo implicato nella masticazione e risparmiato dalla patologia (schema 2).

Il trattamento prevede due interventi separati, uno per ciascun lato, a distanza di circa 6-8 mesi l'uno dall'altro. Ogni intervento ha una durata di circa 6 ore e prevede un ricovero di circa 5-6 giorni salvo complicanze. Dal momento che viene prelevata solo una parte del muscolo dalla coscia (circa un terzo) non si verificano solitamente deficit funzionali conseguenti all'intervento.

Il tempo necessario per l'inizio della contrazione del muscolo trapiantato è variabile da soggetto a soggetto e dipende anche dall'età. In media comunque è di circa 4-6 mesi.



Schema 1



Schema 2



Fig. 1: Pre-operatorio e post-operatorio di una paziente di 8 anni affetta da sindrome di Moebius bilaterale completa. Nell'immagine pre-operatoria si noti la completa assenza di movimento del volto (alla paziente è stato chiesto di contrarre tutti i muscoli della faccia e sorridere).



Fig. 2: Pre-operatorio e post-operatorio di una paziente di 6 anni affetta da sindrome di Moebius.

La smile surgery nelle forme monolaterali

Il trattamento chirurgico dei pazienti affetti da paralisi facciali monolaterali prevede l'utilizzo del nervo facciale sano controlaterale per trasmettere l'impulso motorio al muscolo trapiantato. Per fare ciò sono necessari due interventi chirurgici. Durante il primo intervento viene isolata una branca terminale del nervo facciale sano e contemporaneamente viene prelevato un nervo sulla faccia posteriore della gamba (il nervo surale) mediante 2 o 3 piccole incisioni. Il nervo viene quindi unito con un capo alla branca del nervo facciale del lato sano, mentre l'altro capo viene posizionato nel vestibolo labiale superiore (Cross face graft) (schema 3).

Dopo circa 6-8 mesi, il tempo necessario cioè perché le fibre nervose rigenerino, viene effettuato il secondo intervento.

Durante tale intervento si procede al prelievo di una parte del muscolo gracile e del suo peduncolo vascolare e nervoso, analogamente a quanto descritto per le forme bilaterali, e al suo trapianto a livello dell'emivolto affetto dalla paralisi. Anche in questo caso i vasi utilizzati preferenzialmente saranno i vasi facciali, mentre il nervo del muscolo verrà collegato al nervo precedentemente posizionato nel vestibolo labiale durante il primo intervento.



Schema 3

La durata del primo intervento è di circa 2 ore mentre per il secondo, come per le forme bilaterali, è di circa 5/6 ore. La degenza è di circa 2-3 giorni per il primo intervento e di circa 6 giorni per il secondo.

Anche in questo caso il tempo necessario per l'inizio della contrazione del muscolo trapiantato è variabile da soggetto a soggetto e dipende anche dall'età. In media comunque è di circa 7 mesi.

Nel caso invece di pazienti con forme incomplete in cui il nervo facciale controlaterale alla paralisi non sia perfettamente funzionante (pazienti anziani) o di fallimento della tecnica del cross-graft è possibile utilizzare come nervo donatore il nervo masseterino, analogamente a quanto avviene nelle forme bilaterali: in questo caso il paziente sarà sottoposto ad un unico intervento chirurgico.



Fig. 3: Paralisi facciale monolaterale (S. Moebius Like): pre-operatorio e post-operatorio. In questo caso il nervo donatore utilizzato è il facciale sano controlaterale, mediante tecnica "cross-graft".

Bibliografia



Fig. 4: Paralisi facciale monolaterale in esiti di intervento sulla base cranica. Nell'immagine pre-operatoria è possibile osservare lo studio dei vettori eseguito prima dell'intervento in modo da ricreare forma e direzione corretti rispetto al lato sano controlaterale. In questo caso è stato utilizzato come nervo donatore il nervo masseterino.

La chirurgia della palpebra

Come accennato in precedenza la paralisi del VII nervo cranico comporta anche la paralisi del movimento di abbassamento della palpebra superiore, mentre la sua elevazione, controllata da un altro nervo cranico, non viene coinvolta.

L'impossibilità di chiusura dell'occhio può portare, a seconda della gravità, a irritazione oculare, bruciore, fino a congiuntiviti e cheratiti.

Presso il nostro reparto questa patologia viene trattata mediante due tecniche diverse a seconda delle esigenze del paziente e della gravità della paralisi.

Nella maggioranza dei casi si procede al posizionamento di un pesino palpebrale in platino, invisibile e completamente bio-integrato, che ha la funzione di aiutare l'abbassamento della palpebra sfruttando la forza di gravità. Il pesino viene posizionato mediante un piccolo intervento in anestesia locale o nel corso di un intervento di rianimazione facciale in anestesia generale.

Nei casi in cui il pesino non sia risultato efficace o nei casi più gravi si procede invece alla rotazione di un segmento di muscolo temporale dalla regione della tempia alla palpebra, ottenendo così la rianimazione della palpebra stessa mediante la contrazione del segmento muscolare trasposto.

01. D.L. Abramson, M.M. Cohen Jr. and J.B. Mulliken, Möbius syndrome: classification and grading system, *Plast Reconstr Surg* 102 (1998), pp. 961–967.
02. Y.C. Bae, R.M. Zuker, R.T. Manktelow and S. Wade, A comparison of commissure excursion following gracilis muscle transplantation for facial paralysis using a cross-face nerve graft versus the motor nerve to the masseter nerve, *Plast Reconstr Surg* 117 (2006), pp. 2407–2413.
03. B. Bianchi, C. Copelli, S. Ferrari, A. Ferri and E. Sesenna, Facial animation in children with Moebius and Moebius-like syndromes, *J Pediatr Surg* 44 (2009), pp. 2236–2242.
04. B. Bianchi, C. Copelli, S. Ferrari, A. Ferri and E. Sesenna, Facial animation in patients with Moebius and Moebius-like syndromes, *Int J Oral Maxillofac Surg* 39(2010), pp. 1066-1073
05. B. Bianchi, C. Copelli, S. Ferrari, A. Ferri, C. Bailleul, E. Sesenna, Facial animation with free-muscle transfer innervated by the masseter motor nerve in unilateral facial paralysis, *J Oral Maxillofac Surg* 68(2010), pp. 1524-1529.
06. L. Cattaneo, E. Chierici, B. Bianchi, E. Sesenna, G. Pavesi, The localization of facial motor impairment in sporadic Möbius syndrome, *Neurology* 66 (2006), pp. 1907–1912.
07. C.H.Chester, R.M. Zuker, Complexities of speech in the Möbius syndrome patient, *Plast Surg* 11 (1992), pp. 241–243.
08. C. Goldberg, R. DeLorie, R.M. Zuker and R.T. Manktelow, The effects of gracilis muscle transplantation on speech in children with Moebius syndrome, *J Craniofac Surg* 14 (2003), pp. 687–690.
09. H.T.F.M. Verzijl, G.W. Padberg and M.J. Zwarts, The spectrum of Moebius syndrome: an electrophysiological study, *Brain* 128 (2005), pp. 1728–1736
10. W.Y. Hoffman, Reanimation of the paralyzed face, *Otolaryngol Clin North Am* 25 (1992), pp. 649–667.
11. P.J. Johnson, A. Bajaj-Luthra, R. Lull and P.C. Johnson, Quantitative facial motion analysis after functional free muscle reanimation procedures, *Plast Reconstr Surg* 100 (1997), pp. 1710–1719.
12. E.I. Lee, K.A. Hurvitz, G.R. Evans and G.A. Wirth, Cross-facial nerve graft: past and present, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61 (2008), pp. 250–256.
13. S.D. Lifchez, H.S. Matloub and A.K. Gosain, Cortical adaptation to restoration of smiling after free muscle transfer innervated by the nerve to the masseter, *Plast Reconstr Surg* 115 (2005), pp. 1472–1479.
14. R.T. Manktelow, L.R. Tomat, R.M. Zuker and M. Chang, Smile reconstruction in adults with free muscle transfer innervated by the masseter motor nerve: effectiveness and cerebral adaptation, *Plast Reconstr Surg* 118 (2006), pp. 885–899.

15. B.M. O'Brien, W.C. Pederson, R.K. Khazanchi, W.A. Morrison, A.M. MacLeod and V. Kumar, Results of management of facial palsy with microvascular free-muscle transfer, *Plast Reconstr Surg* 86 (1990), pp. 12–22.
16. L. Sjögren, J. Andersson-Norinder and C. Jacobsson, Development of speech, feeding, eating, and facial expression in Möbius sequence, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 60 (2001), pp. 197–204.
17. J.K. Terzis and M.E. Noah, Analysis of 100 cases of free-muscle transplantation for facial paralysis, *Plast Reconstr Surg* 99 (1997), pp. 1905–1921.
18. J.K. Terzis and E.M. Noah, Möbius and Möbius-like patients: etiology, diagnosis, and treatment options, *Clin Plast Surg* 29 (2002), pp. 497–514.
19. J.K. Terzis and E.M. Noah, Dynamic restoration in Möbius and Möbius-like patients, *Plast Reconstr Surg* 111 (2003), pp. 40–55.
20. K. Ueda, K. Harii, H. Asato and A. Yamada, Neurovascular free muscle transfer combined with cross-face nerve grafting for the treatment of facial paralysis in children, *Plast Reconstr Surg* 101 (1998), pp. 1765–1773.
21. H.T. Verzijl, B. van der Zwaag, J.R. Cruysberg and G.W. Padberg, Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment, *Neurology* 61 (2003), pp. 327–333.
22. L.M. Westin and R. Zuker, A new classification system for facial paralysis in the clinical setting, *J Craniofac Surg* 14 (2003), pp. 672–679 .
23. R.M. Zuker and R.T. Manktelow, A smile for the Möbius' syndrome patient, *Ann Plast Surg* 22 (1989), pp. 188–194.
24. R.M. Zuker, Facial paralysis in children, *Clin Plast Surg* 17 (1990), pp. 95–99.
25. R.M. Zuker, C.S. Goldberg and R.T. Manktelow, Facial animation in children with Möbius syndrome after segmental gracilis muscle transplant, *Plast Reconstr Surg* 106 (2000), pp. 1–8.

LA SINDROME DI DI GEORGE, VELOCARDIOFACCIALE O DI SHPRINTZEN

M.L. Anghinoni, A.S. Magri, E. Sesenna

Diartimento di Scienze Otorino Odonto-Oftalmologiche e
Cervico-Facciali
Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale
Dir. Prof: E. Sesenna

Fino agli anni novanta la letteratura ha riportato differenti denominazioni (Sindrome di Di George, Velocardiofacciale o di Shprintzen) per descrivere pazienti affetti da condizioni cliniche simili di cui attualmente possiamo riconoscere la medesima alterazione genetica.

Infatti questi quadri possono essere caratterizzati dall'insieme di diverse malformazioni, ma attualmente è noto che la loro definizione si sovrappone a quella di microdelezione 22q11, la cui diversa espressione fenotipica è da ricondurre alla medesima causa genetica.

L'acronimo CATCH 22 è stato recentemente proposto per descrivere le stimate cliniche della microdelezione 22q11 (Cardiac-Abnormal face-Thymus-Cleft palate-Hypocalcemia).

La sindrome di DiGeorge si presenta con ipoplasia del timo e delle ghiandole paratiroidi, cardiopatia congenita di tipo troncoconale e dismorfismi del viso, minori ma caratteristici; la sindrome velo-cardio-facciale si distingue per l'associazione di alterazioni cardiache di tipo troncoconale, palatoschisi o insufficienza del velo palatino, dismorfismi del viso e disturbi dell'apprendimento.

Ad oggi è preferibile utilizzare la nomenclatura sindromica in quei pazienti con fenotipo clinico sovrapponibile ma in cui non è stata indagata o riconosciuta la causa genetica, mentre è raccomandato l'utilizzo della nomenclatura genetica qualora sia confermata la microdelezione. L'incidenza stimata è di circa 1/4000 nati (maschi e femmine sono egualmente affetti); la delezione compare più frequentemente de novo; la trasmissione ereditaria avviene con modalità autosomica dominante e non c'è ragione di credere che la sindrome sia più frequente in una particolare etnia.

Recenti studi suggeriscono il ruolo chiave del gene TBX1 il cui prodotto regola l'espressione di diversi fattori di crescita e fattori di trascrizione che giocano un ruolo importante durante lo sviluppo del quarto arco branchiale e della terza e quarta tasca faringea. Da queste strutture embrionali infatti originano alcune parti anatomiche della faccia, collo e mediastino; ne consegue che lo sviluppo aberrante può esprimersi con malformazioni facciali, ipoplasia delle ghiandole paratiroidi e timo, e malformazioni cardiache. Vi sono inoltre malformazioni riconosciute nel corollario clinico che non dipendono direttamente da difetti degli archi faringei. Disturbi cognitivi e

psichiatrici sono comuni così come problemi del linguaggio, anomalie scheletriche, vertebrali e renali.

È evidente quindi, che il sospetto clinico dovrà essere confermato da uno studio genetico approfondito. La delezione del cromosoma 22q11 è stata originariamente identificata sulla base del difetto macroscopico visibile nel cariotipo. Questo tipo di mutazione è però tipicamente submicroscopica e grazie al test di FISH (fluorescence in situ hybridization), utilizzato a partire dal 1992, è stato possibile identificarla in modo più specifico. Altre metodiche alternative vengono largamente utilizzate come la PCR (polymerase chain reaction) o la tecnica SNP (single nucleotide polymorphism) arrays. Il vantaggio di queste analisi è rappresentato dalla capacità di identificare anche delezioni atipiche (15%-30%) con la stessa confidenza di quelle tipiche oltre ad altri eventuali difetti cromosomici.

Per molti pazienti l'identificazione può già avvenire in epoca prenatale in cui si possono riconoscere alcuni segni, compatibili con la delezione, che suggeriscono l'esecuzione di test genetici. La presenza di polidramnios, seppur comune, in associazione a segni di altre anomalie come la polidattilia o anomalie cardiache, può suggerire l'esecuzione di test genetici addizionali. È importante inoltre ricordare che il rischio di ricorrenza in genitori con un precedente bambino affetto da questa sindrome, ma genotipicamente normali, è stimato essere < a 1%.

Il fenotipo è estremamente variabile anche nella medesima famiglia; pertanto, è necessario considerare i segni clinici in accordo con la loro frequenza rispetto alla popolazione suddividendoli in maggiori, intermedi e minori.

SEGNI MAGGIORI

Tra le anomalie fenotipiche maggiori compaiono i difetti cardiaci (tetralogia di Fallot, atresia dell'arteria polmonare, tronco arterioso, arco aortico interrotto, difetti del setto ventricolare).

Il sistema immunitario è deficitario approssimativamente nel 75% dei pazienti: tali effetti sono secondari all'ipoplasia del timo anche se la dimensione non è predittiva dell'entità della riduzione delle cellule T circolanti.

Il palato è un'altra struttura generalmente coinvolta nella maggioranza dei pazienti e contribuisce ad una scarsa qualità dell'alimentazione e del linguaggio. Il più comune tipo di difetto è rappresentato da debolezza muscolare che riduce l'abilità di chiusura dello spazio aereo durante la deglutizione e la fonazione. Questo può non emergere dall'esame fisico standard ed è quindi necessario tenerlo in considerazione e testarlo per valutare entità e grado del difetto. La riduzione della motilità del velo e delle pareti faringee contribuisce a determinare i rigurgiti nasali nei bambini quando bevono sostanze liquide ed è, inoltre, il maggior fattore responsabile dall'ipernasalità alla fonazione. L'insieme di questi segni rientra nel quadro definito insufficienza ve-

lofaringea. Le anomalie del palato inoltre, possono manifestarsi con schisi sottomucose o vere e proprie schisi anatomicamente evidenti, mentre le schisi del labbro sono relativamente poco comuni.

Il meccanismo fonatorio può essere alterato anche per problemi laringei o parestie delle corde vocali (per quest'ultima non va esclusa l'origine iatrogena successiva al trattamento del difetto cardiaco).

SEGNI INTERMEDI E MINORI

Questi segni compaiono meno comunemente ma rappresentano comunque un aspetto importante nella valutazione del paziente. Particolare attenzione va posta nell'osservazione della facies del bambino che può presentare postero-rotazione dei padiglioni auricolari, elice accartocciato o "sgualcito", occhi socchiusi, mento piccolo e punta del naso bulbosa. Si possono associare difetti di rifrazione a livello oculare e tortuosità delle vene retiniche (75% dei pazienti). Questi segni possono essere la "spia" per indirizzare ad una corretta diagnosi che deve avvalersi di un approccio multidisciplinare.



Fig. 1: visione frontale e laterale in cui appare evidente la facies tipica.

Possono essere presenti problemi intestinali che si manifestano con la costipazione, comune denominatore, espressione di dismotilità intestinale; ipocalcemia, che può essere controllata dal semplice supplemento orale; mancata coordinazione dei muscoli faringei, della lingua ed esofagei, che può rendere ulteriormente difficoltosa l'alimentazione.

Eventuali anomalie renali possono accompagnare il quadro clinico, anche se sono fortunatamente infrequenti.

Anche il SNC può presentare delle anomalie strutturali. L'analisi RMN ha evidenziato una riduzione della materia grigia particolarmente a livello frontale, del giro cingolato e cervelletto. Questi dati si correlano ad un deficit di attenzione ed esecuzione, oltre che allo sviluppo di sindromi autistiche e schizofrenia; si aggiungono scarsa capacità di interazione sociale e impulsività. Appare quindi evidente la necessità di una valutazione neuropsichiatrica del bambino.

L'INSUFFICIENZA VELOFARINGEA

Molto spesso il bambino affetto da Sindrome di Di George giunge all'attenzione del chirurgo maxillo-facciale perché i genitori riferiscono una alterata intelligibilità alla fonazione nonostante prolungate sedute logopediche, in assenza di sospetto diagnostico precoce.

In realtà già l'anamnesi del paziente riveste un ruolo importante ai fini di una diagnosi precoce. Infatti il reflusso nasale di cibo, o la difficoltà di spegnere le candeline o di succhiare attraverso una cannuccia sono tutti sintomi di una disfunzione palatale, che può essere dimostrabile nel bambino anche prima che sviluppi un linguaggio completo. In particolare, nei pazienti con anamnesi di cardiopatia o con aspetto facciale tipico si deve porre il sospetto di S. di Di George.

Purtroppo i pazienti con insufficienza velo-faringea, non diagnosticata in tempo idoneo, sviluppano dei compensi fonatori che possono essere difficili da eliminare. Per questo è auspicabile una collaborazione tra chirurgo, pediatra e logopedista allo scopo di riconoscere ed intervenire chirurgicamente nei tempi consigliabili.

L'insufficienza velofaringea può essere presente sia nei pazienti in cui c'è integrità palatale anatomica ma ipomobilità del velo/pareti faringee, che in quelli precedentemente trattati per palatoschisi e dipende, come già accennato, dall'incapacità alla completa chiusura dell'apparato velofaringeo.

In effetti la chiusura dello sfintere situato tra le cavità nasale ed orale, essenziale per separare tali spazi durante la parola e la deglutizione, si ottiene attraverso la tensione del velo e la sua elevazione insieme all'azione combinata delle pareti del faringe che contribuiscono, posteriormente e lateralmente, a diminuirne il lume. Nella fonazione, un inappropriato flusso di aria attraverso la cavità nasale, per la presenza di una mancata chiusura dello sfintere velofaringeo, produce una qualità "nasale" dei suoni e le consonanti perdono di precisione e chiarezza; le parole vengono distorte ed infine sostituite da suoni glottici.

L'esame obiettivo locale del cavo orale può inizialmente direttamente informare della presenza di insufficienza velo-faringea (IVF). La ispezione richiede cura ed attenzione sia a riposo che in movimento. A riposo si valuterà la lunghezza del velo, la conformazione, la simmetria, la forma dell'uvola (l'uvola bifida può essere indice di schisi sottomucosa) o la presenza di cicatrici.

Durante il movimento si analizzeranno il grado di motilità del velo, utile per stabilire l'importanza della rieducazione logopedica, il tipo di movimento e il rapporto fra palato molle e parete posteriore del faringe.

Da un punto di vista strumentale dirimenti ai fini terapeutici sono le metodiche di nasoendoscopia e videofluorografia.

La nasoendoscopia è un esame eseguito con un endoscopio flessibile posizionato a livello del palato molle per visionare direttamente i movimenti delle strutture muscolari durante la fonazione, quantificare il grado di insufficienza e il tipo di pattern di chiusura. La videofluorografia è un esame radiologico dinamico che consente, mediante l'introduzione di un mezzo di contrasto, di stabilire sia in visione laterale che antero-posteriore la presenza di eventuali anomalie strutturali o funzionali dello sfintere attraverso l'acquisizione delle immagini durante gli atti fonatori e l'eventuale contributo della lingua ai movimenti palatali.



Fig. 2: a) visione endoscopica a riposo; b) visione endoscopica in fonazione in cui si nota il grave deficit di chiusura dello sfintere e di elevazione del palato.

In alcuni casi selezionati può essere utile anche l'esecuzione di una teloradiografia laterale in fonazione così da poter visionare la sede preferibile per un aumento dalla parete posteriore del faringe (v. trattamento chirurgico).

L'analisi dell'attività dello sfintere velo-faringeo consente il riconoscimento dell'entità e grado del difetto e quindi può condurre il chirurgo al trattamento più idoneo.

Attualmente le soluzioni chirurgiche più utilizzate sono: allungamento del palato (pushback), lembo faringeo, sfinteroplastica, aumento dalla parete posteriore del faringe.

Trattamento chirurgico

Tutte le procedure citate hanno lo scopo, riducendo il lume faringeo o ricreando lo sfintere, sia di diminuire la fuga d'aria nasale, migliorando la rinolalia e l'intelligibilità delle parole, che di ridurre il passaggio di cibo/liquidi dal naso. Ovviamente sarà necessario un successivo periodo di trattamento logopedico, per rieducare le strutture alla nuova condizione. I migliori risultati chirurgici-logopedici si hanno quando l'insufficienza velofaringea viene diagnosticata precocemente, in quanto l'età ideale per eseguire l'intervento è tra i 4 e 6 anni, al fine di prevenire i classici compensi glottici attuati nel tentativo del paziente di rendersi comprensibile.

Si raccomanda quindi una diagnosi precoce qualora siano individuati alla nascita i segni clinici tipici descritti (problemi cardiaci, facies tipica etc.). La procedura di "pushback" convenzionale V-Y descritta da Wardill è una tecnica chirurgica che permette di retroposizionare ed allungare il palato molle attraverso l'allestimento di un lembo mucoperiosteale dal palato duro, che una volta mobilizzato può scivolare posteriormente. Tale tecnica viene utilizzata in pazienti in cui il palato molle appare corto ma con una buona mobilità ed elevazione.

Un'altra metodica ampiamente impiegata è il lembo faringeo introdotto da Passavant (1865). Questa consiste nella creazione di un'adesione tra il palato molle e la parete faringea grazie alla preparazione di un lembo mucoso a base superiore che dalla parete posteriore del faringe viene ribaltato e suturato al palato. L'ingombro anatomico del lembo contribuisce a ridurre il lume faringeo nella sua porzione centrale, rendendo sufficienti

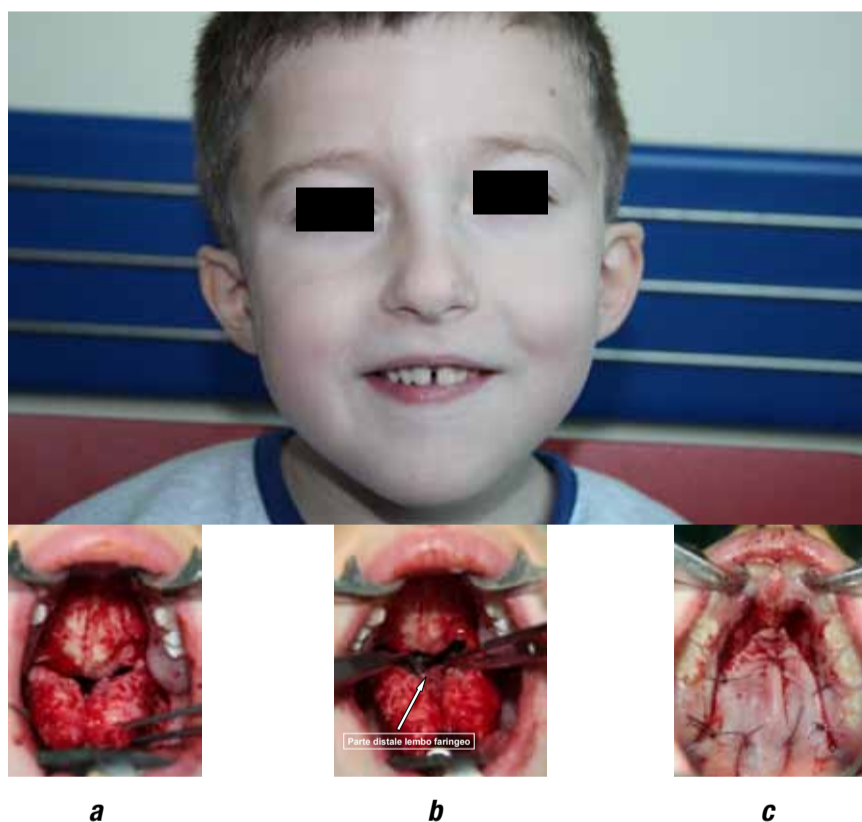
i limitati movimenti del palato molle e delle pareti faringee.

A questo si può associare la precedente tecnica descritta per combinare le proprietà della prima (allungamento del palato) a quelle della seconda (riduzione del spazio responsabile della fuga d'aria).

La sfinteroplastica (Orticochea) consiste nella riduzione circolare dello spazio mediante allestimento di due lembi mio-mucosi laterali faringei, ruotati e suturati medialmente ad un lembo isolato dalla parete posteriore del faringe a creare un'otturazione dinamica e statica dello sfintere. Questa tecnica può essere utilmente impiegata qualora il deficit di chiusura si estrinsechi circolarmente, quindi particolarmente a livello delle pareti faringee.

La letteratura inoltre, riporta la tecnica di aumento della proiezione a livello della parete posteriore del faringe creando una salienza mediante posizionamento di materiali di varia natura: paraffina, cartilagine, impianti e grasso. Con questa tecnica si riduce posteriormente il lume faringeo facilitando l'avvicinamento del palato molle. Ovviamente è da riservare ai pazienti in cui il deficit di chiusura è minimo; non è priva di complicazioni (migrazione, esposizione, riassorbimento).

Caso clinico: bimbo con tipici segni fisionomici della microdelezione 22q11 affetto da grave insufficienza velofaringea e trattato con tecnica di pushback e flap faringeo.



Tecnica di pushback e flap faringeo:

- tecnica di pushback con preparazione del lembo mucoperiosteale del palato e suo arretramento
- sutura della parte distale del flap faringeo sollevato dalla parete posteriore del faringe al palato molle
- sutura del lembo mucoperiosteale nella nuova posizione più arretrata.

Bibliografia

01. Honig CA. The treatment of velopharyngeal insufficiency after palatal repair. *Archivum Chirurgicum Netherlandicum*. 1967;19:71-81.
02. Jackson IT. Sphincter pharyngoplasty. *Clin Plast Surg*. 1985 Oct;12(4):711-7.
03. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet*. 2001;27:286-291.
04. Leuchter I, Schweizer V, Hohfeld J, Pasche P. Treatment of velopharyngeal insufficiency by autologous fat injection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267, 977-983.
05. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):1-18.
06. Milczuk HA, Smith DS, Brockman JH. Surgical outcomes for velopharyngeal insufficiency in velocardiofacial syndrome and nonsyndromic patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44:412-417.
07. Orticochea M. Results of the dynamic muscle sphincter operation in cleft palates. *British Journal of Plastic Surgery*. 1970;23:128
08. Trier WC. The pharyngeal flap operation. *Cleft Palate Journal*. 1985; 12:697-710.
09. Wardill WEM. The technique of operation for cleft palate. *British Journal of Surgery*. 1937.

LA SEQUENZA DI PIERRE ROBIN

M.L. Anghinoni, A.S. Magri, E. Sesenna

Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e
Cervico-Facciali
Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale
Direttore Prof. E. Sesenna
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Le anomalie morfologiche che sono alla base della sequenza di Pierre Robin furono inizialmente segnalate da St. Hilaire (1823) e per la prima volta descritte da Robin⁰¹ nel 1923 con la triade caratterizzata da micrognazia, glossoptosi e ostruzione delle vie aeree. Questo autore⁰² ha successivamente associato a questo tipo di disordine, la palatoschisi come un altro fattore che può essere presente. Fino alla metà degli anni 70 questa patologia veniva definita “Sindrome” e solo successivamente venne assunto il termine di “Sequenza” in quanto definisce una condizione in cui le differenti anomalie presenti sono da ricondurre ad un’unica causa, la micrognazia (anomia primaria) che obbliga la lingua ad una posizione sollevata nelle prime settimane di vita intrauterina (schisi del palato) e determina glossoptosi (posteriorizzazione della lingua) con conseguente ostruzione delle vie aeree. Le cause dell’anomalia a carico della mandibola possono essere diverse (posizionali intrauterine, intrinseche, neurologiche/neuromuscolari, deficit del tessuto connettivo), senza dimenticare che questa triade patologica può comparire spesso all’interno di un quadro sindromico (sindrome di Stickler, Sindrome velocardiofacciale, sindrome di Treacher-Collins etc.)⁰³. L’incidenza di tale patologia è stata stimata da 1:8500 a 1:20000 neonati nella popolazione generale, senza predilezione di genere⁰⁴.

Per quanto riguarda l’aspetto clinico, i pazienti affetti da questa sequenza possono avere un’ampia eterogeneità di manifestazioni⁰⁵. Fortunatamente in molti casi di PRS isolata l’ipoplasia mandibolare osservata alla nascita non determina problemi clinici tali da imporre un trattamento⁰⁶⁻⁰⁷; circa il 70% dei pazienti beneficiano infatti della sola terapia posizionale. In questi pazienti la prognosi è estremamente favorevole poiché la micrognazia spesso migliora o si risolve spontaneamente entro i primi anni di vita, dato che la crescita mandibolare, non più impedita da cause esterne, è liberata nel suo potenziale di crescita; la crescita mandibolare migliora il controllo neuromuscolare faringeo e lo spazio aereo retrolinguale. Nei casi frequenti di associazione con schisi mediana del palato (tipicamente schisi larga a forma di ferro di cavallo), la gestione del bambino ed il trattamento chirurgico saranno volti alla correzione della palatoschisi, con l’accortezza, utilissima a nostro avviso, di posticipare il

comune timing della palatoplastica a circa un anno di età. Ciò allo scopo di evitare una precoce ulteriore riduzione dello spazio aereo e di creare eventuali problematiche respiratorie.

Nei casi meno fortunati di PRS i principali problemi clinici da affrontare alla nascita sono i problemi respiratori anche molto gravi (ostruzione delle vie aeree superiori, crisi di apnea, possibilità di sincopi vagali e di polmoniti ab ingestis) e la difficoltà di alimentazione (problemi di suzione e di deglutizione)⁰⁵. È importante in questi pazienti impostare una strategia terapeutica adatta al grado della problematica, onde evitare gravi sequele multiorgano, immediate o tardive. Pertanto, la gestione sarà differente a seconda della tipologia e grado di ostruzione delle vie aeree superiori. Se il trattamento del quadro clinico è efficace nel primo anno di vita, la prognosi è buona. Diverse problematiche si pongono nei casi di sequenza di Pierre Robin sindromica, circa il 50% dei pazienti, in cui la prognosi varia in rapporto alla sindrome. Caouette-Laberge et al. nel 1994⁰⁸ ha proposto una classificazione clinica in base alla gravità dei sintomi respiratori: gruppo I, respirazione adeguata in posizione prona e con biberon; gruppo II, respirazione adeguata in posizione prona, ma difficoltà di alimentazione, con necessità di “gavage”; gruppo III, rappresentato da bambini con distress respiratorio che richiedono supporto ventilatorio e sonda gastrica.

L’espressione clinica è molto eterogenea: la gravità della compromissione delle vie aeree può variare da lievi difficoltà respiratorie ad episodi di asfissia di estrema gravità.

I bambini con lieve grado di ostruzione possono avere segni clinici solo molto lievi, il sonno inquieto, veglia intermittente, e il pianto⁰⁹. Alcuni pazienti possono non manifestare alcun problema durante il giorno, ma l’ostruzione può insorgere durante l’alimentazione o nel sonno, quando il tono muscolare faringeo è diminuito. La mancanza di aumento di peso nonostante un adeguato apporto nutrizionale è un’altra indicazione di ostruzione delle vie aeree persistente, in quanto l’aumento del lavoro respiratorio determina un aumento del consumo calorico (in questi bambini)⁰⁴.

Nei casi più gravi il distress respiratorio si manifesta clinicamente con stridore inspiratorio persistente, retrazione sternale e toracica, difficoltà di alimentazione (la necessità del tubo di alimentazione è frequente tra questi pazienti) e cianosi che può portare a ipossia cerebrale⁰⁹.

La priorità terapeutica, in paziente con gravi sequele, deve essere volta a mantenere la pervietà delle vie respiratorie, sia nei casi acuti che nei cronici. L’ostruzione cronica può portare a ritenzione di anidride carbonica, lo sviluppo di vasocostrizione polmonare, ipertensione arteriosa polmonare con insufficienza ventricolare destra, “cuore polmonare”, a cui può associarsi ritardo dello sviluppo.

Diversi autori hanno proposto un algoritmo per la gestione dell’ostruzione delle vie aeree superiori neonatali¹⁰⁻¹¹ in cui sono previste procedure non chirurgiche (la posizione prona, tubo rinofaringeo, intubazione prolungata), o le opzioni chirurgiche (*tongue-lip adhesion*, tracheostomia, osteodistrazione mandibolare etc).

DIAGNOSI

Quando un bambino con la sequenza di Pierre Robin viene valutato alla nascita appare subito evidente il marcato deficit in senso sagittale della mandibola. Quindi il bambino presenterà il tipico aspetto con mento retruso che deve far sorgere il sospetto di una parziale ostruzione delle vie aeree e di una possibile palatoschisi.

La difficoltà di respirazione è causata dalla glossoptosi, cioè dall'urto della base della lingua sulla parete faringea posteriore e sull'epiglottide determinando così una difficoltosa ventilazione che si traduce in maggior dispendio energetico che comprometterà il normale aumento ponderale che dovrebbe osservarsi dopo la nascita. Quanto descritto è alla base del quadro clinico che si osserva in molti pazienti con la sequenza di Pierre Robin. Tutti i bambini con mandibola retrusa e vario grado di difficoltà respiratoria devono essere valutati da un team multidisciplinare che, a seconda del caso, vedrà coinvolte varie figure professionali (genetista, neonatologo, pneumologo, otorinolaringoiatra, anestesista pediatrico e chirurgo maxillo-facciale) al fine di riconoscere l'eventuale presenza e frequenza di episodi apnoici con una desaturazione severa (70%), e/o il deficit di crescita.

È importante per la diagnosi valutare la qualità della respirazione (che deve essere valutata) sia nel periodo di veglia che nel sonno, momento in cui si verifica più spesso l'ostruzione determinata da un rilassamento del tono muscolare.

La compromissione della validità dell'atto respiratorio spesso è alla base dell'arresto della crescita; se poi si associa la palatoschisi la nutrizione diventa più difficoltosa: il bambino mangia piccole quantità, rigurgita e a volte può aspirare col risultato di un maggior rischio di fenomeni infettivi a carico delle basse vie aeree. Alcuni neonati con PRS possono andare incontro a distress respiratorio proprio durante l'alimentazione con la comparsa di apnea o dispnea che si traduce con la presenza di *pectus excavatum* durante l'alimentazione, importante segno clinico.

Una volta confermato che il bambino presenta le caratteristiche della sequenza, a seconda del grado di ostruzione delle vie aeree può essere indicato eseguire ulteriori approfondimenti con l'esame fibroscopico delle alte vie respiratorie, al fine di rilevare eventuali malformazioni, stenosi tracheale e confermare che l'ostruzione è causata da spostamento posteriore della lingua; talora è opportuno effettuare immagini radiografiche e/o tomografia computerizzata per valutare lo spazio posteriore delle vie aeree (PAS), la lunghezza della mandibola, e la relazione maxillomandibolare.

La raccolta e l'analisi di tutti i dati consentirà la migliore scelta fra le varie opzioni terapeutiche.

TRATTAMENTO

In caso di lieve ostruzione delle vie aeree superiori, i bambini spesso possono essere gestiti con un trattamento non chirurgico, istruendo i genitori sulle tecniche di alimentazione appropriata e di posizionamento del bambino laterale o prono (posizione in decubito ventrale per anteriorizzare passivamente la lingua).

Nel caso in cui questa misura conservativa fallisca, deve essere considerata la possibilità di posizionare un tubo nasofaringeo temporaneo. L'intubazione rinofaringea è consigliata inizialmente per alleviare rapidamente l'ipossia, ma può essere una soluzione adeguata per un tempo relativamente breve, in quanto il tubo può essere lasciato in sede per un massimo di 8 settimane. Qualora la difficoltà respiratoria sia prevedibile solo nelle prime settimane di vita, può essere considerata come soluzione definitiva¹²; nei pazienti con grave ostruzione delle vie aeree è richiesta invece una gestione più aggressiva.

Le opzioni chirurgiche più comunemente riportate in letteratura includono la "*Tongue-Lip Adhesion*" (TLA), la tracheotomia e la distrazione mandibolare osteogenetica (MDO). La procedura di adesione tra lingua e labbro inferiore, introdotta da Shukowsky nel 1911 e resa più popolare da Douglas nel 1946¹³, è stata progettata per alleviare l'ostruzione delle vie aeree superiori attraverso la correzione della posizione anormale della lingua. È una soluzione chiaramente non fisiologica perché impedisce i normali movimenti della lingua; le complicanze riportate includono descendenza, lacerazioni linguali, lesioni al dotto di Wharton e polmonite "*ab ingestis*"^{13,14,15} causata dall'impedimento degli atti deglutitori. Sono stati impiegati alcuni dispositivi di trazione della mandibola, allo scopo di determinarne l'avanzamento passivo e di conseguenza avanzare il corpo linguale: Stellmach¹⁶ ha riportato l'uso di due fili mandibolari nella zona della sinfisi attaccati ad un peso di 70 g, con una trazione verso l'alto. Questa modalità di trattamento può essere efficace ma deve essere svolta per un lungo periodo di tempo e quindi richiede una ospedalizzazione estremamente prolungata¹⁴; inoltre sono descritti numerosi casi di lacerazione della zona sinfisaria con fallimento del presidio.

Sono stati descritti anche altri procedimenti:

- Transfissione della lingua con un filo di Kirschner transmandibolare posto anteriormente all'angolo della mandibola proposto da Hadley 1963¹⁷, procedura considerata instabile;
- Loidomandibulopessi (Bergoin 1971¹⁸, Lapidot 1976¹⁹) progettata per ancorare l'osso ioide anteriormente alla mandibola e portare la base della lingua in avanti, procedura considerata poco fisiologica.
- Liberazione subperiosteale della muscolatura del pavimento della bocca, procedura descritta da Delorme²⁰ derivata dal concetto che la muscolatura del pavimento orale ha una tensione maggiore, ed è responsabile della spinta della lingua verso l'alto e

all'indietro. La precoce liberazione di questa muscolatura dovrebbe permettere alla lingua di tornare a una posizione più normale. Non sono, tuttavia, stati pubblicati studi con misurazioni oggettive che dimostrino i benefici di questa tecnica²¹.

Nel 1998 Myer³ ha riferito sull'uso della tracheostomia per quanto riguarda la gestione delle vie aeree a lungo termine; per anni tale tecnica è stata considerata il "gold standard" nei bambini con PRS e grave ostruzione respiratoria; si tratta certamente di una tecnica sicuramente efficace che "bypassando" la regione sede di ostruzione consente la respirazione. Tuttavia tale procedura può essere correlata a complicanze gravi: decannulazione accidentale e ostruzione del tubo possono verificarsi in qualsiasi momento durante l'intero periodo della tracheotomia, che in media viene mantenuta per circa 3 anni²². Fra le maggiori complicanze possono inoltre presentarsi emorragie dallo stoma, pneumotorace, pneumomediastino, mentre fra quelle minori abbiamo tracheite, polmonite, granulazioni tracheale, infezioni respiratorie, stenosi sottoglottica e lesioni della cartilagine cricoide⁴⁻²³. Durante il periodo in cui il bambino è portatore di cannula tracheale, con la possibilità delle descritte gravi complicanze, anche urgenti, l'assistenza domiciliare resta un onere significativo per la famiglia e l'assistenza medica. Nella maggior parte dei casi, l'assistenza domiciliare qualificata per il bambino con tracheostomia è difficile da ottenere, anzi praticamente inesistente. Le sequele a lungo termine come stenosi tracheale, tracheomalacia, ritardo di crescita, dell'acquisizione dei fonemi, difficoltà di articolazione e problemi comportamentali²⁴ possono essere presenti dal 50% al 75% dei casi; tutto ciò comporta la necessità di ulteriori provvedimenti e procedure²².

Recentemente, la Distrazione Osteogenetica Mandibolare (MDO)²²⁻²⁶ è emersa come metodo alternativo per risolvere l'ostruzione delle vie aeree nei pazienti pediatrici con grave ipoplasia mandibolare al fine di evitare la tracheostomia e migliorare l'alimentazione orale

La distrazione è una tecnica chirurgica ortopedica introdotta in primo luogo per l'allungamento delle ossa lunghe del corpo da Ilizarov²⁵; questa procedura prevede l'applicazione di dispositivi che consentono, dopo esecuzione di una sezione ossea, di esercitare un allungamento graduale dei due monconi con conseguente induzione alla formazione di nuovo osso. Tale metodica, applicata in tempi recenti anche nei bambini con Sequenza di Pierre Robin, prevede, di eseguire la sezione dell'osso vicino all'angolo mandibolare per poi applicare il distrattore che verrà immediatamente attivato.

I dispositivi inizialmente utilizzati erano distrattori esterni (fig.2) il cui svantaggio era rappresentato dall'esito cicatriziale esteticamente poco gradevole e dalla possibilità, a causa dell'ingombro e del peso del distrattore, di una dislocazione dei *pin* di ancoraggio osseo.

Successivamente venne introdotto l'uso dei distrattori miniaturizzati (fig.5), applicati direttamente a contatto con l'osso mandibolare, che evitano questo tipo di problematiche. In anestesia generale

e mediante accesso sottomandibolare si pratica la sezione ossea in regione retromolare e si fissa il distrattore mediante piccole viti alla regione prossimale e distale della sezione. Al termine dell'intervento fuoriescono solo due piccole barrette (Fig. 8) che consentono la graduale distrazione ossea quotidiana. Dopo il periodo di attivazione del distrattore (2 mm/die fino all'allungamento sufficiente a garantire la rimozione dei sussidi respiratori e/o nutrizionali) questo, rimosse le bacchette, viene lasciato in sede per il tempo necessario a consentire la stabilizzazione del callo osseo, per poi essere rimosso con un secondo intervento chirurgico.

L'avvento dei distrattori riassorbibili, lievemente più ingombranti ma certamente utilizzabili in casi selezionati, ha consentito di eliminare il secondo tempo chirurgico così da ridurre notevolmente il peso biologico per il bambino e le difficoltà di gestione familiare. L'allungamento mandibolare ottenuto con MDO fornisce un'alternativa validissima, ad oggi la più efficace e fisiologica, ai metodi tradizionali di gestione delle vie aeree nei bambini con micrognatia. La procedura consente infatti alla base della lingua di spostarsi conseguentemente in avanti per l'inserzione anteriore della muscolatura, aumentando lo spazio aereo posteriore e risolvendo così l'ostruzione delle vie aeree.

Con questa procedura possono tuttavia comparire alcune rare complicanze: danno al nervo alveolare inferiore, dislocazione del distrattore o delle barrette d'attivazione e danni alle gemme dei denti.

CASO 1



Fig. 1: Pre-operatorio: paziente portatore di Sequenza di Pierre-Robin con tracheotomia di supporto ventilatorio



Fig. 2: Paziente sottoposto ad intervento chirurgico di applicazione di distrattore esterno (oggi riservato a casi particolarissimi) allo scopo di correggere la micrognazia, la retroposizione linguale e di rimuovere la cannula tracheale. Fase di distrazione. Il piccolo paziente respira spontaneamente ed è già stata rimossa la cannula



Fig. 3: Follow-up a distanza senza la necessità di sussidio respiratorio.

CASO 2



Fig. 4: Preoperatorio: grave micrognazia a cui si associa un'importante discrepanza maxillo-mandibolare e severo distress respiratorio (narice destra con decubito da sussidio respiratorio).



Fig. 5: Particolare intraoperatorio dell'applicazione del distrattore interno.



Fig. 6: Follow-up a distanza con assenza di problematiche respiratorie e correzione fisionomica

CASO 3

Bibliografia



Fig. 7: bimbo con PRS e necessità di sussidio respiratorio costante



Fig. 8: distrattore interno in sede con evidenza delle sole bacchette di distrazione.



Fig. 9: follow-up a distanza con la risoluzione delle problematiche legate alla PRS

01. Bergoin M, Giraud JP, Chaix C: Hyomandibulopexy in the treatment of severe forms of Pierre Robin syndrome. *Ann Chir Infant* 1971, Jan-Feb;12(1):85-90.
02. Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y: The Pierre Robin sequence: Review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg* 1994, 93:934-942
03. Chigurupati R, Myall R: Airway Management in Babies With Micrognathia: The Case Against Early Distraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:1209-1215
04. Cole A, Lynch P, Slator R: A new grading if Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 2008, 45:603-6
05. Cruz MJ, Kershner JE, Beste DJ, Conley SF: Pierre Robin sequences: secondary respiratory difficulties and intrinsic feeding abnormalities. *Laryngoscope* 1999, Oct;109(10):1632-1636.
06. Darrow DH: Surgery for pediatric sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2007, 40(4):855-875
07. Dauria D, Marsh JL: Mandibular distraction osteogenesis for Pierre Robin's sequence: Wath percentage of neonates need it? *J Craniofac Surg* 2008, 19:1237-1243.
08. Delorme RP, Laroque Y, Caouette-Laberge L: Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomalad: subperiosteal release of the floor of the mouth musculature. *Plast Reconstr Surg* 1989, 83:960-964
09. Denny A, Amm C: New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence. *J Pediatr* 2005, 147:97-101.
10. Douglas B: The treatment of micrognathia with obstruction by a plastic procedure. *Plast Reconstr Surg* 1946, 1:300
11. Hadley RC, Johnson JB: Utilization of the Kirschner wire in Pierre Robin syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1963, 31:587-596
12. Ilizarov GA, Devyatov AA, Karnerim VK: Plastic reconstruction of longitudinal bone defects by means of compression and subsequent distraction. *Acta Chir Plast* 1980, 22:32-41
13. Izadi K, Yellon R, Mandell DL, Smith M, Song SY, Bidic S, Bradley: Correction of upper airway obstruction in the newborn with internal mandibular distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg* 2003, 14:493-499
14. Judge B, Hamlar D, Rimell FL: Mandibular distraction osteogenesis in a neonate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999, 125(9):1029-1032.
15. Lapidot A, Rezvani F, Terrefe D, Ben-Hur N: A new functional approach to the surgical management of Pierre Robin syndrome: experimental and clinical report. *Laryngoscope* 1976, Jul;86(7):979-983
16. Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H: Robin sequence: a single treatment protocol. *J Pediatr (Rio J)* 2005, Jan-Feb;81(1):14-22

17. Meyer AC, Lidsky ME, Sampson DE, Lander TA, Liu M, Sidman JD: Airway intervention in children with Pierre Robin Sequence. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008, 138:782-787.
18. Morovic CG, Monasterio L: Distraction osteogenesis for obstructive apneas in patients with congenital malformation. *Plast Reconstr Surg* 2000, 105:2324-2330.
19. Myer CM, Reed JM, Cotton RT, Willging JP, Shott SR: Airway management in Pierre Robin sequence. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 118:630-635.
20. Randall P: The Robin sequence: Micrognathia and glossoptosis with airway obstruction. In Mc Carthy JG (ed): *Plast Surgery. Volume 4. 2nd edition*. Philadelphia, PA, Saunders; 1990:3123-3134.
21. Robin P: Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child* 1934, 48:541-547
22. Robin P: La chute de la base de la langue considérée comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration nasopharyngienne. *Bull Acad Med Paris* 1923, 89:37-41.
23. Schaefer RB, Stadler JA., Gosain AK: To distract or not to distract: an algorithm for airway management in isolated Pierre Robin sequence. *Plast Reconstr Surg* 2004, 113:1113-1125.
24. Stellmach R: Die funktionelle Behandlung der Mikrognathie beim Syndrom Pierre Robin. *Dtsch Zahn-Mund_Kieferheilk* 1957, 27:224-234
25. St-Hilaire H, Buchbinder D: Maxillofacial pathology and management of Pierre Robin sequence. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33:1241-1256.
26. Sesenna E, Magri AS, Magnani C, Brevi B, Anghinoni ML: Mandibular distraction in neonates: indications, technique, results. *Ital J Pediatr* 2012, Feb 2;38-7

CHIRURGIA ORTOGNATICA DELLE DEFORMITÀ DENTO-FACCIALI

Inquadramento, diagnosi e trattamento integrato ortodontico-chirurgico

Prof. Carmen Mortellaro

Faculty of Medicine, Department of Medical Science,
University of Eastern Piedmont
Amedeo Avogadro, Novara;
Regina Margherita Pediatric Hospital Oral Surgery, Torino.

INTRODUZIONE

Le patologie malformative maxillo-mandibolari e le deformità dento-scheletriche dei mascellari, oggetto di trattamento ortodontico - chirurgico, trovano la loro eziologia nell'ambito dei difetti congeniti, anomalie dello sviluppo o deformità acquisite in seguito a traumi.

La chirurgia ortognatica interessa il dislocamento degli elementi dello scheletro della faccia per condurli ad un corretto rapporto anatomico e funzionale, nonché contribuire all'armonia del volto, in quei pazienti che presentano anomalie scheletriche dentofacciali.

Ortognatodonzia (dal greco orto=dritto + gnato=mascellari + ondonza=denti) generalmente si occupa di correggere le malocclusioni e la crescita delle basi ossee, migliorando la masticazione, la respirazione e l'estetica. Le malformazioni dentoscheletriche di interesse chirurgico sono quelle per la cui correzione non è sufficiente la sola terapia ortodontica. I limiti del trattamento ortodontico variano con l'età del paziente (i movimenti ortodontici dentali sono possibili anche negli adulti ma la possibilità di intervenire sulla crescita è possibile quando questa è ancora in corso) e con l'entità dei movimenti dentali necessari.

Storicamente la possibilità di riposizionamento stabile della mandibola ha preceduto quella del mascellare superiore, pertanto agli inizi del secolo pazienti affetti da deformità mascellari erano sottoposti unicamente a chirurgia mandibolare per la correzione del difetto.

La chirurgia ortognatica ha registrato un grande sviluppo nel 1959 quando, con l'introduzione dell'osteotomia sagittale del ramo di Trauner e Obwegeser, si dimostrò la possibilità di un riposizionamento stabile del mascellare. Negli anni '60 in America i chirurghi maxillofacciali segnarono un rapido progresso della chirurgia mascellare che culminò con la messa a punto da parte di Bell, Epker e Wolford della tecnica *osteotomia tipo Le Fort 1* che consente il riposizionamento maxillare nei tre piani dello spazio. Pertanto fu possibile trattare con impattamento mascellare, se necessario as-

sociato alla chirurgia della mandibola, l'*open bite* scheletrico visto fino a quel momento come un problema di difficile soluzione. Negli anni '80 fu possibile il riposizionamento congiunto di mascellare e mandibola, si affermarono tecniche di mentoplastica riduttiva ed additiva ed entrò in uso la tecnica del riposizionamento dei segmenti dentoalveolari (v. Tab. 1).

BREVE CRONOLOGIA DELLE PROCEDURE ADOTTATE IN CHIRURGIA ORTOGNATICA: (*)

OSTEOTOMIE MANDIBOLARI

- 1846 - Hüllihan - Anterior mandibular subapical osteotomy and setback
- 1906 - Blair - Mandibular body osteotomy
- 1907 - Blair - Horizontal osteotomy of the ramus, external approach
- 1925 - Limberg - Posterior oblique vertical ramal osteotomy, external approach
- 1927 - Wassmund - Inverted "L" ramal osteotomy, external approach
- 1939 - Kazanjian - Bevelled horizontal osteotomy of the ramus, extraoral approach
- 1942 - Schuchardt - Step horizontal osteotomy of the ramus, intraoral approach
- 1954 - Caldwell and Letterman - Vertical ramal osteotomy, external approach
- 1955 - Obwegeser - Sagittal split ramal osteotomy
- 1968 - Caldwell et al - "C" ramal osteotomy
- 1970 - Hebert, Kent, and Hinds - Intraoral vertical ramal osteotomy

OSTEOTOMIE MASCELLARI

- 1927 - Wassmund - Le Fort I osteotomy with the pterygomaxillary junction left intact; elastic forces used to bring the maxilla forward
- 1928 - Axhuasen - Segmental osteotomy through the mid palate
- 1942 - Schuchard - Staged Le Fort I osteotomy, followed by pterygomaxillary separation; external traction used to bring the maxilla forward
- 1949 - Moore and Ward - Horizontal transection of the pterygoid plate
- 1965 - Obwegeser - Fully mobilized the maxilla; in a single step brought it into the predicted position

PROCEDURE DI GENIOPLASTICA

- 1942 - Hofer - Horizontal sliding osteotomy of a receding chin (extraoral)
- 1957 - Trauner and Obwegeser - Intraoral approach to osseous genioplasty

(*)*Craniofacial, Orthognathic Surgery - Author: Pravin K Patel, Feb.2009*

EZIOLOGIA

Le anomalie dello scheletro dento-facciale sono determinate da una differenziazione della crescita maxillo-mandibolare rispetto alla porzione craniale. È noto che le ossa cranio-facciali crescono per **cre-scita suturale**, **sostituzione cartilaginea** e **apposizione periostale** e tale crescita è regolata da tre fattori che possono influenzare la differenziazione di tali strutture: **fattori genetici** (intesi come predeterminazione genetica), **fattori epigenetici** (influenze determinate da fattori locali e generali predeterminati geneticamente) e **fattori ambientali** (legati ad una funzione, allo stato di salute generale, ad un trauma).

La crescita suturale presuppone che tutta la crescita a livello di suture e sincondrosi sia determinata geneticamente e che solamente i processi di apposizione o di riassorbimento periostali siano sotto l'influsso dei fattori ambientali locali. Secondo **Moss** invece il fattore determinante che regola la crescita è costituito dalla "**matrice funzionale**" intesa come l'insieme delle unità relative alle parti molli che determinano la funzione.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANOMALIE MAXILLO-MANDIBOLARI

Tenendo conto dei rapporti tridimensionali tra mascellare superiore e mandibola secondo i piani ortogonali dello spazio, le anomalie maxillo-mandibolari si classificano in:

Anomalie di posizione sul

- piano antero-posteriore
- piano trasversale
- piano verticale

Dal punto di vista dell'occlusione dentale tradizionalmente ci si basa sulla classificazione di **Angle** dedotta dalle osservazioni che l'autore fece sul rapporto tra primo-molare inferiore e primo-molare superiore.

- **Classe I di Angle** (neutro occlusione): la cuspide mesiobuccale del primo molare superiore articola con la fossa mesiobuccale del primo molare inferiore.
- **Classe II di Angle** (disto occlusione): il primo molare inferiore articola distalmente rispetto alla cuspide mesio-buccale del primo molare superiore.
- **Classe III di Angle** (mesio occlusione): la fossa mesio-buccale del primo molare inferiore si trova in posizione mesiale rispetto alla cuspide mesio-buccale del primo molare superiore.

All'interno della classificazione di Angle troviamo un'ulteriore suddivisione in:

- **Classe II divisione 1:** in cui abbiamo un rapporto molare in II classe ma il gruppo incisivo superiore è pro-inclinato labialmente.
- **Classe II divisione 2:** in cui il rapporto molare è di II classe ma il gruppo dentale anteriore superiore ed inferiore è retro-inclinato con morso coperto.

Il limite della classificazione di Angle è quello di non tener conto della tridimensionalità volumetrica dei mascellari e delle tipologie facciali correlate alle etnie.

Un'ulteriore definizione dei rapporti tra le arcate dentarie ci è data dai seguenti termini:

- **Overjet:** distanza sul piano orizzontale tra i bordi incisali mascellari e i bordi incisali mandibolari
- **Overbite:** distanza sul piano verticale tra i bordi incisali mascellari e i bordi incisali mandibolari
- **Crossbite:** incongruenza delle arcate sul piano frontale attribuibile ad una asimmetria.
- **Deep bite:** morso profondo con riduzione della dimensione verticale.
- **Open bite:** morso aperto con aumento della dimensione verticale.

Le alterazioni strutturali dei mascellari generalmente si dividono in:

- anomalie scheletriche per difetto,
- anomalie scheletriche per eccesso,
- asimmetrie con ipo o iper sviluppo emifacciale

DISMORFISMI DELLA MANDIBOLA PER DIFETTO

Le anomalie mandibolari, nell'ambito dei dimorfismi congeniti, sono di frequente riscontro, alla valutazione ecografica del profilo fetale; possono essere riscontrate a partire dalla 18^o settimana di gravidanza e costituiscono un elemento comune a più di 100 sindromi genetiche tra cui, tra le meno frequenti, **la s.di Hallermann-Streiff**, **la disostosi acrofacciale con difetti postassiali**, **la s.di Stickler**, **la s. di Marshall-Smith**, **la s. velo-cardio-facciale**, **la s. di Smith-Lemli-Opitz**, **la s.di Moebius**, **la s..oro-digito facciale**, **s.di de Lange**.

La **micrognazia**, ridotta dimensione della mandibola calcolata più precisamente come il rapporto fra dimensione mandibolare e dimensione mascellare, misurato nei tre piani dello spazio" può essere presente come sintomo isolato o associata ad anomalie cromosomiche (trisomia 13 e 18, delezioni cromosomiche) oppure nell'ambito di sindromi malformative a difetto genetico.

Convenzionalmente si definisce **micrognatia** una situazione in cui la mandibola è ipoplasica, le arcate dentarie in distocclusione; **microgenia** una condizione in cui la mandibola è affetta da arresto di sviluppo nella porzione anteriore, con posizione arretrata del mento ma senza alterazioni occlusali notevoli, **retrognazia** una malformazione causata da una retroposizione mandibolare con lieve iposviluppo della stessa.

Tra le forme cliniche patognomiche ricordiamo:

- **Sindrome di Pierre-Robin**, caratterizzata da **retrognazia**, **glossoptosi** e schisi della parte mediana del palato molle (secondaria alla posizione alta della lingua che ostacola la fusio-

ne delle lamine palatine). Il difetto osseo primitivo non è certo, sembra che la malformazione della mandibola sia secondaria ad una ipomobilità oro-facciale fetale correlata a un difetto funzionale del romboencefalo. Il difetto mandibolare può presentarsi isolato in circa 50% dei casi.

- **Sindrome di Goldenhar**, caratterizzata dalla triade microsomia cranio facciale, cisti oculari dermoidi e anomalie della colonna vertebrale, dove è frequentemente presente l'**ipoplasia della mandibola**.
- **Sindrome di Treacher Collins**, caratterizzata da una displasia otomandibolare bilaterale e simmetrica senza anomalie degli arti, associata a diverse anomalie della testa e del collo il cui sintomo clinico prevalente è l'**iposviluppo mandibolare**.

TERAPIA

La terapia di elezione è l'applicazione della **distrazione osteogenetica**, attualmente adottata nei neonati affetti da microgenia, che permette un allungamento del corpo mandibolare, il quale porta con sé tutta la muscolatura del pavimento della bocca e della lingua che su di esso si inserisce, aumentando secondariamente lo spazio respiratorio. Si tratta di una tecnica chirurgica che permette di ottenere la formazione di osso neoformato attraverso lo stiramento meccanico di tessuto calloso di riparazione, formatosi a livello di una linea osteotomica. Può essere utilizzata anche in pazienti in età di crescita, permettendo quindi interventi meno invasivi e più precoci di quanto consentito con le tecniche convenzionali di incremento osseo per innesto. Attualmente la tecnica è impiegata con l'ausilio di dispositivi extra- ed intraorali ad appoggio osseo o dentale; essa consente attualmente anche l'aumento dell'osso alveolare, nei tre piani dello spazio.

La metodica consiste nell'**eseguire un'osteotomia**, con **interruzione della corticale dell'osso da allungare e nel posizionamento di un apparecchio** che consenta l'allontanamento progressivo dei monconi distale e prossimale all'osteotomia. La distrazione osteogenetica trova particolare indicazione nei neonati affetti da **sequenza di Pierre Robin** o da micrognatia isolata poiché l'insufficienza respiratoria, complicata da episodi di OSAS (sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, causata dalla situazione anatomica e dalla glossoptosi), che ne deriva ha sempre configurato una condizione patologica di difficile gestione e risoluzione.

Le procedure utilizzate in passato prevedevano il decubito prono, l'ancoraggio della lingua, la cheiloglossopessi e, nei casi più gravi refrattari a tali procedure, la tracheostomia.

DISMORFISMI A CARICO DEL MASCELLARE SUPERIORE

Si riscontrano solitamente quelle da iposviluppo perché fanno parte di quadri malformativi complessi, caratterizzati da ipoplasia dei segmenti orbito-zigomatici determinanti un arretramento della porzione intermedia della faccia come nelle cranio-facio-stenosi. Sono presenti in associazione a *progenismo mandibolare* in alcune sindromi tra le quali la **Sindrome di Apert, sindrome di Crouzon, sindrome di Pfeiffer, displasia cleidocranica, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome di Gorlin-Goltz, Trisomia 21, sindrome di Schwartz-Lelek**.

Le anomalie strutturali che riguardano il terzo medio facciale includono prevalentemente l'ipoplasia del mascellare, che risulta posizionato indietro, fortemente incurvato, che crea una cavità nasale e nasofaringea di dimensioni ridotte, spesso con deviazione settale e atresia coanale o stenosi e conseguente insufficienza respiratoria.

Alcune anomalie di sviluppo del III medio della faccia, primitive o secondarie a complesse malformazioni craniofacciali (**labiopalatoschisi, craniofaciostenosi, sindrome oto-mandibolare**, etc.), sono state curate in passato mediante tradizionali osteotomie lungo le linee di frattura di Le Fort I-III e mobilizzazione dei segmenti scheletrici orbitali e mascellari della faccia, eseguite a fine crescita del paziente. Oggi, grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche e ad una più completa conoscenza dei processi biologici di crescita, in molti casi si tende ad anticipare i tempi della chirurgia.

La palatoschisi si presenta associata a forte iposviluppo del mascellare e richiede pertanto trattamenti multipli e multidisciplinari che vanno dalla terapia otturatoria neonatale per la comunicazione bucco sinusale, alla chiusura precoce della mucosa, alle terapie ortopediche di espansione palatale, fino agli innesti ossei in fase di crescita più avanzata.

Nei pazienti affetti da **cranio-facio-stenosi** la correzione della retrusione orbito-mascellare viene solitamente effettuata in età infantile (dopo i 4 anni), ad eccezione dei casi in cui la presenza di gravi complicanze (lesioni della cornea, ostruzione delle vie respiratorie) richieda un trattamento più precoce.

Da diversi Autori, sono giunte proposte circa tecniche di avanzamento del III medio del massiccio facciale. Queste presentano alcune differenze come, ad esempio, il tipo di approccio cutaneo, la zona di osteotomia a carico del pavimento, dello zigomo, del palato o l'utilizzo di innesti ossei. Furono Gillies e Harrison nel 1950 i primi ad illustrare la prima osteotomia "alta" del mascellare superiore in un paziente affetto da cranio sinostosi. Nel 1967, Tessier ed i suoi collaboratori, proposero una tecnica chirurgica che si differenziava da quella avanzata originariamente da Gillies. La differenza consisteva nel fatto che linee di osteotomia, attraversavano l'orbita, seguendo le classiche linee osteotomiche descritte nella frattura del mascellare superiore Le Fort III.

Molte sono state le innovazioni dagli studi di Tessier, tra le variati

anche i metodi di contenzione: si è verificato un passaggio dalla stabilizzazione mediante fili di osteosintesi all'utilizzo della fissazione rigida interna con placche riassorbibili e non riassorbibili. Oltre a ciò l'evoluzione di una tecnica di osteotomia combinata cranio-maxillo-facciale e il ricorso alla **osteodistruzione** (permette una *mobilizzazione progressiva* dei monconi osteotomici e garantisce maggiore stabilità) hanno permesso di dare un'impronta personalizzata all'intervento chirurgico, in base alla gravità delle deformazioni, modificando anche i tempi di intervento e di guarigione.

Tra i quadri sindromici caratterizzati da deficit mascellare ricordiamo altresì:

- **Sindrome di Rubinstein Taybi:** fronte alta e prominente, ipoplasia mediofacciale, labbro superiore sottile, palato ogivale.
- **Sindrome di Nager:** ipoplasia mascellare, ipoplasia mandibolare
- **Sindrome cerebro-costomandibolare:** ipoplasia maxillo-mandibolare grave a volte associata a glossoptosi, palato corto, palatoschisi .
- **Sindrome di Martin-Bell:** facies allungata con fronte e mandibola prominenti, ipoplasia della regione mascellare, palato ogivale.

PROGENISMO MANDIBOLARE

Riguarda forme di ipersviluppo della mandibola. Il **prognatismo o prognatismo** è dovuto a una iperplasia complessiva dell'osso con articolato dentario in mesio-occlusione (III classe di Angle), mentre nella **macrogenia** l'ipersviluppo è localizzato al mento e alla porzione anteriore del corpo mandibolare. Queste forme legate prevalentemente a una patologia dello sviluppo mandibolare su base genetica o funzionale (posizione bassa della lingua, macroglossia) rientrano nel campo delle malformazioni congenite o acquisite con diverse varianti anatomiche. Tra le malattie congenite in cui è presente il prognatismo mandibolare ricordiamo: acondroplasia, sindrome di Sakati, cranio a trifoglio, disostosi cranio facciale di Crouson, disostosi maxillo-facciale, disostosi maxillo-nasale, displasia cranio-diafisiaria, displasia cranio-metafisiaria, xerodermia osteodisplastica familiare, mucopolipidosi I, mucopolipidosi III, mucopolisaccaridosi IH, mucopolisaccaridosi I S, mucopolisaccaridosi VI, nanismo acromesomelico, nanismo osteoglofonico, omicistinuria, osteodisplasia familiare di Anderson, sclerosteosi, sindrome di Baller-Gerold, sindrome di Coffin-Lowry, Acrodisostosi, S. di Angelman, S. di Beckwith-Wiedemann S. di Gorlin S. della X Fragile S. di Sotos S. fetoadcolica.

DISMORFISMI MANDIBOLARI CON INTERESSAMENTO DELL'ATM

Il **condilo mandibolare** e la **porzione articolare dell'osso temporale** (*fossa glenoidea ed eminenza articolare*) costituiscono le strutture ossee dell'ATM. I tessuti molli comprendono il *menisco* (o disco), i suoi legamenti e la zona bilaminare. Il menisco crea una separazione della cavità articolare determinando così uno spazio superiore e uno inferiore. Entrambi questi spazi sono rivestiti dalla *membrana sinoviale*. Normalmente il menisco e il condilo mandibolare si muovono in modo sincronizzato (avanti e indietro). Le disfunzioni dell'articolazione insorgono quando uno o più fattori, agendo sull'articolazione, provocano un'alterazione del processo meccanico alla base del coordinamento di tutta la funzione articolare.

Esami strumentali utili alla diagnosi delle patologie dell'ATM sono:

- 1. **Radiografia Standard:** mostra la struttura delle parti ossee. Le più utilizzate sono le proiezioni laterali (transcraniale e transforingea), quindi le proiezioni anteroposteriori (AP) (transorbitale, frontale), la radiografia panoramica. Utili per individuare e valutare varie condizioni patologiche quali le anomalie congenite, la motilità articolare e i traumi.
- 2. **Tomografia Computerizzata:** utile per studiare le componenti ossee dell'ATM, valutare la posizione del disco e le sue dimensioni, la forma e la funzionalità;
- 3. **Risonanza Magnetica:** individua le alterazioni dei tessuti molli che interessano l'ATM in pazienti sintomatici. È in grado di evidenziare sia le alterazioni intra- sia quelle extrarticolari. TC e RNM oggi si usano in sostituzione della stratigrafia.

La patologia dell'ATM ha **cause congenite** riscontrabili nelle principali malformazioni congenite interessanti la mandibola, per anomalie in eccesso o in difetto, e che sono caratterizzate da dismorfismi asimmetriche di varia entità. Le sindromi dismorfiche asimmetriche della faccia producono un laterognatismo e sono dovute a una crescita squilibrata di una emimandibola. Esistono anche forme di ipoplasia parziale della mandibola spesso associate a disturbi di sviluppo dell'orecchio omolaterale che interessano il corpo e la branca montante. Tra queste: la **Microsomia Emifacciale**, (un'alterazione strutturale monolaterale con caratteristiche variabili e progressive che colpisce lo scheletro, i tessuti molli e le strutture muscolari del primo e secondo arco branchiale, interessando anche il condilo mandibolare e le strutture limitrofe e determinante un'asimmetria). il **progenismo**, la **micrognazia**. Anche la **Sindrome di Treacher Collins** e la **Microsomia Facciale bilaterale** presentano un'ATM ipoplasia, con rami mandibolari corti e ridotta altezza facciale posteriore. Altre asimmetrie con interessamento condilare si possono trovare in: sindrome di Saethre-Chotzen, sindrome di Klippel-Feil, sindrome di

Townes-Brocks, sindrome di Goldenhar, trisomia 8, displasia craniofronto-nasale, sindrome di Greig, sindrome CHILD, sindrome di Benezze, sindrome di Romberg (emiatrofia facciale progressiva).

Le **cause acquisite** si riscontrano più frequentemente escludendo i traumi e le neoplasie, nelle anomalie di crescita conseguenti a **iperplasia condilare** dovuta a un nucleo di accrescimento ipermetabolico nel condilo colpito. Altre sono riferibili ad **artrite reumatoide giovanile**, a **osteoartrosi**, **osteoartrite**, fino all'**anchilosi**.

Osteoartrosi: si tratta di una degenerazione della superficie articolare che può avvenire o per dislocazione discale o un'infezione o reumatismi oppure altre patologie presenti in alcune malattie rare, quali l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso, la sclerodermia, la sindrome di Sjogren.

Osteoartrite: infiammazione dell'articolazione con dolore acuto, impotenza funzionale e modificazioni strutturali.

Anchilosi: si verifica quando avviene la fusione dei due capi articolari a causa della scomparsa delle normali componenti anatomiche che permettono il fisiologico movimento (menisco, cartilagini articolari, legamenti, liquido sinoviale, ecc). A causa del ripetuto "sfregamento" dei capi articolari si ha l'insorgenza di fenomeni infiammatori cronici e conseguente liberazione di mediatori chimici che causano la fusione in un unico blocco osseo dei capi articolari.

La sintomatologia prevalente è caratterizzata da dolore e limitazione funzionale all'apertura del cavo orale, sino al blocco totale dei movimenti e laterodeviiazione (se monolaterale).

TERAPIA

Nelle forme congenite il trattamento è prevalentemente chirurgico e ha un duplice obiettivo:

- prevenire la dismorfosi se il paziente viene intercettato in fase di crescita attuando la **condilectomia** con eliminazione del centro di accrescimento;
- correggere la deformità, se già in corso e/o a fine crescita, con **osteotomie maxillo-mandibolari** atte a correggere tutti gli aspetti della dismorfosi e ad ottenere un piano occlusale corretto congiuntamente ad una buona estetica.

Nelle forme acquisite quali anchilosi, artrite reumatoide, closed lock o altre situazioni gravi, possono essere prese in esame altre opzioni chirurgiche come l'**artrocentesi** (lavaggio dell'articolazione, cui può associarsi l'iniezione intraarticolare di sostanze lubrificanti), l'**artroscopia** (lavaggio dell'articolazione sotto guida endoscopica, con possibilità di operatività sul menisco articolare), sino ad arrivare ad interventi più cruenti come l'**artroplastica aperta**.

Trattamenti ortodontici

(raramente necessari prima dei 7-8 anni):

- A questa età può essere utile un'espansione ortopedica del mascellare indicata o per evitare inclusioni dentali e favorire una fisiologica eruzione, oppure in preparazione di un innesto di osso alveolare.
- Un avanzamento basale del mascellare si può effettuare intorno a 11-12 anni in prossimità del picco di crescita.
- trattamenti ortodontici molto precoci sono giustificati più da motivi psicologici che da effettiva necessità poiché vanno incontro a recidiva.
- controindicata l'ortopedia facciale nelle craniofaciostenosi in fase di crescita.
- utili i trattamenti ortodontici se effettuati in previsione di movimenti chirurgici programmati in fase di fine crescita.

Caratteristiche e quadri clinici:

DEFORMITÀ	CARATTERISTICHE CLINICHE	OCCLUSIONE
Mascellare superiore: DEFICIT SAGITTALE	Profilo facciale concavo Retrusione del labbro superiore Angolo nasolabiale acuto Arcate dentarie poco visibili	Classe III Affollamento dentale mascellare Incisivi superiori pro-inclinati Incisivi inferiori normali o retro-inclinati
Mascellare superiore: ECCESSO SAGITTALE	Profilo facciale convesso Angolo nasolabiale ottuso	Bi-protrusione delle arcate dentarie Over-jet aumentato
Mascellare superiore: ECCESSO VERTICALE (long face syndrome)	Profilo convesso Aumentata altezza del terzo inferiore della faccia Angolo nasolabiale ottuso Eccessiva esposizione degli incisivi Eccessiva esposizione gengivale Incompetenza labiale Chiusura "forzata" delle labbra Mento retruso e allungato	Classe II, Classe I Morso aperto anteriore Contrazione del mascellare superiore Curva di Spee appiattita Affollamento dentale
Mascellare superiore: DEFICIT VERTICALE (short face syndrome)	Profilo facciale concavo Diminuita altezza del terzo inferiore della faccia Angolo nasolabiale acuto Scarsa esposizione degli incisivi Mento protruso	Classe II, Classe I Morso profondo Affollamento dentario Curva di Spee invertita
Mandibola: DEFICIT	Profilo convesso Mento retruso Angolo labiodentale acuto (fossetta labiodentale accentuata) Labbro inferiore everso Chiusura "forzata" delle labbra	Classe II Incisivi mascellari retro-inclinati Curva di Spee accentuata
Mandibola: ECCESSO	Profilo concavo Terzo medio della faccia iposviluppato Aumentata altezza del terzo inferiore della faccia Labbro inferiore sottile	Classe III Incisivi mascellari pro-inclinati Incisivi mandibolari retro-inclinati

DIAGNOSI DI MALFORMAZIONE MAXILLOMANDIBOLARE

Ad esclusione dei casi di particolare gravità e criticità perinatale, e dei casi di pertinenza chirurgica della prima infanzia, in cui i trattamenti sono personalizzati e diversificati, si può pianificare un trattamento ortodontico-chirurgico risolutivo nei pazienti in crescita e fine crescita, partendo da una corretta diagnosi. Per prima cosa è necessario effettuare una visita maxillofacciale con un esame clinico accurato.

Effettuare delle fotografie (di fronte e di profilo) in posizione di riposo e con sorriso, utili alla documentazione e alla analisi fotometrica.

È consigliato usare dei marcatori dei tessuti molli per ottenere misurazioni angolari e lineari utili alla valutazione quantitativa (prima dello scatto si può posizionare un foglio di acetato vicino al paziente in modo da avere una misura di riferimento al momento dell'ingrandimento).

Confezionare quindi dei modelli in gesso delle arcate e montarli in articolatore a valore individuale per la valutazione dell'occlusione, della morfologia dentale, degli spazi interdentali e della posizione degli elementi dentali in arcata.

La valutazione scheletrica include i seguenti esami strumentali:

- **Ortopantomografia:** per valutare la presenza e lo sviluppo degli elementi dentali l'anatomia e le grosse patologie a carico dei mascellari, immagini occlusali e periapicali possono consentire una migliore valutazione con proiezioni radiografiche ad hoc per determinare gli spazi idonei ad effettuare eventuali osteotomie interdentali.
- **Cefalometria:** effettuata su raggi X del cranio in proiezione latero-laterale, postero-anteriore e submento-vertice per una valutazione tridimensionale della posizione maxillo-mandibolare.
- Se necessario procedere alla determinazione dell'età ossea attraverso RX del polso e della mano per ricavare utili informazioni sulla maturazione dello scheletro facciale.
- Oggi è utilizzata la **Tomografia Computerizzata tridimensionale (3DCT)** sempre più frequentemente per la valutazione chirurgica e la pianificazione pre-operatoria poiché offre molteplici potenziali vantaggi per definire l'entità dello spostamento e la direzionalità in ogni segmento scheletrico da riposizionare. Questa tecnica all'avanguardia che permette una visualizzazione tridimensionale della deformità anatomica è presumibile che sostituirà in futuro l'analisi cefalometrica bidimensionale.

VALUTAZIONE INTERDISCIPLINARE DEL PAZIENTE ORTODONTICO-CHIRURGICO

Le figure principali nella programmazione del trattamento sono il chirurgo maxillofacciale e l'ortodontista, ma è indispensabile prevedere anche la consulenza di un parodontologo per la valutazione

dei tessuti di sostegno, e di un protesista-implantologo nei casi di edentulia parziale per la creazione di elementi di ancoraggio o per riabilitazioni protesiche.

È necessario un colloquio sereno, ampio ed esaustivo con il paziente per informarlo delle possibilità terapeutiche e delle procedure, ma anche per scoprire la vera motivazione della richiesta di trattamento (motivazioni secondarie e nascoste richiedono una consulenza psicologica).

La raccolta dati per il potenziale paziente chirurgico deve essere conservata in originale, fornendo duplicati ai collaboratori.

La decisione dell'intervento e la sua programmazione devono avvenire in consulto fra i membri del gruppo soprattutto nei casi borderline, ovvero nei casi in cui il paziente presenta una discrepanza scheletrica lieve. Inoltre è opportuno precisare che la preparazione ortodontica che precede l'intervento chirurgico differisce dalla terapia ortodontica di compenso dentale, potendo avvalerci ancora di alcuni parametri quando la decisione è dubbia. Il **camouflage** nelle malocclusioni scheletriche è più difficile in pazienti con *long face* e con *open bite*, in presenza di grave discrepanza antero-posteriore dei mascellari, di un affollamento superiore a 6 mm, di asimmetrie.

TRATTAMENTO ORTODONTICO PRECHIRURGICO E PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

Le patologie dentali e parodontali debbono essere risolte prima dell'inizio del trattamento combinato ortodontico-chirurgico.

I primi obiettivi dell'ortodontista devono mirare alla correzione degli affollamenti dentali, alla eliminazione delle rotazioni ed all'allineamento delle due arcate. Variano invece dalla terapia convenzionale il livellamento ed il coordinamento delle arcate che, nel paziente chirurgico, devono essere programmate per il raggiungimento di una corretta intercuspidação nella fase post-chirurgica, con rapporti molare e canino di I classe, con una corretta inclinazione degli incisivi e dei molari stessi che, se rimandate al periodo successivo all'intervento, possono essere causa di recidiva. In questa fase si registra un peggioramento temporaneo della malocclusione, rendendo più evidente lo scompenso della struttura alveolare. Se nell'arcata inferiore è presente una accentuata curva di Spee si può livellarla con l'intrusione degli incisivi (*long face*) o con l'estrusione degli elementi posteriori (*short face*) relativamente all'altezza facciale che si vuole raggiungere alla fine di tutto il trattamento. Quando è richiesta una notevole intrusione degli incisivi si può pensare ad un'alternativa chirurgica (osteotomia subapicale) per impattare il segmento interessato. Quando è presente una grave discrepanza verticale (*open bite*) è indicata la chirurgia segmentale multipla, pertanto il livellamento dell'arcata non deve essere convenzionale. Al termine del trattamento prechirurgico occorre verificare l'intercuspidação rilevando delle impronte delle arcate ed esaminando i modelli in occlusione. Al com-

pletamento del trattamento ortodontico e ad almeno sei settimane prima dell'intervento, si inseriscono archi di stabilizzazione a pieno spessore in modo da renderli passivi quando vengono rilevate le impronte per il confezionamento degli splint chirurgici (solitamente una o due settimane prima dell'atto chirurgico). Quando il trattamento è completato i modelli vanno montati in articolatore a valori semi-individuali (dopo aver tolto momentaneamente gli archi, già passivi) e si raccolgono i dati e le radiografie panoramica, latero-laterale e periapicali in corrispondenza dei siti interdentali osteotomici. Gli spostamenti programmati e simulati sulla cefalometria devono corrispondere precisamente a quelli simulati sui modelli in gesso per il confezionamento dello splint, che deve essere sottile e resistente.

Il trattamento ortodontico dovrebbe richiedere circa un anno.

Il clinico, nella preparazione del paziente, deve considerare alcune possibili evenienze:

- la presenza di terzi molari inclusi o non erotti. Se il chirurgo pensa di usare mezzi di fissazione rigida nell'area dei terzi molari (angolo mandibolare), è consigliabile procedere preventivamente alla loro estrazione in modo tale da consentire una buona guarigione ossea.
- Se il paziente è affetto da una disfunzione articolare e questa è la motivazione principale per la quale ha richiesto l'intervento, bisogna spiegare che la chirurgia ortognatica può avere un impatto imprevedibile sull'ATM e che comunque non assicura la scomparsa dei sintomi.
- La guarigione dei tessuti molli nelle linee di incisione può produrre una contrazione tissutale (cicatrizzale) che può determinare uno stiramento della gengiva aderente con comparsa di deiscenze o recessioni nelle zone di intervento; può rendersi pertanto necessario un innesto connettivale e epitelio-connettivale preliminare all'intervento nelle zone considerate a rischio.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Oggi, per la correzione delle discrepanze maxillofacciali ci si avvale essenzialmente dei seguenti interventi:

- osteotomia tipo **Le Fort I** per il mascellare (Fig. 1)
- osteotomia tipo **Le Fort II** per il mascellare e la piramide nasale (Fig. 1b)
- osteotomia tipo **Le Fort III** per il mascellare, il naso e i processi zigomatici (Fig. 1c)
- osteotomia **sagittale bilaterale del ramo (BSSO)**
- osteotomia **transorale verticale obliqua del ramo**
- osteotomia del **bordo inferiore della mandibola** per riposizionare il mento

- In casi specifici si ricorre alla **chirurgia segmentaria dento-alveolare** con interventi sia sul corpo mandibolare che sul mascellare. Tali procedure operatorie sono in grado di assicurare una sufficiente stabilità dei risultati e predicibilità delle modificazioni dei tessuti molli e duri. (Fig. 2)

OSTEOTOMIA DEL MASCELLARE SUPERIORE TIPO LE FORT I

L'osteotomia del mascellare secondo *Le Fort I* consente la mobilitazione completa del mascellare per correggerne la posizione (avanzamento, impattamento, abbassamento, rotazione, arretramento o movimenti combinati).

Tecnica: Dopo aver posizionato la testa del paziente e applicato un tampone faringeo, si procede all'infiltrazione di soluzione anestetica con vasocostrittore lungo la linea di incisione mucosa, nel fornice vestibolare superiore, fino al plesso pterigoideo. Dopo aver esposto il fornice superiore con retrattori si procede all'incisione mucosa da 1.6 a 2.6, alla distanza di circa un centimetro dal margine gengivale. È buona norma individuare gli sbocchi delle ghiandole parotidiche per non provocare lesioni ai dotti di Stenone. Viene reciso il piano muscolare e quindi sezionato il periostio per procedere allo scollamento verso l'alto con scheletrizzazione del mascellare (pilastri paralateronasi e maxillo-malari). Nel rispetto del forame e della fuoriuscita del nervo infraorbitario si procede poi posteriormente fino al limite tra processo pterigoideo e tuberosità del mascellare (pilastri pterigo-mascellari), procedendo alla scheletrizzazione bilateralmente. Esponendo la spina nasale anteriore e staccando l'inserzione del piede del setto nella sua parte anteriore, si procede allo scollamento del mucoperiostio nasale nella porzione basale (pavimento). Vengono quindi segnate sulla corticale delle linee di repere verticali tra pilastro canino e primo molare. Si procede quindi all'esecuzione di piccoli fori situati a tre o quattro millimetri dai presunti apici del canino e del primo premolare come limite per la osteotomia. Dopo la collocazione di un protettore nell'apertura piriforme (parete nasale laterale) si esegue l'osteotomia orizzontale con sega reciprocante dalla porzione zigomatica, posteriore al pilastro maxillo-malare, all'apertura piriforme, completando successivamente l'osteotomia del mascellare posteriore fino alla fessura pterigo-mascellare inclinando lievemente la sezione verso il basso per rendere più agevole la disgiunzione del processo pterigoideo ed evitare possibili emorragie (generalmente questa manovra viene eseguita non con la sega ma con una fresa a fessura). Stessa procedura con movimenti simmetrici viene eseguita controlateralmente. Si procede quindi alla disgiunzione del setto con scalpello ricurvo protetto dopo aver distaccato il setto cartilagineo dalla spina nasale, controllando la progressione posteriore dello strumento sulla volta palatina fino a palparlo in corrispondenza della spina nasale posteriore. Si procede quindi all'osteotomia delle pareti laterali del naso,

limitata posteriormente a tre centimetri, per evitare lesioni all'arteria palatina discendente. Questa osteotomia incompleta richiederà una "frattura" verso il basso. Si procede quindi con scalpello, da un lato e poi dall'altro, alla sezione della tuberosità mascellare dal processo pterigoideo. Dopo tale procedura è possibile eseguire la down-fracture con completa mobilizzazione del mascellare, facendo attenzione all'ulteriore accurato scollamento della mucosa nasale (posteriormente) ed alla preservazione delle arterie palatine.

OSTEOTOMIA SAGITTALE BILATERALE SECONDO OBWEGESER-DAL PONT

Questa tecnica, eseguita bilateralmente, è la più utilizzata in Europa per correggere il prognatismo mandibolare e consente il riposizionamento dell'arcata dentale inferiore nei tre piani dello spazio. Consente infatti l'avanzamento nelle ipoplasie mandibolari, caratteristiche delle II classi scheletriche, l'arretramento nel prognatismo mandibolare tipico delle III classi scheletriche, le rotazioni nelle laterodeviazioni legate ad asimmetrie scheletriche, i riposizionamenti sull'asse orizzontale nelle anomalie verticali (*deep bite*, *open bite*). (Fig. 3)

Tecnica operatoria: dopo aver posizionato la testa del paziente, e previa infiltrazione anestetica locale con vasocostrittore nelle zone dell'inserzione masseterina, della linea obliqua esterna e nel fornice vestibolare inferiore posteriore, si applica un tampone faringeo e palpando con l'indice il margine anteriore della branca montante, si esegue un'incisione lungo il fornice mucoso partendo lateralmente al margine anteriore della branca montante (a distanza di circa 1 cm dal piano occlusale) fino al primo molare almeno a 5 mm dal limite muco-gengivale. Si procede quindi allo scollamento del periostio della parete laterale del ramo mandibolare, dell'angolo (risparmiando il più possibile la zona dell'inserzione del muscolo massetere) e del segmento distale del corpo mandibolare individuando la spina di Spix (zona a rischio) al disotto della quale decorre il fascio vascolonervoso mandibolare. Lo scollamento dei tessuti sotto-mucosi e del muscolo buccinatorio faciliterà una chiusura a due strati della ferita chirurgica e l'incisione periostale lungo tutta l'incisione mucosa permetterà la scheletrizzazione della faccia superiore e laterale della mandibola. Lo scollamento va eseguito arrivando al bordo inferiore della mandibola e posteriormente alla branca montante (zona a rischio vascolare per la presenza della a. retroangolare e a. carotide esterna) procedendo poi sul versante interno per scheletrizzare il margine anteriore della branca montante disinserendo parte delle fibre tendinee del muscolo temporale onde facilitare l'uso dello scolatore da ramo (c.d. a coda di rondine), a questo punto si completa lo scollamento della parte mediale, individuando prima l'incisura sigmoidea e arretrando subito per non ledere il fascio vascolonervoso mandibolare. Posizionando il protettore da ramo al di sopra della spina di Spix, si procede quindi mediante una fresa lunga di

Lindemann eseguendo l'incisione della sola corticale interna, nella direzione del piano occlusale. Con una fresa a palla si spiana quindi il margine anteriore della branca montante per ridurre il decubito della mucosa in fase di guarigione e si procede quindi con l'esecuzione di piccoli fori sul margine anteriore della branca ascendente e della linea obliqua esterna a 2/3mm di distanza l'uno dall'altro come traccia iniziale della linea osteotomica che verrà completata quindi con sega reciprocante oppure con una fresa di Lindemann sottile. Si eseguono quindi le osteotomie del versante esterno della mandibola avendo cura di penetrare nella sola corticale anteriore e tenendo l'osteotomo in posizione laterale, senza approfondirsi troppo e verificando il raggiungimento del bordo postero-inferiore seguendo un decorso che permetta una buona osteotomia sagittale. Procedere all'osteotomia verticale perpendicolarmente al piano occlusale, attraverso la corticale esterna, solitamente tra primo e secondo molare, e assicurandosi che l'osteotomia continui attraverso il bordo mandibolare inferiore fino alla corticale linguale. Se si è programmato il solo arretramento mandibolare si esegue una seconda linea parallela e posteriore alla prima (corpo mandibolare), secondo l'entità prevista sui tracciati cefalometrici e sui modelli chirurgici. Se all'arretramento è prevista l'associazione di una rotazione oraria o antioraria della mandibola questa seconda linea osteotomica sarà convergente o divergente verso il basso.

Con uno scalpello di fine spessore si rimuoverà quindi il tassello di osso corticale previsto da tali movimenti. Dopo avere effettuato la stessa procedura nel lato controlaterale, si effettua la frattura della mandibola iniziando con uno scalpello molto stretto (10 mm) procedendo dall'avanti all'indietro lungo la traccia osteotomia. Ci si approfondisce quindi cambiando l'inclinazione e divaricando i due segmenti mandibolari facendo leva con uno scalpello. Questa manovra permette un approfondimento progressivo previo inserimento di scalpelli di misura adeguata nelle zone di resistenza ed ivi mantenuti fino al reperimento del nervo alveolare o della corticale del canale mandibolare. Dopo il reperimento del nervo si può effettuare un utilizzo più rapido degli scalpelli fino alla frattura del bordo inferiore della mandibola (è buona norma che l'assistente durante questa manovra esegua una contro-forza con pressione verso l'alto della mano che sostiene l'angolo mandibolare). Dopo aver rimosso l'inserzione mandibolare del muscolo pterigoideo interno per evitare possibili recidive, si passa ad eseguire la stessa procedura controlateralmente. Si mobilizza quindi la mandibola e si applica lo splint occlusale in resina preconfezionato secondo la posizione programmata, che viene mantenuto con blocco intermascellare provvisorio avendo cura di eliminare interferenze anche minime nella porzione condilare. Il segmento distale condilare viene posizionato nella fossa glenoide e si procede al fissaggio della mandibola nella nuova posizione tramite tre viti bicorticali per lato posizionate a L invertita oppure con una placca monocorticale. Il fissaggio può essere interamente transorale utilizzando un trapano ad angolo oppure un

mediante approccio transbuccale. La sutura delle incisioni viene eseguita preferibilmente in due piani.

ESPANSIONE DEL PALATO

Le metodiche per il trattamento del deficit del diametro trasverso del palato vantano una tradizione più che secolare. L'innovazione derivante da un approccio integrato chirurgico ortodontico ha permesso, a partire dagli anni '70, la risoluzione delle disgnazie nel paziente affetto da dismorfismi congeniti con insufficienza respiratoria delle alte vie aeree, nel giovane con sutura intermascellare insolitamente ossificata, nonché nel paziente adulto, per i quali l'applicazione della tecnica puramente ortodontica è particolarmente problematica se non addirittura impossibile. (Fig. 4a-b)

Il concetto di espansione del palato non è certo di recente acquisizione: le sue origini risalgono, infatti, a più di un secolo fa e precisamente al 1860, anno in cui Angell pubblicò il suo articolo su «*Trattamento delle irregolarità dei denti permanenti ovvero dell'adulto*», ove descrisse la tecnica ortodontica di disgiunzione del palato, atta a creare lo spazio sufficiente per una corretta eruzione dei canini superiori.

Negli anni seguenti, il suo ideatore non fu l'unico nel propugnare questo nuovo approccio riabilitativo: al contrario, crebbero a tal punto i suoi estimatori e sperimentatori, da attribuire al primo decennio del '900 l'appellativo di «*maxillary expansion years*».

PROBLEMI RESPIRATORI E MALOCCLUSIONE

L'entusiasmo peraltro non rimase prerogativa esclusiva dei cultori dell'odontoiatria, contagiando ben presto illustri otorinolaringoiatri dell'epoca, a causa dei benefici risvolti che l'approccio ortopedico al problema del deficit trasversale del mascellare manifestava sulla pervietà delle vie aeree nasali. Ci si rendeva conto, in sostanza, che il binomio ostruzione-nasale/malocclusione, tuttora al centro di accesi dibattiti e ricerche, veniva in tal modo a ricevere una risposta coerente ed unitaria ed i benefici respiratori moltiplicavano i positivi effetti dell'espansione del mascellare in pazienti spesso sofferenti sotto entrambi questi aspetti clinici.

Il rinologo Brown, a partire dal 1903 con il suo contributo «*The application of orthodontia principles to the prevention of nasal disease*», diventa un convinto sostenitore del metodo di Angell, per il suo effetto secondario di raddrizzamento del setto e, quindi, sulla funzione respiratoria nasale.

Pfaff, odontostomatologo e fisiologo, si occupò a lungo del flusso aereo attraverso le coane, sia a riposo che sotto sforzo, sottolineando, dalla sua particolare prospettiva, quanto veniva dicendo in

qualità di internista Anderson, nelle sue pubblicazioni circa le ripercussioni sistemiche e locali di una corretta respirazione nasale.

Mesnard (1929), nel suo articolo *Immediate separation of the maxillae as a treatment for nasal impermeability*, descrive, con l'ausilio radiografico, la dinamica dell'apertura e ossificazione della sutura intermascellare e gli effetti dell'espansione sulla morfologia delle coane e del setto nasale.

Ancora, in un suo articolo del 1960, Korkhaus affermava: «In molti casi, una corretta respirazione nasale può essere ottenuta solo attraverso un'importante espansione del mascellare e del palato. E oltremodo chiaro che un tale guadagno di spazio... favorisce la sostituzione della respirazione orale con quella nasale fisiologica».

Sarebbe lungo elencare i numerosi altri contributi comparsi dall'inizio del secolo, tra i quali ci limitiamo a citare quelli dello stesso Black. Quanto ci preme rimarcare, in definitiva, è lo stretto nesso patogenetico e quindi terapeutico, messo opportunamente in luce da ciascuno di essi, tra la patologia ostruttiva delle vie aeree nasali e la alterazione occlusale a livello del mascellare.

SUTURA INTERMASCELLARE E "LATERAL DETERRENT"

A causa delle notevoli implicazioni pratiche, non possiamo tralasciare i lavori scientifici di studiosi come West, Isaacson, Krebs e Haas, incentrati sull'anatomia dello splancnocranio, considerata la chiave per la comprensione della meccanica dell'espansione palatale e delle resistenze che le strutture del mascellare oppongono.

Mentre in origine s'imputavano alla sutura mediopalatina ed al suo grado di ossificazione gli unici motivi della resistenza al processo di espansione, a partire dai primi anni '60, Isaacson et al. posero l'accento su altre strutture dello splancnocranio, ritenendo in particolare il tripode zigomatico con le relative suture zigomatico-temporale, frontale, mascellare, insieme alla sutura fronto-mascellare, i principali responsabili delle recidive parziali al termine di un trattamento tradizionale puramente ortodontico; al riguardo, è peraltro ben noto l'imperativo di "ipercorreggere", anche del 50% secondo alcuni autori, pena il fallimento del proposito riabilitativo; ciò risulta ben comprensibile se paragoniamo l'azione delle suddette strutture ad un'ideale morsa, con fulcro nell'articolazione fronto-mascellare e le branche coincidenti con i pilastri zigomatici (il «*lateral deterrent*» di Messer).

L'AUSILIO CHIRURGICO

L'importanza di questa nuova percezione delle zone di resistenza all'espansione si riflette nello approccio correttivo, totalmente nuovo, proposto da H. Kole nel 1959, il quale prevedeva un tempo chirurgico, con osteotomie selettive dentoalveolari atte a neutralizzare l'influenza di tali strutture, ed un tempo propriamente ortodon-

tico, in grado di ottenere il massimo risultato in breve periodo e senza l'applicazione di grandi forze.

Tale nuovo indirizzo riabilitativo era destinato a conoscere un notevole sviluppo negli anni successivi, grazie al contributo di numerosi cultori del settore, i quali, proponendo le loro interpretazioni e varianti al procedimento ora descritto, contribuirono a scrivere un importante capitolo in una nuova specialità della quale i concetti di ortodonzia chirurgica e chirurgia ortodontica esprimono l'essenza interdisciplinare.

La specificità di un tale approccio integrato viene delineandosi sempre meglio nel corso degli anni '70, che vedono alla sperimentazione sull'animale affiancarsi gradualmente all'applicazione sull'uomo, in particolare nei casi in cui la sutura mediopalatina definitivamente ossificata avrebbe vanificato o, quanto meno, reso assai arduo un approccio tradizionale puramente ortodontico.

UN APPROCCIO STANDARDIZZATO

All'inizio degli anni '80, Timms, basandosi in gran parte sugli studi condotti da Persson e Thilander circa la correlazione *età-grado di ossificazione della sutura mediopalatina*, tentò di standardizzare l'approccio operativo nei confronti delle diverse categorie di pazienti, in modo tale da ottenere il massimo grado di espansione con il minimo danno chirurgico; in particolare, egli individuò tre stadi:

- *stadio 1*: pazienti al di sopra dei 25 anni di età oppure più giovani, per i quali una procedura di "Rapid Palatal Expansion" (RPE) non chirurgica si è rivelata insufficiente: in questo caso si ricorre all'osteotomia palatina;
- *stadio 2*: pazienti con età superiore a 30 anni; per essi è richiesta una osteotomia palatina + mascellare laterale;
- *stadio 3*: pazienti di età superiore ai 40 anni; in tal caso, oltre alla procedura tipica dello stadio 2 si dovrebbe associare un'osteotomia anteriore.

Prescindendo, per ora, da valutazioni in merito alla validità di tali criteri, riconosciamo nell'intento di Timms il proposito, pienamente condivisibile, di sottoporre le numerose opzioni chirurgiche, sviluppatesi in quegli anni, ad una disciplina unitaria, basata su verificabili presupposti di carattere anatomico.

Ciò rendeva possibile un iter diagnostico ed operativo riproducibile e confrontabile, in un ambito nel quale, fino a quel momento, aveva regnato una sorta di spirito della frontiera; inoltre, la flessibilità dello schema proposto rispondeva al sano principio di non ritenere un'unica condotta terapeutica come valida per tutti, ma al contrario, riservava l'approccio chirurgico più aggressivo esclusivamente ai casi senza ragionevole alternativa, limitandosi, assai saggiamente, a proporre la classica disgiunzione chirurgica del palato per i casi più semplici. Ma non tutti colsero appieno la puntualità di tali considerazioni. Erano infatti gli anni in cui la procedura di sem-

plice disgiunzione intermascellare, contemplata da Timms in alcune circostanze, stava perdendo inesorabilmente terreno, a favore della procedura di osteotomia laterale del mascellare, ritenuta assai più efficace in base alle teorie del *lateral deterrent* che abbiamo precedentemente esposto.

Alcuni esempi di tale tendenza li ritroviamo, ad una decina di anni di distanza, in una comunicazione del 1982 tenuta all'incontro Annuale della Società Americana di Chirurgia Plastica da J. A. Lehman, A. Haas e D. G. Haas, ed in recenti pubblicazioni di R. A. Bays e J. M. Greco.

Lehman et al. descrissero una procedura consistente in un'incisione mucoperiostale semicircolare da 1.7 a 2.7 tesa ad evidenziare l'apertura piriforme e le pareti laterali del mascellare.

Tramite tale accesso si esegue un'osteotomia orizzontale dai pilastri zigomatici fino alla porzione anteriore della parete laterale del naso; in pazienti con sutura mediopalatina particolarmente ossificata è possibile, infine, procedere ad una sua apertura sagittale o parasagittale. Al termine, l'apparecchio per RPE, cementato precedentemente all'intervento, può essere attivato e, nei giorni successivi, si procede ad ulteriori attivazioni di 1/4 di giro due volte al giorno, fino ad ottenere la massima espansione desiderata in due o tre settimane; infine, l'apparecchio verrà mantenuto per altri 3-4 mesi in attesa dell'ossificazione.

Così pure Bays e Greco hanno sostenuto un approccio simile, sottolineandone il vantaggio dell'esecuzione in semplice regime ambulatoriale, grazie al fatto che la corticotomia laterale non si spinge mai sino ai processi pterigoidei, lasciando intatta la zona pericolosa costituita dalla giunzione pterigo-mascellare.

A. S. Glassmann, già nel 1984, portando alle estreme conseguenze tale linea di pensiero, aveva caldeggiato questa impostazione ritenendo perfino inutile la disgiunzione chirurgica della sutura mediana del palato una volta eseguita la corticotomia laterale del mascellare.

In realtà, se erano leciti i dubbi espressi nei confronti dell'intervento di semplice disgiunzione chirurgica della sutura mediopalatina, altrettanto ingiustificata pare l'alternativa che contempla in ogni caso l'osteotomia laterale del mascellare; entrambi gli approcci non colgono appieno il reale motivo delle recidive a distanza e quindi risultano il primo insufficiente, troppo indaginoso se commisurato ai risultati, il secondo. Inoltre, nessuna di queste tecniche prende in considerazione l'ipotesi del setto nasale quale possibile fonte di recidive nei casi in cui si abbia un cospicuo aumento delle resistenze respiratorie nasali, tale da costringere alla respirazione orale.

DISGIUNZIONE CHIRURGICA DEL PALATO CON DISTACCO DEL SETTO NASALE

Gli studi di Isaacson negli anni '60 circa le strutture dello splancnocranio che maggiormente si oppongono all'espansione del palato,

avevano avuto, come effetto indiretto, il progressivo inquadramento della sutura intermascellare nel ruolo di area di resistenza secondaria: l'attenzione dei chirurghi si sarebbe sempre più accentrata sul *lateral deterrent* e sul modo più efficace di neutralizzarlo; le varie tecniche di osteotomia laterale del mascellare, alcune delle quali riportate per sommi capi, ne sono testimonianza.

Tradizionalmente, nel soggetto di età inferiore ai 16-18 anni, l'apertura della sutura palatina longitudinale viene, in genere, ottenuta per mezzo dell'espansore di Minnie, dell'apparecchio di Haas, di un Quad-Helix o, presidio più usato, della vite di Burstone, senza ricorrere ad alcun intervento chirurgico; in tali casi si può procedere alla espansione rapida che richiede mediamente un'attivazione di 0,5-1 mm al giorno per un periodo variabile da una a tre settimane, per ottenere 1 cm o più di incremento con l'applicazione di una forza di 4,5-9 Kg, o all'espansione lenta con applicazione di forze di 0,9-1,8 Kg a seconda dell'età scheletrica con attivazione media di 1 mm la settimana per almeno 2 mesi e mezzo con risultato analogo al primo. Tenendo presente che, rispetto all'espansione richiesta al termine del trattamento ortodontico, è necessario calcolare un 30-40% di espansione in eccesso, a causa di una quota inevitabile di recidiva. (Proffitt) Al termine dell'espansione, si richiede un periodo di ritenzione fissa di 4-6 mesi, la quale, se è stata stimata correttamente la quota di sovraespansione, garantirà, nell'arco dei successivi cinque anni, una perdita contenuta entro il 10-20% di quanto abbiamo faticosamente ottenuto per i trattamenti ortodontico-chirurgici la recidiva può variare da 5 al 25 % Koudstaal.

La recidiva anche nei pazienti ortodontico-chirurgici sembrerebbe legata al setto nasale. Il setto nasale è costituito da una parte ossea e da una parte cartilaginea; la parte ossea è formata dalla lamina perpendicolare dell'etmoide (in alto e posteriormente) e dal vomere (in basso). La parte cartilaginea, che si unisce ai margini liberi delle lamine ossee suddette, completa il setto in avanti ed è costituita da una lamina che, dalla forma, prende il nome di cartilagine quadrangolare. Quest'ultima viene dunque a completare il tramezzo delle fosse nasali, articolandosi, tramite il suo margine postero-superiore, con la lamina perpendicolare dell'etmoide e, tramite quello postero-inferiore, con la doccia ossea presente sul margine anteriore del vomere.

La cresta nasale è una salienza mediana ben visibile sulla faccia superiore del palato osseo, costituito come noto, dall'incontro dei processi trasversali del mascellare, anteriormente, e dei processi trasversali delle ossa palatina, posteriormente.

Essa contrae intimi rapporti con il vomere, il cui margine inferiore presenta due ali disposte a cavaliere sulla cresta nasale.

Appare dunque chiaro il ruolo che il setto nasale cartilagineo può giocare nella naturale tendenza alla recidiva. Infatti, se non si provvede a staccarlo dal vomere, esso, entrando in tensione all'atto della disgiunzione delle emimascelle, opererà una trazione continua diretta verso la sua posizione di riposo ossia verso il centro della

fossa nasale, contribuendo in misura sostanziale ad una contrazione recidiva del mascellare.

Appare sufficiente una disinserzione della porzione cartilaginea del setto per eliminare gran parte della tendenza alla recidiva.

TECNICA CHIRURGICA

La tecnica chirurgica prevede schematicamente 4 tempi principali: 1) accesso; 2) osteotomia settale; 3) osteotomia transpalatale; 4) contenzione.

- 1) L'infiltrazione con anestetico locale e vasocostrittore del fornice vestibolare, del pavimento delle fosse nasali ed il tamponamento delle stesse mediante garza orlata con blando vasocostrittore, può consentire una emostasi migliore e pertanto una maggiore luce chirurgica. Eventuali importanti deviazioni settali devono essere corrette preliminarmente con tecniche di settoplastica adeguate per età (rimodellamento ed eventuale riposizionamento). L'accesso alla regione è consentito da un'incisione interessante il setto membranoso sino al piano di Cottle (premaxilla) e dalla creazione di tunnel sottoperiosteali interessanti il pavimento delle fosse nasali. Tali tunnel sono analoghi a quelli previsti da Cottle per la rimozione di speroni ossei settali.
- 2) Dopo tale tempo chirurgico viene eseguita la prima osteotomia che disgiunge il piede del setto in toto (vomere) dalla cresta palatina. Dopo questa fase il campo operatorio è pronto per la disgiunzione vera e propria.
- 3) L'osteotomo viene posizionato in corrispondenza della spina nasale anteriore (eventualmente dopo aver tracciato una ipotetica linea osteotomia con fresa di Lindemann). L'osteotomia viene eseguita lentamente con il martello e scalpelli, controllando e proteggendo la mucosa sul versante palatino. La disgiunzione interessa tutto il palato osseo. Dopo la disgiunzione intraoperatoria segue la riposizione settale sulla linea mediana. Fig. 5.
- 4) Contenzione mediante tamponamento nasale che viene mantenuto per 48 ore.

Dopo la mobilizzazione dei due mascellari si passa all'attivazione dell'espansore, cementato preoperatoriamente, nelle misure necessarie alla correzione del deficit (esistono anche distrattori palatini ad ancoraggio osseo, che a differenza di quelli ad ancoraggio dentale, vengono posizionati direttamente nel tempo chirurgico).

Controllando il paziente ogni 3-4 giorni è possibile continuare l'espansione nei giorni successivi fino al risultato desiderato. La stabilità dell'espansione finale viene garantita bloccando la vite con della resina o con filo metallico o con apposite viti di bloccaggio per quattro mesi.

L'incremento dell'espansione dopo l'intervento viene valutata eseguendo le misurazioni del diametro trasverso del palato, che prendono in considerazione la distanza tra le cuspidi mesiovesti-

bolari dei sestri superiori, e la distanza tra il punto medio dei solchi della superficie vestibolare dei primi molari mandibolari, espresso in discrepanza superiore a 4 mm. Le stesse vengono ripetute dopo 6 mesi dal completamento del trattamento ortodontico compresa la contenzione.

Bibliografia

01. Anderson WS. Local and systemic conditions due to nasal obstruction. *JAMA* 1909;52:957-60
02. Angell EH. Treatment of irregularities of permanent or adult teeth. *Dental Cosmos* 1860;1:540-4
03. Arnett GW, Bergman RT, Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part I. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1993; 103: 299-312
04. Arnett GW., Bergman RT., Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part I. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1993;103: 395-411
05. Arnett GW, MC Laughlin RP, Pianificazione estetica e programmazione ortodontica in chirurgia ortognatica. Masson Ed., Milano.2004
06. Arnett GW, Jelic JS, Kim J, Cummings DR. et. Al., Soft tissue cephalometric analysis: Diagnosis and treatment planning of dentofacial deformity. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1999; 116: 239-53
07. Arnett GW, MacDonald Worley C. The treatment motivation survey: defining patient motivation for treatment. *Am J Orthod and Dentofac Orthoped* 1999, 115: 233-238
08. Arnett GW, Bergman RT. Facial key sto orthodontic diagnosis and treatment planning – part II. *Am J Orthod and Dentofac Orthoped* 1993, 103: 393-411
09. Arnett GW, Jelic JS, Kim J et al. Soft tissue cephalometric analysis: diagnosis and treatment planning of dentofacial deformity. *Am J Orthod and Dentofac Orthoped* 1999; 116: 239-253
10. Bays RA, Greco GM. Surgically assisted rapid palatal expansion: an outpatient technique with long term stability. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:110-3
11. Bays RA, Greco GM, Hale RG. Stability of surgically assisted rapid palatal expansion: a long term study. *J Dent Res* 1990;69:296
12. Biork A. Timing of interceptive orthodontic measures based on maturation. *Trans Europ Orthod* 1972;48:61-74
13. Black GV. Expansion of dental arch. *Dent Rev* 1893;7:218-24
14. Brown GVI. The application of orthodontia principles to the prevention of the nasal disease. *Dent. Cosmos* 1903;45:765-75
15. Brown GVI. The surgical and therapeutic aspects of maxillary readjustment with special references to nasal stenosis, hare lip, cleft palate and speec. *Dent Cosmos* 1909;51:717
16. Capozzi L., Koele H., Rossi G., Perko M., Miclavez Bassigny F. *Manuale di Oropedia dento facciale*. MASSON, (Ed.Ital.) Milano 1984
17. Ellis E III, Carlson DS. Stability two years after mandibular advancement with and without suprahyoid myotomy: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 451-9
18. Enlow DH. *The Human face*. New York:Hoerb Medical Division, Harper and Row. Pub. Inc.1968
19. Enlow DH, *Crescita Cranio Facciale*, Manuale Atlante, Editrice CIDES Odonto, 2003
20. Epker BN. Vascular considerations in orthognatic surgery. *Oral Surg* 1984; 57: 467
21. Epker BN, Wolford LM. Deformità dento-facciali. *Correzione chirurgico-ortodontica*. Milano, Scienza e Tecnica dentistica. Edizioni internazionali, 1982
22. Epker BN. Dentofacial deformities. In: *Integrated orthodontic and surgical correction*. St Louis (MO): C.V. Mosby, 1986
23. Gillies HG, Harrison SH. Operative correction by osteotomy of recessed malar maxillary compound in a case of oxycephaly. *Br J Plast Surg* 1951; 3: 123-7
24. Haas AJ. Rapid Expansion of maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid-palatal suture. *Angle Orthodont* 1961;31:73-90
25. Haas AJ. Cross reactions to the widening of maxillary dental arch of the pig by splitting the hard palate. *Am J Orthod* 1959;45:868
26. Hullihen SP. Case of elongation of the under jaw and distortion of the face and neck, caused by a burn, successfully treated. *Am J Dent Sci* 1849; 9: 157
27. Iannetti G. *Chirurgia maxillofacciale*. CISU Ed. Universitarie, 12
28. Isaacson J, Zimring GF. Forces produced during rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 1965;35:178-86
29. Kole H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg* 1959; 12: 277. 99
30. Korkhaus G. Present orthodontic thought in Germany. *Am J Orthod* 1960;46:187-206
31. Le Fort R. Fractures de la machoire superieure. *Rev Chir* 1901; 4: 360
32. Lanigan DT, West RA. Management of postoperative hemorrhage following the Le Fort I maxillary osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:267
33. Lehman Ja, Haas Aj, Haas DG. Surgical Orthodontic correction of transverse maxillary deficiency: a simplified approach. *J Plast Reconstr Surg* 1984;73:62
34. Lehman JA, Haas AJ. Surgical-orthodontic correction of transverse maxillary deficiency. *Clin Plast Surg* 1989;16:749
35. Luhr HG. The significance of condylar position using rigid fixation in orthognatic surgery. *Clin Plast Surg* 1989; 16: 147-153

36. Mc Namara JA Jr. Control mechanism in Craniofacial Growth, monogr. n°3, Craniofacial Growth series. Ann Arbor, MI:Univ. of Michigan Press 1975
37. Mehra P, Castro V, Freitas RZ et al. Complications of the mandibular sagittal split ramus osteotomy associated with the presence or absence of third molars. J Oral Maxillofac Surg 2001; 59: 854-9
38. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. A histological microradiographical study. Am J Orthod Jul 1996;68:42-54
39. Mesnard L. Immediate separation of the maxilla as treatment for nasal impermeability. Dent Record 1929;49:371-2
40. Mortellaro C; Garagiola U; Lucchina A Greco; Grivetto F; Milone G; Pappalardo S; Palmeri A; Scorsone D; Sammartino G The use of silicon elastomer in maxillofacial rehabilitation as a substitute for or in conjunction with resins. The Journal of craniofacial surgery 2006;17(1):152-62
41. Mortellaro C, Pavese M, Corrente G, Abundo R. Periodontal Evaluation in Patients Undergoing Maxillary Expansion The Journal Of Craniofacial Surgery Vol.11 num.5 September 2000, 491-494
42. Mortellaro C et Al Rapid Expansion of the Palate With a New Surgical Technique Journal of Craniofacial Surgery: May 2010 - Volume 21 - Issue 3 - pp 892-899
43. Moss ML. Vertical growth of the Human face: Am J Orthod 1864;50:728-50
44. Boyers RE, Manuale di Ortodonzia, Editrice STDEI quarta ed. 1991
45. Obwegeser H. Eingriffe an Oberkiefer zur Korrektur des Progenem. Vol 75. Zahnheilk, 1965, 356
46. Olson RE, Laskin DM. Expectation of patients from orthognatic surgery. J Oral Surg 1980; 38: 283-5
47. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. Am J Orthod 1977;72:42
48. Peterson's. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, second edition. BC Decker Inc Hamilton, London, 2004
49. Pfaff W. Stenosis of the nasal cavity caused by contraction of the palate arch and abnormal position of the teeth: treatment by expansion of the maxilla. Dent Cosmos 1905;47:570-3
50. Profitt WR. Ortodonzia Moderna. III Ed. Milano: Masson 2008
51. Schuchardt K. Experiences with the surgical treatment of deformities of the jaws: prognathia, micrognathia and open bite. In: Wallace AG, editor. Second Congress of International Society of Plastic Surgeons. Vol 73, London: E & S Livingstone; 1959
52. Steinhauser E W Variations of Le Fort II osteotomies for correction of midfacial deformities, Journal of Maxillofacial Surgery, Vol. 8 / 258:265
53. Tessier P. Osteotomie totale de la face; syndrome de Crouzon, syndrome d'Apert, oxycephalie, scaphocephalie, thuricephalie, Ann Chir Plast, 1967; 122:273
54. Timms DJ. The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to mid palatal synostosis. Br J Oral Surg 1981;19:180
55. Van Sickels JE, Hatch JP, Dolce C et al. Effects of age, amount of advancement, and genioplasty on neurosensory disturbance after a bilateral sagittal split osteotomy. J Oral Maxillofac Surg 2002; 60: 1012-9.

ICONOGRAFIA

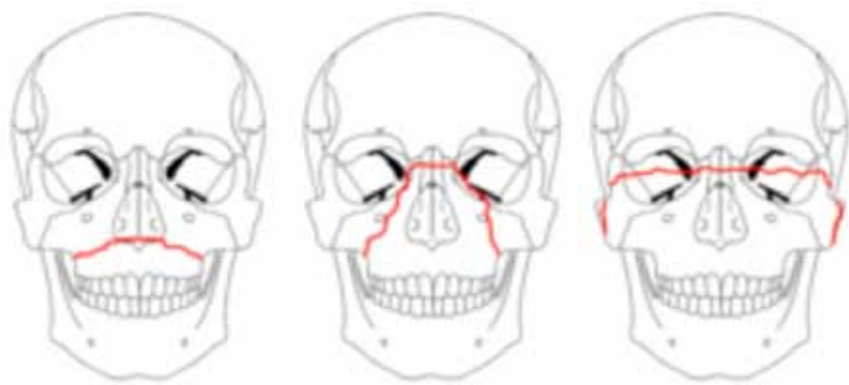


Fig. 1: Vari tipi di osteotomia:

SX: Fig. 1a linea di osteotomia - Le Fort 1

CENTRO: Fig. 1b linea di osteotomia - Le Fort 2

DX: Fig. 1c linea di osteotomia - Le Fort 3

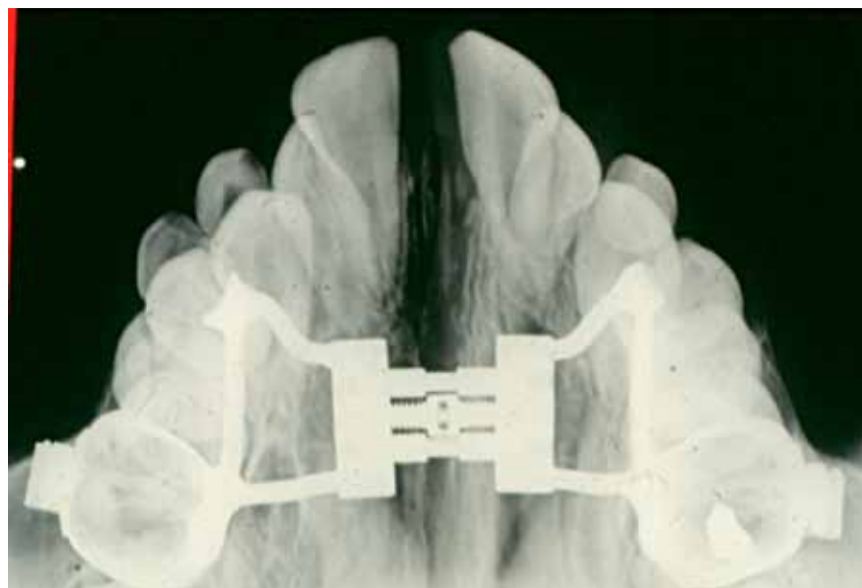


Fig. 4a: Visione radiografica del distacco della sutura palatale mediana

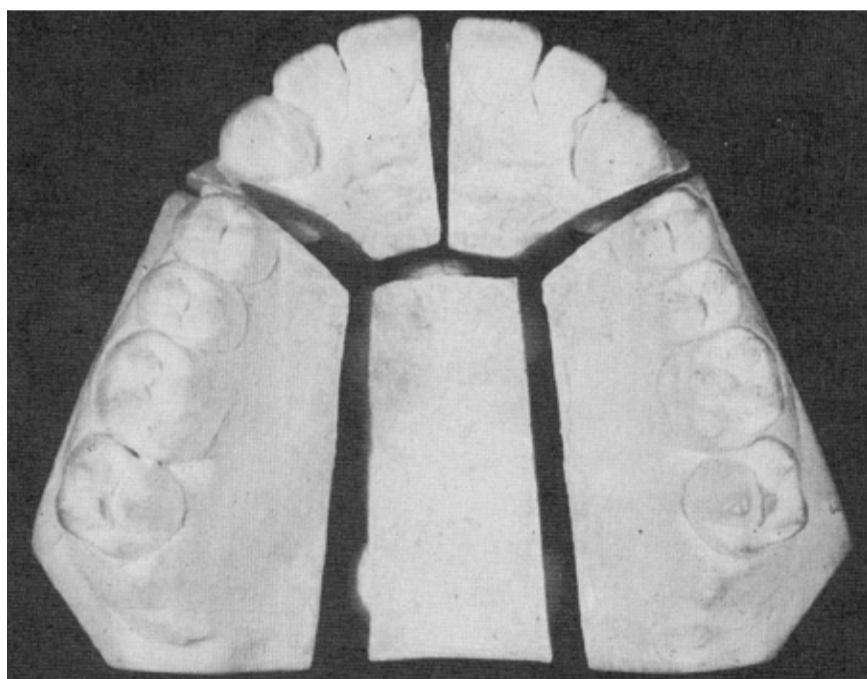


Fig. 2: Simulazione su modello in gesso di segmentazione del mascellare



Fig. 4b: Incremento del diametro trasverso a livello incisale

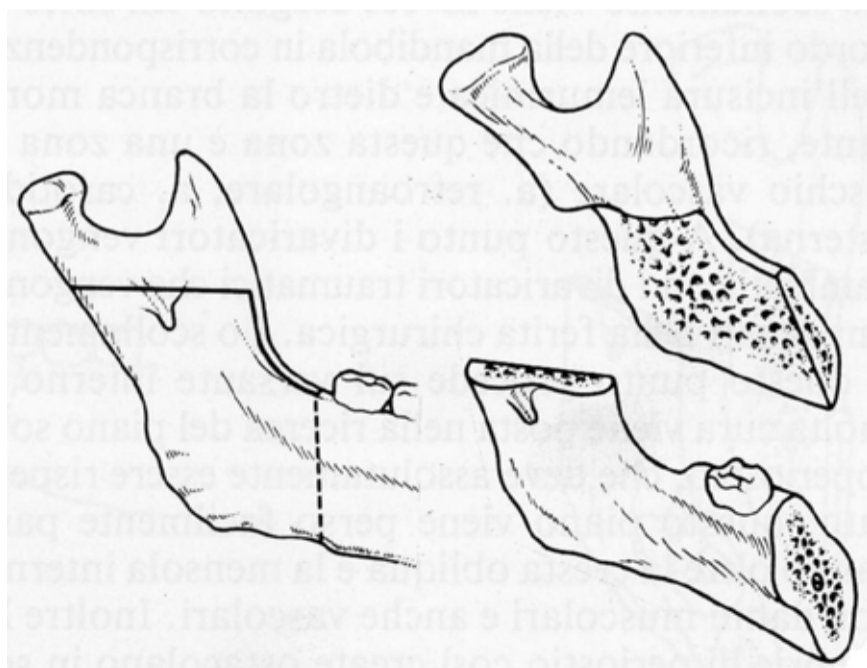


Fig. 3: Osteotomia sagittale secondo Obwegeser Dal Pont. L'intervento produce due ampie superfici di scorrimento che permettono di portare in avanti o in dietro il corpo mandibolare oppure di ruotarlo in senso orario o antiorario.



Fig. 5: Distacco del setto nasale

LE SCHISI OROFACCIALI SCHISI LABIALI E PALATINE Inquadramento, classificazione, diagnosi, linee guida assistenziali.

Aldo Meozzi, Enrico Tarantino

INQUADRAMENTO

Le labiopalatoschisi (LPS) e le schisi palatine (PS) si presentano più comunemente come difetti isolati; più di rado si associano ad altre anomalie congenite in numerose sindromi genetiche (LPS sindromiche).

Dalle forme di lieve entità (intaccature del vermiglio con o senza deformità della narice, schisi palatine submucose, ugola bifida) si passa a forme di varia estensione, fino ai più gravi difetti che interessano il labbro superiore, il palato duro primitivo (preincisivo), il palato duro secondario (postincisivo) ed il palato molle (forma completa, monolaterale o bilaterale). L'interessamento bilaterale e completo è caratteristico di alcune sindromi genetiche (sindrome di Robert, sindrome EEC).¹

ETIOPATOGENESI

Vari dati suggeriscono l'intervento di fattori genetici nel determinismo delle labiopalatoschisi (LPS). Gli studi sui gemelli dimostrano una diversa concordanza fra i gemelli monozigoti e dizigoti nelle labiopalatoschisi (MZ 40%, DZ 4,2%) e nelle palatoschisi (MZ 35%, DZ 7,8%); è evidente in entrambe le forme di schisi una concordanza maggiore per i gemelli monozigoti.

La storia familiare risulta positiva per LPS nel 30% dei casi e per PS nel 50% dei casi; il rischio di LPS e di PS è maggiore se i genitori sono anziani.

Gli studi epidemiologici dimostrano che la prevalenza varia nettamente nelle varie popolazioni prese in esame:

Labio-palatoschisi (LPS):

- 1:1000 nella popolazione caucasica (Fraser 1970)
- 3,6:1000 nei nativi americani
- 2,1:1000 nelle popolazioni giapponesi
- 1,4:1000 nelle popolazioni cinesi
- 0,3:1000 negli africani e nei maori (Aylsworth e coll. 1985)

Il rischio risulta pertanto decrescente per le popolazioni orientali

(giapponesi e cinesi), caucasiche, nere e maori. La labiopalatoschisi predilige il sesso maschile.

Palatoschisi (PS):

- 0,4:1000 per le popolazioni bianche e nere (Altemus e Ferguson, 1965)
- 1,9:1000 nelle popolazioni maori della Nuova Zelanda

Questa forma di schisi mostra una preferenza per il sesso femminile, soprattutto allorché la schisi interessa la parte anteriore del palato (palato primitivo). In letteratura sono stati descritti ceppi familiari in cui la trasmissione di questa forma è legata al cromosoma X (X linked); il gene è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq 13-21).

Gli studi epidemiologici evidenziano tuttavia anche una importante componente ambientale nella genesi delle schisi labio-palatine. Ad esempio per la forma LPS è descritta una elevata incidenza nelle popolazioni a basso livello socioeconomico, mentre appare più bassa in popolazioni geneticamente correlate ma con più elevato livello socioeconomico (neri nordamericani rispetto ai neri africani): il che suggerisce l'intervento di fattori nutrizionali e la possibilità di interventi preventivi volti ad ottenere una migliore alimentazione, un più corretto apporto vitaminico ed un miglior controllo degli altri fattori ritenuti favorevoli alla malformazione (alcol, fumo, droghe).

Le LPS si associano ad altre anomalie in circa il 30% dei casi; nel 50% dei casi le PS.

Risultano descritte più di 350 sindromi genetiche (geniche e cromosomiche) associate a LPS. È interessante rilevare che il 20% dei bambini affetti da queste sindromi nasce pretermine.

Sono in corso studi che tentano di meglio chiarire il meccanismo etiopatogenetico delle varie forme di labiopalatoschisi e delle interazioni geni-ambiente nel determinismo delle labiopalatoschisi, tenendo conto dei vari possibili meccanismi coinvolti nella trasmissione ereditaria.²

Il meccanismo può essere:

- *multifattoriale*: allorché vi sia la concorrenza di più fattori genetici additivi, conferenti una suscettibilità che, insieme a fattori ambientali, permettono il superamento della soglia di comparsa del difetto;
- “*major genes*”: quando si verifica la concorrenza di più geni di cui, tuttavia, solo uno od alcuni hanno un maggior peso nel conferire la suscettibilità;
- *mendeliano*: è in causa nelle sindromi con LPS dovute a un difetto di un singolo gene.

Un importante filone di ricerca è lo studio della interazione tra varianti di geni candidati (TGFA, TGFB3, MSX1, BCL3, RARA, MTHFR,

¹ Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting syndrome.

² Vedi anche i Capitoli di Calzolari S, Rubini M e di Migliore L, Coppedè F nella prima parte del testo (Parte Generale).

CBS) ed alcuni fattori ambientali: fumo di sigaretta, alcol, fattori nutrizionali (vitamine, acido folico), farmaci antiepilettici e statine. Alcuni recenti ricerche evidenzerebbero una interazione tra TGFA e fumo di sigaretta e fra MTHFR / CBS e fattori nutrizionali nell'insorgenza di LPS. Anche se occorre prudenza nell'accettare affrettatamente conclusioni non da tutti condivise (altri studi non confermerebbero tali deduzioni) è tuttavia raccomandabile l'astensione dal fumo di sigaretta e l'assunzione di acido folico per tutte le donne in età fertile, per la prevenzione della LPS. Tali ultime raccomandazioni hanno già dimostrato la loro efficacia per la prevenzione dei difetti del tubo neurale.

GRADO DI PARENTELA CON IL PAZIENTE	RISCHIO DI RICORRENZA
Gemelli monozigoti	40%
Fratelli	3-5%
Figli	3-5%
Nipoti	1%
Cugini di 1° grado	<0,5%

Tab.1 - Rischio di ricorrenza per LS con o senza PS (LS/PS)

CLASSIFICAZIONI DELLE SCHISI ORO-FACCIALI

Una prima distinzione da fare è fra le schisi del labbro e/o del palato (LPS) e le malformazioni oro-maxillo-facciali o schisi cranio facciali rare. Le classificazioni storiche sono basate su criteri morfologici ed embriologici (palato primario e secondario). Le vecchie classificazioni di Davis e Ritchie (1922), di Veau (1931), di Kernan e Stark (1971) sono basate su tali criteri. La *classificazione di Kernan e Stark* si avvale di una mappa grafica (striped Y) che consente una utile classificazione grafica computerizzata dell'anomalia.

La *classificazione di Harkins* e collaboratori (1962) prevede i seguenti gruppi:

- schisi del palato primitivo
- schisi del palato secondario
- schisi del processo mandibolare
- schisi naso-oculare
- schisi oro-oculare
- schisi oro-auricolare

Molto più sintetica *la classificazione di Spina* (1974):

- schisi anteriori al forame incisivo
- schisi attraverso il forame incisivo
- schisi posteriori al forame incisivo
- schisi facciali rare

Per le schisi complesse orbito-facciali che si osservano nelle malformazioni oro-maxillo-facciali rare sono state proposte varie classificazioni. La classificazione di tali forme risulta difficoltosa per

la loro rarità, per la descrizione e documentazione spesso incompleta ed imperfetta dei casi affidati alla letteratura, per la stessa terminologia eterogenea utilizzata dai vari Autori, per la mancanza di casistiche numericamente consistenti seguite e documentate nel tempo dallo stesso autore o dallo stesso gruppo che ha effettuato la prima osservazione. Il risultato è che la larga varietà delle schisi facciali, spesso fra loro combinate in vario modo, rappresenta per l'osservatore ed il chirurgo un ostacolo per correttamente orientarsi sia in senso diagnostico sia in senso terapeutico.

La sopra citata *classificazione di Harkins* e coll., adottata dalla *American Association of Cleft Palate Rehabilitation (AACPR)* comprende sostanzialmente quattro gruppi maggiori:

- schisi dei processi mandibolari
- schisi naso-oculari (dall'ala del naso al canto mediale)
- schisi oro-oculari (suddiviso in due forme: a) dalla cavità orale al canto mediale; b) dalla cavità orale al canto laterale dell'occhio, con eventuale estensione temporale)
- schisi oro-auricolari (dall'angolo della cavità orale all'orecchio).

Tale classificazione trascura le forme mediofacciali, l'eventuale compromissione della struttura scheletrica facciale oltreché altri tipi di dismorfosi quali ad esempio quelle che appaiono in alcune sindromi tipiche facciali (sindrome di Treacher-Collins).

Karfick suggerisce una classificazione molto dettagliata basata su criteri morfologici ed embriologici comprendente cinque gruppi maggiori³, così come a quella di Van der Meulen e coll. (1983) anch'essa basata su criteri embriologici. A tali classificazioni rimandiamo per ulteriori dettagli.

Classificazione delle schisi facciali mediane

Si distinguono sostanzialmente due gruppi principali:

- a) forme caratterizzate da deficit tessutale
- b) forme con tessuto normale od in eccesso

Appartengono al primo gruppo le anomalie caratterizzate da arresto dei processi di divisione del prosencefalo (arinencefalia) nelle quali la correlazione in senso malformativo tra encefalo e strutture facciali è molto stretta, nel senso che di rado ad anomalie facciali di questo tipo non corrispondono anomalie, per lo più gravi, dell'encefalo ("disgenesia mediana cerebrofaciale" di Brucker, Hoyt, Trusler, 1963).

Le forme del secondo gruppo mostrano relazioni meno strette tra dismorfosi facciali ed encefaliche. Si va dalle forme lievi caratterizzate da una intaccatura mediana del labbro, attraverso tutti i gradi intermedi, fino alla grave forma denominata da De Myer *median cleft face sindrome* (1967) e da Sodano (1970) *frontonasal dysplasia*. I sintomi principali riscontrabili sono:

- ipertelorismo orbitario

³ Vedi Mc Carty Plastic Surgery vol V pag. 2933.

- attaccatura del capillizio alla fronte a forma di V
- cranio bifido occulto
- fessura mediana del labbro superiore
- schisi mediana della pre-maxilla
- schisi mediana del palato
- telecanto

L'entità dell'ipertelorismo orbitario può indicare l'entità del deficit mentale, così come la presenza o meno di altre anomalie associate.

La classificazione di Tessier del 1973, in seguito modificata (Tessier e Kawamoto, 1976) ha il pregio di essere basata su una estesa casistica personale, omogenea perché studiata e trattata personalmente, caratterizzata da una terminologia uniforme, per essere l'osservazione clinica integrata dai reperti scheletrici sottostanti e soprattutto orientata oltretutto sui reperti anatomici, in vista del trattamento chirurgico. (Fig. 4 e 5)

Le schisi vengono denominate con i numeri da 0 a 14. Tralasciamo la descrizione sistematica e dettagliata delle schisi facciali secondo Tessier, rimandando ai testi specialistici per l'approfondimento degli aspetti caratteristici di ciascuna di esse. È solo da ricordare che tale classificazione aiuta il clinico ad evitare omissioni nel rilevare lesioni cutanee ed ossee ritenute caratteristiche per ciascun tipo di schisi; queste dovranno invece essere accuratamente ricercate, sulla base delle caratteristiche descritte, per ciascuna di esse. Le descrizioni basate sulle malformazioni scheletriche sono più affidabili poiché i punti di riferimento ossei sono più costanti. Le schisi laterali al forame infraorbitario tendono ad avere maggiori compromissioni dello scheletro rispetto a quelle che decorrono medialmente ad esso. Le schisi possono essere mono- o bilaterali in variabile combinazioni. La classificazione di Tessier era molto seguita in passato per gli utili risvolti in senso diagnostico e sotto il profilo del tipo di intervento chirurgico da adottare. Oggi la classificazione di Tessier, così come le altre, hanno perduto un poco del loro valore dacché la TAC tridimensionale del cranio si è rivelata uno strumento indispensabile per la diagnosi anatomica accurata di ogni caso clinico ed guida preziosa per il trattamento.

Riportiamo di seguito, sinteticamente, le classificazioni di due grandi esperti:

Schisi labiale con o senza schisi palatina
Labioschisi unilaterale
Labioschisi e palatoschisi
Labioschisi bilaterale
Labiopalatoschisi bilaterale
Schisi palatina isolata
Palatoschisi
Palatoschisi submucosa
Insufficienza velofaringea
Sequenza e complesso di Pierre Robin
Schisi mediane
Schisi mediana del labbro
Solco infranasale persistente
Schisi mediana del frenulo
Schisi mediana della mandibola
Schisi alveolari
Sindromi oro-facio-digitali

Tab.2 - *Classificazione di Cohen (2000) delle schisi orofacciali*

Concludendo, le classificazioni delle schisi orofacciali rare più diffusamente adottate sono le seguenti:

- Classificazione di Harkins (AACPR e modificata da Boo-Chai)⁴
- Classificazione di Karfik
- Classificazione di Van der Meulen
- Classificazione di Cohen
- Classificazione di Tessier

⁴ American Association of Cleft Palate Rehabilitation

Schisi tipo Tessier mediane, laterali ed oblique
Schisi n° 0: caratterizzata da schisi della linea mediana della faccia e dello scheletro cranio-facciale. Tale forma è variamente denominata da parte dei vari autori: axial kleft (Karfik), displasia internasale (Van der Meulen), sindrome della schisi facciale mediana (De Myer) displasia frontonasale (Sedano), oloprosencefalia (De Meyr)
Schisi n° 1: nasoschisi (nasal displasia di Van der Meulen)
Schisi n° 2: forma rara di ipertelorismo orbitario
Schisi n° 3: costituisce una entità ben nota. L'orbita è direttamente coinvolta (schisi naso-oculare della AACPR; displasia naso-mascellare di Van der Meulen)
Schisi n° 4: schisi oro-oculare della AACPR; displasia mediale mascellare di Van der Meulen.
Schisi n° 5: altrimenti denominata schisi facciale obliqua da Karfik, schisi oro-oculare della AACPR, displasia laterale mascellare di Van der Meulen. Si tratta di una forma molto rara; può essere monolaterale, bilaterale o combinata con altre rare schisi controlaterali.
Schisi n° 6: rappresenta una forma incompleta della sindrome di Treacher Collins. È la displasia maxillo-zigomatica di Van der Meulen. La schisi è diretta inferiormente alla commissura labiale verso l'angolo della mandibola. La schisi ossea è localizzata in corrispondenza della sutura zigomatica-mascellare, fra l'osso zigomatico e la mascella.
Schisi n° 7: è la più rara delle schisi atipiche cranio-facciali (disostosi otomandibolare di Franceschetti-Zwahlen. La sindrome di Goldenhar è strettamente collegata a questo gruppo avendo in più altre anomalie (dermoidi epibulbari e anomalie vertebrali). La schisi può variare da un semplice allargamento della commissura labiale, fino alla completa fissurazione che si estende verso l'orecchio esterno. Oppure la schisi si arresta in corrispondenza del bordo anteriore del massetere, salvo continuare verso l'orecchio come solco più o meno accentuato della guancia. Per una più approfondita descrizione della sindrome vedi a pag
Schisi n° 8: è di rado osservata come anomalia isolata. La schisi ha inizio dalla commissura palpebrale laterale e si estende alla regione temporale (coloboma laterale, dermatocele. Se c'è una componente ossea essa si situa in corrispondenza della sutura frontozigomatica.
Schisi n° 9: Tale schisi si situa cranialmente alla palpebra ed al sopracciglio, come le successive. È localizzata all'angolo superolaterale dell'orbita. Si tratta di una forma estremamente rara. (displasia frontosfenoidale di Van der Meulen).
Schisi n° 10: è localizzata nel terzo medio dell'orbita e della palpebra superiore. Fa parte del gruppo delle displasie frontali di Van der Meulen. È spesso presente un encefalocele fronto-orbitale.
Schisi n° 11: è di solito combinata con la schisi di tipo 3 infra orbitale della faccia. È da includere nel gruppo delle displasie frontali di Van der Meulen.
Schisi n° 12: è l'equivalente craniale della schisi n° 2 della faccia; provoca interruzione del sopracciglio ed ipertelorismo. Se c'è interessamento osseo la placca cribiforme è normale.
Schisi n° 13: rappresenta il prolungamento craniale della schisi facciale n° 1. Si associa a variazioni morfologiche della placca cribiforme e talora ad encefalocele. Nelle forme bilaterali si può verificare un elevato grado di ipertelorismo.
Schisi n° 14: è situata nella zona mediana come la schisi facciale n° 0 (zero). Fanno parte di questo gruppo le anomalie oloprosencefaliche (ciclopia, etmocefalia, cebocefalia). Il cranio è microcefalico o talora trigonocefalico. L'ipotelorismo può arrivare alla ciclopia nel caso di gravi difetti della base cranica, di solito associati a gravi difetti dell'encefalo che rendono la sopravvivenza di questi neonati di poche ore o mesi. Van der Meulen adotta per questo genere di anomalie il termine di displasia fronto-frontale e displasia fronto-naso-etmoidale. Si associa talora un encefalocele fronto-nasale.

Tab.3 - Classificazione delle schisi oro facciali secondo Tessier e coll. (1976)

**IL PERCORSO ASSISTENZIALE E TERAPEUTICO
PER I PAZIENTI AFFETTI DA LABIOPALATOSCHISI
E MALFORMAZIONI ORO-FACCIALI:
ASPETTI ORGANIZZATIVI, LINEE GUIDA,
PROTOCOLLI E CONSIDERAZIONI CLINICHE.**

Rimandiamo ad altre parti del testo l'approfondimento delle modalità di trattamento delle schisi orofacciali rare e/o sindromiche e della patologia malformativa cranio-maxillo-facciale ed oro dentale (Seconda Parte Specialistica).

Per ciò che concerne il trattamento delle più frequenti e comuni forme di labiopalatoschisi, prima di descrivere gli aspetti chirurgici del trattamento, occorre soffermarci sugli aspetti organizzativi del percorso assistenziale per la prevenzione, diagnosi e cura. Occorre innanzitutto riferirci alle recenti raccomandazioni e disposizioni contenute nelle Linee Guida del Ministero della Salute, deliberate dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri mediante l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano il 20 dicembre 2007 (*"Linee guida di pratica e di standard minimi di assistenza e cura per i bambini affetti da labiopalatoschisi: condividere, diffondere ed implementare le linee guida prodotte nell'ambito del programma Eurocleft"*).⁵

Tali Linee Guida sono derivate dal documento "Eurocleft Consensus Recommendations", accolto dal documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*"Global strategies to reduce the health-care burden of Craniofacial Anomalies"*),⁶ nel quadro del Progetto "Eurocran European Collaboration on Craniofacial Anomalies" supportato dalla Comunità Europea.

Il gruppo di lavoro su "linee guida di pratica clinica e di standard minimi di assistenza e cura per i bambini affetti da labiopalatoschisi", istituito presso la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema, ha elaborato, sulla base del rapporto "Eurocleft Consensus Recommendations", un documento per l'individuazione di soluzioni operative utili alla definizione di un approccio integrato per la prevenzione, diagnosi e cura della labio-palato-schisi.

Il documento prevede raccomandazioni generali e disposizioni relative al percorso assistenziale: 1-Cure Sanitarie; 2-Organizzazione del Servizio.

Le raccomandazioni generali sono rivolte ai professionisti che si occupano del trattamento delle schisi (punti 1-8) ed alle Organizzazioni ed Istituti responsabili dell'offerta di cura per le labiopalatoschisi (punto 9).

Nelle indicazioni relative al percorso assistenziale vengono dettagliate le prescrizioni relative alle cure sanitarie ed alla organizzazione del servizio.

Le disposizioni per le cure sanitarie sono specificate in 11 punti

(1-Diagnosi prenatale, 2-Supporto psicologico neonatale e consigli professionali, 3-Assistenza neonatale, 4-Chirurgia, 5-Trattamento ortodontico ed ortopedico, 6-Chirurgia ortognatica, 7-Logopedia, 8-Otorinolaringoiatria, 9-Genetica clinica/pediatria, 10-Supporto psicologico per pazienti in età evolutiva e genitori, 11-Registro nazionale).

Riportiamo integralmente le disposizioni relative alla Organizzazione del Servizio per la loro importanza:

- 1- *"La labiopalatoschisi deve essere trattata da una équipe multidisciplinare di specialisti, nel rispetto dello specifico protocollo di trattamento condiviso all'interno dell'équipe.*
- 2- *I membri dell'équipe devono aver avuto una formazione specifica.*
- 3- *Deve essere individuato un responsabile per il miglioramento della qualità e per i rapporti all'interno del team.*
- 4- *Il numero dei casi trattati dal team deve essere sufficientemente ampio da sostenere l'esperienza e la specifica capacità di ognuno dei membri dell'équipe e per permettere, in un ragionevole periodo di tempo, una valutazione/controllo dei risultati del team. Si raccomanda che il centro tratti almeno 30-35 nuovi casi per anno, fermo restando l'autonomia delle Regioni di individuare attraverso gli strumenti programmatori le modalità di assistenza più idonee in ambito regionale ed interregionale".*

Nelle conclusioni del documento viene sottolineata la necessità di *"... implementare le linee di intervento e la definizione di un modello assistenziale integrato multidisciplinare fondato sulla integrazione tra ospedale e territorio"*.

PROTOCOLLI TERAPEUTICO-ASSISTENZIALI

Oggi non dovrebbe più essere accettabile che la patologia malformativa del distretto cranio-maxillo-facciale (labiopalatoschisi e le altre più rare anomalie e malformazioni) possa venir trattata in modo saltuario presso reparti ospedalieri che non posseggano la necessaria esperienza di tale tipologia di ammalati, e che non dispongano delle strutture, competenze multispecialistiche e della necessaria professionalità chirurgica e multispecialistica indispensabile per garantire prestazioni di qualità. La particolare complessità della problematica assistenziale e la rarità di alcuni quadri patologici comportano la necessità di impegnativi investimenti economici e di una programmazione su base regionale od interregionale di idonee strutture assistenziali dotate delle opportune dotazioni tecnologiche strumentali ma, soprattutto di un team multi specialistico fortemente integrato che operi secondo un protocollo condiviso, allineato alle direttive delle Società Scientifiche e delle Istituzioni Sanitarie (OMS, EUROCRAN, Linee Guida Nazionali) al fine di poter concentrare la

⁵ Vedi allegato in Appendici.

⁶ Vedi in allegato in Appendici.

casistica presso i Centri di Riferimento Specialistici dove poter ottenere col tempo e con la sempre più numerosa casistica trattata una sempre miglior esperienza e competenza, garantendo in tal modo la miglior appropriatezza e qualità delle prestazioni.

Anche in Italia si sono costituiti negli ultimi decenni Centri di Riferimento Specialistici ed equipe multispecialistiche dotate degli opportuni supporti tecnologici e della professionalità necessaria per affrontare le complessità del trattamento di tale tipo di patologia, spesso a carattere cronico e quindi necessitante di trattamento per tutta la vita.

Il trattamento delle labiopalatoschisi, e della più rara patologia malformativa del distretto cranio facciale, rappresenta un esempio paradigmatico della necessità di un approccio multidisciplinare al problema assistenziale: competenze mediche e chirurgiche specifiche debbono integrarsi e concatenarsi nel tempo secondo modalità ed un calendario di interventi specificamente previsto dal protocollo assistenziale, opportunamente programmato e adattato al singolo caso, collaudato e perfezionato nel tempo sulla base della sempre più numerosa casistica trattata, integrato dal confronto con le esperienze degli altri Centri Specialistici Nazionali ed Internazionali.

Il chirurgo rappresenta la figura professionale preminente di tutta l'equipe: esso programma ed esegue i primi interventi correttivi che si dimostrano determinanti per la miglior riuscita dei risultati. La scelta del protocollo di intervento e di assistenza da applicare ad ogni singolo caso, la vigilanza sulla più idonea scelta del tempo e dei modi di intervento di ogni figura professionale componente il team, il compito di garantire nel tempo la verifica dei risultati conseguiti ed il miglioramento progressivo della qualità, spettano soprattutto ed innanzitutto a questa figura professionale.

L'iter assistenziale inizia già prima della nascita, allorché la diagnosi ecografica prenatale, oggi possibile fin dal quinto mese di vita, determina l'attivazione delle procedure assistenziali con la comunicazione alla famiglia della diagnosi.

La catena degli interventi professionali specialistici prevede, in prima istanza, il coinvolgimento del neonatologo-pediatra e del genetista clinico i quali dovranno approfondire e meglio precisare la diagnosi, comunicando alla famiglia, nei tempi e nei modi più opportuni, ogni aspetto del problema sotto il profilo scientifico e pratico assistenziale. Ovunque sia avvenuta la nascita, in attesa del primo contatto con il Centro di Riferimento onde definire il piano terapeutico più opportuno, il team neonatologico-pediatrico dovrà provvedere ai più urgenti problemi assistenziali del neonato: escludere la presenza di sindromi malformative rare, di cui la LPS sia parte; la presenza di patologie che rivestano carattere di urgenza: atresia delle coane, glossoptosi e problemi respiratori da micrognatia (sequenza di Pierre Robin). Una corretta alimentazione rappresenta il primo problema che si pone: una difficoltà da superare mediante l'adozione di particolari strategie ed accorgimenti per consentire l'allattamento al seno o con il biberon dotato di tettarelle speciali. Solo in alcuni casi (forme di schisi ampie e complete mono-e/o bilaterali), alcuni centri

prevedono la confezione di placche in resina (otturatori), confezionati previa rilevazione di impronte. Tale intervento viene effettuato dallo specialista odontoiatra assieme al chirurgo, cui in seguito sarà affidato il bambino. Le placche in resina non sempre sono ben tollerate dal neonato; esse dovranno essere periodicamente adattate (ogni tre settimane) o sostituite (ogni tre mesi), antecedentemente al primo intervento chirurgico e di nuovo, dopo di questo, fino alla riparazione definitiva del palato. Molti centri, compreso il nostro, hanno cessato da anni di usarle preferendo quando è necessario effettuare una "*lip adhesion*" entro i primi 10-20 gg di vita seguita da cheiloplastica e periostioplastica primaria entro i 2 mesi, seguita da palatoplastica completa entro i 6 mesi in caso di associata palatoschisi.

Lo scopo di questi primi interventi è quello di preparare il bambino al primo intervento di correzione consentendo una buona alimentazione e crescita per conseguire un peso adeguato e stabile, in assenza di controindicazioni apprezzabili alla esecuzione di una anestesia generale. L'applicazione di placche ortodontiche faciliterà tale scopo evitando nel contempo, soprattutto nelle forme complete e/o bilaterali l'aggravamento della distorsione morfologica e la compromissione del corretto sviluppo e crescita dei processi mascellari (abnorme posizione della lingua, stiramenti muscolari etc).

Presso altri Centri Specialistici i tempi ed i modi dello intervento chirurgico più comunemente usati sono i seguenti:

- Per le forme complete uni- o bilaterali con ampio spazio tra i processi mascellari si provvede in due tempi:
 - ricostruzione del labbro, naso al secondo mese (previa o meno "*lip adhesion*" al 1° mese) ;
 - riparazione del palato entro i 6 mesi;
 - il processo alveolare è riparato con innesto osseo all'età di 6-8 anni.
- Per le forme meno impegnative la chiusura del palato viene effettuata contestualmente alla ricostruzione del labbro e del naso di solito intorno al 6° mese.
- Per i casi in cui occorra un intervento di velofaringoplastica (per anomalia anatomico funzionale del velo palatino (rinolalia aperta; nasalizzazione non corretta da intervento logopedico), verrà effettuata correzione chirurgica al 4°-5° anno. In tale caso l'intervento è preceduto da un esame accurato delle caratteristiche anatomiche e funzionali del velo palatino e della faringe mediante esame endoscopico con strumento a fibre ottiche ed opportuni accertamenti radiologici.
- Quando non è stata effettuata la periostioplastica contemporaneamente alla labioplastica si impone l'innesto osseo intorno ai 6-8 aa. Interventi chirurgici più complessi sono richiesti nel caso che la labiopalatoschisi si associ a patologia dismorfica del distretto cranio-maxillo-facciale e/o ad importanti anomalie di altri organi ed apparati (sindromi plurimalformative).⁷

⁷ Vedi nella IIa e IIIa parte del testo.

PROBLEMATICHE SPECIALISTICHE ASSOCIATE**PROBLEMI ORL**

Otiti ricorrenti per difettosa funzionalità tubarica indotta dalla malformazione si verificano spesso con necessità di cure antibiotiche e miringotomie. È indispensabile la monitorizzazione precoce delle capacità uditive di questi pazienti, fin dalle prime epoche di vita, con l'utilizzo delle moderne tecnologie che hanno reso possibile tali indagini fin dall'epoca neonatale.

Se esiste importante ipertrofia adenoidea questa dovrà essere corretta con resezioni parziali e mirate onde non compromettere le capacità di fonazione allorché si rendesse in seguito necessaria la ricostruzione anatomico funzionale velo-faringea.

SVILUPPO DEL LINGUAGGIO – PROBLEMI LOGOPEDICI

I tempi previsti dai vari protocolli per effettuare la correzione della palatoschisi rappresentano un compromesso fra l'esigenza di non intervenire troppo precocemente, con il rischio di determinare negative interferenze con lo sviluppo e crescita del mascellare e le esigenze sottolineate dagli specialisti del linguaggio e logopedisti che propongono di anticipare, quanto più possibile l'intervento sul palato: questi specialisti ci ricordano infatti quanto precocemente si sviluppi il centro del linguaggio (di Broca) e quanto rapidamente il bambino si abitui al suo alterato apparato articolatorio dei fonemi liguali e palatali. Una correzione dopo i 6 mesi può compromettere i migliori risultati. Occorre pertanto procedere con sollecitudine alla correzione del labbro e del velo pendulo onde consentire una migliore lallazione; anche per la correzione del palato è bene non protrarre eccessivamente l'intervento poiché il bambino impara metodi non corretti di articolazione dei fonemi che poi è più difficile correggere anche con adeguati interventi logopedici.

Il logopedista rappresenta una figura professionale fondamentale nel contesto del team multi specialistico per la valutazione, monitoraggio e trattamento delle LPS per il conseguimento dei migliori risultati. Solo in una minoranza di casi si renderanno necessari ulteriori interventi correttivi nel caso di persistente compromissione della fonazione con nasalizzazione. L'osservazione logopedica deve essere precoce, accurata, garantita da periodici colloqui con la famiglia.

IL TRATTAMENTO ORTODONTICO NELLA LABIOPALATOSCHISI

Alberto Di Blasio

Dipartimento Testa-Collo
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Direttore: Prof. Enrico Sesenna

Il trattamento di un paziente portatore di labiopalatoschisi coinvolge sempre diversi specialisti. Tra questi figura anche l'ortodontista, che è coinvolto in un percorso terapeutico che inizia alla nascita ed è destinato a concludersi solo nella prima età adulta. È ormai assodato che le caratteristiche facciali e dentali dei pazienti portatori di labiopalatoschisi chirurgicamente riparate sono dovute sia al difetto embriologico originale che alle conseguenze della riparazione chirurgica sulla successiva crescita mascellare. Esistono quindi in questi piccoli pazienti complessi problemi sia scheletrici (in genere ipoplasia mascellare) che dentari (di numero, forma, sede ecc.). L'ortodontista è dunque chiamato ad intervenire con opportuni trattamenti correttivi sia sullo sviluppo e la crescita del viso che della dentatura. In età molto precoce allo scopo di ottenere una corretta armonia di crescita delle basi ossee e, più oltre nell'età, una dentatura esteticamente e funzionalmente valida. Ogni fascia d'età presenta quindi specifiche esigenze di trattamento da parte dell'ortodontista. Esse perciò, fatte salve le ovvie differenze che sempre esistono tra paziente e paziente, possono essere almeno in linea di principio enunciate in modo generale.

A) PERIODO NEONATALE

Ci riferiamo qui al trattamento del paziente dal periodo perinatale al completamento degli interventi chirurgico riparativi.

È necessario prendersi carico del problema labiopalatoschisi sin dal momento della diagnosi, in genere durante la gestazione in occasione di un'ecografia morfologica. La notizia di una malformazione congenita mette sempre a dura prova la famiglia e il primo compito dell'equipe medica è quello di fornire informazioni corrette e dettagliate sul futuro percorso di terapia alla quale il piccolo paziente andrà incontro. Anche l'illustrazione di casi trattati con successo può essere di conforto, tuttavia una certa cautela informativa si impone dato che le aspettative che si vengono a creare devono essere realistiche. Il primo momento terapeutico che l'ortodontista, o il chirurgo, si trova ad affrontare è talora rappresentato dall'even-

tuale applicazione della cosiddetta placca ortopedica. Il suo utilizzo è alquanto discusso in letteratura in quanto alcuni autori lo ritengono passaggio terapeutico inutile ai fini del risultato e troppo impegnativo per il bimbo ed i genitori. Di conseguenza è bene sottolineare che le considerazioni che seguono non sono da tutti condivise e che ogni singolo caso andrà valutato in base alle specifiche necessità.

Il nostro gruppo, così come altri, ne ritiene indicato l'utilizzo sin dai primi giorni di vita sia nella labio-palatoschisi che nella schisi palatina isolata, specialmente nei casi in cui la fessura si presenti molto ampia. I vantaggi della placca sono di seguito elencati:

- L'interposizione della lingua nella schisi ne mantiene la larghezza. La placca invece impedisce al bimbo di inserirvi la lingua.
- Essa migliora quindi la postura della lingua verso una posizione più normale
- Aiuta il bimbo nella suzione consentendogli una migliore compressione della tettarella.
- Consente al medico deputato a gestirla (ortodontista o chirurgo) di indirizzare, tramite modifiche progressive di zone mirate della placca, la crescita del mascellare e diminuire la larghezza della schisi (sia a livello alveolare che del palato duro) (Fig. 1), facilitando così il successivo intervento chirurgico.
- La sua gestione è estremamente semplice e la sua tollerabilità ottimale, specie se viene applicata sin dai primi giorni di vita. Di solito, dopo l'effettuazione del primo tempo chirurgico, ogni tipo di placca viene sospeso.

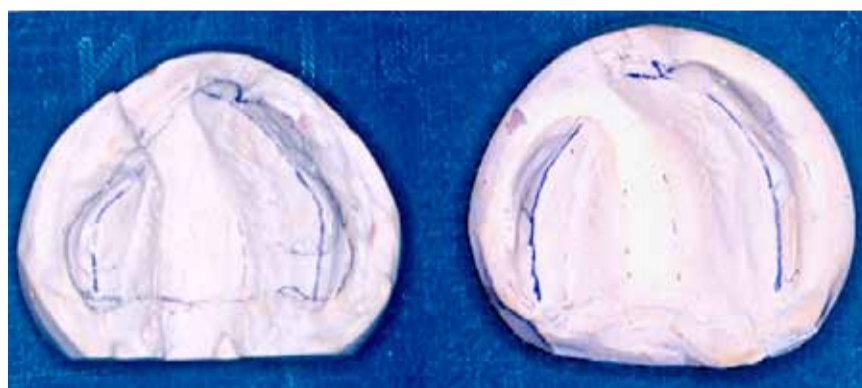


Fig. 1: Effetto della placca ortopedica: notare la differente larghezza della schisi prima e dopo il suo impiego.

Oltre a tutto ciò, compito dell'ortodontista e dell'odontoiatra è quello di indirizzare correttamente la famiglia sulle manovre preventive nei confronti della carie e delle infiammazioni gengivali. È infatti assodato che i bimbi portatori di labiopalatoschisi hanno una maggiore cariofilia rispetto ai bimbi sani. Adeguate consigli circa la corretta alimentazione, la fluoroprofilassi e l'igiene orale sono quindi fondamentali.

B) DENTIZIONE DECIDUA

Ci riferiamo qui al trattamento del paziente tra l'età minima nella quale è in grado di collaborare con la terapia ortodontica (in genere dopo i 4 anni) e l'eruzione degli incisivi permanenti (in genere 6 o 7 anni). In termini generali quindi all'età della scuola materna.

Un trattamento così precoce di un paziente portatore di schisi è ancora fonte di discussione e diversi centri si orientano in modo differente. Esso viene ritenuto opportuno da diversi Autori (Subtelny, 1990; Lesne V., 2004), da altri riservato solo ai casi più gravi (Ross, 1975; Cooper et al., 1979; Aduss and Figueroa, 1990; Olin, 1990) mentre altri ancora ritengono utile posticiparlo all'eruzione dei primi denti permanenti (Bergland, 1973; Bergland and Sidhu, 1974; Semb e Shaw, 2000).

Gli argomenti elencati a favore di un trattamento precoce sono vari: migliorare lo sviluppo alveolare "sbloccando" il morso incrociato (vedi oltre), migliorare il linguaggio, la respirazione nasale, lo spazio funzionale della lingua, la funzione masticatoria e ancora l'estetica. La principale perplessità sembra invece riguardare l'effettivo rapporto costo-beneficio di un trattamento così precoce. Ad oggi quindi sarà lo specialista a decidere, caso per caso, l'età più opportuna per iniziare il trattamento ortodontico in base all'analisi del singolo caso. È quindi essenziale che il paziente venga preso in carico molto presto dall'ortodontista, egli poi deciderà sull'età di inizio del trattamento in base alle specifiche esigenze.

Nel caso si decida di iniziare un trattamento molto precoce, la collaborazione del piccolo paziente andrà attentamente valutata. Non è infatti produttivo forzare troppo un paziente non ancora collaborante, si rischierebbe di ottenere un piccolo risultato nell'immediato per poi alienarsi la fiducia e la collaborazione future. Questi trattamenti sono molto lunghi e il piccolo paziente deve essere del tutto sereno nel riceverli. Se quindi, prima dei 4 anni di età, il bimbo non dovesse essere abbastanza collaborante, differire di qualche tempo il trattamento non precluderà alcuna possibilità terapeutica. Se il trattamento non sarà ancora possibile, l'attenzione dello specialista sarà intanto rivolta nel ribadire ai genitori le informazioni sul percorso terapeutico, sulle manovre igieniche, preventive e di corretta alimentazione del piccolo paziente. Non appena poi il bimbo si dimostrerà sufficientemente collaborante, lo specialista potrà iniziare a prenderlo in considerazione per il trattamento ortognatodontico vero e proprio poiché il mascellare superiore del paziente operato per schisi presenta spesso a questa età gli inevitabili esiti cicatriziali degli interventi subiti nei primi mesi di vita. È ormai ampiamente assodato che questi condizionano negativamente la successiva crescita del mascellare in senso trasversale ed antero-posteriore e, a volte, anche verticale (Subtelny, 1955; Pruzansky and Aduss, 1964; Mazaheri et al., 1967, 1971; Aduss and Pruzansky, 1968; Harding and Mazaheri, 1972; Berkowitz et al., 1974; Ross, 1975; Vargervik, 1981, 1990; Berkowitz, 1990; Honda et al., 1995; Heibuchel et al.,

1998). Ciò comporta la presenza, nella grande maggioranza dei piccoli pazienti, di tipiche anomalie scheletriche ed occlusali.

Queste anomalie vengono analizzate dallo specialista non soltanto in senso clinico (Fig. 2) ma anche tramite opportune valutazioni strumentali come radiografie, analisi cefalometrica (Fig. 3), modelli in gesso delle arcate e fotografie.

Questi dati sono essenziali per confermare la diagnosi, non tanto ovviamente della schisi, quanto della situazione scheletrica generale e del mascellare superiore in particolare nella quale la schisi si inserisce. Su queste basi potrà essere scelta la strategia di trattamento più adatta al singolo caso. Nei casi più severi ci si può ritrovare a dover correggere un difetto mascellare che si sviluppa in tutte le direzioni dello spazio.

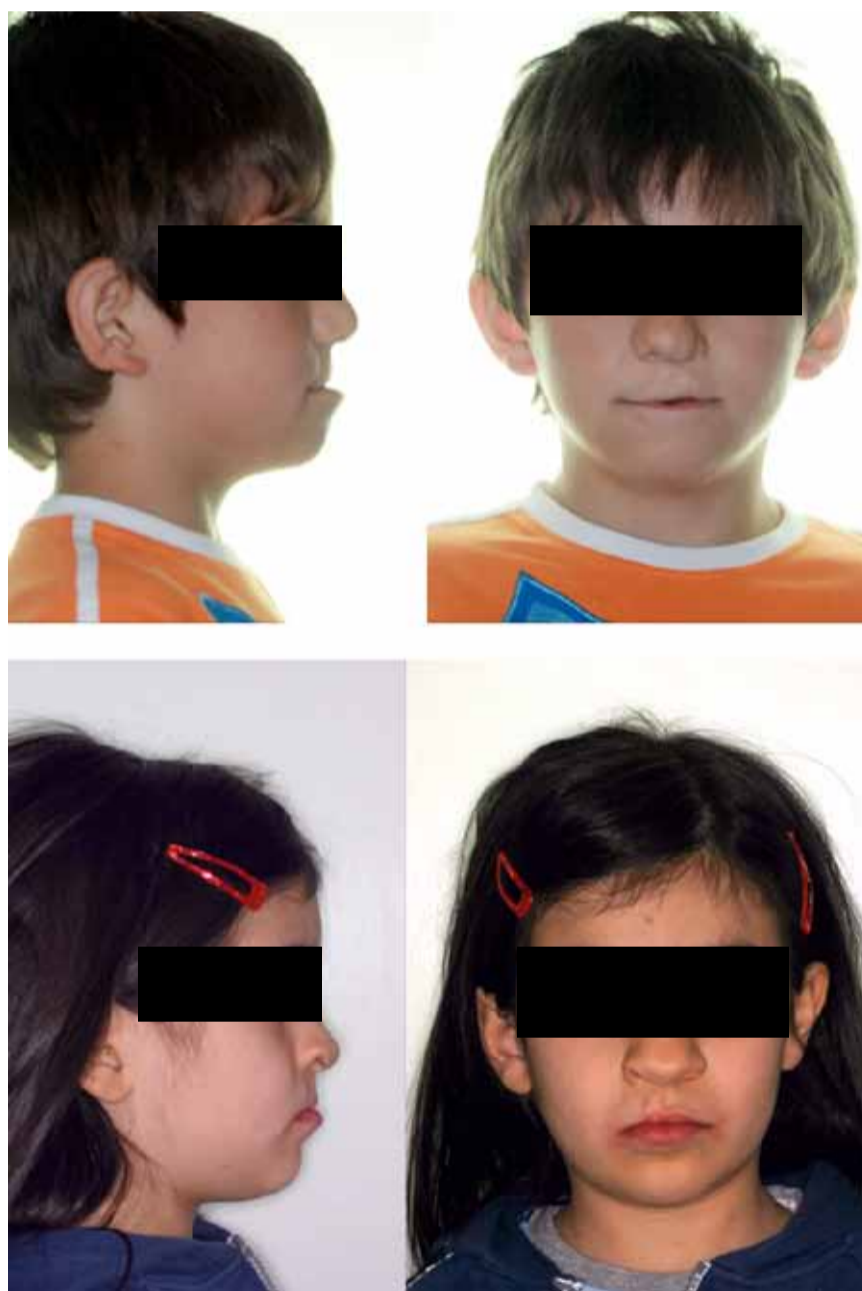


Fig. 2: Caratteristiche fisionomiche dell'ipoplasia mascellare. Notare, specie nelle immagini di profilo, il difetto della regione paranasale.

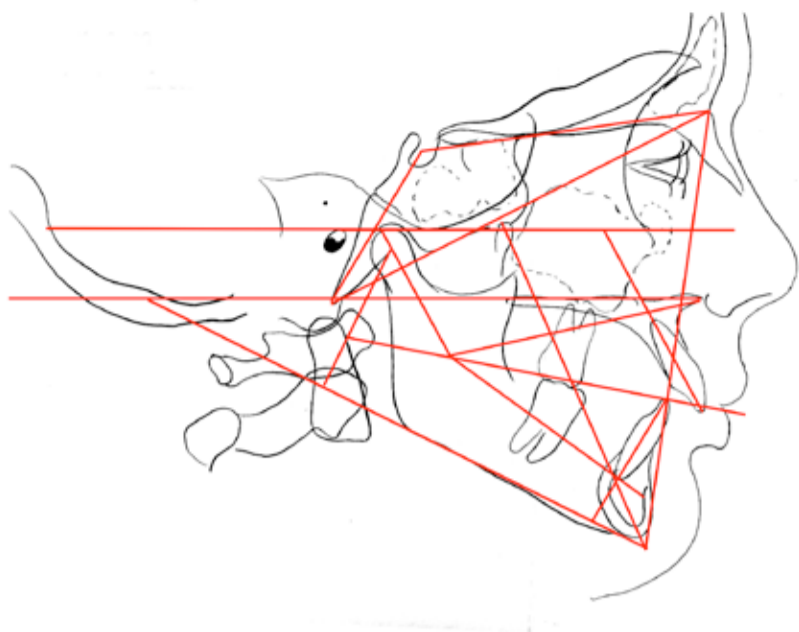


Fig. 3: Il tracciato cefalometrico, eseguito sulla base di una teleradiografia latero-rolaterale del cranio, permette l'analisi della struttura scheletrica, dentale e della crescita facciale.

In senso trasversale – la ridotta crescita trasversale del mascellare provoca talora la presenza di morso incrociato, ovvero di denti mascellari che occludono più medialmente rispetto a quelli mandibolari (Fig. 4). Il morso incrociato interessa per lo più il lato su cui è presente la schisi e può quindi essere quindi mono o bilaterale a secondo dei casi. Nei casi di schisi **monolaterale** si può riconoscere un “ frammento maggiore ” costituito dal premaxillare unito come di norma all’emi-mascellare sul lato sano, ed un “ piccolo frammento ” costituito dall’emi-mascellare del lato affetto distaccato dal premaxillare.



Fig. 4: Morso incrociato: i denti mascellari occludono più medialmente rispetto a quelli mandibolari (freccia).

Il difetto trasversale si manifesta specialmente a carico del “ piccolo frammento ” che si presenta ruotato medialmente soprattutto in regione canina (Fig. 5), con conseguente morso incrociato. Il “ frammento maggiore ” può trovarsi invece in un normale rapporto di occlusione. Nei casi di schisi **bilaterale** ovviamente non esiste un “ frammento maggiore ” poiché la premaxilla è divisa dalla schisi

rispetto ad entrambi gli emi-mascellari. In questi casi esistono, oltre al frammento anteriore variamente posizionato, due frammenti laterali (Fig. 6). In questi pazienti il difetto trasversale ed il morso incrociato si manifestano a carico di entrambi i lati (Fig. 7).

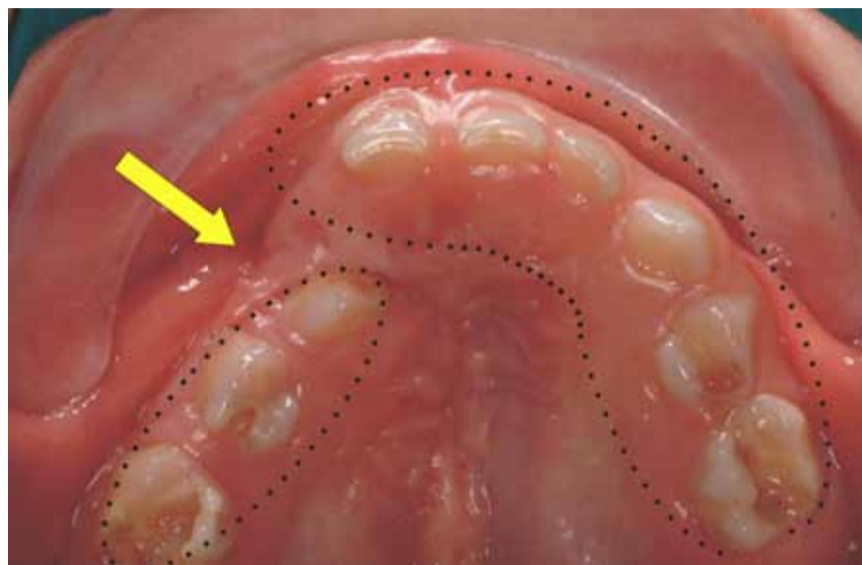


Fig. 5: Schisi monolaterale: piccolo e grande frammento. Notare la rotazione mediale del piccolo frammento specie in regione canina.

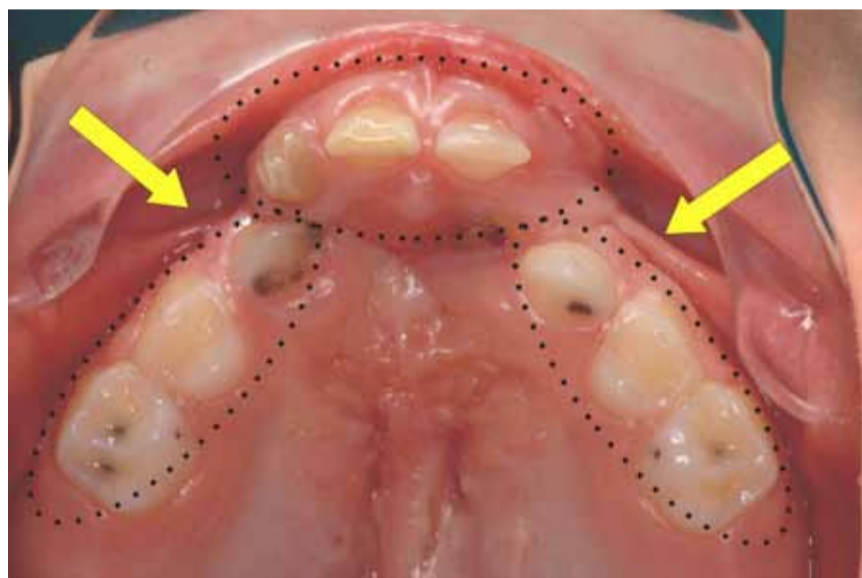


Fig. 6: Schisi bilaterale: due frammenti laterali ed un frammento premaxillare. Notare la rotazione mediale di entrambe i frammenti laterali.



Fig. 7: Schisi bilaterale: entrambi i frammenti laterali occludono in morso incrociato

In senso antero-posteriore – il difetto di crescita del mascellare superiore si manifesta talora anche in senso antero-posteriore. Il paziente presenta un grado variabile di ipoplasia mascellare che tende a peggiorare con l'età, non riuscendo la crescita del mascellare a mantenere il passo con quella delle strutture viciniori, mandibola in particolare (Dahl, 1970; Ross, 1987a; Enemark et al., 1990; Paulin and Thilander, 1991; Semb, 1991b; Smahel and Mullerova, 1994). Nelle forme bilaterali la protrusione del frammento premaxillare può inizialmente mascherare il difetto che poi diviene più evidente con la crescita (Dahl, 1970; Friede and Pruzansky, 1985; Semb, 1991a; Trotman and Ross, 1993; Heidbuchel et al., 1994; Semb and Shaw, 1996). In questi casi i rapporti scheletrici tra mascellare e mandibola risultano talora di III classe (mandibola relativamente troppo protrusa rispetto alla mascella). La dentatura può presentare in queste condizioni un morso incrociato anteriore. I denti anteriori superiori occludono distalmente rispetto agli antagonisti mandibolari e, quando è presente anche una situazione di morso incrociato laterale, l'intero articolato mascellare può essere contenuto da quello mandibolare in un rapporto occlusale denominato di morso incrociato totale (Fig. 8).



Fig. 8: Morso incrociato totale.

In senso verticale – il difetto verticale non è frequente come quelli nelle altre due direzioni dello spazio. Quando l'altezza del mascellare è deficitaria, tutto l'articolato dentario si trova in una posizione troppo craniale e la mandibola, priva di appoggio, ruota eccessivamente in occlusione proiettandosi così più in avanti.

Il compito dell'ortognatodonzia in questa fascia di età è principalmente ortopedico, ovvero quello di eliminare o ridurre questi difetti di crescita del mascellare superiore. I trattamenti vengono effettuati con l'uso di apparecchi ancorati alla dentatura, ma lo scopo è rivolto più alla correzione dello scheletro facciale che della sola dentatura. La correzione trasversale viene ottenuta con l'uso di appositi espansori fissi (Fig. 9), assolutamente ben tollerati anche dai pazienti più piccoli.



Fig. 9: Apparecchi di espansione: quad-helix (a sinistra) ed RME (a destra).

Quelli più spesso utilizzati sono il quad-helix (sec. R.M. Ricketts) e l'espansore mascellare rapido (RME: rapid maxillary expander). La correzione anteriore (ed in parte verticale) avviene, a secondo dei casi, contemporaneamente o successivamente rispetto a quella trasversale. L'apparecchio più spesso utilizzato è la maschera facciale di Delaire, trazione ortopedica in grado di stimolare la crescita anteriore del mascellare (Figg. 10a e b).

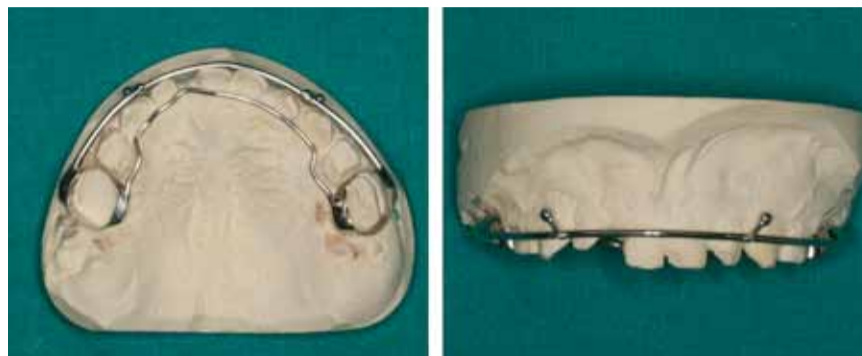


Fig. 10a: Apparecchio di Delaire: parte intraorale

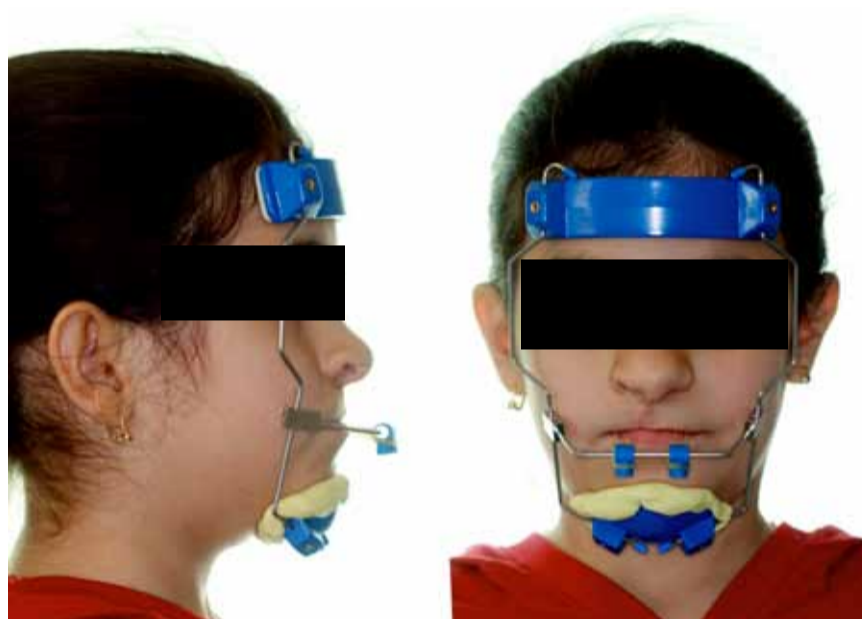


Fig. 10 b: Apparecchio di Delaire: parte extraorale

Il mascellare è infatti a questa età ancora in crescita attiva e, anche se limitato dalla presenza delle cicatrici palatine, suscettibile di essere positivamente influenzato da queste trazioni. Proprio in questa fascia di età si ottengono i risultati migliori in questi termini, risultati che poi nell'adolescente possono essere molto meno gratificanti. L'effetto di questi presidi sfrutta le modalità di crescita tipiche del mascellare superiore, struttura ossea d'origine membranosa. Esso cresce in ragione della crescita di strutture viciniori, in particolare la cartilagine del setto nasale, dell'intera "maschera" dei tessuti molli (crescita di compenso) e tramite gli stimoli meccanici derivanti dalla masticazione. Esso è quindi in grado, se opportunamente stimolato in modo meccanico, di reagire alla forza di queste trazioni che supera quella di resistenza creata dalle cicatrici. Il morso incrociato viene quindi corretto, sia nel/nei settori laterali che in quello anteriore, con un effetto quanto più possibile rivolto alla correzione del difetto delle basi ossee. La correzione del morso incrociato, ottenuta tramite opportune trazioni meccaniche, viene perseguita anche per favorire la successiva

crescita spontanea delle strutture in senso anteriore. Infatti in presenza di morso incrociato anteriore, come prima si ricordava, durante la masticazione e la deglutizione gli incisivi mandibolari non vengono in contatto con quelli mascellari privando le strutture di supporto di uno stimolo di crescita.

C) DENTIZIONE MISTA

Ci riferiamo qui al trattamento del paziente tra l'età di comparsa degli incisivi permanenti (in genere 6 o 7 anni) e l'eruzione dei denti premolari e canini (in genere 12 o 13 anni). In termini generali quindi all'età della scuola elementare e media.

È questa l'età nella quale si verifica l'eruzione dei denti incisivi. È noto da tempo che i gli incisivi mascellari adiacenti l'area della schisi possono presentare problemi di posizione, numero, struttura ed occlusione (Bøhn, 1950, 1963; Ross and Johnston, Jordan et al., 1966; 1972; Ranta, 1986; Semb and Schwartz, 1997; Long, 1998). Non appena compaiono gli incisivi permanenti l'ortodontista deve quindi prendere in considerazione la correzione di numerosi problemi:

Morso incrociato - nei casi di difetto mascellare più grave, nonostante la prima fase di trattamento sia stata ben condotta, è possibile che gli incisivi permanenti nascano in rapporto di morso incrociato anteriore costringendo ad ulteriori correzioni. Nella maggioranza dei casi invece l'eruzione avviene nel normale rapporto con gli antagonisti.

Anomalie di struttura dentaria - i pazienti portatori di schisi presentano spesso anomalie dentarie la cui presenza è riconducibile alla contiguità tra l'apparato di origine embriologica della dentatura e quello del mascellare nell'area della schisi. Il complesso problema del difetto di fusione dei vari abbozzi embrionari si accompagna molto spesso ad anomalie di numero, forma e/o sede dei denti vicini.

Le anomalie possono interessare tutti gli elementi del settore anteriore del mascellare superiore, ma più spesso sono colpiti gli elementi strettamente adiacenti la schisi, specialmente l'incisivo laterale (Bøhn, 1950, 1963; Jordan et al., 1966; Ranta, 1972, 1986, 1990; Ross and Johnston, 1972; Suzuki et al., 1992).

Esso può essere del tutto assente, altre volte è presente ma la dimensione della corona e/o della radice è troppo piccola. Altre volte il difetto è meno grave interessando non tanto la presenza o la dimensione del dente quanto la qualità dello smalto che mostra macchie e/o anomalie di superficie (Fig. 11) che, rendendo l'area poco detergibile, impongono un trattamento da parte del Dentista per non trasformarsi in vere lesioni cariose.

In alcuni soggetti si riscontra inoltre la presenza di elementi sovrannumerari in diversi gradi di formazione della corona e della radice, ma in genere anomali e/o scarsamente formati. Essi possono essere

destinati all'estrazione, oppure a volte essere utili nel vicariare, anche provvisoriamente, l'assenza di altri denti permanenti. Le decisioni in proposito vengono prese caso per caso dallo specialista sulla base di un grande numero di considerazioni.



Fig. 11: Anomalia di struttura dello smalto

Anomalie di posizione dentaria - La presenza della schisi provoca spesso anche anomalie nella posizione e nel percorso eruttivo degli elementi dentari adiacenti (Ranta, 1990; Peterka M et al. 1993; Solis et al., 1998; Fishman, 1970; Semb and Schwartz, 1997). Questi problemi si manifestano in vario modo: mancata eruzione (inclusione), eruzione difficoltosa (disodontiasi) o in sede anomala (distopia-ectopia), o ancora eruzione con anomala rotazione sull'asse lungo del dente. Uno dei riscontri più frequenti è l'inclinazione degli elementi adiacenti la schisi: le corone degli incisivi e del canino tendono a convergere verso di essa mentre le radici a divergere.

Difetti nell'osso alveolare nella sede della schisi - a questa età è inoltre necessario accertarsi della condizione di continuità dell'osso nella sede della schisi. A secondo dei casi, e a secondo del tipo di procedura chirurgica messa in opera precedentemente, può o meno essere necessario procedere ad un innesto osseo nella schisi alveolare. Qualora ciò venga programmato, l'ortodontista si accerterà della completa correzione del difetto trasversale prima dell'intervento e, se necessario, provvederà ad espandere ulteriormente l'area adiacente la schisi per permettere al chirurgo di correggere in modo completo il difetto tramite un innesto osseo.

D) PRIMA DENTIZIONE PERMANENTE

Ci riferiamo ora al trattamento del paziente nel quale, completata la permuta dei denti decidui con l'eruzione dei denti premolari e canini, si stia verificando il picco di crescita puberale (in genere verso i 12-13

anni nella femmina e poco dopo nel maschio). In termini generali quindi all'età della scuola superiore.

In questa fase dello sviluppo del paziente accadono due fenomeni, non necessariamente del tutto sincroni tra loro, molto importanti nel condizionare le decisioni dello specialista: il completamento dell'eruzione dentaria e lo sviluppo somatico e puberale.

Lo specialista deve, in questa fase, trarre le conclusioni sugli effetti dei precedenti interventi ortopedici miranti alla correzione dei difetti mascellari. In base a questa valutazione, sia radiografica che fisionomica, dovrà opportunamente indirizzare la successiva correzione finale della dentatura. L'arrivo dello sviluppo puberale corrisponde infatti al progressivo spegnersi dei fenomeni di sviluppo e crescita del viso ed in particolare della mandibola. Ogni successivo intervento non potrà quindi più avere l'obiettivo di migliorare la crescita con mezzi ortopedici, ma ogni eventuale correzione sullo scheletro facciale richiederà invece di intervenire chirurgicamente sulla posizione dei mascellari. Il viso inizia ad assumere le sue fattezze definitive ed è possibile decidere il miglior percorso terapeutico successivo. Si potranno in pratica realizzare tre differenti situazioni:

• **la crescita del mascellare superiore è stata soddisfacente**

se la crescita del mascellare superiore è avvenuta in modo soddisfacente e/o quella mandibolare non è risultata eccessiva, i mascellari del paziente si trovano tra di loro in un rapporto spaziale pressoché normale. Ciò fa sì che anche la **dentatura**, pur ancora irregolare e/o incompleta, si trovi in un rapporto ben correggibile tramite i successivi interventi ortodontici e che **l'estetica del volto** sia pressoché normale o comunque la si ritenga accettabile. In questi casi l'ortodontista programmerà definitivamente il piano di cura per correggere i restanti problemi occlusali, come per esempio la gestione degli eventuali denti mancanti.

• **la crescita del mascellare superiore è stata insufficiente:**

se la crescita del mascellare superiore è avvenuta in modo non soddisfacente e/o quella mandibolare è risultata eccessiva, i mascellari del paziente si trovano tra di loro in un rapporto spaziale che rende impossibile una qualsiasi correzione della dentatura. In questi casi spesso anche **l'estetica del volto** è molto povera e non accettabile. L'ortodontista assieme al chirurgo maxillofaciale dovranno programmare la correzione **combinata** ortodontica-chirurgica del caso, spesso tramite un intervento di LeFort I di avanzamento mascellare associato o meno ad altre manovre chirurgiche. Poiché questi interventi non devono essere eseguiti prima dell'età adulta, l'ortodontista inizierà per tempo il necessario trattamento preparatorio sulla dentatura.

• **crescita del mascellare superiore adeguata ad ottenere una corretta occlusione ma estetica del viso carente:**

sono queste le situazioni intermede tra le prime due illustrate. La cre-

scita del mascellare superiore è stata controllata adeguatamente ed il caso è affrontabile tramite la semplice correzione finale della dentatura (come nel caso 1). **L'estetica del volto** tuttavia è povera o comunque, a giudizio dei genitori, poco soddisfacente. In questi casi l'ortodontista assieme al chirurgo maxillofaciale dovranno redigere **due piani** di trattamento, uno che comprenda ed uno che non comprenda anche una correzione chirurgica della morfologia del viso. Un'attenta illustrazione dei relativi vantaggi e svantaggi delle due opzioni ai genitori, li metterà in grado di decidere al meglio. I movimenti dentari di semplice correzione finale dell'occlusione sono molto diversi, quando non opposti, rispetto a quelli necessari alla preparazione prechirurgica. È quindi molto importante che la decisione sia presa con grande attenzione e riflessione poiché risulterebbe molto difficile iniziare a percorrere una strada per poi cambiare in corso d'opera.

E) TRATTAMENTO NELLA PRIMA ETÀ ADULTA

Ci riferiamo ora al trattamento del paziente a fine crescita nel quale siano state programmate osteotomie finalizzate a migliorare una crescita o un'estetica facciali inadeguate.

Nei casi 2) e 3) precedentemente illustrati, in cui si sia programmata una correzione chirurgica, le procedure consistono generalmente in avanzamenti mascellari tramite osteotomia di LeFort I, variamente associati ad altri interventi sulla mandibola o altre strutture facciali (es. il mento). Il paziente deve arrivare all'intervento nelle migliori condizioni occlusali possibili, al fine di permettere una completa correzione dello scheletro facciale con una buona occlusione postoperatoria. Poiché il più delle volte il mascellare superiore va avanzato nello spazio, l'ortodontista è chiamato a **ricreare un morso incrociato anteriore** arretrando gli incisivi superiori sino al loro asse ideale. Infatti, se gli incisivi protrudono ed il morso incrociato non si verifica in pieno, il chirurgo non potrà correggere tutto il difetto osseo. Il paziente subirà quindi, in vista dell'intervento, un **temporaneo apparente peggioramento** sia dentale che estetico. Considerando l'età adolescenziale e il fatto che il prolungato trattamento precedente ne ha messo alla prova la pazienza, sarà necessaria un'attenta e delicata preparazione psicologica di questa fase di terapia ortodontica. Dal punto di vista tecnico l'ortodontista calolerà i movimenti preparatori necessari e, sulla base di questi calcoli, stimerà il tempo necessario alla loro realizzazione iniziando il trattamento in modo da terminarlo verso i 18 anni. Al trattamento combinato ortodontico-chirurgico seguirà eventualmente la fase di finalizzazione protesica sui denti mancanti ed un successivo follow-up di lungo periodo.

LABIOPALATOSCHISI Il trattamento chirurgico

Alessandro Massei

Specialista in

Chirurgia Plastica Ricostruttivo-Malformativa ed Estetica

Già Direttore

U.O. Complessa di Chirurgia Plastica e Centro Ustioni,
Ospedale di Cisanello - Pisa.

Centro di Riferimento Toscano per la labiopalatoschisi.

Professore a contratto presso l'Università di Siena.

Lorenzo Calì Cassi

Medico in formazione specialistica

in Chirurgia Plastica Ricostruttivo-Malformativa ed Estetica

Università degli Studi di Torino

“La schisi del labbro e del palato si è prodotta per la mancata saldatura di elementi per altro normali. Veau aveva detto che “tutto è là, basta riporre tutto con cura”. Ma già Sanvenero aveva osservato che “non proprio tutto è là, qualcosa può mancare.”¹ La dislocazione degli elementi di qua e di là dalla schisi deve essere individuata con cura e tutte le strutture devono essere ricercate per essere riunite e riposizionate correttamente. Dobbiamo anche considerare come fattore di dislocazione la spinta esercitata dal setto e dal vomere, unica struttura verticale del terzo medio della faccia” (Massei A.).

Fra i diversi tipi di malformazioni facciali, le schisi del labbro e del palato rappresentano il gruppo di gran lunga più frequente. La loro frequenza in Italia si aggira fra 1:800-1:1000 nati.

Rispetto al forame retroincisivo, possiamo suddividere queste malformazioni clinicamente in tre gruppi principali:

- schisi del labbro con o senza schisi dell'alveolo (schisi del palato primario);
- schisi del labbro, alveolo e palato retroincisivo;
- schisi isolate del palato retroincisivo (schisi del palato secondario).

Su base genetica vengono anche distinte in due gruppi principali, le forme comprendenti il labbro e, facoltativamente, l'alveolo ed il palato [L(P)S] più frequenti nei maschi; e le forme interessanti solo il palato secondario, o retroincisivo, [PS] più frequenti nelle femmine. Le varie forme di schisi possono essere monolaterali o bilaterali e

manifestarsi in una serie continua di forme dalle più semplici alle più complesse.

Nella schisi completa si osserva una disgiunzione paramediana, mono o bilaterale, dell'osso mascellare e delle parti molli sovrastanti, cutanee, mucose e muscolari.

L'interruzione dei sistemi muscolari orbicolari labiale e palato-glosso-faringeo causa disfunzioni e squilibrio nello sviluppo delle strutture oro-facciali. Nelle *forme unilaterali* la trazione dei muscoli facciali prospicienti la schisi e la intromissione della lingua nella schisi causano uno spostamento del segmento maggiore verso il lato sano e in avanti con la deviazione della parte anteriore del setto nasale e della premaxilla.

La spinta in avanti del setto e del vomere non contrastata dall'unione col moncone laterale produce la proiezione in avanti e verso il lato sano del segmento maggiore, mentre il segmento minore resta retruso ed ipoplasico.

La deformità del naso è dovuta al fatto che l'ala si trova a cavaliere fra i due lati della schisi; mentre medialmente è connessa con il setto, lateralmente è distratta dalla posizione anomala del mascellare. Conseguentemente la cartilagine alare assume una deformazione caratteristica.

Nelle *forme bilaterali/complete* tipicamente il segmento mediano premaxillare viene sospinto verso l'avanti e verso l'alto dallo sviluppo del setto nasale e del vomere, non contrastato dalla saldatura dei processi alveolari e dal normale cingolo muscolare orbicolare delle labbra. I mascellari sono divaricati anche posteriormente, per l'azione della lingua che si incunea fra di essi.

La *Schisi isolata del palato posteriore o retroincisivo* si manifesta come una mancata saldatura dei processi palatini dei mascellari e delle lamine orizzontali delle ossa palatine al setto nasale e fra loro, con conseguente persistenza di comunicazione fra il cavo orale e le fosse nasali. Una forma meno grave è la *schisi isolata del palato molle*. Vi sono poi rari casi in cui la schisi interessa soltanto la muscolatura (*schisi sottomucosa*). Mancando la saldatura centrale, le fibre dei mm. elevatori del palato assumono una direzione anteriore e vanno ad inserirsi alle spine nasali posteriori ed al bordo posteriore delle lamine palatine, con conseguente sovvertimento della funzione.

Le schisi labiopalatine sono causa di *un danno formale e funzionale* complesso che concerne:

- *l'aspetto estetico del viso*, per l'aspetto deturpato delle labbra, del naso e dell'arcata dentaria;
- *la funzione fonatoria*, per la comunicazione fra le cavità nasale e orale e per l'alterazione delle inserzioni muscolari labiali e palatine;

¹ Prof Sanvenero Rosselli. Atti del 1° Congresso sulle LPS, Pisa, 1972.

- *la funzione occlusale*, per la dislocazione dei processi alveolari e per la disodontiasi sui monconi prospicienti la schisi;
- *la funzione uditiva*, per l'alterazione della funzione della tuba, che è ventilata dalla azione del m. tensore le cui inserzioni mediane sono distorte.

La riparazione chirurgica, il trattamento ortodontico e il successivo trattamento logopedico, fra loro coordinati, tendono al ripristino di una normale armonia del viso ed al recupero di una normale fonazione ed occlusione dentaria. Esse richiedono una scelta oculata non solo delle tecniche ma anche della cronologia degli interventi.

CRONOLOGIA DEGLI INTERVENTI

La scelta della successione temporale degli interventi è un punto cruciale nel trattamento delle labiopalatoschisi. Essa ha l'obiettivo di ottenere un ripristino morfologico e funzionale quanto più possibile precoce e perfetto, senza disturbare i normali processi di accrescimento e introducendo il minor danno legato al trattamento.

La precoce chiusura della **schisi labiale**, il ripristino cioè del cingolo muscolare orbicolare, corregge la più evidente alterazione estetica ed insieme contiene la progressione della deformità dei processi alveolari. Però, se contemporaneamente non viene riparata anche la **schisi del mascellare** mediante la periostioplastica, la funzione dei muscoli riparati del labbro porta inevitabilmente ad un collasso dello scheletro sottostante fissurato. Pertanto una completa riparazione della schisi deve partire dalla corretta e completa riparazione dello scheletro come sostegno delle strutture sovrastanti. Analogamente, vi sono motivi a favore di una precoce **chiusura del palato**, sia per stabilire le condizioni di una normale alimentazione, sia per consentire un corretto avvio della fonazione. Soprattutto dal punto di vista della *fonazione* è importante una riparazione precoce. Se queste strutture sono alterate al momento della acquisizione dei primi fonemi, il bimbo imposta meccanismi di compenso che sarà poi difficile, se non impossibile, eradicare successivamente con il trattamento logopedico. Le lesioni vascolari, le cicatrici eccessive, le guarigioni per seconda, sono fattori di disturbo. In particolare le cicatrici palatine trasversali, le cicatrici lungo i fornici labiali, le aree cruenta guarite per seconda, sono responsabili di disturbato accrescimento dei mascellari. Pertanto risulta evidente che la guarigione per prima intenzione e la riduzione al minimo delle cicatrici sono determinanti per un buon risultato. Nella ricerca di un ragionevole compromesso fra le diverse contrastanti esigenze, sono stati elaborati *diversi protocolli cronologici* e, nel contempo, sono stati proposti interventi più funzionali e meno traumatizzanti.

Per quanto riguarda la schisi **del labbro**, quando la schisi è molto ampia, è opportuna una preliminare adesione labiale (*"lip-adhesion"*). Contestualmente alla chiusura del labbro deve essere

affrontata *la chiusura della schisi alveolo-mascellare*.

Per quanto riguarda la **cronologia di chiusura del palato secondario o retroincisivo**, la chiusura di tutto il *palato intorno ai sei mesi successivamente alla chiusura del labbro e dell'alveolo da sicuramente i migliori risultati dal punto di vista fonatorio*.

La **deformità nasale** viene affrontata contestualmente *alla riparazione del labbro* con una completa riposizione della base dell'ala del naso e la sintesi delle crura al dome, evitando però scollamenti eccessivi.

RIPARAZIONE DELLE CHEILO-GNATO-SCHISI BILATERALI

La riparazione delle labioschisi si pone due obiettivi, il ripristino di una forma esterna normale e la ricostituzione del cingolo muscolare per un normale movimento del labbro. Fra le varie metodiche la tecnica di Tennison si avvicina molto alla riparazione ideale della parte: con essa si ottiene un filtro verticale e si riduce al minimo indispensabile l'aggiunta di un triangolo di tessuto per colmare la differenza di lunghezza del labbro rispetto al lato sano.

**TRATTAMENTO PRIMARIO IN UN TEMPO
DELLA SCHISI MONOLATERALE DEL LABBRO,
DEL MASCELLARE E DELLA DEFORMITÀ DEL NASO, SEC. MASSEI**



Figura 1: Il disegno mostra il quadro anatomico caratteristico della cheilognatopalatoschisi monolaterale completa con la deformità nasale primaria. Il punto A è marcato nel punto in cui l'arco di Cupido incontra l'estremo inferiore della cresta del filtro del lato sano e il punto C, all'altezza del piede della crus mediale della cartilagine alare sul pavimento della narice sana. Dopo aver disegnato una linea che divida a metà il filtro passando per il punto di mezzo della base della columella fino all'arco di Cupido nel punto che presenta una lieve depressione, si segna il punto B sulla linea cutaneo-mucosa e, riportando sul segmento mediale la distanza A-B, si identifica il punto A2. Sul lato mediale della schisi viene marcato il punto C2 all'altezza del piede della crus mediale in corrispondenza della base della columella. Le linee A-C e A2-C2 delimitano il nuovo filtro che deve essere "il più stretto possibile". Il punto A1, sulla linea cutaneo-mucosa del segmento laterale, si calcola in modo che la distanza tra A e la base dell'ala nasale del lato sano sia uguale alla distanza tra A1 e la base dell'ala nasale del lato affetto. Il punto C1, in corrispondenza della base dell'ala nasale del segmento laterale, viene marcato in modo che A-C sia uguale a A1-C1 e che la distanza C1-C2 sia uguale alla differenza di larghezza tra le due narici.

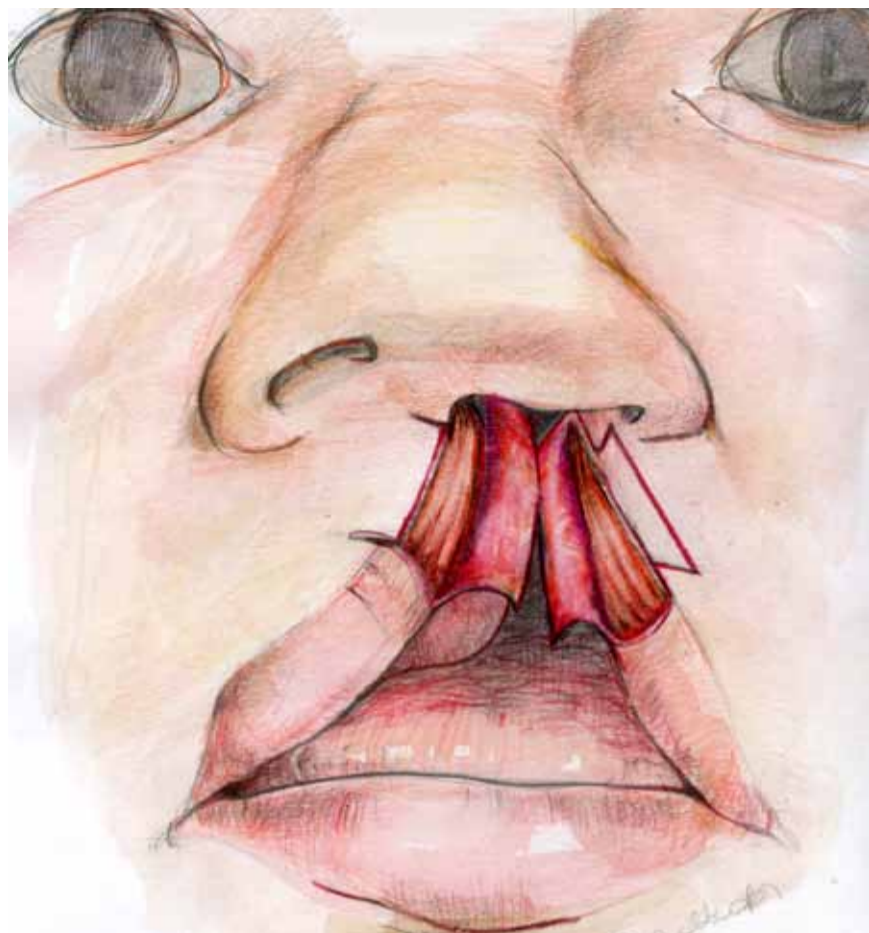


Figura 2: Incisione della cute. Sul segmento laterale vengono scolpiti due lembi triangolari al fine di allungare il margine del filtro dal lato della schisi che solitamente è più corto del segmento sano. Lo scolpimento di un triangolo superiore più grande rispetto a quello della tecnica di Tennison originale, situato non dentro il vestibolo nasale ma già sul labbro (al suo terzo superiore) ed il presupposto di voler creare un filtro sottile, consentono di poter disegnare un lembo inferiore molto piccolo.

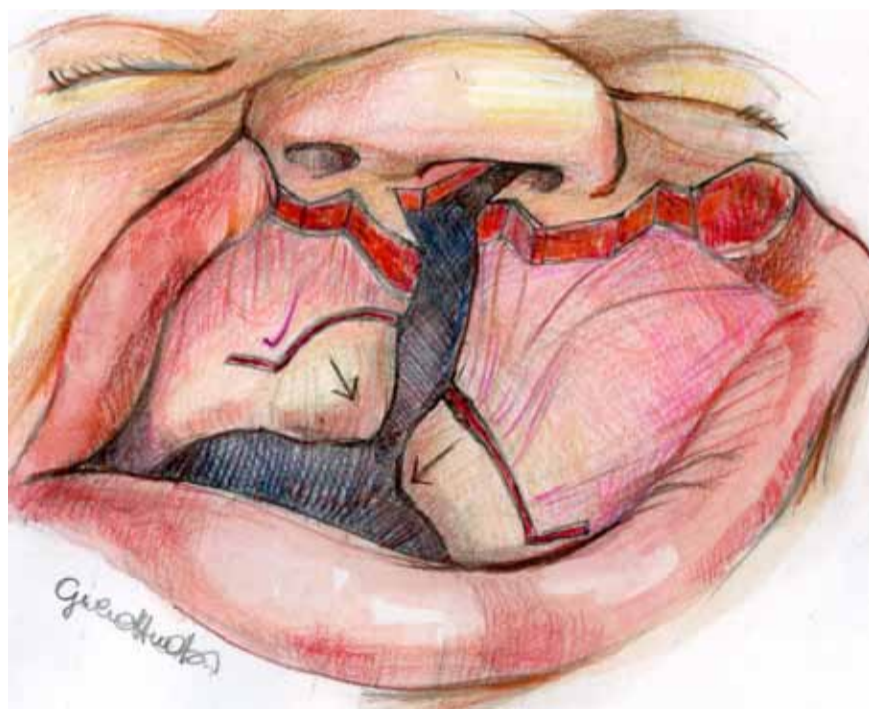


Figura 3: Sul punto di riflessione tra gengiva aderente e gengiva libera viene eseguita una incisione mucoperiosteica che, sul segmento mediale, partendo alcuni mm oltre la linea del frenulo, si porta medialmente a circondare internamente il moncone mascellare mediale e prosegue posteriormente lungo il setto, parallela al suo margine inferiore. Nella stessa sede, sul segmento laterale, l'incisione mucoperiosteica circonda posteriormente il moncone mascellare laterale e si porta sulla parete laterale della fossa nasale. In corrispondenza dell'estremo laterale dell'incisione mucoperiosteica viene eseguita una piccola incisione verticale rilasciante. La mucosa aderente del moncone mediale e laterale della schisi viene preparata per via sottoperiosteica di quel tanto che consenta l'esecuzione dell'alveoplastica al momento della sutura mucosa.

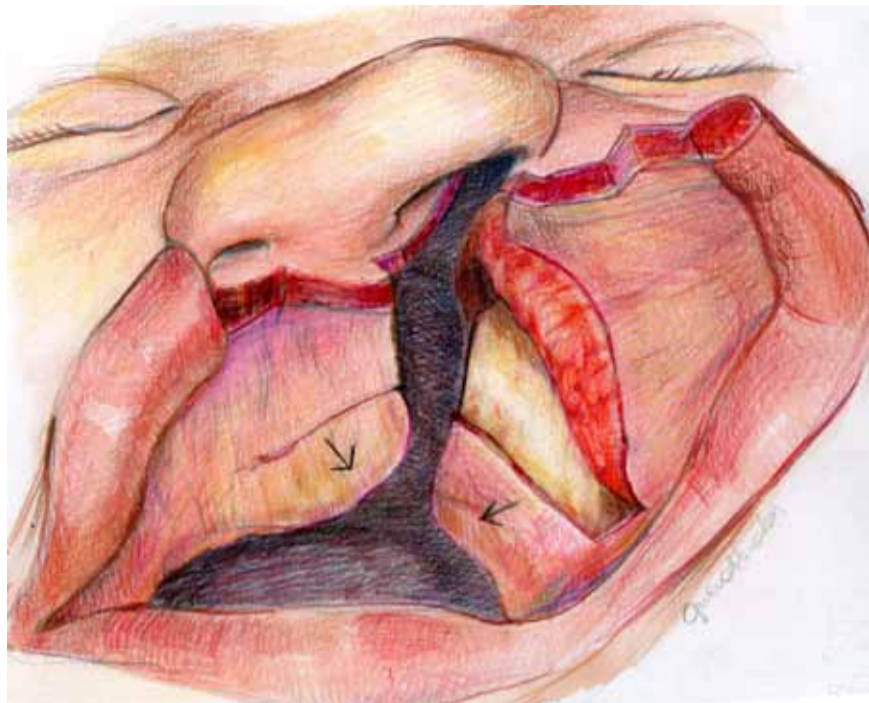


Figura 4: La periostioplastica primaria consente la medializzazione dei muscoli e dei tessuti molli del labbro, dell'ala nasale e della regione geniense. Il lembo di periostio è in realtà un lembo mio-periosteico: esso contiene le inserzioni muscolari dei muscoli mimici (il m. nasale e il m. canino sono più profondi, il capo angolare del m. quadrato del labbro superiore e il m. incisivo del labbro superiore sono più superficiali) che in questa malformazione risultano lateralizzate. Sul lato sano, infatti, tali muscoli hanno la loro inserzione sul periostio del rilievo alveolare del canino e della fossetta incisiva del mascellare. L'avanzamento mediale del lembo riporta nella corretta posizione anatomica i muscoli mimici ed i tessuti molli soprastanti e, oltre a facilitare l'esecuzione della cheiloplastica, permette di chiudere la schisi ossea mascellare in una tasca tridimensionale di periostio (che produrrà osso spontaneamente) e permette di correggere la deformità primaria del naso. Nelle labiopalatoschisi, infatti, le strutture nasali risultano qualitativamente e quantitativamente normali: la deformità è determinata soltanto dallo sbilanciamento muscolare e dall'asimmetria ossea tra le basi delle ali nasali. Entrambe le cause sono corrette dalla periostioplastica primaria, senza apportare incisioni o scollamenti a livello delle strutture nasali che potrebbero determinare esiti cicatriziali e alterazioni della crescita e dello sviluppo delle componenti nasali stesse. Nei casi di grave deviazione del setto a causa dello sbilanciamento muscolare, è prevista la preparazione del piede del setto, mediante scollamento sottomucoso eseguito sui due lati, al quale viene suturata (con filo 4/0 non riassorbibile) la porzione superiore dei fasci del muscolo orbicolare del labbro.

Sulla parete mediale del setto lo scollamento sottopericondrale verso l'alto e verso il basso, consente di scolpire due lembi (il superiore a base superiore e l'inferiore a base inferiore) che saranno suturati ai corrispondenti lembi della parete laterale per ricostruire il pavimento nasale e il piano orale del palato anteriore.

Sulla superficie del mascellare lo scollamento prosegue verso l'alto (fino al forame infraorbitario), medialmente (fino dietro all'apertura piriforme sulla parete laterale della fossa nasale) e lateralmente (fino alla sutura maxillo-malare), fino a che non è preparato il periostio della faccia anteriore del mascellare.

Il ribaltamento dei tessuti della regione geniense, permette di visualizzare il periostio, al di sopra del quale, dall'interno verso l'esterno, si ritrovano i muscoli, i tessuti molli e la cute della regione naso-labiale e geniense.

Il lembo di periostio è di forma quadrangolare e per raggiungere il segmento mediale deve essere liberato sui quattro lati. Per garantire il suo avanzamento mediale il periostio è già stato inciso sul lato inferiore a livello della riflessione tra la gengiva libera e la gengiva aderente; una volta terminato lo scollamento vengono praticate le incisioni sugli altri tre lati: sul superiore l'incisione del periostio viene eseguita subito inferiormente all'emergenza del nervo infraorbitario dall'omonimo forame (il nervo viene preparato chirurgicamente) con decorso parallelo alla inferiore e in senso lateromediale viene condotta dalla sutura maxillo-malare fino all'apertura piriforme; sul lato laterale l'incisione è verticale e congiunge dall'alto verso il basso gli estremi laterali delle incisioni superiore e inferiore; infine sul lato mediale il periostio non viene inciso ma è preparato mediante un

ampio scollamento dell'apertura piriforme che si porta posteriormente fino sulla parete laterale della fossa nasale.

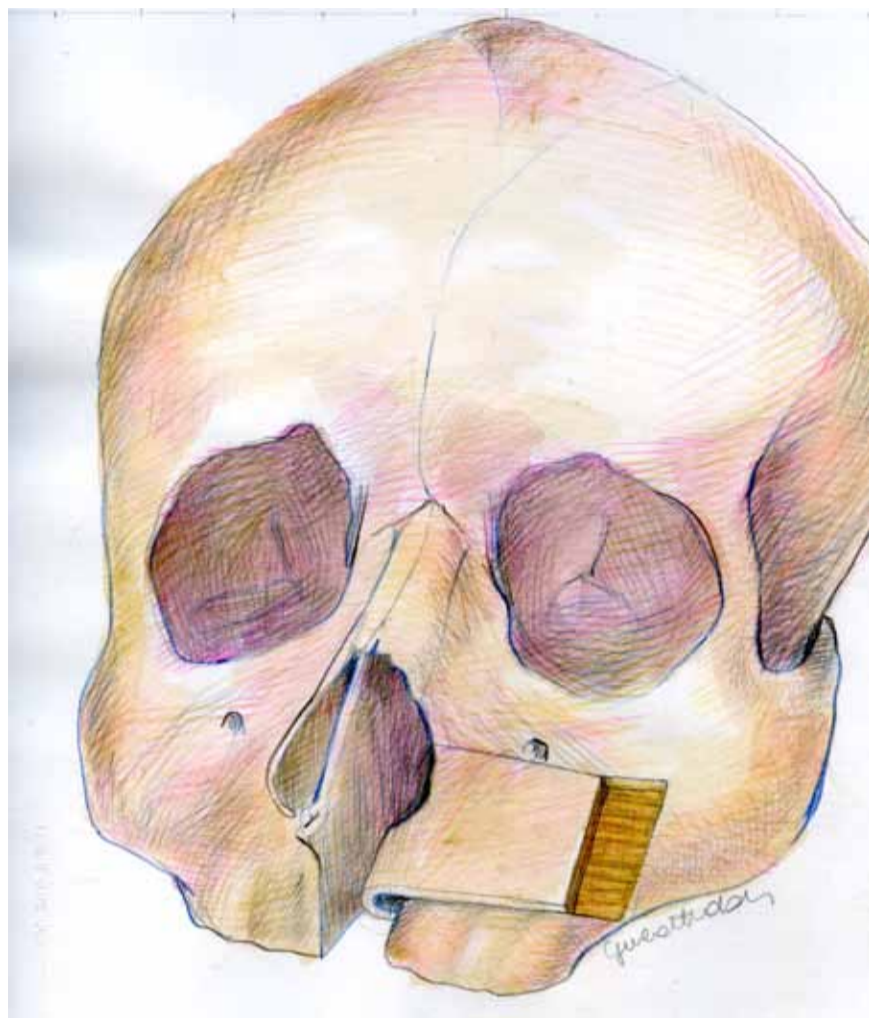


Figura 5: La figura stilizzata indica il disegno del lembo di periostio e il suo avanzamento mediale. Il lembo viene avanzato fino a raggiungere il segmento mediale; l'estremo superiore viene suturato al periostio della spina nasale anteriore e l'estremo inferiore al periostio della regione del frenulo mediante punti a lento riassorbimento 4/0. L'incisione verticale viene eseguita sulla parete laterale della fossa nasale circa 1,5 cm posteriormente al margine laterale dell'apertura piriforme sotto al turbinato inferiore, in corrispondenza dell'estremo posteriore dell'incisione mucoperiosteica condotta sul moncone laterale del mascellare. Tale incisione di rilasciamento aumenta le possibilità di avanzamento del lembo.



Figura 6: Risultato finale. Suture in prolene o nylon 6/0 a punti staccati non annodati e tenuti in sede con colla acrilica.

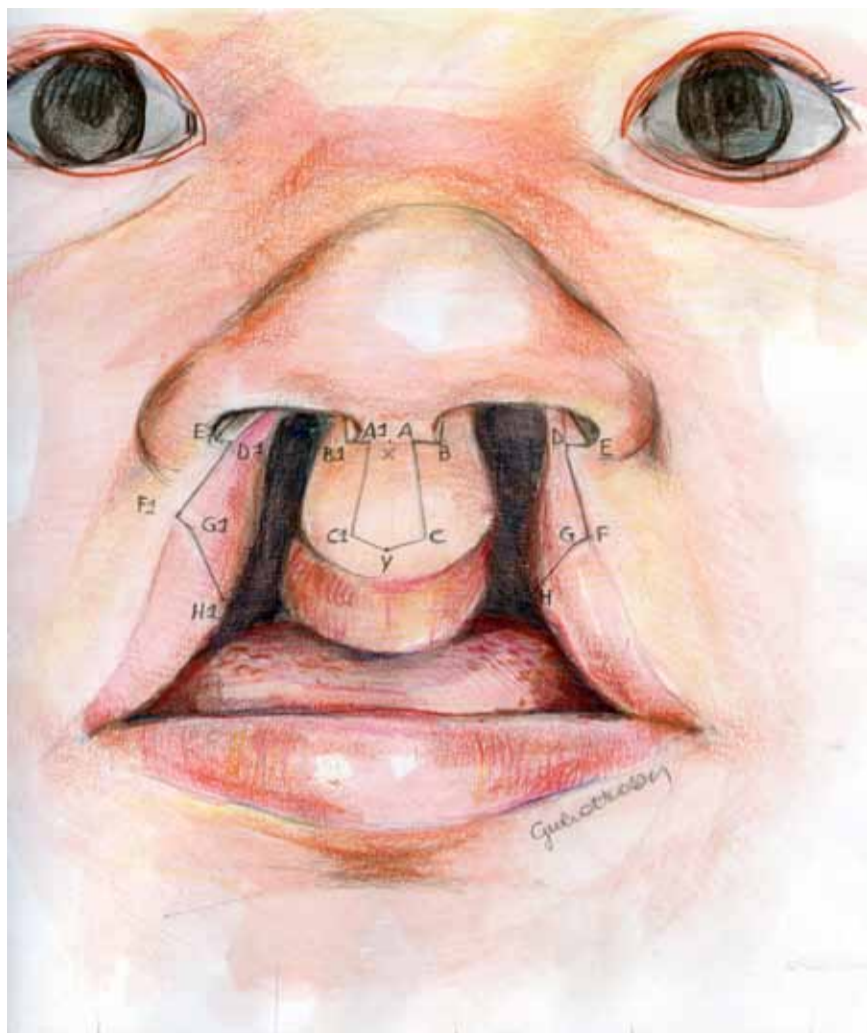


Figura 7: Aspetto della malformazione: con un ago imbevuto nel blu di metilene si tracciano i punti di riferimento. Un punto mediano è marcato sul prolabio alla base della columella (X) ed un altro sempre mediano sulla linea mucocutanea (Y). Sono poi segnati quattro punti equidistanti dalla linea di mezzo: 1,5-2 mm da Y (C-C1) e 1-1,2 mm da X (A,A1). Questi punti creano un lembo biconcavo a forma di cravatta sul prolabio. La misura A-A1 sarà quindi di 2-2,5 mm e rappresenterà la larghezza alla base del lembo prolabiale. La misura C-C1 sarà invece di 3 o 4 mm e corrisponderà alla larghezza del lembo prolabiale all'arco di Cupido. Il punto B è diretto verso la narice lateralmente e posteriormente rispetto ad A: esso si trova all'altezza del piede della crus mediale. In maniera simmetrica si traccia il punto B1. La misura B-B1 corrisponde alla larghezza della base della columella. Sui segmenti laterali viene identificato da ogni lato il punto dove il vermillion comincia a perdere il suo spessore. In questa posizione è marcato un punto sulla linea muco-cutanea (punti F e dal lato opposto F1). Si segna quindi il punto D che è sulla linea muco-cutanea. Esso si calcola in modo che la distanza D-F sia uguale ad A-C. Allo stesso modo si procede simmetricamente sull'altro lato per il punto D1. Il punto E si trova all'interno della narice e si calcola in modo che la distanza D-E sia uguale alla distanza A-B. Il punto G è situato nel vermillion e viene calcolato assicurandosi che l'angolo DFG sia di circa 30° e che la distanza fra F e G corrisponda a quella fra C e Y. Il punto H è nel vermillion e si calcola in modo che l'angolo FGH sia di 90°. Esso è localizzato nel punto di passaggio tra mucosa secca ed umida del labbro. Si tracciano quindi i punti simmetrici D1, E1, F1, G1 e E1. Per assicurarsi che questi siano esattamente simmetrici, cosa molto importante ai fini di un buon risultato finale, la distanza del punto F dalla commissura orale deve essere uguale alla distanza del punto F1 dalla commissura orale dell'altro lato.

Dopo aver marcato i punti di riferimento si disegnano con il blu di metilene le linee di incisione. Si unisce B con A, A con C, C con Y, Y con C1, C1 con A1 ed infine A1 con B1.

A questo punto da B e simmetricamente da B1 si disegna una linea che prosegue posteriormente dentro la narice. Si eseguono quindi le incisioni lungo le linee disegnate. L'incisione lungo le linee A1-C1 e A-C sono praticate con il bisturi orientato a 45° rispetto al piano cutaneo verso la linea mediana del filtro, in modo da ottenere una lieve eversione della cicatrice, che simulerà più nettamente le creste filtrali.

Il lembo a cravatta, scolpito dal prolabio, è costituito da cute e sottocute ed ha il suo peduncolo alla base della columella. Le incisioni D-E, D-F, F-G, G-H sono a tutto spessore. Attraverso di esse si espone il muscolo orbicolare su i due lati, assicurandosi di preservarne una certa quantità che aggetti medialmente rispetto all'incisione cutanea. Questi due lembi di muscolo orbicolare suturati sulla linea mediana devono costituire l'esatto stampo del lembo a cravatta, sul quale esso sarà adagiato. La sutura muscolare viene eseguita con filo riassorbibile 5/0 e le fibre superiori del muscolo orbicolare vengono fissate alla spina nasale anteriore.



Figura 8: Risultato finale. Suture in prolene o nylon 6/0 a punti staccati non annodati e tenuti in sede con colla acrilica.

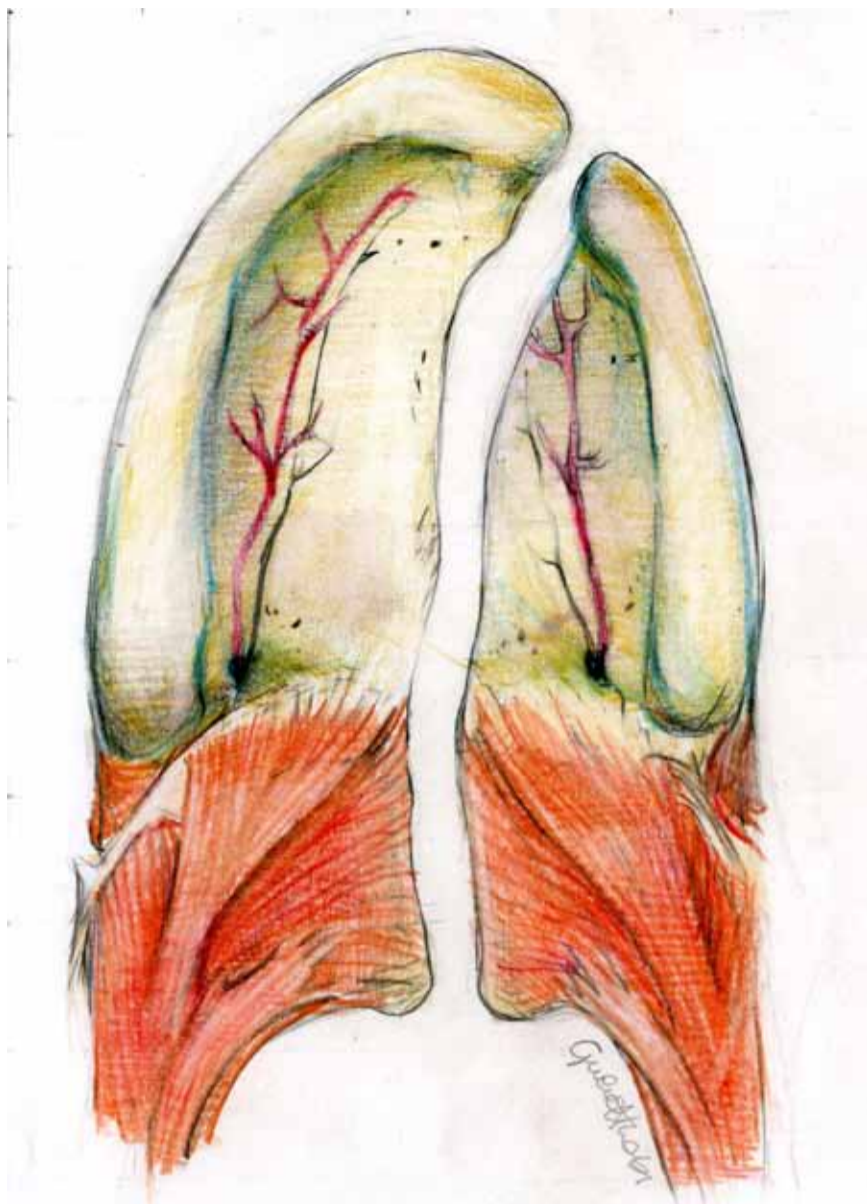


Figura 9: Schema anatomico del palato con palatoschisi monolaterale completa. Si noti le inserzioni dei mm del molle che si dirigono verso le lamine palatine invece di convergere sulla linea mediana.

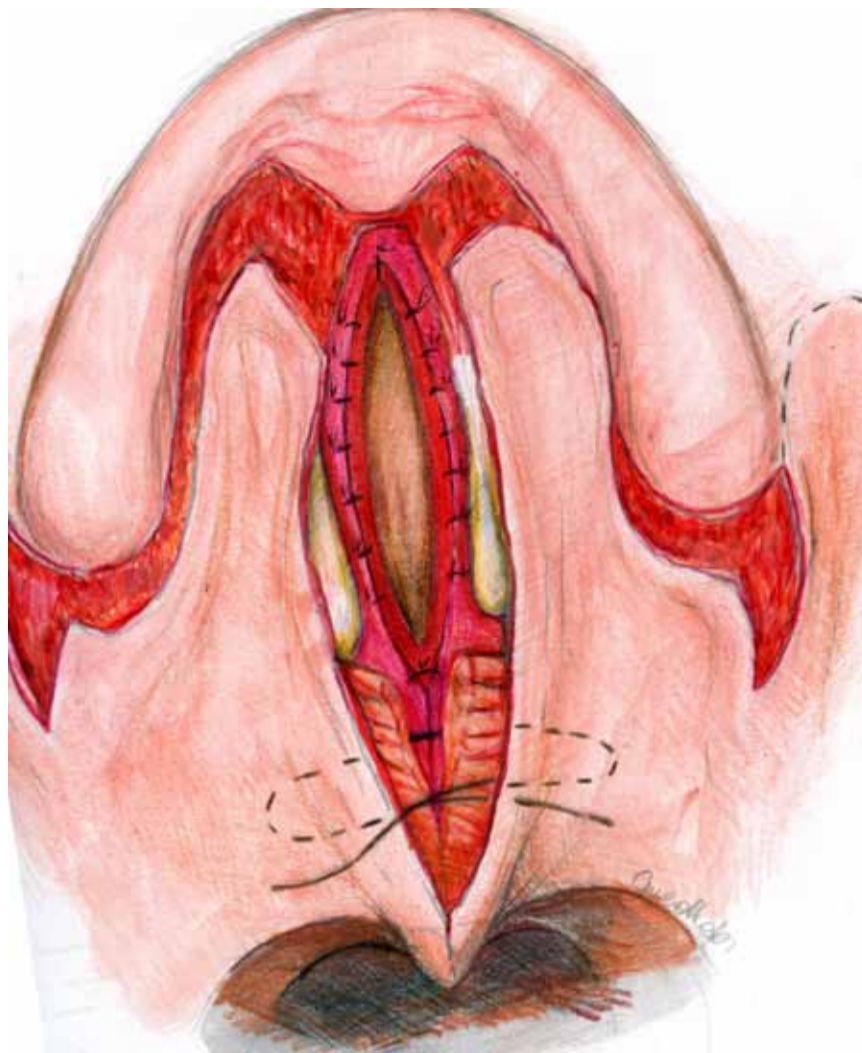


Figura 11: Dopo il sollevamento bilaterale della mucosa del setto, il sollevamento dei due lembi laterali, il distacco della muscolatura dalle lamine palatine e la liberazione eventuale delle arterie palatine posteriori alla loro emergenza si procede alla sutura della mucosa del setto con la mucosa nasale e alla sutura posteriore della mucosa nasale a livello del palato molle. Solo nella parte apicale del lembo di fibromucosa non si prepara il periostio che resta quindi aderente alla lamina palatina in modo che a sutura terminata non restano aree di osso nudo e esposto. Si procede poi alla sutura della muscolatura palatina medializzando il m. elevatore.

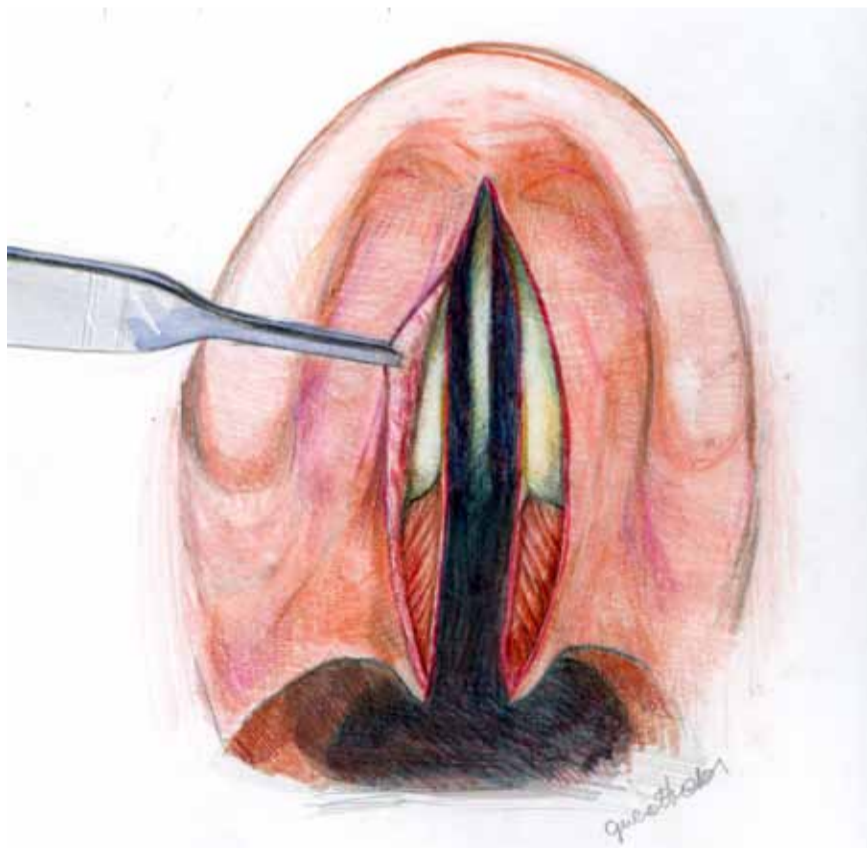


Figura 10: Incisione sulla margine mucoso fra mucosa palatina e nasale. Esposizione del piano muscolare del palato molle e delle lamine palatine.



Figura 12: Sutura mediana dei lembi fibromucosi sul piano orale. Se rimangono delle strisce cruente sui lati vi si ruotano due lembi dalla mucosa geniena in modo da avere una guarigione per prima.

La cheilognatopalatoschisi monolaterale è caratterizzata da schisi del labbro, schisi del mascellare, deformità nasale e schisi del palato. L'esecuzione congiunta della cheiloplastica e della periostioplastica primaria (a 2-3-mesi di vita) permette di correggere contemporaneamente la schisi del labbro, la schisi del mascellare e la deformità nasale; circa 3 mesi più tardi viene corretta la palatoschisi (Massei).

La tecnica utilizzata per la cheiloplastica è quella di Tennison che prevede lo scolpimento di due lembi triangolari dal segmento laterale che vengono inseriti sul segmento mediale per ottenerne l'allungamento necessario. Il lembo superiore viene disegnato in corrispondenza del pavimento nasale e l'inferiore subito al di sopra del vermiglio.

La cheiloplastica sec. Tennison associata alla periostioplastica sec. Massei consente di correggere in un solo tempo chirurgico la schisi del labbro, la schisi del mascellare e la deformità nasale primaria. La novità di questo metodo è costituita dal lembo di periostio che consente di ripristinare la corretta anatomia e il corretto bilanciamento muscolare tra i due lati; inoltre la tasca di periostio determina la formazione spontanea di osso nella sede della schisi mascellare. L'esame TAC 3D eseguito all'età in cui deve essere previsto l'innesto osseo e a fine crescita, su pazienti operati con questo metodo, ha dimostrato che l'osso è qualitativamente e quantitativamente normale nel 60,5% dei pazienti,

nei quali non è necessario eseguire un innesto d'osso; nel 23,7% dei pazienti l'innesto d'osso necessario è quantitativamente modesto, viene eseguito su una solida base ossea preesistente (la neoproduzione di osso è buona a livello dell'apertura piriforme e dei due terzi superiori del mascellare) e a livello della porzione alveolare del mascellare dove è presente schisi ossea. Nel 15,8% dei pazienti la periostioplastica non produce osso: la maggior parte di questi casi corrisponde a schisi ampie che per motivi vari non è stato possibile ridurre mediante lip-adhesion. La periostioplastica ha dei limiti tecnici di esecuzione quando la schisi ossea mascellare è maggiore di 0,7 cm; in questi casi è opportuno eseguire prima una lip adhesion e poi, a distanza di circa 1 mese, la cheiloplastica sec. Tennison modificata e la periostioplastica sec. Massei.

In base all'esperienza dell'operatore, quando la gravità e l'ampiezza della schisi non hanno reso possibile la chiusura completa della tasca tridimensionale di periostio al momento della cheiloplastica e della periostioplastica primaria e quando dall'esame clinico e diagnostico si prevede che la neoproduzione di osso non sia stata soddisfacente, è possibile eseguire una periostioplastica tardiva o secondaria (del tutto simile alla periostioplastica primaria) tra i 5 e i 6 anni di vita (secondo gli studi di Hellquist), che vada a stimolare ulteriormente la produzione ossea. Le modifiche apportate alla tecnica di cheiloplastica sec. Tennison, la tecnica di sutura muscolare, l'uso dell'adesivo cutaneo e l'applicazione di una protesi nasale in silicone nei dieci giorni successivi all'intervento, associati alla periostioplastica primaria, permettono di ottenere ottimi risultati nel trattamento delle schisi labiopalatine.

RIPARAZIONE DELLE CHEILO-GNATO-SCHISI BILATERALI

- La riparazione delle labioschisi si pone due obiettivi, il ripristino di una forma esterna normale e la ricostituzione del cingolo muscolare per un normale movimento del labbro.
- L'esperienza insegna che le schisi bilaterali riparate negli anni danno un filtro troppo lungo e irregolare; mentre è frequente osservare che in molti individui normali il filtro è molto corto e molto piccolo: pur tuttavia esso dimostra un aspetto assolutamente piacevole. La tecnica di Mulliken permette di avere una perfetta simmetria perché la riparazione viene effettuata in un solo tempo ed anche quando avremo un filtro corto sarà sempre più bello perché anatomicamente perfetto rispetto a un filtro realizzato con vari lembi che interferiscono con un aspetto normale. Solo con la riparazione simultanea dei due lati si può avere una perfetta simmetria.

Cheiloplastica secondo Mulliken

Questa tecnica introdotta nel 1985 da Mulliken viene usata per correggere in un solo tempo le cheiloschisi bilaterali. Nella correzione bilaterale è importante mantenere la simmetria, assicurarsi di ricostruire primariamente il muscolo orbicolare, disegnare il lembo

prolabiale di corretta dimensione e forma, formare il tubercolo mucoso mediano e la cresta vermilion-cutanea dal tessuto laterale del labbro. Il disegno del neofiltro, ricavato dal prolabio, è a forma di "cravatta", con i lati lunghi biconcavi (cioè con le concavità rivolte verso l'esterno) e non biconvessi come sostenuto da Millard; la larghezza del lembo deve essere di 2-2,5 mm in alto, alla base della columella, e di 3 o 4 mm agli apici, in corrispondenza dell'arco di Cupido. Con queste misure, a fine crescita, il prolabio e il filtro risulteranno di dimensioni normali.

La tecnica originale di Mulliken prevede anche la correzione simultanea della deformità nasale presente nelle schisi bilaterali. La periostioplastica sec. Massei viene effettuata come precedentemente descritta contemporaneamente nei due lati.

LA RIPARAZIONE DELLE SCHISI PALATINE

Nella riparazione del palato bisogna considerare che solo una riparazione completa permette di separare la cavità orale dalla cavità nasale ed avere pertanto la possibilità di fare il vuoto in bocca, fondamentale per la suzione ma anche propedeutico alla fonazione. Fra le varie tecniche quella di Veau-Wardill con alcune modifiche essenziali, permettendo una completa esposizione muscolare, facilita una perfetta ricostruzione anatomica dei muscoli. La schisi palatina deve essere riparata in un tempo, palato duro e palato molle insieme. È fondamentale, come raccomandato dall'Eurocleft, la delicatezza delle manovre chirurgiche.

Metodo di Veau-Wardill

Il metodo prevede il sollevamento di due lembi fibromucosi laterali a base posteriore, che vengono spostati anche all'indietro per avere un allungamento.

Ad evitare che a fine intervento residuino esposizioni ossee delle lamine palatine, è indispensabile nello scolpire i due lembi a peduncolo posteriore, non staccare tutta la fibromucosa, ma slaminare in due piani i lembi anteriormente, in modo che laddove i lembi lasceranno scoperto l'osso sottostante questo sia ricoperto di periostio, avremo cioè, che i due lembi anteriormente saranno costituiti solo da mucosa senza periostio. Per avere un buon "push-back" è essenziale anche individuare il peduncolo maggiore dei lembi, forame palatino maggiore, aprirlo a scalpello e spostare medialmente e posteriormente il peduncolo. Nella ricostruzione dei muscoli poi, bisogna evitare di danneggiare il m. tensore e preservare il tendine che si riflette sull'annulus in modo che la sua funzione ventili perfettamente la tuba; Bisogna individuare e preparare i due muscoli dell'ugola che devono essere suturati con punti molto laschi e riuniti sul piano nasale; L'elevatore poi deve essere individuato separatamente e suturato al controlaterale con un punto separato (Skoog).

PATOLOGIA EREDITARIA DEL DISTRETTO ORALE, DEL PARODONTO E DEI DENTI

Aldo Meozzi, Claudio Lanteri, Donato De Angelis,
Roberto Servetto, Carmen Mortellaro

INTRODUZIONE

Una numerosa ed eterogenea congerie di malattie genetiche può interessare in modo significativo le strutture orali, il parodonto ed i denti. L'anomalia può essere isolata e dovuta ad un interessamento primitivo e specifico della struttura interessata, oppure essere parte di un complesso di anomalie interessanti altri organi ed apparati, in modo non casuale, sì da costituire specifiche sindromi genetiche. Per il distretto orale vengono elencate le sindromi genetiche che possono alterarne in modo rilevante le principali strutture (labbra, lingua, frenuli etc.)¹ analogamente a quanto viene fatto per le principali strutture del distretto cranio-maxillo-facciale (cranio, occhio, orecchio, naso, mascellari etc.)²

L'elencazione delle sindromi genetiche a partire da uno o più "segni maggiori" coinvolgenti ogni singola struttura del distretto oro-cranio-maxillo-facciale è di utile aiuto nel percorso diagnostico: ogni specialista, partendo da ogni singolo importante segno o sintomo che si verifichi nel distretto di sua competenza, potrà prospettare ipotesi diagnostiche ipotizzando una causa ereditaria e determinare l'inizio di successivi approfondimenti rivolti a meglio definire la diagnosi differenziale ed etiologica.

Nei paragrafi seguenti verranno descritte le anomalie ereditarie delle strutture del distretto orale, del parodonto e la patologia ereditaria dei denti (anomalie ereditarie dello *smalto*, della *dentina*, del *cemento* e della *camera pulpare*). In modo più dettagliato saranno poi trattate le anomalie di numero dei denti (con particolare approfondimento per le "agenesie dentarie") e le "displasie ectodermiche" di particolare interesse odontoiatrico.

Per un inquadramento sistematico della patologia ereditaria dei denti ci siamo riferiti innanzitutto alla storica classificazione di Witkop e alle successive integrazioni ed aggiornamenti apportate

dallo stesso Autore. Riportiamo di seguito in dettaglio la classificazione di Witkop perché la riteniamo, ancor oggi, punto di riferimento prezioso per la dettagliata descrizione degli aspetti clinici, radiologici, istologici di questa patologia.

Oggi le acquisizioni della genetica e della biologia molecolare hanno notevolmente contribuito ad accrescere le nostre conoscenze sulla etiologia di questo gruppo di malattie genetiche rare, mediante la mappatura e clonazione del gene, la descrizione degli intimi meccanismi della mutazione del gene, dei suoi prodotti e relative funzioni. Si è così potuto accertare che forme cliniche ritenute un tempo fenotipicamente distinte sono determinate dalla mutazione di un identico gene; oppure che i differenti quadri che appartengono ad un ampio spettro clinico della medesima malattia possono essere dovute a variabile espressività del gene nei vari membri di uno stesso ceppo familiare; oppure possono rappresentare forme alleliche di uno stesso gene mutato.

Poiché tuttavia le più recenti acquisizioni non sono ancora complete e sufficienti per costruire, al momento attuale, una completa e moderna classificazione basata innanzitutto sul criterio delle caratteristiche genetiche (mapping, clonazione, tipo di mutazione, suo prodotto e relativi effetti clinici), correlando con sicurezza tale tipo di informazioni ed i corrispondenti fenotipi, riteniamo opportuno riferirci ancora, per un inquadramento generale, alle classificazioni classiche della letteratura.

Nella descrizione di ogni quadro clinico, tuttavia, non tralascieremo di citare le acquisizioni più recenti della ricerca genetica e biomolecolare. Per ogni quadro morboso trattato viene riferita una bibliografia essenziale ed aggiornata, con riferimenti elettivi alla Bancadati Orphanet (www.orpha.net) oltreché alla Bancadati della John Hopkins University OMIM ("Online Mendelian Inheritance in Man"), di Vicktor McKusik con i Links per una rapida consultazione della letteratura e della Bancadati Medline-PubMed.

BIBLIOGRAFIA³ DELLA PATOLOGIA EREDITARIA DEL DISTRETTO ORALE, DEL PARODONTO E DEI DENTI

01. Baraitser-Winter – Congenital Malformation Syndromes – Mosby & Wolfe Ed., 1996.
02. Bloch-Zupan A., Sedano H., Scully C. - Dento/Oro/Craniofacial Anomalies and Genetics. Elsevier 2012
03. Emery&Rimoin (Eds): Principles and Practice of Medical Genetics- Churchill- Livingstone Ed. 2007.
04. Gorlin R.J., Cohen M.M.Jr., Levin L.S. – Syndromes of the Head and Neck - Oxford University Press, 3rd Ed., New York, Oxford University Press, 1990.
05. Gorlin RJ, Cohen MMJr., Hennekam RCM – Syndromes of the

¹ Le labio-palatoschisi vengono trattate altrove.

² Vedi in "Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation". W.B. Saunders Co. Ed. 6th Edition; e in "Baraitser-Winter" – Congenital Malformation Syndromes, Mosby&Wolfe Ed. 1996. Bergsma D – Birth Defects Compendium, 2nd Edition. National Foundation – March of Dimes. Macmillan Press Ltd, New York-London, 1979

³ Vedi anche alla voce "Bibliografia Generale" e "Elenco dei Siti Internet" nel testo.

- Head and Neck, New York, Oxford University Press, 4th Ed., 2001.
06. OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man. I codici specifici del Data Base(codice OMIM), riferiti per ogni quadro morboso, sono riportati nel relativo paragrafo del testo per una rapida consultazione. I codici rappresentano le chiavi di ingresso nel Data Base per conoscere i più recenti dati della ricerca relativi ad ogni singolo quadro morboso.
07. Smith D.W. – Recognizable Patterns of Human Malformation – W.B. Saunders Co. Philadelphia, (6th Edition).
08. Spitz J.L. – Genodermatoses- Lippincott William Wilkins Ed.,2006.
09. Wiedemann H.R., Kunze J. – Clinical Syndromes – Mosby-Wolfe Ed.,1997.
10. Witkop C.J.Jr5. – Hereditary defects in enamel and dentin – Acta Genet. Statist. Med. 7:236,1957
11. Witkop C.J.Jr., Rao S.R. – Inherited defects in tooth structure. Birth Defects Orig. Art. Ser. VII(7): 153,1971.
12. Witkop C.J.Jr., Sauk J.J.Jr. – Heritable defects of enamel. In Stewart R.E. & Prescott G.H. (eds) – Oral Facial Genetics, St. Louis, C.V. Mosby, 1976.
13. Witkop C.J.Jr. – Hereditary defects of teeth and oral structures, in Jackson L.G. & Schimke R.N.(eds) – Clinical Genetics, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1979.

ANOMALIE	SINDROMI
<i>Anomalie della lingua</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Fessure, irregolarità, anchiloglossia: s. di Down, trisomia 13, s. di Goldenhar, s. oro-facio-digitale, s. di Mohr · Emiatrofia-emiiperplasia: s. di Goldenhar, s. di Romberg, s. di Moebius, s. emiiperplasia (emiipertrofia) idiopatica · Macroglossia: s. di Beckwith-Wiedemann, mucopolisaccaridosi (I, II, IV), mucolipidosi II, gangliosidosi GM1, GM3, s. di Hallermann-Streiff, s. di Williams
<i>Ipertrofia dei bordi alveolari</i>	Mucopolisaccaridosi (I, II, VI), gangliosidosi, I cell disease
<i>Pigmentazioni mucocutanee della zona orale (cute, labbra, mucose)</i>	S. di Peutz-Jeghers

Tab. 1: ANOMALIE E MALFORMAZIONI EREDITARIE DEL DISTRETTO ORALE E SINDROMI CORRELATE (da Smith DW - Recognizable Patterns of Human Malformations – W.B. Saunders Co.Philadelphia (6th Edition)

ANOMALIE E MALFORMAZIONI EREDITARIE DEL DISTRETTO ORALE E SINDROMI CORRELATE

ANOMALIE	SINDROMI
<i>Filtro anomalo (lungo, prominente, corto, largo)</i>	s. di Patau, s. di Wolf-Hirschhorn, s. di Di George, s. di Weaver, s. di Williams, s. oro-facio-digitale, s. trico-rino-falangea, gangliosidosi generalizzata, s. di Robinow, s. di Ellis van Creveld (displasia ectodermica), s. fetto alcolica
<i>Labbra grosse, prominenti</i>	mucopolisaccaridosi (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie, Hunter), displasia ectodermica ipo-anidrotica
<i>Fossette del labbro inferiore</i>	s. di Van Der Woude, s. oro-facio-digitale, s. dello pterigio popliteo
<i>Microstomia</i>	trisomia 18, s. di Hallermann Streiff, s. oto-palato-digitale, s. di Treacher Collins, s. di Robinow, s. fetto alcolica
<i>Macrostomia</i>	sindrome di Goldenhar, s. di Treacher Collins, s. di Beckwith-Wiedemann, mucopolisaccaridosi (tipo Scheie, tipo Morquio), s. di Williams
<i>Frenuli orali anomali</i>	s. di Ellis van Creveld, s. oro-facio-digitale, s. dello pterigio popliteo

BIBLIOGRAFIA DELLE ANOMALIE E MALFORMAZIONI EREDITARIE DEL DISTRETTO ORALE E SINDROMI CORRELATE

01. Baraitser-Winter – Congenital Malformation Syndromes – Mosby & Wolfe Ed., 1996.
02. Emery&Rimoin (Eds): Principles and Practice of Medical Genetics- Churchill- Livingstone Ed. 2007.
03. Gorlin R.J., Cohen M.M.Jr., Levin L.S. – Syndromes of the Head and Neck- Oxford University Press. 3rd Ed., New York, Oxford, 1990.
04. OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man) I codici specifici del Data Base(neri OMIM), riferiti per ogni quadro morboso, sono riportati nel relativo paragrafo del testo.
05. Smith D.W. – Recognizable patterns of human malformation – W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1982 (Third Edition).
06. Spitz J.L. – Genodermatoses – Lippincott William Wilkins Ed.,2006.
07. Welbury R.R., Duggal M.S., Hosey M.T. (eds) – Paediatric Dentistry. Oxford University Press, 2005.
08. Wiedemann H.R., Kunze J. – Clinical Syndromes – Mosby-Wolfe Ed.,1997.
09. Wiedemann H.R., Kunze J. – Clinical Syndromes – Mosby-Wolfe Ed.,1997.

2 - ANOMALIE EREDITARIE DEL PARODONTO E SINDROMI CORRELATE

Le anomalie ereditarie del parodonto sono rappresentate dal gruppo eterogeneo delle fibromatosi gengivali, isolate o associate a sindromi, e dalla sindrome di Papillon-Lefèvre (Xeroderma palmo-plantare e periodontoclasia).

LE FIBROMATOSI GENGIVALI (FG)

Le fibromatosi gengivali sono caratterizzate da una eccessiva, talora mostruosa, crescita del tessuto gengivale che interferisce con i normali processi di eruzione dei denti, rendendo difficoltosa la normale igiene dentaria e l'occlusione. La fibromatosi ipertrofica può verificarsi isolatamente o essere associata ad altri segni, sì da configurare quadri nosologici o sindromi caratteristiche. La consultazione della letteratura esistente sull'argomento (Gorlin, Mc Kusik, Orphanet, Genus) consente l'elencazione di quadri caratteristici, molti dei quali oggi meglio definiti dal punto di vista eziologico mediante l'individuazione del gene responsabile. L'associazione della fibromatosi gengivale con altri segni coinvolgenti i più diversi organi e/o apparati, fa ritenere ad alcuni AA che nelle fibromatosi gengivali sindromiche si verifichi una perdita, per microdelezione, di geni contigui (sindromi dei geni contigui), come meglio in seguito sarà riferito. Le modalità di trasmissione ereditaria è di tipo autosomico dominante, per alcune sindromi; autosomico recessivo per altre nelle quali, più di frequente, il quadro morboso si evidenzia in ceppi familiari in cui è segnalata consanguineità. In alcuni casi l'osservazione è sporadica. Soprattutto in questi ultimi casi l'anamnesi dovrà essere molto accurata onde accertare eventuali cause non ereditarie (assunzione di fenitoina, nifedipina etc).

FIBROMATOSI GENGIVALI ISOLATE

Queste forme di FG sono caratterizzate da una spiccata crescita, non emorragica, del tessuto gengivale, con cheratinizzazione della mucosa. La trasmissione ereditaria è più frequentemente di tipo autosomico dominante; solo per alcuni casi è ipotizzata una trasmissione autosomica recessiva. Recenti studi di genetica e di biologia molecolare hanno consentito l'identificazione dei geni responsabili, la loro localizzazione, l'identificazione della mutazione e dei prodotti del gene. Il gene mutato (SOS) è stato localizzato, ad esempio, nel braccio corto del cromosoma 2 (Tipo 1- 2p22-p21- OMIM 135300); oppure, in un ceppo familiare cinese studiato per quattro generazioni, nel braccio lungo del cromosoma 5 (Tipo 2- 5q13-q22- OMIM 182530 - OMIM 605544). Alcuni AA identificano un ulteriore tipo di FG in cui il gene mutato è stato localizzato nel braccio corto del cromosoma 11 (Tipo 4- 11p15).

FIBROMATOSI GENGIVALI SINDROMICHE

- Sindrome FG-Ipertricosi-(Epilessia-Ritardo mentale (AR) (OMIM 605400)

È la forma di più comune riscontro di FG. L'ipertricosi coinvolge la faccia, sopracciglia, arti e zona sacrale. L'epilessia e il ritardo mentale, di grado variabile, sono riscontrati solo in una parte dei casi. In questa sindrome la FG compare precocemente, in età pediatrica.

- Sindrome di Laband-Zimmermann - FG, anomalie scheletriche, epato-splenomegalia (AD) (OMIM 135500) (Gene locus: 3p14.3) (Vedi Casi familiari 1 e 2 nel Testo Atlante).

In questa forma la FG compare precocemente; talora è presente alla nascita. È descritta una facies caratteristica, con naso grosso, padiglioni auricolari grandi e consistenza molle della cartilagine. Caratteristiche specifiche della sindrome sono considerate le alterazioni dell'apparato osteoscheletrico: alla iperestensibilità delle principali articolazioni si associano alterazioni a carico delle falangi delle dita della mano e dei piedi, soprattutto della falange terminale. Ne consegue un aspetto affusolato della parte terminale delle dita. Le falangi in alcuni casi possono essere addirittura assenti. Le unghie dei piedi sono piccole, ipoplasiche e dismorfiche. Il sintomo epato-splenomegalia, è ritenuto da alcuni AA segno caratteristico della sindrome; ciò è invece negato da altri. Alcuni segnalano ritardo mentale. Kim e coll. (2007) in una revisione della letteratura riferisce 39 casi certi della sindrome. Recenti studi hanno localizzato il gene responsabile nel braccio corto del cromosoma 3 (3p14.3).

- Sindrome FG, irsutismo estremo (AD) – (OMIM 135400- Gene locus: 17q24.2-q24.3). Caso mostruoso di donna “capelluta” con barba e baffi, descritta da Laurence. Il gene è stato identificato nel braccio lungo del cromosoma 17.
- Sindrome di Ramon (FG, cherubinismo, ipertricosi, epilessia, ritardo mentale, ritardo di crescita) (AR) (OMIM 266270). Caratterizza questa sindrome la displasia fibrosa dei mascellari, il ritardo di crescita e mentale e l'epilessia. L'ipertricosi compare nel 50% dei casi.
- Sindrome di Rutherford (AD (OMIM 180900) (FG, distrofia corneale).

La sindrome è stata dapprima descritta da Rutherford e coll. in 3 generazioni (1931); lo stesso ceppo familiare è stato in seguito studiato di nuovo da Houston e coll. (1966). Sintomo caratteristico sono le opacità corneali.

- Sindrome di Jones (AD)-(OMIM 135550)- (FG, sordità progressiva di tipo percettivo).

La sindrome è stata descritta da Jones e coll. (1977) in 5 generazioni. Nella segnalazione di Hartsfield e coll. (1985) la ipoacusia compariva nella seconda decade di vita pervenendo a valori deficitari di -40-60 decibel.

- Sindrome FG-facies “caratteristica” (“distinctive facies”) (AR?) (OMIM 228560)

In due fratelli è stato descritto un particolare dismorfismo cranio-facciale: macrocrania, synophris, ipertelorismo, radice nasale piatta, narici ipoplasiche, rime palpebrali oblique in basso e all'esterno (anti Down), palato ogivale.

- Sindrome di Cross (s. di Kramer) (AR) (FG, anomalie cerebro-oculari, ipopigmentazione cutanea, ritardo mentale) (OMIM 257800).

Questa nuova sindrome oculo-cerebrale con ipopigmentazione è stata descritta da Cross e coll.(1967), in seguito da Passarge e coll. (1975) e da Preus e coll. (1983). I tre casi descritti da Cross erano figli di genitori consanguinei: è stata pertanto ipotizzata una trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo.

- Sindrome di Murray-Puretic'-Drescher (AR) (FG, fibro-ialinosi multiple) (OMIM 228600)

Murray per primo ha segnalato questa sindrome (1873) usando la terminologia di "molluscum fibrosum", caratterizzata da FG, fibromi ialini multipli e papule bianche della cute, contratture in flessione, lesioni ossee osteolitiche. Alcuni AA distinguono una forma infantile o "ialinosi sistemica di Winchester" da una forma giovanile. Le lesioni cutanee sono caratterizzate da tumori fibrosi sottocutanei multipli, mobili, localizzati al cuoio capelluto, faccia, orecchi, dorso, dita, cosce e gambe. Tali lesioni, a comparsa fra i due e quattro anni di età, crescono progressivamente fino a volumi cospicui. Alcune formazioni tumorali possono ulcerarsi ed infettarsi; altre possono regredire, soprattutto in epoca puberale. Coesistono anche formazioni cutanee papulari biancastre, soprattutto localizzate al naso, labbra, in zona retro auricolare; tali formazioni, costituite da materiale ialino, possono interessare anche le mucose del tratto gastroenterico (lingua, esofago, stomaco, intestino); analoghe neoformazioni sono state riscontrate anche a carico del sistema linfatico (timo, milza, linfonodi). A carico del sistema muscolo scheletrico sono segnalate contratture dolorose in flessione ai gomiti, alle anche, ginocchia e caviglie; l'articolazione temporo-mandibolare può essere interessata. A carico del sistema scheletrico sono segnalate lesioni osteolitiche e lesioni cistiche (mani, scapole); osteoporosi e scoliosi. Si associano ritardo di crescita e pubertà tarda; lo sviluppo psicomotorio è invece normale.

- Sindrome di Papillon-Lefèvre - Ipercheratosi palmo-plantare e periodontoclasia (AR) (OMIM 245000- Gene locus: 11q14.1-q14.3)

La prima descrizione del quadro sindromico risale al 1923. Papillon e Lefèvre hanno riferito il quadro in due fratelli affetti da ipercheratosi palmo-plantare e grave parodontopatia con distruzione dei processi alveolari e perdita precoce dei denti decidui e permanenti. La rassegna più completa è quella di Haneke e coll. Fino ad oggi sono stati descritti più di duecento casi. Oltre alle manifestazioni cutanee ed alla parodontopatia, costituisce segno specifico della sindrome la tendenza alle sepsi localizzate recidivanti della cute e sottocute (foruncoli ed ascessi), L'etiopatogenesi di tali lesioni, così come dei fenomeni di periodontoclasia, è attribuita dagli studi più

recenti ad una alterazione della immunità cellulo-mediata, in particolare ad una compromissione di alcune funzioni dei leucociti e dei macrofagi.

Le manifestazioni orali sono circoscritte alle strutture gengivali ed alveolari, mentre restano indenni gli altri tessuti endorali anche durante le fasi attive dei fenomeni parodontitici. Al momento della eruzione dei denti decidui le gengive divengono edematose, friabili, sanguinanti. La formazione di profonde tasche parodontali porta rapidamente alla perdita dei denti. Esauritosi il processo eruttivo della dentizione decidua i processi infiammatori del parodonto subiscono una remissione fino alla quasi normalizzazione della patologia parodontale. In concomitanza dell'inizio della eruzione dei denti permanenti si verifica una recidiva dei fenomeni patologici con precoce caduta dei denti e distruzione della cresta ossea alveolare.

Le manifestazioni cutanee compaiono precocemente, entro i due anni di età; esse sono caratterizzate da lesioni discheratosiche psoriasiformi alle superfici volari delle mani e dei piedi, talora anche del polso, che si estendono, in alcuni casi, alle superfici dorsali di tali distretti corporei. Analoghe alterazioni sono state talora osservate ai gomiti, ginocchia e caviglie.

Eziologia - La mutazione del gene che codifica per la catepsina C, con perdita pressoché totale di tale proteina, rappresenta la causa della sindrome. Il gene è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Sindrome di Haim-Munk – (Cheratosi palmo-plantare, periodontopatia, onicogriposi) (AR) (OMIM 245010- Gene locus: 11q14.1-q14.3).

Sindrome caratterizzata oltreché dalla cheratosi palmo-plantare congenita e periodontopatia, da piede piatto, unghie ad artiglio, aracnodattilia, acrosteolisi. Segnaliamo gli studi di Hart e coll. (2002) condotti in 50 membri di quattro comunità isolate del Cochin (Cina), tra loro correlati da legami di consanguineità; e quelli condotti in un ceppo familiare turco, nei quali è stata trovata una mutazione del gene localizzato nello stesso locus del gene della sindrome di Papillon-Lefèvre. Si ritiene oggi che le due sindromi siano forme alleliche della mutazione del gene che codifica per la catepsina C.

- Pachionichia (Tipo 1 o Sindrome di Jadassohn-Lewandowsky e Tipo 2 o Sindrome di Jackson-Lawrel)(AR) (OMIM 167200- Gene locus Tipo 1: 17q12-q21; Tipo 2: 12- Descritte alterazioni di vari geni della cheratina: 16, 6, 17).
- Anonichia-Iponichia congenita (AR) (OMIM 206800- Gene locus: 20p139).
- Tilosi (cheratodermia palmo-plantare) (OMIM 144200 e 600962) Gene locus: 17q12-21).

Di questa sindrome sono stati descritti due tipi: il tipo 1 epidermoli-

tico e il tipo 2 non epidermolitico.

- Cheratosi palmo-plantare, ipodontia, ipotricosi, idrocistomi palpebrali, displasia ectodermica) (AR) (OMIM 224750).

Nella diagnosi differenziale occorre ricordare altre condizioni associate a lesioni del parodonto e dell'osso alveolare comportanti perdita precoce dei denti: acrodinia, neutropenia ciclica, acatalasia, sindrome di Chediak-Higashi, ipofosfatasia, istiocitosi X, periodontite giovanile.

Alcuni AA (El Darouti e coll.; Tosti e coll.; Gelmetti e coll.) riportano effetti favorevoli ottenibili mediante somministrazione orale di retinoidi (etretinato). La somministrazione di tale tipo di farmaco sembra utile per attenuare i processi osteolitici alveolari e le lesioni cutanee.

BIBLIOGRAFIA DELLA PATOLOGIA EREDITARIA DEL PARODONTO E SINDROMI CORRELATE

01. Aldred M.J., Crawford P.J.M. – Juvenile hyaline fibromatosis. *Oral Surg.*, 63: 71,1987.
02. Bergman R., Friedman-Birnbaum R. - Papillon-Lefèvre syndrome: a study of the long term clinical course, recurrent pyogenic infections and the effects of etretinate treatment. *Br. J. Dermatol.*, 119:731,1988.
03. Cuestos-Carnero R., Bornancini C.A. – Hereditary generalized gingival fibromatosis associated with hypertrichosis: report of five cases in one family. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 46: 415,1988.
04. Djawari D. - Deficient phagocytic function in Papillon-Lefèvre syndrome. *Dermatologica* 150:189,1978.
05. El Darouti M.A. e coll. - Papillon-Lefèvre syndrome. Successful treatment with oral retinoids in three patients. *Int. J. Dermatol.*, 27:63,1988.
06. Fayad M.N. e coll. – Juvenile hyaline fibromatosis: two new patients and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.*, 26:123,1987.
07. Gelmetti C. e coll. - Long- term preservation of permanent teeth in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome treated with etretinate. *Pediatr. Dermatol.* 6:222,1989.
08. Giansanti J.S. e coll. - Palmar-plantar Hyperkeratosis and concomitant periodontal destruction (Papillon-Lefèvre syndrome). *Oral Surg.*, 35:30,1973.
09. Gorlin R.J., Cohen M.M.Jr., Levin L.S. – Syndromes of the head and neck, Oxford University Press, New York, Oxford, 1990. (Third Edition). Chap 26.
10. Haneke E. - The Papillon-Lefèvre syndrome: teratosi palmoplantaris with periodontopathathy. *Hum. Genet.*, 15:1,1979.
11. Houston I., Shoots N. – Rutherford's syndrome: a familial ocular-dental disorder. *Acta Paediatr. Scand.*, 55:233,1966.
12. Laband P.F. e coll. – Hereditary gingival fibromatosis: report of

an affected family with associated splenomegaly and skeletal and soft-tissue abnormalities. *Oral Surg.*, 17:339,1964.

13. Pina-Neto J.M. e coll. – Cherubism, gingival fibromatosis, epilepsy and mental deficiency (Ramon syndrome) plus juvenile rheumatoid arthritis. *Am. J. Med. Genet.*, 25:433,1986.
14. Ramon Y. E coll. – Gingival fibromatosis combined with cherubism. *Oral Surg.*, 24:436,1967.
15. Rutherford M.E. – Three generations of inherited dental defects. *Br. Med. J.*, 2:9,1931.
16. Van Dyke T.E. e coll. - Papillon-Lefèvre syndrome: neutrophil dysfunction with severe periodontal disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 31:419,1984.
17. Vontobel F. - Idiopathic gingival hyperplasia and hypertrichosis associated with acromegalic features. *Helv. Pediatr. Acta*, 28:401,1973.
18. Witkop C.J.Jr. – Heterogeneity in gingival fibromatosis. *Birth Defects* 7(7):212,1971.

3 - ANOMALIE EREDITARIE DEI DENTI

TERMINOLOGIA E CLASSIFICAZIONE “GENERALE” ANATOMO-CLINICA DELLE ANOMALIE DEI DENTI

Anomalie di eruzione

- cronologiche (anticipate, ritardate, mancate)
- modali (modalità di eruzione, eruzione difficoltosa)

Anomalie di sede, posizione, direzione

- sulle arcate (denti erotti), nelle arcate(denti inclusi), fuori arcate(denti erranti o ectopici); versione o inclinazione, gressione, ipertrusione, ipotrusione, trasposizione o proposizione, traslocazione, rotazione assiale o torsione, dislocazione,

Anomalie di volume

- in difetto (microdonzia)
- in eccesso (macrodonzia)

Anomalie di forma, conformazione

- semplici e complesse (taurodontismo, concrenza, fusione, geminazione, “dens in dente”, perle dello smalto)

Anomalie di numero

- in difetto: ipodontia (<di 6), oligodontia (> di 6), anodontia (totale)
- in eccesso: denti soprannumerari (forma normale); supplementari (forma anomala)

Anomalie di struttura (quantitative, qualitative, miste)

INQUADRAMENTO E CLASSIFICAZIONE DELLE ANOMALIE EREDITARIE DEI DENTI

Le classificazioni delle anomalie ereditarie dei denti si basavano, in passato, soprattutto su un criterio fenotipico, con la descrizione dettagliata degli aspetti clinici, radiologici e istologici, deducendo, sulla base dello studio accurato dell'albero genealogico, le modalità di trasmissione ereditaria.

Negli ultimi anni una sempre più numerosa serie di acquisizioni dovute ai progressi della genetica e della biologia molecolare sta sempre più integrando le descrizioni cliniche affidate alla letteratura, consentendo in molti casi un miglior inquadramento nosologico mediante la individuazione del locus del gene responsabile, la descrizione della mutazione e dei prodotti del gene. Diviene così possibile la correlazione dei dati genetici con quelli fenotipici, nel tentativo di caratterizzare sempre meglio il quadro nosologico o sindromico. Tuttavia, nonostante i notevoli e continui progressi, oggi non è ancora possibile disporre di una razionale e sistematica classificazione delle anomalie ereditarie dei denti, basata sulle caratteristiche genetiche come criterio primario, nonostante tentativi recenti (Crawford). La individuazione dell'assetto genetico dei casi più di recente osservazione e di quelli riportati dalla letteratura resta ancor oggi confinata ai livelli di studio e di ricerca. Solo in rari casi l'indagine genetica e biochimica viene utilizzata a scopi pratici ed applicativi a livello clinico, con il conseguente vantaggio per un appropriato consiglio genetico.

LA CLASSIFICAZIONE DI WITKOP - DESCRIZIONE E COMMENTO.

La classificazione di Witkop è articolata in 6 tabelle. In esse compaiono, quale aiuto per la diagnosi differenziale, esempi selezionati della patologia ereditaria dei denti sulla base della loro espressione distrettuale o generalizzata.

La tab. 1 riporta i *difetti ereditari dello smalto* (Amelogenesi Imperfetta) distinguendo fra forme isolate dovute ad un difetto "primario" della amelogenesi (di tipo ipoplastico, ipocalcifico e ipomaturativo) ciascuno dei quali ulteriormente distinto in sottotipi definendo per ciascun tipo la modalità della trasmissione ereditaria (AD, AR, XL, XD, XR, MF, NC, ? incerta)⁴; e forme associate a sindromi, delle quali viene riportato un numeroso elenco, omettendo le sindromi molto rare o quelle che meno frequentemente si associano alla citata anomalia ereditaria dello smalto.

La tab. 2 riporta i *difetti ereditari dello smalto e della dentina* distinguendo i disturbi "primari" della odontogenesi, causa di forme isolate; e i disturbi dello smalto e della dentina associati a disturbi generalizzati. Segue un elenco delle principali sindromi che presentano i difetti dello smalto e della dentina come segno significativo

del quadro multisistemico. In appendice sono riferite alcune malattie che si associano a pigmentazione dei denti (porfiria eritropoietica, eritroblastosi fetale, alcaptonuria, progeria).

La tab. 3 riporta i *difetti ereditari della dentina e del cemento*, isolati e associati a sindromi, distinguendo tre sottogruppi: difetti della sola dentina; difetti del solo cemento; difetti combinati della dentina e del cemento. In ciascuno di questi tre sottogruppi sono elencate le varie forme, isolate oppure associate a sindromi.

La tab. 4 riporta i *difetti ereditari della forma e del numero dei denti* distinguendo le condizioni dovute ad un difetto "primario" del germe dentario (difetti di conformazione, taurodontismo, cinodontismo, ipodontia, denti soprannumerari) da quelle che si associano a disturbi sistemici o generalizzati, nel contesto di sindromi note. Segue un numeroso elenco cui rinviamo per la diagnosi differenziale.

La tab. 5 riporta un elenco in quattro gruppi delle *condizioni morbose che possono essere sospettate sulla base dei reperti radiografici relativi agli aspetti della camera pulpare*: taurodontismo, cinodontismo, dentinogenesi imperfetta, displasia dentinale.

La tab. 6 riporta, sulla base della classificazione originale di Freire-Maia, un elenco delle più importanti displasie ectodermiche nelle quali compaiono, in modo significativo, alterazioni a carico del distretto stomatognatico ed orodentale. Le circa cento forme di displasia ectodermica descritte da Freire-Maia⁵ erano distinte da questo autore in quattro gruppi sulla base della diversa combinazione fra loro di anomalie e/o malformazioni a carico di strutture di derivazione ectodermica: capelli (ipotricosi; alopecia), unghie (distrofia; displasia), ghiandole sudoripare (ipoidrosi; iperidrosi) e dei denti. Noi descriveremo di questo gruppo solo le forme più frequentemente associate ad "agenesia" dentale (ipodontia; oligodontia; anodontia).

⁴ AD autosomica dominante; AR autosomica recessiva; XL legata al sesso; XD legata al sesso dominante; XR legata al sesso recessiva; MF multifattoriale; ? incerta.

⁵ Oggi si conoscono circa 190 forme diverse di Displasia Ectodermica

1-ANOMALIE EREDITARIE DELLO SMALTO

EZIOLOGIA

AMELOGENESI IMPERFETTA E SINDROMI CORRELATE (AI)

Con il termine di AI si designa un gruppo di condizioni morbose eterogeneo dal punto di vista fenotipico e genetico che interessano la struttura dello smalto di tutti o quasi tutti i denti, in forma primitiva, isolata, o in associazione ad altri segni e sintomi orali e/o sistemici, nel quadro di sindromi ben definite. La prevalenza è valutata in modo vario, da 1:700 a 1:14.000, a seconda delle varie casistiche e delle popolazioni esaminate (Crawford Orphanet Journal of Rare Diseases 2:17,2007).

Lo smalto dentario è un tessuto altamente specializzato, contenente una altissima percentuale (85-95%) minerale, costituita da grossi cristalli di idrossiapatite. Tale tipo di struttura, altamente specializzata ed organizzata in modo singolarmente insolito, si ritiene essere dovuta ad un rigoroso controllo della funzione degli ameloblasti, nelle loro funzioni altamente specializzate di controllo della ameloblastogenesi, per interazione di numerose molecole della matrice organica. Le ricerche più recenti hanno identificato numerosi fattori: la amelogenina (AMELX; 300391), ameloblastina (AMBN; 601259), tuftelina (TUFT1), sialofosfoproteina della dentina (DSPP;125485) e una numerosa serie di enzimi. L'amelina è la principale proteina della matrice organica nei denti in sviluppo; essa rappresenta circa il 5% della quota proteica della matrice dentaria(OMIM606585).

Amelogenesi imperfetta. "Con il termine di AI si designa un gruppo di anomalie dello sviluppo dentario, ad eziologia genetica, che coinvolge la struttura e gli aspetti clinici dello smalto, di tutti o pressoché tutti i denti, in modo pressoché identico; tali anomalie possono essere isolate, dovute ad uno specifico e primitivo disturbo della amelogenesi o della odontogenesi; oppure associarsi ad altri disturbi strutturali o biochimici di altri distretti od organi corporei".

Gli aspetti clinici, minuziosamente descritti nei report originari di Witkop, sono costituiti da varie forme ed aspetti clinici: difetti di tipo ipoplastico, ipomineralizzato (ipomaturato; ipocalcifico). Talora si associa discolorazione dello smalto. I denti mostrano spesso ipersensibilità, ciò che rende difficile praticare le normali procedure di igiene dentaria; i denti appaiono friabili e soggetti a perdita precoce, talora in preda a fenomeni regressivi ancor prima della eruzione.

Problemi classificativi

In appendici è riportata in dettaglio la classificazione di Witkop, alla quale rimandiamo per il quadro dettagliato degli aspetti fenotipici, clinici, radiologici ed istologici. Riteniamo tale classificazione ancor oggi utile per la diagnosi e la diagnosi differenziale delle varie forme, isolate o associate a sindromi, nonostante che le ricerche in corso, relative alla conoscenza del genoma delle varie forme e agli aspetti biochimici relativi, con le correlazioni genotipo-fenotipo, stiano modificando in modo significativo i criteri classificativi di Witkop.

Abbiamo già ripetutamente accennato alle le conoscenze "in progress" relative agli aspetti eziologici delle varie forme di AI. Esse saranno riferite in dettaglio per ogni forma nosologica descritta.

Sostanzialmente si distinguono forme a trasmissione legata al cromosoma X (X-linked); forme a trasmissione autosomica dominante; forme a trasmissione autosomica recessiva; forme sporadiche e di incerto inquadramento. I più recenti contributi scientifici basati sulle indagini genetiche e di biologia molecolare dei ceppi familiari affetti da anomalie ereditarie dello smalto, consentono di determinare, in molti casi, l'esatta etiologia mediante la localizzazione del gene, la sua clonazione, la descrizione precisa dei prodotti del gene e la relativa funzione. Di seguito, per ciascuno dei quadri morbosi elencati, verranno riferite, quando disponibili, tutte le notizie relative al gene responsabile assieme al numero di catalogo del Database Mc Kusick (OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man). I geni attualmente⁶ identificati sono i seguenti:

Enamelina (ENAM; 4q21, OMIM 606585); Amelogenina (AMELX; Xp22.3-p22.1, OMIM 300391); Ameloblastina (AMBN; 4q21, OMIM 601259); Tuftelina (TUFT1; 1q21, OMIM 600087); Amelotina (AMELOTIN 4q13); Sialofosfoproteine della dentina(DSPP; 4q21.3, OMIM 125485); Callicreina (KLK4; 19q13.3-q13.4, OMIM 603767); Metalloproteinasi 20 della matrice (MMP20; 11q22.3-q23, OMIM 604629); (8q24.3, OMIM 130900); (2q11.2, OMIM 217080); (11q22.3-q23,OMIM 612529)

Aspetti clinici

Rimandiamo alla classificazione ed alle analitiche osservazioni di Witkop per una dettagliata elencazione delle principali forme, con la descrizione particolareggiata degli aspetti clinici, radiologici ed istologici di ogni singola forma morbosa; possiamo oggi dire che i vari quadri clinici individuati in passato da Witkop, in base alle attuali conoscenze del genoma, appaiono eccessivamente analitici, essendo descritte come entità autonome, manifestazioni fenotipiche determinate da un medesimo disturbo genetico. Si possono infatti osservare aspetti fenotipicamente diversi nello stesso ceppo familiare, nello stesso individuo e persino nello stesso dente, mentre il gene mutato è il medesimo, situato nello stesso locus. Oggi sappiamo che variabili aspetti clinici possano essere determinati da una diversa espressione e penetranza del gene mutato; oppure che quadri fenotipici diversi possono essere dovuti allo stesso gene mutato nello stesso locus, ma avente carattere di allele.

Oggi della amelogenesi imperfetta distinguiamo: un tipo ipoplastico, in cui lo smalto, di consistenza e durezza normale, appare più sottile (microdontia, diastemi, fossette o ipoplasie localizzate); in un altro tipo di anomalia lo smalto appare ipomaturato, cioè di spessore normale ma meno consistente, meno mineralizzato; in tal caso, alla

⁶ Dicembre 2010

radiografia endorale, lo smalto non contrasta, come di norma, con la dentina. Nel *tipo ipocalcifico (ipomineralizzato, demineralizzato)* lo smalto è friabile, rugoso, discolorato. Frequenti combinazioni degli aspetti descritti caratterizzano i vari quadri nosologici, isolati o associati a sindromi.

Nel tipo ipocalcifico puro si può avere ipersensibilità dei denti agli stimoli termici ed osmotici; lo smalto ipomineralizzato appare friabile, esfoliantesi più o meno rapidamente dalla dentina; ne conseguono sintomi clinici più evidenti, discolorazione, e precoce perdita dei denti.

DIAGNOSI

L'indagine anamnestica minuziosa con la descrizione accurata dell'albero genealogico è la premessa essenziale per una corretta diagnosi. La radiografia panoramica delle arcate dentarie e le radiografie endorali sono di aiuto per individuare denti inclusi o in fase di riassorbimento oppure altre patologie ossee dei mascellari; e per stabilire gli aspetti radiografici dello smalto, dentina e della camera pulpare. Occorrerà escludere fattori estrinseci che possano avere interferito con il normale sviluppo del dente (prematurità, neonati "small for date", i low and very low birth weight", traumi neonatali, infezioni prenatali e postnatali, malnutrizione cronica e disvitaminosi, malattie metaboliche materne (diabete mellito, gestosi), iperbilirubinemia ed asfissia neonatale, ipotiroidismo ed ipoparatiroidismo, ipocalcemie, enteropatie croniche (morbo celiaco), sindrome nefrosica, fluorosi, assunzione di tetracicline, chemioterapie, irradiazioni, trauma diretto. In particolare occorrerà indagare se esistano altri casi analoghi in famiglia, se tutti i denti sono coinvolti in modo analogo, oppure se questi siano interessati in maniera diversa, secondo un ordine cronologico di maturazione e di eruzione (la fluorosi risparmiava talora i denti premolari ed il secondo molare permanente).

L'indagine biomolecolare rivolta alla identificazione del gene responsabile (localizzazione, descrizione della mutazione e dei prodotti del gene, loro funzioni etc.) è ancor oggi una indagine riservata a scopi di studio e di ricerca e, pertanto, difficilmente utilizzabile, al momento attuale, per confermare la diagnosi e ai fini del consiglio genetico. Pertanto il tipo di trasmissione ereditaria ipotizzato mediante accurata indagine anamnestica ed lo studio meticoloso dell'albero genealogico saranno di aiuto per la diagnosi ed il consiglio genetico.

TRATTAMENTO

L'assistenza specialistica odontoiatrica ed il supporto psicologico sono essenziali ai fini del trattamento di tali soggetti, che presentano, fin dall'età infantile e adolescenziale, importanti problematiche psicosociali. Dal punto di vista specialistico occorrerà proteggere i

denti posteriori con corone metalliche preformate; in altri casi, la ricostruzione e riabilitazione sarà effettuata con corone in policarbonato o prodotti adesivi "compositi". Tali prodotti saranno da usare il più precocemente possibile, soprattutto in sede cervicale dei casi con ipoplasia, a causa di ipersensibilità accentuata agli stimoli termici ed osmotici, e nelle forme ipomineralizzate che si associano a rapida usura dello smalto. Naturalmente ogni tipo di intervento in età pediatrica comporta problemi di "compliance" da parte del paziente e della sua famiglia. Occorrerà, in tali casi, prevedere gli ambienti e le metodologie più idonee per l'applicazione degli interventi più adatti con l'utilizzo dell'anestesia locale, l'anestesia con sedazione cosciente o metodiche di anestesia generale, a seconda dell'età e la rilevanza clinica del caso. L'esperienza dimostra sempre di più la necessità ed opportunità che tali interventi vengano effettuati il più precocemente possibile, onde ridurre al minimo i traumi psicosociali dei pazienti e delle loro famiglie.

Nelle forme associate a sindromi si renderà necessaria la collaborazione con altre figure professionali specialistiche, interessate a vario titolo alla patologia ereditaria del distretto oro-facciale e cranio-maxillo facciale.

VARIE FORME DI AMELOGENESI IMPERFETTA⁷

AMELOGENESI IMPERFETTA – FORME ISOLATE

Amelogenesi Imperfetta X-linked – Al di tipo ipoplastico/ipomaturativo legato al sesso; incluso il tipo "snow capped teeth". Gene: AMELX che codifica per la amelogenina. Locus: Xp22.3-p22.1; (OMIM 301100 > 301200) (XL)

Gli aspetti clinici di questa forma sono molto eterogenei. Nel tipo ipoplastico lo smalto ha durezza normale ma spessore ridotto. Ciò è causa di microdonzia, diastemi dentali, ipersensibilità agli stimoli. All'esame RX lo smalto appare sottile ma contrasta nettamente con la dentina. La superficie, così come riferisce Witkop (1957), può apparire liscia, rugosa, a fossette, localizzata.

La forma ipomaturativa (Witkop 1957) presenta nei maschi emizigoti il quadro più evidente: i denti decidui sono di un bianco opaco ("ground-glass withe"); i permanenti invece presentano chiazze bianche e giallo-marroni. Lo smalto si usura facilmente e presenta una consistenza e contrasto radiografico con la dentina minore del normale, tuttavia in modo meno accentuato rispetto alla forma ipocalcifica, ipomineralizzata. Quest'ultima forma, denominata dagli AA (Witkop e Sauk, 1976; Escobar e coll., 1981) "snow capped teeth", presenta nella sua forma più tipica aspetti similari alle gravi forme di fluorosi, con spiccata tendenza alla usura ed esfoliazione dello

⁷ Le modalità di trasmissione ereditaria sono indicate con i simboli seguenti: AD-autosomico dominante; AR- autosomico recessivo; XL- X linked (XLD,XLR); MF-multifattoriale; (?) NC- non conosciuto; SP sporadico

smalto e precoce perdita dei denti. È stato osservato che questa ultima forma si manifesta soprattutto in aree territoriali dotate di acque potabili molto povere in fluoro.

I maschi emizigoti per il gene mutato presentano il quadro clinico completo: lo smalto, di normale colore e traslucenza, appare sottile con vari aspetti della superficie. Nelle forme ipomineralizzate lo smalto perde la sua normale traslucenza e presenta chiazze di colore giallo-marrone o bianco opache. In alcuni ceppi familiari studiati, le due tipologie, ipoplasia e ipocalcifica, possono coesistere.

Le femmine eterozigoti invece possono presentare, in grado variabile, strie dello smalto verticali di depressione (smalto ipoplastico) alternate a strie di smalto normale; oppure strie di smalto discolorato alternantesi a strie di smalto normale. Le variabili espressioni cliniche nelle femmine eterozigoti vengono attribuite da vari AA al fenomeno della lionizzazione del cromosoma X.

Amelogenesi Imperfetta – Forme autosomiche dominanti - Gene: ENAM enamelina Locus: 4q21; Locus: 8q24.3 per la AI di tipo 3 (Mendoza e coll.2007). (OMIM 104500; 606585) (AD)

L'aspetto clinico nei membri di uno stesso ceppo familiare può essere il più vario: dai quadri clinici conclamati fino ai quadri molto sfumati. Il tipo più rappresentato è quello prevalentemente o esclusivamente ipoplastico; lo smalto può presentare aspetto rugoso della superficie. Nel tipo demineralizzato (ipomaturato e/o ipocalcifico) appaiono gli aspetti più gravi del quadro clinico con denti discolorati, smalto di consistenza caseosa, con esfoliazione e perdita precoce dei denti. In alcuni casi i due tipi di alterazione dello smalto (Ipoplastico e demineralizzato) possono coesistere nello stesso soggetto.

Amelogenesi Imperfetta forme autosomiche recessive – tipo ipoplastico locale, con o senza “*open bite malocclusion*” (AR)

Gene ENAM enamelina; locus: 4q21; OMIM 608563 (forma locale ipoplastica)

Gene callicreina 4; locus: 19q13.4 (forma ipomaturativa, studi di Hart e coll. 2004)

Gene MMP-20 della metalloproteinasi 20 della matrice. Locus: 11q22.3-q23 (forma pigmentata ipomatura)

Amelogenesi Imperfetta – casi sporadici

per incompleta penetranza di forme AD oppure dovuti a cause non genetiche (“*Molar-incisor hypomineralisation*” di Crawford e coll.)

AMELOGENESI IMPERFETTA – FORME ASSOCIATE A SINDROMI

AI associata a morso aperto anteriore (“*anterior open bite*”)

Nel 50% dei casi di AI descritti, sia a trasmissione legata al sesso, sia di tipo autosomico, consente di ipotizzare, così come per le altre forme di associazione sindromica, che l'eziologia sia dovuta

più che ad un singolo gene, alla perdita di più geni contigui, per microdelezioni o vere e proprie anomalie cromosomiche strutturali. Gli esempi che riferiamo in seguito, che mostrano l'associazione di un tessuto molto specializzato (lo smalto), prodotto dalla molteplicità di fattori coinvolti nella amelogenesi, con altri segni e sintomi di vari organi ed apparati, di derivazione ectodermica ma anche mesodermica, rappresentano un sostegno a tale ipotesi interpretativa. D'altro canto le più recenti acquisizioni della genetica e della biologia molecolare sembrano confermare tale ipotesi. Si ritiene pertanto che l'associazione di AI con “open bite” scheletrico anteriore sia essa stessa da considerare una sindrome, nel senso sopra descritto.

AI e taurodontismo⁸; AI tipo ipoplastico-ipomaturativo; Gene DLX3; locus: 17q21.3-q22; (OMIM 104510) (AD)

Condizione clinica a trasmissione autosomica dominante ad alta penetranza. Tale condizione si distingue da quella successivamente descritta, poiché non presenta alterazioni a carico dei capelli delle ossa. L'alterazione dello smalto è di tipo ipoplastico ed ipomaturativo. Anche i più recenti contributi della letteratura (Crawford e Aldred, 1990; Seow (1993); Wright e coll., 1997; Price e coll., 1999) non hanno ancora risolto il problema se le sindromi AI e taurodontismo e AI e sindrome trico-dento-ossea siano da considerare due entità nosologiche geneticamente distinte, oppure uno spettro di sintomi a varia espressione anche in alcuni ceppi familiari, determinato dalla medesima mutazione del gene, localizzato nello stesso locus; oppure se rappresentano una mutazione diversa, allelica, dello stesso gene.

AI e sindrome trico-dento-ossea Gene DLX3; locus: 17q21.3-q22; (OMIM 190320) (AD)

In questa sindrome le alterazioni di tipo ipoplastico/ipomaturativo dello smalto si associano ad alterazioni ectodermiche dei capelli (ricci) e delle unghie (fragili o di consistenza aumentata). I sintomi scheletrici sono caratterizzati da rarefazione ossea, chiusura precoce delle suture craniche, soprattutto della sagittale (scafocefalia). I denti presentano alterazioni di tipo ipoplastico e/o ipomaturativo e taurodontismo.

Sindrome di Kholshutter-Tonz – Sindrome amelo-cerebro-ipo-drotica – Sindrome epilessia-demenza-denti gialli (OMIM 226750) (XL?;AR?)

Sindrome descritta in ceppi familiari svizzeri (nei maschi) e siciliani (consanguineità), caratterizzata da gravi sintomi neurologici e psichici (epilessia, spasticità e demenza) ad esordio precoce e a

⁸ Il taurodontismo è caratterizzato da ampia camera pulpare, caratteristica molto evidente nei denti posteriori. Witkop ha segnalato casi di T. associati a sindromi con aneuploidia del cromosoma X, ad alcune displasie ectodermiche (sindrome trico-dento-ossea; displasia oto-dentale; sindrome capelli radi-oligodontia-taurodontismo). Il cinodontismo caratterizza invece la dentatura dell'uomo antico, di alcune popolazioni attuali (eschimesi) ed in genere il 2,5% delle popolazioni caucasiche.

rapida evoluzione.

Sindrome di Jalili – Al e degenerazione retinica (“cone rod dystrophy”) – Gene CNNM4; locus: 2q11.2 (OMIM 217080) (AR)

Sindrome descritta da Jalili e Smith (1988) in 29 persone di una popolazione araba. Anche Polok e coll.(2009) hanno descritto un simile quadro clinico in un ceppo familiare libanese, seguito per cinque generazioni, nel quale compare consanguineità. Alle alterazioni dei denti, che appaiono gialli e malformati, si associano alterazioni oculari e visive: disco ottico pallido, atrofia maculare, vasi retinici stretti, pigmentazione retinica biancastra alla periferia, soprattutto infero-nasale, chiazze di depigmentazione. Segnalati fotofobia e ni-stagmo, a precoce comparsa e discromatopsia.

Al e nefrocalcinosi – “Agenesia dello smalto” di Witkop – Sindrome Al di tipo ipoplastico e nefrocalcinosi- Al tipo 1G (OMIM 204690) (AR)

Casistica descritta da Witkop e Sauk (1976) e da Witkop (1989) riferita come “agenesia” dello smalto. I denti presentano una superficie irregolare, granulare, di color giallo-marrone, costituita da dentina ricoperta da cemento granulare. La radiografia endorale dimostra assenza dello smalto. Molti denti restano inclusi, in preda a fenomeni di riassorbimento. La dentina coronale presenta talora una struttura simile all’agata. Si associa “open bite” anteriore. I reni mostrano alterazioni funzionali e strutturali: alla biopsia renale i glomeruli appaiono calcificati; l’interstizio presenta infiltrazione di linfociti e plasmacellule. Da segnalare che il metabolismo del calcio è del tutto normale.

Al e osteodisplasia con platyspondilia (OMIM 601216)(AR?)

Forma segnalata da Verloes e coll. nel 1996 in due fratelli di genitori consanguinei.

I denti presentano colore giallastro con smalto assente; si associa osteodisplasia caratterizzata da tronco corto, platyspondilia, vertebre di forma rettangolare con ridotti spazi intervertebrali ed interpeduncolari, ernie discali posteriori; collo femorale largo.

BIBLIOGRAFIA AMELOGENESI IMPERFETTA E SINDROMI CORRELATE

01. Aldred M.J., Crawford P.J.M., Savarirayan R. – Amelogenesis imperfecta – a classification and catalogue for the 21st century. *Oral Dis.* 9:19,2003.
02. Baccetti T., Ferraresi L., Pierleoni L., in *Rivista Italiana di Odontoiatria Infantile*, 2:15,1994.
03. Backman B., Holm A.K. – Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in northern Swedish county. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 14:43,1986.
04. Crawford P.J.M., Aldred M., Bloch-Zupan Agnes – Amelogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2:17,2007.
05. Hart P.S., Hart T.C., Simmer J.P., Wright J.T. – A nomenclature for

X-linked amelogenesis imperfecta. *Arch. Oral Biol.*, 47:255,2002.

06. Winter G.B., Brook A.H. – Enamel hypoplasia and anomalies of the enamel. *Dent. Clin. North Am.*, 19:3,1975.
07. Witkop C.J.Jr. – Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J. Oral Pathol.*, 17:547,1988.
08. Witkop C.J.Jr., Rao S. – Inherited defects in tooth structure. In Bergsma E. – *Birth defects Orig. Article Series*; 153,1971.
09. Witkop C.J.Jr., Sauk J.J. – Heritable defects of enamel. In *Oral Facial Genetics*, Stewart R. & Prescott G. (eds) CV Mosby Co. St Louis, 1976.
10. Wright J.T. – The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. *Am. J. Med. Genet. A.*, 140:2547,2006.

2 - ANOMALIE EREDITARIE DELLA DENTINA

DEFINIZIONI ED INQUADRAMENTO

Le anomalie ereditarie della dentina rappresentano un gruppo di condizioni morbose caratterizzate da difetti strutturali della dentina, a carattere ereditario e trasmissione di tipo autosomico dominante, notevole penetranza, che interessano entrambe le dentizioni (decidua e permanente) anche se, talora, in modo diverso come espressività clinica. La letteratura riporta valori di incidenza diversa a seconda delle due principali forme cliniche: 1:6.000-8.000 per la dentinogenesi imperfetta; 1: 100.000 per la displasia dentinale.⁹

La dentina è costituita da una componente minerale di idrossiapatite nella percentuale del 70%, da una componente organica (20%) e da acqua (10%). La componente organica è costituita soprattutto da collagene di tipo 1 (85%) e da altre proteine con una netta prevalenza di fosfoproteine della dentina(1,2).

CLASSIFICAZIONI

Nella storica classificazione di Witkop del 1997 e nei successivi aggiornamenti i difetti ereditari della dentina vengono elencati in due tabelle. La Tab.2 di Witkop elenca le anomalie ereditarie dello smalto e della dentina (forme primarie e forme associate a sindromi). La Tab. 3 elenca i difetti ereditari della dentina e del cemento. Fra le forme primitive (non associate a sindromi) Witkop distingue le forme seguenti:

- Dentinogenesi imperfetta o dentina “opalescente” (AD)
- Displasia dentinale radicolare tipo I (AD)

⁹ Barron M.J.McDonnell S.T., MacKie I., Dixon M.J. – Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3:31,2008.

- Displasia dentinale “coronale” tipo II (AD)
- Denti “a conchiglia” (“shell teeth” di Rushton)
- Displasia della polpa

In elenco separato sono riportate le sindromi che si associano ad alterazioni della struttura dentinale di tipo “displastico”, a cominciare dalla nota associazione della dentinogenesi imperfetta con la osteogenesi imperfetta (AD, AR); oppure di tipo “rachitico” che può essere osservata nelle note sindromi di rachitismo vitamina D resistente, vitamina D dipendente, ipofosfatasi congenita, pseudoipoparatiroidismo.

Una successiva, più recente e dettagliata classificazione è quella proposta da Shields e coll (4), ancor oggi seguita dalla maggioranza degli studiosi (e dal database Mc Kusick- Online Mendelian Inheritance in Man, pur con alcune modifiche). Anche se le più recenti acquisizioni e conoscenze del genoma e della biologia molecolare stanno mettendo in crisi la validità della classificazione di Shields, oltretutto naturalmente quella storica di Witkop, la riportiamo in seguito e ad essa faremo riferimento anche nella elencazione dei quadri morbosi oggi meglio definiti dal punto di vista eziologico. Per ciascuno dei quadri riferiti, riportiamo in parentesi il codice OMIM del database Mc Kusick per un rapido approfondimento sui più recenti contributi apportati dalla genetica e biologia molecolare per ciascun quadro morboso.

**CLASSIFICAZIONE DI SHIELDS E COLL.
DEI DISTURBI EREDITARI DELLA DENTINA,
CON BREVI NOTE CLINICHE**

Dentinogenesi imperfetta tipo I (AD)	È la classica forma associata a osteogenesi imperfetta (vedi). I denti appaiono di color ambra, tralucanti, con notevole tendenza all'usura. È evidente, all'indagine radiologica, una compromissione delle radici, che appaiono corte, con restringimenti; e della camera pulpare che dimostra una iperproduzione della dentina con restringimenti fino alla obliterazione della camera pulpare. La espressività del quadro clinico è molto variabile anche nello stesso soggetto: da quadri radiologici che mostrano una dentina pressoché normale si arriva a quadri con oblitterazione completa della camera pulpare.
Dentinogenesi imperfetta tipo II (AD)	Forma simile alla precedente, ma senza associazione con la osteogenesi imperfetta. La penetranza di questa forma è completa. Il reperto radiologico è tipico: corone “a bulbo” con costrizione evidente del colletto. Tutti i denti sono coinvolti. In alcuni casi è descritto progressivo deficit uditivo di tipo neuro-sensoriale.

Dentinogenesi imperfetta tipo III (AD)	Forma descritta in alcune famiglie americane (Maryland e Washington DC) denominata “Brandywine”. Gli aspetti clinici sono variabili, simili alla forma I e II di DGI. Radiograficamente quadri “shell teeth” per aspetto cavo dei denti dovuto a ipoplasia della dentina. La dentizione decidua appare particolarmente colpita.
Displasia dentinale tipo I	I denti appaiono di forma, colore ed aspetto normale. La lesione primitiva della dentina coinvolge la dentina al di sotto della giunzione cemento-smalto. Le radici appaiono sottili, distorte, corte e perfino assenti. Frequenti le cisti periapicali non infiammatorie. All'esame radiologico le camere pulpari appaiono obliterate. Può residuare, nei denti permanenti, una zona semilunare.
Displasia dentinale tipo II	Descritti, per questa forma, simile negli aspetti clinici alla DGI tipo II, come reperti tipici anomalie della morfologia della camera pulpare (“thistle-tube deformity”; “flame-shaped deformity”) e frequenti calcoli pulpari. Da notare che la compromissione maggiore è a carico della dentatura decidua. Mentre i denti permanenti appaiono di colore normale, i decidui presentano colore marrone o bluastro-marrone, con smalto che si abrade rapidamente, con successiva rapida usura e perdita dei denti.

Tab. 2 - Classificazione di Shields e coll. dei disturbi ereditari della dentina con brevi note cliniche

I quadri clinici sopra riferiti innanzitutto non esauriscono tutti gli aspetti clinici oggi noti e descritti, relativi alle anomalie ereditarie della dentina; inoltre alcuni reperti clinici considerati tipici di alcune forme e categorie nosologiche, oggi sappiamo essere reperti anche di altre forme, un tempo ritenute distinte. Tali reperti possono coesistere in uno stesso ceppo familiare, come esempi di variabilità della penetranza e dell'espressione clinica, oppure rappresentare forme cliniche dovute ad un gene allelico diversamente mutato. Ad esempio la alterazione radiografica descritta come “corona a bulbo e costrizione cervicale”, ritenuti specifici della forma DGI tipo II, sono stati descritti anche in altre forme; analogamente il reperto “thistle tube deformity” non appare più specifico della DD tipo II; la rapida usura con esposizione della dentina e perdita precoce dei denti non è quadro peculiare e specifico della DGI tipo III. I contributi più recenti della letteratura segnalano reperti ritenuti un tempo tipici della varie forme di DGI e DD possono essere osservate in vari membri di un medesimo albero genealogico. Si ritiene pertanto, da parte di alcuni AA (10)(Battle e coll.2006) che DD tipo II, DGI tipo II, e DGI tipo III siano forme alleliche. Gli AA citati hanno infatti dimostrato per queste forme un linkage con

il locus 4q21, situato nel braccio lungo del cromosoma 4.

Pertanto, in attesa di disporre di una più razionale classificazione basata su più precise conoscenze degli aspetti genetici e molecolari di ogni quadro morboso, onde poter procedere ad una precisa riclassificazione dei quadri clinici sopra citati basata sul criterio eziologico genetico come criterio primario, siamo costretti ancora ad elencare i quadri nosologici oggi meglio definiti, attenendoci ai criteri adottati dal database Mc Kusick (Mendelian Inheritance in Man) che sostanzialmente si riferisce a quella di Shield, salvo alcune modifiche. Nel citato database la DGI tipo I (forma associata ad osteogenesi imperfetta) viene scorporata ed inclusa nelle forme sindromiche ad eziologia genetica e nosologia distinta dalle altre forme. Pertanto la DGI tipo II diviene DGI tipo I (OMIM 125490); mentre le forme DGI tipo III (OMIM 125500) diviene DGI tipo II; la DD tipo I (OMIM 125400), DD tipo II (OMIM 125420) mantengono la loro autonomia nosologica.

EZIOLOGIA

Le più recenti acquisizioni della genetica e della biologia molecolare relative alla eziologia delle varie forme di DGI e di DD verranno ricordate in modo più dettagliato nella descrizione dei vari quadri nosologici.

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Accurata anamnesi e minuziosa ricostruzione dell'albero genealogico saranno preziosi ausili per distinguere le forme ereditarie dalle forme acquisite della patologia dentale; soprattutto allorché le anomalie della dentina, eventualmente combinate con anomalie dello smalto, siano associate a segni e sintomi sistemici a carico di altri organi ed apparati. La documentazione radiografica ed eventualmente istologica sono aiuti preziosi a meglio perfezionare la diagnosi. Sarà opportuno, in particolare, richiedere informazioni circa i caratteri della dentizione decidua ed escludere altre condizioni che determinano perdita precoce dei denti.

La diagnosi differenziale deve escludere la forma ipomineralizzata di amelogenesi imperfetta, che presenta rapida usura dello smalto con esposizione della dentina e precoce perdita dei denti; le condizioni che si associano a discolorazione dei denti (porfiria congenita; anemie emolitiche neonatali; assunzione pregressa di tetracicline). Saranno inoltre da escludere le più comuni cause di perdita precoce dei denti (malattia di Kostmann, neutropenia ciclica, sindrome di Chediak-Higashi, istiocitosi X, sindrome di Papillon-Lefèvre). Saranno infine da prendere in considerazione, nella diagnosi differenziale le varie forme di anomalie dentali sindromiche: osteogenesi imperfetta, sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Goldblatt, displasia immuno-ossea di Sminke, sindrome brachio-osseo-gingivale, bassa statura-osteodisplasia e microdontia grave, dentina opalescente e molari senza radici.

Per il consiglio genetico si dovrà tener conto del fatto che le anomalie ereditarie della dentina sono trasmesse in modo autosomico dominante. Pertanto la probabilità di trasmissione della malattia alla progenie è del 50%.

TRATTAMENTO

Ovviamente il trattamento sarà condizionato dalla gravità del quadro clinico, dall'età del paziente e dalla *compliance* della famiglia e del paziente. Come già detto a proposito della terapia della AI, quanto più precoce sarà l'intervento tanto migliori saranno i risultati. Si procederà alla eliminazione di infezioni e del dolore; al restauro dei denti ed alla riabilitazione, prevedendo l'utilizzo di corone metalliche preformate per i denti posteriori o di corone acriliche e l'uso di compositi per gli altri denti. Sarà talora necessario applicare protesi o, in età idonea, procedere ad impianti dentali, eventualmente correggendo prima l'atrofia ossea dei processi alveolari dei mascellari che si verifica nelle precoci perdite della dentatura decidua (innesti ossei).

ELENCO DELLE VARIE FORME DI ANOMALIE DELLA DENTINA ISOLATE E ASSOCIATE A SINDROMI

Dentinogenesi Imperfetta tipo II - Sinonimi: "Dentina opalescente" di Witkop; "Dentina opalescente senza osteogenesi imperfetta; Dentinogenesi imperfetta senza osteogenesi imperfetta; Dentinogenesi imperfetta tipo II di Shields; Denti Capdepont; DGI-II; Dentinogenesi Imperfetta di tipo I secondo McKusik (OMIM 125490) (AD) Locus del gene: 4q22.1

Le denominazioni sopra citate si riferiscono, in base alle più recenti ricerche di genetica molecolare, ad un unico quadro nosologico, avendo le forme sopra ricordate e diversamente denominate, una identica mutazione del gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q22.1); il gene codifica per le proteine *fosfoproteina* e *sialoproteina* della dentina. La forma associata ad osteogenesi imperfetta, che sarà descritta in seguito, assieme alle altre forme di anomalie della dentina associate a sindromi (forma di DGI tipo I di Witkop e di Shields) è stata definitivamente distinta in quanto causata da mutazione di geni diversi che codificano per le proteine del collagene (OMIM 166240) (Geni Col1A1 e Col1A2).

La forma isolata, interessante solo i denti, dapprima descritta da Witkop nel 1957, e da Witkop e Rao nel 1971, e denominata dentina opalescente, presenta in USA una frequenza di 1: 6000-8000. In letteratura è riferita una casistica di questa forma, caratterizzata dal punto di vista clinico da opacità dei denti che presentano una colorazione grigio-blu oppure ambra-marrone. Le radiografie endorali documentano reperti caratteristici: deformazione a bulbo della corona, radici assottigliate, camera pulpare e canali radicolari piccoli o

del tutto oblitterati. Lo smalto presenta rapida usura e si sfoglia dalla dentina sottostante, in conseguenza del trauma occlusale.

Dentinogenesi imperfetta tipo III (OMIM 125500)

Locus del gene: 4q21.3

Questa forma è stata descritta in tre ceppi razziali di Brandwine, nel Maryland del sud (USA) da Hursey e coll.(1956) e da Witkop e coll. (1966). La dentina si presenta di color ambra; i denti decidui e permanenti presentano esposizione della dentina con perdita precoce del dente. Gli aspetti radiografici dei denti decidui sono caratterizzati da ingrandimento delle camere pulpari e dei canali radicolari. I denti permanenti dimostrano invece ridotta cavità pulpare o oblitterazione della stessa. Vi è controversia, fra i vari AA che hanno descritto le due forme, circa il fatto se la DGI tipo II di Shields e il tipo III / tipo Brandywine, siano da considerare forme nosologicamente distinte o quadri causati da una mutazione di uno stesso gene. Witkop ha segnalato, oltre alle somiglianze degli aspetti clinici, che le due forme sono state descritte in soggetti diversi portanti lo stesso cognome, ritenendo pertanto che la DGI tipo II e tipo III fossero la medesima malattia. Gli studi di linkage più recenti condotti da Boughman e coll. su ceppi familiari affetti dal tipo III di DGI Brandywine (1986), fanno propendere per una identità delle due forme oppure per una mutazione allelica del gene. MacDougall e coll.(1999) pensano invece a forme distinte causate da geni mutati contigui. Kim e coll.(2005) propendono per una sostanziale identità delle due forme che sarebbero una variazione fenotipica della stessa malattia.

“Displasia” della dentina tipo I; Denti senza radici; Displasia radicolare della dentina (OMIM 125400) (AD)

Sono coinvolte la dentizione decidua e la permanente. I denti appaiono di normale morfologia e colore; solo di rado possono apparire leggermente opalescenti o color bluastro o marrone. Tuttavia i denti possono apparire disallineati in arcata e con anomala mobilità per la displasia radicolare che può comportare persino l'assenza delle radici. L'esame radiografico mostra le anomalie delle radici che appaiono corte, sottili, distorte, coniche o assenti; segnalate cisti periapicali di natura non infiammatoria. La cavità pulpare appare ridotta a un residuo di morfologia semilunare o completamente oblitterata; anche i canali radicolari di solito sono assenti. Da segnalare l'aspetto “sand-dune” della dentina all'esame microscopico elettronico (Sauk e coll.,1972). La oblitterazione della cavità pulpare si verifica già nella dentizione decidua e può interessare la permanente anche nella fase preeruttiva.

“Displasia” della dentina tipo II; Displasia della dentina tipo II di Shields; Displasia coronale della dentina; Displasia pulpare; Displasia anomala della dentina; Calcoli pulpari; DTDP2 (OMIM 125420) (AD) Locus del gene: 4q21.3

La malattia è causata da una mutazione del gene DSPP che codifica per la sialo-fosfoproteina della dentina. Alcuni AA, come si è detto, sostengono che tale mutazione sia allelica a quella del

gene responsabile della DGI tipo II. Nella dentizione decidua i denti sono color marrone o bluastro-marrone, opalescenti, con tendenza a rapida esfoliazione dello smalto e rapida usura; le cavità pulpari appaiono obliterate, come nella DGI tipo II. A differenza di questa tuttavia nella DD tipo II i denti permanenti hanno aspetto normale e mostrano all'esame radiografico il tipico aspetto “a bulbo” (*thistle-tube morphology*” o “*flame shaped*”) della camera pulpare, che può contenere calcoli o denticoli.

ANOMALIE DELLA DENTINA ASSOCIATE A SINDROMI

Osteogenesi imperfetta tipo IA (OMIM 166240)(AD; AR) Gene map locus delle forme dominanti: 17q21.33; 7q21.3); delle forme recessive: 1p34.1; 3p22; 15q21-q22)

I più recenti studi clinico-genetici, corredati dalle nuove acquisizioni di biologia molecolare, consentono un più dettagliato ed articolato inquadramento della Osteogenesi Imperfetta, una miglior definizione dal punto di vista diagnostico e della diagnosi differenziale, e di conseguenza un percorso terapeutico ed assistenziale più razionale mediante l'uso dei difosfonati che si sono dimostrati utili per la correzione e controllo dei processi osteoclastici e della conseguente precoce, talora molto severa, osteoporosi. La storica classificazione di Silence e coll., distingueva le due classiche forme: autosomica dominante, caratterizzata da statura normale o pressoché normale, osteoporosi, fratture multiple, problemi osteoarticolari, sclere blu, disturbi auditivi (forma giovanile-adulta di Loeb); autosomica recessiva caratterizzata da osteoporosi e fratture multiple precoci, anche prenatali, deformità osteo-scheletriche gravi e precoci, cranio demineralizzato, sclere scure, mortalità precoce (forma neonatale - infantile di Vrolich). Attualmente la vecchia classificazione è integrata dal contributo di Glorieux e coll. i quali distinguono sette forme fondamentali di O.I. (Vedi tabella). Solo la forma II (forma grave neonatale con fratture multiple sclere grigie ,deformità e morte precoce) e la forma III (osteoporosi e fratture meno gravi, sclere grigie o bianche) di associano a dentinogenesi imperfetta. La maggioranza dei soggetti affetti da O.I. con DGI presentano una mutazione dei due geni che codificano per le catene alfa del collagene di tipo I (ColIA1 e ColIA2) ampiamente rappresentate nei tessuti connettivi, osteoscheletrici e nella dentina.

La prevalenza è stimata in Francia 1:10.000-1:20.000 (dati di Forin V).

Tipo- Severità clinica	Quadro clinico	Mutazioni osservate ⁶⁴
I – Leggera	Statura normale o di poco ridotta; sclere blu; assenza di DGI	Mutazione del gene Col A1

¹⁰ Il 95% delle mutazioni osservate nelle forme autosomiche dominanti coinvolgono i due geni Col I A1 e A2, che codificano per le catene alfa 1 e alfa 2 del collagene. Nei più rari casi di forme autosomiche recessive le mutazioni riguardano altri geni (LEPRE 1; CRTAP; PPIB localizzati in cromosomi diversi (1p34.1; 3p22; 15q21-q22)

II – Morte perinatale	Fratture multiple delle coste e delle ossa lunghe; gravi deformazioni; cranio demineralizzato; sclere scure	Mutazione del gene Col I A1 e A2
III – Deformazioni gravi	Statura piccola; faccia triangolare; deformazioni del rachide; sclere grigie; <u>dentino genesi imperfetta</u>	Mutazione del gene Col I A1 e A2
IV – Deformazioni moderate	Insufficienza staturale e deformazioni moderate del rachide; sclere grigie o bianche; <u>dentino genesi imperfetta</u>	Mutazione del gene Col I A1 e A2
V – Deformazioni moderate	Riduzione moderata o leggera della statura; lussazione della testa radiale; ossificazione della membrana interossea dell'avambraccio; dopo frattura callo osseo ipertofico, talora di tipo pseudo tumorale; sclere bianche; assenza di DGI	Sconosciuta
VI – Deformazioni da moderate a severe	Insufficienza staturale moderata; scoliosi; accumulo di osso osteoide; sclere bianche; assenza di DGI	Sconosciuta
VII - Deformazioni moderate	Insufficienza staturale media; omero e femore corti; coxa vara; sclere bianche; assenza di DGI	Sconosciuta

Tab. 3 - Classificazione della Osteogenesi Imperfetta secondo Silience, integrata da Glorieux

**DENTINOGENESI IMPERFETTA,
DISPLASIA DENTINALE E SINDROMI CORRELATE**

- *Osteogenesi imperfetta con denti opalescenti; Osteogenesi imperfetta tipo I con dentinogenesi imperfetta*; OI tipo A1 (OMIM 166240)(AD) Gene map locus: 17q21.33- 7q21.3
- *Displasia ectodermica anidrotica* (OMIM 305100)
- *Sindrome trico-dento-ossea* (OMIM 190320)
- *Sindrome brachio-scheleto-genitale* (OMIM 211380)
- *LPS-ectropion-denti conici* (OMIM 119580- 600990)
- *Sindrome dentinogenesi imperfetta-sordità* (OMIM 605594)
- *Sindrome di Ehlers-Danlos tipo I* (OMIM 130000)
- *Sindrome di Ehlers- Danlos tipo IV- macrocefalia* (OMIM 229200)
- *Rachitismo ipofosfatemico* (AD; AR) (OMIM 193100- 605380)
- *Rachitismo vit D resistente* (XL) (OMIM 307800)
- *Rachitismo vit D dipendente* (AR)
- *Displasia spondilo-metafisaria- dentinogenesi imperfetta* (OMIM 184260)
- *Pseudoipoparatiroidismo (Osteodistrofia di Albright Tipo IA* (OMIM 103580)

BIBLIOGRAFIA (ANOMALIE EREDITARIE DELLA DENTINA E SINDROMI CORRELATE)

01. Barron M.J., McDonnell S.T., Mackie I., Dixon M.J. – Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. Orphanet Journal of rare diseases, 3:31,2008.
02. Forin V. Ostéogénèse imparfaite. Encyclopédie Orphanet. Jouin 2007
03. Hart P.S., Hart T.C. – Disorders of human dentin. Cells Tissues Organs, 186:70,2007.
04. Kantaputra P.N. – Dentinogenesis imperfecta – associated syndromes. Am. J. Med. Genet. 104:75,2001.
05. Kim J.W., Simmer J.P. – Hereditary dentin defects. J.Dent. Res., 86:392,2007.
06. MacDougall M., Dong J., Acevedo A.C. – Molecular basis of human dentin diseases. Am. J. Med. Genet. A., 140:2536,2006.
07. O'Carrol M.K., Duncan W.K., Perkins T.M. – Dentin dysplasia: review of the literature and a proposed subclassification based on radiographic findings. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 72:119,1991.
08. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM McKusik-Nathans Institute of Genetic Medicine, John Hopkins University (Baltimore) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda); 2008.
09. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta. Lancet, 363: 1377, 2004
10. Shields E.D., Bixler D., el-Kafrawy A.M. – A proposed classifica-

tion for heritable human dentine defects with a description of a new entity. Arch. Oral Biol., 18:543,1973.

11. Shields E.D., Bixler D., el-Kafrawy A.M. – A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. Arch. Oral Biol. 18:543,1973.
12. Witkop C.J.Jr. – Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. J. Oral Pathol. 17:547,1988.
13. Witkop C.J.Jr. – Hereditary defects in enamel and dentin. Acta Genet. Stat. Med., 7:236,1957.

3 - ANOMALIE EREDITARIE DEL CEMENTO

CEMENTOMA GIGANTI FORME FAMILIARE; CEMENTOMI MULTIPLI FAMILIARI; DISPLASIA PERIAPICALE DEL CEMENTO (OMIM 137575).

In letteratura sono riportati numerosi casi di neoformazioni dei mascellari dovute a displasia cemento-ossea e a displasia fibrosa. Alcuni casi dimostrano una chiara origine dalle strutture di supporto dei denti (ligamento periodontale). Una gran parte di tali forme è caratterizzata da una crescita tumultuosa della neoformazione che può superare la linea mediana e compromettere oltre alle ossa mascellari, gli organi vicini, soprattutto l'occhio e le vie respiratorie. Tale forma, denominata da Melrose(1976) "*displasia cemento-ossea florida*", sembra prediligere il sesso femminile, la popolazione negra, e l'esordio clinico in età più avanzata (quarto, quinto, sesto decennio di vita). In questa forma non vi sono riscontri di una possibile trasmissione ereditaria. In alcuni casi sporadici è segnalata l'età avanzata del padre.

Alcuni contributi casistici riportano tuttavia casi di "*displasia cemento-ossea florida*" o di "*cementoma gigantiforme delle ossa mascellari*" che dimostrano una evidente familiarità ed una trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante. Caratterizzano tali forme l'esordio precoce, nei primi anni di vita, la crescita espansiva esuberante, talora mostruosa, tale da comportare una grave compromissione delle ossa mascellari e gli organi vicini (occhi, naso, orecchi, vie respiratorie). Possono verificarsi sequestri ossei ed infezioni della massa tumorale. L'istologia dimostra uno sviluppo tumultuoso di tessuto fibroso, del cemento e del tessuto osseo. Il reperto radiologico dimostra reperti di sclerosi ossea alternati ad aree di rarefazione ossea in tutti e quattro i quadranti delle arcate mascellari. Young ha descritto un tipico quadro di questa forma, in una famiglia con quattro membri affetti; egli denomina tale quadro clinico "*familial gigantiform cementoma*". Takkar (1993) ha descritto una forma periapicale di displasia del cemento. Questo autore ritiene che tale forma abbia la stessa identità genetica del cementoma gigante (forme familiari) di cui rappresenterebbe il grado più lieve dello spettro clinico.

La diagnosi è basata sui rilievi clinico-anamnestici relativi al ceppo familiare, gli aspetti clinici, radiologici ed istologici, l'età di comparsa e le modalità dello sviluppo e crescita.

La diagnosi differenziale dovrà essere posta con gli altri quadri di displasia fibroso ossea interessanti in modo significativo le ossa mascellari. Innanzitutto saranno da distinguere i casi simili di displasia ma a carattere non familiare ad esordio più tardivo. In particolare saranno da escludere le forme seguenti:

- *sindrome di Gardner* (Lee e coll.2005)
- *cementoma gigantiforme associato a fratture ossee (AD)* (Moshref e coll., 2008; Rossbach e coll., 2005)
- *morbo di Paget* (Wiener e coll., 1972)
- *fibroma cementificante, fibroma cemento-ossificante, cementoblastoma* (Ackermann e coll., 1992)
- osteomielite sclerosante cronica dei mascellari, osteite sclerosante, enostosi multiple (Waldron e coll., 1975)

La terapia consiste nel trattamento chirurgico di ablazione della massa e/o delle masse tumorali. L'intervento sarà tanto più efficace e risolutivo quanto più precoce la diagnosi, soprattutto nel caso di forme isolate; particolare attenzione dovrà essere posta alle infezioni della massa tumorale ed alla prevenzione delle complicanze a carico degli organi della faccia (occhio, vie respiratorie). Nei casi più gravi dovrà essere garantita l'alimentazione e la pervietà delle vie respiratorie (tracheotomia). In età adulta, può essere effettuata una ricostruzione delle ossa mascellari anche ricorrendo ad opportuni innesti ossei. Nelle forme gigantiformi più estese sarà necessario un approccio chirurgico in più fasi successive.

BIBLIOGRAFIA DELLE ANOMALIE EREDITARIE DEL CEMENTO

01. Cannon J.S., Keller E.E., Dahlin D.C. – Gigantiform cementoma: report of two cases (Mother and son). J. Oral Surg. 38:65,1980
02. Melrose R.J., Abrams A.M., Mills B.G. – Florid osseous dysplasia: a clinical-pathologic study of thirty-four cases. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 41:62,1976.
03. Moshref M., Khojasteh A., Kazemi B., Roudsari M.V., Varshowsaz M., Eslami B. – Autosomal dominant gigantiform cementoma associated with bone fractures. Am. J. Med. Genet. 146A:3246,2008.
04. Rea G., Di Nuzzo L., Di Pietto F., Cangiano G., Ciccarelli R. – Gigantiform cementoma of the jaw. A case report. Radiol. Med. 104:377,2002.
05. Takkar N.S., Horner K., Sloan P. – Familiar occurrence of periapical cemental dysplasia. Wirkows Arch. A 423:233,1993.
06. Waldron C.A., Giansanti J.S., Browand B.C. – Sclerotic cemental masses of the jaws (so-called chronic sclerosing osteomyelitis, sclerosing osteitis, multiple enostosis, and gigantiform cementoma. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 39:590,1975.
07. Young S.K., Markowitz N.R., Sullivan S., Seale T.W., Hirschi R. – Familial gigantiform cementoma: classification and presentation of a large pedigree. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 68:740,1989.

4 – ANOMALIE DEL NUMERO DEI DENTI

In questo paragrafo vengono descritte le anomalie di numero in difetto (“agenesie” dentali) o in eccesso (denti soprannumerari) di carattere ereditario, isolate oppure associate a sindromi note.

“AGENESIE” DENTALI

Terminologia

Nei contributi della letteratura meno recente la terminologia per designare la mancanza congenita dei denti è meno precisa rispetto ad oggi; talora si designano con lo stesso termine condizioni diverse oppure condizioni non ben precisate (“*anodontia, partial*”). Tali denominazioni tendono ad essere obsolete. Attualmente prevale, soprattutto nella letteratura anglosassone, una terminologia più definita e condivisa dalla maggior parte degli AA. Per indicare in modo generico la assenza o “agenesia” di uno o più denti vengono usati i termini di “*aplasia of teeth*”, “*congenitally missing teeth*”, “*absence of teeth*”, “*agenesis of teeth*”, “*lack of teeth*”; talora, in senso generico, viene anche usato da molti autori il termine di “*hypodontia*”.

In senso più ristretto e specifico tuttavia per “*hypodontia*” si deve intendere l’assenza congenita di pochi denti (da uno a tre; da uno a sei); e per “*oligodontia*” un fenotipo più grave caratterizzato da agenesia multipla di più denti (> di 6), condizione questa di solito associata ad altri segni e sintomi a carattere sistemico (oligodontia sindromica). Per “*anodontia*” usata talora in modo generico in passato (*anodontia; anodontia partial*) oggi più correttamente si dovrebbe intendere la rara evenienza della assenza totale dei denti permanenti (rarissima quella dei denti decidui) quasi sempre associata a sindromi. Concludendo, oggi i termini di ipodontia, oligodontia e anodontia definiscono concetti e condizioni ben precise e specifiche. Poiché come diremo, l’assenza degli incisivi laterali mascellari (2+2) e dei premolari (5+/-5) rappresenta il difetto più frequente, molti AA definiscono tale condizione con il termine specifico “*incisor-premolar hypodontia*” (IPH). Si precisa che nella definizione di “ipodontia” e “oligodontia” non viene conteggiata l’assenza dei terzi molari.

L’ipodontia, l’oligodontia e l’anodontia possono essere isolate (non sindromiche) o associate a sindromi (sindromiche).

L’agenesia dentale congenita deve essere distinta dalla agenesia falsa dovuta a avulsione dentale, denti ritenuti, anchilosati per concrenza delle radici. L’indagine radiografica sarà quasi sempre risolutiva per decidere se l’assenza dei denti in arcata è da ritenersi congenita. Occorre a tale scopo considerare i tempi di eruzione e di mineralizzazione dei denti. Per la dentizione decidua occorrerà attendere l’età di tre anni; per la permanente l’età di 14 anni. Si tenga presente il calendario della mineralizzazione dei denti:

- Alla nascita sono visibili all’esame radiografico tutti i denti decidui e il follicolo del primo molare permanente (inizio della mine-

ralizzazione al 6° mese).

- Intorno ai due anni inizia la mineralizzazione delle corone del 4, 5, 7 dente permanente; esiste una discreta variabilità nei processi di mineralizzazione dei denti permanenti a seconda delle popolazioni esaminate, del sesso e di ceppi familiari. Tale variabilità è spiccata soprattutto a carico dei secondi premolari (5+/-5): occorre pertanto attendere i 9-10 anni prima di affermare con sicurezza l’assenza congenita di tali denti permanenti e del terzo molare.

Frequenza

La frequenza della “agenesia” dentale è molto variabile a seconda delle varie casistiche pubblicate, in funzione dell’epoca, delle popolazioni studiate, dei criteri diagnostici adottati. Esiste un sensibile incremento dei valori riportati nelle casistiche più recenti, per il sempre più frequente impiego delle indagini radiografiche effettuate soprattutto ai fini ortodontici.

Riportiamo da Caprioglio e Aru (1988) e da Arte S. e Pirinen (2004) alcune casistiche fra le più significative quanto a numerosità del campione, con la percentuale calcolata della prevalenza della agenesia di uno o più denti.

Autore	Anno	Paese	N° dei soggetti	% agenesia dentale
Dolder	1936	Svizzera	10.000	3.4
Werter e coll.	1939	Usa	1.000	2.3
Byrd	1943	USA	--	2.8
Brekhus e coll.	1944	USA	11.487	1.6
Clayton	1956	USA	3.557	6.0
Grahnen	1956	Svezia	1.006	6.1
Brown	1957	USA	5.271	4,4
Kovaks	1962	Ungheria	2.211	4.9
Nyswander-Sujaku	1963	Giappone	--	6.6
Muller e coll.	1970	USA	14.940	3.5
Haavikko	1971	Finlandia	1.041	7.9
Eidelman-Chosak	1973	Israele	21.384	4.6
Thompson e coll.	1974	Canada	1.191	7.4
Bachman	1974	Svizzera	8.694	7.7
Tollaro e coll.	1982	Italia	1.000	4.1
Caprioglio	1988	Italia	10.000	4.6
Lynham	1990	Australia	--	6.3

Tab. 4 – Prevalenza delle “agenesie” dentarie in varie casistiche

In quasi tutte le casistiche riferite, non è stata considerata la agenesia del terzo molare. In quelle invece in cui tale reperto è stato considerato viene evidenziata l’alta frequenza della ipodontia (20%; McKusik), dell’assenza del terzo molare (dal 9 al 30%; Arte e coll.-2001); la frequente associazione di agenesia di qualsiasi altro dente con l’agenesia del terzo molare (71%). Gli AA citati riferiscono inoltre che nei ceppi familiari di soggetti con ipodontia la percen-

tuale di tale difetto nei parenti di 1° e 2° grado è significativamente più elevata rispetto alla popolazione. Nella maggior parte delle casistiche della letteratura, tuttavia, l'assenza del terzo molare non viene conteggiata. L'esame della percentuale delle agenesie dentali in base al sesso mostra, in quasi tutte le casistiche descritte, una prevalenza variabile del sesso femminile (1.1-1.8%). Se consideriamo la frequenza della agenesia per ogni singolo dente si nota la notevole frequenza della assenza dei secondi premolari, soprattutto degli inferiori (5-5), degli incisivi laterali superiori (2+2) e degli incisivi centrali inferiori (1-1); poco frequente l'agenesia degli incisivi centrali superiori e dei primi e secondi molari permanenti (6+/-6; 7+/-7). Nella casistica di Caprioglio ed Aru la maggior percentuale di agenesia è stata riscontrata a carico del secondo premolare inferiore (38%) con prevalenza maschile; seguita dagli incisivi laterali superiori (29.3%) con prevalenza femminile; seguono i secondi premolari superiori (16,5%); incisivi centrali inferiori (4.0%); altri denti: 11.6%.

Etiopatogenesi

Molti fattori non genetici possono determinare agenesia dentale: traumi locali, fratture, interventi chirurgici, chemioterapia, irradiazioni. Casi di ipodontia sono riferiti nella sindrome da talidomide per assunzione di tale sostanza durante la gravidanza. La maggior parte dei casi tuttavia è dovuta a fattori genetici. Questi possono agire secondo un meccanismo poligenico e/o multifattoriale. Le ricerche più recenti stanno documentando tuttavia con sempre maggior frequenza un meccanismo di tipo monogenico. Nella maggioranza dei casi studiati il modello di trasmissione appare di tipo dominante con penetranza incompleta e variabile espressività. Un meccanismo autosomico recessivo è evidente in casi più rari. Alcune forme dimostrano un modello di trasmissione X-linked. Nelle forme autosomiche dominanti è stata documentata una mutazione a carico dei geni MSX1 e PAX9. Il gene MSX1 è stato localizzato nel braccio corto del cromosoma 4 (4p16); a ciascuna delle due mutazioni descritte è stato associato un diverso fenotipo (assenza dei secondi premolari e del terzo molare; agenesia dentale in varie combinazioni associata a labiopalatoschisi e displasia ungueale, rispettivamente). Il gene PAX9 è stato localizzato nel braccio lungo del cromosoma 14 (14q21-q13). Il fenotipo descritto consiste in una mancanza di gran parte dei molari; in alcuni soggetti si associa la mancanza degli incisivi centrali superiori e dei secondi premolari. Lammi e coll. hanno descritto di recente (2004) in una famiglia finlandese una grave oligodontia. In tale famiglia era evidenza di rischio elevato per neoplasia del colon-retto.

Aspetti clinici e diagnostici

L'assenza in arcata di uno o più elementi dentari in epoca in cui dovrebbero già essere erotti rappresenta il primo criterio di sospetto della diagnosi, rafforzato dalla eventuale constatazione di un

ridotto sviluppo delle creste alveolari. Nelle agenesie multiple (oligodontia) all'iposviluppo delle creste alveolari si associa un aspetto clinico vecchieggiante per la ridotta dimensione verticale dovuta al pronunciato iposviluppo delle osso alveolare. La agenesia dentale si associa spesso, nel ceppo familiare di appartenenza e nello stesso soggetto ad altre anomalie; in particolare si segnala la frequente associazione a microdontia. Questo reperto ha fatto supporre che l'agenesia e la microdontia rappresentino una diversa espressione dello stesso substrato genetico.

Altre anomalie dentali associate ad ipodontia e oligodontia (Arte S. e Pirinen S., 2004): ritardo di formazione e di eruzione; anomalie della forma (denti conici o a "cavicchio"; posizione ectopica dei canini superiori; trasposizione del canino con il primo premolare superiore; dislocazione palatale del canino superiore; trasposizione dello incisivo laterale inferiore con il canino; eruzione ectopica di altri denti; l'eruzione ectopica del primo molare si associa di frequente con l'assenza dei secondi premolari (Baccetti); anche la malposizione degli incisivi laterali inferiori, dei canini inferiori, e dei secondi premolari si associa più spesso alle agenesie dentali rispetto alla popolazione generale (Svinhufvud e coll., 1988); infraposizione dei primi molari nel caso di agenesia dei secondi premolari (Bjerklin e coll., 1992; Baccetti e coll., 1998); anomalie delle radici (radici corte) di alcuni denti, più spesso a carico degli incisivi centrali superiori e dei premolari; taurodontismo; rotazione dei premolari e/o degli incisivi laterali del lato opposto al corrispondente dente assente (Baccetti); amelogenesi imperfetta e dentinogenesi imperfetta (Ahmad e coll., 1988).

Segni presuntivi di agenesia dentale:

cLa presenza di asi familiari; l'agenesia di elementi decidui (evenienza molto rara); la fusione di denti decidui (ad es. fra incisivo laterale e canino inferiore), anomalia che determina l'agenesia degli incisivi laterali permanenti; la persistenza protratta di denti decidui in arcata, che può indicare una agenesia del corrispondente dente permanente; invece la persistenza in arcata dei canini decidui dell'arcata superiore oltre i 15 anni, anziché l'agenesia, indicherà il più spesso la presenza di canini permanenti inclusi; presenza di diastemi interdentali e microdontia, di cui abbiamo già parlato.

La diagnosi di certezza si otterrà solamente con l'accertamento radiografico. Il dente dovrà aver iniziato il processo di calcificazione che, come si è detto, non è fisso e costante; ad esempio la cripta dei premolari superiori può essere già visibile a due anni; la mineralizzazione tuttavia inizia soltanto a tre anni. Anche l'agenesia dei secondi premolari (5+/-5) è diagnosticabile a partire dai 6 anni: Tuttavia solo a partire dagli 8-9 anni una sicura diagnosi di agenesia dentale sarà possibile con una radiografia panoramica (OPT).

False diagnosi sono dovute a problemi tecnici: sfocature anteriori della OPT, sovrapposizioni dentali, del rachide cervicale, abbozzi dei denti permanenti). Nei casi incerti occorrerà effettuare RX endo-

rali o RX occlusali. L'iter diagnostico sarà più complesso nel caso di ipo-oligodontia associata a sindromi.

Forme cliniche di agenesia dentale

· Agenesie dentali isolate della dentizione decidua

· L'agenesia dentale nella dentizione decidua è una evenienza molto più rara rispetto alla dentizione permanente. Più spesso mancano uno o due denti, soprattutto gli incisivi laterali superiori. Se manca un dente deciduo, quasi sempre sarà assente anche il correlato dente permanente.

· Agenesie dentali isolate della dentizione permanente (agenesie isolate non sindromiche)

· Agenesia dentale selettiva tipo 1; Ipodontia/oligodontia tipo 1;

assenza (Agenesia) familiare dei secondi premolari e terzi molari; Agenesia selettiva (Ipodontia/oligodontia) con schisi oro-facciali; STHAG1 (Selective Tooth Agenesis 1); HYD1 (Hypodontia/Oligodontia1) – (OMIM 106600); Gene: MSX1; Locus: 4p16; (AD)

· Questa forma di agenesia dentale, non associata a sintomi sistemici, è stata descritta da Vastardis e coll.(1996) in una famiglia che presentava una trasmissione a carattere dominante dell'assenza dei secondi premolari e del terzo molare. Erwin e Cockern(1949) hanno descritto la stessa anomalia in nove persone di un ceppo familiare costituito da tre generazioni. Vastardis e coll. hanno identificato il gene mutato (MSX1) nel braccio corto del cromosoma 4 e descritto il tipo di mutazione. Il modello di trasmissione appare di tipo autosomico dominante. Segnaliamo lo studio di De Muynck e coll.(2004), condotto su 55 soggetti di 40 famiglie con ipodontia associata o meno a labio-palatoschisi; e gli studi di Kim e coll. condotti in numerosi ceppi di famiglie che presentavano ben definite mutazioni a carico del gene MSX1 e PAX9. Egli nota che le mutazioni del gene MSX1 sarebbero soprattutto causa della agenesia dei secondi premolari superiori ed inferiori(5+/-5) e dei primi premolari superiori (4+4); quest'ultima anomalia è ritenuta tipica della mutazione del gene MSX1; mentre tipica della mutazione del gene PAX 9 (causa del tipo 3 di oligodontia isolata non sindromica) è la frequente assenza (80%) dei secondi molari superiori ed inferiori(7+/-7).

· Agenesia dentale selettiva tipo 2; STHAG2; (OMIM 602639);

locus del gene: 16q12.1; (AR). Questo tipo di ipodontia/oligodontia è stata di recente descritta da Ahmad e coll. Il meccanismo ereditario di trasmissione è di tipo autosomico recessivo. Il gene è stato localizzato nel braccio lungo del cromosoma 16, ma la mutazione non è ancora definita.

· Agenesia dentale selettiva tipo 3; Oligodontia isolata non sin-

dromica; STHAG3; (OMIM 604625) Gene: PAX9; locus 14q12. Woolf(1971) ha studiato vari ceppi familiari riscontrando la presenza di tale forma di agenesia dentale nei parenti di primo, secondo e persino terzo grado. Egli ipotizza un modello di trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante con ridotta penetranza e variabile espressività.

· Agenesia dentale selettiva tipo 4; agenesia dei denti permanenti "sucedanei"; Agenesia degli incisivi; assenza o forma a cavicchio degli incisivi laterali; agenesia dei denti succedanei; ipo-oligodontia associata a displasia ectodermica (Bohring e coll., 2009), STHAG4; (OMIM150400) (AD). Gene: WNT10A; Locus: 2q35

· Agenesia dentale selettiva tipo 5; Ipodontia/oligodontia5; "He-Zao deficiency"; STHAG5; (OMIM 610926); Gene; Locus: 10q11.2-q21. Per la descrizione di questa forma di agenesia dentale dei denti permanenti non associata a sindromi, che varia dalla ipodontia fino alla quasi completa o completa anodontia, citiamo i due report di Liu e coll.(2001) e di Wang e coll. (2001).

· Agenesia dentale selettiva tipo 6; STHAG6; (OMIM 613097)

Gene: ?; Locus: 11q12 (AR) Questa forma di agenesia dentale è stata individuata dagli studi di Noor e coll. condotti su di una famiglia pachistana con consanguineità, nella quale cinque membri presentavano una grave oligodontia. Il caso più grave presentava l'assenza di 23 denti permanenti; un altro di 18. Da notare la associazione (casuale?) di aumentata densità ossea e di bassa statura. Mediante studi di linkage si è potuto localizzare il gene sul braccio lungo del cromosoma 11 (11q12). La trasmissione ereditaria è ritenuta di tipo autosomico recessivo.

· Agenesia dentale selettiva X-linked1; ipodontia/oligodontia X-

linked1; STHAGX1; (OMIM313500) Gene: EDA; Locus: Xq12-q13.1. Studi di Erpenstein e Pfeiffer (1967) e di Dahlberg(1937) hanno riscontrato ipodontia e oligodontia con evidenze cliniche più rilevanti (oligodontia) nei maschi (emizigoti); le femmine (eterozigoti) presentano ipodontia. Nessun caso di trasmissione da padre ai figli maschi è stato segnalato. Studi di Han e coll. hanno stabilito che la mutazione del gene EDA, causa di questo tipo di agenesia selettiva X-linked si associa con maggior frequenza alla agenesia degli incisivi centrali superiori ed inferiori (1+/-1), laterali (2+/-2) e canini (3+/-3); mentre il primo molare permanente (6+/-6) è spesso presente in arcata. Esiste cioè, anche per questo gene, come per MSX1 e PAX9, una certa correlazione fra il genotipo e gli aspetti fenotipici correlati.

· Anodontia totale della dentizione permanente (OMIM 206780)

(AR) I dati della letteratura, soprattutto i report di Witkop (1987) e di Hoo (2000) condotti su alcuni ceppi familiari, fanno ritenere

che l'anodontia dei denti permanenti non sindromica possa ritenersi una condizione omozigote dello stesso gene mutato che, in altri membri del ceppo familiare (i genitori) si esprime come agenesia degli incisivi laterali superiori (2+2) o un loro dismorfismo ("pegged teeth"). Nei casi riportati la dentizione decidua è riferita normale; anche l'eruzione dei decidui avviene nella norma. Gorlin (1970; 1979; 1980) conferma il meccanismo autosomico recessivo della trasmissione ereditaria nella rassegna dei casi studiata.

· Agnesie dentali associate a sindromi (Agnesie dentali sindromiche) Il Database GENUSonline riporta circa un centinaio di sindromi nelle quali, con varia frequenza può comparire il sintomo ipodontia/ oligodontia/ anodontia della dentizione permanente. Tra le displasie ectodermiche di interesse odontostomatologico, attualmente note, una quindicina presenta il sintomo ipodontia/ oligodontia. Di seguito sono riferite le più note sindromi associate che presentano con maggior frequenza agenesia dentale (vedi Tab. 5). La descrizione dettagliata di alcune di queste compare in altra parte del testo. L'elenco che riportiamo comprende almeno tre gruppi: agnesie associate ad alcune forme di displasie ectodermiche; agnesie associate a sindromi con importanti anomalie osteoscheletriche; infine in una serie di sindromi "caratteristiche", che presentano una facies peculiare ("*distinct facies*", "*characteristic facies*"), compare con discreta frequenza il sintomo ipodontia-oligodontia. Molte delle forme citate in elenco sono descritte anche nel testo-atlante (terza parte). Per ciascuna sindrome vengono riferiti la denominazione (ed i sinonimi principali); le anomalie maggiori che caratterizzano il quadro clinico; il codice OMIM del Database "Online Mendelian Inheritance in Man" (McKusik); il gene responsabile (se noto); il locus del gene e la modalità della trasmissione ereditaria.

· Orientamenti terapeutici

Generalizzando saranno da seguire i seguenti indirizzi terapeutici (Caprioglio e coll.):

· si dovrà tenere conto di molteplici fattori, da valutare per un più corretto piano di trattamento da adottare nel caso specifico. Il fattore età viene per primo. In età pediatrica occorrerà innanzitutto procedere ad una prima fase pedodontica (cura delle carie) e di valutazione e studio ortodontico (quali e quanti denti mancanti, discrepanze dento-mascellari, classe scheletrica etc.). Nel caso di esistenza in arcata del dente deciduo ed agenesia del correlato dente permanente, sappiamo che può verificarsi un lento e progressivo riassorbimento delle radici, oppure che il dente deciduo può permanere vari anni in arcata, talora in anchilosi. Ciò è da tener presente per effettuare le più opportune scelte terapeutiche nel caso in esame. Esistono infatti tre scelte terapeutiche possibili: mantenimento dello spazio; chiusura

dello spazio; mantenimento in arcata del dente deciduo. Tale tipo di decisione diventerà strategica all'epoca della permuta dei molaretti decidui e dei canini decidui (14-16 anni).

- In estrema sintesi ed in termini generali verrà preferita la chiusura degli spazi nei casi di ipodontia in soggetti con IIa classe, prima divisione e nei casi con la classe con affollamento dentario. Nei casi di agenesia degli incisivi laterali superiori (2+2) sarà opportuno procedere ad una rimodellazione dei canini da riposizionare in sede degli incisivi laterali (tecnica di rimodellazione di Yankelson-Zachrisson). L'apertura degli spazi sarà invece da preferire nei casi che presentano IIIa classe scheletrica o la classe senza affollamento oppure con diastemi.
- Nei casi di agenesia dei secondi premolari mandibolari (5-5) con persistenza in arcata dei secondi molari decidui inferiori (E-E) può essere adottata, per una riposizione corretta del primo molare permanente la chiusura dello spazio mediante semisezione di E-E (tecnica di Van Linden).
- Le riabilitazioni protesiche saranno di vario tipo a seconda dell'età e delle particolari caratteristiche di ogni singolo caso: protesi provvisorie varie, tecnica protesica UDA (Universal Dental Attachment), oppure, in età congrua, impianti. Nel caso di agnesie dentali multiple (oligodontie) la pianificazione terapeutica dovrà prevedere un lungo termine e richiederà la collaborazione di un team di specialisti. Oltreché il trattamento protesico adatto ad ogni singolo caso, occorrerà talora reintegrare l'atrofia delle creste mediante opportuni innesti ossei prima di procedere ad impianti dentali altrimenti ineffettuabili. Occorre qui ricordare gli importanti aspetti di tipo psicosociale che la oligodontia comporta per il paziente e la sua famiglia e l'opportunità di procedere, in tali casi, ad una attenta definizione diagnostica onde identificare la sindrome genetica nella quale tale condizione odontoiatrica si inquadra, anche per un opportuno consiglio genetico.

Nome sindrome - Sinonimi	Principali anomalie	OMIM	Gene	Locus	Eredità
Displasia Ectodermica (Ipo-Anidrotica); Displasia Ectodermica Anidrotica X-Linked; s. di Christ-Siemens-Touraine-Weech	Facies caratteristica, ipotricosi, ipoidrosi, crisi ipertermiche, infezioni respiratorie ricorrenti, ipodontia-oligodontia-anodontia	305100, 224900, 129490	EDA	Xq12-q13.1 (traslocazione X>9) t(X;9)	XL
DEA autosomica recessiva	Fenotipo identico alla precedente, espresso sia nei maschi che nelle femmine con eguale gravità.	224900	EDARAR	2q11-q13 1q42-q43	AR
DEA autosomica dominante	Fenotipo identico alla forma X-linked	129490	EDAR; EDARAD	2q11-q13	AD
DEA e deficit immunitario Forma autosomica dominante Forma autosomica recessiva	Fenotipo identico alla forma X-linked	300291	IKKG (NEMO)	Xq28 14q13	XL AD AR
S. di Rapp-Hodgkin	DEA, labio/palatoschisi, onicopatia, ipodontia, microdontia, denti a cavicchio ("peg shaped teeth")	129400	TP63	3q27	AD
S. di Hay-Wellss Anchiloblepharon-Ectodermal defects-Cleft Lip/Palate; AECs	Fenotipo simile al precedente con anomalie oculari	106260	TP63	3q27	AD
EECs ("Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting s.") tipo 1,2,3	Displasia ectodermica anidrotica, ectrodattilia, labio/palatoschisi, ipodontia	129900, 602077, 604292	TP63		
Incontinentia pigmenti	Anomalie cutanee multiple (verruche, vescicole, zone atrofiche, alterazioni del pigmento al tronco e alle estremità, alopecia in chiazze); anomalie associate degli occhi e SNC e dei denti: ipodontia, denti dismorfici, ritardo di eruzione	308300	NEMO (IKK Gamma Gene – IKKKG)	Xq28	XLD Letale prima della nascita per i maschi
S. di Ellis Van Creveld (displasia condroectodermica, displasia mesoectodermica)	Nanismo, polidattilia postassiale, displasia toracica, fusioni ossa del carpo, distrofia ungueale, cardiopatia congenita (difetti del setto interatriale o atrio unico), labioschisi parziale, denti neonatali, precoce caduta dei denti decidui	225500	EVC, EVC2	4p16	AR
Disostosi acro facciale (acro dentale) di Weyers s. di Curry-Hall	Polidattilia postassiale, anomalie della mandibola, del distretto orale e dei denti, anomalie di numero in difetto e di forma (denti conici),	193530	EVC, EVC2; mutazione allelica	4p16	AD
Displasia (Disostosi) cleidocranica	Brachicefalia, ritardo di chiusura delle fontanelle e della saldatura delle suture, osso sfenoide piccolo, ipoplasia medio facciale, parziale o completa aplasia della clavicola, altre e variabili anomalie ossee, numerose e varie anomalie dentali (ritardo di eruzione, anomalie di forma, delle radici, agenesia dentale e denti soprannumerari, ipoplasia dello smalto, cisti da ritenzione	119600, 600211	Mutazione del gene RUNX2 che codifica il fattore di trascrizione CBFA1; microdelezioni e traslocazioni	6p21	AD
Osteodistrofia Albright tipo1A Pseudoipoparatiroidismo (Osteodistrofia di Albright X-linked ?)	Facies caratteristica (rotonda, radice del naso piatta), metacarpi e metatarsi corti (IV e V), epifisi coniche, ipocalcemia e iperfosforemia non responsiva al paratormone, bassa statura, obesità, ritardo mentale, ritardo di eruzione dei denti, agenesia, ipoplasia dello smalto.	300800 moved to 103580	GNAS (deficit gene materno)		XL > AD

Nome sindrome - Sinonimi	Principali anomalie	OMIM	Gene	Locus	Eredità
Osteodistrofia di Albright Pseudo-pseudo- ipoparatiroidismo	Fenotipo simile al precedente ma senza resistenza al paratormone	612463	GNAS (deficit gene paterno)		AD
S.trico-dento-ossea	Capelli ricci, onicodisplasia, amelogenesi imperfetta tipo ipoplastico-ipomineralizzato, displasia della dentina, taurodontismo	190320,	DLX	17q21.3-q22	AD
Picnodisostosi	Nanismo, frequenti fratture, anomalie ossee (cranio, mascella e falangi), osteosclerosi, acroosteolisi, elevato tasso di consanguineità	265800, 601105	Anomalie della catepsina K e catepsina S ?	1q21	AR
S. Johanson-Blizzard	Sordità congenita, ipotiroidismo, scarsa crescita, ritardo mentale, ipoplasia delle ali nasali, denti decidui ipoplastici, assenza dei denti permanenti.	243800	UBR1	15q15-q21.1	AR
S. oro-facio-digitale I (Papillon-Léage e Psaume)	Dismorfismi facciali, del distretto orale e delle dita, (frenuli multipli, denti soprannumerari, ipoplasia dello smalto, ipodontia (soprattutto di 2+2); rene policistico, ritardo mentale	311200, 300170	CXORF5	Xp22.3-p22.2	XL
S.oro-facio-digitale II	Anomalie facciali, orali (lingua lobata, papille protuberanti, anomala conformazione dei bordi alveolari), ipoacusia, anomalie digitali (poli-sin-brachidattilia)	252100			AR
S. otopalatodigitale I, II, III, IV; Displasia fronto-metafisaria S. Melnick-Needles “Fronto-oto-palato-digital- osteodysplasia s.”)	Bassa statura, ritardo mentale, sordità, palatoschisi, slargamento distale delle dita e delle unghie, facies caratteristica, ipoplasia delle ossa facciali, schisi del palato molle, ritenzione dei denti, oligodontia	311300	FLNA (aumentata funzione)	Xq28	XL
S. Marfan	Anomalie varie del connettivo, scheletro, occhio e sistema cardiocircolatorio (iperestensibilità articolare, aracnodattilia, lussazione del cristallino, dilatazione aortica), palatoschisi, ipodontia	154700	Fibrillin-1	15q21.1	AD (AR)
S. Seckel (Nanismo a testa di uccello)	Bassa statura, microcefalia, ritardo mentale, facies caratteristica (“a testa di uccello”), ipodontia, smalto ipoplasico	210600	ATR, SCKL2, SCKL3	3q22-q24; 18p11-11; 14q	
S. Ehlers-Danlos (alcune forme) tipo VII	Iperestensibilità della pelle e delle articolazioni; marostomia, micrognazia, microdontia, ipodontia, discolorazione dei denti,	225410		5q23	AR
S. Apert-Crouzon-Pfeiffer	Craniosinostosi, ipoplasia mascellare (medio facciale), protrusione oculare, microdontia, ipodontia, denti dismorfici (“peg shaped”); sindattilia, ingrandimento dell’ultima falange del pollice ed alluce.	123500, 101200	FGFR2	10q26	AD
S. Rieger	Malformazioni della camera anteriore dell’occhio (coloboma dell’iride), ipoplasia mascellare, ipodontia.	180500, 601542, 601499	PITX2, RIEG2, FOXC1	4q25-q26; 13q14; 6p25	AD
S. Hallermann-Streiff S. discefalica di François	Bassa statura, brachicefalia e prominentezza delle bozze frontali, ipotricosi, macroftalmia, cataratta, naso affilato, ipoplasia malare, micrognazia, microstomia, microdontia, ipodontia.	234100	GJA1	6q21-q23.2	AD
S. Van der Woude 1, 2	Fossette o fistola congenita del labbro inferiore, L/PS, ipodontia (agenesia di 5+/-5)	119300, 183400,	IRF6	1q32-q41; 1p34	AD
S. Williams-Breuren	Faccia a elfo, ritardo mentale, anomalie cardiovascolari e renali, ipercalcemia, ipodontia, anomalie dello smalto	194050	ELN	7q11.23	AD

Tab. 5 – Agenesie dentali sindromiche

BIBLIOGRAFIA DELLE AGENESIE DENTALI
(IPODONTIA, OLIGODONTIA, ANODONTIA)
E SINDROMI CORRELATE

04. Arte S., Pirinen S. – Hypodontia. Orphanet enciclopedia. May 2004: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-hypodontia.pdf>
05. Baccetti T. - A controlled study of associated dental anomalies. Angle Orthod., 68:267,1998.
06. Baccetti T. – Tooth rotation associated with aplasia of nonadjacent teeth. Angle Orthod. 68:471,1998.
07. Bartsocas C.S. – Complete absence of the permanent dentition: an autosomal recessive disorder. (Letter) Am. J. Med. Genet. 6:333,1980
08. Burzynski N.J., Escobar V.H. – Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. Birth Defects Orig. Artic. Ser. 13:95,1983.
09. Caprioglio D, Aru G. - Le agenesie dentali. Ed. Masson, 1988.
10. Cramer M. – Case report of complete anodontia of the permanent dentition. Am. J. Orthodont. 33:760,1947
11. De Muynck S., Schollen E., Matthijs G., Verdonck A., Devriendt K., Carels C. A novel mutation in hypodontia. Am. J. Med. Genet. 128°:401,2004.
12. Gorlin R.J., Herman N.G., Moss S.J. – Complete absence of the permanent dentition: an autosomal recessive disorder. Am. J. Med. Genet. 5:207,1980.
13. Han D., Gong Y., Wu H., Zhang X., Yan M., Wang X., Qu H., Feng H., Song S. Novel EDA mutation resulting in X-linked non syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. Europ. J. Med. Genet. 51:536,2008.
14. Herman N.G., Moss S.J. – Anodontia of the permanent dentition: report of a case. J. Dent. Child. 44:55,1977
15. Hoo J.J. – Anodontia of permanent teeth (OMIM 206780) and pegged/missing maxillary lateral incisors (OMIM 150400) in the same family. Am. J. Med. Genet. 90:326,2000
16. Hutchinson A.C.W. – A case of total anodontia of the permanent dentition. Brit. Dent. J. 94:16,1953
17. Swallow J. N. – Complete anodontia of the permanent dentition. Brit. Dent. J. 107:143,1959
18. Warr V.C. – A case of complete absence of permanent dentition. Brit. Dent. J. 64:327,1938
19. Witkop C.J.Jr. – Agenesis of the succedaneous teeth: an expression of the omozygous state of the gene for the pegged or missing maxillary lateral incisor trait. Am. J. Med. Genet. 26:431,1987

DENTI SOPRANNUMERARI

DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE

Per anomalia di numero in eccesso dei denti o iperdontia si intende un aumento di materiale dentale rispetto alla normale dotazione (20 denti decidui e 32 denti permanenti). Il dente soprannumerario può essere unico o multiplo, localizzato in una emiarcata o in entrambe, nell'arcata mascellare, mandibolare o in entrambe, talora in associazione ad agenesia dentale. Con frequenza decrescente il dente soprannumerario può essere unico (in circa 80% dei casi), doppio, talora simmetrico, e multiplo. Per quanto riguarda la sede tutte le casistiche concordano sulla notevole frequenza del fenomeno iperdontia nelle regioni anteriori dell'arcata mascellare (mesiodens e in zona incisivi laterali); in zona parapremolare e paramolare e distomolare con frequenza decrescente. Tutti concordano sulla stretta relazione fra denti soprannumerari multipli e sindromi genetiche. La classificazione è basata sulla posizione e sulla forma (Mitchell e coll.)

- *Forma conica:* "small peg-shaped conical tooth" degli AA anglosassoni; di solito tale tipo di dente presenta uno sviluppo radicolare più avanzato o allo stesso stadio del dente contiguo; nel caso particolare del "mesiodens" situato in zona anteriore mediana del mascellare, questo si presenta in posizione alta rispetto al margine alveolare, spesso invertito, dislocato in senso palatale o vestibolare; tale tipo di dente soprannumerario può causare rotazione, dislocazione, mancata eruzione del contiguo dente permanente (incisivo centrale) o danni radicolari a carico dei denti contigui.
- *Forma tuberculata:* tale forma può verificarsi a carico dei denti frontali oppure dei denti posteriori. Nel primo caso il tubercolo interessa la superficie palatale del dente, spesso è bilaterale; il dente tuberculato di rado erompe in arcata; esso può provocare ritardo di eruzione del dente adiacente.
- *Forma supplementare:* il dente supplementare presenta forma simile al corrispondente dente presente in arcata alla fine della omologa serie (incisivi laterali, secondi premolari, disto molari); tale morfologia è caratteristica in dentizione decidua; i denti supplementari di solito sono presenti in arcata.
- *Odontoma:* rappresenta una forma tumorale odontogena di tipo amartomatoso, costituita da più tessuti; di essa si conoscono due varianti a seconda che la massa tumorale sia rappresentata da tessuto dentario più o meno disorganizzato o differenziato (denticoli).

FREQUENZA

L'iperodontia ha una minor frequenza nella dentizione decidua, dove non si apprezza una significativa differenza a seconda del sesso; i valori della prevalenza sono forse sottostimati a causa della mancata diagnosi da parte dei genitori o della tardività del primo

esame odontoiatrico. Luten nella sua casistica di 1558 bambini rileva una prevalenza del 2% considerando sia la dentizione decidua che permanente. Studi condotti su popolazioni orientali (giapponesi e cinesi) mostrano valori più elevati. In dentizione permanente si determina una preponderanza a carico del sesso maschile secondo un rapporto di circa 2:1. Denti soprannumerari multipli vengono di solito riferiti in sindromi genetiche e nelle labio/palatoschisi. I report della letteratura di casi di denti soprannumerari multipli, talora a carattere familiare, non associati a sindromi sono rari (Orhan e coll., Yusof e coll., Batra e coll.).

Le principali sindromi genetiche in cui compaiono denti soprannumerari sono riferite al termine del paragrafo.

CONSEGUENZE

L'iperdontia può essere asintomatica e rappresentare una scoperta casuale priva di qualsiasi effetto di rilievo. In conseguenza della forma, della sede, della unicità o molteplicità dei denti soprannumerari, la gran parte dei quali è inclusa, possono verificarsi varie conseguenze a carico dei denti contigui: inclusione del dente permanente, mancata eruzione, rotazione, dislocazione, riassorbimento delle radici, formazione di cisti dentigere, affollamento dentario e malocclusioni allorché si verifica eruzione in arcata.

ETIOPATOGENESI

I denti soprannumerari sono più frequenti nei parenti dei soggetti che presentano questa anomalia rispetto alla popolazione generale. I dati riferiti relativi alla presenza di denti soprannumerari multipli portano altre conferme alla presunzione di una importante componente genetica nel determinismo di tali anomalie, anche se è chiaro che la trasmissione di tale carattere non segue un meccanismo di tipo mendeliano monogenico. Alcuni AA (Shapira e Kuffinec) propongono come possibile meccanismo una sorta di iperattività localizzata ed autonoma della lamina dentale e/o la possibile dicotomia del germe dentale. Talora si assiste, in età più avanzata ad una specie di terza dentizione (*"postpermanente"*) costituita da denti soprannumerari parapremolari, paramolari o postmolari (quarto molare permanente).

ASPETTI CLINICI – DIAGNOSI

La diagnosi avviene talora in modo casuale in seguito alla esecuzione di una radiografia panoramica richiesta a scopo ortodontico. La presenza in arcata del dente soprannumerario, un ritardo di eruzione, abnorme rotazione, dislocazione o ectopia di un dente permanente orientano la diagnosi che dovrà essere completata da

opportuni accertamenti radiologici (OPT, esame radiografico occlusale anteriore, radiografie endorali periapicali, bite-twins). Con opportuna tecnica radiologica verrà ad esempio stabilita la posizione palatale o vestibolare del mesiodens e la sua distanza reale dal bordo alveolare. Perfezionata la diagnosi odontoiatrica (numero e sede dei denti soprannumerari, decidui e/o permanenti), sarà opportuno procedere ad un accurato esame clinico extraorale e ad una accurata anamnesi personale e familiare onde verificare la presenza di altre anomalie o della associazione di segni e sintomi che orientino verso la possibile coesistenza di una sindrome genetica.

ORIENTAMENTI TERAPEUTICI

Le decisioni terapeutiche dipendono dalle particolarità presentate da ogni singolo caso, correlate all'età del paziente, al numero ed alla sede dei denti soprannumerari (inclusi o in arcata), alla forma ed alle conseguenze già determinatesi o potenziali. Tuttavia ogni intervento iniziale dovrà essere progettato nel quadro generale di un più completo intervento ortodontico per correggere il determinarsi di malocclusioni. Nei casi meno frequenti di iperdontia associata a sindromi sarà necessario un approccio interdisciplinare, genetico e pediatrico. Nel caso di iperdontia associata a labio/palatoschisi un coordinamento con il team o con il Centro di Riferimento specialistico per il trattamento di tale patologia sarà indispensabile.

Generalizzando saranno da seguire i seguenti indirizzi terapeutici:

- nel caso di scoperta accidentale di dente soprannumerario incluso, asintomatico, in assenza di evidenze di complicanze in atto, l'anomalia sarà monitorata periodicamente;
- nei casi di mancata eruzione di denti permanenti, di rotazioni, dislocazioni, lesioni o riassorbimenti radicolari, cisti dentigere, odontomi, si provvederà alla sollecita estrazione del dente soprannumerario a condizione che l'intervento non rappresenti un rischio di possibile danno: in tal caso è preferibile monitorare l'evoluzione e procedere in tempi più opportuni;
- procedure ortodontiche adeguate saranno applicate, caso per caso, per garantire lo spazio eruttivo del dente permanente, consentire l'eruzione di denti inclusi che non erompano spontaneamente nonostante l'estrazione del soprannumerario ed il mantenimento di uno spazio adeguato ed un congruo periodo di osservazione (in media 18 mesi), effettuare un corretto allineamento dei denti allo scopo di garantire la migliore occlusione;
- un caso particolare è rappresentato dalla problematiche create dalla presenza di denti soprannumerari nelle labio/palatoschisi. Per un approfondimento rimandiamo alla letteratura specialistica sull'argomento. In sintesi può essere affermato che saranno da estrarre i denti soprannumerari nello spazio dove dovrà essere effettuato un successivo innesto osseo oppure un impianto dentale: la presenza di soprannumerari in tali sedi, infatti, disturberebbe la procedura chirurgica.

IPERDONTIA E SINDROMI GENETICHE

Delle circa venti sindromi associate ad iperdontia, citate in letteratura, riferiamo le più note nella pratica pediatrica e pedodontica. Trascuriamo invece la descrizione dettagliata delle sindromi note in cui l'anomalia iperdontia compare molto più di rado (Down, Crouzon, Sturge-Weber) oppure per la notevole rarità delle sindromi cui l'iper-

dontia è associata. Nelle sindromi genetiche che riferiamo l'iperodontia è di solito multipla. *Molti AA infatti raccomandano di esplorare sempre l'ipotesi di sindromi associate in quei casi in cui vengano riscontrati denti soprannumerari multipli.* I riferimenti in letteratura di casi di denti soprannumerari multipli non sindromici, talora a carattere familiare, sono una rarità e pertanto oggetto di pubblicazioni (Yusof e coll., Orhan e coll., Batra e coll., Sharma, Kalra e coll. etc.).

Sindrome- Sinonimi	Principali anomalie	OMIM	Gene	Locus	Eredità
Displasia (Disostosi) cleidocranica	Brachicefalia, ritardo di chiusura delle fontanelle e della saldatura delle suture, osso sfenoide piccolo, ipoplasia medio facciale, parziale o completa aplasia della clavicola, altre e variabili anomalie ossee, numerose e varie anomalie dentali (ritardo di eruzione, anomalie di forma, delle radici, agenesia dentale e denti soprannumerari, ipoplasia dello smalto, cisti da ritenzione)	119600, 600211	CBFA1	6p21	AD
Poliposi adenomatosa familiare del colon (Sindrome di Gardner)	Poliposi adenomatosa familiare del colon, con predisposizione alla cancerizzazione; anomalie dei tessuti molli (tumori desmoidi, fibromi, fibrosarcomi, leiomiomi, lipomi e cisti sebacee etc.), tumori ossei, anomale pigmentazioni congenite del fundus oculi, anomalie dentali (denti inclusi, soprannumerari, agenesie dentali, anomalie radicolari dei denti posteriori, osteomi dei mascellari).	175100	APC	5q21-q22	AD
S. Hallermann-Streiff (S. discefalica di François)	Bassa statura, brachicefalia e prominenza delle bozze frontali, ipotricosi, macroftalmia, cataratta, naso affilato, ipoplasia malare, micrognatia, microstomia, microdontia, ipodontia.	234100	GJA1	6q21-q23.2	AD
S. oro-facio-digitale I (Papillon-Léage e Psaume)	Dismorfismi facciali, del distretto orale e delle dita, (frenuli multipli, denti soprannumerari, ipoplasia dello smalto, ipodontia (soprattutto di 2+2); rene policistico, ritardo mentale	311200, 300170	CXORF5	Xp22.3-p22.2	XL AR
S. oro-facio-digitale III; S. oro-facio-digitale IX	III: ritardo mentale, anomalie oculari, orali (amartomi della lingua), dentali; polidattilia IX: anomalie cerebrali e retiniche	258850 258865			AR AR, XL
S. trico-rino-falangea I (AD) Forma autosomica recessiva (AR)	Anomalie cranio facciali e scheletriche: capelli radi, punta del naso a bulbo, filtro lungo; orecchi "a sventola", epifisi ossee e delle falangi di aspetto conico; anomalie dentali	190350 275500	TRPS1	8q24.12	AD AR
S. Nance-Horan (Cataratta-sindrome dentale)	Fenotipo più espresso nei maschi emizigoti: cataratta e micro cornea, grado variabile di compromissione visiva, denti incisivi di Hutchinson, a cacciavite, oppure conici, mesiodens e altri denti soprannumerari, ritardo mentale (50% dei maschi)	302350	NHS	Xp22.13	XL

Tab. 6 - Iperodontia e sindromi genetiche

BIBLIOGRAFIA DELL'IPERDONTIA E SINDROMI CORRELATE

01. Caprioglio D - I denti soprannumerari in patologia orale pediatrica. Masson, 1988.
02. Garvey M.T., Barry H.J., Blake M. – Supernumerary teeth – An overview of classification, diagnosis and management. J. Can. Dent. Assoc. 65:612,1999.
03. Levine N. – The clinical management of supernumerary teeth. J. Can. Dent. Assoc. 28:297,1961.
04. Liu J.F. – Characteristics of premaxillary supernumerary teeth: a survey of 112 cases. ASDC J. Dent. Child. 62:262,1995.
05. Luten J.R. – The prevalence of supernumerary teeth in primary and mixed dentition. ASDC J. Dent. Child. 34:346,1967.
06. Orhan A.I., Ozer L., Orhan K. – Familial occurrence of non-syndromal multiple supernumerary teeth. Angle Orthodontist. 76:891,2006.
07. Rajab L.D., Hamdan M.A. – Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. Int. J. Paediatr. Dent. 12:244,2002.
08. Scheiner M.A., Sampson W.J. – Supernumerary teeth: a review of the literature and four case reports. Aust. Dent. J., 42:160,1997.
09. Scheiner M.A., Sampson W.J. – Supernumerary teeth: a review of the literature and four case reports. Aust. Dent. J., 42:3,1997.
10. Umweni A.A., Osunbor G.E. – Non-syndrome multiple supernumerary teeth in Nigerians. Odontostomatol. Trop. 25:43,2002.
11. Vichi M., Franchi L. – Abnormalities of the maxillary incisors in children with cleft lip and palate. ASDC J. Dent. Child. 62:412,1995.
12. Yusof W.Z. – Non-syndromal multiple supernumerary teeth: literature review. J. Can. Dent. Assoc. 56:147,1990.
13. Sharma A. – A rare non-syndrome case of concomitant multiple supernumerary teeth and partial anodontia. J. Clin. Pediatr. Dent. 25:167,2001.
14. Kalra N., Chaudhary S., Sanghi S. – Non-syndrome multiple supplemental supernumerary teeth. J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent 23:46,2005.
15. Batra P, Duggal R., Parkash H. – Non-syndromic multiple supernumerary teeth transmitted as an autosomal dominant trait. J. Oral Pathol. Med. 34:621,2005.
16. Panetta G., Favaretti F., Cerulli Mariani G., Gatto R. Denti soprannumerari multipli recidivanti associate a dens invaginatus. Rassegna della letteratura e descrizione di un caso. Minerva Stomatol. 54:321,2005.
17. Zhu J.F., Marcushamer M., King L.D. – Supernumerary and congenitally absent teeth: a literature review. J. Clin. Pediatr. Dent. 20:87,1996.
18. Bohn A. – Dental anomalies in harelip and cleft palate. Acta Odontol. Scand. 21:1,1963.
19. Solares R., Romero M.I. – Supernumerary premolars: a literature review. Pediatr. Dent. 26:450,2004.

5- LE DISPLASIE ECTODERMICHE

DEFINIZIONE

Le D.E. costituiscono un numeroso ed eterogeneo gruppo di condizioni morbose che condividono alcune manifestazioni fonotipiche, essenzialmente costituite da alterato sviluppo di tessuti e strutture di derivazione ectodermica (Solomon e Keuer, 1980) e mesodermica. Un tempo venivano incluse in questo gruppo le sindromi progeroidi (di Rothmund-Thomson, di Cockayne, di Werner o diskeratosi congenita) le quali dimostrano un carattere di aggravamento progressivo nel tempo, ciò che non si verifica nelle D.E., e che, pertanto, debbono essere distinte e trattate a parte.

Un primo inquadramento delle D.E. deve tener in conto alcune caratteristiche comuni: il carattere congenito ereditario, l'interessamento sistemico generalizzato, il carattere stabile, non progressivo, delle alterazioni.

Le sempre più numerose segnalazioni di nuovi quadri morbosi e, soprattutto in tempi più recenti, le acquisizioni della genetica e della biologia molecolare hanno portato ad un progressivo incremento dei quadri morbosi da includere in questo gruppo di patologia genetica (190 allo stato attuale). Solo un sottogruppo di tale serie interessa il distretto orodentale: di tale gruppo ci occupiamo in modo particolare in questa sezione.

Inquadramento e classificazione

Prima degli anni settanta non esisteva alcun tentativo di inquadramento di questo gruppo di forme morbose ereditarie, sebbene molti AA avessero segnalati, fin dal secolo XIX e prima parte del XX, quadri morbosi sicuramente inquadrabili nelle displasie ectodermiche. Weech ha proposto il termine di "Displasia Ectodermica Ereditaria" in riferimento ad un caso da lui descritto, con specifiche caratteristiche cliniche e con meccanismo di trasmissibilità ereditaria X-linked, oggi nota come sindrome di Christ-Siemens-Turaine. Una tappa fondamentale nella storia dell'inquadramento e classificazione delle displasie ectodermiche è rappresentata dai contributi di Freire-Maia e coll. fin dagli anni settanta del secolo scorso. L'Autore ha proceduto dapprima a costruire un elenco di condizioni morbose, allora note, che dividevano alcuni sintomi fondamentali, coinvolgenti la cute e gli annessi cutanei assieme ad altre strutture, tutte comunque di derivazione ectodermica. Successivamente Pinhero e Freire-Maia hanno distinto, nel numeroso elenco delle displasie ectodermiche allora note, quattro sottogruppi, a seconda della diversa combinazione di segni e sintomi appartenenti a quattro categorie fondamentali: 1)- anomalie a carico dei capelli; 2)- anomalie a carico dei denti; 3)- anomalie delle unghie; 4)- anomalie delle ghiandole sudoripare. Ne è derivata la ancora utilizzata classificazione, perfezionata nella pubblicazione del 1994, comprendente 150 quadri morbosi, per ciascuno dei quali viene riferita la modalità della trasmissione ereditaria. Gli autori citati ipo-

tizzavano, per tutte le forme, un meccanismo patogenetico comune, consistente in un difetto di sviluppo embrionale dell'ectoderma. Studi successivi hanno tuttavia dimostrato che il processo patologico può interessare altri tessuti e strutture di derivazione non ectodermica; anzi si ritiene oggi che i dismorfismi e le alterazioni funzionali della cute e delle sue appendici siano secondarie ad un interessamento di strutture di derivazione mesodermica. Nella casistica della letteratura più recente vengono sempre più frequentemente segnalati casi clinici che combinano segni di displasia ectodermica ad importanti anomalie di altre strutture (osteochondrodiplosie, anomalie cranio-facciali, insufficienza immunitaria, insufficienza pancreatica). Pertanto, per concludere, sia il meccanismo patogenetico ipotizzato inizialmente da Freire-Maia, sia la scelta "arbitraria" di quattro categorie di sintomi fondamentali su cui costruire la classificazione di tutte le "displasie ectodermiche" appare attualmente criticabile, soprattutto in seguito alle recenti scoperte dei geni responsabili di molti quadri morbosi ed alla individuazione dei prodotti per i quali essi codificano. Ciò sta portando ad una più precisa individuazione nosologica genetico-clinica di molti quadri morbosi, consentendo per alcuni di essi una unificazione nosologica, ritenendo le variabili espressioni fenotipiche, in passato

ritenute forme distinte, una diversa espressione clinica oppure una variante allelica, espressa dal medesimo gene. Appaiono, in tal senso, interessanti gli studi di Lamartine che propone addirittura una moderna riclassificazione basata su criteri molecolari e biochimici. Tuttavia, fino a che le nostre conoscenze di genetica molecolare non saranno complete e tali da chiarire la eziopatogenesi di ogni singolo quadro morboso, tali da consentire una razionale e moderna nosologia e classificazione genetica-clinica, la tabella di Pinheiro e Freire-Maia resta ancora un utile punto di riferimento per un primo orientamento clinico diagnostico e per una iniziale diagnosi differenziale.

LE DISPLASIE ECTODERMICHE DI INTERESSE ODONTOSTOMATOLOGICO

Rinviamo alla storica classificazione di Witkop delle displasie ectodermiche di interesse odontostomatologico (1979) e a quella di Pinheiro e Freire-Maia (1994) per approfondimenti. Di seguito riferiamo in modo sintetico alcuni quadri nosologici di più frequente osservazione di interesse pediatrico ed odontostomatologico.

Nome sindrome- Sinonimi	Principali anomalie	OMIM	Gene	Locus	Eredità
Displasia Ectodermica (Ipo-)-Anidrotica); Displasia Ectodermica Anidrotica X-Linked; s. di Christ-Siemens-Touraine	Facies caratteristica, ipotricosi, ipoidrosi, oligodontia/anodontia, crisi ipertermiche, infezioni respiratorie ricorrenti, ipodontia-oligodontia-anodontia	305100, 224900, 129490	EDA	Xq12-q13.1 (traslocazione X>9) t(X;9)	XL
Displasia Ectodermica Anidrotica autosomica recessiva	Fenotipo identico alla precedente, espresso sia nei maschi che nelle femmine con eguale gravità.	224900	EDARAR	2q11-q13 1q42-q43	AR
Displasia Ectodermica Anidrotica autosomica dominante	Fenotipo identico alla forma CST classica	129490	EDAR; EDARAD	2q11-q13	AD
DEA con deficit immunitario X-linked Forma autosomica dominante Forma autosomica recessiva	Fenotipo identico alla forma CST classica	300291	IKKG (NEMO);	Xq28 14q13	XL AD AR
S. di Rapp-Hodgkin	DEA, labio/palatoschisi, onicopatia, ipodontia, microdontia, denti a cavicchio ("peg shaped teeth")	129400	TP63	3q27	AD
S. di Hay-Wellss Anchiloblepharon-Ectodermal defects-Cleft Lip/Palate; AECs	Fenotipo simile al precedente con anomalie oculari	106260	TP63	3q27	AD
EECs ("Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting s.") tipo 1,2,3	Displasia ectodermica anidrotica, ectrodattilia, labio/palatoschisi, ipodontia	129900 602077, 604292	TP63		
Incontinentia pigmenti	Anomalie cutanee multiple: verruche, vescicole, zone atrofiche, alterazioni del pigmento al tronco e alle estremità, alopecia in chiazze, associate anomalie a carico di denti (ipodontia, denti dismorfici, ritardo di eruzione), occhi e SNC	308300	NEMO (IKK Gamma Gene – IKBKG)	Xq28	XLD Letale prima della nascita per i maschi

Tab. 7 - Le più comuni displasie ectodermiche di interesse odontostomatologico

BIBLIOGRAFIA DELLE DISPLASIE ECTODERMICHE

01. Aswegan AL, Josephson KD, Mowbray R, Pauli RM, Spritz RA, Williams MS – Autosomal dominant hypoidrotic ectodermal dysplasia in a large family. *Am. J. Med. Genet.* 72:462-467,1977.
02. Bal E, Baala L, Cluzeau C, El Kerch F, Ouldim K, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Munnich A, Courtois G, Sefiani A, Smahi A – Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum. Mutat.* 28:703-709,2007.
03. Bertola DR, Kim CA, Albano LMJ, Scheffer H, Meijer R, van Bokhoven H – Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin. Genet.* 66:79-80,2004.
04. Bougeard G, Hadj-Rabia S, Faivre L, Sarafan-Vasseur N, Frebourg T – The Rapp-Hodgkin syndrome results from mutations of the TP63 gene. *Europ. J. Hum. Genet.* 11:700-704,2003.
05. Carrol ED, Gennery AR, Flood TJ, Spickett GP, Abinum M – Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Arch. Dis. Child.* 88:340-341,2003.
06. Chang T. T., Behshad R., Brodell R.T., Gilliam A.C. – A male infant with anhidrotic ectodermal dysplasia/immunodeficiency accompanied by incontinentia pigmenti and a mutation in the NEMO pathway. *J. Acad. Dermatol.* 58:316-320,2008.
07. Chang TT, Beshad R, Brodell RT, Gilliam AC – A male infant with anhidrotic ectodermal dysplasia/immunodeficiency accompanied by incontinentia pigmenti and a mutation in the NEMO pathway. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58:316-320,2008.
08. Crawford PJM, Aldred MJ, Clarke A – Clinical and radiographic dental findings in X linked hypoidrotic ectodermal dysplasia. *J. Med. Genet.* 28:181-185,1991.
09. Freire-Maia N – Ectodermal dysplasias revisited. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 26:121-131,1977.
10. Freire-Maia N –so called “ectodermal dysplasia”.
11. Freire-Maia N., Lisboa-Costa T, Pagnan NA, Ectodermal dysplasias: how many? *Am. J. Med. Genet.* 104:84,2001.
12. Freire-Maia N., Pinheiro M. – Ectodermal dysplasias-some recollections and a classification. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 24:3,1988.
13. GENUSonline – www.genusonline.it.
14. Itin P.H., Fistarol S.K. – Ectodermal dysplasias. *Am. J. Med. Genet. Part C (Semin. Med. Genet.)* 131C:45-51,2004.
15. Lamartine J. – Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin. Exp. Dermatol.* 28:351-355,2003.
16. Lexner MO, Bardow A, Juncker I, Jensen LG, Almer L, Kreiborg S, Hertz JM – X-linked hypoidrotic ectodermal dysplasia. Genetic and dental findings in 67 Danish patients from 19 families. *Clin. Genet.* 74:252-259,2008.
17. Mortier K, Wackens G, - Ectodermal Dysplasia (generic term). Orphanet Encyclopedia. September 2004. <http://orpha.net/data/patho/GB/uk-Ectodermal-dysplasia-generic-term.pdf>.
18. Mortier K., Wackens G. – Ectodermal dysplasia syndrome. Orphanet Encyclopedia. September 2004. – <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ectodermal-dysplasia-anhidrotic.pdf>.
19. Pinheiro M, Freire-Maia N – Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am. J. Med. Genet.* 53:153-162,1994.
20. Pinheiro M., Freire-Maia N. – Ectodermal dysplasias: a general view. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 38:221-224,1992.
21. Priolo M., Laganà C. - Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J. Med. Genet.* 38: 579-585,2001.
22. Priolo M., Silengo M., Lerone M., Ravazzolo R. – Ectodermal dysplasias: not only “skin” deep. *Clin. Genet.* 58:415-430,2000.
23. Sforza C, Dellavia C, Vizzotto L, Ferrario VF – Variations in facial soft tissues of Italian individuals with ectodermal dysplasia. *Cleft Palate Craniofac. J.* 41:62-67,2003.
24. Solomon LM, Keuer EJ – The ectodermal dysplasias. *Arch. Dermatol.* 116:1295-1299,1980.
25. Van der Hout AH, Oudesluijs GG, Venema A, Verheij JBG, Mol BGJ, Rump P, Brunner HG, Vos YJ, van Essen AJ – Mutation screening of the ectodysplasin-A receptor gene EDAR in hypoidrotic ectodermal dysplasia. *Europ. J. Hum. Genet.* 16:673-679,2008.

LA PATOLOGIA MALFORMATIVA OROCRANIOFACCIALE DA CAUSE CROMOSOMICHE LA SINDROME DI DOWN

Aldo Meozzi, Enrico Tarantino, Maria Rita Giuca

Cenni storici; caratteristiche cliniche generali; caratteristiche craniofacciali e odontostomatologiche; principali problematiche terapeutico-assistenziali; linee guida multidisciplinari per la diagnosi, follow-up ed assistenza integrata alle persone affette da sindrome di Down e alle loro famiglie. Tutela legislativa in Italia.¹

NOTE DI CARATTERE GENERALE

1866 – Il medico inglese Langdon Down descrive la sindrome coniato il termine di “mongolismo”. **1958** - Jérôme Lejeune, medico francese di Parigi (Hôpital Nécker des enfants malades) individua per primo l'anomalia cromosomica (47 cromosomi con trisomia 21).

Attualmente sappiamo che la trisomia 21 compare nel 95% dei casi; la traslocazione di un cromosoma 21, o parte di esso, con adesione ad un altro cromosoma (14, 21, 22) compare nel 3% dei casi; un mosaicismo è presente nel 2% dei casi.

2000 – Un gruppo di ricercatori del “Progetto Genoma” ha identificato e pubblicato la sequenza dei geni che si trovano nel cromosoma 21.

Incidenza – Attualmente in Italia nasce un bambino Down ogni 1000 nati (500/anno).

La frequenza è correlata con l'età materna (Dati ISS):

- < 30 a. 1:1.500
- 30 – 34 a. 1:580
- 35 – 39 a. 1:280
- 40 – 44 a. 1:70
- Oltre 45 a. 1:38

Nei paesi dove la diagnosi prenatale e l'interruzione di gravidanza non sono praticate l'incidenza è di 1:650, uniforme in tutte le aree geografiche e le diverse popolazioni.

Prevalenza

La prevalenza nella popolazione dipende dalla incidenza alla na-

scita e dalla sopravvivenza. Questo secondo fattore si è nettamente modificato negli ultimi decenni, come hanno sottolineato studi canadesi, Baird e coll.,⁽²⁾ e uno studio effettuato negli USA e pubblicato nel Lancet nel 2002, Yang e coll.⁽²²⁾. Il primo studio canadese rileva che circa il 50% delle persone Down può superare i 50 anni di età; il 13% può superare i 68 anni. Applicando questi dati alla realtà italiana e con opportune estrapolazioni ed approssimazioni statistiche si è calcolato che in Italia vivano attualmente circa 30.000 persone Down, e che la metà abbiano una età superiore ai 25 anni (3.000 un'età superiore ai 45 anni). Uno studio condotto in Italia su 1.034 persone ha rilevato una speranza di vita alla nascita pari a 41,6 anni; la sopravvivenza risulta maggiore nelle regioni del centro-nord d'Italia (Rosano e coll.).

QUADRO CLINICO GENERALE

In epoca neonatale secondo i criteri di Hall: Profilo facciale piatto (90%); riflesso di Moro debole (85%); Ipotonia generale e dei muscoli mimici (80%); iperestensibilità e lassità osteoarticolare (80%); cute in eccesso in sede nucale e al dorso (80%); rime palpebrali “upslanting” (oblique in alto e all'esterno) (80%); displasia della pelvi con angolo acetabolare poco profondo (70%); anomalie auricolari (60%); clinodattilia del quinto dito della mano, per displasia della seconda falange (60%); plica palmare unica (45%); anomalie ai piedi (aumentato spazio tra 1° e 2° dito).

Dopo l'epoca neonatale: ipotonia, bassa statura, ritardo posturomotorio, ritardo mentale (variabile), anomalie oculari (macchie di Brushfield, opacità del cristallino, disturbi di rifrazione), anomalie auricolari (microtia, lobi ipoplasici o assenti). Da sottolineare la forte percentuale di cardiopatie congenite (40-50 % dei casi); di anomalie dermatologiche (cutis marmorata, cute secca, e ipercheratosica, capelli sottili, soffici, radi); a carico dei genitali micropene, ipogonadismo, infertilità maschile.

CARATTERISTICHE CRANIO-FACCIALI, ORALI ED ODONTOSTOMATOLOGICHE

Microcefalia, brachicefalia, faccia ed occipite piatto, radice del naso piatta, fessure palpebrali oblique, epicanto, cute nucale e del dorso abbondante, collo corto. Anomalie oculari e auricolari. Le alterazioni osteoscheletriche del cranio sono da riferiribili ad una riduzione di sviluppo e crescita della base cranica anteriore e posteriore e del massiccio facciale; in modo particolare l'ipoplasia coinvolge la mascella che risulta iposviluppata nelle tre dimensioni dello spazio, con retrusione del terzo medio del profilo facciale, L'ipoplasia mascellare è causa di malocclusioni caratterizzate da morso inverso anteriore (III classe scheletrica di Angle) e posterolaterale, mono-e

¹ Nella stesura dell'articolo ci siamo riferiti ai dati ed alle linee guida nazionali elaborate di recente a cura del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), oltreché ai più recenti contributi della letteratura (vedi bibliografia).

bilaterale; frequente il morso aperto anteriore per l'ipotonia muscolare, mancato sigillo labiale e per la non corretta postura della lingua. Nel quadro generale di ipotonia e lassità osteoarticolare causa di iperestensibilità articolare, esiste infatti, anche in sede distrettuale cranio facciale, una ipotonia marcata dei muscoli mimici con incompetenza labiale. La lingua, talora di aspetto scrotale, fessurata, viene mantenuta protrusa, anche a causa della ridotta capacità del cavo orale per iposviluppo del palato. Da segnalare il collo corto e la frequente instabilità atlanto-assiale ed atlanto-occipitale.

LE ATTENZIONI MEDICHE

Il follow-up per la persona affetta da SdD

Le problematiche presentate dalla persona Down sono multiple e complesse e determinate dall'età e dalle patologie presenti in ogni singolo caso. Negli anni novanta del secolo scorso il riferimento per il calendario e la tipologia dei vari interventi era modellato sul protocollo di follow-up presentato dal gruppo di studio di Genetica Clinica della Società Italiana di Pediatria, a cura di C. Romano "La sindrome di Down. Linee guida per la diagnosi, l'assistenza ed il follow-up" (1). In tale contributo vengono riportati il calendario dei vari interventi da seguire per il follow-up della persona con SdD, e i percentili della crescita staturale-ponderale per monitorare lo sviluppo e crescita. Ricordiamo anche la proposta di una cartella clinica speciale per la diagnosi e il follow-up della patologia malformativa che può essere utilmente impiegata anche per le persone Down.

PROBLEMATICHE DELLE PERSONE DOWN ED ATTENZIONI RELATIVE

A causa degli indubbi progressi della assistenza medica e chirurgica, dei provvedimenti generali e specifici della normativa italiana, le iniziative delle organizzazioni assistenziali e sociali, che hanno modificato le condizioni di vita anche delle persone disabili, sembra opportuno ricordare, per sommi capi, le principali problematiche cliniche e le "attenzioni mediche" raccomandate per la diagnosi precoce e la prevenzione di alcune patologie che nella SD hanno una incidenza superiore alla norma: cardiopatie congenite, patologie gastrointestinali, disturbi visivi e dell'udito, patologie craniofacciali ed odontostomatologiche, ipotiroidismo, diabete, obesità, malattie autoimmuni, celiachia, malattie ematologiche, patologia ortopedica, patologia neurologica, malattia di Alzheimer, sindromi depressive.

Si è osservato che negli ultimi anni sono proprio le persone Down divenute adulte a correre il rischio maggiore di trascuratezza o di abbandono. Superato il periodo giovanile e della scuola la persona Down rischia spesso la solitudine o il ritiro in famiglia dove talora può non trovare il sostegno dei genitori o dei germani (siblings).

Infatti l'attenzione attuale dei sanitari è particolarmente rivolta ai fratelli ed ai loro bisogni onde rendere effettiva l'integrazione, la vita di relazione delle Persone affette ed il diritto di essere aiutati anche nelle epoche più avanzate della vita.

Ricordiamo le iniziative ed i riferimenti normativi esistenti in Italia a favore delle persone Down: esse appaiono all'avanguardia, per molti aspetti, rispetto ad altri paesi europei. La filosofia e soprattutto la prassi assistenziale va tuttavia riconsiderata, in conseguenza dei notevoli cambiamenti intervenuti negli ultimi tempi, come sopra abbiamo rapidamente ricordato.

Per un approfondimento rimandiamo il lettore alla abbondante e qualificata bibliografia sull'argomento, in parte anche da noi riferita in calce. Ci pare utile segnalare i contributi dell'Accademia Americana di Pediatria del Down's Syndrome Medical Interest Group, della European Down Syndrome Association (EDSA) che ha diffuso le Linee Guida Europee, in linea con la letteratura internazionale (8). Il Prof. Alberto Rasore-Quartino, attuale Presidente dell'EDSA, in collaborazione con il gruppo di lavoro EDSA, ha coordinato il lavoro comparso in lingua inglese, che è poi stato tradotto nelle lingue nazionali e adattate alle realtà sociosanitarie dei diversi paesi europei. La traduzione in italiano e l'approfondimento operato dal gruppo di lavoro Linee Guida Sindrome di Down (LGSD) dello ISS costituiscono il documento apparso nel sito CNMR delle ISS, che verrà completato ed aggiornato nel tempo, seguendo la comparsa delle nuove conoscenze specifiche nel campo. Raccomandiamo vivamente la consultazione di tale prezioso documento per tutti gli interessati (12). Ci piace ricordare che le "Linee guida multidisciplinari per l'assistenza integrata alle persone con sindrome di Down e alle loro famiglie" sono state redatte dal gruppo LGSD composto da familiari, operatori sanitari, operatori sociali e ricercatori.

ASPETTI CRANIO FACCIALI ED ORO DENTALI DELLA PERSONA DOWN E PROBLEMATICHE CORRELATE

CARATTERISTICHE E PROBLEMATICHE CRANIO MAXILLOFACCIALI

Abbiamo ricordato l'iposviluppo della base cranica anteriore e posteriore nella SD e del massiccio facciale, soprattutto dell'osso mascellare. Ciò provoca le conseguenti problematiche costituite dalla retrusione del profilo facciale, soprattutto evidente al terzo medio, il morso inverso anteriore o posterolaterale, mono o bilaterale, riduzione della capacità orale che possono provocare disturbi respiratori talora importanti; la combinazione di tali peculiarità scheletriche con la ricordata ipotonia di tutti i muscoli mimici, soprattutto dell'orbicolare delle labbra, provoca la protrusione della lingua, lunga ed ipotonica, che determina una spinta sugli incisivi inferiori ed una conseguente alterazione dei meccanismi di suzione, deglutizione, alimentazione, oltreché una tendenza all'accrescimento della mandibola in basso ed in avanti.

Più serie in alcuni casi le conseguenze sulla respirazione (episodi di sleeping apnea) che necessiteranno di provvedimenti specifici.

Per tali caratteristiche e conseguenti problematiche vengono suggeriti interventi precoci di riabilitazione miofunzionale per la disfunzione neuromuscolare. Il trattamento precoce (lattante di 2-3 mesi-fino a due anni) prevede una stimolazione oro facciale, combinata con i sistemi di riabilitazione globale del bambino. A tale scopo sono state proposte placche miofunzionali da applicare al palato. Un esempio è rappresentato dalla placca di Castillo-Morales, costruita in resina acrilica e dotata di un bottone palatale che viene spostato via via in avanti. Nella zona vestibolare, ai due lati del frenulo, la placca presenta rilievi verticali per stimolare il muscolo orbicolare e la competenza labiale. La placca viene mantenuta alcune ore al dì, rinnovata ogni 3-4 mesi ed utilizzata per almeno un anno. L'applicazione della placca può essere combinata con dei massaggi e l'evocazione di risposte riflesse del distretto oro facciale, oltretutto integrata dalle altre stimolazioni previste dal piano di riabilitazione globale adottato.

L'utilità della applicazione delle placche miofunzionali oltretutto dei programmi e metodiche riabilitative precoci ed intense (metodo Vojta) non è condivisa da tutti gli AA.² Il trattamento ortodontico per la correzione delle disgnazie nel bambino Down presenta notevoli e numerose difficoltà, anche se l'incidenza di carie sembra inferiore alla norma, la scarsa collaborazione, le gravi patologie associate, la macroglossia, le patologie respiratorie rendono problematica la proposta di interventi di tipo correttivo mediante interventi di tipo ortodontico.

L'INSTABILITÀ ATLANTO-ASSIALE ED ATLANTO-OCCIPITALE³

Tra le varie instabilità osteoarticolari dovute alla caratteristica iperlassità ligamentosa del soggetto Down è degna di essere ricordata la instabilità atlanto-assiale e atlanto-occipitale. I ligamenti interessati sono gli intraspinali (alare, apicale, membrana tettoia) ed extraspinali (nucali, membrana atlanto-occipitale posteriore) che determinano dislocazioni atlanto-assiali, sublussazioni atlanto-occipitali posteriori e dislocazioni rotatorie delle prime due vertebre cervicali, che possono determinare sintomi da compressione midollare.

La dislocazione atlanto-assiale, la più frequente, è determinata da lassità dei ligamenti anteriori, alari, trasverso ed apicale. La diagnosi è possibile con radiografie laterali standard ed in massima flessione anteriore del capo. La diagnosi è confermata se lo spazio

² "Il mito dell'intervento precoce ed intensivo deve evolversi in modelli che tengano conto delle differenze individuali e che puntino a specifici obiettivi chiave; in particolar modo è importante il sostegno ad una interazione positiva con il bambino. Non si tratta di compensare o recuperare una particolare funzione, quanto di favorire la crescita e lo sviluppo personale del bambino, in una interazione dinamica tra le sue potenzialità e l'ambiente circostante". (vedi Linee Guida del CNMR dello ISS).

³ Vedi in LGSD del CNMR dello ISS il capitolo relativo redatto dal Prof. Onofrio Donzelli.

atlanto-odontoideo è uguale o superiore a 4,5 mm.

La sublussazione atlanto-occipitale che deriva dalla lassità dei ligamenti di supporto inter- ed extraspinali e della membrana tettoia, non è evidente nelle radiografie laterali standard, ma diviene possibile nella iperestensione del capo.

La incidenza di questa anomalia è variamente calcolata (dal 9 al 31% secondo vari AA); fra questi l'1,5%-3% è sintomatico.

Nei casi di diagnosi positiva è opportuno un approfondimento mediante TC onde escludere false positività. Negli anni tale anomalia tende a correggersi spontaneamente con il ridursi della iperlassità legamentosa. Di ciò si dovrà tener presente nella proposta dello screening radiografico: non esiste infatti un completo accordo circa l'età di inizio dello screening radiologico e l'intervallo dei successivi controlli.

Il danno al midollo spinale non si può diagnosticare con l'esame radiografico. Solo con la RMN sarà possibile meglio documentare anomalie morfologiche delle prime due vertebre cervicali e il danno midollare.

Soltanto una accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo generale e neurologico potranno identificare sintomi e segni indicativi di sofferenza neurologica: presenza di cervicalgie, disestesie o parestesie, torcicollo, episodi di paraplegia o tetraplegia transitori. L'esame obiettivo potrà evidenziare ipostenia muscolare, segni piramidali, iperreflessia ai quattro arti, clono, segno di Babinski, anomalie della andatura (atasso-spastica), difficoltà della minzione.

Nel caso di accertata diagnosi la competenza del caso è demandata al neurologo e al neurochirurgo che, dopo aver effettuato gli esami preoperatori del caso provvederà al necessario trattamento di stabilizzazione vertebrale (artrodesi strumentata).

I dati della letteratura confermano i buoni risultati conseguiti con tale tecnica.

CARATTERISTICHE E PROBLEMATICHE ODONTOSTOMATOLOGICHE

Abbiamo già ricordato le caratteristiche scheletriche cranio maxillofacciali. Per quanto riguarda i denti segnaliamo che la carie dentale non rappresenta una patologia frequente nelle persone Down nonostante la scarsa igiene dentale. L'incidenza di carie risulta inferiore al tasso presente anche in altre condizioni caratterizzate da deficit mentale e quindi con scarsa igiene dentale. Ricordiamo inoltre le limitazioni o controindicazioni che di frequente si pongono per un adeguato trattamento ortodontico, spesso neppure ipotizzabile per la scarsa o nulla collaborazione o per la gravità di altre patologie associate.

Altri problemi di patologia odontoiatrica si pongono invece con discreta frequenza:

- a carico della dentatura decidua: ritardo nella eruzione e permuta, alterazioni di forma e di volume (microdontia), ipodontie, malposizioni, ma anche affollamenti soprattutto nei denti frontali.

- a carico della dentatura permanente: anomalie di forma e volume, di posizione, di numero ed inclusioni dentali.
- frequenti le parodontopatie, talora con caratteristiche di particolare gravità, tali da causare nel tempo una completa edentulia. Le indagini più recenti hanno dimostrato, in molti casi di tale patologia, un deficit immunitario, soprattutto a carico della immunità cellulo- mediata (deficit delle funzioni leucocitarie e dei macrofagi: chemiotassi, killing etc.).

Concludendo, i provvedimenti odontoiatrici proponibili e realisticamente applicabili consisteranno in interventi precoci per ottenere la stimolazione orofacciale, mediante applicazione di placche miofunzionali ed esercizi di stimolazione orofacciale mediante stiramenti e massaggi, nel quadro più generale di un piano fisioterapeutico progettato ed adattato al caso singolo, che privilegi, come si è detto, gli opportuni stimoli psicomotori e relazionali. In seguito l'attenzione sarà rivolta al contrasto della malattia cariosa e parodontale mediante adeguati interventi periodici (fluoro profilassi, igiene dentale) e l'intercettazione, ove possibile, delle malocclusioni tipiche, soprattutto di quelle dovute a morso inverso anteriore e morso incrociato posterolaterale, monolaterale o bilaterale (espansori rapidi del palato, mentoniere, maschere di Delaire). Nella maggioranza dei casi, soprattutto nelle età più avanzate, l'intervento odontoiatrico sarà rivolto alla bonifica dentaria, onde rimuovere foci infettivi endorali, particolarmente temibili in caso di associata cardiopatia (rischio di endocardite batterica) o di deficit immunologici accertati.

- Legge 27 dicembre 2002, n. 289 – (Legge Finanziaria per il 2003)

TUTELA

- Legge 9 gennaio 2004, n. 6 (<http://www.handylex.org/stato/1090104b.shtml>) - Introduzione nel libro primo, titolo XII del codice civile del capol, relativo alla introduzione dell'amministrazione di sostegno e modifica degli articoli 388, 414, 417, 418, 424, 426, 427 e 429 del codice civile in materia di interdizione e di inabilitazione, nonché relative norme di attuazione, di coordinamento e finali”.

- Legge 1 marzo 2006, n. 67 (<http://www.handylex.org/stato/1010306.shtml>) “Misure per la tutela giudiziaria delle persone con disabilità vittime di discriminazioni”.

LA NORMATIVA IN ITALIA

ASSISTENZA

- Legge 5 febbraio 1992, n. 104 (<http://handylex.org/stato/1050292.shtml>) - “Legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale ed i diritti delle persone handicappate”. Legge quadro sull'handicap che regola i vari aspetti del problema, tra cui quello dell'accertamento dello “stato di gravità” che determina la possibilità di fruire i benefici assistenziali e previdenziali, nonché di altre agevolazioni previste (scuola, lavoro, fisco)
- Legge 8 marzo 2000, n. 53
- Legge 8 novembre 2000, n. 328 (<http://www.handylex.org/stato/1081100.shtml>) - “Legge quadro per la realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali”.
- Legge 23 dicembre 2000, n. 388 (<http://www.handylex.org/stato/1231200.shtml>) - (Legge Finanziaria per il 2001)
- Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 151 (<http://www.handylex.org/stato/d260301.shtml>) - “Testo unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell'articolo 15 della legge 8 marzo 2000, n. 53”

Bibliografia

01. A.A. Vari – Linee Guida Assistenziali nel bambino con patologia malformativa. Vol. I, II, III. Editrice Centro Studi Humana (CSH srl, Milano), Anni 1991-1994; 1994-1996; 1996-1998.
02. Baird PA, Sadovnick AD – Life tables for Down syndrome. *Hum. Genet.*, 82:291-292, 1989.
03. Bargagna S, Massei F – Un progetto integrato per la sindrome di Down. Aspetti clinici, riabilitativi e psicosociali. Edizioni del Cerro, Tirrenia (PI), 1996.
04. Bargagna S. – La sindrome di Down. Proposte per un percorso educativo e riabilitativo. Edizioni del Cerro, Tirrenia (PI), 2005.
05. Carey JC – Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders (including specific recommendations for trisomy 21, trisomy 18, and neurofibromatosis¹. *Clin. Ped. North Am.*, 39:25, 1992.
06. Centro Nazionale Malattie Rare – <http://www.iss.it/cnmr>.
07. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) – <http://www.iss.it/igmr>.
08. European Down Syndrome Association (<http://www.edsa.info>).
09. Giuca MR, Marrapese E, Marcucci M – Approccio odontoiatrico al paziente Down. *Rivista Italiana di Odontoiatria Infantile* 1:37-43, 1996.
10. Hall JG – The value of the study of natural history in genetic disorders and congenital anomaly syndromes. *J. Med. Genet.* 25:434, 1988.
11. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, Toyoda A, Ishii K, Totoki Y, Choi DK et al. – The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405:311-319, 2000.
12. Linee Guida Malattie Rare (LGMR) – <http://www.iss.it/igmr>.
13. Mastroiacovo P, Diociaiuti L, Rosano A, Di Tanna GL – Epidemiology of Down syndrome in the third millennium. Atti del Congresso “L’adulto con sindrome di Down. Una nuova sfida per la società” San Marino. Maggio 2002.
14. Mirelid A, Gustafsson J, Ollars B, Anneren G – Growth charts for Down syndrome from birth to 18 years of age. *Arch. Dis. Child.* 87:97-103, 2002.
15. Poole AE – Structural abnormalities of the craniofacial complex and congenital malformations. *Pediatr. Clin. North Am.* 38:1089, 1991.
16. Pueschel SM, Scola FH – Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: epidemiologic. Radiographic and clinical studies. *Pediatrics* 80:555-560, 1987.
17. Pueschel SM, Scola FH, Pezzullo JC – A longitudinal study of atlanto-dens relationships in asymptomatic individuals with Down syndrome. *Pediatrics* 89:1194-1198.
18. Roizen NJ, Patterson D – Down’s sindrome. *Lancet*, 12;361:1281-1289, 2003.
19. Rondal JA, Rasore-Quartino A – Therapies and Rehabilitation in Down Sindrome. John Wiley & Sons, 2007.
20. Rondal JA, Rasore-Quartino A, Soresi S – L’adulto con sindrome di Down. ERIP 2005.
21. Rosano A, Marchetti S – Sopravvivenza delle persone con sindrome di Down in Italia. Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma, Italia. Istituto Italiano di Statistica, Roma, Italia, Difesa Sociale – Vol. LXXXII, n.6, 2003.
22. Steward RE, Poole AE – The orofacial structures and their association with congenital anomalies. *Pediatr. Clin. North Am.*, 29:547, 1982.
23. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM – Mortality associated with Down’s syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 359:1019-25, 2002.

ANOMALIE E MALFORMAZIONI ORO-CRANIO-FACCIALI NELLE MALATTIE METABOLICHE

Prof Orazio Gabrielli

Direttore Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche,
Università Politecnica Marche, Presidio Salesi,
Ospedali Riuniti, Ancona.
e-mail: o.gabrielli@univpm.it

Dr Anna Ficcadenti

Responsabile U.O. Malattie Rare della Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche,
Università Politecnica Marche, Presidio Salesi,
Ospedali Riuniti, Ancona
e-mail: a.ficcadenti@univpm.it

Dr Lucia Santoro

Dottorando di Ricerca Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche,
Università Politecnica Marche, Presidio Salesi,
Ospedali Riuniti, Ancona
e-mail: l.santoro@univpm.it

Prof Giovanni Valentino Coppa

Già Direttore Clinica Pediatrica,
Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche,
Università Politecnica Marche, Presidio Salesi,
Ospedali Riuniti, Ancona
e-mail: g.v.coppa@univpm.it

dante il segnale *mannosio 6 fosfato*; quest'ultimo, che viene riconosciuto da un recettore, è localizzato a livello della superficie interna delle membrane del Golgi da cui gemmano i lisosomi e successivamente viene rilasciato nello spazio intravesicolare nel momento in cui diminuisce il Ph. I lisosomi contenenti questi enzimi maturi e quindi attivi, sono definiti primari; quando per autofagocitosi o per endocitosi si fondono con il materiale intra- o extra-cellulare destinato alla digestione, danno origine ai lisosomi secondari. È all'interno di questi che avviene la catena sequenziale di degradazione dei vari substrati.

I prodotti che derivano dalla digestione enzimatica giungono per diffusione, attraverso la membrana lisosomiale, nel citoplasma, dove vengono metabolizzati ulteriormente oppure riutilizzati ai fini biosintetici. Tutti quei materiali che non sono permeabili rimangono all'interno e vanno a costituire il corpo residuo.

L'assenza o l'attività solo parziale, conseguente ad un errore genetico di uno degli enzimi lisosomali, dà come risultato l'accumulo della relativa sostanza non degradata all'interno dei lisosomi; tali organelli via via aumentano di dimensioni e cessano di funzionare efficacemente, comportando prima sofferenza e poi la morte della cellula⁰¹⁻⁰². Le caratteristiche ultrastrutturali di questi accumuli all'interno dei lisosomi, che possono mostrarsi come vacuoli chiari a volte centrati da inclusioni scure, con aspetto schiumoso del citoplasma ripieno di goccioline rifrangenti o con presenza di una fine trama fibrillare, sono specifiche e quindi suggestive di malattia lisosomiale.

Dal punto di vista epidemiologico, considerate singolarmente, le malattie d'accumulo sono molto rare, ma nel loro insieme esse rappresentano una parte considerevole delle malattie metaboliche. L'incidenza complessiva è pari a circa 1: 5.000-7.000 nati⁰³.

A seconda del meccanismo patogenetico implicato, le malattie vengono classificate come riportato nella tabella I⁰⁴.

LE MALATTIE DA ACCUMULO:

INQUADRAMENTO, DIAGNOSI E PERCORSI ASSISTENZIALI

Le malattie d'accumulo sono anche dette malattie lisosomiali poiché sono un gruppo numeroso di malattie genetiche dovute all'alterazione di specifici processi del catabolismo che avvengono all'interno dei lisosomi.

I lisosomi sono organelli, contenuti nel citosol delle cellule, rivestiti da membrana. Al loro interno sono presenti più di quaranta enzimi idrolitici. Tutti questi enzimi sono molecole di natura glicoproteica che necessitano di un ambiente acido per il loro buon funzionamento l'acidità viene mantenuta all'interno del lisosoma grazie ad un sistema attivo a livello della membrana.

Gli enzimi sono sintetizzati nei ribosomi e modificati nel Golgi me-

Mucopolisaccaridosi	Difetto	Eponimo
MPS -osi I H	↔ -L-Iduronidasi	Hurler
MPS -osi I S	w-L-Iduronidasi	Scheie
MPS -osi I H/S	↔ -L-Iduronidasi	Hurler/Scheie
MPS -osi II	Iduronato solfatasi	Hunter
MPS -osi III A	Eparan-N-sulfatasi	Sanfilippo A
MPS -osi III B	↔ -N-Acetil-glucosaminidasi	Sanfilippo B
MPS -osi III C	Acetil-CoA:↔glucosaminide acetiltransferasi	Sanfilippo C
MPS -osi III D	N-Acetilglucosamina-6-solfatasi	Sanfilippo D
MPS -osi IV A	N-Acetilgalattosamina-6-solfatasi	Morquio A
MPS -osi IV B	↕ -Galattosidasi	Morquio B
MPS -osi VI	N-Acetilgalattosamina - 4 -solfatasi (Ariolsolfatasi B)	Maroteaux-Lamy
MPS -osi VII	↕ -Glucuronidasi	Sly
MPS -osi IX	Iduronidasi	
Oligosaccaridosi Glicoproteinosi Mucolipidosi	Difetto	Eponimo
Aspartilglucosaminuria	Aspartil-glucosaminidasi	
Fucosidosi	↔ -Fucosidasi	
Galattosialidosi	Catepsina - A	
Glicogenosi II	↔ -Glucosidasi	Pompe
↔ Mannosidosi	↔ -Mannosidasi	
↕ Mannosidosi	↕ -Mannosidasi	
Mucolipidosi II	UDP-N-Acetilglucosaminil-1- fosfotransferasi	I-cell disease
Mucolipidosi III	UDP-N-Acetilglucosaminil-1- fosfotransferasi	Pseudo-Hurler polydystrophy
Mucolipidosi IV	Mucolipina - 1	
Sialidosi	Neuraminidasi	
Schindler	↔ -N-acetilgalattosaminidasi	
Lipidosi & Sfingolipidosi	Difetto	Eponimo
Malattia di Fabry	↔ -Galattosidasi A	Fabry
Lipogranulomatosi	Ceramidasi	Farber
Gangliosidosi G _{M1}	↕ -Galattosidasi	
Gangliosidosi G _{M2}	↕ -Esosaminidasi A	Tay-Sachs
Gangliosidosis G _{M2} tipo II	↕ -Esosaminidasi A, B	Sandhoff
Malattia di Gaucher	↕ -Glucosidasi Attivatore Saposina -C	Gaucher
Leucodistrofia metacromatica	Ariolsolfatasi A Attivatore Saposina - B	
Leucodistrofia a cellule globoidi	Galattocerebroside ↕ -Galattosidasi	Krabbe
Malattia di Niemann-Pick A e B	Sfingomielinasi	Niemann-Pick
Malattia di Wolman	Lipasi acida	Wolman
Malattia da accumulo esteri del colesterolo	Lipasi acida	
Alterazione proteine integrali di membrana & altri difetti	Difetto	Eponimo
Cistinosi	Alterato trasporto della membrana lisosomiale	
Deficit multiplo solfatasi	G→formilglucina che genera l'enzima	
Malattia di Danon	LAMP 2	
Lipofuscinosi ceroidi	Palmitoil-proteina tioesterasi	
M. accumulo acido sialico	Sialina	Salla
Niemann-Pick C	NPC 1 e 2	
Picnodisostosi	Catepsina - K	

Tabella I. Classificazione delle Malattie lisosomiali

Come è indicato in tabella, alcune malattie lisosomiali non sono causate da un deficit enzimatico classico, ma sono dovute ad un malfunzionamento dell'enzima conseguente a difetti di proteine della membrana lisosomiale (malattia di Danon), di specifiche proteasi (Picnodisostosi) e di proteine di trasporto (Cistinosisi)⁰⁵.

Le malattie lisosomiali sono malattie genetiche ereditarie che si trasmettono con modalità autosomica recessiva, fatta eccezione per la malattia di Hunter, la malattia di Fabry e la malattia di Danon che sono X-linked.

Poiché i lisosomi sono all'interno di tutte le cellule dell'organismo, eccetto i globuli rossi, le malattie lisosomiali sono patologie ad interessamento multiorgano (fegato, milza, cuore, scheletro, cute, occhio e sistema nervoso centrale e periferico) e poiché l'accumulo all'interno dei lisosomi si forma nel tempo, la sintomatologia è progressivamente ingravescente. Le malattie lisosomiali si caratterizzano per una estrema eterogeneità clinica, in particolare in riferimento all'età d'esordio, alla sede anatomica di maggiore interessamento e alla gravità dei sintomi; ciò è conseguente al tipo di substrato coinvolto o alla natura della mutazione genica, alle sedi di prevalente degradazione della sostanza e al periodo della vita in cui tale sostanza ha un turn-over più rapido. Più schematicamente, si distinguono le forme ad esordio precoce da quelle ad esordio tardivo e quelle con interessamento neurologico da quelle senza o con lieve interessamento neurologico.

Alle malattie lisosomiali ad esordio nei primi mesi di vita appartengono ad esempio la malattia di Krabbe, la malattia di Tay-Sachs e la malattia di Sandhoff, caratterizzate essenzialmente da compromissione neurologica progressiva isolata (grave ipotonia, macrocefalia, esagerata risposta agli stimoli acustici), la m. di Pompe (in cui la marcata ipotonia è associata ad una importante cardiomegalia) ed un gruppo di altre malattie (s. di Hurler, I-cell disease, sialidosi e gangliosidosi GM1) in cui la compromissione neurologica risulta associata a reperti clinici a carico di altri organi e apparati quali epato-splenomegalia, alterazioni scheletriche, limitazioni articolari e modificazioni dei tratti del volto che determinano una facies con lineamenti grossolani.

Tabella II. Segni di sospetto di Malattia lisosomiale

Segni di sospetto di Malattia lisosomiale	
Facies	
Lineamenti grossolani	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Oligosaccaridosi, Gangliosidosi
Facies "da bambola"	Gangliosidosi GM 2
Macrocefalia e/o idrocefalo	Mucopolisaccaridosi, Gangliosidosi, Oligosaccaridosi
Micrognazia	Picnodisostosi
Prognatismo	Mucolipidosi III
Cavità orale	
Palato ogivale	Picnodisostosi
Macrostomia	Mucopolisaccaridosi IV o sindrome di Morquio
Leucoedema della mucosa	Aspartilglucosaminuria

Macroglossia	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Gangliosidosi, Oligosaccaridosi
Ipertrofia gengivale	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Oligosaccaridosi
Ipertrofia adenotonsillare	Mucopolisaccaridosi
Denti: anomalie di	
- posizione	Mucopolisaccaridosi, Oligosaccaridosi, Picnodisostosi
- sede	Mucopolisaccaridosi
- eruzione	Mucopolisaccaridosi, Picnodisostosi
- struttura	
· dentina	Mucopolisaccaridosi III
· smalto	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi
- numero	Picnodisostosi
Cute e annessi	
Irsutismo, capelli ispidi:	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi
Cute spessa e lardacea	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi
Noduli sottocutanei	Farber, Hunter
Angiocheratomi	Fabry, Mannosidosi, Fucosidosi II
Ipo/anidrosi	Fabry
Intolleranza caldo/freddo	Fabry
Irtiosi	Deficit multiplo solfatasi
Reperti ematologici	
Linfociti vacuolati	M. lisosomiali in genere
Cellule accumulo midollo	Gaucher, Niemann-Pick
Anemia, piastrinopenia	Gaucher, Niemann-Pick
Organi ipocondriaci	
Epato-splenomegalia	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Glicoproteinosi, Oligosaccaridosi, Gaucher, Niemann-Pick
Rene	
Ascite neonatale	Mucopolisaccaridosi VII, Sialidosi, Gaucher
Insufficienza renale	Fabry
Sistema nervoso	
Ipotonia:	Gangliosidosi G _{M2} , Tay-Sachs, Sandhoff, Leucodistrofia metacromatica, Sialidosi, Krabbe, Pompe,
Ritardo psicomotorio	Hurler, Hunter grave, Sanfilippo, Mannosidosi, I-cell disease, Gaucher tipo 2 Niemann-Pick, Gangliosidosi G _{M1} , Fucosidosi, Leucodistrofia metacromatica
Convulsioni, mioclonie	Gangliosidosi G _{M2} , Sialidosi, Fucosidosi Sanfilippo
Ictus precoce	Fabry
Acroparestesie	Fabry
Occhio	
Opacità corneale	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Oligosaccaridosi
Cornea verticillata	Fabry
Vasi congiuntivali varicosi	Fabry
Atrofia ottica	Leucodistrofia metacromatica, Krabbe

Macchia rosso ciliegia	Tay-Sachs, Sandhoff, Gangliosidosi GM1, Niemann-Pick, Sialidosi
Atrofia ottica	Leucodistrofia metacromatica, Krabbe
Reperti radiologici	
Disostosi multipla	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Glicoproteinosi, Oligosaccaridosi
Femori "a fiasco"	Gaucher
Polmoni di aspetto "ovattato"	Niemann-Pick
Apparato osteo-articolare	
Limitazioni articolari	Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Oligosaccaridosi
Instabilità giunzione atlanto-epistrofea	Mucopolisaccaridosi
Apparato gastro-intestinale	
Dolori addominali ricorrenti:	Fabry
Diarrea	Mucopolisaccaridosi, Fabry
Ernie ombelicali/inguinali	Mucopolisaccaridosi, Sialidosi, I-cell disease
Cuore	
Cardiomiopatia dilatativa:	Glicogenosi tipo II, Fabry
Valvulopatie	Mucopolisaccaridosi
Aritmie	Mucopolisaccaridosi
Apparato respiratorio	
Infez. respir. ricorrenti	Mucopolisaccaridosi, Glicogenosi tipo II, Fucosidosi, Mannosidosi
Apnee ostruttive	Mucopolisaccaridosi
Insuff. respirat. progressiva	Glicogenosi tipo II, Mucopolisaccaridosi

Soffermandoci in particolare, in questo capitolo, sulle anomalie cranio-facciali nelle malattie da accumulo, occorre rilevare che molti pazienti con malattie lisosomiali presentano lineamenti grossolani del volto che ricordano i "gargoyles" o mascheroni a fontana: bozze frontali sporgenti, radice nasale appiattita e slargata, ponte nasale basso, narici anteverse, labbra carnose, macroglossia. I dismorfismi facciali possono essere evidenti e precoci come nelle mucopolisaccaridosi, in particolare la MPS tipo IH o la Mucolipidosi II (diagnosi "gestaltica"); talora i lineamenti possono essere inizialmente appena sfumati e diventare progressivamente più evocativi.

Frequenti in questo tipo di pazienti sono anche le anomalie dell'arcata dentaria. Se ne osservano di vario genere: anomalie dentali di posizione (versione, inversione, rotazione, intrusione ed estrusione), di sede (ectopia, trasposizione, eterotopia), di eruzione (ritardo), di struttura (ipoplasia parziale dello smalto, irregolarità della dentina), di numero (in difetto: anodontia, oligo-ipodontia; in eccesso: denti soprannumerari).

Comune è il reperto di ipertrofia gengivale che trova nella Mucolipidosi II una delle sue massime espressioni cliniche: in tali pazienti si osserva infatti una ipertrofia gengivale, tale da determinare una interiorizzazione dei processi alveolari, ad andamento lentamente progressivo fino al raggiungimento di proporzioni tali da impedire

l'eruzione dentaria e la normale apertura della bocca. Nella Mucolipidosi II ci sono anche altri reperti, quali uno smalto ipocalcifico e il deposito di mucolipidi intorno alla corona dei denti inclusi.

Nel sospetto di una malattia lisosomiale, esiste la possibilità di eseguire alcune indagini semplici e rapide di prima istanza:

- lo striscio di sangue periferico, che può dimostrare la presenza di linfociti vacuolati e/o biopsia midollare che può dimostrare la presenza di cellule midollari con accumulo all'interno;
- una radiografia dello scheletro, che può evidenziare un quadro di disostosi multipla (sella a omega, coste a remo, vertebre a martello, metacarpi tozzi, grave gibbo dorso-lombare);
- un esame oftalmologico, per verificare la presenza di eventuale opacità corneale, atrofia ottica o macchia rosso ciliegia;
- consulenze specialistiche (odontoiatrica, otorinolaringoiatrica ecc).

La diagnosi definitiva infine si ottiene con l'individuazione del substrato accumulato e la dimostrazione di uno specifico difetto enzimatico, o del rispettivo attivatore o stabilizzatore, o di un deficit del trasporto a livello della membrana lisosomiale.

La caratterizzazione del materiale accumulato si attua mediante campioni di urine, con il dosaggio ed indagine elettroforetica dei glicosaminoglicani o con cromatografia su strato sottile per l'individuazione degli oligosaccaridi.

Il dosaggio degli enzimi lisosomiali si esegue essenzialmente sui leucociti e fibroblasti in coltura.

La diagnosi biochimica deve, infine, essere confermata dall'indagine molecolare. Tale tipo di analisi molecolare può essere eseguita anche su villi coriali e amniociti, consentendo un efficace counseling genetico ed una precisa diagnosi prenatale.

Per quel che concerne il trattamento delle malattie lisosomiali, numerosi e diversamente efficaci sono stati gli approcci che si sono succeduti nel tempo. In passato i tentativi terapeutici sono stati: infusioni di plasma o frazioni di esso, somministrazione endovenosa di enzimi purificati estratti da tessuti umani, infusione di leucociti, impianto di fibroblasti e di cellule amniotiche. Oggi le possibilità terapeutiche consistono essenzialmente in trapianto di cellule staminali ematopoietiche, terapia enzimatica sostitutiva e molecole inibenti il substrato. Si prospettano già nuovi scenari grazie alle molecole chaperoniche e alla terapia genica⁰⁵.

Attualmente l'indicazione al trapianto esiste per la s. di Hurler⁰⁶. Nel 1991 l'International Society for the Correction of Genetic Disease by Transplantation ha proposto precisi criteri d'eleggibilità al trapianto per i pazienti, ovvero età inferiore ai 3 anni, quoziente intellettuale superiore a 70, disponibilità di donatore HLA compatibile. L'impiego del trapianto è consigliato, anche se con risultati dubbi e solo se effettuato molto precocemente, nella malattia di Krabbe, nella leucodistrofia metacromatica, nell'I-cell disease e nella leucodistrofia a cellule globoidi, forma tardiva⁰⁷⁻⁰⁸.

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) è stata introdotta per la prima volta agli inizi degli anni '90 per la malattia di Gaucher tipo I; le altre malattie lisosomiali di cui oggi è disponibile l'enzima sono la malattia di Fabry (sia i maschi affetti sia le femmine eterozigoti che presentano manifestazioni cliniche), la mucopolisaccaridosi I, II, VI e la malattia di Pompe⁰⁷⁻⁰⁹. È in fase III anche la sperimentazione della terapia enzimatica nella mucopolisaccaridosi IV.

L'equipe della Clinica Pediatrica di Ancona ha recentemente

pubblicato i risultati di 5 anni di follow-up di un bambino affetto da MPS I H/S, forma attenuata, che ha iniziato la terapia enzimatica sostitutiva all'età di 5 mesi confrontati con quelli della sorella maggiore, che ha iniziato il trattamento a 5 anni di età dopo aver sviluppato segni tipici della MPS I⁰. Dopo 5 anni di trattamento, il fratello più giovane non presenta alcuna manifestazione clinica della MPS I, fatta eccezione per una lieve opacità corneale.

STRATEGIA TERAPEUTICA	RAZIONALE	EVIDENZA CLINICA EFFICACIA CERTA	EVIDENZA CLINICA EFFICACIA DUBBIA/PARZIALE	SPERIMENTAZIONE	ELEGGIBILITÀ
TRAPIANTO CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE	Fonte costante di cellule che dal midollo osseo raggiungono vari organi ed apparati liberando l'enzima carente	MPS I (S. Hurler)	MPS II (S. Hunter) MPS III (S. Sanfilippo) MPS IV (S. Morquio) MPS VI (S. Maroteaux-Lamy) M. Gaucher Leucodistrofia metacromatica		Età inferiore a 3 anni IQ > 70 Disponibilità di donatore HLA compatibile
TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA	Infusione endovenosa dello specifico enzima ricombinante umano esogeno	MPS I (S. Hurler) MPS II (S. Hunter) MPS VI (S. Maroteaux-Lamy) M. Pompe M. Fabry M. Gaucher		MPS IV (S. Morquio) MPS VII (S. Sly) M. Niemann-Pick tipo B Galattosialidosi M. Wolman	Forme senza ritardo mentale in quanto l'enzima non passa la barriera ematoencefalica
TERAPIA DI INIBIZIONE DEL SUBSTRATO	Riduzione della formazione di substrato a livelli compatibili con l'attività catabolica residua dell'enzima	M. Gaucher tipo 1 M. Niemann-Pick tipo C	Gangliosidosi GM1 e GM2		Forme con attività enzimatica residua
SOSTANZE CHAPERONICHE	Legano e stabilizzano l'enzima residuo del paziente aumentandone l'attività			M. Gaucher M. Fabry Gangliosidosi GM1 Glicogenosi tipo II	Genotipi con produzione di varianti di proteina enzimatica
TERAPIA GENICA	Trasferimento diretto del gene normale nelle cellule difettose con conseguente produzione dell'enzima			M. Fabry Fucosidosi Galattosialidosi M. Gaucher Leucodistrofia a cellule globoidi Gangliosidosi GM1 e GM2 Mannosidosi Leucodistrofia metacromatica MPS I, IIB, VI, VII M. Nieman-Pick AB Glicogenosi tipo II Ceroidolipofuscinosi Adrenoleucodistrofia	

Tabella III. Attualità e prospettive nel trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale.

Al contrario, anche se molte delle caratteristiche cliniche della sorella maggiore sono migliorate dopo 5 anni di trattamento, la disostosi multipla, la valvulopatia e l'opacità corneale sono rimaste stabili. **Ciò dimostra che la terapia è in grado di migliorare i sintomi, rallentare la progressione e, se instaurata precocemente, di procrastinare in modo significativo i segni di malattia.**

Studi pre-clinici su animali sono in corso per la mucopolisaccaridosi VII, la malattia di Niemann-Pick tipo B, la galattosialidosi e la malattia di Wolman.

Per quel che concerne ulteriori nuovi approcci terapeutici, va sottolineato che attualmente vengono impiegate molecole che inibiscono l'accumulo, quale il miglustat; questo farmaco viene utilizzato nella malattia di Gaucher e recentemente sperimentato anche nella malattia di Fabry, nella gangliosidosi GM1 e GM2 e nella malattia di Niemann-Pick tipo C¹¹. Recentemente è stato introdotto anche l'uso di molecole (chaperones) la cui funzione è quella di incrementare l'attività enzimatica residua; in particolare si è dimostrato che l'infusione di galattosio o d'inibitori reversibili competitivi della β galattosidasi A può incrementare l'attività enzimatica residua in colture di fibroblasti provenienti da pazienti con malattia di Fabry.

Negli ultimi anni, infine, numerosi studi sono stati condotti sia in vitro sia su modelli animali per valutare l'efficacia della terapia genica nelle malattie lisosomiali, in particolare sono state condotte ricerche nelle mucopolisaccaridosi I, II, III, VI, VII, nella malattia di Gaucher, nella malattia di Fabry, nella leucodistrofia metacromatica, nelle gangliosidosi GM1 e GM2, nella malattia di Niemann-Pick, nella malattia di Farber e nella malattia di Pompe¹².

In conclusione, le malattie d'accumulo o lisosomiali sono patologie genetiche rare, se prese singolarmente, ma di una certa rilevanza epidemiologica se valutate nel loro insieme; esse si associano ad elevate mortalità e morbilità e conseguentemente ad un alto carico sociale; la diagnosi precoce delle malattie da accumulo, pertanto, diventa fondamentale in quanto costituisce da una parte la base per la formulazione del consiglio genetico alla famiglia, dall'altro è il presupposto indispensabile per consentire un precoce approccio terapeutico prima che si siano verificati danni irreversibili laddove è disponibile una terapia efficace.

LE MUCOPOLISACCARIDOSI

Le mucopolisaccaridosi sono affezioni dovute all'accumulo intracellulare di glicosaminoglicani conseguente al deficit di uno degli enzimi lisosomiali necessari per la degradazione del dermatan-, eparan- o cheratan-solfato.

Come tutte le malattie d'accumulo anche le mucopolisaccaridosi sono progressive, ad esordio variabile nei primi anni di vita ed accomunate da alcune caratteristiche cliniche variamente presenti nelle diverse forme che sono facies grossolana, macrocrania, bassa statura, segni di disostosi multipla, organomegalia, ritardo mentale, opacità corneale, sordità e valvulopatia.

Mucopolisaccaridosi tipo I

(S. di Hurler, S. di Scheie, S. di Hurler/Scheie)

La Mucopolisaccaridosi tipo I è dovuta al difetto dell'enzima alfa-L-iduronidasi.

Ne esistono tre varianti che si distinguono a seconda della gravità: la sindrome di Hurler che è la forma più grave, la sindrome di Scheie la più lieve e la sindrome di Hurler-Scheie che presenta un fenotipo intermedio. La S. di Hurler/Scheie e la S. di Scheie sono anche dette forme "attenuate". Nella forma grave (sindrome di Hurler o MPS I-H) i sintomi principali sono le deformità scheletriche ed il ritardo psicomotorio/mentale. L'esordio avviene a 6-8 mesi di vita. Altri segni clinici sono le opacità corneali, l'organomegalia, la cardiopatia, la bassa statura, le ernie, l'idrocefalo, i dismorfismi facciali e l'irsutismo. L'esame radiologico dello scheletro evidenzia i segni tipici della disostosi multipla. I pazienti affetti dalla forma ad esordio adulto (sindrome di Scheie o MPS I-S) hanno un'altezza normale e non mostrano segni di deficit cognitivo. I sintomi caratteristici comprendono la rigidità articolare, le opacità corneali, la sindrome del tunnel carpale, le anomalie valvolari e modeste alterazioni scheletriche. Possono essere presenti anomalie valvolari dell'aorta.

L'infiltrazione dei GAGs può verificarsi a vario livello: nel sistema liquorale intracranico, provocando idrocefalo ostruttivo e/o nella dura madre del tratto spinale, comportando compressione del midollo che può causare paresi spastica se non corretta tempestivamente con intervento neurochirurgico. Il coinvolgimento neurochirurgico, o quantomeno un adeguato follow-up neuroradiologico, si rendono necessari per il frequente riscontro nelle mucopolisaccaridosi tipo I e IV di ipoplasia del dente dell'epistrofeo con conseguente instabilità della cerniera cervicale nei movimenti di flesso-estensione.

I pazienti affetti dalla forma intermedia (sindrome di Hurler-Scheie o MPS I-H/S) possono presentare intelligenza normale o lieve ritardo mentale e manifestazioni cliniche di grado variabile.

Dal punto di vista laboratoristico si osserva l'escrezione urinaria di eparan-solfato e dermatan-solfato dovuta al deficit dell'enzima alfa-L-iduronidasi. L'analisi molecolare del gene responsabile della malattia (4p16.3) consente di confermare la diagnosi.

Mucopolisaccaridosi II (S. di Hunter)

La mucopolisaccaridosi II è dovuta al deficit dell'enzima iduronato-2-solfatasi.

In riferimento alla presenza o meno del coinvolgimento neurologico, esistono la forma grave (la più frequente), con una regressione precoce dello sviluppo psicomotorio, e la forma lieve. Alla nascita i bambini sono normali e i sintomi compaiono progressivamente. Nelle forme gravi i segni clinici comprendono i dismorfismi facciali (macroglossia, bocca costantemente aperta, tratti del viso grosso-lani), l'epatosplenomegalia, la ridotta motilità articolare, la disostosi multipla, la bassa statura, una regressione psicomotoria con ritardo mentale, sordità, problemi cardiaci e respiratori e noduli sottocutanei. L'exitus avviene tra i 15 e i 20 anni. La forma lieve è caratteriz-

zata da intelligenza normale, facies grossolana e disostosi multipla. Dal punto di vista laboratoristico si osserva l'escrezione urinaria di eparan-solfato e dermatan-solfato dovuta al deficit dell'enzima iduronato-2-solfatasi. L'analisi molecolare del gene responsabile della malattia (Xq27-28) consente di confermare la diagnosi.

Mucopolisaccaridosi III (S. di Sanfilippo)

È la forma più frequente di mucopolisaccaridosi ed è dovuta a quattro distinti difetti enzimatici, tutti coinvolti nella degradazione dell'eparan-solfato.

Dal punto di vista clinico, si caratterizza principalmente per il ritardo mentale rapido e progressivo associato a lievi dismorfismi facciali; per quest'ultimo motivo spesso la diagnosi viene formulata tardivamente. Lo stadio finale della malattia è caratterizzato da demenza profonda spesso associata a convulsioni, atetosi e quadriplegia spastica. L'exitus si verifica intorno ai 15-20 anni. Sono stati riportati in letteratura rari casi di forme attenuate.

Gli esami di laboratorio mostrano un'escrezione urinaria di eparan-solfato ed il dosaggio dell'attività enzimatica sui leucociti o fibroblasti in coltura mostra un deficit di uno specifico enzima. I geni responsabili della malattia sono stati localizzati rispettivamente nel cromosoma 17q25.3, 17q21, 8p11.1 e 12q14.

Mucopolisaccaridosi IV (S. di Morquio)

La malattia è dovuta al deficit di due enzimi necessari alla degradazione del cheratan-solfato: il galattosamina-6-solfatasi (Mucopolisaccaridosi IV A) e la b-galattosidasi (Mucopolisaccaridosi IV B).

Le prime manifestazioni cliniche si osservano fra i 18 e i 24 mesi dopo l'acquisizione della motricità e comprendono il ritardo dell'accrescimento staturale ed i segni iniziali della displasia ossea. Le alterazioni sono di tipo spondilo-epifiso-metafisarie (valgismo delle ginocchia, protrusione dello sterno con conseguente deformazione della gabbia toracica, cifosi o scoliosi dorso-lombare). Il quadro clinico è completo intorno ai 4-6 anni. I dismorfismi facciali sono lievi (profilo piatto, naso corto, radice insellata, bocca ampia e mento prominente). Tra le manifestazioni extra-scheletriche, si segnala opacità corneale, ipoacusia e valvulopatia. Lo sviluppo staturale è gravemente compromesso con un'altezza definitiva che si attesta intorno ai 115 e 120 cm. Le due forme (A e B) sono pressoché sovrapponibili, fatta eccezione per una espressività clinica in genere meno severa della forma B, che è anche la più rara.

La diagnosi di laboratorio si basa sulla valutazione dell'escrezione del cheratansolfato nelle urine e sulla dimostrazione del deficit dell'attività enzimatica sui leucociti o fibroblasti; è possibile l'indagine molecolare di entrambi i geni, localizzati nella regione 16q24.3 e 3p21.33 rispettivamente.

Mucopolisaccaridosi VI (S. di Maroteaux-Lamy)

Questa affezione è dovuta al deficit dell'arilsolfatasi B. È simile dal punto di vista clinico e radiologico alla s. di Hurler, fatta eccezio-

ne per l'assenza, nei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi VI, del ritardo mentale. Frequente la valvulopatia.

Il dosaggio urinario dei glicosaminoglicani evidenzia una aumentata escrezione di dermatan-solfato e la diagnosi si basa sulla determinazione dell'attività enzimatica e sull'indagine molecolare del gene, mappato a livello del cromosoma 5 (5q11-5q13).

Mucopolisaccaridosi VII (S. di Sly)

Questa affezione è dovuta al deficit dell'enzima b-glucuronidasi.

I pochissimi casi descritti (circa 40) mostrano una variabilità della storia naturale rapportata alla gravità del quadro clinico; esistono, infatti, le forme ad esordio in epoca prenatale che si manifestano con idrope fetale e che causano spesso la morte in utero; le forme ad esordio in epoca neonatale associate a dismorfismi, ernie, epatosplenomegalia, disostosi, ipotonia e deficit neurologici che evolvono in grave deficit cognitivo e bassa statura nei rari casi che sopravvivono; forme ad esordio in età adolescenziale o adulta che vengono scoperte a seguito di accertamenti per una cifosi toracica. La diagnosi differenziale è da porsi con le altre forme di mucopolisaccaridosi e con le oligosaccaridosi.

Mucopolisaccaridosi IX (S. di Natowicz)

Questa affezione è dovuta al deficit dell'enzima ialuronidasi ed un solo paziente è stato riportato in letteratura con manifestazioni cliniche caratterizzate essenzialmente da bassa statura e tumefazioni dolorose periarticolari e segni clinici quali ugola bifida e palatoschisi submucosale.

LE SFINGOLIPIDOSI

Gli sfingolipidi sono lipidi complessi includenti cerebrosidi, solfatidi, sfingomieline, triosidi, gangliosidi, ecc. Clinicamente si distinguono in forme con un prevalente interessamento neuronale (ritardo psicomotorio progressivo, convulsioni, atassia, spasticità, macchia rosso ciliegia sulla macula) e forme con interessamento esclusivo degli organi ipocondriaci.

Lipogranulomatosi di Farber

Questa affezione è dovuta al deficit della ceramidasi lisosomiale; è una malattia molto rara.

Clinicamente è caratterizzata da tumefazioni dolorose articolari, noduli sottocutanei in corrispondenza delle articolazioni colpite, pianto roco, opacità corneali, quadro neurodegenerativo. L'exitus avviene nei primi anni di vita.

La diagnosi si basa sulla biopsia cutanea dei noduli (accumulo di ceramide) e sulla determinazione dell'attività della ceramidasi lisosomiale su leucociti e fibroblasti. Non è disponibile una terapia; sono in corso alcune sperimentazioni.

Malattia di Niemann-Pick

A seconda del meccanismo patogenetico si distinguono quattro forme, il tipo A e B dovute al deficit di sfingomielinasi acida che idrolizza la sfingomielina in ceramide e i tipi C e D conseguenti ad un difetto di trasporto del colesterolo esogeno.

I pazienti affetti dal tipo A manifestano i primi segni clinici, quali difficoltà di alimentazione, scarsa crescita ed epatosplenomegalia attorno ai 3-4 mesi di vita; avviene poi un progressivo deterioramento neurologico con comparsa di sordità e cecità (50% dei casi presenta macchia rosso ciliegia), insufficienza midollare, insufficienza respiratoria ingravescente per infiltrazione polmonare miliariforme. La variante B si caratterizza per un esordio più tardivo e per un'espressività clinica più lieve. Nelle forme C e D l'esordio compare già in epoca neonatale con ittero colestatico prolungato ed epatosplenomegalia; successivamente, intorno ai 2-3 mesi, è caratteristica la comparsa di oftalmoplegia sovranucleare. L'evoluzione è verso un danno neurologico grave con atassia, distonia e cataplessia. La malattia in genere è fatale entro i primi due anni di vita. Esistono infine varianti della forma C con esordio in età adulta nella quale la clinica è caratterizzata da progressivo e rapido deterioramento neurologico (simil-Alzheimer) e/o quadri psicotici.

Le indagini di laboratorio utili per la diagnosi sono l'aspirato midollare per la presenza di cellule schiumose, la determinazione dell'attività della sfingomielinasi su leucociti o fibroblasti per le forme A e B, studi di up-take del colesterolo su fibroblasti per le forme C e D. Sono inoltre disponibili studi di genetica molecolare sia per la forma A che per la C.

Al momento viene impiegato il miglustat come sostanza inibente il substrato nel tipo C e sono in corso studi sperimentali con DNA ricombinante per le forme A e B.

Malattia di Gaucher

La malattia di Gaucher è dovuta al deficit della glucocerebrosidasi o, in alcuni casi, al deficit dell'attivatore proteico della saposina C. Clinicamente esistono tre forme:

- Tipo 1: 95% dei casi, nota come forma cronica e non neurologica; esordio durante l'infanzia o nell'età adulta con epato-splenomegalia, anemia e trombocitopenia, alterazioni scheletriche quali osteopenia, osteonecrosi, osteosclerosi, lesioni osteolitiche, crisi di dolore osseo, fratture patologiche, infarti ossei.
- Tipo 2: nota anche come forma neuronopatica acuta; l'esordio è precoce e si caratterizza per la splenomegalia e per la triade neurologica opistotono, strabismo e trisma. L'exitus si verifica per lo più entro i due anni di vita.
- Tipo 3: forma neuronopatica subacuta; clinicamente caratterizzata dalla presenza di tutti i segni della forma 1 associati ad un progressivo, seppur lento, interessamento neurologico (atassia, paraparesi spastica, convulsioni, oftalmoplegia sopranucleare); l'exitus è tra la prima e la quinta decade di vita.

Le indagini di laboratorio evidenziano un costante aumento della fosfatasi acida e della chitotriosidasi; il dosaggio enzimatico della glucocerebrosidasi risulta ridotto e l'analisi molecolare, a seconda del tipo di mutazione riscontrata, consente a volte di effettuare una correlazione genotipo/fenotipo.

Attualmente è possibile la terapia enzimatica sostitutiva per la forma 1. Nei casi in cui la terapia enzimatica si dimostra poco efficace si possono impiegare gli inibitori del substrato (miglustat).

Malattia di Krabbe

La malattia di Krabbe è dovuta al deficit della β -galattocerebrosidasi; si caratterizza per un rapido deterioramento neurologico senza segni di compromissione sistemica con exitus entro i primi due anni di vita. Tipici segni d'esordio sono l'iperexcitabilità e l'ipersensibilità agli stimoli; progressivamente s'instaura un quadro di spasticità e compaiono sordità e cecità.

Alla risonanza magnetica nucleare si riscontra una alterazione della sostanza bianca. Gli esami laboratoristici utili alla diagnosi sono il riscontro di iperproteinorachia (solo nelle fasi tardive) ed il dosaggio enzimatico su leucociti o fibroblasti.

L'unica possibilità terapeutica è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, ma per ora i risultati sono poco incoraggianti e solo se l'intervento è effettuato molto precocemente si può sperare di ottenere qualche effetto positivo.

Leucodistrofia metacromatica

La leucodistrofia metacromatica è dovuta al deficit di arilsolfatasi A o del suo specifico attivatore; comporta l'accumulo di cerebroside solfato e l'escrezione urinaria di solfatidi.

In base all'età d'esordio distinguiamo:

- la forma tardo-infantile, la più frequente, che dà manifestazione di sé quando il bambino inizia a presentare ipotonia, difficoltà nella deambulazione, progressiva regressione mentale e quadriplegia; è frequente, inoltre, atrofia del nervo ottico, che determina un aspetto grigiastro della macula; l'exitus si verifica entro la prima decade;
- la forma giovanile (4-12 anni) che presenta disturbi del comportamento, ritardo mentale, incontinenza, ipertono e tremori;
- la forma dell'adulto, che esordisce nel periodo adolescenziale prevalentemente con manifestazioni psicotiche associate a segni di neuropatia periferica.

La diagnosi si basa sulla determinazione dell'attività enzimatica dell'arilsolfatasi A sui leucociti o fibroblasti e sull'aumentata escrezione urinaria di solfatidi. Il gene dell'arilsolfatasi A è stato mappato sul cromosoma 22.

L'unica terapia proponibile al momento è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che, se effettuato molto precocemente, può rallentare la progressione.

Mucosolfatidosi

L'affezione è estremamente rara; essa si manifesta con un qua-

dro clinico rappresentato da manifestazioni presenti nelle mucopolisaccaridosi (II, III A, III D e IV), nella leucodistrofia metacromatica e nella ittiosi. Si segnala una proptosi prominente.

Tale malattia è determinata dal deficit multiplo delle arilsolfatasi A, B, C e di numerose altre solfatasi.

Galattosialidosi

L'affezione è dovuta al deficit combinato di sialidasi e b-galattosidasi; clinicamente essa si manifesta con estrema eterogeneità, passando da casi con idrope fetale a quadri del tutto simili alle manifestazioni della gangliosidosi GM1.

Anche in questo caso è caratteristico il pattern degli oligosaccaridi urinari e la conferma diagnostica è data dal dosaggio enzimatico sui fibroblasti.

Malattia di Anderson-Fabry

La malattia è dovuta al deficit dell'enzima α -galattosidasi A ed è a trasmissione X-linked.

La sintomatologia dolorosa con fasi di acuzie caratterizzate da parestesia e senso di bruciore e di formicolio compare durante l'infanzia tra i 4 e i 10 anni. Le caratteristiche cliniche più frequenti comprendono la diarrea, la nausea, il vomito, l'ipoidrosi, le lesioni cutanee (angiocheratoma) e le alterazioni della cornea (cornea verticillata). Con l'avanzare dell'età diventano frequenti le anomalie cardiache (cardiomiopatia ipertrofica, aritmia e alterazioni della frequenza cardiaca) e cerebrovascolari (ictus e attacchi ischemici transitori) e progressivamente anche la funzione renale si deteriora. Raramente la diagnosi si effettua in età pediatrica. L'intelligenza è normale. Le femmine portatrici possono essere asintomatiche o presentare un quadro clinico attenuato.

Anche in questo caso la diagnosi si effettua valutando l'attività dell'enzima nei leucociti o nei fibroblasti in coltura. È causata da mutazioni del gene GLA (cromosoma Xq22). È disponibile la terapia enzimatica sostitutiva.

Gangliosidosi GM1

La malattia è dovuta al deficit dell'enzima b-galattosidasi.

Si distinguono tre forme:

- una forma severa ad esordio infantile (3 mesi di vita): essa si caratterizza per epato-splenomegalia, facies caratteristica, deformazioni scheletriche (compresa la cifoscoliosi). Durante i primi sei mesi di vita si manifesta un ritardo o un arresto dello sviluppo neuro-motorio ed encefalopatia progressiva;
- una forma giovanile (1-5 anni); sono prevalenti i segni di degenerazione cerebrale associati a lieve disostosi;
- una dell'età adulta, simile alla giovanile con andamento più lento.

La diagnosi di laboratorio si avvale del dosaggio enzimatico su fibroblasti o leucociti.

Al momento attuale il trattamento è esclusivamente sintomatico.

Gangliosidosi GM2

Questa affezione è dovuta all'accumulo di ganglioside GM2 a livello neuronale conseguente al deficit dell'enzima b-esosaminidasi e/o dell'attivatore proteico GM2.

La b-esosaminidasi ha due isoenzimi, l'isoenzima A, composto da catene a e catene b, e l'isoenzima B composto solo da catene b; questo comporta l'esistenza di due forme della malattia, ovvero:

- Malattia di Tay-Sachs deficit o assenza completa della b-esosaminidasi A per un difetto di sintesi delle catene A. Clinicamente si caratterizza per un rapido e progressivo deterioramento psicomotorio con macrocefalia, difficoltà nella deglutizione, ipersensibilità ai rumori, convulsioni e macchia rosso ciliegia. Nelle fasi terminali il paziente assume una rigidità decerebrata. La morte avviene entro i 2-4 anni. Le forme giovanili e dell'adulto hanno un andamento più lento.
- Malattia di Sandhoff essendo presente un deficit delle catene b risultano deficitarie sia l'esosaminidasi A che la B. Clinicamente si differenzia dalla malattia di Tay-Sachs per la presenza dell'epatomegalia e dei segni di disostosi multipla; tipicamente, i pazienti hanno un viso "da bambola".

In entrambi i casi la diagnosi si basa sulla dimostrazione del deficit enzimatico specifico e successivamente sull'analisi genetica (Malattia di Tay-Sachs: 15q22-15q25; Malattia di Sandhoff: 5q13). Al momento non esiste una terapia efficace.

LE OLIGOSACCARIDOSI

Sono malattie dovute alla degradazione delle complesse catene laterali dei carboidrati delle proteine glicosilate. Clinicamente si manifestano con facies grossolana e alterazioni scheletriche; possono essere presenti ritardo psicomotorio, segni neurologici progressivi ed epilessia. Poco frequenti risultano invece l'epatomegalia, la sordità e le opacità corneali.

a-Mannosidosi b-Mannosidosi

Clinicamente queste malattie sono caratterizzate da ritardo psicomotorio, dismorfismi facciali e disostosi multipla; frequentemente questi pazienti vanno, inoltre, incontro ad infezioni ricorrenti in quanto portatori di alterazioni della chemiotassi e deficit di IgG.

La diagnosi di laboratorio è basata sulla dimostrazione del deficit enzimatico, rispettivamente a-mannosidasi e b-mannosidasi, effettuato su fibroblasti o leucociti.

Fucosidosi

Deficit di a-fucosidasi; i segni clinici comprendono i dismorfismi facciali, la disostosi multipla, la lieve epatomegalia, il ritardo mentale grave, la sordità, le convulsioni, la retinite pigmentosa e, a seconda dell'età, gli angiocheratomi. Il sospetto diagnostico è dovuto all'escrezione urinaria patologica degli oligosaccaridi; la conferma è data dalla

determinazione dell'attività dell'enzima su fibroblasti e leucociti.

Sialidosi

La malattia è dovuta al deficit dell'enzima sialidasi (a-neuraminidasi); dal punto di vista clinico vengono distinte due forme:

- segni tipici di questa forma sono la macchia rosso ciliegia e il mioclono, associati ad una progressiva perdita del visus;
- si differenzia dalla precedente per la presenza anche di dismorfismi facciali e disostosi multipla.

In entrambe le forme la diagnosi si basa sulla dimostrazione di un'escrezione urinaria patologica degli oligosaccaridi e del deficit dell'enzima a-neuraminidasi sui leucociti, fibroblasti e cellule amniotiche in coltura. Il gene-malattia, NEU1, è localizzato sul cromosoma 6p21.

Malattia di Schindler

La malattia è dovuta al deficit dell'a-N-Acetilgalattosaminidasi (a-galattosidasi B); nella forma infantile le manifestazioni cliniche caratteristiche sono: segni neurodegenerativi rapidamente progressivi associati a cecità corticale ad esordio verso il primo anno di vita e a convulsioni miocloniche intorno ai 3-4 anni. La forma più tardiva si distingue per una distrofia neuroassonale a lenta evoluzione e angiocheratoma. La diagnosi si basa sulla presenza di oligosaccaridi urinari patologici e dosaggio enzimatico su leucociti o fibroblasti.

Aspartilglucosaminuria

Questa affezione è dovuta al deficit di aspartilglucosaminasi. Il quadro clinico è caratterizzato da ritardo mentale lentamente progressivo (che esordisce con impaccio motorio, ritardo nell'acquisizione del linguaggio e ipercinesia), dismorfismi facciali poco marcati e cifoscoliosi non molto grave. L'epatosplenomegalia è rara; il ritardo mentale lieve. La diagnosi è legata alla dimostrazione di oligosaccaridi urinari anomali e del deficit dell'enzima specifico sui leucociti o fibroblasti.

LE MUCOLIPIDOSI

Fanno parte di questo gruppo di affezioni la mucopolipidosi tipo II (I-cell disease) e la tipo III (polidistrofia pseudo-Hurler) che sono varianti cliniche di uno stesso difetto genetico rappresentato dal deficit di n-acetilglucosammina-1-fosfotransferasi implicato nel dirigere l'azione di numerosi enzimi lisosomiali. I sintomi clinici e radiologici della mucopolipidosi II ricordano quelli della malattia di Hurler, ma sono più precoci (si riscontrano fin dai primi mesi di vita o addirittura in utero) e causano il decesso durante l'infanzia per complicazioni cardio-respiratorie. In particolare si associano ipertrofia gengivale, macroglossia, lineamenti grossolani, irsutismo, ernie, cute spessa e tesa, limitata mobilità articolare, disostosi multipla, epatosplenomegalia, opacità corneali, sordità, ritardo psicomotorio e nanismo. Nella mucopolipidosi III, che si manifesta clinicamente intorno ai 3-4 anni, prevalgono le limitazioni a carico delle articolazioni delle mani e delle spalle, i lineamenti grossolani del volto, l'ispessimento della cute e la scoliosi

progressiva. Le indagini di laboratorio evidenziano un aumento sierico degli enzimi lisosomiali in toto, mentre sui fibroblasti in coltura si osserva la riduzione dell'enzima N-acetilglucosammina-1-fosfotransferasi. Attualmente non si dispone di trattamenti specifici. Tentativi sono stati compiuti con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, ma con risultati deludenti.

Malattie da accumulo di acido sialico

Sono noti due fenotipi clinici: la malattia di Salla e la forma infantile della malattia da accumulo di acido sialico. La prima si caratterizza per ipotonia fin dai primi mesi di vita, nistagmo, atassia, con sviluppo successivo di grave ritardo mentale ed epilessia; la seconda forma, invece, si manifesta con idrope fetale, ascite, visceromegalia, lineamenti grossolani del volto, cardiomiopatia ipertrofica e, nel 50% dei casi, disostosi multipla. L'exitus avviene entro i primi 2 anni di vita. A livello laboratoristico si riscontra un'elevata escrezione urinaria di acido sialico libero e del suo accumulo nei fibroblasti, nel trofoblasto o negli amniociti. Il gene è stato localizzato sul cromosoma 6. Non è disponibile alcun trattamento farmacologico.

Picnodisostosi

La Picnodisostosi è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva dovuta al malfunzionamento degli osteoclasti che causa osteosclerosi, a cui si associano anomalie maxillo-facciali e oro-dentali¹³. Il nome deriva dal greco "pyknon" che significa denso. Questa rara displasia ossea che predispone alle fratture delle ossa lunghe, è causata dalla deficienza della catepsina K, una cisteina proteasi che si esprime negli osteoclasti normalmente funzionanti ed il cui gene localizzato sul cromosoma 1q21 è mutato nei pazienti con picnodisostosi. Clinicamente, la bassa statura si evidenzia nella prima infanzia; nell'età adulta l'altezza non supera i 150 cm. Altre manifestazioni, comprendenti macrocrania, mani e piedi corti e larghi, unghie distrofiche e sclere blu, si rilevano generalmente durante l'infanzia. Le persone affette si somigliano, poiché hanno una faccia piccola, con mento sfuggente e denti cariati e mal posizionati. Il cranio è bombato, con la fontanella anteriore aperta. Le falangi terminali sono corte e le unghie delle mani sono displastiche. Le fratture patologiche sono una possibile complicanza.

Durante l'infanzia diventa evidente il quadro della sclerosi ossea; la calotta cranica non è particolarmente densa, ma si ha pervietà delle fontanelle ed evidenza delle ossa wormiane. Le ossa della faccia e i seni paranasali sono ipoplasici e l'angolo della mandibola è ottuso. Anche le clavicole possono essere ipoplasiche, soprattutto nella parte esterna; le falangi distali sono rudimentali.

Le anomalie oro-dentali includono ritardata eruzione dei denti decidui, sovraffollamento dei denti decidui, mancata eruzione dei denti definitivi con associata formazione di follicoli, ipoplasia dello smalto, ipertrofia dei bordi alveolari e angolo mandibolare ottuso. Le sovra-infezioni batteriche con formazione di ascessi sono possibili complicanze. La TAC multidimensionale è il gold standard per lo studio di suddette anomalie. La diagnosi differenziale si pone con la più comune osteopetrosi e con la displasia cleido-cranica¹⁴. (Tab. IV.)

Malattia	Insorgenza			Facies grossolana	Anomalie oro-dentali	Macroglossia	Reperti oftalmologici			Epato splenomegalia	Anomalie scheletriche	Ritardo staturale	Ritardo mentale	Sintomi neurologici	Exitus
	<1	1-6	>6				Opacità corneale	Macchia rossociliare	Altro						
MPS I-H	+±	+++		+++	+++	+++	+			+++	+++	+++	+++		<10
I-H/S		+++		++	++	++	+			++	++	++	++/-		20-30
I-S			+++	+	+	+			Retinite pigmentosa	+/-	+				Età avanz.
MPSII,f.grave	±	+++		+++±						+++/-	++	++	++		<15
MPSII,f.lieve		++	++	+	+	+				+	+/-				Età avanz.
MPS III (A,B,C,D)		+++		+	+	+				+	+	+/-	+++	Tardivi, modesti	10-20
MPS IVA IVB		+++	±	+	+	+	+(tardi)			+	+++	+++		Sintomi da compressione delle radici spinali	40-50
MPSVI,f. grave		+++	±	±	±	±	+(tardi)			++	+++	+++			20
MPSVI,f.lieve		±	+++	±±	±±	±±	+			++	+++/-	+++/-			?
MPS VII	±	±±	+++	±	±	±	+(tardi)			++	++	++	Variab.		?
Aspartilglicosaminuria		++	++	++	?	?	+(tardi)			+/-	+++/-	++	+++		30-40
Deficit multiplo Solfatasi	+++	±±		+	?	?			Atrofia ottica Ipopigm. ret.	++	++	+	+++	gravi	3-12
Fucosidosi tipo1	+++	++		++	?	?	rara			+++/-	+++/-	+	+++/-	Precoci, gravi	4-6
Fucosidosi tipo2		+++		±±					teleangiectasie		+	+	++	Tardivi, ingrav.	Età adulta
Galattosialidosi f. infantile	++	++		++	?	?	+	+		++	+++/-	+	+		1-?

Malattia	Insorgenza			Facies grosso- lana	Anomalie oro-den- tali	Macro- glossia	Reperti oftalmologici			Epato splenome- galia	Anomalie scheletri- che	Ritardo staturale	Ritardo mentale	Sintomi neurologici	Exitus
Galattosiali- dosi f. giovanile			+++	+±	?	?	+	+	cataratta		+	+/-	+/-	gravi	Età adulta
GM1 tipo1	+++			++	?	?		+(50%)		++	++	+/-	+++/-	Ipotonia, convul- sioni	2-3
GM1 tipo2		+++		±	?	?									3-10
Mannosidosi	+	+++		++	?	?			cataratta	++	+	+	+++/-		10
Mucolipido- si II	+++			+++	+++	+++	+			++					
Mucolipidosi III		+++		+	+	+				+/-	++	++	+		?
Sialidosi f.inf.precoce	+++			++	?	?	+			++/-	++	+/-	++	lievi	5-6
Sialidosi f.inf.tardiva	±	+++		++	?	?	+(50%)	+	Catarat- ta50%	++/-	++	+	++/-	presenti	10-20
Sialidosi f.inf.giovanile			+++		?	?		+	Cataratta occasio- nale					gravi	
Malattia di Salla		+++		++	?	?					+/-		++	ingravescenti	?
Picnodiso- stosi		+++	++	+	+++						+++		++		Età adulta

Tabella IV. Diagnosi Differenziale

Tab. V: Le malattie metaboliche mitocondriali (elenco) ¹⁵⁻¹⁶

Malattia/Sindrome	Sintomi Principali	Altri Segni Clinici	MtDNA	nDNA
Oftalmoplegia esterna cronica progressiva (CPEO)	Oftalmoplegia esterna Ptosi Bilaterale Dominante o recessiva	Miopia prossimale lieve	+	+
Sindrome di Kearns-Sayre (KSS)	PEO prima dei 20 anni Retinopatia pigmentaria Inoltre: Proteinorachia > 1 gr/l, atassia cerebellare, blocco cardiaco	Sordità bilaterale Miopia Disfagia Diabete Mellito Ipoparatoroidismo Demenza	+	
Sindrome di Pearson	Anemia sideroblastica Pancitopenia Deficit del pancreas esocrino	Difetto renale Tubulare	+	
Miopia infantile e acidosis lattica (forme fatali e non fatali)	Ipotonia del 1° anno di vita Difficoltà di alimentazione e respirazione	La forma fatale può essere associata a cardiomiopia e/o sindrome di di Toni-Fanconi-Debre		+
Sindrome di Leigh (LS)	Encefalopatia Subacuta remittente Segni di disfunzione del cerebellari e del tronco dell'encefalo Esordio in età infantile	Iperintensità dei nuclei della base Storia materna di malattia neurologica o s. di Leigh		+
Sindrome di NARP (neuropatia, atassia, retinite pigmentosa)	Neuropatia ad esordio in adolescenza o età adulta Atassia Retinopatia pigmentaria	Iperintensità dei nuclei della base Elettroretinogramma anormale Neuropatia Senso-Motoria	+	
Encefalopatia mitocondriale con acidosis lattica e strokes (MELAS)	Episodi Stroke-Like prima dei 40 anni Epilessia/Demenza Fibre Ragged-red fibers e/o acidosis lattica	Diabete Mellito Cardiomiopia (inizialmente ipertrofica; poi dilatativa) Sordità Bilaterale Retinopatia Pigmentaria Atassia Cerebellare	+	
Mioclono-epilessia con fibre ragged-red (MERRF)	Mioclonie Epilessia Atassia Cerebellare Miopia	Atrofia Ottica Sordità Bilaterale Neuropatia Periferica Spasticità e Lipomi Multipli	+	
Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)	Deficit visivo bilaterale senza dolore Rapporto maschi:femmine ~4:1 Età media di insorgenza 24 anni	Distonia Sindrome di pre eccitazione ventricolare	+	
NARP/LEIGH (MILS)	Simile alla NARP Esordio più precoce		+	
Sordità neurosensoriale non sindromica (NSSND)	Progressiva perdita di udito		+	
Diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM)	Diabete		+	

Malattia/Sindrome	Sintomi Principali	Altri Segni Clinici	MtDNA	nDNA
Encefalopatia neurogastrointestinale mitocondriale (MNGIE)	PEO Dismotilità gastrointestinale Neuropatia Leucoencefalopatia diffusa Livelli plasmatici di timidina aumentati			+
Atrofia ottica dominante (OPA1)	Neuropatia ottica ereditaria Esordio in infanzia o età adulta			+
Atassia di Friedreich	Disturbi dell'equilibrio Disturbi della coordinazione (parola, deglutizione)	Cardiopatia diabete		+
Mymica	Miopia cardiomiopatia		+	
Difetto di sintesi del coQ	Atassia Miopia Crisi convulsive			+
Encefalopatia infantile				+
Cardiomiopatia infantile				+
Cardiomiopatia ipertrofica fetale				+
Sindrome da deplezione di mtDNA	Forma epatocerebrale Forma miopatica			+
Paraplegia spastica ereditaria (HSP)	Malattia ereditaria degenerativa del midollo spinale Debolezza e progressiva spasticità degli arti inferiori			+
Sordità, distonia	Legata all'X			+

LABORATORI ITALIA:

**LABORATORIO DI DIAGNOSI E PREVENZIONE
DELLE MALATTIE METABOLICHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MATERNO-INFANTILI**

Istituto di Clinica Pediatrica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi - ANCONA
Prof. G.V. Coppa, Prof. O. Gabrielli, dr. L. Zampini

**LABORATORIO DI DIAGNOSI PRE-POSTNATALE
MALATTIE METABOLICHE
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS- GENOVA
Dr Mirella Filocamo

**LABORATORIO DELLE MALATTIE METABOLICHE
U.O. DI PATOLOGIA METABOLICA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE**

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-ROMA
Prof Enrico Bertini

**LABORATORIO MALATTIE DEL METABOLISMO
E SCREENING NEONATALE
II CLINICA PEDIATRICA**

Ospedale Regionale per le Microcitemie - ASL 8- CAGLIARI
Dr Franco Lilliu

**MALATTIE METABOLICHE E MUSCOLARI EREDITARIE
CLINICA DI NEUROLOGIA PEDIATRICA**

Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer- FIRENZE
Dr Maria Alice Donati

**DIPARTIMENTO ASSISTENZIALE DI MEDICINA DI LABORATORIO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"**

Pr Paola Di Natale

**U.O. BIOCHIMICA E GENETICA
UNITÀ DI GENETICA DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE
E METABOLICHE
DIPARTIMENTO DI DIAGNOSTICA E TECNOLOGIA APPLICATA**

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico
"C. Besta" - MILANO
Dr Franco Taroni

**U.O.C. MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA**

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
Dtr Alberto Burlina

LABORATORI ESTERO:

**KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL
CENTRE FOR INHERITED METABOLIC DISEASES**

Stockholm, Sweden

Ulrika von Döbeln

**ST MARY'S UNIVERSITY HOSPITAL
BIOCHEMICAL GENETICS UNIT**

Dr Alan Cooper Manchester, United Kingdom

Department of Paediatrics University of Mainz

BIOCHEMICAL DIAGNOSIS OF LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS

Dr Michael Beck

Mainz, Germany

**CENTOGENE GMBH
INSTITUTE OF MOLECULAR DIAGNOSTICS**

Rostock, Germany

Christoph Ehlers; Prof Arndt Rolfs, MD

Baylor College of Medicine

MEDICAL GENETICS LABORATORIES

- Houston, TX
- Christine M Eng, MD, FACMG; William E O'Brien, PhD; Lee-Jun Wong, PhD; Sau W. Cheung, PhD
- Emory University School of Medicine
- **Emory Biochemical Genetics Laboratory**
- Atlanta, GA
- Miao He, PhD
- Emory University School of Medicine
- **Emory Molecular Genetics Laboratory**
- Atlanta, GA
- Madhuri Hegde, PhD, FACMG; Bradford Coffee, PhD, FACMG; Lora JH Bean, PhD, FACMG
- University of Maryland

PEDIATRIC BIOCHEMICAL GENETICS LABORATORY

- Baltimore, MD
- Erin T Strovel, PhD; Miriam G Blitzer, PhD
- ARUP Laboratories

BIOCHEMICAL GENETICS LABORATORY

Salt Lake City, UT

Marzia Pasquali, PhD; Nicola Longo, MD, PhD; Patrice Held, PhD

Adelaide Women's and Children's Hospital

NATIONAL REFERRAL LABORATORY

North Adelaide, South Australia, Australia

Michael J Fietz, PhD

Bibliografia

1. Settembre C, Annunziata L, **Spampanato C**, Zarccone D, Cobellis G, Nusco E, et al. - Systemic inflammation and neurodegeneration in a mouse model of multiple sulfatase deficiency. *Proc Natl Acad Sci* 104: 4506-11, 2007.
2. Settembre C, Faldi A, Jahreiss L, **Stampanato C**, Venturi C, Medina D, et al. - A block of autophagy in lysosomal storage disorders. *Hum Molec Genet* 17: 119-29, 2008.
3. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D - Lysosomal disorders. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. McGraw-Hill: 894-3371, New York, 2001.
4. Coppa GV - Le malattie lisosomiali. *Hematology Meeting reports* 2: 31-38, 2008.
5. Bruni S, Ferrari F, Coppa GV - Le malattie da accumulo lisosomiale: come, quando, perché. *Edit-Symposia Pediatria & Neonatologia* 3: 53-67, 2008.
6. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barret AJ - Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 2: 709-12, 1981.
7. Bruni S, Loschi S, Incerti C, Gabrielli O, Coppa GV - Update on treatment of lysosomal storage diseases. *Acta Myologica* 26: 87-92, 2007.
8. Kriwit W - Allogenic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol* 26: 119-32, 2004.
9. Brady RO - Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med* 57: 283-96, 2006.
10. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV - Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics* 125(1): e183-7, 2010.
11. Aerts JM, Hollak CE, Boot RG, Groener JE, Maas M - Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 29: 449-56, 2006.
12. Sands SM, Davidson BL - Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther* 13839-49, 2006.
13. Fleming KW, Barest G, Sakai O - Dental and Facial Bone Abnormalities in Pyknodysostosis: CT Findings. *AJNR* 28: 132-134, 2007.
14. Giorgi PL, Coppa GV, Gabrielli O, Bonifazi V - Diagnosi Differenziale in Pediatria. Le più comuni sindromi malformative. C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1993.
15. Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, Valevski AF, Barash V, Gutman A, Harel S, Lerman-Sagie T - Multiple presentation of mitochondrial disorders. *Arch Dis Child* 81: 209-215, 1999.
16. Di Mauro S, Mancuso M, Filosto M - Le malattie mitocondriali. *Neurol Sci* 25: 303-307, 2004.

INTRODUZIONE

Nella Terza Parte (Testo-Atlante) viene riportato un elenco delle sindromi che sono trattate sinteticamente (SCHEDE), per ciascuna delle quali è citato il codice OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) con i links a Medline-PubMed, per un rapido approfondimento ed aggiornamento. Per i dati relativi alla prevalenza delle sindromi rare consigliamo di riferirsi alla Bancadati Orphanet (www.orpha.net) e, in particolare, al quaderno n° 1- Collezione Malattie Rare del maggio 2011, edito in PDF (*“Prevalenza e numero dei casi pubblicati elencati in ordine alfabetico delle malattie”*) consultabile all’indirizzo http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf

Abbiamo trattato altrove la classificazione generale dettagliata delle anomalie e malformazioni oro-cranio-facciali e i criteri adottati in funzione degli obiettivi che ci siamo proposti (vedi nella Prima Parte o Parte Generale). Nel Testo-Atlante (Terza Parte) è riportato un breve elenco delle forme morbose di maggior interesse descritte in alcune decine di schede dedicate alla illustrazione di una casistica clinica originale, costituita da casi prescelti per il particolare interesse o per la disponibilità di materiale iconografico originale, che riteniamo assai preziosa per una migliore conoscenza delle Malattie Rare.¹ In ogni scheda vengono ricordati i segni clinici sistemici “maggiori”, cioè quelli più significativi per il quadro nosologico in oggetto, riservando particolare attenzione alla illustrazione dei segni e sintomi che si estrinsecano in ambito cranio-encefalo-maxillo-facciale e orodentale.

- 1- s. di Down
- 2- trisomia 18
- 3- trisomia 13
- 4- s. 9p- (Monosomia 9p)
- 5- s. di Turner
- 6- s. di Klinefelter
- 7- s. X fragile
- 8- trigonocefalie
- 9- s. frontonasale
- 10- s. craniofrontonasale
- 11- s. di Crouzon
- 12- s. di Apert
- 13- s. di Pfeiffer
- 14- s. di Saethre-Chotzen
- 15- s. Carpenter
- 16- s. di DiGeorge-Velocardiofaciale (Shprintzen)
- 17- s. di Sotos
- 18- s. emiperplasia isolata
- 19- s. di Beckwith-Wiedemann
- 20- acondroplasia
- 21- displasia cleidocranica
- 22- s. di Ellis-van Creveld
- 23- s. di Rubinstein-Taybi
- 24- s. di Axenfeld-Rieger
- 25- s. cardiofacciale di Cayler
- 26- s. di Williams
- 27- s. di Gardner
- 28- s. di Peutz-Jeghers
- 29- s. di Noonan
- 30- s. di Gorlin
- 31- neurofibromatosi (NF1)
- 32- s. di Christ-Siemens-Turaine-Weech
- 33- s. EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting syndrome)
- 34- fibrosi gengivali ereditarie
- 35- s. di Smith-Magenis

¹ Tale casistica clinica e iconografica verrà aggiunta IN SEGUITO, nel capitolo finale “DOCUMENTAZIONE CLINICA E ICONOGRAFICA”

SINDROME DI DOWN² OMIM 190685 Trisomia 21, Trisomia G

È la più frequente delle anomalie cromosomiche e la più frequente causa di deficit mentale. Il quadro clinico è stato descritto per la prima volta da Down, medico inglese da cui prende il nome e da Penrose e Smith nel 1866. Lejeune è stato il primo ad attribuire l'eziologia della sindrome alla presenza di un cromosoma soprannumerario del cromosoma del gruppo G (1959).

EZIOLOGIA

La causa più frequente è rappresentata da una trisomia completa del cromosoma 21 (oltre il 90%). Nel primo caso si parla di trisomia 21 libera; il corredo cromosomico è rappresentato da 47 cromosomi, anziché 46 come di norma. Esistono tuttavia dei casi in cui il quadro clinico Down è associato ad un corredo di 46 cromosomi. In tale evenienza interviene un meccanismo di traslocazione reciproca che interessa i cromosomi del gruppo D (13-15) e del gruppo G (21-22). Esistono infine casi di mosaicismi cellulari nei quali a linee cellulari trisomiche si mescolano linee cellulari con corredo cromosomico normale (circa 3%). Il quadro clinico appare, in tal caso, più sfumato.

L'eccesso cromosomico è dovuto ad una non disgiunzione che si verifica per lo più nella fase meiotica della gametogenesi, cioè allorché il corredo cromosomico delle cellule germinali si dimezza trasformandosi da diploide in aploide. Tale meccanismo è strettamente correlato con l'età materna e cresce col crescere dell'età al momento della gravidanza.. Nel famoso grafico di Grouchy e Turleau le percentuali di nascita di un figlio Down variano dallo 0,9 per mille sotto i 33 anni al 2,8 per mille tra 35 e 38anni fino ad una percentuale di 3,8 per mille a 44 anni e più.

INCIDENZA

Prima della introduzione dell'aborto legale nella normativa di vari Stati l'incidenza si aggirava intorno a circa 1:750 nati, con distribuzione abbastanza omogenea nelle varie popolazioni. Attualmente l'incidenza è stimata intorno a 1:1000; la prevalenza nella popolazione generale 1:2000.

² Per un approfondimento dell'argomento vedi il capitolo relativo nella seconda parte specialistica.

SEGNI E SINTOMI PRINCIPALI

Ipotonia generalizzata, ritardo psicomotorio e deficit intellettivo di vario grado, bassa statura, mano tozza a tridente, clinodattilia del V° dito per ipoplasia della falange media, plica palmare trasversa unica; al piede spazio aumentato tra il I° e II° dito con evidente e relativa plica plantare fra le due dita.

ANOMALIE CRANIOFACCIALI:

Brachicefalia con occipite piatto, facies rotonda con profilo appiattito per iposviluppo della base cranica e del mascellare, ipoplasia del processo odontoide ed instabilità atlanto-occipitale e atlanto-assiale.

Occhi:

Rime palpebrali oblique in alto e all'esterno (facies orientaloide), epicanto, strabismo frequente, nistagmo, cataratta, macchie dell'iride (di Brushfield), miopia, cheratocono.

Naso:

Piccolo con radice appiattita.

Orecchi:

Piccoli con lobo piccolo o assente

Le alterazioni di sviluppo e crescita della base cranica e dei mascellari determinano retrognazia con malocclusioni scheletriche di IIIa classe e morso incrociato (anteriore e/o posterolaterale).

Anomalie orodentali:

Il cavo orale, piccolo per iposviluppo del mascellare in senso anteroposteriore, trasversale e verticale e l'ipotonia della muscolatura orofacciale determinano protrusione linguale e salivazione abbondante; la lingua appare grande rispetto alla capacità del cavo orale (macroglossia relativa), talora fissurata, "a carta geografica" o "scrotale"; frequenti le parodontopatie, non sempre riferibili a scarsa igiene dentale, dovute ad alterazioni primitive immunologiche (alterazione soprattutto della immunità cellulo-mediata), gengivite ulcero-necrotica.

Denti:

Ritardo di eruzione e permuta, di posizione, forma, dimensioni, numero; frequenti i diastemi.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Cardiopatie congenite frequenti (40%): canale A-V unico, difetti del setto atriale e ventricolare, pervietà del dotto arterioso, tetralogia di Fallot etc.

APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

Ipotonia e iperlassità ligamentosa, instabilità atlanto-assiale e atlanto-occipitale, anomalie vertebrali, displasia congenita dell'anca.

VARI

Anomalie dell'apparato gastrointestinale (atresie e stenosi congenite), maggiore incidenza di leucemie. Genitali maschili piccoli, ipogonadismo.

STORIA NATURALE

Le condizioni di vita delle persone Down sono molto cambiate negli ultimi decenni. Come meglio è detto nella Parte Specialistica (vedi) gli interventi assistenziali e terapeutici multispecialistici ed interdisciplinari sono attualmente molto progrediti e meglio coordinati, relativamente al timing ottimale di ogni intervento, oltretutto alla migliorata qualità dello stesso. Il risultato è che mentre in passato solo una minoranza superava l'adolescenza e l'età giovanile, anche per il notevole contributo alla mortalità dovuto alle cardiopatie congenite, oggi la vita media si aggira sui 45 anni e la fascia di età delle persone adulte ha conseguito la superiorità numerica rispetto a quella infantile e giovanile.

- Percorso diagnostico
- Amniocentesi
- Villocentesi
- Analisi citogenetica: la mappa cromosomica consentirà l'analisi di certezza mediante la dimostrazione di trisomia 21 libera, mosaicismo, traslocazione.

PERCORSO ASSISTENZIALE E TERAPEUTICO

Vedi cap. nella seconda parte specialistica.

TRISOMIA 18

Trisomia E, sindrome di Edwards

Descritta per la prima volta da Edwards e coll. nel 1960, assieme alla dimostrazione di un cromosoma 18 soprannumerario.

Incidenza: 3,7 ogni 10.000 nascite in Europa sec. Orphanet (circa 1:2700).

SEGNI E SINTOMI PRINCIPALI

Ritardo di crescita, deficit psicomotorio, ipertono.

ANOMALIE CRANIO FACCIALI:

Microcefalia, scafocefalia, ridotto diametro frontale trasverso, occipite prominente, ipertricosi frontale; ptosi palpebrale, epican- to, blefarofimosi, microftalmia, opacità corneali; orecchi con basso impianto ruotati posteriormente, con morfologia puntuta, faunesca; bocca piccola, triangolare, palato ogivale, palatoschisi e ugola bifida; ipoplasia della mandibola con retrognazia

CARDIOPATIE CONGENITE:

(difetto interatriale, dotto di Botallo pervio, difetti interventricola- ri); arteriosclerosi infantile.

TORACE:

Sterno corto, fistola tracheo-esofagea, ernia diaframmatica
Addome: ernia ombelicale, onfalocele, ernia inguinale; divertico- lo di Meckel, ectopie pancreatiche, rotazioni del colon etc

RENI:

Ectopici, policistici, a ferro di cavallo, doppio distretto renale

MANI:

Dita flesse, con sovrapposizione dell'indice sul dito medio (vedi foto)

PIEDI:

Piede torto (equino-varo), dorsiflessione degli alluci, sindattilia fra il 2° e 3° dito.

STORIA NATURALE

Quadro di debilità congenita caratterizzata da un elevato tasso di mortalità. Solo il 10% sopravvive al primo anno. Solo nei casi di traslocazione, insorta "de novo" o trasmessa dai genitori o nei mo-

saicismi, il quadro clinico è meno espresso e più sfumato; anche il deficit mentale è meno pronunciato. In questi casi la sopravvivenza può essere prolungata.

EZIOLOGIA

Trisomia completa del cromosoma 18; le trisomie parziali del braccio lungo sono indistinguibili dalle trisomie complete del cromo- soma 18; le trisomie della metà o del terzo distale del braccio lungo si correlano con quadri clinici parziali, con una più lunga sopravvi- venza e con deficit mentale meno grave. La trisomia del cromosoma 18 deriva, come nel caso della sindrome di Down, da un meccani- smo di non disgiunzione in fase meiotica correlato con l'età avan- zata della madre (spesso oltre i 40 anni). Altre possibilità etiologiche sono la traslocazione insorta "de novo" o trasmessa dai genitori e i mosaicismi (10%).

TRISOMIA 13

Sinonimi: Trisomia D1, sindrome di Patau

Descritta per la prima volta, con l'attribuzione del quadro clinico ad un cromosoma soprannumerario del gruppo D da Patau e coll. nel 1960.

INCIDENZA

1:5000 nascite (Smith); con lieve prevalenza delle femmine. L'incidenza media in Europa è 1,5:10.000 nascite secondo Roche O. (Orphanet).

STORIA NATURALE

Alta mortalità nei primi mesi di vita. Solo un quinto dei casi all'incirca sopravvive oltre il primo anno. I sopravvissuti dimostrano grave difetto di crescita e seri problemi neurologici (deficit mentale, epilessia etc). La sopravvivenza oltre l'età infantile è segnalata soprattutto nei casi di mosaicismo.

SINTOMI PRINCIPALI

Il quadro clinico è conseguenza di un più o meno grave disturbo di sviluppo del prosencefalo, dell'occhio e della faccia. Nel passato le forme più gravi sono state descritte come "oloprosencefalia", "arinencefalia", "ciclopia", "cebocefalia".¹

ANOMALIE CRANIO-FACCIALI ED ORALI:

Microcefalia, fronte sfuggente, difetti frontoparietali del cuoio capelluto, fontanelle e suture sagittali ampie; padiglioni auricolari di basso impianto e malformati; alterazioni oculari (microftalmia, coloboma retinico); cheiloschisi, palatoschisi, palato stretto, filtro assente, lingua fissurata, micrognazia.

ALTRI SINTOMI:

Cardiopatie congenite (difetto interatriale, difetto interventricolare, dotto di Botallo pervio, destroposizione cardiaca).

MANI E PIEDI:

Plica palmare scimmiesca, unghie strette e convesse, polidattilia, parte posteriore del piede pronunciata.

EZIOLOGIA

- Trisomia del cromosoma 13 completa (75% dei casi riferiti da Gorlin), correlata, come nella s. di Down, all'età avanzata dalla madre.
- Mosaicismo (5%, Gorlin) con spettro fonotipico variante da normale a forme completamente espresse.
- Traslocazione, sia insorta "de novo" sia di origine parentale.
- Trisomie 13 parziali del segmento prossimale o del segmento distale.

¹ Per una più dettagliata descrizione delle prosencefalie vedi anche Lituania M, Centini G e coll. "La diagnosi prenatale ecografica" nella Prima Parte (Generale) del testo.

**SINDROME 9p-/ MONOSOMIA 9p
OMIM 158170****DIAGNOSI – DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

Vedi la scheda “Trigonocefalie” (Terza Parte).

TERAPIA

Vedi il capitolo relativo nella Seconda Parte specialistica.

Alfi O. e coll. hanno descritto per primi la sindrome nel 1973; essa è caratterizzata da grave ritardo di crescita e mentale, craniosinostosi con trigonocefalia e facies caratteristica.

ANOMALIE CRANIOFACCIALI

Craniostenosi con trigonocefalia, occipite piatto, fronte prominente, iposviluppo dei cigli sopraorbitari che determina protrusione dei globi oculari, ipertelorismo, epicanto, fessure palpebrali piccole con inclinazione in alto e all'esterno, iposviluppo mediofaciale, micrognazia, naso piccolo con radice piatta e narici anteverse, filtro lungo, labbra prominenti.

Gli orecchi sono ruotati posteriormente, dismorfici con lobo piccolo, aderente.

Collo corto talora con pliche (“pterigium”)

ARTI

Mani con dita lunghe (falangi medie lunghe, corte le terminali e le ossa metacarpali, unghie piccole covesse); i piedi possono presentare anomalie varie di posizione.

CARDIOPATIE CONGENITE:

Stenosi dell'arteria polmonare, difetti del setto interventricolare, dotto di Botallo pervio.

VARIE:

Scoliosi, teletelia, onfalocoele, ernie inguinali, ernia diaframmatica.

EZIOLOGIA:

La sindrome è dovuta a delezione della parte distale del braccio corto del cromosoma 9 (9p-).

SINDROME DI TURNER

Disgenesia gonadica, Monosomia X, Sindrome XO.
Incidenza: 1:5000 nati (1:2500 femmine).

Fenotipo descritto da Turner nel 1938 caratterizzato da “infantilismo, pliche laterali del collo congenite e cubito valgo”, riconosciuto in seguito (1959) da Ford e coll. come monosomia del cromosoma X.

SEGNI CLINICI

Quadro fenotipico caratterizzato da bassa statura, disgenesia gonadica con conseguente disturbo dello sviluppo puberale ed altri segni clinici specifici.

SEGNI CRANIO-FACCIALI, DEL COLLO E ORALI

Facies triangolare caratteristica (“sphinx like visage”) dovuta a “pterigium” del collo (plica cutanea fra la mastoide e la regione dell’acromion); asimmetrie cranio-facciali, basso impianto del capillizio in sede posteriore con morfologia a M (a tridente); collo corto, orecchi a basso impianto, grandi, lievemente dismorfici. Talora è presente sordità, più spesso di tipo trasmissivo. Occhio: ipertelorismo, epicanto, fessure palpebrali oblique (in basso e all’esterno), ptosi palpebrali. Bocca “a carpa” per posizione bassa delle commissure labiali; palato ogivale, talora schisi palatina. Denti: precoce eruzione dentale, microdontia, affollamento dentale, radici dentali corte; retrognazia per microgenismo e conseguenti malocclusioni di IIa classe di Angle.

ALTRI SEGNI

- Scheletrici: torace “a corazza” di aspetto maschile, largo con aumentato spazio fra i capezzoli, “pectus excavatum”; cubito valgo, ginocchio valgo, piede cavo. All’esame radiologico “segno di Archibald” (brevità del IV metacarpo e IV metatarso), “anomalia di Kosowicz” (agenesia del condilo mediale della tibia), esostosi tibiali; talora “deformità di Madelung” a carico del braccio (convessità dorsale del radio ed anomalie dell’ulna).
- Cardiovascolari: coartazione aortica, aorta bicuspidale, tendenza all’aneurisma e alla dissecazione dell’aorta; difetto del setto interatriale.
- Apparato urinario: rene a ferro di cavallo, doppio distretto renale.
- Cute ed annessi: frequenti nevi, vitiligo, lassità cutanea, tendenza a formare cheloidi.
- Quadro neonatale: caratterizzato da basso peso e bassa statura

alla nascita; edemi linfatici alle mani ed ai piedi che tendono a scomparire nella prima infanzia.

EZIOLOGIA

Monosomia completa o parziale del cromosoma X. Può essere in causa un isocromosoma (per scissione trasversale in sede centromerica e formazione di un cromosoma X anomalo oppure cromosoma ad anello, formatosi da saldatura dopo la delezione del tratto distale del braccio corto e del braccio lungo. Esistono casi di traslocazione di materiale cromosomico da X agli autosomi. Possono esservi assetti cromosomici “a mosaico” (XO/XX, XO/XY).

TERAPIA

- Induzione del menarca e dei caratteri sessuali secondari mediante somministrazione di estrogeni. Raccomandato, in casi selezionati, l’uso di ormone della crescita, eventualmente associato ad oxandrolone, per migliorare il target staturale.
- Terapia chirurgica dell’eventuale cardiopatia associata. Utile il controllo di un eventuale deficit della funzione uditiva, più spesso di tipo trasmissivo per la tendenza ad infezioni ricorrenti delle prime vie respiratorie ed otiti medie.
- Controllo a lungo termine per diagnosticare l’eventuale insorgenza di malattie immunologiche, che possono verificarsi in questa sindrome (colite ulcerosa, morbo di Crohn, tiroidite di Hashimoto, diabete mellito).
- Controllo della eventuale obesità, ipertensione arteriosa, e della osteoporosi in età adulta.

SINDROME DI KLINEFELTER

Gruppo di anomalie cromosomiche caratterizzato da poliploidia del cromosoma X. Per i cariotipi maschili il caso più frequente (80%) è caratterizzato da un cromosoma X supplementare (47,XXY); esistono tuttavia altre possibilità: 48,XXYY; 48,XXXYY; 49,XXXXYY; oppure mosaici (10%): 46,XY/47,XXY.

Incidenza: (sec.Orphanet)

47,XXY :1:500 maschi

48,XXYY e 48,XXXYY: da 1:50.000 a 1:17.000 maschi

49,XXXXYY: da 1:100.000 a 1:85.000 maschi

La regola generale è che quanto maggiore è il numero dei cromosomi X supplementari tanto maggiore è l'effetto sugli aspetti fenotipici e sul ritardo mentale

SEGNI E SINTOMI

- Nell'infanzia, ipospadia, microrchidismo, criptorchidismo e micropene possono indurre in sospetto e richiedere una analisi del cariotipo. Analogamente può accadere per difficoltà scolastiche caratterizzate da disturbi del linguaggio e dell'apprendimento.
- In età adolescenziale si evidenzia un ritardo di sviluppo puberale con testicoli piccoli ed una morfologia eunucoide, ginecomastia, obesità ed alta statura.
- In età adulta il riconoscimento diagnostico può verificarsi per un problema di sterilità. Il ritardo mentale può essere assente o essere di entità moderata. Possono essere presenti turbe del comportamento.

Segnalati casi di cardiopatia congenita (stenosi aortica e prolapsio della mitrale).

ANOMALIE CRANIO-FACCIALI ED ORODONTALI

Le caratteristiche principali riscontrate in letteratura sono il prognatismo mascellare e mandibolare. Segnalata microcefalia. Opacità corneali, strabismo, anomalie auricolari e sordità percettiva e schisi del palato sono state segnalate in percentuali minori. All'esame cefalometrico sono segnalate dimensioni ridotte del calvarium e dell'angolo della base cranica; dimensioni aumentate dell'angolo goniaco. A carico dei denti segnalato taurodontismo e macrodontismo).

EZIOLOGIA

Poliploidismo del cromosoma X accertabile con l'analisi citogenetica.

TERAPIA

Terapia virilizzante sostitutiva da iniziare in età adolescenziale e da incrementare con l'età onde mantenere un adeguato equilibrio ormonale con tassi adeguati di gonadotropine (FSH,LH), di testosterone e di estradiolo.

SINDROME X FRAGILE
OMIM 300624
Sindrome ritardo mentale- X fragile
Sindrome di Martin-Bell
Gene: FMR1 – Locus: Xq27.3

Lubs nel 1969 ha descritto un marker del cromosoma X in una famiglia in cui quattro maschi in tre generazioni erano affetti da ritardo mentale. Gli studi citogenetici dimostravano un singolare restringimento, con l'aspetto di una rottura, nella parte subterminale del braccio lungo del cromosoma X. Studi successivi hanno correlato tale tipo di marker con aspetti fenotipici caratterizzati, oltreché dal ritardo mentale, da caratteristiche peculiari cranio facciali oltre ad altri sintomi di tipo sistemico (iperlassità osteoarticolare e legamentosa). Nei maschi postpuberi, inoltre, era spesso riscontrato macrorchidismo. La diagnosi si avvaleva in passato di tecniche citogenetiche rivolte alla ricerca del marker (restringimento) ed alla dimostrazione della fragilità e rottura cromosomica in tale sede, servendosi di particolari tecniche culturali dei linfociti (carenza di folati nel terreno di coltura). A decorrere dal 1991, con la scoperta da parte di Fu YH e coll. della mutazione del gene FRM1, sito nel braccio lungo del cromosoma X, la diagnosi è oggi possibile mediante tecniche di biologia molecolare.

INCIDENZA-PREVALENZA

Fin dal 1938 Penrose, in uno studio su 1280 casi affetti da ritardo mentale, aveva dimostrato la netta prevalenza del deficit mentale nei maschi.

Con le più recenti metodiche di biologia molecolare, che consentono l'identificazione dei portatori sani della premutazione e della mutazione completa del gene, la prevalenza della sindrome è stata stimata intorno a 1:4000 per i maschi e 1:6000/8000 per le femmine. La conclusione desumibile dagli studi epidemiologici più recenti è che la sindrome dell'X fragile rappresenta la causa più comune di ritardo mentale dopo la sindrome di Down.

ASPETTI CLINICI

Il sintomo più rilevante è il ritardo mentale, di grado variabile, da moderato a severo, soprattutto nei maschi. Altri segni segnalati sono deficit di attenzione ed iperattività, disturbi comportamentali caratterizzati da timidezza, difficoltà di socializzazione, tratti di tipo

autistico (ecolalia, movimenti stereotipati delle mani, difficoltà di contatto con lo sguardo, reazioni al tentativo di contatto fisico).

CARATTERISTICHE CRANIO FACCIALI

Molti AA hanno evidenziato caratteristiche facciali peculiari ("distinct facial features") spesso con asimmetria: faccia "lunga", fronte ampia, ipoplasia medio facciale, macrostomia, incisivi superiori centrali grandi, labbra spesse, palato ogivale, grande mandibola con mento prominente, padiglioni auricolari grandi, anteversti, a coppa, dismorfici, con basso impianto.

VARIA

Iperlassità legamentosa ed osteoarticolare, lassità cutanea, prolasso della mitrale; macrorchidismo bilaterale o monolaterale nei maschi adulti; scroto iperpigmentato ed ingrandimento del pene.

EZIOLOGIA

Nel 1991 è stato identificato il gene FMR1 (Fragile Mental Retardation) situato nel cromosoma X in zona sub terminale (Xq27.3). La mutazione del gene è definita "dinamica" poiché consiste nella espansione progressiva della ripetizione della tripletta nucleotidica delle basi CGG (Citosina, Guanina, Guanina). Nel soggetto normale le ripetizioni delle triplette CGG non supera valori di 50; questa caratteristica dei soggetti normali viene trasmessa alla prole in modo stabile. I soggetti che presentano valori intermedi di 50-200 ripetizioni, sono definiti portatori di premutazione. Oltre 200 ripetizioni la mutazione diviene completa e sintomatica, in modo maggiormente espresso nel maschio, che possiede un solo cromosoma X; meno nelle femmine che posseggono un cromosoma X normale. Oltre la soglia delle 200 ripetizioni il gene viene inattivato; da ciò conseguono interferenze nella sintesi della proteina (FMRP) codificata dal gene. Ne derivano alterazioni della regolazione degli RNA messaggeri ed importanti ripercussioni nei tessuti, soprattutto nel cervello e nei testicoli, dove l'alterata regolazione della sintesi di importanti proteine è particolarmente espressa. Questi meccanismi molecolari spiegano gli aspetti fenotipici della sindrome ed i peculiari meccanismi della trasmissione ereditaria.

PREVENZIONE E CONSIGLIO GENETICO

Poiché gli aspetti fenotipici sono molto variabili e si modificano a seconda del sesso e con il tempo, ogni caso etiologicamente incerto

che presenti difficoltà di apprendimento, del linguaggio, disturbi del comportamento, tratti di tipo autistico o ritardo mentale, soprattutto se concomitano segni somatici di sospetto (facies particolare, iperlassità osteoarticolare, macrorchidismo) dovrà essere sottoposto a test di screening; tanto più se taluni dei sintomi citati compaiono anche in qualche membro del ceppo familiare. L'indagine diagnostica è fondamentale per una consulenza genetica tempestiva, date le particolari caratteristiche ereditarie di questa malattia.

DIAGNOSI

Il classico metodo citogenetico si avvale della determinazione della mappa cromosomica con la ricerca del marker caratteristico (restrizione in zona sub terminale del cromosoma X (Xq27.3) mediante coltura dei linfociti in terreni poveri di acido folico. Tale test tuttavia può dare dei falsi negativi e falsi positivi, ma soprattutto non consente di diagnosticare la premutazione dei portatori sani. Oggi la diagnosi è basata su metodiche di biologia molecolare che consentono una analisi precisa del DNA mutato. Per lo screening viene utilizzato il test della FPCR (Fluorescent Polimerase Chain Reaction); il Southern Blot Hybridization Test è il test di conferma che consente l'identificazione delle premutazioni. La diagnosi molecolare è possibile anche in epoca prenatale, da materiale ottenuto mediante villocentesi o amniocentesi.

CARATTERISTICHE GENETICHE DELLA TRASMISSIONE EREDITARIA

Il meccanismo della trasmissione ereditaria è di tipo semidominante legato al cromosoma X, ma con alcune particolarità:

I maschi con "premutazione" trasmettono solo alle figlie tale caratteristica; la trasmissione avviene in modo stabile, cioè il numero delle ripetizioni delle triplette resta invariato (maschi trasmettitori normali).

Se la trasmissione di generazione in generazione avviene attraverso la femmina (dalla madre alle figlie e da queste alle nipoti) il numero delle ripetizioni tende ad aumentare, fino a superare la soglia di 200, divenendo in tal modo la mutazione completa e sintomatica. Tutto ciò spiega perché i maschi trasmettitori (normali) avranno con maggiore probabilità nipoti malati piuttosto che fratelli malati (paradosso di Sherman).

Il consiglio genetico è quanto mai complesso, per le considerazioni riferite. Pertanto, nel caso di diagnosi prenatale, dovrà essere tenuto presente che "il fenotipo e l'intelligenza di un feto femmina, con mutazione completa, non può essere previsto in alcun modo, da qualsiasi test prenatale e che circa il 50% delle femmine portatrici della mutazione completa possono essere fenotipicamente normali" [Phadke SR, Orphanet encyclopedia, February 2005 (vedi nota 2)]

TERAPIA

Non esiste una terapia specifica. Tuttavia una precoce diagnosi potrà consentire una tempestiva terapia riabilitativa psicomotoria. Solo in casi particolari saranno necessarie terapie specifiche di tipo ortopedico e/o chirurgico. Provvedimenti particolari saranno richiesti nel caso di prolasso della valvola mitrale. Interventi di tipo odontostomatologico ed ortopedico-ortodontico saranno necessari in alcuni casi.

TRIGONOCEFALIE

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il Database McKusick riporta una trentina di quadri sindromici ben caratterizzati in cui compare il sintomo trigonocefalia; nel Database GENUSonLINE ne sono elencati 36. Riportiamo di seguito, in tabella, una breve sinossi delle forme più note e meglio caratterizzate sotto il profilo eziologico e clinico. La tabella può rappresentare una utile guida per il clinico per una più sicura diagnosi differenziale.

TERAPIA

La terapia chirurgica è indicata solo nei casi più gravi delle forme isolate non sindromiche. L'intervento, quando indicato, deve essere praticato nel primo anno di vita.

La trigonocefalia è una craniosinostosi dovuta alla precoce saldatura della sutura metopica. La fronte è stretta e caratterizzata da un rilievo verticale mediano in forma di cresta ossea. L'aspetto ricorda talora la prua di una nave.

La prevalenza è quantificata, nelle varie casistiche, intorno a 1:10.000-1:15.000. Predomina il sesso maschile (3:1; 2:1). Nella maggior parte dei casi l'anomalia è isolata, a carattere benigno; essa non si associa ad altre anomalie cliniche né ad anomalie del cariotipo o mutazioni genetiche note; tale forma si verifica di solito in modo sporadico. Un secondo gruppo è costituito da sindromi nelle quali la trigonocefalia si associa ad altre anomalie (del SNC, del cuore, dei reni, degli arti) nel contesto di ben specifiche sindromi.

EZIOLOGIA

Molti casi di trigonocefalia rappresentano, come si è detto, un dato occasionale, privo di significato clinico. Simili casi non presentano alcun dato significativo dal punto di vista eziologico. In altri casi, isolati, e soprattutto nei sindromici, l'eziologia può essere la più varia: anomalie cromosomiche (delezioni, microarrangiamenti a carico dei cromosomi 7, 9, 11, 13), mutazioni genetiche; farmaci teratogeni somministrati alla madre (valproato; idantoina).

CARATTERISTICHE CRANIO-FACCIALI

La trigonocefalia può rappresentare l'unico sintomo del quadro morboso oppure essere parte di numerose sindromi note (vedi Tab.1 e Fig. 1a-1b e 2°-2b).

DIAGNOSI

La diagnosi clinica deve essere corredata, nei casi indicati, da opportuni accertamenti strumentali (ecoencefalografia, esame radiologico del cranio, TAC, RM) e di laboratorio.

La determinazione del cariotipo deve essere effettuata con le tecniche più evolute (FISH) onde escludere microdelezioni ed eventuali microarrangiamenti cromosomici, non evidenziabili nella mappa cromosomica standard. Per alcune sindromi in cui compare il sintomo trigonocefalia è possibile la diagnosi genetica e molecolare.

Sindrome	Sintomi	Codice OMIM	Gene	Cromosoma Locus	Eredità
Trigonocefalia non sindromica (Jhee e coll., 2005)	Trigonocefalia	190440	FGFR1	8p11.2-11.1	AD
S. di Opitz; sindrome C; s. trigonocefalia di Opitz	Facies insolita, polidattilia, cardiopatia congenita (morte precoce)	211750	CD19 rottura, mutazione, traslocazione t(13;18)	3q13.13	AR
Sindrome C-like S. di Bohring-Opitz S. di Bohring	Segni analoghi alla precedente, ritardo di crescita intrauterina, anomalie oculari, L/PS, deformità degli arti	605039	CD19		AR?
S. di Say e Meyer (1981))	Bassa statura, ritardo di sviluppo psicomotorio, microcefalia, ipotelorismo	314320			XL AD
S. frontoculare	Trigonocefalia e sinostosi coronale, ipotelorismo, proptosi, ptosi, epicanto, bordi sopracciliari ipoplasici	605321			AD XL
Displasia craniotelencefalica	Craniosinostosi, protrusione frontale, encefalocele frontale, assenza del setto pellucido, agenesia del corpo calloso, arinencefalia, lissencefalia, ipoplasia del nervo ottico, ritardo psicomotorio	218670			
Sindrome 9p- Monosomia 9p	Trigonocefalia, occipite piatto, fronte prominente, radice nasale piatta, narici anteverse, ipertelorismo, ipertonìa, cardiopatie congenite, ritardo psicomotorio	158170		9p-	
S. di Christian-DeMyer-Francken	Ritardo mentale, osteodisplasia, paralisi del nervo abducente	309620			XL
S. di Jacobsen S. da 11q- Monosomia 11q ter Delezione distale 11q Delezione telomerica 11 q	Ritardo di crescita e psicomotorio; segni craniofacciali: macrocrania, asimmetria facciale, trigonocefalia, strabismo, epicanto, telecanto, rime palpebrali oblique, ptosi palpebrali, radice nasale larga e narici anteverse, bocca "a carpa", retrognazia; diatesi emorragica, trombocitopenia, pancitopenia			11q-	
S. da 13q-				13q-	
Embriofetopatia da valproato	Facies caratteristica, difetti del tubo neurale, cardiaci, urinari, degli arti	609442			

Tab.1 – Sindromi con trigonocefalia

DISPLASIA FRONTO-NASALE**OMIM 136760****“Sindrome della fessura mediana della faccia”****(De Myer W)****Gene: ALX3 – Locus: 1p13.3****SINTOMI CRANIO-FACCIALI**

Segni di disrafismo mediofacciale associati ad anomalie variabili dell'occhio, orecchio, encefalo. Possono essere presenti altri SEGNI: difetti scheletrici (s. di Toriello o displasia fronto-nasale acromelica); anomalie delle vertebre cervicali (s. di Klippel-Feil).

L'aspetto cranio-facciale, nei casi gravi, assomiglia all'estremo cefalico dell'embrione (caso di Tessier).

Il cranio, come ben documenta l'esame radiologico, la TAC e la RM, dimostra fessura mediana anteriore (cranio bifido), seni frontali ipoplasici, oloprosencefalia, assenza del corpo calloso, idrocefalo, encefalocele. Come già faceva notare De Myer, il grado di ipertelorismo ed del coinvolgimento oculare, così come la presenza di segni associati al di fuori del distretto cranio-facciale, correlano con la gravità della compromissione mentale, di solito non gravemente interessata nella maggior parte dei casi descritti.

Il capillizio presenta anteriormente una inserzione mediana a V (“widow's peak”); posteriormente l'inserzione è bassa.

LA FACIES:

- Anomalie oculari: ipertelorismo, colobomi della palpebra superiore, colobomi dell'iride, cataratta congenita.
- Orecchio: basso impianto, appendici preauricolari, malformazioni del padiglione, sordità.
- Naso: radice larga, naso appiattito senza punta, spesso fissurato, narici larghe; rara la palatoschisi. Fessura mediana del labbro superiore.

EZIOLOGIA:

Mutazione omozigote del gene ALX3; locus 1p13.3; trasmissione ereditaria: AD, AR, XL. La maggior parte dei casi si verifica in modo sporadico. Sono stati descritti rari casi familiari.

Diagnosi prenatale possibile con ecografia (ipertelorismo oculare, fessura labiale mediana, eventuale encefalocele).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

La differenziazione deve essere fatta soprattutto con la sindrome cranio-fronto-nasale, una rara malattia legata al cromosoma X, nella quale ai sintomi cranio-facciali ed al ritardo mentale si associano anomalie a carico dello scheletro e dei tessuti molli.

TERAPIA:

Superate le eventuali difficoltà in epoca neonatale, una serie di interventi neurochirurgici e maxillofacciali, effettuati in varie epoche di vita, provvederà al miglior recupero, sia estetico che funzionale, del caso. L'inizio delle procedure chirurgiche si colloca in età scolare (6-8 anni).

SINDROME CRANIO-FRONTO-NASALE
OMIM 304110
Gene: EFNB1 – Locus: Xq13.1;
linkage con Xp22 in alcune famiglie

l'epoca più opportuna è fra il 5° e 8° anno.

In alcuni casi occorrerà intervenire in età adolescenziale o giovanile per la correzione di gravi disgnazie con interventi di anteroposizione della mascella (secondo Le Fort I e II) o sulla mandibola (secondo Obwegeser).

Sindrome ereditaria descritta da Cohen nel 1979 come sottogruppo della displasia frontonasale. La malformazione fronto-nasale è associata ad una craniosinostosi, soprattutto della sutura coronale e ad altre anomalie, scheletriche e dei tessuti molli. Paradossalmente la severità dei sintomi è maggiore nelle femmine eterozigoti che nei maschi omozigoti.

Incidenza: 1:100.000 (Orphanet: Vogels A, Fryns J-P).

Il quadro clinico generale è caratterizzato da bassa statura, ritardo di maturazione ossea, ed anomalie scheletriche varie: spalle spioventi, scoliosi, iperlassità muscolo-scheletrica; sindattilia, brachidattilia, alluci larghi e tozzi, aumentata distanza tra il 1° e 2° dito del piede, solchi ungueali longitudinali, ritardo mentale di varia entità. Segnalata anche ernia diaframmatica.

ANOMALIE CRANIO-FACCIALI

Brachicefalia, sinostosi della sutura coronale, bozze frontali prominenti, ipertelorismo, telecanto, strabismo, naso largo appiattito con punta bifida, fessure palpebrali oblique in basso e all'esterno, labio-palatoschisi mono o bilaterale, palato ogivale.

EZIOLOGIA

Le anomalie maggiori appaiono correlate a mutazioni a carico del cromosoma X: una mutazione del gene EFNB-1 è stata localizzata sul braccio lungo del cromosoma X (Xq13.1); in alcuni casi è stato trovato un linkage con il braccio corto del cromosoma X (Xp22).

TERAPIA

Come è detto in modo più completo in altra parte del testo, gli interventi chirurgici di correzione delle craniosinostosi sono effettuati nel primo anno di vita, onde dare spazio all'encefalo e rimodellare la volta cranica. Per la correzione del teleorbitismo

SINDROME DI CROUZON
OMIM 123500
Disostosi cranio facciale tipo I
Gene: FGFR2 – Locus: 10q26

Incidenza: 1:25.000 nati; 4,5% delle cranio sinostosi

Condizione allelica alla sindrome di Apert e alla sindrome di Pfeiffer.

Sindrome descritta per la prima volta da Crouzon nel 1912 in una madre e la sua figlia. I segni clinici interessano esclusivamente il distretto orocraniofacciale. Le variabili espressioni fenotipiche dipendono dal numero delle suture craniche interessate, dal tempo di inizio e dalla velocità ed intensità della progressione del processo morboso. Il quadro più grave è rappresentato dall'interessamento completo delle suture craniche, già presente alla nascita con aspetti a "cranio martellato" cioè con accentuate impressioni digitali dovute alla compressione dell'encefalo fetale esercitata sulla scatola cranica (Fig. 1-4); oppure può essere presente un quadro di "cranio a trifoglio" ("clover-leaf skull"). Di solito l'esordio dei sintomi si verifica nel primo anno di vita e la saldatura delle suture si completa entro il secondo-terzo anno. In altri casi i sintomi sono assenti o più sfumati e la progressione molto lenta negli anni successivi. Di solito la sutura maggiormente interessata è quella coronarica, causa della brachicefalia.

ANOMALIE CRANIO FACCIALI:

Diametro frontale del cranio aumentato, ridotto il sagittale, bozze frontali pronunciate, naso "a becco di uccello" con radice appiattita, osso mascellare ipoplasico nei tre diametri con occlusione di IIIa classe, palato ogivale, a V rovesciato con aumentato spessore delle parti laterali, schisi labio-palatina di rara occorrenza; iposviluppo delle ossa orbitarie causa di proptosi o di lussazione oculare nei casi più gravi. A carico degli occhi frequente strabismo (esoforia), e ipertelorismo; meno frequenti nistagmo, colobomi dell'iride, anisocoria e corectopia, micro- e megalocornea, cataratta, cheratocono e glaucoma. Segnalata atresia dei meati uditivi con ipoacusia o sordità. Talora fusione delle vertebre cervicali.

A carico dei denti riferita microdontia, ipodontia, affollamento dei denti mascellari anteriori che mostrano talora anomalie di forma.

EZIOLOGIA

La sindrome è dovuta a mutazioni varie del gene FGFR2 situato nel braccio lungo del cromosoma 10 (10q26). L'eredità è di tipo autosomico dominante. Molti casi sono a comparsa sporadica per mutazioni del gene insorte "de novo"; in tali casi è stata segnalata età elevata del padre (come nella sindrome di Apert, Pfeiffer, e nella acondroplasia).

DIAGNOSI-DIAGNOSI DIFFERENZIALE

S. di Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Jackson-Weiss etc. (vedi nella seconda parte-specialistica).

TERAPIA

Si rimanda al capitolo relativo della seconda parte-specialistica.

SINDROME DI APERT
OMIM 101200
Acrocefalosindattilia tipo 1;
Malattia Apert-Crouzon;
Cefalodattilia di Vogt (ACS tipo 2)
Gene: FGFR2 – Locus: 10q26

Incidenza: 1:50.000 nascite (Lajeunie E, Orphanet novembre 2005).

Quadro clinico descritto da Wheaton (1894) e da Apert (1920), caratterizzato da craniosinostosi, ipoplasia facciale ed anomalie distali degli arti (sindattilia, dismorfismi del 1° dito delle mani e dei piedi), e ritardo mentale di variabile entità.

ANOMALIE CRANIO-FACCIALI

La craniosinostosi interessa soprattutto la sutura coronaria, da cui deriva brachicefalia, platibasia, fronte obliqua e sfuggente. Le suture metopica, sagittale e lambdoidea sono invece meno interessate; esse presentano, così come le fontanelle, una chiusura ritardata. La base cranica anteriore è poco sviluppata; tutta la base cranica è malformata e spesso asimmetrica: ne risulta un infossamento della radice del naso ed una accentuata ipoplasia del mascellare superiore e della faccia, con rapporto occlusale di IIIa classe (progenismo relativo e morso incrociato mono o bilaterale, morso aperto anteriore). Anche le orbite sono malformate per scarsa profondità ed iperteleorbitismo; irregolare il solco sopraorbitario. Il naso è conformato a becco di uccello, con radice infossata.

L'occhio può presentare malformazioni varie: cheratocono, cristallino ectopico, glaucoma congenito, strabismo. Le rime palpebrali sono oblique in basso e all'esterno. La proptosi oculare può arrivare, nei casi estremi, alla lussazione dell'occhio. Le orecchie presentano impianto basso. Possibile l'ipoacusia. Il palato è stretto e profondo, a V rovesciato; è talora presente palatoschisi.

ARTI

Sindattilia cutanea o ossea di varia entità, per lo più a carico del 2-3-4 dito. Il 1° dito della mano e del piede mostra uno slargamento della parte distale, talora con accenno a bifidità.

ALTRE ANOMALIE

Possono essere presenti a carico dell'encefalo, del cuore, del rene e di altri organi ed apparati. Le anomalie cerebrali riscontrate sono a carico del corpo calloso, girali, foci di eterotopia, ipoplasia della sostanza bianca, difetti della struttura limbica.

EZIOLOGIA

La malattia si trasmette secondo la modalità autosomica dominante. Quasi la totalità dei casi presenta una mutazione del gene FGFR2, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 10 (10q26) (Ser252Trp oppure Pro253Arg).

STORIA NATURALE

Il ritardo mentale è di variabile entità e legato alla presenza di anomalie cerebrali associate, più raramente alla presenza di ipertensione endocranica, non opportunamente trattata in età adeguata. Nei soggetti di età più avanzata la statura finale risulta inferiore alla norma, a morfologia rizomelica. È stata inoltre notata limitazione articolare da anchilosi.

TERAPIA

I problemi terapeutici più rilevanti sono la decompressione e liberazione dell'encefalo mediante osteotomie e rimodellamento della volta cranica; la anteroposizione dell'osso frontale e del mascellare mediante osteotomia (tipo Le Fort III) anche per consentire una maggior profondità delle orbite. In epoche successive, in alcuni casi, potrebbe essere indicato un intervento di chirurgia ortognatica per consentire una miglior funzione occlusale ed armonia facciale (vedi terapia chirurgica, seconda parte specialistica).

SINDROME DI PFEIFFER
OMIM 101600
Acrocefalosindattilia tipo V
Gene: FGFR1 – Locus: 8p11.23-p11.22
Gene: FGFR2 – Locus: 10q26

EZIOLOGIA

Malattia caratterizzata da ereditarietà di tipo autosomico dominante. Recenti studi hanno localizzato i geni responsabili della malattia sul cromosoma 8 (FGFR1, locus 8p11.2-p11.1) e sul cromosoma 10 (FGFR2, locus 10q26). Molti casi rappresentano nuove mutazioni. Il gene mutato dimostra penetranza completa e variabile espressività anche all'interno di uno stesso ceppo familiare.

DIAGNOSI

È possibile la diagnosi prenatale con ecografia che documenterà, nei casi con maggiore espressività clinica, la sinostosi cranica, l'ipoplasia mascellare e le anomalie degli alluci e dei pollici.

Il test genetico molecolare consentirà una diagnosi di certezza e una sicura differenziazione dagli altri tipi di acrocefalosindattilia e da altre sindromi con sintomi comuni (sindrome di Crouzon, sindrome di Apert,).

TERAPIA

Trattamento precoce della craniosinostosi, con inizio fin dal terzo mese di vita, onde consentire una "liberazione" dell'encefalo e ridurre i rischi dell'idrocefalo e le negative conseguenze neurologiche (erniazione delle amigdale, del cervelletto) e sulla funzione visiva. Successivamente, a seconda dei casi, si renderanno necessari ulteriori interventi di rimodellamento del cranio, di anteroposizione del massiccio facciale, onde aumentare le dimensioni dell'orbita, oppure interventi ortopedici-chirurgici sui mascellari rivolti alla correzione delle disgnazie più severe.

Quadro clinico descritto da Pfeiffer nel 1964, caratterizzato da craniosinostosi, facies particolare ed anomalie caratteristiche dei pollici e degli alluci. Nei casi più gravi sono segnalati sintomi neurologici (idrocefalo, erniazione cerebellare, malformazione di Arnold-Chiari, convulsioni) e disturbi visivi. Cohen nel 1993 ha descritto tre sottotipi del quadro clinico, di utilità diagnostica, clinica e prognostica, a seconda della gravità, della presenza di cranio a trifoglio e della sinostosi-anchilosi del gomito.

INCIDENZA

La malattia è molto rara: una recente rassegna valuta l'incidenza 1:100.000 (Vogels A., Fryns J-P. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006,1:19).

ANOMALIE CRANIOFACCIALI

Sinostosi della sutura coronale, lambdoidea e sagittale di varia entità; ne consegue brachicefalia, turricefalia, fronte ampia; il naso è piccolo con radice appiattita e larga, conformato a becco; le fessure palpebrali sono oblique (in basso e all'esterno); nei casi più gravi, con spiccata ipoplasia mascellare, gli occhi dimostrano una distanza fra loro aumentata (ipertelorismo) con tendenza alla proptosi; l'ipoplasia mascellare produce anche un prognatismo relativo della mandibola. A carico del cavo orale è segnalato palato ogivale, affollamento dentale, denti soprannumerari ed ipertrofia gengivale.

ANOMALIE DELLE MANI E PIEDI:

Falangi distali dei pollici e degli alluci larghe; le falangi medie appaiono ipoplasiche; sindattilia parziale cutanea fra il 2° e 3° dito delle mani e tra il 2°-3°-4° dito ai piedi.

**SINDROME DI
SAETHRE-CHOTZEN
OMIM 101400
Acrocefalosindattilia tipo III (ACS III)
Gene: TWIST 1 – Locus: 7p21-p22;**

Quadro clinico descritto per la prima volta da Saethre (1931) e da Chotzen (1932), caratterizzato da brachicefalia, plagiocefalia e facies asimmetrica; anomalie a carico degli arti, soprattutto mani e piedi, da cui il nome di acrocefalosindattilia.

INCIDENZA

Da 1:25.000 a 1:50.000 secondo i dati riferiti da Clauser L. e Galié M. (Orphanet Enciclopedia, July 2004). Per la notevole variabilità dell'espressione clinica nei soggetti affetti e per la presenza di forme cliniche medio/lievi, la diagnosi è probabilmente sottostimata, nonostante i recenti progressi delle tecniche diagnostiche.

ANOMALIE CRANIOFACCIALI

Sinostosi precoce della sutura coronaria, talora incompleta, della lambdoidea e della metopica. Ne risultano conseguenze craniofacciali di vario tipo con brachicefalia, plagiocefalia ed asimmetria facciale, fronte alta, orbite poco profonde con ipertelorismo. La ptosi palpebrale, spesso presente in questa sindrome, conferisce alla facies un aspetto peculiare.

Gli orecchi sono piccoli e dismorfici.

ANOMALIE SCHELETRICHE

Gli arti mostrano anomalie a carico delle mani e dei piedi, caratterizzate da brachidattilia e falange distale piccola; clinodattilia del 5 dito; alluci e pollici ingranditi; gli alluci appaiono simili ai pollici e in valgismo. Si associa sindattilia cutanea fra il 2-3 dito (mani) e 3-4 dito (piedi).

Altre anomalie scheletriche meno di frequente riscontrate: bassa statura, clavicole corte con ipoplasia distale, anomalie vertebrali, limitata estensione del gomito, anomalie del IV metacarpo.

Può essere presente strabismo, sordità e schisi del palato. In alcuni casi è presente ritardo mentale medio-lieve.

EZIOLOGIA

La malattia è dovuta ad una mutazione del gene Twist 1, localizzato nella parte distale del braccio corto del cromosoma 7 (locus 7p21-p22). Tale gene regola lo sviluppo del mesenchima craniale durante la formazione del tubo neurale. Molti soggetti affetti da questa sindrome presentano una delezione della zona in cui è localizzato il gene Twist 1. L'ereditarietà è autosomica dominante (AD) con variabile espressività ed elevata penetranza. In un caso descritta una mutazione di FGFR2.

DIAGNOSI

L'accertamento diagnostico si avvarrà dell'attenta analisi del quadro clinico e delle indagini strumentali classiche (RX, TAC, RM). Ma è soprattutto l'indagine genetica molecolare del DNA per il gene Twist che consentirà la diagnosi di certezza ed una discriminazione differenziale dagli altri quadri clinici che condividono molti dei sintomi principali, ma dovuti ad altre cause.

TRATTAMENTO

La correzione precoce della craniosinostosi rappresenta l'aspetto fondamentale del trattamento, assieme a tutti gli altri provvedimenti di tipo assistenziale da programmare per ogni singolo caso.

SINDROME DI CARPENTER (AR) OMIM 201000
Acrocefalosindattilia tipo II
Gene: RAB 23 (5 tipi di mutazione)
Locus: 6p11

Quadro clinico dapprima descritto da Carpenter (1901; 1904) e successivamente da Temtamy (1966) che ne ha ben caratterizzato la autonomia nosologica e l'ereditarietà di tipo recessivo. La sindrome è caratterizzata da dismorfosi craniofacciali con variabile interessamento delle suture craniche e craniofacciali, poli-sindattilia, bassa statura, vario grado di ritardo mentale, obesità, difetti cardiaci;

INCIDENZA

Sindrome molto rara: descritte in letteratura poche decine di casi. Entra nella diagnosi differenziale delle varie forme di acrocefalosindattilia per le quali è oggi possibile una diagnosi molecolare.

ANOMALIE GENERALI

Bassa statura, obesità, vario grado di ritardo mentale, ipogonadismo.

ANOMALIE CRANIOFACCIALI

Brachicefalia con variabile sinostosi della sutura coronale, sagittale, lambdoidea; asimmetrie craniofacciali, canto interno lateralizzato, epicanto, opacità corneali, microcornea, atrofia del nervo ottico; cigli sovraorbitari sfuggenti, mandibola piccola, palato ogivale; basso impianto degli orecchi, collo corto.

Anomalie dentarie (ipodontia).

ARTI

Brachidattilia, sindattilia, clinodattilia; piedi: polidattilia, sindattilia parziale; coxa valga, ginocchio valgo, piede torto.

ALTRE

cardiopatie congenite di vario tipo (difetto del setto interventricolare, dotto di Botallo pervio, stenosi polmonare, trasposizione dei grossi vasi);

EZIOLOGIA

La natura ereditaria con trasmissione di tipo autosomico recessivo era già nota. Studi recenti (Jenkins e coll. 2007) hanno localizzato il gene mutato sul braccio corto del cromosoma 6 (6p11). L'applicazione delle metodiche di biologia molecolare in 15 famiglie affette dalla sindrome ha consentito di individuare cinque differenti mutazioni del gene RAB 23; tale gene controlla le proteine che regolano gli scambi cellulari.

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale dovrà essere posta con gli altri tipi di acrocefalosindattilie.

TERAPIA

Correzione precoce delle craniosinostosi; correzione delle cardiopatie congenite; interventi terapeutici ed assistenziali delle disabilità.

SINDROME DI DI GEORGE SINDROME VELOCARDIOFACCIALE¹ OMIM 188400

Sinonimi:

Conotruncal Anomaly Face Syndrome o Takao sindrome; CATCH 22 (Cardiac-Abnormal face-Thymus-Cleft palate-Hypocalcemia).

Gene: TBX – Delezione: 22q11.2;

Loci: 22q11.2; 10p13; 18q21.33; 4q21.3-q25

Incidenza: 1:5000 nascite

QUADRI CLINICI

La sindrome di Di George, ad espressione in età neonatale o infantile, è caratterizzata soprattutto da compromissione dell'immunità cellulo-mediata, per ipoplasia o atrofia del timo con deficit dei linfociti T; ipocalcemia, da atrofia delle ghiandole paratiroidi, causa di convulsioni ipocalcemiche; cardiopatie congenite, prevalentemente conotruncali ed altre anomalie vascolari. È inoltre presente ritardo dello sviluppo e crescita, ritardo psicomotorio di variabile grado. La forma precoce o giovanile ha prognosi peggiore.

La sindrome velocardiofacciale (sindrome di Shprintzen), che si esprime in età successive, è caratterizzata da anomalie craniofacciali caratteristiche (60% sec. Gorlin), palatoschisi ed insufficienza velofaringea, anomalie cardiovascolari, associate a gradi variabili di difficoltà dell'apprendimento, del linguaggio, deficit sensoriali (sordità), anomalie del comportamento e deficit mentale, di solito non grave.

Un terzo fenotipo, denominato dagli Autori giapponesi "Conotruncal anomaly face syndrome" (sindrome di Takao) comprende quei casi dove predomina la patologia cardiovascolare, associata o meno agli aspetti caratteristici della facies.

Le tre diverse espressioni fenotipiche possono essere presenti nello stesso ceppo familiare; esse sono dovute, nella stragrande maggioranza dei casi (90% circa), ad un medesimo meccanismo genetico (microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22, che determina, mediante un ipotizzato meccanismo di interferenza con la migrazione delle cellule della cresta neurale, anomalie di sviluppo della terza e quarta tasca faringea e del quarto arco branchiale, da cui si originano il timo, le paratiroidi, l'arco aortico e la succlavia destra.

Il termine CATCH 22 o fenotipo CATCH, ormai desueto, proposto da Wilson e coll. (1993) è un acronimo collettivo riferito ai fenotipi riferiti, aventi una comune origine genetica (delezione 22q11.2).

ANOMALIE CRANIO-FACCIALI

- Faccia lunga con prominenza mascellare ed ipoplasia della mandibola (microgenismo)
- Orecchi con basso impianto, piccoli, puntuti, angolati posteriormente; ipoacusia.
- Naso bulboso, inciso, narici anteverse; filtro corto.
- Microftalmia, telecanto, fessura palpebrale ridotta ed obliqua, disgenesia del segmento oculare anteriore, embriotoxon posteriore, strabismo, ptosi palpebrale, ambliopia.
- Microstomia, palatoschisi, uvula bifida, schisi submucosa, palato ogivale.

ANOMALIE CARDIACHE E VASCOLARI

Persistenza del tronco arterioso, stenosi aortiche, arco aortico interrotto, doppio arco aortico, anomalie dell'arteria succlavia destra, tetralogia di Fallot.

ALTRI SINTOMI

ANOMALIE VARIE GENITOURINARIE

Gli studi più recenti, corredati da reperti di "neuroimaging", sottolineano l'importanza dei segni e sintomi a carico del sistema nervoso centrale e periferico (idrocefalo, micropoligiria perisilviana). È da segnalare la discreta frequenza di anomalie psichiatriche: schizofrenia (22,6% in alcune casistiche; Basset e coll., 2005), psicosi depressiva maggiore, autismo.

EZIOLOGIA

La microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22 è presente nel 90-95% dei casi. Nella maggioranza dei casi la delezione avviene "de novo". Nel 10-20% dei casi l'anomalia è presente in uno dei due genitori secondo Philip N – (Orphanet); in questo caso la trasmissione avviene secondo la modalità autosomica dominante. Sono stati identificati altri difetti cromosomici responsabili dello stesso fenotipo S. DiGeorge: del 10p13; del 18q21.33; del 4q21.3-q25. Sono inoltre segnalate mutazioni puntiformi del gene TBX. Segnalate da molti analogie fenotipiche tra S.DiGeorge, sindrome fetoalcolica e sindrome da retinoidi nell'uomo. I dati sperimentali condotti nell'animale (topo) sottoposto all'azione dell'alcol e dei retinoidi sembrano portare oggi alla conclusione che differenti eziologie (genetiche, biomolecolari, ambientali (alcol e retinoidi) potrebbero causare un comune disturbo di interferenza sulle pathways biomolecolari finali dismorfogenetiche, tali da produrre analoghi risultati

¹ Per approfondimenti vedi capitolo nella seconda parte specialistica

fenotipici, interferendo ad esempio sull'ipotizzato meccanismo di migrazione delle cellule della cresta neurale nelle strutture derivanti dalla terza e quarta tasca branchiale e quarto arco. Restano ancor oggi da chiarire i precisi rapporti tra genotipo e fenotipo ed i meccanismi biomolecolari che ne sono alla base.

DIAGNOSI

La ricerca della microdelezione 22q11, impossibile con una mappa cariotipica standard, deve essere effettuata con metodo FISH (tecnica di ibridazione "in situ" mediante sonde specifiche per la zona interessata). Ciò verrà fatto per ogni soggetto che presenti, oltre alla facies caratteristica, uno o più dei sintomi maggiori descritti: gravi e ricorrenti infezioni nelle prime epoche di vita, ipocalcemia, cardiopatie congenite, soprattutto di tipo conotruncale, disturbi di apprendimento e del linguaggio, anomalie del comportamento, deficit psichico. La ricerca sarà ancor più motivata se concomita schisi del palato ed insufficienza velo-palatina.

TERAPIA

I maggiori problemi terapeutici sono rappresentati da:

- correzione delle anomalie cardiache e vascolari;
- riparazione della palatoschisi e ripristino della funzione velopalatina;
- riabilitazione ortofonica e logopedica; interventi per l'ipoacusia;
- riabilitazione neuropsicomotoria;
- chirurgia ortognatica sulla mandibola onde ripristinare una più corretta occlusione e funzione.

CASISTICA

Vedi il capitolo nella seconda parte specialistica per l'iconografia e la terapia chirurgica.

SINDROME DI SOTOS
OMIM 117550
Gigantismo cerebrale; megaencefalia
Gene: NSD1 – Locus: 5q35

la diagnosi dalle altre forme che presentano sintomi parzialmente sovrapponibili: soprattutto dovrà essere differenziata la sindrome di Beckwith-Wiedemann, la sindrome di Weaver, l'emiperplasia-emi-pertrofia idiopatica.

TERAPIA

L'assistenza si occuperà soprattutto della riabilitazione psicomotoria e del monitoraggio clinico volto alla diagnosi precoce e trattamento di eventuali evoluzioni neoplastiche (tumore gastrico, teratomi sacrococcigei etc.).

Sindrome descritta per la prima volta da Sotos (1964) in 5 bambini che dimostravano crescita eccessiva per l'età, acromegalia (mani e piedi), ritardo mentale e disturbi comportamentali. Peculiare la facies, caratterizzata da macrocrania con bozze frontali accentuate, mandibola prominente e mento puntuto, palato ogivale. Valori antropometrici alla nascita ai limiti alti della norma; età ossea aumentata.

SEGNI SISTEMICI

Crescita staturo-ponderale aumentata, così come l'età ossea, nelle prime epoche di vita. Con il progredire dell'età tali sintomi si attenuano. La statura finale può infatti non risultare aumentata rispetto ai valori standard.

Gli esami neuroradiologici (RMN) confermano la megaencefalia e la ventricolomegalia. Il ritardo mentale è di entità variabile. Spesso sono riscontrabili disturbi della coordinazione ed epilessia.

ANOMALIE CRANIOFACCIALI

Macrocrania, fronte ampia, faccia lunga, mandibola prominente, mento puntuto, palato ogivale, orecchi grandi.

Cardiopatologia congenita (difetti settali e persistenza dotto arterioso) ipotonia e iperlassità osteoarticolare.

Come le altre "Overgrowth syndromes" (Gorlin) anche la s. di Sotos mostra tendenza a sviluppo di neoplasie (3,9% sec. Gorlin, 2-3% secondo dati più recenti).

EZIOLOGIA

Aploinsufficienza del gene NSD1 dovuta a mutazione a carattere dominante. La maggior parte dei casi si presenta sporadicamente.

DIAGNOSI

I caratteri clinici e i test di laboratorio dovranno differenziare

EMIPERPLASIA ISOLATA (IDIOPATICA)

OMIM 235000

Locus: 11p15

Condizione genetica caratterizzata da crescita asimmetrica di una o più regioni corporee: un organo, un arto, oppure una metà del corpo, ipsi- o eterolaterale. Alcuni AA adottano la terminologia “hemihyperplasia complex” per indicare una metà del corpo (Hoyme e coll. 1988), “hemihyperplasia simple” per indicare un singolo arto, “facial hemihyperplasia” per l’interessamento localizzato alla facies. Tale condizione morbosa condivide con le altre sindromi di ipercrescita (“overgrowth syndromes”) un elevato rischio oncologico soprattutto per il tumore di Wilms.¹

SEGNI E SINTOMI GENERALI

In una parte dei pazienti (20%) deficit mentale di variabile entità, convulsioni e problemi specialistici si combinano variamente fra di loro. Sulla base di numerose casistiche, così come è riferito nella Tab.1 tratta da Gorlin e coll.,² si riportano i principali sintomi riscontrati per organo ed apparato.

Tab.1 - Anomalie associate ad emiperplasia (emipertrofia) (da Gorlin modificata (8)). La tabella è stata elaborata dall'Autore sulla base delle maggiori casistiche della letteratura (da Ringrose e coll.(17); Parker e Skalko (16); Gorlin e Meskin (9); Bell e McTigue(1))

Cute	Nevi, pigmentazione, cutis marmorata, teleangectasis, nevus flammeus, cute ruvida, ichthyosis, irsutismo, ipertricosi, capelli più spessi, aumento della secrezione sebacea e sudorale, aumento della temperatura cutanea (lato affetto).
Arti	Macrodatilia, polidattilia, sindattilia, piedi torti.
Scheletro	Aumento dell'età ossea (lato affetto), scoliosi di compenso, displasia dell'anca
Cavo orale-Denti	Eruzione precoce dei denti, aumento delle dimensioni dei denti e del bordo alveolare, anomalie delle radici dentali, ingrandimento della lingua (lato affetto).
Sistema nervoso centrale	Emimegalencefalia, emiatrofia cerebrale, macrocefalia, cisti del setto pellucido, ritardo mentale, convulsioni.
Sistema cardiovascolare	Cardiopatie congenite
Fegato	Cisti, iperplasia nodulare focale.
Rene	Rene spugna, nefromegalia unilaterale, anomalie delle vie escrettrici, rene policistico.
Genitali	Ipospadi, criptorchidismo, macropenie, testicolo ingrossato (lato affetto), clitoromegalia.
Miscellanea	Strabismo, fistola tracheoesofagea, capezzoli soprannumerari, ernia ombelicale, ernia inguinale, bassa statura.

Tab. 1- Anomalie associate ad emiperplasia (da Gorlin modificata)

¹ “Overgrowth syndromes”: Sotos s., Beckwith-Wiedemann s., Weaver s.: vedi altrove nel testo.

² Gorlin RJ, Cohen MM Jr., Levin LS – Syndromes of the head and neck, Oxford University Press, New York, Oxford, 1990

- Cute – Nevi, pigmentazione, teleangectasie, nevo flammeo, it-tiosi, irsutismo, ipertricosi, aumento della secrezione sebacea, sudorale e della temperatura cutanea (lato affetto)
- Arti – Macrocrania, macrodatilia, polidattilia, sindattilia, piedi torti
- Scheletro – Aumento dell’età ossea (lato affetto), scoliosi (di compenso), displasia dell’anca
- Cavo orale e denti – Macroglossia (lato affetto), aumento del bordo alveolare, aumento delle dimensioni dei denti con eruzione precoce, anomalie radicolari
- SNC – Emiencefalomegalia, macroencefalia, emiatrofia cerebrale, cisti del setto pellucido,
- Sistema cardiovascolare – Cardiopatie congenite
- Fegato – Epatomegalia, iperplasia nodulare focale, cisti
- Rene – Nefromegalia unilaterale, rene a spugna, anomalie delle vie escrettrici, rene policistico
- Genitali – Ipospadi, criptorchidismo, macropenie, macrorchidia (lato affetto), clitoridemegalia
- Varia – Bassa statura, ernie (ombelicale, inguinale), fistola tracheo-esofagea, strabismo

I tumori più frequentemente segnalati nelle varie casistiche, dopo il nefroblastoma, sono l’epatoblastoma, i tumori del surrene, il feocromocitoma, il leiomiomasarcoma.

L’interessamento significativo della facies porrà le problematiche specialistiche di diagnosi differenziale e di trattamento riguardanti le asimmetrie facciali di varia etiologia. Pertanto anche l’emiperplasia facciale dovrà essere tenuta sempre presente nella diagnosi differenziale delle asimmetrie facciali.

EZIOLOGIA

Studi recenti fanno ritenere che l’emiperplasia sia un quadro fenotipico correlato alla sindrome di Beckwith-Wiedemann, dovuta a disfunzione dei geni localizzati nel locus 11p15 causata o da disomia uniparentale (West e coll., 2003) o a difetti di metilazione dei geni LIT1 e H19 (Martin e coll. 2005). Si tratterebbe di modifiche di funzione da fattori epigenetici che provocherebbero un fenotipo distinto dalla sindrome BW (Niemitz e coll., 2005; Shuman e coll., 2006).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Oltreché dalla sindrome di Beckwith-Wiedemann la emiperplasia isolata dovrà essere differenziata dalle altre forme secondarie: NF1, sclerosi tuberosa, malattia di Sturge-Weber, s. di Von Hippel-Lindau, s. di Klippel-Trenaunay-Weber ed altre anomalie cutanee e

vascolari, sindrome di Silver-Russel e sindrome Proteus (lipomatosi encefalo-cranio-cutanea).

TERAPIA

Oltre alle problematiche presentate da ogni singolo caso (deficit mentali, epilessia, problemi ortopedici, odontostomatologici, ortodontici e maxillofacciali) particolare attenzione dovrà essere posta alla possibile evoluzione neoplastica, in primis alla possibile insorgenza del tumore di Wilms, sottoponendo il paziente ad una stretta sorveglianza, soprattutto nelle prime epoche di vita. I controlli saranno semestrali nei primi quattro anni; in seguito meno frequenti fino all'età di sette anni; successivamente i controlli clinici e strumentali potranno essere effettuati con intervalli di tempo maggiori.

*Tab.2 - Diagnosi differenziale delle asimmetrie corporee
(Da Kirks e coll., 1975) (13).*

Emiatrofia
Emidisplasia
ritardo di crescita intrauterino
sindrome di Silver-Russel
mosaicismo cromosomico
anomalie cromosomiche
microsomia emifacciale
paralisi cerebrale
Emipertrofia
emipertrofia congenita idiopatica
emipertrofia sindromica
- sindromi neurocutanee
• neurofibromatosi
• sclerosi tuberosa
• malattia di Sturge-Weber
• malattia di von Hippel-Lindau
- sindrome di Beckwith-Wiedemann
anomalie cutanee e vascolari
- angiodisplasie
• malformazioni arterovenose
• malformazioni venose
• emangiomatosi
- anomalie linfatiche
• linfangioma
• linfedema
- lipomatosi

Tab. 2

**SINDROME DI
BECKWITH-WIEDEMANN
(OMIM 130650)
Sindrome EMG
(Exonfalo, Macroglossia, Gigantismo)
Gene: CDKN1C, NSD1 – Locus: 11p15.5**

Caratteristiche fenotipiche: La s. di BW condivide con le altre sindromi da iperaccrescimento (“Overgrowth syndromes”) l’eccessivo accrescimento corporeo o dei visceri e la predisposizione allo sviluppo di neoplasie.

SEGNI PRENATALI

Polidramnios, megaplacenta, funicolo ombelicale lungo, accrescimento fetale aumentato, soprattutto nell’ultimo periodo di gestazione.

SEGNI POSTNATALI

L’accrescimento si mantiene vivace nei primi anni di vita. In seguito il ritmo accrescitivo si riduce; la statura finale può risultare nei limiti della norma. In molti casi l’età ossea risulta anticipata. Ne risulta gigantismo soprattutto nelle prime epoche di vita. È da segnalare la frequenza di episodi ipoglicemici (30-50%), soprattutto in epoca neonatale, che possono provocare conseguenze neurologiche.

I difetti della parete addominale (onfalocele, ernie ombelicali) costituiscono segni fondamentali della sindrome.

La visceromegalia può interessare fegato, milza, reni, pancreas, surrenali. La macroglossia completa la triade sindromica.

ANOMALIE CRANIO FACCIALI

Microcrania, cresta metopica, nevus flammeus, occipite prominente, radice nasale piatta, ipoplasia maxillare, open bite anteriore e IIIa classe, palato ogivale, palatoschisi evidente o sub mucosa, macroglossia.

A carico dell’orecchio caratteristiche incisive o solchi a carico del lobulo o del bordo posteriore del padiglione auricolare.

PREDISPOSIZIONE ALLO SVILUPPO DEI TUMORI (SOPRATTUTTO DI TIPO EMBRIONALE)

Nefroblastoma (Wilms), epatoblastoma, neuroblastoma, teratoma gastrico, amartoma cardiaco e della vescica, rabdomiosarcoma.

CITOGENETICA ED EREDITÀ

L’argomento è complesso e in via di definizione anche in seguito ai più recenti studi di epigenetica: il meccanismo ereditario appare di tipo autosomico dominante con variabile espressività. Le ultime ricerche hanno dimostrato che l’etiologia può essere costituita da microdelezione 11p15, micro duplicazione 11p15, traslocazione/inversione 11p15, tutti aventi origine parentale. In altri casi è stata dimostrata mutazione del gene CDKN1C, mutazione del gene NSD1, difetto di imprinting di 11p15, disomia uniparentale paterna del cromosoma 11.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In alcuni casi incerti di sindrome di Sotos sono state trovate anomalie in regione 11p15; in una parte di casi di sindrome di Beckwith-Wiedemann anomalie del gene NSD1. Per sottolineare la complessità della eziologia e patogenesi si ricorda che anche la sindrome di Silver Russel è provocata da difetti di metilazione a livello di 11p15, così come accade in alcuni casi della sindrome di Beckwith-Wiedemann.

ACONDROPLASIA (OMIM 100800)

Gene: FGFR 3 – Locus: 4p16.3

**Frequenza: 3,6-6,0 per 100.000 nati vivi
(Waller e coll. 2008)**

SEGNI PRINCIPALI

Statura fortemente ridotta, di tipo micro-rizomelico (interessamento delle parti prossimali degli arti, soprattutto dell'omero); torace stretto, gibbo toraco-lombare, iperlordosi lombare, varismo delle ginocchia ed incurvamento delle tibie, mani con dita tozze a tridente, estensione limitata dei gomiti, iperestensibilità articolare ed ipotonia. È presente ritardo postuomotorio che non si associa di solito a ritardo mentale, eccettoché in caso di idrocefalo o altri sintomi neurologici.

ANOMALIE CRANIO FACCIALI

Macrocrania e encefalomegalia vera, prominente delle bozze frontali, radice del naso appiattita, base cranica ristretta (precocità della saldatura della sutura sfeno-occipitale), ristrettezza del grande forame occipitale e degli altri forami della base cranica dei nervi cranici, stenosi della giunzione cranio-cervicale che determina compressione del midollo cervicale e conseguenti episodi cardiorespiratori e neurologici vari, con morti improvvise ("upper cervical myelopathy"), frequenti problemi odontoiatrici ed ortodontici (disgnazia da ipoplasia medio facciale) e otoiatrici (otiti medie, ipoacusie trasmissive e di tipo misto); l'ipertrofia adenotonsillare e tonsilliti frequenti possono aumentare il rischio di insufficienza cardiorespiratoria.

SEGNI RADIOLOGICI

Oltre ai descritti segni craniofacciali l'esame radiologico dello scheletro dimostra vertebre di forma cubica, piccole, con peduncoli corti e distanza interpeduncolare e canale vertebrale progressivamente ristretto in sede lombare; le vertebre L1 e L2 mostrano anteriormente una conformazione a becco, ali iliache piccole.

ARTI

Omeri piccoli con slargamento metafisario, mani a tridente con falangi prossimali e medie corte, collo femorale corto.

EZIOLOGIA

Eredità autosomica dominante dovuta a mutazione eterozigote del gene FGFR 3, per la maggior parte le mutazioni (circa 80%) sono sporadiche, insorte "de novo"; segnalata da tempo l'influenza dell'età avanzata del padre (Penrose).

DIAGNOSI

La diagnosi è posta su base clinica e radiologica. La diagnosi genetica prenatale, su liquido amniotico o su villi coriali, è giustificata nelle gravidanze di soggetti con casi familiari.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Ipocondroplasia, pseudocondroplasia, sindrome di Ellis Van Creveld, distrofia toracica asfissiante di Jeune, displasia diastrofica e metatropica, displasia spondilometafisaria e spondiloepifisaria

ASSISTENZA E TERAPIA

Misurazioni periodiche della statura e circonferenza cranica alla nascita, esame neurologico periodico, ecografie transfontanellari, TC e RMN, potenziali evocati e polisonnografia per accertare l'eventuale insorgenza di idrocefalo, di segni neurologici e cardiorespiratori. Temibile la "upper cervical myelopathy" (alcuni AA riportano una percentuale del 46% delle complicanze spinali). In taluni casi sarà necessario l'intervento neurochirurgico di decompressione del midollo spinale. Per le problematiche cardiorespiratorie oltre alla adenotonsillectomia sarà talora necessario procedere alla respirazione assistita (CPAP). Utile anche il controllo della obesità, molto frequente in questa condizione morbosa.

DISPLASIA CLEIDOCRANICA
OMIM: 119600 (AD) – 216330 (AR)
Disostosi cleidocranica
Gene: RUNX2; – Locus: 6p21

La DCC è considerata una displasia ossea generalizzata (“Generalized skeletal dysplasia” di Jensen) con importanti manifestazioni in ambito orocraniofacciale, toracico, rachideo, pelvico e alle estremità.

SEGNII SISTEMICI

Bassa statura per ritardo generalizzato di crescita e maturazione scheletrica.

ANOMALIE OROCRANIOFACCIALI

Ritardata chiusura delle suture craniche e fontanelle, numerose ossa wormiane (“cranio a mosaico”); macrocrania, brachicefalia, riduzione della base cranica anteriore e posteriore. Terzo medio della faccia iposviluppato nelle tre dimensioni con retrusione del mascellare superiore; palato ogivale, talora con deficit di ossificazione soprattutto lungo la linea mediana (schisi submucosa), mandibola prominente (III classe); radice nasale appiattita con punta di aspetto bulboso. Segnalate infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori (riniti, sinusiti, otiti), ipoacusia e crisi di apnea ostruttiva nel sonno.

Le alterazioni a carico dei denti sono costanti e rilevanti: disturbi di eruzione (ritardo e inclusione) e permuta, persistenza della prima dentizione e anchilosi dei denti decidui (Hutton e coll., 1981), denti soprannumerari, anomalie di struttura e conformazione, microdontismo, anomalie di posizione e di orientamento con frequenti malocclusioni.

RACHIDE-TORACE-PELVI

Torace stretto soprattutto nella parte superiore per la ipo-aplasia delle clavicole e l'accorciamento delle prime coste, anomalie vertebrali, scoliosi, spina bifida e siringomielia; ali iliache ipoplasiche, coxa vara, schisi della sinfisi pubica.

ESTREMITÀ

Ginocchia valghe, piede piatto. Tipiche le alterazioni radiologiche a carico delle mani: ipoplasia della seconda falange del II e V dito; variabili anomalie di morfologia e lunghezza a carico dei metacarpi e metatarsi.

EZIOLOGIA

La DCC è per lo più a trasmissione autosomica dominante (AD); esistono tuttavia segnalazioni in cui è da ipotizzare un meccanismo di trasmissione autosomico recessivo (AR). Gli studi citogenetici hanno dimostrato delezioni, inversioni, traslocazioni coinvolgenti il braccio corto del cromosoma 6 (6p21). Gli studi di biologia molecolare hanno identificato mutazioni a carico del gene RUNX2 che codifica per il fattore di trascrizione CBFA1 che condiziona la maturazione ed accrescimento delle strutture osteoscheletriche.

Diagnosi differenziale

Ipofosfatasia infantile (OMIM 241500), picnodisostosi (OMIM 265800), displasia mandibulo-acrale o acro-mandibolare (OMIM 248370).

**SINDROME
DI RUBINSTEIN-TAYBI – OMIM 180849
Sindrome da delezione 16p13.3
(sindrome da geni contigui)
Gene: CREBBP; Locus: 16p13.3**

EZIOPATOGENESI

La maggioranza dei casi di SRT (99%) si verifica in modo sporadico in seguito a mutazione spontanea. La citogenetica ha dimostrato microdelezioni nel locus 16p13.3 nel 10% dei casi; sono state anche segnalate traslocazioni reciproche e inversioni del cromosoma 16. Gli studi molecolari hanno confermato la presenza in alcuni casi di microdelezioni ed altre anomalie a carico del gene CREBBP del quale sono state identificate numerose mutazioni.

SEGNI CARDINALI:

Microcefalia e facies caratteristica, deficit di crescita postatale, ritardo mentale e disturbi del comportamento, pollici ed alluci dismorfici (larghi). Si associano talora segni osteoarticolari (iperlascità), cardiopatie congenite di vario tipo, difetti cutanei (formazione di cheloidi).

Segnalato un aumentato rischio di tumori (meningioma, leucemie).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La sindrome di Saethre-Chotzen (OMIM 101400) presenta molti sintomi comuni; in questa sindrome è presente craniosinostosi. La sindrome di Cornelia de Lange (OMIM 122470), data la variabilità delle sue manifestazioni fenotipiche, dovrà essere esclusa ricorrendo alle analisi genetiche e biomolecolari.

ANOMALIE CRANIO FACCIALI

Microcefalia, fronte ampia, prominente, sopracciglia folte ed arcuate, ciglia lunghe, fessure palpebrali oblique, radice nasale larga, naso a becco, di aspetto aquilino, con setto nasale ipersviluppato fin al di sotto del piano delle narici; a carico dell'occhio segnalati strabismo, difetti di rifrazione, glaucoma congenito o giovanile, epicanto, ostruzione delle vie lacrimali, ptosi palpebrale; orecchi dismorfici e a basso impianto; micrognatia maxillare, micro-retrognazia mandibolare, palato stretto ed arcuato, schisi palatina submucosa, macroglossia. Bloch-Zupan e coll. (2007) hanno riportato una dettagliata casistica di 40 pazienti affetti da SRT sottolineando in particolare gli aspetti del distretto orale e dei denti: microstomia, macroglossia, labbro superiore sottile, palato stretto ed arcuato, bordi alveolari larghi, tonsille ipertrofiche, ipoplasia-discolorazione e perdita dello smalto, affollamento dentale e morso incrociato. Una caratteristica singolare della sindrome è rappresentata dalle "talon cusps" cioè dal reperto delle cuspidi vestibolari del cingolo dei quattro incisivi permanenti superiori che appaiono accentuate e molto evidenti in circa il 90% dei casi; gli incisivi mascellari laterali presentano un marcato margine distale (Gardner DG e coll. 1979).

ALTRI SEGNI

Alle mani e ai piedi sindattilie cutanee, slargamento distale delle falangi terminali delle dita, clinodattilia del quinto dito, angolazione dei pollici ed alluci, anomalie del I° metatarso, duplicazione della falange prossimale o distale dell'alluce.

FIBROMATOSI GENGIVALI EREDITARIE (isolate e sindromiche)

L'argomento è trattato in maniera sistematica altrove (parte seconda specialistica). Riportiamo qui, in formato SCHEDA, alcuni casi di fibromatosi gengivale, sia di tipo isolato, sia sindromico (ceppo familiare con tre maschi affetti in tre generazioni).

CASISTICA

CASO N° 1

(Foto 1a, 1b, 1c) – (Osservazione Pescarmona G.C.) - Maschio di 36 anni presentatosi all'osservazione specialistica per una forma di fibromatosi gengivale ad esordio in età infantile e progredita in età giovanile-adulta; le anomalie funzionali e la scarsa igiene hanno reso necessari ripetuti interventi di gengivectomia e cure conservative e protesiche per le numerose carie. L'anamnesi accurata ha escluso analogia patologia a carico di altri membri del nucleo familiare, la presenza di altre manifestazioni e sintomi di carattere sistemico e delle più comuni cause di FG secondarie: malattie da accumulo lisosomiale, leucosi, neoplasie, cause ormonali, assunzione di farmaci (difenilidantoina, nifedipina, ciclosporina A).

CASISTICA FAMILIARE:

Ceppo familiare costituito da tre membri maschili affetti da analogia patologia, anche se espressa con diversa intensità nel nonno paterno, padre e nel proposita)

(Osservazione Meozzi A, Longhetto A, Lanteri C, Gandolfini M)¹.

CASO N° 2

Proposito, maschio di 12 a. Padre e nonno paterno affetti da analogia patologia. Assenza in anamnesi di cause determinanti secondariamente fibromatosi gengivale. Normale sviluppo somatico e neuropsichico, con discreto rendimento scolastico. Fin dalle prime epoche di vita notata iperlassità ligamentosa, osteoarticolare (articolazione metacarpo-falangea e delle grosse articolazioni); ernia

inguinale bilaterale, operata a sei anni. Dal sesto anno di vita segnalato progressivo incremento del volume delle gengive ed anomalie della eruzione dentaria. Tali motivi hanno determinato l'intervento specialistico.

CASO N° 3

Padre del proposita, quartogenito di cinque germani. Nel ceppo familiare solo il nonno paterno del proposita risulta essere affetto da analogia patologia. Anche nel padre segnalata iperlassità legamentosa ed osteoarticolare fin dall'età giovanile; ernia inguinale bilaterale operata in età scolare. Il soggetto presenta notevole sviluppo dei capelli e dei peli e pigmentazione bruna. Il notevole incremento del volume gengivale, di consistenza dura, fibrosa, iniziato in età scolare, in assenza di fenomeni infiammatori locali o di cause sistemiche o farmacologiche, ha interferito progressivamente con le normali funzioni di masticazione, deglutizione e del linguaggio e difficoltà ad effettuare le normali manovre di igiene dentale. Per tali motivi il P. ha subito ripetuti interventi di gengivectomia per le rapide recidive del fenomeno morboso. Per una sindrome algico-disfunzionale in sede cranio-cervico-facciale il P. ha subito avulsione di 3.8 e 4.8. Ultimamente è comparsa una tumefazione dura, indolente, non dolorabile in corrispondenza della superficie mucosa della guancia sin. al livello del primo molare. Per tali motivi si è presentato, assieme al figlio, a consultazione specialistica.

¹ Meozzi A, Longhetto A, Lanteri C, Gandolfini M – Difetti congeniti e sindromi dismorfiche di interesse odontostomatologico: la fibromatosi gengivale ereditaria e sindromi correlate. Rivista Italiana di Odontoiatria Infantile, 1994,3:59-70.

SINDROME DI AXENFELD-RIEGER¹
Tipo 1 (OMIM 180500) – Gene: PITX2
Locus: 4q25-q26
Tipo 2 (OMIM 601499) – Gene: delez.
Locus: 13q14
Tipo 3 (OMIM 602482) – Gene: FOXC1
Locus: 6p25

Spettro di condizioni morbose caratterizzate soprattutto da anomalie oculari, peculiari anomalie craniofacciali associate o meno ad altre anomalie a carattere sistemico.

ANOMALIE OROCRANIOFACCIALI

Iperptelorismo, telecanto, radice nasale piatta, ipoplasia medio-facciale ipoplasia maxillare, prognatismo relativo della mandibola, labbro inferiore protruso, filtro corto.

OCCHIO:

Disgenesia del segmento anteriore (iridogoniodisgenesia) causa di anomalie varie: aniridia, ipoplasia e sinechie anteriori dell'iride, linea di Schwalbe prominente e dislocata anteriormente, corectopia, policoria.

ORECCHIO:

Segnalata ipoacusia in una parte dei casi.

DENTI:

Ipodontia, oligodontia, anodontia, microdontia, denti conici, ipoplasia dello smalto, denti inclusi.

ANOMALIE OSTEOSCHELETRICHE:

Aracnodattilia, polidattilia, camptodattilia, ipoplasie dei metacarpi e delle falangi, alluce valgo, cifoscoliosi, sindromi marfanoidi.

VARIE:

Anomalie della cute periombelicale e dell'ombelico (ernie), stenosi anali, ipospadia, cardiopatie congenite, miopatie.

EZIOLOGIA

Eterogeneità genetica: mutazioni intrageniche, microdelezioni, duplicazioni, riarrangiamenti cromosomici. I geni identificati sono il PITX2 e il FOXC1 correlati con i vari aspetti fenotipici della sindro-

me. In una notevole percentuale casi tuttavia la causa resta non identificata. L'eredità è di tipo autosomico dominante con elevata penetranza.

DIAGNOSI-DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Devono essere esclusi l'ipoplasia congenita dell'iride, l'anomalia di Peter, il glaucoma congenito primitivo.

TERAPIA

Occorre ricordare l'elevata frequenza di glaucoma e la progressiva insorgenza di disturbi visivi che possono condurre a cecità. Saranno pertanto da assumere precocemente le iniziative mediche e chirurgiche specialistiche per prevenire i danni sulla funzione visiva causati dalla eccessiva pressione intraoculare. Per gli altri sintomi sistemici, craniofacciali e odontostomatologici saranno da adottare i provvedimenti specialistici del caso (vedi Seconda parte Specialistica).

¹ Tumer Z, Bach-Holm D – Europ. J. Hum. Genet. (2009), 17, 1527-1539 in assoc. with Orphanet.

SINDROME CARDIOFACCIALE DI CAYLER OMIM 125520

**“Asymmetric crying facies”;
ipo-aplasia unilaterale del muscolo
depressore dell’angolo della bocca;
“paresi facciale unilaterale parziale”
Gene: EYA1 – Locus: 22q11**

Prime descrizioni di Cayler (1967; 1969) in cinque b.ni affetti da paresi facciale unilaterale parziale, associata a cardiopatia congenita. Silengo e coll. (1986) hanno descritto casi associati a malformazioni encefaliche con o senza ritardo mentale. Successivamente altri AA. hanno descritto altre anomalie e malformazioni frequentemente associate: della testa e del collo (48%), del cuore (44%), scheletro (22%), tratto genitourinario (24%), SNC (10%), gastrointestinali (6%), altre (8%). Frequente il ritardo di crescita (10%) e psicomotorio (6%). Alcuni studi citogenetici successivi fanno ritenere che la s. di Cayler e la s. di DiGeorge/Velocardiofacciale siano manifestazioni fenotipiche di patologia della regione cromosomica 22q11 (microdelezioni e mutazioni geniche) (Shashi e coll., 2003).

ANOMALIE ASSOCIATE:

CARDIOVASCOLARI

VSD, PDA, Tetralogia di Fallot, arco aortico a destra, doppio arco aortico, stenosi polmonare, coartazione dell’aorta, ASD, AV comune, atresia della tricuspide, ventricolo unico, ventricolo Ds ipoplasico, arterie polmonari ipoplasiche, valvola aortica bicuspidale.

SCHELETRICHE

Emivertebre, fusioni vertebrali, anomalie dello sterno e costali, radio e 1° dito ipoplasici o assenti.

GENITOURINARIE

Agenesia – ipoplasia renale, rene ectopico, rene policistico, scroto bifido, criptorchidismo, ipospadia.

ORALI

L/PS, o PS isolata (10%).

ALTRE

Fistola TE, atresia esofagea, anomalie polmonari, atresia e stenosi anale.

EZIOPATOGENESI

Il riscontro in alcuni casi di microdelezione in regione 22q11.2 e la sindrome DiGeorge-velocardiofacciale fa ipotizzare una patologia di geni localizzati nella regione cromosomica citata.

TERAPIA

Il deficit del muscolo depressore dell’angolo della bocca (o del relativo ramo del nervo facciale), presente fin dalla nascita, non ha caratteri di gravità né dimostra di essere progressivo con l’età. Non esiste pertanto alcuna terapia. Tale rilievo non deve tuttavia essere trascurato dallo specialista in quanto può rappresentare un marker prezioso per indicare la opportunità di indagini volte ad accertare l’eventuale presenza di anomalie e malformazioni associate e, in alcuni casi, a richiedere consulenze per effettuare più approfonditi accertamenti per meglio precisare la diagnosi.

SINDROME DI WILLIAMS-BEUREN (OMIM 194050)

Sindrome descritta per la prima volta, indipendentemente, da Williams (1961) e da Beuren (1962) che ne sottolineavano le anomalie cardiovascolari presenti in una notevole percentuale dei casi. L'incidenza è valutata in letteratura 1:5-10.000 o 1:20.000 nella sua forma fenotipicamente completa.

Gli aspetti fenotipici più importanti sono costituiti, nelle prime epoche di vita, da difficoltà di crescita staturo-ponderale, ritardo postuomotorio e psicomotorio, con variabile compromissione del QI, di entità tale da rendere i soggetti in età adulta non autosufficienti in una elevata percentuale di casi. È descritto uno specifico profilo cognitivo e comportamentale caratterizzato da buona socializzazione ma, in taluni casi, anche da importanti sintomi psichiatrici (depressione, forme fobiche-ossessive). La compromissione cardiovascolare, come già detto, si verifica in una notevole percentuale dei casi (40% circa): stenosi aortica, di solito di tipo sopravvalvolare, atresia e stenosi della polmonare e dei vasi polmonari, delle arterie renali con associata ipertensione arteriosa, cuore destro ipoplastico, difetto del setto interatriale e interventricolare, dotto di Botallo pervio.

Nelle prime epoche di vita descritta ipercalcemia complicata talora da nefrocalcinosi e litiasi renale; tale sintomo tende a normalizzarsi nelle successive epoche di vita.

Le anomalie e i dismorfismi craniofacciali e orodentali sono molto caratteristici, tali da consentire spesso una diagnosi a prima vista: facies a elfo con guance paffute, rotondeggianti, soprattutto nelle prime epoche di vita; in seguito con il progredire dell'età la facies cambia caratteristiche, il volto si fa scavato, lungo, con tratti fisionomici più grossolani ("coarse facies"), collo lungo e nei maschi osso ioide prominente. La radice nasale è appiattita con punta arrotondata, bulbosa, narici anteverse, edema palpebrale, epicanto, iride stellata, strabismo, difetti di rifrazione.

Nel distretto orale descritte microdontia e diastemi interdentali, ipodontia ed oligodontia dei permanenti in notevole percentuale dei casi (40% circa), ipoplasia dello smalto e notevole incidenza di carie, anomalie di eruzione e posizione dei denti; mucosa orale ispessita e plicata con frenuli labiali accessori e prominenti; dal punto di vista scheletrico segnalato microgenismo, retrognazia e morso aperto anteriore.

EZIOLOGIA E DIAGNOSI

L'eziologia è dovuta, nella grande maggioranza dei casi, ad una delezione a carico di una copia del cromosoma 7 in zona q11.23.

L'analisi cromosomica standard è di solito negativa. Sulla base del sospetto clinico occorrerà perciò applicare la metodica FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) per individuare la microdelezione che consentirà la diagnosi nel 95% dei casi. La sindrome di Williams è un classico esempio di sindrome dei geni contigui: a seconda della estensione della delezione si ha una perdita di più geni (fino a 27) con un corrispondente quadro fenotipico più espresso. Per le forme parziali occorrerà ricorrere per la diagnosi a metodiche biomolecolari per determinare i geni perduti o mutati. La sindrome ha per lo più carattere sporadico, ma in alcuni casi la stessa anomalia genetica è stata riscontrata nei genitori.

TRATTAMENTO

Il percorso assistenziale e terapeutico deve essere gestito da un team multidisciplinare che coinvolge soprattutto il neonatologo e pediatra, i neuropsichiatri, psicologi e specialisti del linguaggio oltre agli altri specialisti a seconda dei casi (cardiologi, cardiocirurghi, endocrinologi etc.). La American Academy of Pediatrics (Committee on Genetics) ha formulato nel 2001 le Linee Guida per una razionale assistenza e cura.¹

¹ American Academy of Pediatrics (Committee on Genetics). Healthcare supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001;107:1192-204.

SINDROME DI GARDNER**OMIM 175100**

**Poliposi adenomatosa del colon,
poliposi familiare del colon,
poliposi adenomatosa multipla del colon
Gene: APC – Locus: 5q22.2**

Sindrome descritta per la prima volta da Gardner EJ e da Richards RC nel 1953, caratterizzata da lesioni amartomatose a varia localizzazione, interessanti soprattutto il colon retto, la cute e le ossa, con tendenza alla evoluzione neoplastica.

APPARATO GASTROENTERICO

La poliposi adenomatosa multipla pur interessando elettivamente il colon e il retto, può tuttavia estendersi allo stomaco e al tenue. L'esordio clinico avviene di solito dopo i dieci anni, progredendo fino ai venti anni; la evoluzione maligna aumenta di frequenza con l'età: dopo i trenta anni la evoluzione maligna si verifica in circa il 50% dei casi; tale evoluzione in età avanzata può verificarsi nel 100% dei casi.

CUTE

Sviluppo di cisti sebacee ed epidermoidi multiple a varia localizzazione (cuoio capelluto, faccia, braccia, gambe); fibromi, fibrosarcomi, iperplasia fibrosa della cute e tumori desmoidi.

ANOMALIE CRANIOFACCIALI

Osteomi multipli della faccia e del cranio, in particolare a carico delle arcate mascellari. Tali lesioni possono provocare deformazioni esostosiche o masse endostotiche condensanti. Possono essere interessate anche le ossa di altri distretti: radio, ulna e ossa metacarpali.

OCCHIO

ipertrofia pigmentata in chiazze a carico dell'epitelio retinico; tali lesioni, a carattere bilaterale, sono molto frequenti: esse debbono essere accuratamente ricercate nei casi sospetti.

DENTI

frequenti inclusioni dentali, riassorbimenti radicolari, ritardi di eruzione, anchilosi, ipercementosi, denti soprannumerari; le lesioni più caratteristiche sono rappresentate da cisti dentigere e odontomi complessi.

TUMORI

Abbiamo già segnalato la spiccata tendenza allo sviluppo di neoplasie: carcinoma coloretale, epatico, epatoblastoma, carcinoma dell'ampolla di Water, del pancreas, della tiroide, del surrene; segnalati anche neurofibromi, osteosarcomi e il carcinoma basocellulare della cute. Anche i tumori desmoidi, addominali ed extra addominali, sono molto frequenti; molto frequente la fibromatosi mesenterica e retroperitoneale, soprattutto dopo interventi chirurgici.

EZIOLOGIA

Eredità a carattere autosomico dominante con elevata penetranza; la sindrome è causata da mutazione eterozigote del gene APC, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 5 (5q 22.2).

DIAGNOSI-DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- La sindrome di Turcot (poliposi intestinale multipla, tumori del SNC, lesioni cutanee simili alla NF1, a trasmissione ereditaria autosomica recessiva).L'autonomia di tale sindrome non è riconosciuta come entità nosologica distinta da tutti gli autori.
- La poliposi giovanile del colon costituita da lesioni amartomatose che non hanno caratteristiche precancerose, deve essere distinta dalla poliposi familiare del colon. Tale sindrome è determinata da mutazioni del gene SMAD4/DPC4; il locus è situato nel braccio lungo del cromosoma 10 (10q22.3). In altri casi il locus del gene mutato è stato localizzato nel braccio lungo del cromosoma 18 (18q21.1). L'eredità è di tipo autosomico dominante. Anche in questa sindrome tuttavia è segnalata tendenza a sviluppare tumori.
- Sindrome di Peutz-Jeghers: in tale condizione morbosa ad eredità autosomica dominante, la poliposi amartomatosa gastrointestinale multipla si associa a caratteristiche lesioni pigmentate in chiazze della cute, soprattutto al volto, labbra e mucose.
- Sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba (sindrome di Cronckite-Canada infantile): in questa sindrome, ad eredità autosomica dominante, la poliposi intestinale si associa a lesioni pigmentarie in chiazze dei genitali, macrocrania, alopecia, dita con estre-

mità a bacchetta di tamburo, distrofia delle unghie, enteropatia proteinodisperdente con malassorbimento.

TERAPIA

le caratteristiche della storia naturale impongono la diagnosi precoce, prenatale nei casi di familiarità, mediante ricorso alle tecniche di biologia molecolare, ed un attento monitoraggio clinico fin dalle prime epoche di vita. Il timing della proposta di colectomia a scopo preventivo sarà scelto caso per caso, a seconda delle caratteristiche cliniche individuali documentate dagli accertamenti clinici e strumentali (Rx del colon a doppio contrasto, esame endoscopico).

SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS

OMIM 175200

Gene: STK11 – Locus: 19p13.3

Sindrome caratterizzata da poliposi amartomatosa intestinale diffusa e pigmentazioni melaniche cutaneo-mucose in chiazze, a prevalente localizzazione periorifiziale, ed elevato tasso di evoluzione tumorale maligna, descritta da Peutz nel 1921 e da Jeghers e coll. nel 1949.

SISTEMA GASTROINTESTINALE

Poliposi amartomatosa multipla dell'intestino con elevati tassi di coinvolgimento del tenue, digiuno e ileo, del colon retto, stomaco e duodeno, con frequenze decrescenti, come osservato da Bartolomew e Dalin nel 1958. Polipi e papillomi possono persino interessare l'esofago, il naso e il cavo orale. Le caratteristiche istologiche dei polipi sono abitualmente, almeno all'inizio, di tipo amartomatoso benigno. Alcuni mostrano tuttavia aspetti adenomatosi: tali forme mostrano una maggior tendenza alla evoluzione maligna.

Le più frequenti complicanze sono costituite da invaginazioni, ileo ostruttivo, peritoniti, emorragie (ematemesi, melena, enterorragie), prolasso rettale.

CUTE E MUCOSE- MANIFESTAZIONI ORALI

Caratteristiche pigmentazioni cutanee e mucose in chiazze, a localizzazione pluriorifiziale (periorale, perioculare, perianale e perigenitale); possono essere interessate le dita delle mani e dei piedi. Tali pigmentazioni, di colore grigio bluastrò, di forma rotondeggiante o ovalare, talora confluenti, compaiono precocemente in età infantile, e tendono ad attenuarsi con il progredire dell'età. La pigmentazione delle mucose è una caratteristica peculiare della sindrome: è interessato soprattutto il labbro inferiore e la superficie mucosa delle guance; più di rado sono interessate le gengive e il palato. Altre mucose possono essere interessate: nasale, congiuntivale e anale.

TUMORI

Giardiello e coll.(1987), in uno studio con follow-up a lungo termine di una coorte numerosa, ha potuto accertare elevati tassi di tumori, sia ad insorgenza intestinale che extraintestinale (48%), contrariamente a studi precedenti che quantificavano l'evoluzione tumorale maligna intorno al 10-20%. L'evoluzione maligna dei polipi intestinali si verificherebbe a carico delle forme caratterizzate da aspetti adenomatosi. Gli altri tumori più frequentemente riscontrati sono il carcinoma del pancreas, mammella, polmone, ovaio, cervice, testicoli (tumore delle cellule di Sertoli), e il mieloma multiplo. Il tumore ovarico può rendersi clinicamente evidente con segni di pubertà precoce isosessuale, quello testicolare con segni di femminizzazione (ginecomastia).

EZIOLOGIA

Mutazioni del gene STK11 situato nel braccio corto del cromosoma 19 (19p13.3) sono state riscontrate nel 70% dei casi. Un secondo gene, causa della sindrome, non è ancora identificato.

DIAGNOSI

Alcune etnie con colorazione bruna della cute presentano pigmentazioni delle mucose come caratteristica normale; anche una esigua percentuale di soggetti caucasici può presentare tali caratteristiche. Nel morbo di Addison pigmentazione bruna della cute può associarsi a pigmentazione, soprattutto intorno ai solchi cutanei ed alle cicatrici.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Sindrome di Leopard (lentiginosi diffusa)
- Sindrome di Carney
- Sindrome di McCune-Albright
- Sindrome di Gardner

SINDROME DI NOONAN (NS1) OMIM 163950

**Sindrome di Turner maschile;
Sindrome pseudo Turner nella femmina;
Fenotipo Turner con cariotipo normale
Gene: PTPN11 – Locus: 12q24.13**

Bassa statura, collo corto, pterigio del collo, torace a corazza con aumentata distanza fra i capezzoli (teletelia), ritardo del linguaggio.

ANOMALIE CRANIO FACCIALI

Facies tipica, di aspetto triangolare (adulto), epicanto, ipertelorismo, ptosi palpebrale, fessure palpebrali oblique (in basso e all'esterno), orecchi con basso impianto ruotati posteriormente, elice pronunciato, sordità; occhio: difetti corneali, cataratta, strabismo e difetti di rifrazione, nistagmo e difetti vari del fundus oculi.

CARDIOPATIE CONGENITE

Stenosi polmonare e cardiomiopatia; con minor frequenza PDA, coartazione aortica, pervietà del forame ovale.

Disturbi linfoproliferativi e diatesi emorragica provocata da difetti vari dei fattori della coagulazione (fattore VIII, XI, XII).

Ritardo psicomotorio ed intellettuale di moderata entità.

APPARATO SCHELETRICO

Descritte lesioni multiple a cellule giganti che possono interessare le ossa, anche mascellari, ed i tessuti molli.

SEGNI PRENATALI

Polidramnios, edemi, versamenti pleurici, aumento del fluido nucale con cariotipo normale. La diagnosi prenatale è teoricamente possibile con villocentesi (casi familiari).

EZIOLOGIA

Mutazione del gene PTPN11, situato nel braccio lungo del cromosoma 12 (12q24.1) che provoca un aumento di funzione della proteina tirosinfosfatasi SHP-2. Recentemente sono state descritte altre mutazioni in altri geni (KRAS, SOS1, RAF1) che codificano per alcune proteine della cascata RAS MAPK che hanno un ruolo fondamentale nella trasduzione alla cellula del segnale necessario per rispondere agli stimoli esterni (fattori di crescita, citochine, ormoni).¹

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

S. di Turner, s. cardiofaciocutanea, s. di Costello, neurofibromatosi (NF1), s. di Leopard, s. di Watson.

TRATTAMENTO

I problemi di alimentazione e crescita si pongono soprattutto in epoca neonatale. In seguito si evidenziano i problemi cardiologici e cardiocirurgici, neuropsichiatrici e di tipo riabilitativo. È raccomandata una accurata sorveglianza specialistica, soprattutto oculistica e ORL. La sorveglianza sarà estesa anche al settore ematologico, soprattutto nel caso di interventi chirurgici programmati.

Da segnalare tuttavia che una grande percentuale di Pazienti perviene all'età adulta senza importanti disabilità e senza necessità di cure particolari.

Dal punto di vista specialistico odontostomatologico ricordiamo la possibile occorrenza di lesioni "a cellule giganti" dei mascellari.

¹ Vedi Van der Burgt – Noonan syndrome, Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:4

SINDROME DI GORLIN OMIM 109400

Sindrome di Gorlin e Goltz; Sindrome del carcinoma nevoide a cellule basali. Gene: PTCH2 – Locus: 9q22.32

Sindrome descritta per la prima volta e indipendentemente da Jarisch W. (1894) e da Withe J.C. (1894), caratterizzata da carcinomi nevoidi a cellule basali, cheratocisti odontogene, anomalie scheletriche e del SNC. Gorlin e collaboratori hanno fornito un notevole contributo alla miglior conoscenza della sindrome mediante lo studio di casi personali e revisioni sistematiche di casistiche della letteratura.

ANOMALIE CUTANEE

A carico della cute si riscontrano vari tipi di anomalie :

- lesioni nevomatoze, di aspetto perlaceo o di colore marrone chiaro, compaiono soprattutto dopo la pubertà, anche se in percentuale significativa possono comparire in epoche precedenti; possono interessare ogni distretto cutaneo, preferendo tuttavia alcune localizzazioni: la faccia (intorno alle orbite, le palpebre, il naso, le zone malari, il labbro superiore), il collo e la parte superiore del tronco.
- le cheratocisti cutane variano di dimensione, da molto piccole a carattere miliarico, frequenti alla faccia, fino a diametri di 1-2 cm, localizzate soprattutto alle estremità. Un altro tipo di lesioni cutanee è rappresentato da fossette palmo-plantari dovute ad un particolare processo di discheratosi ("paracheratosi di Mantoux") che produce depressioni puntiformi ben circoscritte, rossastre, per il difetto di cheratina. Possono coesistere altre anomalie cutanee meno caratteristiche (cisti epiteliali, teleangectasie, etc.) e calcificazioni multiple sottocutanee.
- lesioni carcinomatose multiple, che interessano anche le zone cutanee non esposte alla luce, hanno insorgenza precoce con aspetto melanico; tali lesioni sono di solito quiescenti, solo alcune manifestano comportamento aggressivo.

SNC

Idrocefalo congenito comunicante, cisti dei plessi coroidei del terzo ventricolo e ventricoli laterali, noduli gliali, agenesia del corpo calloso, calcificazioni endocraniche (della grande falce, del tentorio, plessi coroidei, dura madre), macrocrania e deficit mentale di vario grado.

APPARATO SCHELETRICO

Anomalie costali (parte anteriore slargata e bifida), cifoscoliosi, anomalie della clavicola (aplasia mediale), brevità del IV osso metacarpale, poli-sindattilia, piede piatto.

Caratteristiche lesioni osteolitiche pseudocistiche si osservano soprattutto a carico del cranio, delle ossa delle mani e dei piedi, della pelvi e ossa lunghe; tuttavia l'aspetto peculiare e caratteristico della sindrome è rappresentato dalle cheratocisti odontogeniche dei mascellari.

ANOMALIE OROCRANIOFACCIALI

Macrocrania, bozze frontali e parietali prominenti, facies caratteristica con cigli sopraorbitari pronunciati, "synophris", radice del naso larga, ipertelorismo, mandibola grande, protrusione del labbro inferiore. Può essere presente labio-palatoschisi.

OCCHIO

Possono essere presenti varie anomalie: strabismo, nistagmo, opacità corneali, cataratta, colobomi dell'iride, della coroide e nervo ottico, retinite pigmentosa, anomalie e distacchi della retina, glaucoma e cecità congenita.

Le cheratocisti odontogeniche esordiscono abitualmente nella prima decade di vita con frequenza massima nella seconda e terza. La grandezza varia da dimensioni microscopiche fino a dimensioni di 1-9 cm. Lo sviluppo progressivo è causa dei sintomi clinici: deformità (esostosi) o focolai di condensazione calcifica endossei, fratture patologiche. Le ossa mascellari rappresentano una localizzazione elettiva. In tale sede le conseguenze del progressivo sviluppo delle cisti possono causare dolore, svuotamento intraorale, invasioni endosinusal, vacillamento e distopia dei denti, anomalie di eruzione. Le cheratocisti rappresentano il 3-11% di tutte le cisti odontogene. L'insorgenza precoce deve farne ipotizzare la presenza in un contesto clinico sindromico (s. di Gorlin). La localizzazione mandibolare è più frequente rispetto alla maxillare. L'aspetto radiografico delle cisti (OPT, TAC) può essere uniloculare (mascella) o concamerato (mandibola), con scarsa o assente sclerosi corticale. Alla esplorazione diagnostica con ago non si aspira materiale a causa della densità del contenuto che, all'intervento chirurgico, appare di consistenza semisolida, cremosa, similcaseosa, di colorito giallastro, maleodorante come formaggio irrancidito. Le cisti sono delimitate da una membrana tenacemente adesa all'osso, nel cui contesto sono spesso rilevabili microcisti (cisti figlie) delimitate da epitelio cheratinizzato assieme a residui di epitelio odontogeno con caratteri simili alla lamina dentale. Le cheratocisti, a differenza di quelle semplici dei mascellari da cui è facile distinguerle per gli aspetti clinici e con l'esame istologico, sono caratterizzate da frequente recidiva dopo trattamento chirurgico.

TUMORI

La sindrome di Gorlin è caratterizzata da un aumentato rischio oncologico. La letteratura, ampiamente studiata da Gorlin e coll. in varie pubblicazioni, documenta lo sviluppo, oltreché dei carcinomi nevoidi a cellule basali, di tumori endocranici (medulloblastoma, meningioma, craniofaringioma), tumori ovarici, carcinomi delle cheratocisti odontogeniche, ameloblastoma. Sono anche descritti fibromi, fibrosarcomi, leiomiomi, rhabdomiosarcomi.

EZIOLOGIA

La sindrome sembra dovuta alla azione delle radiazioni attiniche e dei raggi X in soggetti con gene premutato. Il gene (PTCH2) è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9 (Locus 9q22.32). Una notevole percentuale dei casi sarebbe costituita da nuove mutazioni (40% sec. Gorlin); segnalata, come in altre sindromi genetiche, la età elevata del padre. La trasmissione ereditaria è di tipo autosomico dominante con penetranza completa.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Sindrome di Bazek (XL), caratterizzata da carcinomi delle cellule basali con atrofia del derma e dei follicoli, associati a segni di displasia ectodermica (ipotricosi, ipo-anidrosi)¹
- Sindrome di Rombo (AD), simile alla precedente ma senza ipo-anidrosi
- Cisti dentigere comuni dei mascellari
- Pseudoipoparatiroidismo (calcificazioni endocraniche e cutanee associate a brevità del IV metacarpale).

¹ Vedi il capitolo sulle displasie ectodermiche nella Parte seconda specialistica.

NEUROFIBROMATOSI

- **Neurofibromatosi tipo 1 (NF1),
S. di von Recklinghausen OMIM 162200
Locus: 17q11.2**
- **Neurofibromatosi tipo 2 (NF2),
neurofibromatosi centrale OMIM 101000
Locus 22q12¹**

NF1

Forma classica presente in circa il 90% dei casi (Gorlin), molto frequente (circa 1:3000 nascite).

Segni cardinali: 1)- chiazze café-au-lait (sei o più); 2)- neurofibromi cutanei; 3)- noduli di Lisch; 4)- lentiggini ascellari (e inguinali).

La neurofibromatosi NF1 è caratterizzata da un elevato rischio di sviluppo di tumori. I neurofibromi sono di varia morfologia e dimensioni. In taluni casi sono decine o centinaia e possono interessare vari organi ed apparati, oltreché la cute e il tessuto sottocutaneo. Soprattutto i neurofibromi di aspetto plessiforme mostrano tendenza alla evoluzione maligna. La sintomatologia delle forme tumorali, benigne e maligne, dipende dalle dimensioni e dalla sede del tumore. Importanti le localizzazioni al SNC e SN periferico (tumori benigni e maligni delle cellule di Schwann, con eventuali complicanze funzionali (dolore, deficit motori). Astrocitomi, ependimomi, meningiomi, neurofibrosarcomi). Rhabdomyosarcoma, feocromocitoma sono i tumori più frequentemente segnalati extra SN.

Il coinvolgimento vascolare è dovuto a lesioni intimali e delle cellule muscolari lisce dei vasi: ne derivano lesioni stenotiche e/o aneurismatiche in varie sedi con complicanze varie (aneurisma dell'aorta, ipertensione arteriosa reno-vascolare).

APPARATO OSTEOSCHELETRICO

Bassa statura, cifoscoliosi, deformazione caratteristica delle ali dello sfenoide, incurvamenti delle ossa lunghe, pseudoartrosi e pseudofratture multiple dovute a displasia fibrosa delle ossa con ipofosfatemia da perdita di fosfati.

¹ NF2: Sindrome geneticamente distinta dalla precedente dovuta alla mutazione del gene che codifica per la merlina. I sintomi cardinali sono rappresentati da neurinoma bilaterale dell'acustico, schwannomi delle radici posteriori del midollo spinale e meningioma. A carico dell'occhio descritte opacità corneali, cataratta nucleare o corticale posteriore e amatommi retinici.

DISTRETTO ORALE E DENTI

Alcuni Autori (D'Ambrosio e coll. 1988) riferiscono la presenza di lesioni craniomascellari e intraorali in più della metà dei casi, almeno in età adulta. Le manifestazioni neurofibromatose possono essere multiple e interessare le varie ossa facciali, causando asimmetrie e deformità varie.

A carico della mucosa orale neurofibromi possono ritrovarsi in varie sedi: la lingua è spesso interessata, sì da provocare macroglossia o asimmetrie di vario grado. In sede orale sono descritte alveoliti fibrose e inclusioni e distopie dentali.

OCCHIO

I noduli di Lisch (amartomi melanocitici dell'iride) sono patognomonici della NF1, infatti non si riscontrano nella forma centrale (NF2).

EZIOLOGIA

Mutazione del gene che codifica per la neurofibromina. Circa la metà dei casi è dovuta a nuove mutazioni. La modalità di trasmissione è di tipo autosomico dominante.

DISPLASIA ECTODERMICA IPO-ANIDROTICA¹ Sindrome di Christ-Siemens-Turaine-Weech

Displasia ectodermica ipo-anidrotica X-L OMIM 305100

Gene: ED1 – Locus: Xq13.1

Displasia ectodermica ipo-anidrotica AD OMIM 129490

Gene: EDAR – Locus: 2q2.3

Displasia ectodermica ipo-anidrotica AR OMIM 224900

Gene: EDARADD – Locus: 1q42.2-q43

Sindrome caratterizzata da ipo-anidrosi, ipotricosi e ipo-oligodontia. Il fenotipo è maggiormente espresso nei maschi emizigoti. Le femmine portatrici presentano abitualmente un quadro clinico più sfumato (lyonizzazione della X?); per le femmine che presentano un quadro clinico completo è da ipotizzare una trasmissione AR o un fenomeno estremo di lyonizzazione della X.

SINTOMI CUTANEO-MUCOSI E DEGLI ANNESSI

L'ipoidrosi è determinata da scarso sviluppo delle ghiandole sudoripare: ciò determina cute liscia, sottile, secca, anche per ridotto sviluppo delle ghiandole sebacee; intolleranza al caldo, ipertermia da sforzi fisici ed episodi ipertermici criptogenetici, soprattutto nelle prime epoche di vita. I capelli sono radi, sottili, corti e fragili, di colore biondo chiaro. Anche le ciglia e sopracciglia sono poco sviluppate o assenti. Assente la lanugo, frequente l'eczema, soprattutto nelle prime epoche di vita. Le unghie presentano perlopiù caratteri normali. I peli pubici e ascellari sono radi o assenti mentre la barba e i baffi hanno caratteri normali. Le ghiandole mucipare delle mucose delle vie respiratorie sono assenti o ridotte di numero: ciò determina atrofia delle mucose nasali (ozena), della mucosa faringo-laringea (disfonia) e tracheo-bronchiale (infezioni recidivanti delle vie aeree superiori); frequenti gli episodi asmatici.

SEGNI CRANIOFACCIALI E ORALI

FACIES:

bozze frontali pronunciate, radice del naso piatta, rughe e pigmentazioni periorbitarie, dimensione verticale ridotta, labbra tumide, protruse; padiglioni auricolari grandi. Occhio: segnalata l'assenza delle ghiandole di Meibonio e il glaucoma.

MANIFESTAZIONI ORALI:

ipo-oligodontia dei denti decidui e permanenti che può essere di notevole gravità con iposviluppo dei processi alveolari. L'assenza dei denti raramente coinvolge gli incisivi centrali superiori e i canini, che possono presentare morfologia anomala (a cono); anche i sesti molari permanenti sono spesso risparmiati dalla agenesia. La anodontia totale delle due arcate è da considerare evenienza eccezionale.

DIAGNOSI – DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi è di solito facile su base clinica, anche con il sussidio di test che consentono il conteggio delle ghiandole sudoripare per unità di superficie. Per la diagnosi differenziale e il trattamento si vedano nella seconda parte specialistica i capitoli: "Agenesie dentali" e "Displasie ectodermiche".

¹ Il capitolo delle displasie ectodermiche e delle "agenesie" dentarie è trattato "in extenso" nella seconda parte specialistica.

SINDROME DI ELLIS-VAN CREVELD¹**OMIM 225500****Displasia condroectodermica;
displasia mesoectodermica;
("nanismo con sei dita").****Gene: EVC e EVC2****(non omologo, localizzato vicino a EVC testa a testa).****Locus: 4p16;**

Sindrome individuata nelle sue caratteristiche tipiche da Ellis RWB e Van Creveld nel 1940, designata anche con il termine displasia condroectodermica o displasia mesoectodermica. Classici gli studi di Mc Kusick e coll. nella popolazione Amish della Pensilvania (1964): l'Autore ha individuato 52 casi della sindrome in 50 ceppi familiari studiati. Altri studi sono stati condotti da Goldblatt e coll. in una comunità di aborigeni australiani.

SEGNI E SINTOMI

Nanismo acromesomelico (i segmenti ossei si accorciano sempre di più in senso prossimale-distale); polidattilia postassiale alle mani (solo occasionalmente ai piedi); anomalie ossee delle coste, con torace cilindrico, carenato; anomalie varie delle ossa lunghe (radio, ulna, tibia, perone); ginocchia valghe; fusioni delle ossa del carpo (amato e capitato) ed anomalie varie delle falangi, soprattutto delle distali (forma conica).

CUTE:

Segni di displasia ectodermica (capelli fini, radi; displasia ungueale con ipoplasia) di tipo idrotico (ghiandole sudoripare e sebacee normali).

FACIES E DISTRETTO ORALE :

Caratteristica adesione del labbro superiore al fornice gengivale ed alla cresta alveolare: ne risulta il labbro corto, nella sua parte mediana, talora con una caratteristica intaccatura del vermiglio. Nel cavo orale frenuli anomali, multipli. Frequenti le malocclusioni dentali o scheletriche.

Denti:

Anomalie di eruzione: ritardo o precocità (dente neonatale); di forma (denti conici), di volume (microdontia), di posizione, di numero (ipodontia, meno frequentemente iperdontia e mesiodens). Caratteristica accentuazione delle cuspidi palatali degli incisivi centrali superiori.

CUORE:

Elevata percentuale (circa 50%) di cardiopatie congenite, di solito a carico dell'atrio (difetti del setto interatriale; atrio unico).

Segnalate anomalie a carico del sistema genitourinario (epispadia, ipospadia, criptorchidismo, atresia vulvare, agenesia renale, megau-retere) e del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazione di Dandy-Walker). In una parte dei casi segnalato ritardo mentale.

EZIOLOGIA

Il quadro clinico è causato da mutazioni dei geni EVC e EVC2, posizionati testa a testa nel braccio corto del cromosoma 4 (locus 4p16). Le mutazioni dei due geni causano un quadro fenotipico identico. L'eredità è autosomica recessiva (AR).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Disostosi acro-facciale di Weyers (OMIM 193530); locus del gene: 4p16; (AD); si tratta di una forma allelica della s. di Ellis-Van Creveld ma ad eredità autosomica dominante
- Distrofia toracica asfissiante, s. di Jeune (OMIM 208500; locus del gene: 5q13;
- Acondroplasia (OMIM 100800) locus del gene: 4p16.3
- Condrodisplasia punctata (OMIM 215100)
- S. di Morquio (vari tipi) (OMIM 253000, etc.)
- S. ipoplasia cartilagine-capelli

¹ Vedi anche l'articolo: Ferrari D, Calcagno E, De Angelis D – Ellis-Van Creveld (EVC o displasia condroectodermica), una sindrome diagnosticabile anche nel cavo orale. Gaslini, 2010, 48:59-64.

SINDROME EEC**(Ectrodactyly- Ectodermal dysplasia-Clefting syndrome)****EEC tipo1: Locus: 7q11.2-q21.3****OMIM :129900 (AR)****EEC tipo3: Gene: TP 63 – Locus: 3q28****OMIM: 604292 (AD)****EZIOLOGIA**

La forma EEC1 è causata da un gene localizzato nel braccio lungo del cromosoma 7, in regione q11.2-q21.3; la forma EEC3 è causata da mutazioni del gene TP63 localizzato nel braccio lungo del cromosoma 3.

Sindrome descritta per la prima volta da Rudinger e coll.(1970) e da Bixler e coll.(1972).

SINTOMI GENERALI

Segni di displasia ectodermica: cute sottile, ipopigmentata con modesta ipercheratosi; ghiandole sebacee assenti o scarse; capelli radi, sottili, di colore chiaro; ciglia e sopracciglia scarse; unghie distrofiche.

FACIES:

Ipoplasia mascellare e malare; frequente labio-palatoschisi.

SEGNI OCULARI:

Iridi blu, atresia o ipoplasia dei canali lacrimali, lacrimazione, blefariti, cheratocongiuntiviti tendenti alla cronicità, ulcere e cicatrici corneali.

ORECCHIO:

Dismorfismi degli orecchi, spesso piccoli, e anomalie degli ossicini (assenza o malformazioni della staffa e incudine), ipoacusia di tipo trasmissivo.

ORODONTALI:

Elevata frequenza di LP/S (circa 70% in una rassegna della letteratura effettuata da Gorlin); segnalato solco mediano della lingua; molto frequente l'oligodontia e anomalie di forma dei denti; descritta anche displasia dello smalto, elevata frequenza di carie dentali.

ARTI:

Difetti caratteristici della porzione mediana delle mani e dei piedi. Le mani possono assumere la morfologia delle chele dell'aragosta ("ectrodattilia");

SNC:

microcefalia e ritardo mentale.

VARIA:

Anomalie genitourinarie (aplasia e duplicazioni renali, idronefrosi, ipospadia).

SINDROME DI SMITH-MAGENIS**OMIM 182290****Sindrome da microdelezione 17p11.2
Gene: RAI 1 (Retinoic Acid-Induced 1);
Locus: 17p11.2**

Incidenza: 1:15.000-25.000 (Orphanet)

Sindrome descritta inizialmente da Patil e Bartley (1984) in una bambina di 4 anni che presentava delezione 17p11.2, in seguito meglio descritta nei contributi di Smith e coll. (1986) e da Greenberg e coll. (1991, 1996) basati anche su revisione casistica della letteratura. Tali studi hanno ben definito il fenotipo caratteristico della sindrome.

SINTOMI SISTEMICI E NEUROPSICHICI

Ritardo staturale, psicomotorio e del linguaggio, ipotonia, disturbi della coordinazione e del comportamento (oppositività, auto- ed etero aggressività, iperattività e deficit dell'attenzione), disturbi del ritmo sonno-veglia (disturbi dell'addormentamento, frequenti risvegli, risveglio precoce il mattino).

ANOMALIE ORO-CRANIO-FACCIALI

Brachicefalia, fronte ampia, prominenza delle bozze frontali, ipertelorismo, faccia piatta, larga e squadrata, radice nasale larga e piatta, ipoplasia medio facciale, prognatismo mandibolare che si evidenzia con l'età, schisi L/P associata talora ad insufficienza velo-palatina. Labbro superiore ad arco di Cupido. Occhio: rima palpebrale obliqua in alto e all'esterno, miopia, anomalie dell'iride. ORL: voce roca, noduli e polipi delle corde vocali. Le anomalie dentali, molto frequenti (90% dei casi) sono rappresentate soprattutto da agenesie (premolari) e taurodontismo

ANOMALIE SCHELETRICHE

Scoliosi, anomalie vertebrali, brachidattilia, polidattilia.

VARIE

Possono essere presenti cardiopatie congenite, anomalie dell'apparato genitourinario (doppio distretto renale, anomalie dei genitali).

EZIOLOGIA

La SMS ha carattere sporadico. La sindrome è dovuta a microdelezione nel braccio corto del cromosoma 17 (17p11.2) nel 90% dei casi; a mutazione del gene RAI 1 (Retinoic Acid-Induced 1) nel 10% dei casi.

DIAGNOSI-DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi clinica si basa sulla combinazione dei sintomi neurocomportamentali associati a ritardo mentale e disturbi del sonno. Il sospetto clinico verrà confermato dalla indagine citogenetica (cariotipo ad alta risoluzione ed analisi FISH) e dalla analisi molecolare.

La diagnosi differenziale, soprattutto nelle prime epoche di vita, sarà da porsi con altre sindromi caratterizzate da ritardo mentale e disturbi del comportamento associato a dismorfismi cranio facciali: sindrome di Down, X fragile, sindrome di Williams.

TRATTAMENTO

Consigliabile il più precoce intervento di riabilitazione psicomotoria e terapia del linguaggio. Per i disturbi del sonno e del comportamento sono impiegati, con discreti risultati, melatonina e farmaci antagonisti beta-adrenergici, acebutolo e propranololo per regolare il ritmo sonno-veglia. Interventi medici e chirurgici adeguati saranno intrapresi per le altre patologie di organo od apparato, a seconda dei casi (cardiopatie congenite, labio-palatoschisi, insufficienza velo-faringea, strabismo, miopia etc.).

Appendici

1. Malattie rare e disabilità – Riferimenti normativi

1.1. Legge 5 febbraio 1992, n. 104

“Legge-quadro per l’assistenza, l’integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate.” (Pubblicata in G. U. 17 febbraio 1992, n. 39, S.O.)

Nota bene: quello che segue è il testo vigente dopo le ultime modifiche introdotte dalla [Legge 8 marzo 2000, n. 53](#), dal [decreto legislativo 26 marzo 2001, n. 151](#) e dalla [Legge 4 novembre 2010, n. 183](#) (art. 24)

Consulta anche le nostre schede di approfondimento sui [permessi lavorativi](#), [scelta prioritaria della sede e rifiuto al trasferimento](#), [accertamento dell’handicap](#)

1. Finalità. - 1. La Repubblica:

a) garantisce il pieno rispetto della dignità umana e i diritti di libertà e di autonomia della persona handicappata e ne promuove la piena integrazione nella famiglia, nella scuola, nel lavoro e nella società; b) previene e rimuove le condizioni invalidanti che impediscono lo sviluppo della persona umana, il raggiungimento della massima autonomia possibile e la partecipazione della persona handicappata alla vita della collettività, nonché la realizzazione dei diritti civili, politici e patrimoniali; c) persegue il recupero funzionale e sociale della persona affetta da minorazioni fisiche, psichiche e sensoriali e assicura i servizi e le prestazioni per la prevenzione, la cura e la riabilitazione delle minorazioni, nonché la tutela giuridica ed economica della persona handicappata; d) predispone interventi volti a superare stati di emarginazione e di esclusione sociale della persona handicappata.

2. Principi generali.

1. La presente legge detta i principi dell’ordinamento in materia di diritti, integrazione sociale e assistenza della persona handicappata. Essa costituisce inoltre riforma economico-sociale della Repubblica, ai sensi dell’articolo 4 dello Statuto speciale per il Trentino-Alto Adige, approvato con legge costituzionale 26 febbraio 1948, n. 5.

3. Soggetti aventi diritto.

1. È persona handicappata colui che presenta una minorazione fisi-

ca, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione. 2. La persona handicappata ha diritto alle prestazioni stabilite in suo favore in relazione alla natura e alla consistenza della minorazione, alla capacità complessiva individuale residua e alla efficacia delle terapie riabilitative.

3. Qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l’autonomia personale, correlata all’età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità. Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici.

4. La presente legge si applica anche agli stranieri e agli apolidi, residenti, domiciliati o aventi stabile dimora nel territorio nazionale. Le relative prestazioni sono corrisposte nei limiti ed alle condizioni previste dalla vigente legislazione o da accordi internazionali.

[**Consulta** le schede di approfondimento sull’[accertamento dell’handicap](#)]

4. Accertamento dell’handicap.

1. Gli accertamenti relativi alla minorazione, alle difficoltà, alla necessità dell’intervento assistenziale permanente e alla capacità complessiva individuale residua, di cui all’articolo 3, sono effettuati dalle unità sanitarie locali mediante le commissioni mediche di cui all’articolo 1 della [legge 15 ottobre 1990, n. 295](#), che sono integrate da un operatore sociale e da un esperto nei casi da esaminare, in servizio presso le unità sanitarie locali.

[**Consulta** le schede di approfondimento sull’[accertamento dell’handicap](#)]

5. Principi generali per i diritti della persona handicappata. 1.

La rimozione delle cause invalidanti, la promozione dell’autonomia e la realizzazione dell’integrazione sociale sono perseguite attraverso i seguenti obiettivi: a) sviluppare la ricerca scientifica, genetica, biomedica, psicopedagogica, sociale e tecnologica anche mediante programmi finalizzati concordati con istituzioni pubbliche e private, in particolare con

le sedi universitarie, con il Consiglio nazionale delle ricerche (CNR), con i servizi sanitari e sociali, considerando la persona handicappata e la sua famiglia, se coinvolti, soggetti partecipi e consapevoli della ricerca; b) assicurare la prevenzione, la diagnosi e la terapia prenatale e precoce delle minorazioni e la ricerca sistematica delle loro cause; c) garantire l'intervento tempestivo dei servizi terapeutici e riabilitativi, che assicuri il recupero consentito dalle conoscenze scientifiche e dalle tecniche attualmente disponibili, il mantenimento della persona handicappata nell'ambiente familiare e sociale, la sua integrazione e partecipazione alla vita sociale; d) assicurare alla famiglia della persona handicappata un'informazione di carattere sanitario e sociale per facilitare la comprensione dell'evento, anche in relazione alle possibilità di recupero e di integrazione della persona handicappata nella società; e) assicurare nella scelta e nell'attuazione degli interventi socio-sanitari la collaborazione della famiglia, della comunità e della persona handicappata, attivandone le potenziali capacità; f) assicurare la prevenzione primaria e secondaria in tutte le fasi di maturazione e di sviluppo del bambino e del soggetto minore per evitare o constatare tempestivamente l'insorgenza della minorazione o per ridurre e superare i danni della minorazione sopraggiunta; g) attuare il decentramento territoriale dei servizi e degli interventi rivolti alla prevenzione, al sostegno e al recupero della persona handicappata, assicurando il coordinamento e l'integrazione con gli altri servizi territoriali sulla base degli accordi di programma di cui all'articolo 27 della [legge 8 giugno 1990, n. 142](#); h) garantire alla persona handicappata e alla famiglia adeguato sostegno psicologico e psicopedagogico, servizi di aiuto personale o familiare, strumenti e sussidi tecnici, prevedendo, nei casi strettamente necessari e per il periodo indispensabile, interventi economici integrativi per il raggiungimento degli obiettivi di cui al presente articolo; i) promuovere, anche attraverso l'apporto di enti e di associazioni, iniziative permanenti di informazione e di partecipazione della popolazione, per la prevenzione e per la cura degli handicap, la riabilitazione e l'inserimento sociale di chi ne è colpito; l) garantire il diritto alla scelta dei servizi ritenuti più idonei anche al di fuori della circoscrizione territoriale; m) promuovere il superamento di ogni forma di emarginazione e di esclusione sociale anche mediante l'attivazione dei servizi previsti dalla presente legge.

6. Prevenzione e diagnosi precoce.

1. Gli interventi per la prevenzione e la diagnosi prenatale e precoce delle minorazioni si attuano nel quadro della programmazione sanitaria di cui agli articoli 53 e 55 della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#), e successive modificazioni.

2. Le regioni, conformemente alle competenze e alle attribuzioni di cui alla [legge 8 giugno 1990, n. 142](#), e alla [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#), e successive modificazioni, disciplinano entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge: a) l'informazione e l'educazione sanitaria della popolazione sulle cause e sulle conseguenze dell'handi-

cap, nonché sulla prevenzione in fase preconcezionale, durante la gravidanza, il parto, il periodo neonatale e nelle varie fasi di sviluppo della vita, e sui servizi che svolgono tali funzioni; b) l'effettuazione del parto con particolare rispetto dei ritmi e dei bisogni naturali della partoriente e del nascituro; c) l'individuazione e la rimozione, negli ambienti di vita e di lavoro, dei fattori di rischio che possono determinare malformazioni congenite e patologie invalidanti; d) i servizi per la consulenza genetica e la diagnosi prenatale e precoce per la prevenzione delle malattie genetiche che possono essere causa di handicap fisici, psichici, sensoriali di neuromotulesioni; e) il controllo periodico della gravidanza per la individuazione e la terapia di eventuali patologie complicanti la gravidanza e la prevenzione delle loro conseguenze; f) l'assistenza intensiva per la gravidanza, i parti e le nascite a rischio; g) nel periodo neonatale, gli accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e l'obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica. Le modalità dei controlli e della loro applicazione sono disciplinate con atti di indirizzo e coordinamento emanati ai sensi dell'articolo 5, primo comma, della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#). Con tali atti possono essere individuate altre forme di endocrinopatie e di errori congeniti del metabolismo alle quali estendere l'indagine per tutta la popolazione neonatale; h) un'attività di prevenzione permanente che tuteli i bambini fin dalla nascita anche mediante il coordinamento con gli operatori degli asili nido, delle scuole materne e dell'obbligo, per accertare l'inesistenza o l'insorgenza di patologie e di cause invalidanti e con controlli sul bambino entro l'ottavo giorno, al trentesimo giorno, entro il sesto ed il nono mese di vita e ogni due anni dal compimento del primo anno di vita. È istituito a tal fine un libretto sanitario personale, con le caratteristiche di cui all'articolo 27 della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#), su cui sono riportati i risultati dei suddetti controlli ed ogni altra notizia sanitaria utile a stabilire lo stato di salute del bambino; i) gli interventi informativi, educativi, di partecipazione e di controllo per eliminare la nocività ambientale e prevenire gli infortuni in ogni ambiente di vita e di lavoro, con particolare riferimento agli incidenti domestici. 3. Lo Stato promuove misure di profilassi atte a prevenire ogni forma di handicap, con particolare riguardo alla vaccinazione contro la rosolia.

7. Cura e riabilitazione.

1. La cura e la riabilitazione della persona handicappata si realizzano con programmi che prevedano prestazioni sanitarie e sociali integrate tra loro, che valorizzino le abilità di ogni persona handicappata e agiscano sulla globalità della situazione di handicap, coinvolgendo la famiglia e la comunità. A questo fine il Servizio sanitario nazionale, tramite le strutture proprie o convenzionate, assicura: a) gli interventi per la cura e la riabilitazione precoce della persona handicappata, nonché gli specifici interventi riabilitativi e ambulatoriali, a domicilio o presso i centri socio-riabilitativi ed educativi a carattere diurno o residenziale di

cui all'articolo 8, comma 1, lettera l); b) la fornitura e la riparazione di apparecchiature, attrezzature, protesi e sussidi tecnici necessari per il trattamento delle menomazioni. 2. Le regioni assicurano la completa e corretta informazione sui servizi ed ausili presenti sul territorio, in Italia e all'estero.

8. Inserimento ed integrazione sociale.

1. L'inserimento e l'integrazione sociale della persona handicappata si realizzano mediante: a) interventi di carattere socio-psico-pedagogico, di assistenza sociale e sanitaria a domicilio, di aiuto domestico e di tipo economico ai sensi della normativa vigente, a sostegno della persona handicappata e del nucleo familiare in cui è inserita; b) servizi di aiuto personale alla persona handicappata in temporanea o permanente grave limitazione dell'autonomia personale; c) interventi diretti ad assicurare l'accesso agli edifici pubblici e privati e ad eliminare o superare le barriere fisiche e architettoniche che ostacolano i movimenti nei luoghi pubblici o aperti al pubblico; d) provvedimenti che rendano effettivi il diritto all'informazione e il diritto allo studio della persona handicappata, con particolare riferimento alle dotazioni didattiche e tecniche, ai programmi, a linguaggi specializzati, alle prove di valutazione e alla disponibilità di personale appositamente qualificato, docente e non docente; e) adeguamento delle attrezzature e del personale dei servizi educativi, sportivi, di tempo libero e sociali; f) misure atte a favorire la piena integrazione nel mondo del lavoro, in forma individuale o associata, e la tutela del posto di lavoro anche attraverso incentivi diversificati; g) provvedimenti che assicurino la fruibilità dei mezzi di trasporto pubblico e privato e la organizzazione di trasporti specifici; h) affidamenti e inserimenti presso persone e nuclei familiari; i) organizzazione e sostegno di comunità alloggio, case-famiglia e analoghi servizi residenziali inseriti nei centri abitati per favorire la deistituzionalizzazione e per assicurare alla persona handicappata, priva anche temporaneamente di una idonea sistemazione familiare, naturale o affidataria, un ambiente di vita adeguato; l) istituzione o adattamento di centri socioriabilitativi ed educativi diurni, a valenza educativa, che perseguano lo scopo di rendere possibile una vita di relazione a persone temporaneamente o permanentemente handicappate, che abbiano assolto l'obbligo scolastico, e le cui verificate potenzialità residue non consentano idonee forme di integrazione lavorativa. Gli standard dei centri socio-riabilitativi sono definiti dal Ministro della sanità, di concerto con il Ministro per gli affari sociali, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano di cui all'articolo 12 della legge 23 agosto 1988, n. 400; m) organizzazione di attività extrascolastiche per integrare ed estendere l'attività educativa in continuità ed in coerenza con l'azione della scuola.

9. Servizio di aiuto personale.

1. Il servizio di aiuto personale, che può essere istituito dai comuni o dalle unità sanitarie locali nei limiti delle proprie ordinarie risorse di

bilancio, è diretto ai cittadini in temporanea o permanente grave limitazione dell'autonomia personale non superabile attraverso la fornitura di sussidi tecnici, informatici, protesi o altre forme di sostegno rivolte a facilitare l'autosufficienza e le possibilità di integrazione dei cittadini stessi, e comprende il servizio di interpretariato per i cittadini non udenti.

2. Il servizio di aiuto personale è integrato con gli altri servizi sanitari e socio-assistenziali esistenti sul territorio e può avvalersi dell'opera aggiuntiva di: a) coloro che hanno ottenuto il riconoscimento dell'obiezione di coscienza ai sensi della normativa vigente, che ne facciano richiesta; b) cittadini di età superiore ai diciotto anni che facciano richiesta di prestare attività volontaria; c) organizzazioni di volontariato.

3. Il personale indicato alle lettere a), b), c) del comma 2 deve avere una formazione specifica.

4. Al personale di cui alla lettera b) del comma 2 si estende la disciplina dettata dall'articolo 2, comma 2, della [legge 11 agosto 1991, n. 266](#).

10. Interventi a favore di persone con handicap in situazione di gravità.

1. I comuni, anche consorziati tra loro o con le province, le loro unioni, le comunità montane e le unità sanitarie locali, nell'ambito delle competenze in materia di servizi sociali loro attribuite [dalla legge 8 giugno 1990, n. 142](#), possono realizzare con le proprie ordinarie risorse di bilancio, assicurando comunque il diritto alla integrazione sociale e scolastica secondo le modalità stabilite dalla presente legge e nel rispetto delle priorità degli interventi di cui alla legge 4 maggio 1983, n. 184, comunità-alloggio e centri socioriabilitativi per persone con handicap in situazione di gravità.

1-bis. Gli enti di cui al comma 1 possono organizzare servizi e prestazioni per la tutela e l'integrazione sociale dei soggetti di cui al presente articolo per i quali venga meno il sostegno del nucleo familiare. (1)

2. Le strutture di cui alla lettera l) e le attività di cui alla lettera m) del comma 1 dell'articolo 8 sono realizzate d'intesa con il gruppo di lavoro per l'integrazione scolastica di cui all'articolo 15 e con gli organi collegiali della scuola.

3. Gli enti di cui al comma 1 possono contribuire, mediante appositi finanziamenti, previo parere della regione sulla congruità dell'iniziativa rispetto ai programmi regionali, alla realizzazione e al sostegno di comunità-alloggio e centri socio-riabilitativi per persone handicappate in situazione di gravità, promossi da enti, associazioni, fondazioni, Istituzioni pubbliche di assistenza e beneficenza (IPAB), società cooperative e organizzazioni di volontariato iscritte negli albi regionali.

4. Gli interventi di cui ai commi 1 e 3 del presente articolo possono essere realizzati anche mediante le convenzioni di cui all'articolo 38.

5. Per la collocazione topografica, l'organizzazione e il funzionamento, le comunità-alloggio e i centri socio-riabilitativi devono essere idonei a perseguire una costante socializzazione dei soggetti ospiti, anche mediante iniziative dirette a coinvolgere i servizi pubblici e il volontariato.

6. L'approvazione dei progetti edilizi presentati da soggetti pubblici o privati concernenti immobili da destinare alle comunità-alloggio ed ai

centri socio-riabilitativi di cui ai commi 1 e 3, con vincolo di destinazione almeno ventennale all'uso effettivo dell'immobile per gli scopi di cui alla presente legge, ove localizzati in aree vincolate o a diversa specifica destinazione, fatte salve le norme previste dalla legge 29 giugno 1939, n. 1497, e successive modificazioni, e dal decreto-legge 27 giugno 1985, n. 312, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 agosto 1985, n. 431, costituisce variante del piano regolatore. Il venir meno dell'uso effettivo per gli scopi di cui alla presente legge prima del ventesimo anno comporta il ripristino della originaria destinazione urbanistica dell'area. (1) *comma aggiunto dal primo articolo dalla legge 21 maggio 1998, n. 162*

11. Soggiorno all'estero per cure.

1. Nei casi in cui vengano concesse le deroghe di cui all'articolo 7 del decreto del Ministro della sanità 3 novembre 1989, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 273 del 22 novembre 1989, ove nel centro di altissima specializzazione estero non sia previsto il ricovero ospedaliero per tutta la durata degli interventi autorizzati, il soggiorno dell'assistito e del suo accompagnatore in alberghi o strutture collegate con il centro è equiparato a tutti gli effetti alla degenza ospedaliera ed è rimborsabile nella misura prevista dalla deroga.

2. La commissione centrale presso il Ministero della sanità di cui all'articolo 8 del [decreto del Ministro della sanità 3 novembre 1989](#), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 273 del 22 novembre 1989, esprime il parere sul rimborso per i soggiorni collegati agli interventi autorizzati dalle regioni sulla base di criteri fissati con atto di indirizzo e coordinamento emanato ai sensi dell'articolo 5, primo comma, della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#), con il quale sono disciplinate anche le modalità della corresponsione di acconti alle famiglie.

12. Diritto all'educazione e all'istruzione.

1. Al bambino da 0 a 3 anni handicappato è garantito l'inserimento negli asili nido.

2. È garantito il diritto all'educazione e all'istruzione della persona handicappata nelle sezioni di scuola materna, nelle classi comuni delle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado e nelle istituzioni universitarie.

3. L'integrazione scolastica ha come obiettivo lo sviluppo delle potenzialità della persona handicappata nell'apprendimento, nella comunicazione, nelle relazioni e nella socializzazione.

4. L'esercizio del diritto all'educazione e all'istruzione non può essere impedito da difficoltà di apprendimento né da altre difficoltà derivanti dalle disabilità connesse all'handicap.

5. All'individuazione dell'alunno come persona handicappata ed all'acquisizione della documentazione risultante dalla diagnosi funzionale, fa seguito un profilo dinamico-funzionale ai fini della formulazione di un piano educativo individualizzato, alla cui definizione provvedono congiuntamente, con la collaborazione dei genitori della persona handicappata, gli operatori delle unità sanitarie locali e, per ciascun grado di scuola, personale insegnante specializzato della scuola, con la partecipazione dell'insegnante operatore psico-pedagogico indivi-

duato secondo criteri stabiliti dal Ministro della pubblica istruzione. Il profilo indica le caratteristiche fisiche, psichiche e sociali ed affettive dell'alunno e pone in rilievo sia le difficoltà di apprendimento conseguenti alla situazione di handicap e le possibilità di recupero, sia le capacità possedute che devono essere sostenute, sollecitate e progressivamente rafforzate e sviluppate nel rispetto delle scelte culturali della persona handicappata.

6. Alla elaborazione del profilo dinamico-funzionale iniziale seguono, con il concorso degli operatori delle unità sanitarie locali, della scuola e delle famiglie, verifiche per controllare gli effetti dei diversi interventi e l'influenza esercitata dall'ambiente scolastico.

7. I compiti attribuiti alle unità sanitarie locali dai commi 5 e 6 sono svolti secondo le modalità indicate con apposito atto di indirizzo e coordinamento emanato ai sensi dell'articolo 5, primo comma, della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#). (1 *bis*)

8. Il profilo dinamico-funzionale è aggiornato a conclusione della scuola materna, della scuola elementare e della scuola media e durante il corso di istruzione secondaria superiore.

9. Ai minori handicappati soggetti all'obbligo scolastico, temporaneamente impediti per motivi di salute a frequentare la scuola, sono comunque garantite l'educazione e l'istruzione scolastica. A tal fine il provveditore agli studi, d'intesa con le unità sanitarie locali e i centri di recupero e di riabilitazione, pubblici e privati, convenzionati con i Ministeri della sanità e del lavoro e della previdenza sociale, provvede alla istituzione, per i minori ricoverati, di classi ordinarie quali sezioni staccate della scuola statale. A tali classi possono essere ammessi anche i minori ricoverati nei centri di degenza, che non versino in situazioni di handicap e per i quali sia accertata l'impossibilità della frequenza della scuola dell'obbligo per un periodo non inferiore a trenta giorni di lezione. La frequenza di tali classi, attestata dall'autorità scolastica mediante una relazione sulle attività svolte dai docenti in servizio presso il centro di degenza, è equiparata ad ogni effetto alla frequenza delle classi alle quali i minori sono iscritti.

10. Negli ospedali, nelle cliniche e nelle divisioni pediatriche gli obiettivi di cui al presente articolo possono essere perseguiti anche mediante l'utilizzazione di personale in possesso di specifica formazione psico-pedagogica che abbia una esperienza acquisita presso i nosocomi o segua un periodo di tirocinio di un anno sotto la guida di personale esperto.

(1 *bis*) si veda l'Atto di indirizzo emanato con [Decreto del Presidente della Repubblica 24 febbraio 1994](#) e il successivo Regolamento approvato con [Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, 23 febbraio 2006, n. 185](#)

13. Integrazione scolastica.

1. L'integrazione scolastica della persona handicappata nelle sezioni e nelle classi comuni delle scuole di ogni ordine e grado e nelle università si realizza, fermo restando quanto previsto dalle leggi 11 maggio 1976, n. 360, e [4 agosto 1977, n. 517](#), e successive modificazioni, an-

che attraverso:

a) la programmazione coordinata dei servizi scolastici con quelli sanitari, socio-assistenziali, culturali, ricreativi, sportivi e con altre attività sul territorio gestite da enti pubblici o privati. A tale scopo gli enti locali, gli organi scolastici e le unità sanitarie locali, nell'ambito delle rispettive competenze, stipulano gli accordi di programma di cui all'articolo 27 della [legge 8 giugno 1990, n. 142](#). Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della pubblica istruzione, d'intesa con i Ministri per gli affari sociali e della sanità, sono fissati gli indirizzi per la stipula degli accordi di programma. Tali accordi di programma sono finalizzati alla predisposizione, attuazione e verifica congiunta di progetti educativi, riabilitativi e di socializzazione individualizzati, nonché a forme di integrazione tra attività scolastiche e attività integrative extrascolastiche. Negli accordi sono altresì previsti i requisiti che devono essere posseduti dagli enti pubblici e privati ai fini della partecipazione alle attività di collaborazione coordinate; b) la dotazione alle scuole e alle università di attrezzature tecniche e di sussidi didattici nonché di ogni altra forma di ausilio tecnico, ferma restando la dotazione individuale di ausili e presidi funzionali all'effettivo esercizio del diritto allo studio, anche mediante convenzioni con centri specializzati, aventi funzione di consulenza pedagogica, di produzione e adattamento di specifico materiale didattico; c) la programmazione da parte dell'università di interventi adeguati sia al bisogno della persona sia alla peculiarità del piano di studio individuale; d) l'attribuzione, con decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, da emanare entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, di incarichi professionali ad interpreti da destinare alle università, per facilitare la frequenza e l'apprendimento di studenti non udenti; e) la sperimentazione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 31 maggio 1974, n. 419, da realizzare nelle classi frequentate da alunni con handicap.

2. Per le finalità di cui al comma 1, gli enti locali e le unità sanitarie locali possono altresì prevedere l'adeguamento dell'organizzazione e del funzionamento degli asili nido alle esigenze dei bambini con handicap, al fine di avviarne precocemente il recupero, la socializzazione e l'integrazione, nonché l'assegnazione di personale docente specializzato e di operatori ed assistenti specializzati.

3. Nelle scuole di ogni ordine e grado, fermo restando, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 24 luglio 1977, n. 616, e successive modificazioni, l'obbligo per gli enti locali di fornire l'assistenza per l'autonomia e la comunicazione personale degli alunni con handicap fisici o sensoriali, sono garantite attività di sostegno mediante l'assegnazione di docenti specializzati.

4. I posti di sostegno per la scuola secondaria di secondo grado sono determinati nell'ambito dell'organico del personale in servizio alla data di entrata in vigore della presente legge in modo da assicurare un rapporto almeno pari a quello previsto per gli altri gradi di istruzione e comunque entro i limiti delle disponibilità finanziarie all'uopo preordinate dall'articolo 42, comma 6, lettera h).

5. Nella scuola secondaria di primo e secondo grado sono garantite attività didattiche di sostegno, con priorità per le iniziative sperimentali di cui al comma 1, lettera e), realizzate con docenti di sostegno specializzati, nelle aree disciplinari individuate sulla base del profilo dinamico-funzionale e del conseguente piano educativo individualizzato.

6. Gli insegnanti di sostegno assumono la contitolarità delle sezioni e delle classi in cui operano, partecipano alla programmazione educativa e didattica e alla elaborazione e verifica delle attività di competenza dei consigli di interclasse, dei consigli di classe e dei collegi dei docenti (1 ter).

6 - bis. Agli studenti handicappati iscritti all'università sono garantiti sussidi tecnici e didattici specifici, realizzati anche attraverso le convenzioni di cui alla lettera b) del comma 1, nonché il supporto di appositi servizi di tutorato specializzato, istituiti dalle università nei limiti del proprio bilancio e delle risorse destinate alla copertura degli oneri di cui al presente comma, nonché ai commi 5 e 5 -bis dell'articolo 16. (1 quater)

(1 ter) Vedi, anche, il [D.M. 9 luglio 1992](#). (1 quater) Comma aggiunto dalla [Legge 28 gennaio 1999, n. 17](#)

14. Modalità di attuazione dell'integrazione.

1. Il Ministro della pubblica istruzione provvede alla formazione e all'aggiornamento del personale docente per l'acquisizione di conoscenze in materia di integrazione scolastica degli studenti handicappati, ai sensi dell'articolo 26 del D.P.R. 23 agosto 1988, n. 399, nel rispetto delle modalità di coordinamento con il Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica di cui all'articolo 4 della legge 9 maggio 1989, n. 168. Il Ministro della pubblica istruzione provvede altresì:

a) all'attivazione di forme sistematiche di orientamento, particolarmente qualificate per la persona handicappata, con inizio almeno dalla prima classe della scuola secondaria di primo grado; b) all'organizzazione dell'attività educativa e didattica secondo il criterio della flessibilità nell'articolazione delle sezioni e delle classi, anche aperte, in relazione alla programmazione scolastica individualizzata; c) a garantire la continuità educativa fra i diversi gradi di scuola, prevedendo forme obbligatorie di consultazione tra insegnanti del ciclo inferiore e del ciclo superiore ed il massimo sviluppo dell'esperienza scolastica della persona handicappata in tutti gli ordini e gradi di scuola, consentendo il completamento della scuola dell'obbligo anche sino al compimento del diciottesimo anno di età; nell'interesse dell'alunno, con deliberazione del collegio dei docenti, sentiti gli specialisti di cui all'articolo 4, secondo comma, lettera l), del decreto del Presidente della Repubblica 31 maggio 1974, n. 416, su proposta del consiglio di classe o di interclasse, può essere consentita una terza ripetenza in singole classi.

2. I piani di studio delle scuole di specializzazione di cui all'articolo 4 della [legge 19 novembre 1990, n. 341](#), per il conseguimento del diploma abilitante all'insegnamento nelle scuole secondarie, comprendono, nei limiti degli stanziamenti già preordinati in base alla legislazione vigente per la definizione dei suddetti piani di studio, discipline facoltative, attinenti all'integrazione degli alunni handicappati, determinate ai sensi dell'articolo 4, comma 3, della citata [legge n. 341 del 1990](#). Nel diploma

di specializzazione conseguito ai sensi del predetto articolo 4 deve essere specificato se l'insegnante ha sostenuto gli esami relativi all'attività didattica di sostegno per le discipline cui il diploma stesso si riferisce, nel qual caso la specializzazione ha valore abilitante anche per l'attività didattica di sostegno.

3. La tabella del corso di laurea definita ai sensi dell'articolo 3, comma 3, della citata [legge n. 341 del 1990](#) comprende, nei limiti degli stanziamenti già preordinati in base alla legislazione vigente per la definizione delle tabelle dei corsi di laurea, insegnamenti facoltativi attinenti all'integrazione scolastica degli alunni handicappati. Il diploma di laurea per l'insegnamento nelle scuole materne ed elementari di cui all'articolo 3, comma 2, della citata legge n. 341 del 1990 costituisce titolo per l'ammissione ai concorsi per l'attività didattica di sostegno solo se siano stati sostenuti gli esami relativi, individuati come obbligatori per la preparazione all'attività didattica di sostegno, nell'ambito della tabella suddetta definita ai sensi dell'articolo 3, comma 3, della medesima legge n. 341 del 1990.

4. L'insegnamento delle discipline facoltative previste nei piani di studio delle scuole di specializzazione di cui al comma 2 e dei corsi di laurea di cui al comma 3 può essere impartito anche da enti o istituti specializzati all'uopo convenzionati con le università, le quali disciplinano le modalità di espletamento degli esami e i relativi controlli. I docenti relatori dei corsi di specializzazione devono essere in possesso del diploma di laurea e del diploma di specializzazione.

5. Fino alla prima applicazione dell'articolo 9 della citata [legge n. 341 del 1990](#), relativamente alle scuole di specializzazione si applicano le disposizioni di cui al decreto del Presidente della Repubblica 31 maggio 1974, n. 417, e successive modificazioni, al decreto del Presidente della Repubblica 31 ottobre 1975, n. 970 e all'articolo 65 della legge 20 maggio 1982, n. 270.

6. L'utilizzazione in posti di sostegno di docenti privi dei prescritti titoli di specializzazione è consentita unicamente qualora manchino docenti di ruolo o non di ruolo specializzati. 7. Gli accordi di programma di cui all'articolo 13, comma 1, lettera a), possono prevedere lo svolgimento di corsi di aggiornamento comuni per il personale delle scuole, delle unità sanitarie locali e degli enti locali, impegnati in piani educativi e di recupero individualizzati.

15. Gruppi di lavoro per l'integrazione scolastica.

1. Presso ogni ufficio scolastico provinciale è istituito un gruppo di lavoro composto da: un ispettore tecnico nominato dal provveditore agli studi, un esperto della scuola utilizzato ai sensi dell'articolo 14, decimo comma, della legge 20 maggio 1982, n. 270, e successive modificazioni, due esperti designati dagli enti locali, due esperti delle unità sanitarie locali, tre esperti designati dalle associazioni delle persone handicappate maggiormente rappresentative a livello provinciale nominati dal provveditore agli studi sulla base dei criteri indicati dal Ministro della pubblica istruzione entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. Il gruppo di lavoro dura in carica tre anni.

2. Presso ogni circolo didattico ed istituto di scuola secondaria di primo e secondo grado sono costituiti gruppi di studio e di lavoro composti da insegnanti, operatori dei servizi, familiari e studenti con il compito di collaborare alle iniziative educative e di integrazione predisposte dal piano educativo.

3. I gruppi di lavoro di cui al comma 1 hanno compiti di consulenza e proposta al provveditore agli studi, di consulenza alle singole scuole, di collaborazione con gli enti locali e le unità sanitarie locali per la conclusione e la verifica dell'esecuzione degli accordi di programma di cui agli articoli 13, 39 e 40, per l'impostazione e l'attuazione dei piani educativi individualizzati, nonché per qualsiasi altra attività inerente all'integrazione degli alunni in difficoltà di apprendimento.

4. I gruppi di lavoro predispongono annualmente una relazione da inviare al Ministro della pubblica istruzione ed al presidente della giunta regionale. Il presidente della giunta regionale può avvalersi della relazione ai fini della verifica dello stato di attuazione degli accordi di programma di cui agli artt. 13, 39 e 40 (2).

(2) *Vedi, anche, il D.M. 26 giugno 1992.*

16. Valutazione del rendimento e prove d'esame.

1. Nella valutazione degli alunni handicappati da parte degli insegnanti è indicato, sulla base del piano educativo individualizzato, per quali discipline siano stati adottati particolari criteri didattici, quali attività integrative e di sostegno siano state svolte, anche in sostituzione parziale dei contenuti programmatici di alcune discipline.

2. Nella scuola dell'obbligo sono predisposte, sulla base degli elementi conoscitivi di cui al comma 1, prove d'esame corrispondenti agli insegnamenti impartiti e idonee a valutare il progresso dell'allievo in rapporto alle sue potenzialità e ai livelli di apprendimento iniziali.

3. Nell'ambito della scuola secondaria di secondo grado, per gli alunni handicappati sono consentite prove equipollenti e tempi più lunghi per l'effettuazione delle prove scritte o grafiche e la presenza di assistenti per l'autonomia e la comunicazione.

4. Gli alunni handicappati sostengono le prove finalizzate alla valutazione del rendimento scolastico o allo svolgimento di esami anche universitari con l'uso degli ausili loro necessari.

5. Il trattamento individualizzato previsto dai commi 3 e 4 in favore degli studenti handicappati è consentito per il superamento degli esami universitari previa intesa con il docente della materia e con l'ausilio del servizio di tutorato di cui all'articolo 13, comma 6 -bis. È consentito, altresì, sia l'impiego di specifici mezzi tecnici in relazione alla tipologia di handicap, sia la possibilità di svolgere prove equipollenti su proposta del servizio di tutorato specializzato. (2 bis)

5 - bis. Le università, con proprie disposizioni, istituiscono un docente delegato dal rettore con funzioni di coordinamento, monitoraggio e supporto di tutte le iniziative concernenti l'integrazione nell'ambito dell'ateneo. (2 ter)

(2 bis) *comma così modificato dalla [Legge 28 gennaio 1999, n. 17.](#)*
(2 ter) *comma aggiunto dalla [Legge 28 gennaio 1999, n. 17.](#)*

17. Formazione professionale.

Le regioni, in attuazione di quanto previsto dagli articoli 3, primo comma, lettere l) e m), e 8, primo comma, lettere g) e h), della [legge 21 dicembre 1978, n. 845](#), realizzano l'inserimento della persona handicappata negli ordinari corsi di formazione professionale dei centri pubblici e privati e garantiscono agli allievi handicappati che non siano in grado di avvalersi dei metodi di apprendimento ordinari l'acquisizione di una qualifica anche mediante attività specifiche nell'ambito delle attività del centro di formazione professionale tenendo conto dell'orientamento emerso dai piani educativi individualizzati realizzati durante l'iter scolastico. A tal fine forniscono ai centri i sussidi e le attrezzature necessarie.

2. I corsi di formazione professionale tengono conto delle diverse capacità ed esigenze della persona handicappata che, di conseguenza, è inserita in classi comuni o in corsi specifici o in corsi prelaborativi.

3. Nei centri di formazione professionale sono istituiti corsi per le persone handicappate non in grado di frequentare i corsi normali. I corsi possono essere realizzati nei centri di riabilitazione, quando vi siano svolti programmi di ergoterapia e programmi finalizzati all'addestramento professionale, ovvero possono essere realizzati dagli enti di cui all'articolo 5 della citata [legge n. 845 del 1978](#), nonché da organizzazioni di volontariato e da enti autorizzati da leggi vigenti. Le regioni, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, provvedono ad adeguare alle disposizioni di cui al presente comma i programmi pluriennali e i piani annuali di attuazione per le attività di formazione professionale di cui all'articolo 5 della medesima legge n. 845 del 1978.

4. Agli allievi che abbiano frequentato i corsi di cui al comma 2 è rilasciato un attestato di frequenza utile ai fini della graduatoria per il collocamento obbligatorio nel quadro economico-produttivo territoriale.

5. Fermo restando quanto previsto in favore delle persone handicappate dalla citata [legge n. 845 del 1978](#), una quota del fondo comune di cui all'articolo 8 della legge 16 maggio 1970, n. 281, è destinata ad iniziative di formazione e di avviamento al lavoro in forme sperimentali, quali tirocini, contratti di formazione, iniziative territoriali di lavoro guidato, corsi prelaborativi, sulla base di criteri e procedure fissati con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge.

18. Integrazione lavorativa.

1. Le regioni, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, disciplinano l'istituzione e la tenuta dell'albo regionale degli enti, istituzioni, cooperative sociali, di lavoro, di servizi, e dei centri di lavoro guidato, associazioni ed organizzazioni di volontariato che svolgono attività idonee a favorire l'inserimento e l'integrazione lavorativa di persone handicappate.

2. Requisiti per l'iscrizione all'albo dei cui al comma 1, oltre a quelli previsti dalle leggi regionali, sono: a) avere personalità giuridica di diritto pubblico o privato o natura di associazione, con i requisiti di cui al capo II del titolo II del libro I del codice civile; b) garantire idonei livelli di prestazioni, di qualificazione del personale e di efficienza operativa. 3. Le regioni disciplinano le modalità di revisione ed aggiornamento biennale

dell'albo di cui al comma 1.

4. I rapporti dei comuni, dei consorzi tra comuni e tra comuni e province, delle comunità montane e delle unità sanitarie locali con gli organismi di cui al comma 1 sono regolati da convenzioni conformi allo schema tipo approvato con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale, di concerto con il Ministro della sanità e con il Ministro per gli affari sociali, da emanare entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge (3).

5. L'iscrizione all'albo di cui al comma 1 è condizione necessaria per accedere alle convenzioni di cui all'articolo 38. 6. Le regioni possono provvedere con proprie leggi: a) a disciplinare le agevolazioni alle singole persone handicappate per recarsi al posto di lavoro e per l'avvio e lo svolgimento di attività lavorative autonome; b) a disciplinare gli incentivi, le agevolazioni e i contributi ai datori di lavoro anche ai fini dell'adattamento del posto di lavoro per l'assunzione delle persone handicappate.

(3) // [D.M. 30 novembre 1994](#) (G.U. 16 dicembre 1994, n. 293) ha stato approvato lo schema-tipo di convenzione previsto dal presente articolo.

19. Soggetti aventi diritto al collocamento obbligatorio.

1. In attesa dell'entrata in vigore della nuova disciplina del collocamento obbligatorio, le disposizioni di cui alla [legge 2 aprile 1968, n. 482](#), e successive modificazioni, devono intendersi applicabili anche a coloro che sono affetti da minorazione psichica, i quali abbiano una capacità lavorativa che ne consente l'impiego in mansioni compatibili. Ai fini dell'avviamento al lavoro, la valutazione della persona handicappata tiene conto della capacità lavorativa e relazionale dell'individuo e non solo della minorazione fisica o psichica. La capacità lavorativa è accertata dalle commissioni di cui all'articolo 4 della presente legge, integrate ai sensi dello stesso articolo da uno specialista nelle discipline neurologiche, psichiatriche o psicologiche.

20. Prove d'esame nei concorsi pubblici e per l'abilitazione alle professioni.

1. La persona handicappata sostiene le prove d'esame nei concorsi pubblici e per l'abilitazione alle professioni con l'uso degli ausili necessari e nei tempi aggiuntivi eventualmente necessari in relazione allo specifico handicap.

2. Nella domanda di partecipazione al concorso e all'esame per l'abilitazione alle professioni il candidato specifica l'ausilio necessario in relazione al proprio handicap, nonché l'eventuale necessità di tempi aggiuntivi.

21. Precedenza nell'assegnazione di sede.

1. La persona handicappata con un grado di invalidità superiore ai due terzi o con minorazioni iscritte alle categorie prima, seconda e terza della tabella A annessa alla legge 10 agosto 1950, n. 648, assunta presso gli enti pubblici come vincitrice di concorso o ad altro titolo, ha diritto di scelta prioritaria tra le sedi disponibili.

2. I soggetti di cui al comma 1 hanno la precedenza in sede di trasferimento a domanda. [Consulta le nostre schede di approfondimento su [scelta prioritaria della sede e rifiuto al trasferimento](#)]

22. Accertamenti ai fini del lavoro pubblico e privato.

1. Ai fini dell'assunzione al lavoro pubblico e privato non è richiesta la certificazione di sana e robusta costituzione fisica.

23. Rimozione di ostacoli per l'esercizio di attività sportive, turistiche e ricreative.

1. L'attività e la pratica delle discipline sportive sono favorite senza limitazione alcuna. Il Ministro della sanità, con proprio decreto da emanare entro un anno dalla data di entrata in vigore della presente legge, definisce i protocolli per la concessione dell'idoneità alla pratica sportiva agonistica alle persone handicappate.

2. Le regioni e i comuni, i consorzi di comuni ed il Comitato olimpico nazionale italiano (CONI) realizzano, in conformità alle disposizioni vigenti in materia di eliminazione delle barriere architettoniche, ciascuno per gli impianti di propria competenza, l'accessibilità e la fruibilità delle strutture sportive e dei connessi servizi da parte delle persone handicappate.

3. Le concessioni demaniali per gli impianti di balneazione ed i loro rinnovi sono subordinati alla visitabilità degli impianti ai sensi del [decreto del Ministro dei lavori pubblici 14 giugno 1989, n. 236](#), di attuazione della [legge 9 gennaio 1989, n. 13](#), e all'effettiva possibilità di accesso al mare delle persone handicappate.

4. Le concessioni autostradali ed i loro rinnovi sono subordinati alla visitabilità degli impianti ai sensi del citato decreto del Ministro dei lavori pubblici 14 giugno 1989, n. 236.

5. Chiunque, nell'esercizio delle attività di cui all'articolo 5, primo comma, della legge 17 maggio 1983, n. 217, o di altri pubblici esercizi, discrimina persone handicappate è punito con la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da lire un milione a lire dieci milioni e con la chiusura dell'esercizio da uno a sei mesi.

24. Eliminazione o superamento delle barriere architettoniche.

1. Tutte le opere edilizie riguardanti edifici pubblici e privati aperti al pubblico che sono suscettibili di limitare l'accessibilità e la visitabilità di cui alla [legge 9 gennaio 1989, n. 13](#), e successive modificazioni, sono eseguite in conformità alle disposizioni di cui alla [legge 30 marzo 1971, n. 118](#), e successive modificazioni, al regolamento approvato con [decreto del Presidente della Repubblica 27 aprile 1978, n. 384](#), alla citata legge n. 13 del 1989, e successive modificazioni, e al citato [decreto del Ministro dei lavori pubblici 14 giugno 1989, n. 236](#).

2. Per gli edifici pubblici e privati aperti al pubblico soggetti ai vincoli di cui alle leggi 1° giugno 1939, n. 1089, e successive modificazioni, e 29 giugno 1939, n. 1497, e successive modificazioni, nonché ai vincoli previsti da leggi speciali aventi le medesime finalità, qualora le autorizzazioni previste dagli articoli 4 e 5 della citata legge n. 13 del 1989 non possano venire concesse, per il mancato rilascio del nulla osta da parte

delle autorità competenti alla tutela del vincolo, la conformità alle norme vigenti in materia di accessibilità e di superamento delle barriere architettoniche può essere realizzata con opere provvisorie, come definite dall'articolo 7 del decreto del Presidente della Repubblica 7 gennaio 1956, n. 164, nei limiti della compatibilità suggerita dai vincoli stessi.

3. Alle comunicazioni al comune dei progetti di esecuzione dei lavori riguardanti edifici pubblici e aperti al pubblico, di cui al comma 1, rese ai sensi degli articoli 15, terzo comma, e 26, secondo comma, della legge 28 febbraio 1985, n. 47, e successive modificazioni, sono allegata una documentazione grafica e una dichiarazione di conformità alla normativa vigente in materia di accessibilità e di superamento delle barriere architettoniche, anche ai sensi del comma 2 del presente articolo.

4. Il rilascio della concessione o autorizzazione edilizia per le opere di cui al comma 1 è subordinato alla verifica della conformità del progetto compiuta dall'ufficio tecnico o dal tecnico incaricato dal comune. Il sindaco, nel rilasciare il certificato di agibilità e di abitabilità per le opere di cui al comma 1, deve accertare che le opere siano state realizzate nel rispetto delle disposizioni vigenti in materia di eliminazione delle barriere architettoniche. A tal fine può richiedere al proprietario dell'immobile o all'intestatario della concessione una dichiarazione resa sotto forma di perizia giurata redatta da un tecnico abilitato.

5. Nel caso di opere pubbliche, fermi restando il divieto di finanziamento di cui all'articolo 32, comma 20, della [legge 28 febbraio 1986, n. 41](#), e l'obbligo della dichiarazione del progettista, l'accertamento di conformità alla normativa vigente in materia di eliminazione delle barriere architettoniche spetta all'Amministrazione competente, che ne dà atto in sede di approvazione del progetto.

6. La richiesta di modifica di destinazione d'uso di edifici in luoghi pubblici o aperti al pubblico è accompagnata dalla dichiarazione di cui al comma 3. Il rilascio del certificato di agibilità e di abitabilità è condizionato alla verifica tecnica della conformità della dichiarazione allo stato dell'immobile.

7. Tutte le opere realizzate negli edifici pubblici e privati aperti al pubblico in difformità dalle disposizioni vigenti in materia di accessibilità e di eliminazione delle barriere architettoniche, nelle quali le difformità siano tali da rendere impossibile l'utilizzazione dell'opera da parte delle persone handicappate, sono dichiarate inabitabili e inagibili. Il progettista, il direttore dei lavori, il responsabile tecnico degli accertamenti per l'agibilità o l'abitabilità ed il collaudatore, ciascuno per la propria competenza, sono direttamente responsabili. Essi sono puniti con l'ammenda da lire 10 milioni a lire 50 milioni e con la sospensione dai rispettivi albi professionali per un periodo compreso da uno a sei mesi.

8. Il Comitato per l'edilizia residenziale (CER), di cui all'articolo 3 della legge 5 agosto 1978, n. 457, fermo restando il divieto di finanziamento di cui all'articolo 32, comma 20, della citata [legge n. 41 del 1986](#), dispone che una quota dei fondi per la realizzazione di opere di urbanizzazione e per interventi di recupero sia utilizzata per la eliminazione delle barriere architettoniche negli insediamenti di edilizia residenziale pubblica realizzati prima della data di entrata in vigore della presente legge.

9. I piani di cui all'articolo 32, comma 21, della citata legge [n. 41 del 1986](#) sono modificati con integrazioni relative all'accessibilità degli spazi urbani, con particolare riferimento all'individuazione e alla realizzazione di percorsi accessibili, all'installazione di semafori acustici per non vedenti, alla rimozione della segnaletica installata in modo da ostacolare la circolazione delle persone handicappate.

10. Nell'ambito della complessiva somma che in ciascun anno la Cassa depositi e prestiti concede agli enti locali per la contrazione di mutui con finalità di investimento, una quota almeno pari al 2 per cento è destinata ai prestiti finalizzati ad interventi di ristrutturazione e recupero in attuazione delle norme di cui al regolamento approvato con [decreto del Presidente della Repubblica 27 aprile 1978, n. 384](#).

11. I comuni adeguano i propri regolamenti edilizi alle disposizioni di cui all'articolo 27 della citata [legge n. 118 del 1971](#), all'articolo 2 del citato regolamento approvato con decreto del Presidente della Repubblica n. 384 del 1978, alla citata legge n. 13 del 1989, e successive modificazioni, e al citato decreto del Ministro dei lavori pubblici 14 giugno 1989, n. 236 entro centottanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. Scaduto tale termine, le norme dei regolamenti edilizi comunali contrastanti con le disposizioni del presente articolo perdono efficacia.

25. Accesso alla informazione e alla comunicazione.

1. Il Ministro delle poste e delle telecomunicazioni contribuisce alla realizzazione di progetti elaborati dalle concessionarie per i servizi radiotelevisivi e telefonici volti a favorire l'accesso all'informazione radio-televisiva e alla telefonia anche mediante installazione di decodificatori e di apparecchiature complementari, nonché mediante l'adeguamento delle cabine telefoniche.

2. All'atto di rinnovo o in occasione di modifiche delle convenzioni per la concessione di servizi radiotelevisivi o telefonici sono previste iniziative atte a favorire la ricezione da parte di persone con handicap sensoriali di programmi di informazione, culturali e di svago e la diffusione di decodificatori.

26. Mobilità e trasporti collettivi.

1. Le regioni disciplinano le modalità con le quali i comuni dispongono gli interventi per consentire alle persone handicappate la possibilità di muoversi liberamente sul territorio, usufruendo, alle stesse condizioni degli altri cittadini, dei servizi di trasporto collettivo appositamente adattati o di servizi alternativi.

2. I comuni assicurano, nell'ambito delle proprie ordinarie risorse di bilancio, modalità di trasporto individuali per le persone handicappate non in grado di servirsi dei mezzi pubblici.

3. Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, le regioni elaborano, nell'ambito dei piani regionali di trasporto e dei piani di adeguamento delle infrastrutture urbane, piani di mobilità delle persone handicappate da attuare anche mediante la conclusione di accordi di programma ai sensi dell'articolo 27 della [legge 8 giugno 1990, n. 142](#). I suddetti piani prevedono servizi alternativi per le zone non coperte dai

servizi di trasporto collettivo. Fino alla completa attuazione dei piani, le regioni e gli enti locali assicurano i servizi già istituiti. I piani di mobilità delle persone handicappate predisposti dalle regioni sono coordinati con i piani di trasporto predisposti dai comuni.

4. Una quota non inferiore all'1 per cento dell'ammontare dei mutui autorizzati a favore dell'Ente ferrovie dello Stato è destinata agli interventi per l'eliminazione delle barriere architettoniche nelle strutture edilizie e nel materiale rotabile appartenenti all'Ente medesimo, attraverso capitolati d'appalto formati sulla base dell'articolo 20 del regolamento approvato con [decreto del Presidente della Repubblica 27 aprile 1978, n. 384](#).

5. Entro un anno dalla data di entrata in vigore della presente legge, il Ministro dei trasporti provvede alla omologazione di almeno un prototipo di autobus urbano ed extraurbano, di taxi, di vagone ferroviario, conformemente alle finalità della presente legge.

6. Sulla base dei piani regionali e della verifica della funzionalità dei prototipi omologati di cui al comma 5, il Ministro dei trasporti predispone i capitolati d'appalto contenenti prescrizioni per adeguare alle finalità della presente legge i mezzi di trasporto su gomma in corrispondenza con la loro sostituzione.

27. Trasporti individuali.

1. A favore dei titolari di patente di guida delle categorie A, B, o C speciali, con incapacità motorie permanenti, le unità sanitarie locali contribuiscono alla spesa per la modifica degli strumenti di guida, quale strumento protesico extra-tariffario, nella misura del 20 per cento, a carico del bilancio dello Stato.

2. Al comma 1 dell'articolo 1 della [legge 9 aprile 1986, n. 97](#), sono soppresse le parole: “, titolari di patente F” e dopo le parole: “capacità motorie,” sono aggiunte le seguenti: “anche prodotti in serie,”.

3. Dopo il comma 2 dell'articolo 1 della citata legge numero 97 del 1986, è inserito il seguente:

“2-bis. Il beneficio della riduzione dell'aliquota relativa all'imposta sul valore aggiunto, di cui al comma 1, decade qualora l'invalido non abbia conseguito la patente di guida delle categorie A, B o C speciali, entro un anno dalla data dell'acquisto del veicolo. Entro i successivi tre mesi l'invalido provvede al versamento della differenza tra l'imposta sul valore aggiunto pagata e l'imposta relativa all'aliquota in vigore per il veicolo acquistato.”

4. Il Comitato tecnico di cui all'articolo 81, comma 9, del testo unico delle norme sulla disciplina della circolazione stradale, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 15 giugno 1959, n. 393, come sostituito dall'articolo 4, comma 1, della legge 18 marzo 1988, n. 111, è integrato da due rappresentanti delle associazioni delle persone handicappate nominati dal Ministro dei trasporti su proposta del Comitato di cui all'articolo 41 della presente legge.

5. Le unità sanitarie locali trasmettono le domande presentate dai soggetti di cui al comma 1 ad un apposito fondo, istituito presso il Ministero della sanità, che provvede ad erogare i contributi nei limiti dell'au-

torizzazione di spesa di cui all'articolo 42.

28. Facilitazioni per i veicoli delle persone handicappate.

1. I comuni assicurano appositi spazi riservati ai veicoli delle persone handicappate, sia nei parcheggi gestiti direttamente o dati in concessione, sia in quelli realizzati e gestiti da privati.

2. Il contrassegno di cui all'articolo 6 del regolamento approvato con [decreto del Presidente della Repubblica 27 aprile 1978, n. 384](#), che deve essere apposto visibilmente sul parabrezza del veicolo, è valido per l'utilizzazione dei parcheggi di cui al comma 1.

29. Esercizio del diritto di voto.

1. In occasione di consultazioni elettorali, i comuni organizzano i servizi di trasporto pubblico in modo da facilitare agli elettori handicappati il raggiungimento del seggio elettorale.

2. Per rendere più agevole l'esercizio del diritto di voto, le unità sanitarie locali, nei tre giorni precedenti la consultazione elettorale, garantiscono in ogni comune la disponibilità di un adeguato numero di medici autorizzati per il rilascio dei certificati di accompagnamento e dell'attestazione medica di cui all'articolo 1 della [legge 15 gennaio 1991, n. 15](#).

3. Un accompagnatore di fiducia segue in cabina i cittadini handicappati impossibilitati ad esercitare autonomamente il diritto di voto. L'accompagnatore deve essere iscritto nelle liste elettorali. Nessun elettore può esercitare la funzione di accompagnatore per più di un handicappato. Sul certificato elettorale dell'accompagnatore è fatta apposita annotazione dal presidente del seggio nel quale egli ha assolto tale compito.

30. Partecipazione.

1. Le regioni per la redazione dei programmi di promozione e di tutela dei diritti della persona handicappata, prevedono forme di consultazione che garantiscono la partecipazione dei cittadini interessati.

31. Riserva di alloggi.

1 All'articolo 3, primo comma della Legge 5 agosto 1978, n. 457 e successive modificazioni, è aggiunta, in fine, la seguente lettera:

“r-bis) dispone una riserva di finanziamenti complessivi per la concessione di contributi in conto capitale a comuni, Istituti autonomi case popolari, comunque denominati o trasformati, imprese, cooperative o loro consorzi per la realizzazione con tipologia idonea o per l'adattamento di alloggi di edilizia sovvenzionata e agevolata alle esigenze di assegnatari o acquirenti handicappati ovvero ai nuclei familiari assegnatari di abitazioni assistite da contributo pubblico, tra i cui componenti figurano persone handicappate in situazione di gravità o con ridotte o impedito capacità motorie.” (4)

2. Il contributo di cui alla lettera r-bis) del primo comma dell'articolo 3 della legge 5 agosto 1978, n. 457, introdotta dal comma 1 del presente articolo, è concesso dal Comitato esecutivo del CER direttamente ai comuni, agli Istituti autonomi case popolari, alle imprese, alle coopera-

tive o loro consorzi indicati dalle regioni sulla base delle assegnazioni e degli acquisti, mediante atto preliminare di vendita di alloggi realizzati con finanziamenti pubblici e fruente di contributo pubblico.] (5)

[3. Il contributo di cui al comma 2 può essere concesso con le modalità indicate nello stesso comma, direttamente agli enti e istituti statali, assicurativi e bancari che realizzano interventi nel campo dell'edilizia abitativa che ne facciano richiesta per l'adattamento di alloggi di loro proprietà da concedere in locazione a persone handicappate ovvero ai nuclei familiari tra i cui componenti figurano persone handicappate in situazione di gravità o con ridotte o impedito capacità motorie.] (5)

[4. Le associazioni presenti sul territorio, le regioni, le unità sanitarie locali, i comuni sono tenuti a fornire al CER, entro il 31 dicembre di ogni anno, ogni informazione utile per la determinazione della quota di riserva di cui alla citata lettera r-bis) del primo comma dell'articolo 3 della legge 5 agosto 1978, n. 457.] (5) (4) *La lettera r bis) è stata così modificata dall'articolo 2 comma 3 della Legge 30 aprile 1999, n. 136 (5) I commi 2, 3, 4, sono stati abrogati dall'articolo 14, comma 2 della Legge 30 aprile 1999, n. 136*

32. Agevolazioni fiscali.

[1. Le spese mediche e quelle di assistenza specifica necessarie nei casi di grave e permanente invalidità e menomazione, per la parte del loro ammontare complessivo che eccede il 5 o il 10 per cento del reddito complessivo annuo dichiarato a seconda che questo sia o meno superiore a 15 milioni di lire, sono deducibili dal reddito complessivo del contribuente che ha sostenuto gli oneri per sé o per le persone indicate nell'articolo 433 del codice civile, purché dalla documentazione risulti chi ha sostenuto effettivamente la spesa, la persona da assistere perché invalida e il domicilio o la residenza del percipiente] (6).

(6) *Abrogato dall'art. 2, D.L. 31 maggio 1994, n. 330, convertito dall'articolo 1 comma 1 della legge 27 luglio 1994, n. 473*

33. Agevolazioni.

[1. La lavoratrice madre o, in alternativa, il lavoratore padre, anche adottivi, di minore con handicap in situazione di gravità accertata ai sensi dell'articolo 4, comma 1, hanno diritto al prolungamento fino a tre anni del periodo di astensione facoltativa dal lavoro di cui all'articolo 7 della [legge 30 dicembre 1971, n. 1204](#), a condizione che il bambino non sia ricoverato a tempo pieno presso istituti specializzati.] (7)

2. I soggetti di cui al comma 1 possono chiedere ai rispettivi datori di lavoro di usufruire, in alternativa al prolungamento fino a tre anni del periodo di astensione facoltativa, di due ore di permesso giornaliero retribuito fino al compimento del terzo anno di vita del bambino.

3. A condizione che la persona handicappata non sia ricoverata a tempo pieno, il lavoratore dipendente, pubblico o privato, che assiste persona con handicap in situazione di gravità, coniuge, parente o affine entro il secondo grado, ovvero entro il terzo grado qualora i genitori o il coniuge della persona con handicap in situazione di gravità abbiano compiuto i sessantacinque anni di età oppure siano anche essi affetti

da patologie invalidanti o siano deceduti o mancanti, ha diritto a fruire di tre giorni di permesso mensile retribuito coperto da contribuzione figurativa, anche in maniera continuativa. Il predetto diritto non può essere riconosciuto a più di un lavoratore dipendente per l'assistenza alla stessa persona con handicap in situazione di gravità. Per l'assistenza allo stesso figlio con handicap in situazione di gravità, il diritto è riconosciuto ad entrambi i genitori, anche adottivi, che possono fruirne alternativamente. Il dipendente ha diritto di prestare assistenza nei confronti di più persone in situazione di handicap grave, a condizione che si tratti del coniuge o di un parente o affine entro il primo grado o entro il secondo grado qualora i genitori o il coniuge della persona con handicap in situazione di gravità abbiano compiuto i 65 anni di età oppure siano anch'essi affetti da patologie invalidanti o siano deceduti o mancanti. (8)

3-bis. Il lavoratore che usufruisce dei permessi di cui al comma 3 per assistere persona in situazione di handicap grave, residente in comune situato a distanza stradale superiore a 150 chilometri rispetto a quello di residenza del lavoratore, attesta con titolo di viaggio, o altra documentazione idonea, il raggiungimento del luogo di residenza dell'assistito. (9)

4. Ai permessi di cui ai commi 2 e 3, che si cumulano con quelli previsti all'articolo 7 della citata [legge n. 1204 del 1971](#), si applicano le disposizioni di cui all'ultimo comma del medesimo articolo 7 della legge n. 1204 del 1971, nonché quelle contenute negli articoli 7 e 8 della legge 9 dicembre 1977, n. 903.

5. Il lavoratore di cui al comma 3 ha diritto a scegliere, ove possibile, la sede di lavoro più vicina al domicilio della persona da assistere e non può essere trasferito senza il suo consenso ad altra sede. (10)

6. La persona handicappata maggiorenne in situazione di gravità può usufruire alternativamente dei permessi di cui ai commi 2 e 3, ha diritto a scegliere, ove possibile, la sede di lavoro più vicina al proprio domicilio e non può essere trasferita in altra sede, senza il suo consenso.

7. Le disposizioni di cui ai commi 1, 2, 3, 4 e 5 si applicano anche agli affidatari di persone handicappate in situazione di gravità.

7-bis. Ferma restando la verifica dei presupposti per l'accertamento della responsabilità disciplinare, il lavoratore di cui al comma 3 decade dai diritti di cui al presente articolo, qualora il datore di lavoro o l'INPS accerti l'insussistenza o il venir meno delle condizioni richieste per la legittima fruizione dei medesimi diritti. Dall'attuazione delle disposizioni di cui al presente comma non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica». (11)

[**Consulta** le nostre schede di approfondimento sui [permessi lavorativi](#) <http://www.handylex.org/schede/accertah.shtml>] [**Consulta** le nostre schede di approfondimento su [scelta prioritaria della sede e rifiuto al trasferimento](#)]

(7) Il primo comma dell'articolo 33 è stato abrogato dall'articolo 86 del [decreto legislativo 26 marzo 2001, n. 151](#). Si veda ora l'articolo 33 del decreto citato. (8) Comma così modificato dall'articolo 24, comma 1 della [Legge 4 novembre 2010, n. 183](#). L'ultimo periodo è stato aggiun-

to dall'articolo 6, comma 1, lettera a), del [Decreto Legislativo 19 luglio 2011, n. 119](#).

(9) Comma aggiunto dall'articolo 6, comma 1, lettera b), del [Decreto Legislativo 19 luglio 2011, n. 119](#).

(10) Comma così modificato dall'articolo 24, comma 1 della [Legge 4 novembre 2010, n. 183](#). Su tali aspetti si veda ora la [Circolare INPS 3 dicembre 2010, n. 155](#) (11) Comma aggiunto dall'articolo 24, comma 1 della [Legge 4 novembre 2010, n. 183](#). Su tali aspetti si veda ora la [Circolare INPS 3 dicembre 2010, n. 155](#)

34. Protesi e ausili tecnici.

1. Con decreto del Ministro della sanità da emanare, sentito il Consiglio sanitario nazionale, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, nella revisione e ridefinizione del nomenclatore-tariffario delle protesi di cui al terzo comma dell'articolo 26 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, vengono inseriti apparecchi e attrezzature elettronici e altri ausili tecnici che permettano di compensare le difficoltà delle persone con handicap fisico o sensoriale.

35. Ricovero del minore handicappato.

1. Nel caso di ricovero di una persona handicappata di minore età presso un istituto anche a carattere sanitario, pubblico o privato, ove dall'istituto sia segnalato l'abbandono del minore, si applicano le norme di cui alla legge 4 maggio 1983, n. 184.

36. Aggravamento delle sanzioni penali.

1. Per i reati di cui agli articoli 519, 520, 521, 522, 523, 527 e 628 del codice penale, nonché per i delitti non colposi contro la persona, di cui al titolo XII del libro II del codice penale, e per i reati di cui alla legge 20 febbraio 1958, n. 75, qualora l'offeso sia una persona handicappata la pena è aumentata da un terzo alla metà.

2. Per i procedimenti penali per i reati di cui al comma 1 è ammessa la costituzione di parte civile del difensore civico, nonché dell'associazione alla quale risulti iscritta la persona handicappata o un suo familiare.

37. Procedimento penale

in cui sia interessata una persona handicappata.

1. Il Ministro di grazia e giustizia, il Ministro dell'interno e il Ministro della difesa, ciascuno nell'ambito delle proprie competenze, disciplinano con proprio decreto le modalità di tutela della persona handicappata, in relazione alle sue esigenze terapeutiche e di comunicazione, all'interno dei locali di sicurezza, nel corso dei procedimenti giudiziari penali e nei luoghi di custodia preventiva e di espiazione della pena.

38. Convenzioni.

1. Per fornire i servizi di cui alla presente legge i comuni, anche consorziati tra loro, le loro unioni, le comunità montane e le unità sanitarie locali per la parte di loro competenza, si avvalgono delle strutture e dei servizi di cui all'articolo 26 della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#).

Possono inoltre avvalersi dell'opera di associazioni riconosciute e non riconosciute, di istituzioni private di assistenza non aventi scopo di lucro e di cooperative, sempreché siano idonee per i livelli delle prestazioni, per la qualificazione del personale e per l'efficienza organizzativa ed operativa, mediante la conclusione di apposite convenzioni.

2. I comuni, anche consorziati tra loro, le loro unioni, le comunità montane, rilevata la presenza di associazioni in favore di persone handicappate, che intendano costituire cooperative di servizi o comunità-alloggio o centri socioriabilitativi senza fini di lucro, possono erogare contributi che consentano di realizzare tali iniziative per i fini previsti dal comma 1, lettere h), i) e l) dell'articolo 8, previo controllo dell'adeguatezza dei progetti e delle iniziative, in rapporto alle necessità dei soggetti ospiti, secondo i principi della presente legge.

39. Compiti delle regioni.

1. Le regioni possono provvedere, nei limiti delle proprie disponibilità di bilancio, ad interventi sociali, educativoformativi e riabilitativi nell'ambito del piano sanitario nazionale, di cui all'articolo 53 della [legge 23 dicembre 1978, n. 833](#), e successive modificazioni, e della programmazione regionale dei servizi sanitari, sociali e formativo-culturali.

2. Le regioni possono provvedere, sentite le rappresentanze degli enti locali e le principali organizzazioni del privato sociale presenti sul territorio, nei limiti delle proprie disponibilità di bilancio (8): a) a definire l'organizzazione dei servizi, i livelli qualitativi delle prestazioni, nonché i criteri per l'erogazione dell'assistenza economica integrativa di competenza dei comuni; b) a definire, mediante gli accordi di programma di cui all'articolo 27 della [legge 8 giugno 1990, n. 142](#), le modalità di coordinamento e di integrazione dei servizi e delle prestazioni individuali di cui alla presente legge con gli altri servizi sociali, sanitari, educativi, anche d'intesa con gli organi periferici dell'Amministrazione della pubblica istruzione e con le strutture prescolastiche o scolastiche e di formazione professionale, anche per la messa a disposizione di attrezzature, operatori o specialisti necessari all'attività di prevenzione, diagnosi e riabilitazione eventualmente svolta al loro interno; c) a definire, in collaborazione con le università e gli istituti di ricerca, i programmi e le modalità organizzative delle iniziative di riqualificazione ed aggiornamento del personale impiegato nelle attività di cui alla presente legge;

d) a promuovere, tramite le convenzioni con gli enti di cui all'articolo 38, le attività di ricerca e di sperimentazione di nuove tecnologie di apprendimento e di riabilitazione, nonché la produzione di sussidi didattici e tecnici; e) a definire le modalità di intervento nel campo delle attività assistenziali e quelle di accesso ai servizi; f) a disciplinare le modalità del controllo periodico degli interventi di inserimento ed integrazione sociale di cui all'articolo 5, per verificarne la rispondenza all'effettiva situazione di bisogno; g) a disciplinare con legge, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, i criteri relativi all'istituzione e al funzionamento dei servizi di aiuto personale; h) ad effettuare controlli periodici sulle aziende beneficiarie degli incentivi e dei contributi di cui all'articolo 18, comma 6, per garantire la loro effettiva finalizzazione all'integrazione

lavorativa delle persone handicappate; i) a promuovere programmi di formazione di personale volontario da realizzarsi da parte delle organizzazioni di volontariato; l) ad elaborare un consuntivo annuale analitico delle spese e dei contributi per assistenza erogati sul territorio anche da enti pubblici e enti o associazioni privati, i quali trasmettono alle regioni i rispettivi bilanci, secondo modalità fissate dalle regioni medesime; l-bis) a programmare interventi di sostegno alla persona e familiare come prestazioni integrative degli interventi realizzati dagli enti locali a favore delle persone con handicap di particolare gravità, di cui all'articolo 3, comma 3, mediante forme di assistenza domiciliare e di aiuto personale, anche della durata di 24 ore, provvedendo alla realizzazione dei servizi di cui all'articolo 9, all'istituzione di servizi di accoglienza per periodi brevi e di emergenza, tenuto conto di quanto disposto dagli articoli 8, comma 1, lettera i), e 10, comma 1, e al rimborso parziale delle spese documentate di assistenza nell'ambito di programmi previamente concordati; (9) l-ter) a disciplinare, allo scopo di garantire il diritto ad una vita indipendente alle persone con disabilità permanente e grave limitazione dell'autonomia personale nello svolgimento di una o più funzioni essenziali della vita, non superabili mediante ausili tecnici, le modalità di realizzazione di programmi di aiuto alla persona, gestiti in forma indiretta, anche mediante piani personalizzati per i soggetti che ne facciano richiesta, con verifica delle prestazioni erogate e della loro efficacia. (9)

(8) - comma così modificato dal primo articolo della [Legge 21 maggio 1998, n. 162](#). (9) - lettera aggiunta dal primo articolo della [Legge 21 maggio 1998, n. 162](#).

40. Compiti dei comuni.

1. I comuni, anche consorziati tra loro, le loro unioni, le comunità montane e le unità sanitarie locali qualora le leggi regionali attribuiscono loro la competenza, attuano gli interventi sociali e sanitari previsti dalla presente legge nel quadro della normativa regionale, mediante gli accordi di programma di cui all'articolo 27 della legge 8 giugno 1990, n. 142, dando priorità agli interventi di riqualificazione, di riordinamento e di potenziamento dei servizi esistenti.

2. Gli statuti comunali di cui all'articolo 4 della citata legge n. 142 del 1990 disciplinano le modalità del coordinamento degli interventi di cui al comma 1 con i servizi sociali, sanitari, educativi e di tempo libero operanti nell'ambito territoriale e l'organizzazione di un servizio di segreteria per i rapporti con gli utenti, da realizzarsi anche nelle forme del decentramento previste dallo statuto stesso.

41. Competenze del Ministro per gli affari sociali e costituzione del Comitato nazionale per le politiche dell'handicap.

1. Il Ministro per gli affari sociali coordina l'attività delle Amministrazioni dello Stato competenti a realizzare gli obiettivi della presente legge ed ha compiti di promozione di politiche di sostegno per le persone handicappate e di verifica dell'attuazione della legislazione vigente in materia.

2. I disegni di legge del Governo contenenti disposizioni concernenti la condizione delle persone handicappate sono presentati previo concerto con il Ministro per gli affari sociali. Il concerto con il Ministro per gli affari sociali è obbligatorio per i regolamenti e per gli atti di carattere generale adottati in materia.

3. Per favorire l'assolvimento dei compiti di cui al comma 1, è istituito presso la Presidenza del Consiglio dei ministri il Comitato nazionale per le politiche dell'handicap.

4. Il Comitato è composto dal Ministro per gli affari sociali, che lo presiede, dai Ministri dell'interno, del tesoro, della pubblica istruzione, della sanità, del lavoro e della previdenza sociale, nonché dai Ministri per le riforme istituzionali e gli affari regionali e per il coordinamento delle politiche comunitarie. Alle riunioni del Comitato possono essere chiamati a partecipare altri Ministri in relazione agli argomenti da trattare.

5. Il Comitato è convocato almeno tre volte l'anno, di cui una prima della presentazione al Consiglio dei ministri del disegno di legge finanziaria.

6. Il Comitato si avvale di:

a) tre assessori scelti tra gli assessori regionali e delle province autonome di Trento e di Bolzano designati dalla Conferenza dei presidenti delle regioni e delle province autonome ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 16 dicembre 1989, n. 418; (10) b) tre rappresentanti degli enti locali designati dall'Associazione nazionale dei comuni italiani (ANCI) e un rappresentante degli enti locali designato dalla Lega delle autonomie locali; c) cinque esperti scelti fra i membri degli enti e delle associazioni in possesso dei requisiti di cui agli articoli 1 e 2 della legge 19 novembre 1987, n. 476, che svolgano attività di promozione e tutela delle persone handicappate e delle loro famiglie; d) tre rappresentanti delle organizzazioni sindacali maggiormente rappresentative.

7. Il Comitato si avvale dei sistemi informativi delle Amministrazioni in esso rappresentate.

8. Il Ministro per gli affari sociali, entro il 15 aprile di ogni anno, presenta una relazione al Parlamento sui dati relativi allo stato di attuazione delle politiche per l'handicap in Italia, nonché sugli indirizzi che saranno seguiti. A tal fine le Amministrazioni dello Stato, anche ad ordinamento autonomo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e gli enti locali trasmettono, entro il 28 febbraio di ciascun anno, alla Presidenza del Consiglio dei ministri tutti i dati relativi agli interventi di loro competenza disciplinati dalla presente legge. Nel primo anno di applicazione della presente legge la relazione è presentata entro il 30 ottobre.

9. Il Comitato, nell'esercizio delle sue funzioni, è coadiuvato da una commissione permanente composta da un rappresentante per ciascuno dei Ministeri dell'interno, delle finanze, del tesoro, della pubblica istruzione, della sanità, del lavoro e della previdenza sociale, dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, nonché da tre rappresentanti della Presidenza del Consiglio dei ministri di cui uno del Dipartimento per gli affari sociali, uno del Dipartimento per gli affari regionali, uno del Dipartimento per la funzione pubblica. La commissione è presieduta dal responsabile dell'Ufficio per le problematiche della famiglia, della terza età, dei disabili e degli emarginati, del Dipartimento per gli affari sociali.

(10) La Corte costituzionale, con sentenza 21-29 ottobre 1992, n. 406 (G.U. 4 novembre 1992, n. 46 - Serie speciale), ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 41, sesto comma, nella parte in cui, con riguardo alla lettera a), prevede che il Comitato "si avvale di", anziché "è composto da".

Art. 41-bis. Conferenza nazionale sulle politiche dell'handicap.

1. Il Ministro per la solidarietà sociale, sentita la Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, promuove indagini statistiche e conoscitive sull'handicap e convoca ogni tre anni una conferenza nazionale sulle politiche dell'handicap alla quale invita soggetti pubblici, privati e del privato sociale che esplicano la loro attività nel campo dell'assistenza e della integrazione sociale delle persone handicappate. Le conclusioni di tale conferenza sono trasmesse al Parlamento anche al fine di individuare eventuali correzioni alla legislazione vigente. (11)

(11) articolo aggiunto dal primo articolo della [Legge 21 maggio 1998, n. 162](#).

Art. 41-ter. Progetti sperimentali.

1. Il Ministro per la solidarietà sociale promuove e coordina progetti sperimentali aventi per oggetto gli interventi previsti dagli articoli 10, 23, 25 e 26 della presente legge.

2. Il Ministro per la solidarietà sociale, con proprio decreto, d'intesa con la Conferenza unificata di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, definisce i criteri e le modalità per la presentazione e la valutazione dei progetti sperimentali di cui al comma 1 nonché i criteri per la ripartizione dei fondi stanziati per il finanziamento dei progetti di cui al presente articolo. (12)

(12) articolo aggiunto dal primo articolo della [Legge 21 maggio 1998, n. 162](#).

42. Copertura finanziaria.

1. Presso la Presidenza del Consiglio dei ministri - Dipartimento per gli affari sociali, è istituito il Fondo per l'integrazione degli interventi regionali e delle province autonome in favore dei cittadini handicappati.

2. Il Ministro per gli affari sociali provvede, sentito il Comitato nazionale per le politiche dell'handicap di cui all'articolo 41, alla ripartizione annuale del Fondo tra le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, in proporzione al numero degli abitanti.

3. A partire dal terzo anno di applicazione della presente legge, il criterio della proporzionalità di cui al comma 2 può essere integrato da altri criteri, approvati dal Comitato di cui all'articolo 41, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano di cui all'articolo 12 della legge 23 agosto 1988, n. 400, con riferimento a situazioni di particolare concentrazione di persone handicappate e di servizi di alta specializzazione, nonché a situazioni di grave arretratezza di alcune aree.

4. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano provvedono a ripartire i fondi di loro spettanza tra gli enti competenti a realizzare i servizi, dando priorità agli interventi in favore delle persone handicappate in situazione di gravità e agli interventi per la prevenzione.

5. Per le finalità previste dalla presente legge non possono essere incrementate le dotazioni organiche del personale della scuola di ogni ordine e grado oltre i limiti consentiti dalle disponibilità finanziarie all'uopo preordinate dal comma 6, lettera h).

6. È autorizzata la spesa di lire 120 miliardi per l'anno 1992 e di lire 150 miliardi a decorrere dal 1993, da ripartire, per ciascun anno, secondo le seguenti finalità: a) lire 2 miliardi e 300 milioni per l'integrazione delle commissioni di cui all'articolo 4; b) lire 1 miliardo per il finanziamento del soggiorno all'estero per cure nei casi previsti dall'articolo 11;

c) lire 4 miliardi per il potenziamento dei servizi di istruzione dei minori ricoverati di cui all'articolo 12; d) lire 8 miliardi per le attrezzature per le scuole di cui all'articolo 13, comma 1, lettera b); e) lire 2 miliardi per le attrezzature per le università di cui all'articolo 13, comma 1, lettera b); f) lire 1 miliardo e 600 milioni per l'attribuzione di incarichi a interpreti per studenti non udenti nelle università di cui all'articolo 13, comma 1, lettera d); g) lire 4 miliardi per l'avvio della sperimentazione di cui all'articolo 13, comma 1, lettera e); h) lire 19 miliardi per l'anno 1992 e lire 38 miliardi per l'anno 1993 per l'assunzione di personale docente di sostegno nelle scuole secondarie di secondo grado prevista dall'articolo 13, comma 4; i) lire 4 miliardi e 538 milioni per la formazione del personale docente prevista dall'articolo 14; l) lire 2 miliardi per gli oneri di funzionamento dei gruppi di lavoro di cui all'articolo 15; m) lire 5 miliardi per i contributi ai progetti per l'accesso ai servizi radiotelevisivi e

telefonici previsti all'articolo 25; n) lire 4 miliardi per un contributo del 20 per cento per la modifica degli strumenti di guida ai sensi dell'articolo 27, comma 1; o) lire 20 miliardi per ciascuno degli anni 1992 e 1993 per le agevolazioni per i genitori che lavorano, previste dall'articolo 33;

p) lire 50 milioni per gli oneri di funzionamento del Comitato e della commissione di cui all'articolo 41; q) lire 42 miliardi e 512 milioni per l'anno 1992 e lire 53 miliardi e 512 milioni a partire dall'anno 1993 per il finanziamento del Fondo per l'integrazione degli interventi regionali e delle province autonome in favore dei cittadini handicappati di cui al comma 1 del presente articolo. 7. All'onere derivante dall'attuazione della presente legge, pari a lire 120 miliardi per l'anno 1992 e a lire 150 miliardi a decorrere dall'anno 1993, si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 1992-1994, al capitolo 6856 dello stato di previsione del Ministero del tesoro per il 1992, all'uopo utilizzando l'accantonamento "Provvedimenti in favore di portatori di handicap".

8. Il Ministro del tesoro è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

43. Abrogazioni.

1. L'articolo 230 del testo unico approvato con regio decreto 5 febbraio 1928, n. 577, l'articolo 415 del regolamento approvato con regio decreto 26 aprile 1928, n. 1297, ed i commi secondo e terzo dell'articolo 28, della legge 30 marzo 1971, n. 118, sono abrogati.

44. Entrata in vigore. - 1. La presente legge entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

1.2. Decreto ministeriale Ministero della Sanità 18 maggio 2001, n. 279

“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell’articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.”

(Pubblicato in Gazzetta Ufficiale 12 luglio 2001, n. 160 Supplemento Ordinario n.180/L)

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

VISTO il decreto legislativo 29 aprile 1998, n.124, avente ad oggetto “Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell’articolo 59, comma 50, della legge 27 dicembre 1997, n. 449”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 99 del 30 aprile 1998, e in particolare l’articolo 5, comma 1, lettera b) e comma 5, che prevede che il Ministro della sanità, con distinti regolamenti da emanarsi ai sensi dell’articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n.400, individui, rispettivamente, le condizioni di malattia croniche o invalidanti e le malattie rare che danno diritto all’esenzione dalla partecipazione per le prestazioni di assistenza sanitaria indicate dai medesimi regolamenti;

VISTO il decreto ministeriale 1 febbraio 1991 avente ad oggetto “Rideterminazione delle forme morbose che danno diritto all’esenzione dalla spesa sanitaria” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la legge 31 dicembre 1996, n. 675 e successive modificazioni e integrazioni, nonché i decreti legislativi 11 maggio 1999, n. 135 e 30 luglio 1999, n. 282, in materia di riservatezza dei dati personali;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318, recante norme per l’individuazione delle misure minime di sicurezza per il trattamento dei dati personali, a norma dell’articolo 15, comma 2, della citata legge n. 675 del 1996 e successive modificazioni e integrazioni;

VISTO il parere del Consiglio superiore di sanità nella seduta del 25 novembre 1998;

VISTO il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, reso nella riunione del 27 maggio 1999;

VISTO il parere del Garante per la protezione dei dati personali, reso in data 27 ottobre 1999;

RECEPITO il suddetto parere in ordine alle misure da adottare per raccolta, il trattamento, la custodia, la conservazione e la sicurezza dei dati nonché in ordine alle caratteristiche e modalità di funzionamento del Registro nazionale delle malattie rare;

VISTO il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, reso nella seduta del 1° febbraio 2001 sul testo modificato a seguito dei rilievi del Garante per la protezione dei dati personali;

UDITO il parere del Consiglio di Stato, espresso dalla sezione consultiva per gli atti normativi nell’adunanza del 26 marzo 2001;

VISTA la nota di comunicazione al Presidente del Consiglio dei Ministri n. 100/SCPS/2153-G/2482 del 2 maggio 2001, a norma dell’art. 17, comma 3, della citata legge 23 agosto 1988, n. 400;

RITENUTO di prevedere l’entrata in vigore del presente regolamento fin dalla data della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, in considerazione del lungo e complesso iter richiesto per la sua approvazione

ADOTTA il seguente regolamento

Art.1

Finalità ed ambito di applicazione

1. Il presente regolamento disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle malattie rare per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza, in attuazione dell’articolo 5 del [decreto legislativo 29 aprile 1998, n.124](#), e individua specifiche forme di tutela per i soggetti affetti dalle suddette malattie.

Art. 2

Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare

1. Al fine di assicurare specifiche forme di tutela ai soggetti affetti da malattie rare è istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. La Rete è costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle regioni. Nell’ambito di tali presidi, preferibilmente ospedalieri, con decreto del Ministro della sanità, su proposta della regione interes-

sata, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano e sulla base di criteri di individuazione e di aggiornamento concertati con la medesima Conferenza, sono individuati i Centri interregionali di riferimento per le malattie rare. Le regioni provvedono all'individuazione dei presidi ed alla formulazione delle proposte, per la prima volta, rispettivamente entro quarantacinque e sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente regolamento. Nei successivi novanta giorni il Ministro della sanità provvede all'individuazione dei Centri interregionali di riferimento. 2. I presidi della Rete sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare. 3. I Centri interregionali di riferimento assicurano, ciascuno per il bacino territoriale di competenza, lo svolgimento delle seguenti funzioni: a) la gestione del Registro interregionale delle malattie rare, coordinata con i registri territoriali ed il Registro nazionale di cui all'articolo 3; b) lo scambio delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri interregionali e con gli organismi internazionali competenti; c) il coordinamento dei presidi della Rete, al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati; d) la consulenza ed il supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci appropriati per il loro trattamento; e) la collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ed alle iniziative preventive; f) l'informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati e dei loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci. 4. I presidi inclusi nella Rete operano secondo protocolli clinici concordati con i Centri interregionali di riferimento e collaborano con i servizi territoriali e i medici di famiglia ai fini dell'individuazione e della gestione del trattamento. 5. Il Ministro della sanità cura la diffusione dell'elenco nazionale dei presidi sanitari inclusi nella Rete e riferisce sulla relativa attività nell'ambito della Relazione sullo stato sanitario del Paese di cui all'articolo 1, comma 6 del decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502, e successive modificazioni.

Art. 3 **Registro nazionale**

1. Al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro nazionale delle malattie rare. 2. Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita dei sog-

getti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico. 3. Il Registro nazionale è funzionalmente collegato con i registri interregionali e territoriali e, ove esistenti, con i registri internazionali. 4. La raccolta dei dati e il loro trattamento, consistente nelle operazioni di validazione, analisi statistico-epidemiologica, valutazione delle associazioni tra fattori di rischio e stili di vita correlati all'eziologia e alla prognosi, aggiornamento, rettificazione, integrazione ed eventuale cancellazione, sono effettuati secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. 5. L'accesso ed il trattamento dei dati sono consentiti nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di tutela di dati personali e con l'adozione delle misure di sicurezza di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318. L'accesso ai dati è consentito anche agli operatori dei Centri di riferimento appositamente autorizzati, per le finalità di cui all'articolo 2, comma 3. 6. I dati sanitari sono conservati in archivi cartacei e informatizzati separatamente da ogni altro dato personale e sono trattati con tecniche di cifratura o codici identificativi che consentano di identificare gli interessati solo in caso di necessità. 7. La comunicazione e la diffusione dei dati del Registro nazionale è consentita per le finalità e nei limiti di cui all'art. 21, comma 4, lettera a), della legge 31 dicembre 1996 n. 675, e successive modificazioni. 8. Il trasferimento all'estero dei dati del Registro nazionale è consentito ai sensi dell'art. 28, comma 4, lettera g-bis, della legge 31 dicembre 1996 n. 675 e successive modificazioni e integrazioni. 9. Le disposizioni del presente articolo si applicano anche ai registri interregionali tenuti dai Centri di riferimento di cui all'articolo 2, comma 3.

Art. 4 **Individuazione delle malattie rare**

1. L'allegato 1, che forma parte integrante del presente regolamento, reca l'elenco delle malattie e dei gruppi di malattie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria e l'indicazione dei sinonimi di uso più frequente delle malattie individuate. Per consentire l'identificazione univoca delle malattie rare ai fini dell'esenzione, a ciascuna malattia o gruppo di malattie è associato uno specifico codice identificativo.

Art. 5 **Diagnosi della malattia e riconoscimento del diritto all'esenzione**

1. L'assistito per il quale sia stato formulato da un medico specialista del Servizio sanitario nazionale il sospetto diagnostico di una malattia rara inclusa nell'allegato 1 è indirizzato dallo stesso medico, in base alle informazioni del competente Centro interregionale di riferimento, ai presidi della Rete in grado di garantire la diagnosi

della specifica malattia o del gruppo di malattie. 2. I presidi della Rete assicurano l'erogazione in regime di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni finalizzate alla diagnosi e, qualora necessarie ai fini della diagnosi di malattia rara di origine ereditaria, le indagini genetiche sui familiari dell'assistito. I relativi oneri sono a totale carico dell'azienda unità sanitaria locale di residenza dell'assistito. 3. I presidi della Rete comunicano ogni nuovo caso di malattia rara accertato al Centro di riferimento competente, secondo le modalità stabilite in appositi disciplinari tecnici predisposti dall'Istituto Superiore di Sanità. 4. L'assistito cui sia stata accertata da un presidio della Rete una malattia rara inclusa nell'allegato 1 può chiedere il riconoscimento del diritto all'esenzione all'azienda unità sanitaria locale di residenza, allegando la certificazione rilasciata dal presidio stesso. 5. Al momento del rilascio dell'attestato di esenzione l'azienda unità sanitaria locale fornisce all'interessato l'informativa ai sensi degli articoli 10 e 23 della legge 31 dicembre 1996 n. 675, e successive modificazioni, e acquisisce il consenso scritto al trattamento dei dati da parte di soggetti erogatori di prestazioni, pubblici, convenzionati o accreditati dal Servizio sanitario nazionale, con riguardo alla prescrizione ed erogazione delle prestazioni sanitarie in regime di esenzione. 6. La raccolta e il trattamento dei dati, consistente nelle operazioni di registrazione, validazione, aggiornamento, rettificazione, integrazione ed eventuale cancellazione, sono effettuati secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. 7. L'accesso ed il trattamento dei dati sono consentiti agli operatori delle aziende unità sanitarie locali appositamente autorizzati, nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di tutela di dati personali e con l'adozione delle misure di sicurezza di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, n. 318, per il riconoscimento del diritto all'esenzione ed il controllo delle esenzioni rilasciate, per finalità amministrativo-contabili, per il controllo della relativa spesa a carico del Servizio sanitario nazionale nonché della qualità e appropriatezza dell'assistenza erogata. 8. I dati sanitari sono conservati in archivi cartacei e informatizzati separatamente da ogni altro dato personale e sono trattati con tecniche di cifratura o codici identificativi che consentano di identificare gli interessati solo in caso di necessità. 9. La comunicazione e la diffusione dei dati di cui al presente articolo è effettuata nel rispetto di quanto stabilito dall'art. 27 della legge 31 dicembre 1996 n. 675 e successive modificazioni.

Art. 6

Modalità di erogazione delle prestazioni

1. L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria, prescritte con le modalità previste dalla normativa vigente, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. 2.

Gli assistiti esenti dalla partecipazione al costo ai sensi del presente regolamento e ai sensi del decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329, sono altresì esentati dalla partecipazione al costo delle prestazioni necessarie per l'inclusione nelle liste di attesa per trapianto. 3. Ferme restando le competenze della Commissione unica del farmaco di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266 e successive modificazioni, le regioni, sulla base del fabbisogno della propria popolazione, predispongono modalità di acquisizione e di distribuzione agli interessati dei farmaci specifici, anche mediante la fornitura diretta da parte dei servizi farmaceutici pubblici.

Art. 7

Modalità di prescrizione delle prestazioni

1. La prescrizione delle prestazioni sanitarie erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo ai sensi del presente regolamento, reca l'indicazione, unicamente in forma codificata ai sensi dell'articolo 4, della malattia rara per la quale è riconosciuto il diritto all'esenzione. 2. Fermi restando i limiti di prescrivibilità previsti dalla vigente normativa, ciascuna ricetta non può contestualmente recare la prescrizione di prestazioni erogabili in regime di esenzione dalla partecipazione al costo e di altre prestazioni. 3. La prescrizione delle prestazioni erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo è effettuata secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali, con riferimento ai protocolli, ove esistenti, definiti dai Centri di riferimento e in collaborazione con i presidi della Rete.

Art. 8

Aggiornamento

1. I contenuti del presente regolamento sono aggiornati, con cadenza almeno triennale, con riferimento all'evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, ai dati epidemiologici relativi alle malattie rare e allo sviluppo dei percorsi diagnostici e terapeutici di cui all'articolo 1, comma 28, della legge 23 dicembre 1996 n. 662, e successive modificazioni e integrazioni.

Art. 9

Norme finali e transitorie

1. A decorrere dall'entrata in vigore del presente regolamento i soggetti riconosciuti esenti ai sensi del [decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329](#), affetti da: Sindrome di Budd-Chiari, Anemie ereditarie, Connettivite mista, Immunodeficienze primarie, sindrome di Lennox-Gastaut, Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine (escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb, Ipercolesterolemia primitiva poligenica, Ipercolesterolemia familiare combinata, Iperlipoproteinemia di tipo III), Difetti ereditari della coagulazione, Corea di Huntington, Poliarterite nodosa, incluse

nell'allegato 1 al presente regolamento, hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni previste dall'articolo 6 del presente regolamento. 2. L'allegato 1 al [decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329](#), è modificato come riportato nell'allegato 2, che forma parte integrante del presente regolamento. 3. A decorrere dall'entrata in vigore del presente regolamento i soggetti già esenti ai sensi del decreto ministeriale del 1 febbraio 1991, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* del 7 febbraio 1991, e successive modifiche e integrazioni, per Angioedema ereditario, Dermatomiosite, Pemfigo e pemfigoidi, Anemie congenite, Fenilchetonuria ed errori congeniti del metabolismo, Miopatie congenite, Malattia di Hansen, Sindrome di Turner, Spasticità da cerebropatia e Retinite pigmentosa, hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni previste dall'articolo 6 del presente regolamento. 4. Le aziende unità sanitarie locali, in deroga a quanto previsto dall'articolo 5, adeguano le attestazioni di esenzione relative alle malattie di cui ai commi 1 e 3 a quanto previsto dal presente regolamento per le malattie corrispondenti. 5. A decorrere dall'entrata in vigore del presente rego-

lamento cessano di avere efficacia le disposizioni di cui agli articoli 1, 2, 3 e 4 del decreto ministeriale 1° febbraio 1991, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* del 7 febbraio 1991, e successive modifiche e integrazioni. 6. Le aziende unità sanitarie locali provvedono a comunicare ai medici di medicina generale ed ai pediatri di libera scelta i contenuti del presente regolamento e le specifiche modalità di applicazione. 7. Le disposizioni del presente regolamento saranno adeguate sulla base della disciplina da emanarsi ai sensi dell'articolo 6 del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124, ove venga meno la sospensione dell'efficacia fissata dall'articolo 84 della legge 23 dicembre 2000, n. 388, nonché della disciplina da emanarsi ai sensi dell'articolo 23 della legge 31 dicembre 1996, n. 675, come modificata dal decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 282. 8. Il presente regolamento entra in vigore a decorrere dalla data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica Italiana.

Il presente regolamento, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica Italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

ELENCO ALFABETICO DELLE MALATTIE INCLUSE NEI GRUPPI

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
AARSKOG SINDROME DI	RN0790
AASE-SMITH SINDROME DI	RN1340
ACALASIA	RI0010
ACERULOPLASMINEMIA CONGENITA	RC0120
ACROCEFALOSINDATTILIA	RNG030
ACRODERMATITE ENTEROPATICA	RC0070
ACRODISOSTOSI	RN0280
ADAMS-OLIVER SINDROME DI	RN0340
ADIPOSI DOLOROSA	RC0090
ADRENOLEUCODISTROFIA	RF0120
AGENESIA CEREBELLARE	RN0030
ALAGILLE SINDROME DI	RN1350
ALPERS MALATTIA DI	RF0010
ALPORT SINDROME DI	RN1360
ALSTROM SINDROME DI	RN1370
ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DEL FERRO	RCG100
ALTERAZIONI CONGENITE DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III.	RCG070
ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE	RNG100
AMILOIDOSI PRIMARIE E FAMILIARI	RCG130
ANEMIE EREDITARIE	RDG010
ANGELMAN SINDROME DI	RN1300
ANGIOEDEMA EREDITARIO	RC0190
ANIRIDIA	RN0110
ANO IMPERFORATO	RN0190
ANOMALIE CONGENITE DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA	RNG040
ANTLEY-BIXLER SINDROME DI	RN0800
APLASIA CONGENITA DELLA CUTE	RN0640
APNEA INFANTILE	RP0050
ARNOLD-CHIARI SINDROME DI	RN0010
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	RG0080
ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	RNG020
ASPLENIA CON ANOMALIE CARDIOVASCOLARI	RN0740
ATRANSFERRINEMIA CONGENITA	RC0130
ATRESIA BILIARE	RN0210
ATRESIA DEL DIGIUNO	RN0170
ATRESIA ESOFAGEA E/O FISTOLA TRACHEOESOFAGEA	RN0160
ATRESIA O STENOSI DUODENALE	RN0180
ATROFIA DENTATO RUBROPALLIDOLUYSIANA	RF0050
ATROFIA EMIFACCIALE PROGRESSIVA	RN0650
ATROFIA ESSENZIALE DELL'IRIDE	RF0240
ATROFIA OTTICA DI LEBER	RF0300

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	RFG050
AXENFELD- RIEGER ANOMALIA DI	RN0090
BALLER-GEROLD SINDROME DI	RN0810
BARDET-BIEDL SINDROME DI	RN1380
BECKWITH-WIEDEMANN SINDROME DI	RN0820
BEHÇET MALATTIA DI	RC0210
BEHR SINDROME DI	RF0220
BLOCH-SULZBERGER MALATTIA DI	RN1480
BLOOM SINDROME DI	RN0830
BLUE RUBBER BLEB NEVUS	RN0150
BORJESON SINDROME DI	RN0840
BUDD-CHIARI SINDROME DI	RG0110
CAMPTODATTILIA FAMILIARE	RN0290
CARENZA CONGENITA DI ALFA1 ANTITRIPSINA	RC0200
CAROLI MALATTIA DI	RN0220
CARPENTER SINDROME DI	RN1390
CEROIDO-LIPOFUSCINOSI	RFG020
CHARGE ASSOCIAZIONE	RN0850
CHAVANY-MARIE SINDROME DI	RN0070
CHEDIAK-HIGASHI MALATTIA DI	RD0060
CHERATITE-ITTIOSI-SORDITÀ	RN1500
CHERATOCONO	RF0280
CHERATOSI FOLLICOLARE ACUMINATA	RN0530
CHIRAY FOIX SINDROME DI	RN0070
CHURG-STRAUSS SINDROME DI	RG0050
CICLITE ETEROCROMICA DI FUCH	RF0230
CISTITE INTERSTIZIALE	RJ0030
COATS MALATTIA DI	RF0200
COCKAYNE SINDROME DI	RN1400
COFFIN-LOWRY SINDROME DI	RN0350
COFFIN-SIRIS SINDROME DI	RN0360
COGAN SINDROME DI	RF0270
COLANGITE PRIMITIVA SCLEROSANTE	RI0050
COLOBOMA CONGENITO DEL DISCO OTTICO	RN0120
CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050
CONGIUNTIVITE LIGNEA	RF0290
CONNETTIVITE MISTA	RM0030
CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE	RMG010
COREA DI HUNTINGTON	RF0080
CORNELIA DE LANGE SINDROME DI	RN1410
CRANIOSINOSTOSI - IPOPLASIA MEDIOFACCIALE - ANOMALIE DEI PIEDI	RN0400
CRI DU CHAT MALATTIA DEL	RN0670
CRIGLER-NAJJAR SINDROME DI	RC0180
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	RC0110

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
CRISWICK-SCHEPENS SINDROME DI	RF0200
CRONKHITE-CANADA MALATTIA DI	RB0030
CUTE MARMOREA TELEANGECTASICA CONGENITA	RN0540
CUTIS LAXA	RN0500
DARIER MALATTIA DI	RN0550
DE MORSIER SINDROME DI	RN0860
DE SANCTIS CACCHIONE MALATTIA DI	RN1420
DEFICIENZA CONGENITA DI ZINCO	RC0070
DEFICIENZA DI ACTH	RC0010
DEFICIENZA DI CERAMIDASI	RC0100
DEFORMITÀ DI SPRENGEL	RN0270
DEGENERAZIONE EPATOCEREBRALE	RC0150
DEGENERAZIONE LENTICOLARE O PUTAMINALE FAMILIARE	RC0150
DEGENERAZIONI DELLA CORNEA	RFG130
DENYS-DRASH SINDROME DI	RN1430
DERCUM MALATTIA DI	RC0090
DERMATITE ERPETIFORME	RL0020
DERMATOMIOSITE	RM0010
DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO	RJ0010
DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	RDG020
DISAUTONOMIA FAMILIARE	RN0080
DISCHERATOSI CONGENITA	RN0560
DISFAGOCITOSI CRONICA	RD0050
DISORDINI DEL METABOLISMO DELLE PURINE E DELLE PIRIMIDINE	RCG120
DISPLASIA OCULO-DIGITO-DENTALE	RN1440
DISPLASIA SETTO-OTTICA	RN0860
DISPLASIA SPONDILOCOSTALE	RN0410
DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA CONGENITA	RN1450
DISTONIA DI TORSIONE IDIOPATICA	RF0090
DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140
DISTROFIE EREDITARIE DELLA COROIDE	RFG120
DISTROFIE MIOTONICHE	RFG090
DISTROFIE MUSCOLARI	RFG080
DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110
DISTURBI DA ACCUMULO DI LIPIDI	RCG080
DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA	RCG050
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI Escluso: Diabete mellito	RCG060
DONHOUE SINDROME DI	RC0050
DOWN SINDROME DI	RN0660
DUBOWITZ SINDROME DI	RN0870
DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN (DMC) SINDROME DI	RN0370
EALLES MALATTIA DI	RF0210
EATON-LAMBERT SINDROME DI	RF0190

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
ECTRODATTILIA - DISPLASIA ECTODERMICA - PALATOSCHISI	RN0880
EDEMA ANGIONEUROTICO EREDITARIO	RC0190
EEC SINDROME	RN0880
EHLERS-DANLOS SINDROME DI	RN0330
EMBRIOFETOPATIA RUBEOLICA	RP0010
EMERALOPIA CONGENITA	RF0250
EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA	RD0020
ENDOCARDITE REUMATICA	RG0010
EPIDERMOLISI BOLLOSA	RN0570
EPILESSIA MIOCLONICA E FIBRE ROSSE IRREGOLARI	RN0720
EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	RF0060
ERITROCHERATODERMIA SIMMETRICA PROGRESSIVA	RN0580
ERITROCHERATODERMIA VARIABILE	RN0590
ERITROCHERATOLISI HIEMALIS	RL0010
ERITRODERMA ITTIOSIFORME CONGENITO BOLLOSO	RN0600
ERMAFRODITISMO VERO	RN0240
FACOMATOSI	RN0750
FARBER MALATTIA DI	RC0100
FASCITE DIFFUSA	RM0050
FASCITE EOSINOFILA	RM0040
FIBROSI EPATICA CONGENITA	RP0070
FIBROSI RETROPERITONEALE	RJ0020
FILIPPI SINDROME DI	RN0380
FOCOMELIA	RN0260
FOSFOETILAMINURIA	RC0160
FRASER SINDROME DI	RN1460
FREEMAN-SHELDON SINDROME DI	RN0890
FRYNS SINDROME DI	RN0900
GANGLIOSIDOSI	RFG030
GARDNER SINDROME DI	RB0040
GASTRITE IPERTROFICA GIGANTE	RI0020
GASTROENTERITE EOSINOFILA	RI0030
GASTROSCHISI	RN0320
GERSTMANN SINDROME DI	RQ0010
GOLDENHAR SINDROME DI	RN0910
GOODPASTURE SINDROME DI	RG0060
GRANULOMATOSI DI WEGENER	RG0070
GREIG SINDROME DI, CEFALOPOLISINDATTILIA	RN0390
HANSEN MALATTIA DI	RA0010
HAY-WELLS SINDROME DI	RN1470
HERMANSKY-PUDLAK SINDROME DI	RN0920
HIRSCHSPRUNG MALATTIA DI	RN0200
HOLT-ORAM SINDROME DI	RN0930
HORTON MALATTIA DI	RG0080

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
IDIOZIA XERODERMICA	RN1420
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	RCG160
INCONTINENTIA PIGMENTI	RN0510
IPERALDOSTERONISMI PRIMITIVI	RCG010
IPERCHERATOSI EPIDERMOLITICA	RN0600
IPOFOSFATASIA	RC0160
IPOGONADISMO CON ANOSMIA	RC0020
IPOMELANOSI DI ITO	RN1480
IPOPLASIA FOCALE DERMICA	RN0610
ISAACS SINDROME DI	RN1490
ISTIOCITOSI CRONICHE	RCG150
ITTIOSI CONGENITE	RNG070
IVEMARK SINDROME DI	RN0740
JACKSON-WEISS SINDROME DI	RN0400
JARCHO-LEVIN SINDROME DI	RN0410
JOUBERT SINDROME DI	RN0040
KABUKI SINDROME DELLA MASCHERA	RN0940
KALLMANN SINDROME DI	RC0020
KARTAGENER SINDROME DI	RN0950
KAWASAKI SINDROME DI	RG0040
KEARNS-SAYRE SINDROME DI	RF0020
KERNITTERO	RP0060
KID SINDROME	RN1500
KLINEFELTER SINDROME DI	RN0690
KLIPPEL-FEIL SINDROME DI	RN0310
KLIPPEL-TRENAUNAY SINDROME DI	RN1510
LANDAU-KLEFFNER SINDROME DI	RN1520
LAWRENCE- MOON SINDROME DI	RN1380
LEIGH MALATTIA DI	RF0030
LENNOX GASTAUT SINDROME DI	RF0130
LEOPARD SINDROME	RN1530
LEPRECAUNISMO	RC0050
LEUCODISTROFIE	RFG010
LEVY-HOLLISTER SINDROME DI	RN1540
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	RL0060
LINFANGECTASIA INTESTINALE	RI0080
LINFOANGIOLEIOMATOSI POLMONARE	RB0060
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	RB0060
LIPODISTROFIA INTESTINALE	RA0020
LIPODISTROFIA TOTALE	RC0080
LISSENCEFALIA	RN0050
LYME MALATTIA DI	RA0030
MAFFUCCI SINDROME DI	RN0960
MALATTIA DA INCLUSIONE DEI MICROVILLI	RI0070

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
MALATTIA DEL FEGATO POLICISTICO	RN0230
MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA	RD0050
MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040
MARCHIAFAVA-MICHELI SINDROME DI	RD0020
MARFAN SINDROME DI	RN1320
MARSHALL SINDROME DI	RN0970
MARSHALL-SMITH SINDROME DI	RN1550
MECKEL SINDROME DI	RN0980
MELAS SINDROME	RN0710
MELKERSSON-ROSENTHAL SINDROME DI	RF0160
MERRF SINDROME	RN0720
MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE	RGG010
MICROCEFALIA	RN0020
MIOCLONO ESSENZIALE EREDITARIO	RF0070
MIOPATIA MITOCONDRIALE - ENCEFALOPATIA - ACIDOSI LATTICA - ICTUS	RN0710
MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	RFG070
MOEBIUS SINDROME DI	RN0990
MORNING GLORY ANOMALIA DI	RN0130
MUCOLIPIDOSI	RCG090
MUCOPOLISACCARIDOSI	RCG140
NAGER SINDROME DI	RN1000
NARCOLESSIA	RF0150
NEFROBLASTOMA	RB0010
NEU-LAXOVA SINDROME DI	RN1560
NEUROACANTOCITOSI	RN1570
NEUROFIBROMATOSI	RBG010
NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA	RF0300
NEUROPATIE EREDITARIE	RFG060
NEUTROPENIA CICLICA	RD0040
NOONAN SINDROME DI	RN1010
NORRIE MALATTIA DI	RN1580
OGUCHI SINDROME DI	RF0260
OLOPROSENCEFALIA	RN0060
ONICOOSTEODISPLASIA EREDITARIA	RN1190
OPITZ SINDROME DI	RN1020
OSTEODISTROFIE CONGENITE	RNG060
PACHIDERMOPERIOSTOSI	RN0620
PALLISTER- HALL SINDROME DI	RN1030
PALLISTER-KILLIAN SINDROME DI	RN1590
PALLISTER-W SINDROME DI	RN0420
PARALISI NORMOKALIEMICHE, IPO E IPERKALIEMICHE	RFG100
PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA	RF0170
PARRY-ROMBERG SINDROME DI	RN0650
PEARSON SINDROME DI	RN1600

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
PEMFIGO	RL0030
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	RL0050
PEMFIGOIDE BOLLOSO	RL0040
PENA-SHOKEIR I SINDROME DI	RN1110
PENA-SHOKEIR II SINDROME DI	RN1640
PERSISTENZA DELLA MEMBRANA PUPILLARE	RN0140
PETER ANOMALIA DI	RN0100
PEUTZ-JEGHERS SINDROME DI	RN0760
PFEIFFER SINDROME DI	RN1040
PIASTRINOPATIE EREDITARIE	RDG030
POEMS SINDROME	RN1610
POLAND SINDROME DI	RN0430
POLIANGIOITE MICROSCOPICA	RG0020
POLIARTERITE MICROSCOPICA	RG0020
POLIARTERITE NODOSA	RG0030
POLICONDRITE	RM0060
POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	RCG030
POLIMIOSITE	RM0020
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	RF0180
POLIPOSI FAMILIARE	RB0050
PORFIRIE	RCG110
PORPORA DI HENOCH-SCHONLEIN RICORRENTE	RD0030
PRADER-WILLI SINDROME DI	RN1310
PSEUDOERMAFRODITISMI	RNG010
PSEUDOXANTOMA ELASTICO	RN0630
PUBERTÀ PRECOCE IDIOPATICA	RC0040
RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D RESISTENTE	RC0170
REIFENSTEIN SINDROME DI	RC0030
RENDU-OSLER-WEBER MALATTIA DI	RG0100
RENE CON MIDOLLARE A SPUGNA	RN0250
RETINOBLASTOMA	RB0020
RETT SINDROME DI	RF0040
RIEGER SINDROME	RN1050
RILEY-DAY SINDROME DI	RN0080
ROBERTS SINDROME DI	RN1060
ROBINOW SINDROME DI	RN1070
RUBINSTEIN-TAYBI SINDROME DI	RN1620
RUSSELL-SILVER SINDROME DI	RN1080
SCHILDER MALATTIA DI	RF0120
SCHINZEL-GIEDION SINDROME DI	RN1090
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	RF0100
SCLEROSI LATERALE PRIMARIA	RF0110
SCLEROSI TUBEROSA	RN0750
SECKEL SINDROME DI	RN1100

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
SEQUENZA DA IPOCINESIA FETALE	RN1110
SEQUENZA SIRENOMELICA	RN0440
SHORT SINDROME	RN0730
SIMPSON-GOLABI-BEHMEL SINDROME DI	RN1120
SINDROME ACROCALLOSA	RN1630
SINDROME ALCOLICA FETALE	RP0040
SINDROME BRANCHIO-OCULO-FACCIALE	RN1130
SINDROME BRANCHIO-OTO-RENALE	RN1140
SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA	RN1150
SINDROME CEREBRO-COSTO-MANDIBOLARE	RN0450
SINDROME CEREBRO-OCULO-FACIO-SCHELETRICA	RN1640
SINDROME DA INSENSIBILITÀ PARZIALE AGLI ANDROGENI	RC0030
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	RI0040
SINDROME DA REGRESSIONE CAUDALE	RN0300
SINDROME DA X FRAGILE	RN1330
SINDROME DEL NEVO DISPLASTICO	RN1650
SINDROME DEL NEVO EPIDERMAL	RN1660
SINDROME DEL NUCLEO ROSSO SUPERIORE	RN0070
SINDROME EMOLITICO UREMICA	RD0010
SINDROME FEMORO-FACCIALE	RN0460
SINDROME FETALE DA ACIDO VALPROICO	RP0020
SINDROME FETALE DA IDANTOINA	RP0030
SINDROME LACRIMO-AURICOLO-DENTO-DIGITALE	RN1540
SINDROME OCULO-CEREBRO-CUTANEA	RN1160
SINDROME OTO-PALATO-DIGITALE	RN0470
SINDROME PROTEO	RN1170
SINDROME PTERIGIO MULTIPO	RN1670
SINDROME TRICO-DENTO-OSSEA	RN1680
SINDROME TRICO-RINO-FALANGEA	RN1180
SINDROME TRISMA PSEUDOCAMPTODATTILIA	RN0480
SINDROME TROMBOCITOPENICA CON ASSENZA DI RADIO	RN1690
SINDROME UNGHIA-ROTULA	RN1190
SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	RCG020
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA	RNG080
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	RNG090
SJÖGREN-LARSSON SINDROME DI	RN1700
SMITH-LEMLI-OPITZ, TIPO 1 SINDROME DI	RN1200
SMITH-MAGENIS SINDROME DI	RN1210
SPRUE CELIACA	RI0060
STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI SINDROME DI	RF0170
STICKLER SINDROME DI	RN1220
STURGE-WEBER SINDROME DI	RN0770
SUMMIT SINDROME DI	RN1230
TAKAYASU MALATTIA DI	RG0090

Definizione malattia e/o gruppo (comprende i sinonimi)	Codice Esenzione
TAY SINDROME DI	RN1710
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	RG0100
TOURAINE-SALENTE-GOLÈ SINDROME DI	RN0620
TOWNES-BROCKS SINDROME DI	RN1240
TROMBOCITOPENIE PRIMARIE EREDITARIE	RDG040
TUMORE DI WILMS - ANIRIDIA - ANOMALIE GENITOURINARIE - RITARDO MENTALE	RN1730
TUMORE DI WILMS E PSEUDOERMAFRODITISMO	RN1430
TURNER SINDROME DI	RN0680
VACTERL ASSOCIAZIONE	RN1250
VITREORETINOPATIA ESSUDATIVA FAMILIARE	RF0200
VOGT-KOYANAGI-HARADA SINDROME DI	RN1720
VON HIPPEL-LINDAU SINDROME DI	RN0780
WAGR SINDROME DI	RN1730
WALDMANN MALATTIA DI	RC0140
WALKER-WARBURG SINDROME DI	RN1740
WEAVER SINDROME DI	RN0490
WEILL-MARCHESANI SINDROME DI	RN1750
WERNER SINDROME DI	RC0060
WEST SINDROME DI	RF0140
WHIPPLE MALATTIA DI	RA0020
WILDERVANCK SINDROME DI	RN1260
WILLIAMS SINDROME DI	RN1270
WILMS TUMORE DI	RB0010
WILSON MALATTIA DI	RC0150
WINCHESTER SINDROME DI	RN1280
WOLF-HIRSCHHORN SINDROME DI	RN0700
WOLFRAM SINDROME DI	RN1290
XERODERMA PIGMENTOSO	RN0520
ZELLWEGER SINDROME DI	RN1760

ELENCO ALFABETICO DELLE MALATTIE RARE ESENTI

Definizione malattia inclusa	Codice Esenzione	Sinonimo
ABETALIPOPROTEINEMIA	RCG070	BASSEN KORNZWEIG SINDROME DI
ACIDEMIE ORGANICHE E ACIDOSI LATTICHE PRIMITIVE	RCG040	
ACONDROGENESI	RNG050	
ACONDROPLASIA	RNG050	
AGAMMAGLOBULINEMIA	RCG160	
ALANINEMIA	RCG040	
ALBINISMO	RCG040	
ALCAPTONURIA	RCG040	
ALEXANDER MALATTIA DI	RFG010	
AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER	RFG110	
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	RDG010	
ANEMIE SIDEROBLASTICHE	RDG010	
APERT SINDROME DI	RNG030	
ATASSIA CEREBELLARE EREDITARIA DI MARIE	RFG040	DEGENERAZIONE CEREBELLARE DI MARIE
ATASSIA DI FRIEDREICH	RFG040	
ATASSIA FRIEDREICH-LIKE	RFG040	DEFICIENZA FAMILIARE DI VITAMINA E
ATASSIA PERIODICA	RFG040	ATASSIA VESTIBULOCEREBELLARE
ATASSIA TELEANGECTASICA	RFG040	LOUIS BAR SINDROME DI
BARTTER SINDROME DI	RCG010	
BATTEN MALATTIA DI	RFG020	
BECKER DISTROFIA DI	RFG080	
BERNARD SOULIER SINDROME DI	RDG030	
BLACKFAN-DIAMOND ANEMIA DI	RDG010	ANEMIA CONGENITA IPOPLASTICA
C SINDROME	RNG040	
CANAVAN MALATTIA DI	RFG010	
CHARCOT MARIE TOOTH MALATTIA DI	RFG060	ATROFIA MUSCOLARE PERONEALE
CISTINOSI	RCG040	
CITRULLINEMIA	RCG050	
COGAN DISTROFIA DI	RFG140	DISTROFIA CORNEALE ANTERIORE
COMPLESSO PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA-SINDROME EMOLITICO UREMICA	RG010	
CONN SINDROME DI	RCG010	
CONRADI-HUNERMANN SINDROME DI	RNG060	
CORNEA GUTTATA	RFG140	
CRANIOSINOSTOSI PRIMARIA	RNG040	
CROUZON MALATTIA DI	RNG040	
DEFICIENZA CONGENITA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	RDG020	
DEFICIT DELLA LECITINCOLESTEROLOACILTRANSFERASI	RCG070	
DEFICIT FAMILIARE DI LIPASI LIPOPROTEICA	RCG070	
DEGENERAZIONE CEREBELLARE SUBACUTA	RFG040	
DEGENERAZIONE MARGINALE	RFG130	TERRIEN SINDROME DI
DEGENERAZIONE NODULARE	RFG130	DEGENERAZIONE NODULARE DI SALZMANN
DEGENERAZIONE PARENCHIMATOSA CORTICALE CEREBELLARE	RFG040	

Definizione malattia inclusa	Codice Esenzione	Sinonimo
DEGENERAZIONE SPINOCEREBELLARE DI HOLMES	RFG040	ATROFIA CEREBELLO OLIVARE
DEJERINE SOTTAS MALATTIA DI	RFG060	NEUROPATIA PERIFERICA EREDITARIA TIPO III
DI GEORGE SINDROME DI	RCG160	
DISCONDROSTEOSI	RNG060	
DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI	RDG020	
DISOSTOSI MAXILLOFACCIALE	RNG040	
DISPLASIA CRANIOMETAFISARIA	RNG060	OSTEOCONDROPLASIA
DISPLASIA DIASTROFICA E PSEUDODIASTROFICA	RNG060	
DISPLASIA EPIFISARIA EMIMELICA	RNG050	
DISPLASIA FIBROSA	RNG060	
DISPLASIA FRONTO-FACIO-NASALE	RNG040	
DISPLASIA MAXILLONASALE	RNG040	
DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA TARDA	RNG060	
DISSINERGIA CEREBELLARE MIOCLONICA DI HUNT	RFG040	ATROFIA SPINODENTATA
DISTROFIA COMBINATA DELLA CORNEA	RFG140	
DISTROFIA CORNEALE ENDOTELIALE POSTERIORE POLIMORFA	RFG140	
DISTROFIA CORNEALE GRANULARE	RFG140	DISTROFIA CORNEALE DI GROENOUW TIPO I; DISTROFIA CORNEALE PUNCTATA O NODULARE DI REIS-BUCKLER
DISTROFIA CORNEALE MACULARE	RFG140	DISTROFIA CORNEALE DI GROENOUW TIPO II
DISTROFIA CORNEALE RETICOLARE	RFG140	DISTROFIA LATTICE; AMILOIDOSI CORNEALE
DISTROFIA DEI CONI	RFG110	
DISTROFIA IALINA DELLA RETINA	RFG110	GOLMAN-FAVRE MALATTIA DI
DISTROFIA MUSCOLARE OCULO-GASTRO-INTESTINALE	RFG080	
DISTROFIA TORACICA ASFISSIANTE	RNG050	
DISTROFIA VITELLIFORME DI BEST	RFG110	FUNDUS FLAVIMACULATUS
DISTROFIA VITREO RETINICA	RFG110	RETINOSCHISI GIOVANILE
DISTROFIE STROMALI DELLA CORNEA	RFG140	
DISTURBI DEL METABOLISMO INTERMEDIO DEGLI ACIDI GRASSI E DEI MITOCONDRI	RCG070	
DUCHENNE DISTROFIA DI	RFG080	
ELLIS-VAN CREVELD SINDROME DI	RNG060	
EMOCROMATOSI EREDITARIA	RCG100	EMOCROMATOSI FAMILIARE
EMOFILIA A	RDG020	
EMOFILIA B	RDG020	
ENGELMANN MALATTIA DI	RNG060	
ERB DISTROFIA DI	RFG080	
ESOSTOSI MULTIPLA	RNG050	
FABRY MALATTIA DI	RCG080	
FAIRBANK MALATTIA DI	RNG060	DISPLASIA EPIFISARIA MULTIPLA
FANCONI ANEMIA DI	RDG010	PANCITOPENIA DI FANCONI
FAVISMO	RDG010	
FRUTTOSEMIA	RCG060	
FUCHS DISTROFIA ENDOTELIALE DI	RFG140	
GALATTOSEMIA	RCG060	
GAUCHER MALATTIA DI	RCG080	

Definizione malattia inclusa	Codice Esenzione	Sinonimo
GLICOGENOSI	RCG060	
GOODMAN SINDROME DI	RNG030	
HALLERMAN-STREIFF SINDROME DI	RNG040	DISOSTOSI OCULOMANDIBOLARE
HARTNUP MALATTIA DI	RCG040	
HUNTER SINDROME DI	RCG140	
HURLER SINDROME DI	RCG140	
IMINOACIDEMIA	RCG040	
IPERAMMONIEMIA EREDITARIA	RCG050	
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE TIPO IIa	RCG070	
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE TIPO IIb	RCG070	
IPERISTIDINEMIA	RCG040	
IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	RCG020	
IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE	RCG070	
IPERVALINEMIA	RCG040	
IPOBETALIPOPROTEINEMIA	RCG070	
IPOPLASIA MEGACARIOCITICA IDIOPATICA	RDG040	
ISTIOCITOSI X	RCG150	
ITTIOSI CONGENITA	RNG070	
ITTIOSI HYSTRIX, CURTH-MACKLIN TYPE	RNG070	
ITTIOSI LAMELLARE RECESSIVA	RNG070	ERITRODERMA ITTIOSIFORME CONGENITO NON BOLLOSO
ITTIOSI TIPO HARLEQUIN	RNG070	
ITTIOSI X-LINKED	RNG070	
KENNEDY MALATTIA DI	RFG050	
KNIEST DISPLASIA	RNG050	DISPLASIA METATROPICA
KRABBE MALATTIA DI	RFG010	
KUFS MALATTIA DI	RFG020	
KUGELBERG-WELANDER MALATTIA DI	RFG050	
LANDOUZY-DEJERINE DISTROFIA DI	RFG080	
LESCH-NYHAN MALATTIA DI	RCG120	
LEUCODISTROFIA METACROMATICA	RFG010	
MALASSORBIMENTO CONGENITO DI SACCAROSIO ED ISOMALTOSIO	RCG060	
MALATTIA DELLE URINE A SCIROPPO DI ACERO	RCG040	
MARINESCO-SJOGREN SINDROME DI	RFG040	
MAROTEAUX-LAMY SINDROME DI	RCG140	
McCUNE-ALBRIGHT SINDROME DI	RNG060	OSTEITE FIBROSA DISSEMINATA
MEESMANN DISTROFIA DI	RFG140	DISTROFIA CORNEALE EPITELIALE GIOVANILE
MIOPATIA CENTRAL CORE	RFG070	
MIOPATIA CENTRONUCLEARE	RFG070	
MIOPATIA DESMIN STORAGE	RFG070	
MIOPATIA NEMALINICA	RFG070	
MORQUIO MALATTIA DI	RCG140	
NETHERTON SINDROME DI	RNG070	
NEUROPATIA ASSONALE GIGANTE	RFG060	
NEUROPATIA CONGENITA IPOMIELINIZZANTE	RFG060	

Definizione malattia inclusa	Codice Esenzione	Sinonimo
NEUROPATIA SENSORIALE EREDITARIA	RFG060	
NEUROPATIA TOMACULARE	RFG060	POLINEUROPATIA RICORRENTE FAMILIARE
NEZELOF SINDROME DI	RCG160	
NIEMANN PICK MALATTIA DI	RCG080	
OMOCISTINURIA	RCG040	
OSTEOGENESI IMPERFETTA	RNG060	
OSTEOPETROSI	RNG060	
PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA	RFG040	STRUMPEL-LORRAINE MALATTIA DI
PELIZAEUS-MERZBACHER MALATTIA DI	RFG010	
PIERRE ROBIN SINDROME DI	RNG040	
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	RGG010	MOSCHOWITZ SINDROME DI
REFSUM MALATTIA DI	RFG060	EREDOPATIA ATASSICA POLINEURITIFORME
RETINITE PIGMENTOSA	RFG110	DISTROFIA PIGMENTOSA RETINICA
RETINITE PUNCTATA ALBESCENS	RFG110	FUNDUS ALBIPUNCTATUS
ROSENBERG-CHUTORIAN SINDROME DI	RFG060	
ROUSSY-LEVY SINDROME DI	RFG060	
SANFILIPPO SINDROME DI	RCG140	
SCHEIE SINDROME DI	RCG140	
SCHMIDT SINDROME DI	RCG030	POLIENDOCRINOPATIA AUTOIMMUNE DI TIPO II
SFEROCITOSI EREDITARIA	RDG010	
SINDROME CAMPTOMELICA	RNG050	
SINDROME DA MALASSORBIMENTO DI METIONINA	RCG040	
SINDROME IPERFERRITINEMIA-CATARATTA CONGENITA	RCG100	
STARGARDT MALATTIA DI	RFG110	
STEINERT MALATTIA DI	RFG090	
STORAGE POOL DEFICIENCY	RDG030	
TALASSEMIE	RDG010	
TANGIER MALATTIA DI	RCG070	DEFICIT FAMILIARE DI ALFALIPOPROTEINA
THOMSEN MALATTIA DI	RFG090	
TREACHER COLLINS SINDROME DI	RNG040	
TROMBOASTENIA	RDG030	
VON EULENBURG MALATTIA DI	RFG090	
VON WILLEBRAND MALATTIA DI	RDG020	
WERDNIG-HOFFMAN MALATTIA DI	RFG050	
XANTINURIA	RCG120	
XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA	RCG070	

1.3. Linee guida di pratica clinica e di standard di assistenza e cura per bambini affetti da Labio-Palatoschisi

Presidenza del Consiglio dei Ministri – Rep. 274 del 20 Dicembre 2007

Allegato A¹



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

**Accordo tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano concernente
“Linee guida di pratica clinica e di standard di assistenza e cura per bambini affetti da
Labio-Palatoschisi: condividere, diffondere ed implementare le Linee Guida prodotte
nell’ambito del programma Euroclef”.**

Rep. n. 274... del... 20... dicembre 2007

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

Nell’odierna seduta del 20 dicembre 2007:

VISTI gli articoli 2, comma 1, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l’esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 "Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private", che definisce le attività di valutazione e miglioramento della qualità in termini metodologici e prevede tra i requisiti generali richiesti alle strutture pubbliche e private che le stesse siano dotate di un insieme di attività e procedure relative alla gestione, valutazione e miglioramento della qualità;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 concernente la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza, nel quale viene indicata la necessità di individuare percorsi diagnostico-terapeutici sia per il livello di cura ospedaliero che per quello territoriale;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 concernente l’approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, che individua gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute e degli altri diritti sociali e civili in ambito sanitario ed, in particolare, il punto 3.3 nella parte in cui si prefigge di creare un sistema di cooperazione tra i diversi Sistemi Sanitari attraverso l’istituzione di Centri di riferimento per fronteggiare i problemi connessi alle malattie rare e alle patologie che richiedono interventi di alta specializzazione

¹ Vedi in Gazzetta Ufficiale n.32 del 07-02-2008, supplemento ordinario n.32, pag. 30.



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

VISTA l'Intesa perfezionata nella seduta di questa Conferenza del 5 ottobre 2006 (Rep. Atti n.2648), concernente un nuovo Patto sulla salute, che prevede, al punto 4.4, di sviluppare nuove ulteriori iniziative volte a favorire la definizione e la diffusione di linee guida e di protocolli per la razionalizzazione dei percorsi diagnostici e di cura, nonché al punto 4.10, di adottare un "Programma nazionale per la promozione permanente della qualità nel Servizio sanitario nazionale";

VISTA la nota in data 25 maggio 2007 con la quale il Ministero della salute ha inviato lo schema di accordo in oggetto;

CONSIDERATO che nel corso della riunione tecnica svoltasi il 23 ottobre 2007 i rappresentanti delle Regioni e delle Province autonome, nonché il rappresentante del Ministero dell'economia e delle finanze hanno formulato una serie di osservazioni in ordine allo schema di accordo in parola;

VISTA la nota in data 13 novembre 2007, con la quale il Ministero della salute ha inviato una nuova stesura dello schema di accordo in esame, che tiene conto delle osservazioni formulate nel corso dell'anzidetto incontro tecnico;

VISTA la nota in data 27 novembre 2007, con la quale la Regione Toscana, Coordinatrice interregionale in sanità, ha espresso avviso tecnico favorevole;

ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano;

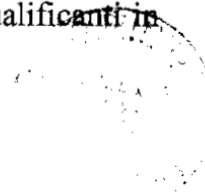
SANCISCE IL SEGUENTE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano :

PREMESSO che :

- il dibattito politico sviluppatosi nel corso del 2006 nel Parlamento e nel Paese, così come il confronto avvenuto tra Governo e Regioni all'insegna di un nuovo clima di collaborazione e corresponsabilizzazione, hanno messo in luce la necessità di un ammodernamento del sistema, compatibile con le risorse finanziarie del Paese, coerente con la legge di riforma del 1999 ed in linea con le trasformazioni sociali in corso;
- una rilettura degli obiettivi del PSN 2006-2008 ha fatto emergere la loro diversa rilevanza e criticità e la conseguente opportunità di rivederne le priorità, privilegiando quelli più qualificanti in termini di appropriatezza, efficacia e qualità delle prestazioni erogate al cittadino;

RETTORATO NAZIONALE CENTRALE - ROMA - TEL. 06 475321





*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

- nell'ambito del programma Mattoni del SSN, di cui all'accordo 10 dicembre 2003, sono stati individuati i fondamenti su cui si devono basare le nuove strategie per assicurare un linguaggio comune tra le varie componenti del sistema, ed, in particolare, sono state sviluppate metodologie per l'individuazione dei Centri di Riferimento;

SI CONVIENE QUANTO SEGUE :

- il miglioramento dei percorsi assistenziali dei pazienti affetti da Labio-Palatoschisi viene realizzato attraverso la condivisione, la diffusione e l'implementazione delle indicazioni assistenziali di cui alla documentazione prodotta nell'ambito del programma Eurocleft, riportata nell'Allegato A, che costituisce parte integrante del presente Accordo;

- dall'attuazione del presente Accordo non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica. Le attività previste dal presente Accordo devono essere realizzate con le risorse umane, strumentali e finanziarie previste dalla normativa vigente.

IL SEGRETARIO
Avv. Giuseppe Busia

IL PRESIDENTE

On.le Prof. Linda Lanzillotta



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI
ESSENZIALI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA
Ufficio III**

**LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA E DI STANDARD MINIMI DI
ASSISTENZA E CURA PER I BAMBINI AFFETTI DA LABIO-
PALATOSCHISI: CONDIVIDERE, DIFFONDERE ED IMPLEMENTARE LE
LINEE GUIDA PRODOTTE NELL'AMBITO DEL PROGRAMMA
EUROCLEFT**

INTRODUZIONE

1. DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

La labiopalatoschisi e' una malformazione che interessa il labbro superiore, il palato ed il mascellare caratterizzata dalla presenza di una fissurazione più o meno estesa; la sua genesi è multifattoriale e eziologicamente si ipotizza il coinvolgimento di fattori ambientali quali l'esposizione a farmaci durante la fase di organogenesi e fattori genetici. Vi sono inoltre sindromi malformative complesse di cui la labiopalatoschisi costituisce solo uno degli elementi del quadro sindromico (S.di Apert).

Nonostante i casi si manifestino per lo più in modo sporadico, il fattore genetico è ritenuto particolarmente importante; la familiarità si estrinseca attraverso la ereditarietà di geni di suscettibilità che favoriscono la formazione della schisi, ma è dimostrata la presenza di famiglie nelle quali la malattia si trasmette con modalità dominante e in cui esiste un rischio di ricorrenza stimata attorno al 50%.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. G.", located in the bottom left corner of the page.



2. EPIDEMIOLOGIA

Tale malformazione mostra una diversa variabilità di penetrazione a seconda della razza; la letteratura internazionale riporta una incidenza di labiopalatoschisi pari a 1/800 nella razza caucasica, mentre gli asiatici presentano una incidenza di circa 2,1/1000. In Italia, in base ai dati pervenuti al Ministero della Salute attraverso il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), sono stati individuati i pazienti che a partire dall'anno 2001 hanno subito un ricovero, alla nascita o successivamente, con diagnosi di labio-palato-schisi.

Nell'anno 2001, sono stati identificati 687 nati con diagnosi di labio-palato-schisi (cod. ICD9-CM 749), pari ad un tasso di incidenza di 128,3 per 100000 nati vivi.

Nella tabella 1 sono riportate le distribuzioni regionali, tuttavia in considerazione dei piccoli numeri, le diversità di incidenza evidenziate a livello regionale, debbono essere interpretate con particolare cautela.

Tabella 1
Stima di incidenza di labio e palatoschisi (cod. ICD9-CM 749) in Italia, Anni 2001 e 2002

Regione di provenienza	2001		2002 *	
	n. soggetti con patologia nati nel 2001	Tasso di incidenza per 100.000	n. soggetti con patologia nati nel 2002	Tasso di incidenza per 100.000
Piemonte e V. D'Aosta	55	152,9	30	81,0
Lombardia	117	137,5	72	86,8
Trentino Alto Adige	14	134,3	14	140,9
Veneto e Friuli V.G.	49	94,7	57	108,7
Liguria	8	70,4	13	111,7
Emilia R.	32	93,4	37	104,2
Toscana	35	123,3	28	95,7
Umbria e Marche	21	111,2	28	140,2
Lazio	80	167,5	63	127,4
Abruzzo e Molise	18	134,0	18	146,0
Campania	86	129,2	52	79,0
Puglia	63	150,6	42	104,1
Basilicata e Calabria	34	140,4	32	135,8
Sicilia	58	111,8	37	71,3
Sardegna	17	126,6	10	74,9
Italia	687	128,3	533	99,5

Fonte: Ministero della salute - registro delle schede di dimissione ospedaliera

* I dati 2002 sono sottostimati a causa della mancata registrazione della diagnosi di labio-palatoschisi nei pazienti alla nascita

gh
16

2

3. DIAGNOSI E TERAPIA

I bambini affetti da questa patologia possono incontrare notevoli difficoltà ad alimentarsi se non correttamente assistiti e, se non operati nei modi e nei tempi corretti, possono andare incontro a sequele funzionali ed estetiche, sviluppando problemi nel linguaggio e manifestando alterazioni della morfologia e della mimica facciale.

Attualmente si dispone di tecniche avanzate di chirurgia plastica che consentono di intervenire molto precocemente e di ridurre le conseguenze determinanti ostacoli alla vita di relazione e affettiva del bimbo.

Il trattamento, lungo e complesso, coinvolge numerosi specialisti e consente di ottenere risultati efficaci con una restitutio ad integrum sia funzionale che estetica.

Le strategie di trattamento e di follow-up, dalla nascita fino alla maggiore età assumono una rilevanza fondamentale in funzione della delicatezza e dell'importanza delle strutture interessate, al fine di garantirne il corretto accrescimento sino a sviluppo ultimato.

I trattamenti non consoni infatti potrebbero dar luogo a importanti complicanze quali alterazioni del linguaggio e della respirazione, occlusione e possibili deficit uditivi che potrebbero determinare gravi disabilità, condizionanti la qualità di vita.

La diagnosi, la terapia e il monitoraggio dei pazienti affetti da questa malformazione sono estremamente complessi e prolungati e considerate le implicazioni sanitarie e psico-sociali, si rende necessario un approccio integrato al trattamento, con la partecipazione di numerosi specialisti quali il chirurgo, il neonatologo, l'ortodontista, il logopedista, lo psicologo, l'otorinolaringoiatra, l'audiologo, il pediatra ed il genetista.

4. CONTESTO NAZIONALE

Il Servizio Sanitario Nazionale prevede, tra i suoi principi etici fondamentali, la risposta al bisogno di salute e l'equità nell'accesso alle prestazioni. Questi diritti, enunciati tra i principi fondamentali nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, devono essere assicurati a tutti i cittadini, unitamente al diritto all'efficacia che comporta di dover garantire dotazioni tecnologiche e competenze adeguate agli specifici problemi.

La tutela di questi diritti si realizza anche con l'identificazione di centri di riferimento ove siano presenti le risorse tecnologiche e professionali, comprese le competenze, più idonee a produrre i migliori risultati, garantendo altresì una



distribuzione di questi centri sul territorio nazionale idonea all'uso ottimale delle risorse ed al minimo disagio per i pazienti e le loro famiglie.

Il progetto EUROCRAN EUROPEAN COLLABORATION ON CRANIOFACIAL ANOMALIES, supportato dalla Comunità Europea ha individuato degli standards di assistenza e prodotto il documento "EUROCLEFT CONSENSUS RECOMMENDATIONS" accolto anche dal documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità "Global Strategies to reduce the Health-Care burden of Craniofacial Anomalies". Esso contiene raccomandazioni per il trattamento comprensive di indicazioni tecnico-organizzative e definisce gli standards minimi di cura.

ATTIVITA' DEL GRUPPO DI LAVORO

Il Gruppo di Lavoro su "linee guida di pratica clinica e di standard minimi di assistenza e cura per i bambini affetti da labio-palato-schisi", istituito presso la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema, ha elaborato, sulla base del rapporto "EUROCLEFT CONSENSUS RECOMMENDATIONS", un documento per l'individuazione di soluzioni operative utili alla definizione di un approccio integrato per la prevenzione, diagnosi e cura della labio-palato-schisi.

Il documento contiene raccomandazioni di carattere generale e di metodologia pratica.

A. RACCOMANDAZIONI GENERALI

Esse prevedono:

- 1.** I professionisti che si occupano del trattamento delle schisi dovrebbero dare informazioni sulla gestione generale della patologia e sul trattamento proposto ai genitori/tutori dei pazienti e/o ai pazienti stessi.
- 2.** Le informazioni di base dovrebbero contenere almeno :
 - Un inquadramento generale delle condizioni, le motivazioni del trattamento, quanto è possibile e quanto non è possibile ottenere e le tappe del trattamento stesso, includendo anche il protocollo generale di follow-up con la periodicità delle visite per controllo, aggiornamento degli archivi (foto, Rx, modelli dentali, ecc.), valutazione di successivi trattamenti. Le informazioni possono essere supportate da brochures, vademecum o altri tipi di materiale illustrativo.



- La spiegazione del perché un trattamento è considerato necessario per un particolare paziente e che cosa significhi nello specifico caso, includendo metodo, programmazione, costi, cosa si voglia ottenere e quali i possibili effetti collaterali.
- 3.** Al momento di prendere in considerazione un trattamento, il professionista dovrebbe tenere in considerazione le aspettative ed i desideri del paziente stesso e/o dei genitori/tutori. Lo stesso dovrebbe porre molta attenzione nell'informare il paziente e/o i genitori/tutori, su rischi e benefici del trattamento proposto considerando anche la possibilità di trattamenti alternativi, tra cui il non trattamento, al momento o successivamente.
 - 4.** Se necessario, è responsabilità del professionista organizzare la procedura per ottenere una seconda opinione sul trattamento da fornire al paziente. Una volta richiesta, la procedura di consulto deve essere attivata e comunicata al paziente prima dell'inizio del trattamento stesso.
 - 5.** Dopo ogni tappa, lo specialista dovrebbe informare il paziente e/o i genitori/tutori su:
 - risultato del trattamento in rapporto agli scopi prefissati
 - aspettativa di futuri sviluppi
 - 6.** Il professionista che tratta la schisi dovrebbe analizzare e documentare ogni lamentela o richiesta del paziente o dei genitori/tutori
 - 7.** Il professionista che tratta la schisi dovrà considerare, in rapporto al peso del trattamento:
 - le implicazioni finanziarie e non finanziarie, come ad esempio, la durata del trattamento
 - l'impegno per il paziente e/o per i genitori/tutori e i disagi risultanti dal trattamento stesso
 - 8.** Per tutto il periodo di trattamento, il professionista che tratta la schisi dovrà continuamente valutare se quanto ottenuto è in accordo con quanto pianificato ed agire di conseguenza
 - 9.** Organizzazioni ed Istituti responsabili dell'offerta di cura per le Labiopalatoschisi dovrebbero :



- Incoraggiare gli specialisti coinvolti nella terapia delle labiopalatoschisi a seguire le politiche sopradescritte e a tutelare i diritti dei pazienti
- Riconoscere ed incoraggiare il dovere degli specialisti a prestare il trattamento da cui si aspetti il massimo risultato per i pazienti con il minimo di effetti negativi
- Riconoscere ed incoraggiare le decisioni sulla priorità di un trattamento, basate su criteri proposti dagli specialisti condividendoli con i pazienti e/o con i loro genitori/tutori. Questo è particolarmente importante in caso di limitate risorse di trattamento
- Riconoscere e incoraggiare che l'accesso al trattamento non dovrebbe dipendere dalla capacità economica del paziente
- Riconoscere che la cooperazione del paziente ai consigli e alle istruzioni fornite dal professionista della schisi è necessaria per ottenere un risultato soddisfacente.

B. PERCORSO ASSISTENZIALE

Parte I: CURE SANITARIE

La diagnosi la terapia e il monitoraggio dei pazienti affetti da labiopalatoschisi prevede la costituzione di una equipe multidisciplinare.

1. Diagnosi prenatale nelle labiopalatoschisi

La diagnosi prenatale si propone di accertare - mediante esami ecografici l'eventuale presenza di malformazione. Gli esami ecografici bidimensionali, transaddominali o transvaginali o quelli 3D, sono consigliati in tre momenti della gravidanza, o più frequentemente ove si rivelino malformazioni.

2. Supporto psicologico neonatale e consigli professionali

Dal momento della diagnosi ai genitori di bambini affetti da labiopalatoschisi deve essere dato sostegno psicologico e indicazioni sul futuro del bambino da esperti nella cura delle schisi.

3. Assistenza neonatale



Nei primi giorni di vita sono comuni difficoltà nell'alimentazione e, pertanto, i genitori devono ricevere consigli dagli specialisti sulle modalità di alimentazione

4. Chirurgia

Il trattamento chirurgico deve essere eseguito in un centro qualificato in accordo con il protocollo elaborato dall'equipe multidisciplinare

5. Trattamento ortodontico ed ortopedico

A tutti i pazienti affetti da labiopalatoschisi deve essere garantita dal SSN il trattamento ortodontico/ortopedico, nel rispetto del protocollo terapeutico assistenziale personalizzato.

6. Chirurgia ortognatica

In presenza di alterazioni non correggibili in modo ortopedico deve essere previsto il trattamento chirurgico ortognatico che andrà effettuato a crescita scheletrica completa in sinergia con il trattamento ortodontico.

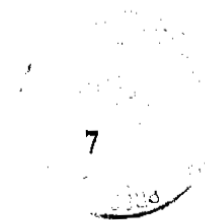
Un trattamento precoce è da attuarsi nel caso sussistano compromissioni delle vie aeree, della funzionalità mandibolare, di gravi problemi dell'occlusione, del linguaggio o dell'adattamento psicosociale.

7. Logopedia

L'intervento logopedico deve iniziare precocemente con un'attività preventiva attraverso l'informazione, la formazione, l'educazione alla comunicazione ed i consigli dati ai genitori.

Lo scopo della riabilitazione è favorire le diverse tappe di sviluppo senso-motorio, linguistico, emotivo-relazionale, comunicativo e cognitivo del bambino anche per un suo migliore inserimento nel tessuto sociale. L'intervento logopedico si deve attuare nell'arco di tempo in cui avviene lo sviluppo del linguaggio. Prevede un primo momento di valutazione mediante una osservazione adeguata all'età e alla condizione clinica del bambino insieme alla somministrazione di prove specifiche.

Seguirà poi un secondo momento di definizione del piano di trattamento che si articola in una fase indiretta (in cui l'intervento avviene attraverso i genitori), in una diretta (in cui la riabilitazione è frontale) ed infine in una fase di controlli periodici.



8. Otorinolaringoiatria

La funzione uditiva dovrà essere tenuta sotto stretto controllo, considerando i delicati rapporti tra cassa timpanica, tube e muscolatura palatina.

9. Genetica clinica/pediatria

In considerazione del fatto che la labiopalatoschisi può essere associata ad altre malformazioni è necessario un precoce inquadramento diagnostico.

A tal proposito è utile ricordare il decreto ministeriale 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b,) del decreto legislativo 29 aprile 1998 n.124" (S.O. alla G.U. n. 160 del 12 luglio 2001) che individua tra le malattie rare alcune sindromi in cui la labiopalatoschisi si associa ad altre malformazioni.

Tale decreto prevede il diritto all'esenzione per le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

E' prevista inoltre l'istituzione di una rete assistenziale dedicata, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione, nonché l'istituzione del registro nazionale delle malattie rare, in coerenza con quanto era stato previsto dal PSN per il triennio 1998-2000.

Dovrà essere disponibile un consultorio genetico per i pazienti e familiari.

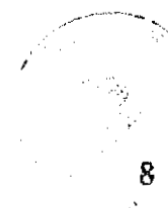
10. Supporto psicologico per pazienti in età evolutiva e genitori

Ai pazienti affetti da labiopalatoschisi deve essere garantito il necessario supporto psicologico per un sano sviluppo evolutivo.

Inoltre deve essere disponibile un supporto psicologico ai genitori dal momento della diagnosi

11. Registro nazionale

E' necessario che il registro nazionale delle malattie rare, attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità, preveda il monitoraggio accurato dei nuovi nati con schisi labiopalatine.



Parte II: ORGANIZZAZIONE DEL SERVIZIO

1. La labiopalatoschisi deve essere trattata da una équipe multidisciplinare di specialisti, nel rispetto dello specifico protocollo di trattamento condiviso all'interno dell'équipe.
2. I membri della équipe devono aver ricevuto una formazione specifica.
3. Deve essere individuato un responsabile per il miglioramento della qualità e per i rapporti all'interno del team.
4. Il numero di casi trattati dal team deve essere sufficientemente ampio da sostenere l'esperienza e la specifica capacità di ognuno dei membri dell'équipe e per permettere, in un ragionevole periodo di tempo, una valutazione/controllo dei risultati del team. Si raccomanda che il centro tratti almeno 30-35 nuovi casi per anno, fermo restando l'autonomia delle Regioni di individuare attraverso gli strumenti programmatori le modalità di assistenza più idonee in ambito regionale ed interregionale.

CONCLUSIONI

Nel considerare che le prestazioni finalizzate alla diagnosi, cura e monitoraggio della malformazione sono previste nei livelli essenziali di assistenza di cui al D.P.C.M. 29/11/2001 si sottolinea che, per migliorare la compliance dei pazienti, si rende necessario implementare le linee d'intervento e la definizione di un modello assistenziale integrato multidisciplinare fondato sull'integrazione tra ospedale e territorio.



1.4: BOZZA di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 - Ministero della Salute

BOZZA di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute

**PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE
2013-2016**

INDICE

PREMESSA	4
1. Contesto Europeo	5
1.1 Normativa di riferimento	5
1.2 I Centri di “expertise” (Raccomandazioni EUCERD, www.eucerd.eu)	6
1.2.1. Definizione e missione dei Centri di expertise	7
1.2.2. Criteri di designazione e valutazione dei centri di “expertise”	7
1.3. Indicazioni sull’istituzione <i>European Reference Network</i> (ERN)	7
1.4. Assistenza transfrontaliera	8
2. Contesto nazionale	9
2.1. Premessa	9
2.2. Livelli Essenziali di Assistenza	10
2.3. Organizzazione	10
2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare	10
2.3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), i Registri regionali e il flusso informativo	12
2.3.3 Tavolo Interregionale	13
2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)	14
2.3.5 Codifica	14
2.3.6. Registri di patologia e biobanche	15
2.4 Percorso diagnostico e assistenziale	16
2.5 Strumenti per l’innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996	17
2.6 Le Associazioni	18
2.7. Ricerca	20
2.7.1. Contesto europeo	21
2.7.2. Contesto nazionale	22
2.8 Formazione	22
2.9. Informazione	23
Premessa	23
2.9.1. Fonti di informazioni europee	23
2.9.2 Fonti di informazioni italiane	24
2.10. Prevenzione	25
2.10.1. Prevenzione primaria	25

2.10. 2. Prevenzione secondaria e diagnosi precoce	26
3. Obiettivi del Piano e monitoraggio (modalità e strumenti)	27
3.1 Rete	28
3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali e flusso informativo	29
3.3 Nomenclatura e codifica.....	29
3.4 Percorso diagnostico assistenziale	29
3.5 Associazioni/ Empowerment	30
3.6. Ricerca.....	30
3.7. Formazione	31
3.7.1 Professionisti	31
3.7.2 Pazienti.....	31
3.7.3 Caregiver, familiari, volontari.....	31
3.8 Informazione	31
3.9 Prevenzione	32
3.9.1 Prevenzione primaria	32
3.9.2 Prevenzione secondaria.....	32
ALLEGATI	33
A.1. Elenco dei Presidi della rete	33
A.5. Elenco delle Associazioni	33
A.2 Rapporto ISTISAN su Registro	33

PREMESSA

Le malattie rare (MR), secondo una definizione adottata in ambito comunitario, hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti. Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento.

Le MR costituiscono un problema di sanità pubblica per l'impatto numerico sulla popolazione. Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresentano il 10% delle patologie umane note. Si stima che il 6-8% della popolazione europea, complessivamente 27- 36 milioni di cittadini, sia affetto da una MR. L'OMS ha calcolato l'esistenza di circa 6.000 entità nosologiche, ma si tratta probabilmente di una stima riduttiva e, di fatto, l'Unione Europea (UE) calcola il loro numero in circa 8.000. Nel 2012 sono circa 6000 le entità nosologiche codificate da Orphanet, di cui la metà correlabili all'elenco delle MR già previsto dal DM 270/2001. Se si escludono i tumori rari, che non sono stati inseriti nell'elenco, la maggior parte delle restanti forme sono a bassissima frequenza. Stime attendibili di prevalenza del complesso dei malati rari riferibili all'elenco di malattie indicato del DM 279/2001 portano a ritenere che ci siano 5 malati rari ogni 1000 residenti, di cui 1 su 10 di nuova comparsa (incidenti). Si può quindi stimare che la prevalenza dei malati rari complessivamente considerati sia dal 50 al 100% superiore a quella stimata per il solo elenco del DM 279/2001, cioè da 7,5 a 10 per 1000 residenti. In base a queste stime in Italia ci sarebbero dai 450.000 ai 600.000 malati rari, di cui solo 300.000 presentati forme comprese nell'attuale elenco allegato al DM 279/2001.

Queste discrepanze tra le stime sono giustificate dal fatto che l'effettiva numerosità delle MR varia in funzione dell'affinamento degli strumenti diagnostici e dell'evoluzione delle classificazioni in uso. In particolare, le analisi genetiche hanno dimostrato l'eterogeneità di molte malattie, per cui condizioni di per sé non rare, se considerate solo a livello del loro meccanismo molecolare, potrebbero rientrare nel novero della rarità (ad es. la forma più comune di sordità genetica interessa circa una persona ogni 10.000). I test genetici stanno perciò producendo una parcellizzazione di molte malattie, ricollocando molte di esse, clinicamente non rare, nella categoria delle MR. Per queste ragioni, il problema delle MR deve essere valutato facendo anche riferimento anche ai loro aspetti clinici e funzionali.

Molte MR sono complesse, gravi, degenerative, cronicamente invalidanti; circa un terzo di esse riduce le attese di vita a meno di 5 anni, mentre molte altre non incidono significativamente sulla durata della vita, se vengono diagnosticate in tempo e trattate appropriatamente; altre condizioni, infine, permettono di svolgere una vita qualitativamente normale, anche in assenza di trattamento.

Le MR possono colpire le abilità fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali. Le disabilità ad esse correlate limitano le opportunità educative, professionali e sociali e, indirettamente, possono essere causa di discriminazione.

Il ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori, tra cui la mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici spesso collegata alla estrema rarità della malattia, la presenza di segni clinici individualmente non diagnostici, l'assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici, la frammentazione degli interventi, l'inadeguatezza dei sistemi sanitari. Ne consegue che molti malati rari non riescono ad ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita. Inoltre, l'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta.

Questi problemi si riflettono sul ritardo nella presa in carico e spesso le persone affette ricorrono a trattamenti non appropriati.

La frequente mancanza di terapie eziologiche efficaci non implica l'impossibilità di trattare le persone affette da MR. Infatti sono numerosi i trattamenti sintomatici, di supporto, riabilitativi, educativi, sostitutivi o supplementativi di funzioni, palliativi, ecc. comprese alcune prestazioni attualmente non erogate dal Servizio sanitario nazionale (SSN), che possono cambiare notevolmente il decorso clinico e l'attesa di vita, il grado di autonomia e la qualità della vita delle persone affette e dei loro familiari. L'accesso a questi trattamenti già disponibili e i loro aspetti innovativi costituiscono elementi chiave nelle politiche per l'assistenza ai malati rari.

1. Contesto Europeo

Il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati Membri di elaborare e attuare piani o strategie appropriate per le MR o esplorare misure nell'ambito di altre strategie di sanità pubblica, al fine di garantire alle persone affette l'accesso ad un'assistenza qualitativamente elevata, dal punto di vista diagnostico e terapeutico, e in particolare:

- a) elaborare e adottare un piano o una strategia il più presto possibile, preferibilmente entro la fine del 2013, al fine di orientare e strutturare gli interventi pertinenti nel settore delle MR nel quadro del sistema sanitario e sociale;
- b) intervenire per integrare le iniziative presenti e future a livello locale, regionale e nazionale, nei piani o nelle strategie, al fine di ottenere un approccio globale;
- c) definire un numero limitato di interventi prioritari nei piani o nelle strategie, sviluppando obiettivi e meccanismi di controllo;
- d) prendere atto dell'elaborazione di orientamenti e raccomandazioni per la progettazione di interventi nazionali sulle MR da parte delle autorità competenti a livello nazionale, nell'ambito del progetto europeo per lo sviluppo dei piani nazionali per le MR (EUROPLAN www.europlanproject.eu), finanziato nel 2008-2011 e nel 2012-2015 all'interno del primo programma d'azione comunitario nel campo della sanità pubblica.

1.1 Normativa di riferimento

Le MR, per le loro peculiarità, sono state identificate dalla Comunità Europea (CE) come uno dei settori della sanità pubblica per i quali è fondamentale la collaborazione tra gli Stati Membri; per questa ragione, le MR sono state oggetto di decisioni, regolamenti e raccomandazioni comunitarie volte a incentivare sia le iniziative regionali e nazionali, sia le collaborazioni transnazionali.

Le principali tappe degli interventi comunitari in questa area sono riassunte nei seguenti interventi:

- a) 1999 - Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento europeo e del Consiglio, che ha adottato un programma di azione comunitaria 1999-2003 sulle MR con gli obiettivi di migliorare le conoscenze scientifiche sulle MR e creare una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie; formare ed aggiornare gli operatori sanitari, per migliorare la diagnosi precoce; rafforzare la collaborazione internazionale tra le organizzazioni di volontariato e quelle professionali impegnate nell'assistenza; sostenere il monitoraggio delle MR negli Stati Membri.
- b) 2000 - Gazzetta ufficiale della Comunità europea: Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE N. 141/2000). Il regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, offrendo incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'art. 4 del regolamento ha istituito, in seno alla *European Medicines Agency* (EMA www.ema.europa.eu), il Comitato per i Medicinali Orfani - *Committee on Orphan Medicinal Products* (COMP).
- c) 2003-2008 - Primo Programma Comunitario 2003-2008: ha richiamato il valore aggiunto delle organizzazioni dei pazienti con MR, nel creare e nel condividere le conoscenze nei diversi ambiti delle MR.
- d) 2004 - Decisione della Commissione 2004/192/EC del 25 febbraio 2004 su *Community action in the field of public health 2003-2008*: ha istituito la *Rare Diseases Task Force* (RDTF) presso la Direzione Generale Salute e Consumatori dell'Unione Europea (*EU - DG Health and Consumer*). La RDTF, formata da esperti dei diversi Stati Membri, dai rappresentanti dell'Agenzia europea dei prodotti medicinali e delle Associazioni dei pazienti, dai responsabili dei progetti di ricerca e sanità pubblica sulle MR finanziati dalla CE, aveva il compito di assistere la Commissione europea (CE) nella promozione delle migliori strategie per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle MR, riconoscendo il valore aggiunto proveniente dal coordinamento delle azioni su scala europea. Gli obiettivi specifici comprendevano il miglioramento dell'informazione sulla diagnosi, lo screening, il trattamento e la cura delle MR; la promozione di reti di centri esperti per la diagnosi e cura delle MR; la promozione della sorveglianza e della disponibilità di dati epidemiologici di elevata qualità e confrontabili a livello europeo; la promozione dello sviluppo di

- sistemi di classificazione e codifica internazionale delle MR, anche in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la promozione della diffusione di buone pratiche cliniche per migliorare la qualità della vita delle persone con MR.
- e) 2008-2013 - Secondo programma di azione comunitaria sulle MR 2008-2013: ha individuato, tra le principali linee di azione, lo scambio di informazioni mediante le reti esistenti sulle MR e lo sviluppo di strategie per migliorare la cooperazione transnazionale ed il coordinamento delle attività a livello europeo.
- f) 2008 - Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni "Le malattie rare: una sfida per l'Europa", 11 novembre 2008: ha delineato la strategia comunitaria di supporto agli Stati Membri nella diagnosi, nel trattamento e nella cura dei cittadini europei affetti dalle MR, sviluppandola su tre aree principali: miglioramento del riconoscimento e della visibilità delle MR; sostegno ai piani o alle strategie nazionali per le MR nei Paesi membri; rafforzamento della cooperazione e del coordinamento per le MR a livello europeo.
- g) 2009 - Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea, 8 giugno 2009: ha invitato gli Stati Membri ad elaborare e adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR, preferibilmente entro il 2013, sulla base degli orientamenti e delle raccomandazioni elaborati dal progetto EUROPLAN (www.europlanproject.eu), coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS); assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari, nel rispetto delle procedure nazionali, incoraggiando un loro adeguato riconoscimento nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali basati sull'ICD; incentivare la ricerca sulle MR e promuovere la partecipazione dei ricercatori ai progetti di ricerca sulle MR finanziati a vario livello, compreso quello comunitario; individuare centri esperti nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e valutare la possibilità di promuoverne la creazione; promuovere la partecipazione di tali centri alle reti europee; sostenere la condivisione, a livello europeo, delle migliori pratiche di diagnosi e assistenza medica, la formazione degli operatori, lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici e di screening; consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti alle informazioni aggiornate; promuovere le attività svolte dalle organizzazioni dei pazienti, compresa la sensibilizzazione, la formazione, lo scambio di informazioni e le migliori pratiche, la costruzione di reti e il coinvolgimento dei pazienti maggiormente isolati; garantire, in collaborazione con la Commissione, avvalendosi di adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le MR.
- h) 2010 - Decisione della CE n. 2009/872/EC, 30 novembre 2009: Istituzione del Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD- <http://www.eucerd.eu>), in sostituzione della *Rare Diseases Task Force* (RDTF). Il Comitato ha l'obiettivo di coadiuvare la CE nell'elaborazione e nell'attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR, in collaborazione con gli Stati Membri, le autorità europee competenti in materia di ricerca e sanità pubblica e gli altri soggetti che operano nel settore.

1.2 I Centri di "expertise" (Raccomandazioni EUCERD, www.eucerd.eu)

A causa del limitato numero dei pazienti e delle limitate esperienze disponibili, per garantire la diagnosi e la cura di queste malattie, la CE considera indispensabile l'istituzione di una rete di riferimento europea per le MR, nell'ambito della quale privilegiare, quando appropriato, il trasferimento e lo scambio delle esperienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, anziché movimentare i pazienti. Tra gli strumenti che la CE intende maggiormente condividere sono elencati i registri e i database, le linee-guida e le informazioni, le immagini trasmesse per via telematica, le attività di formazione.

1.2.1. Definizione e missione dei Centri di expertise

Secondo le Raccomandazioni elaborate dall'EUCERD, i Centri di "expertise" per le MR sono individuati dagli Stati Membri quali strutture "esperte" per la diagnosi e cura di pazienti con MR in una definita area geografica, preferibilmente nazionale e, laddove necessario, internazionale. Essi includono o coordinano competenze multidisciplinari, contribuiscono ad elaborare protocolli diagnostico-terapeutici e linee guida, sono collegati con i laboratori specializzati e con le altre strutture (es. riabilitative), partecipano ad attività di ricerca scientifica, contribuiscono alla formazione dei medici, dei paramedici e dei professionisti non medici, forniscono informazioni e collaborano con le associazioni dei pazienti. Sono collegati con altri Centri di expertise nazionali ed europei.

1.2.2. Criteri di designazione e valutazione dei centri di "expertise"

Per l'individuazione dei Centri esperti, l'EUCERD suggerisce alcuni criteri prioritari, definiti anche in base alle raccomandazioni formulate dalle Associazioni dei pazienti nell'ambito del progetto EUROPLAN, tra cui:

- a) adeguata capacità di diagnosi, follow-up e presa in carico dei pazienti;
- b) volume di attività significativo, rispetto alla prevalenza della malattia;
- c) capacità di fornire pareri qualificati e di utilizzare linee-guida di buona pratica clinica e di effettuare controlli di qualità;
- d) documentato approccio multidisciplinare;
- e) elevata competenza ed esperienza, documentata con pubblicazioni scientifiche;
- f) riconoscimenti, attività didattica e di formazione;
- g) significativo contributo alla ricerca;
- h) stretta interazione con altri centri esperti, capacità di operare in rete a livello nazionale ed internazionale;
- i) stretta collaborazione con le Associazioni dei pazienti;
- j) verifica periodica del mantenimento dei requisiti.

1. 3. Indicazioni sull'istituzione *European Reference Network* (ERN)

La costituzione della Rete europea di riferimento (*European Reference Network* (ERN) seguirà la designazione dei centri esperti a livello nazionale, individuati dagli Stati Membri secondo i criteri proposti dall'EUCERD con il documento del 20 ottobre 2011 adattato alle specifiche situazioni dei diversi Paesi/Regioni. Il documento fornisce anche indicazioni sulle modalità di funzionamento della rete.

Le ERN, costituite preferibilmente da servizi e strutture, anziché da gruppi di esperti, saranno coordinate da un esperto nel lavoro in rete, la cui posizione verrà finanziata a livello europeo (EUCERD Meeting, 26-27/01/12, Preparatory Document – ERNs for RD 9). In attesa della stesura definitiva del documento

Secondo l'orientamento dell'EUCERD, spetta agli Stati Membri il compito di individuare nel territorio di competenza le esperienze da rendere disponibili, definire gli indicatori di qualità da condividere con gli altri Stati Membri e fornire adeguate informazioni ai professionisti e agli operatori sanitari, ai cittadini e alle organizzazioni dei malati, relativamente alle condizioni di accesso alle strutture della ERN.

A livello europeo saranno definite le tipologie dei servizi e le strutture necessarie e le risorse da condividere e saranno individuate formalmente le modalità di condivisione delle competenze e delle informazioni, comprese le indicazioni sulle migliori pratiche da diffondere per favorire la diagnosi ed il corretto trattamento.

Le singole reti di riferimento dovranno adottare procedure per il controllo della qualità e l'intero sistema dovrà essere sottoposto a una valutazione in grado di stimare i punti di forza e di debolezza, indirizzando le procedure da adottare per il loro miglioramento. Tale sistema potrà essere collegato a strumenti di sostenibilità finanziaria.

1. 4. Assistenza transfrontaliera

Il 9 marzo 2011 è stata formalmente adottata dal Parlamento europeo e dal Consiglio d'Europa una direttiva in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera, che fa chiarezza sui diritti dei cittadini e sulla possibilità delle cure presso altri Stati Membri. Dall'applicazione di tale direttiva, tuttavia, non dovrebbe derivare un incoraggiamento ai pazienti a ricevere le cure al di fuori dal loro Stato di affiliazione oltre il necessario.

Gli Stati Membri sono tenuti ad adottare le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla direttiva, entro il 25 ottobre 2013.

La direttiva, che nasce dall'esigenza della CE di armonizzare i dettami della Corte Europea di Giustizia sui diritti dei cittadini a farsi curare in un altro Stato membro dell'UE, nel pieno rispetto delle autonomie organizzative dei singoli Stati e delle competenze nazionali in tema di prestazioni sanitarie, chiarisce le responsabilità in materia di qualità e di sicurezza dell'assistenza nel caso in cui più Paesi siano coinvolti e mira a rafforzare la collaborazione tra gli Stati Membri in diversi settori, tra cui la definizione dei centri di riferimento per le cure e i trattamenti specializzati.

Gli Stati Membri sono tenuti ad istituire punti di contatto nazionale, che cooperino strettamente tra loro e con la CE, facilitino lo scambio di informazioni e forniscano ai pazienti tutte le informazioni utili a compiere una scelta informata.

E' esplicitamente enunciato che le decisioni sull'offerta dell'assistenza sanitaria alla quale i cittadini hanno diritto ed i meccanismi attraverso i quali essa viene finanziata ed erogata devono restare nel contesto nazionale dei sistemi sanitari.

Quando l'assistenza sanitaria in questione è compresa tra le prestazioni alle quali il cittadino ha diritto nello Stato membro di affiliazione, i costi delle cure sanitarie che il paziente può ricevere presso un altro paese della UE sono sostenute dal Paese di affiliazione, sia sotto forma di rimborso al cittadino fino al costo che il Paese di affiliazione avrebbe sostenuto, sia mediante pagamento diretto all'erogatore; gli Stati Membri possono introdurre procedure di autorizzazione preventiva dei ricoveri ospedalieri o delle prestazioni che richiedano l'utilizzo di infrastrutture sanitarie o di apparecchiature altamente specializzate e costose, quando sussistano esigenze di pianificazione riguardanti l'obiettivo di assicurare, nel territorio dello Stato membro interessato, la possibilità di un accesso sufficiente e permanente ad una gamma equilibrata di cure di elevata qualità, o alla volontà di garantire il controllo dei costi e di evitare, per quanto possibile, ogni spreco di risorse finanziarie, tecniche e umane. L'autorizzazione preventiva può essere richiesta, inoltre, per l'assistenza che comporti un rischio particolare per il paziente o per la popolazione, oppure sia fornita da un prestatore di assistenza sanitaria che susciti gravi e specifiche preoccupazioni rispetto alla qualità o alla sicurezza dell'assistenza.

Lo Stato membro di affiliazione può decidere di rimborsare altri costi afferenti, come le spese di alloggio e di viaggio, o i costi supplementari eventualmente sostenuti a causa di una o più disabilità da un paziente che riceve assistenza sanitaria in un altro Stato membro, conformemente alla legislazione nazionale e a condizione che tali costi siano documentati.

L'autorizzazione può essere negata quando vi sia il rischio di scarsa sicurezza per il paziente, quando vi siano ragionevoli dubbi in merito al rispetto degli standard di qualità e sicurezza e all'aderenza a linee-guida validate.

La Direttiva esplicita che la Commissione sostiene attivamente la cooperazione tra gli Stati per quanto riguarda la diagnosi e la cura delle MR, specificando che, quando una persona è affetta o sospetta di essere affetta da una MR chiede l'autorizzazione preventiva, può essere effettuata una valutazione clinica da esperti del settore. Se gli esperti non possono essere individuati nello Stato membro di affiliazione, o se il parere degli esperti non è conclusivo, lo Stato membro di affiliazione può richiedere a uno Stato membro un parere scientifico.

La CE sostiene gli Stati Membri nello sviluppo delle reti di riferimento europee tra i prestatori di assistenza sanitaria e i centri di eccellenza presenti negli Stati Membri, soprattutto nel settore delle MR. Le reti si basano sulla partecipazione volontaria dei loro membri, che contribuiscono alle attività delle reti conformemente alla legislazione dello Stato membro in cui sono situati. Le reti sono costantemente aperte a nuovi prestatori di assistenza sanitaria che intendano aderirvi, a condizione che essi soddisfino i criteri e le condizioni adottati dalla CE.

Nel campo delle MR, la CE sostiene gli Stati Membri, per informare i professionisti sanitari sugli strumenti disponibili nell'UE, in particolare sul database Orphanet, sulle reti di riferimento europee e sulle possibilità offerte dal regolamento (CE) n. 883/2004 per il trasferimento dei pazienti affetti da MR in altri Stati Membri, per diagnosi e le cure che non sono disponibili nello Stato membro di affiliazione.

La direttiva non si applica ai servizi di assistenza a lungo termine prestati dai servizi di assistenza domiciliare o dagli istituti di residenza assistita e dalle residenze per anziani.

La Direttiva prevede il rafforzamento della cooperazione tra gli Stati Membri attraverso l'utilizzo degli strumenti della *e-health* e lo sviluppo di una rete europea che riunisca, su base volontaria, le autorità nazionali responsabili; inoltre, sostiene e facilita la cooperazione e lo scambio di informazioni scientifiche tra gli Stati Membri, nell'ambito di una rete volontaria che collega le autorità o gli organismi nazionali responsabili della valutazione delle tecnologie sanitarie designati dagli Stati Membri. I membri della rete di valutazione delle tecnologie sanitarie partecipano e contribuiscono alle attività della rete conformemente alla legislazione dello Stato membro in cui operano.

2. Contesto nazionale

2.1. Premessa

L'attenzione nei confronti delle MR si è focalizzato in Italia a partire dagli anni '90 ed è accresciuta negli ultimi anni, insieme alla consapevolezza che, in un'ottica di sanità pubblica, queste malattie condividono una serie di problemi e richiedono politiche specificamente indirizzate.

Le politiche di sviluppo dell'assistenza per le MR, le strategie, gli obiettivi e le azioni illustrati dal presente Piano, sono in gran parte oggetto di precedenti interventi normativi, che hanno individuato nelle MR un'area di priorità nella sanità pubblica e hanno confermato l'interesse per questo settore, secondo linee di attività condivise e concertate con le Regioni.

Il Piano, tuttavia, si propone di costruire un quadro d'insieme e fornire indicazioni utili ad affrontare il problema delle MR in maniera organica, nell'ambito di una *governance* da attuarsi ai diversi livelli istituzionali e nelle diverse aree assistenziali, come le cure primarie, palliative, di riabilitazione e l'assistenza domiciliare.

L'assistenza alle persone affette da MR è finanziata attraverso le risorse ordinariamente destinate al Ssn e ripartite annualmente tra le Regioni, con un livello di spesa difficilmente definibile ma sicuramente variabile tra le Regioni.

Inoltre, a partire dal 2007, sono state destinate specifiche risorse alle attività di programmazione e di organizzazione dell'assistenza per questo settore. Infatti, la legge finanziaria n. 296/2006 ha inserito le MR tra le materie oggetto del cofinanziamento dei progetti regionali attuativi del PSN, riservando loro una quota di 30 milioni di euro da assegnare alle Regioni con decreto del Ministro della salute, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano.

Il decreto ministeriale 28 febbraio 2009 ha definito la ripartizione alle Regioni del fondo per l'anno 2007; per tale annualità, le Regioni hanno condiviso un unico progetto e la ripartizione è stata effettuata su base capitaria. Per l'anno 2008 e per l'anno 2009, rispettivamente, le somme di 4.482.008 e di 4.984.727 di euro sono state assegnate alle Regioni che hanno presentato progetti sulle MR

Inoltre, per gli anni 2010-2012, sono state vincolate quote pari a 20 milioni di euro/anno del Fondo sanitario nazionale (FSN) da destinare alle Regioni per la realizzazione di obiettivi di PSN finalizzati all'area delle malattie rare e da ripartire secondo Accordo in Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

Ancora, per l'anno 2010, si è confermato il vincolo di 15 milioni di euro per interventi in materia di Biobanche di materiale umano

Si auspica che tale livello di finanziamento venga mantenuto, in attesa che si rendano disponibili ulteriori risorse da destinare specificamente all'attuazione degli obiettivi del presente Piano.

2.2. Livelli Essenziali di Assistenza

Le attività, i servizi e le prestazioni destinate alle persone affette dalle MR sono parte integrante dei "Livelli Essenziali di Assistenza" (LEA) che il SSN è tenuto a garantire ai propri assistiti, in relazione alle condizioni cliniche individuali e per tutte le patologie. I LEA sono forniti a tutti i cittadini attraverso i sistemi regionali, nel rispetto dei criteri di efficacia, qualità ed appropriatezza delle cure, nonché dei principi etici di equità, universalità di accesso e solidarietà. Per questo, il SSN deve assicurare, in tutti i settori dell'assistenza, compreso quello delle MR, *standard* quantitativi e, soprattutto, qualitativi dei servizi e delle prestazioni, adeguate modalità di erogazione, in termini di personale, tecnologie, tempi di esecuzione, applicazione degli strumenti del governo clinico, accessibilità e tempi di attesa, caratteristiche misurabili, che necessitano di essere monitorate. Queste azioni devono essere perseguite nel rispetto del principio della sostenibilità. La scelta tra le diverse modalità di organizzazione dell'offerta e tra le diverse tipologie di attività deve privilegiare gli interventi che, a parità di risultato, garantiscono un uso ottimale delle risorse.

Il provvedimento che definisce i LEA è il dPCM 29 novembre 2001, che richiama e conferma il decreto ministeriale 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124". Al decreto ministeriale (DM) n. 279/2001 è allegato l'elenco delle MR per le quali è prevista l'esenzione, individuate in base ai criteri indicati dalla normativa: limite di prevalenza <5/10.000 abitanti, stabilito a livello europeo come criterio di rarità, gravità clinica, grado di invalidità e onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento.

A causa della varietà e della complessità dei sintomi clinici delle MR, la norma non definisce puntualmente le prestazioni erogabili in esenzione, ma prevede, per quelle presenti nell'elenco allegato al DM, il diritto all'esenzione per tutte le prestazioni incluse nei LEA, necessarie a confermare la diagnosi, appropriate per il monitoraggio della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. L'ambito di applicazione del DM n. 279/2001 non riguarda l'assistenza farmaceutica, né l'assistenza protesica e integrativa, che sono regolamentate da altre norme specifiche, anche per gli esenti. Tuttavia, molte delle Regioni la cui condizione economico-finanziaria consenta l'introduzione di Livelli di assistenza ulteriori hanno autonomamente disposto l'erogazione gratuita dei farmaci di fascia C e di altri prodotti non classificati come farmaci, ai cittadini affetti dalle MR residenti nel proprio territorio.

La riconduzione della disciplina delle MR ai LEA implica che lo strumento giuridico e la procedura per l'aggiornamento siano quelli definiti dalla legge per la modifica dei livelli essenziali, ovvero un decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, di concerto con il Ministro dell'economia e finanze, d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni.

Al momento, lo schema di decreto, che prevede l'aggiornamento dell'elenco delle MR con l'inclusione di nuove malattie, è al concerto tecnico del Ministro dell'economia e finanze per le valutazioni di compatibilità economico finanziaria.

2.3. Organizzazione

2.3.1 Rete Nazionale delle Malattie Rare

Il disegno generale della rete nazionale assistenziale dedicata alle MR (279/2001) resta un punto di forza del sistema, che tuttavia deve essere sostenuto ed implementato attraverso una strategia comune di cooperazione e di condivisione delle conoscenze.

La rete delle MR è costituita da tutte le strutture ed i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata e ciascuna in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, implementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia e promuovere l'informazione e la formazione.

Il modello desiderato, coerente con lo spirito e con i principi fondativi del Servizio sanitario nazionale, di cui la rete nazionale delle MR è parte integrante, è volto a garantire l'espletamento di funzioni altamente specialistiche e derivanti da competenze specifiche e, allo stesso modo, di funzioni

assistenziali generali diffuse nel territorio. L'organizzazione auspicata si fonda sulla gestione, coordinata ad un livello regionale e interregionale, delle risposte alle specifiche necessità dei pazienti da parte delle singole strutture.

Nodi principali della Rete nazionale delle MR sono i Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ad esempio per la gestione delle emergenze e per la diagnosi biochimica, genetica e molecolare (art. 2, comma 2, dm n. 279/2001). La dotazione di supporto può essere garantita anche mediante il collegamento funzionale tra le strutture e/o i servizi, come è il caso dei centri di Genetica Medica, parte integrante della rete delle MR. I Presidi compresi nella rete operano secondo protocolli clinici concordati e collaborano con i servizi territoriali e i medici di famiglia per la presa in carico e la gestione del trattamento. Tali Presidi dovrebbero svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei e la loro individuazione dovrà essere ispirata alle raccomandazioni che saranno definite dall'EUCERD.

I Presidi sono stati individuati dalle singole Regioni che hanno costituito le reti regionali di assistenza e, in base all'Accordo Stato-Regioni del 2007, la Rete Nazionale è definita dalle singole reti regionali. Le Regioni hanno successivamente rivisto o stanno rivedendo i criteri di accreditamento dei Presidi. In relazione a quanto sta avvenendo a livello europeo e all'esperienza già maturata in Italia, la revisione delle reti regionali dovrà tendere ad individuare centri di competenza con le caratteristiche di unità funzionali, costituite da una o più unità organizzative/operative, all'interno delle quali sia gestito il percorso diagnostico, per individuare il più precocemente possibile la malattia e definire il percorso socio-sanitario globale della persona affetta dalla MR. Per svolgere efficacemente quest'ultimo compito, i centri di competenza dovranno risultare pienamente incardinati nella rete assistenziale regionale.

Per il coordinamento delle strutture nell'ambito di ciascuna regione, l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha previsto, laddove compatibile con l'assetto organizzativo regionale, il riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali che favoriscano il lavoro in rete. I Centri di coordinamento dovranno assicurare lo scambio di informazioni e della documentazione relativa alle MR con gli altri Centri regionali e interregionali e con gli altri organismi internazionali competenti; il coordinamento dei Presidi della rete; la consulenza e il supporto ai medici del SSN; la collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ad alle iniziative preventive; l'informazione ai cittadini e alle associazioni dei malati e dei loro familiari. Inoltre, i Centri di coordinamento devono garantire il collegamento funzionale con i singoli Presidi della rete per le MR, raccogliendo le richieste dei medici e/o dei pazienti e indirizzando i pazienti ai Presidi della rete. Per assolvere a tali compiti, i Centri di coordinamento devono assicurare la presenza di una struttura autonoma, in grado di supportare l'attività di raccolta e di smistamento delle richieste, attraverso personale e linee telefoniche dedicate; l'inserimento e la ricerca in rete di informazioni; la disponibilità di reti di comunicazione e operative, attraverso adeguati collegamenti funzionali tra i servizi sociosanitari delle ASL ed i Presidi della rete per la presa in carico dei pazienti e delle famiglie, e per garantire la continuità delle cure e l'educazione sanitaria. Infine, i Centri di coordinamento devono costituire un punto di riferimento privilegiato per le Associazioni dei pazienti e dei loro familiari.

Il coordinamento interregionale può essere realizzato, per tutte le malattie, per singole malattie e/o per gruppi di malattie che richiedono le stesse competenze cliniche e diagnostiche, attraverso specifici accordi tra le Regioni, volti a regolamentare lo scambio e la condivisione di percorsi di diagnosi e cura tra le strutture competenti o esperte specificamente individuate dalle stesse Regioni (Presidi).

Tali ulteriori accordi regionali dovranno esplicitare le modalità di interrelazione tra le singole strutture per la gestione delle MR, in particolare per quelle poco frequenti (ultrarare), secondo un'articolazione condivisa di competenze e responsabilità, comprese le modalità di coinvolgimento e di collaborazione delle Associazioni dei malati e dei loro familiari. In pratica, si dovranno realizzare "alleanze/coalizioni" tra le Regioni, quanto meno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Per specifiche patologie con caratteristiche peculiari, ultrarare o di particolare complessità, oppure per la gestione di specifiche fasi dell'assistenza, le strutture individuate dalle Regioni potranno avvalersi delle competenze di Centri ad elevata specializzazione all'estero, anche mediante l'uso della telemedicina e del teleconsulto, in conformità con quanto definito dalla Direttiva europea del 9 marzo 2011 in materia di assistenza sanitaria transfrontaliera.

Per le medesime patologie a bassa prevalenza ($<1/10^6$), l'Accordo già citato ha previsto l'individuazione di Presidi nazionali dedicati alla diagnosi e alla cura definendo i criteri per la loro individuazione:

- A. documentata esperienza diagnostica, clinica e assistenziale;
- B. dotazione strutturale e funzionale certificata al momento dell'individuazione del presidio sovra regionale;
- C. inserimento nelle reti formali regionali e/o sovra regionali di assistenza per le MR;
- D. dotazione di protocolli o algoritmi diagnostico-terapeutici che definiscano i percorsi assistenziali e documentino l'adozione di procedure organizzative funzionali alla gestione dell'assistenza del paziente con MR (approccio multidisciplinare al paziente, integrazione con i servizi territoriali ed il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta per tutte le prestazioni che possono essere eseguite nel luogo più vicino all'abitazione del paziente o in ambito domiciliare, attività di *follow up* a distanza).

Appare indispensabile rafforzare ulteriormente gli strumenti di coordinamento e di integrazione delle azioni già previste dagli Accordi tra lo Stato e le Regioni, in un'ottica sopra-regionale, per minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità tra le diverse Regioni e, soprattutto, per consentire ai pazienti di essere correttamente indirizzati verso le strutture competenti. Occorre, quindi, incentivare il lavoro in rete tra le strutture che condividano logiche, prospettive e conoscenze.

2.3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), i Registri regionali e il flusso informativo

Al fine di contribuire alla programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela delle persone con MR e attuarne la sorveglianza, a partire dal 2001 è stato istituito in Italia un sistema di monitoraggio delle MR, di tipo *area based*, mediante registri di popolazione locali e regionali afferenti ad un unico registro, che attraverso un flusso nazionale costante permetterà sia di ottenere stime di occorrenza specifiche per le singole MR, sia di valutazione del fenomeno nel suo complesso.

Il sistema, unico nel suo genere nel panorama internazionale, è funzionale all'obiettivo di ottenere stime affidabili e utili a definire l'impatto complessivo che le MR hanno nella popolazione italiana, garantendo al contempo la possibilità di avere un maggiore dettaglio di informazioni sul peso dei problemi assistenziali associati alle singole malattie.

Il Registro nazionale malattie rare (RNMR) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (articolo 3 del D.M. n. 279/2001) e ha avuto successive implementazioni mediante gli Accordi Stato-Regioni del 2002 e 2007.

Con l'Accordo del 10 maggio 2007 tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano le Regioni si sono impegnate ad istituire i Registri regionali o interregionali, a dotarli delle risorse necessarie e ad alimentare il RNMR mediante un flusso di dati, secondo un numero di variabili (*dataset*) definito dallo stesso Accordo, contenente informazioni sia relative alla parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia alla parte relativa alla malattia.

Fanno parte integrante del sistema di monitoraggio nazionale i Presidi, individuati formalmente dalle regioni e abilitati alla registrazione dei casi diagnosticati e alla presa in carico dei pazienti, che inviano i dati raccolti al RNMR; i Registri regionali/interregionali che, dopo un processo di validazione, inviano il flusso epidemiologico contenuto nel *dataset* al RNMR.

All'ISS (Centro Nazionale Malattie Rare - CNMR) un gruppo di lavoro multidisciplinare acquisisce i dati, effettua appropriati controlli di qualità ed esegue le analisi. Con cadenza almeno semestrale sono organizzate riunioni di lavoro all'ISS tra gli operatori del RNMR, i responsabili dei Registri regionali/interregionali, rappresentanti del Ministero della Salute e altri esperti del settore per discutere sia temi di interesse generale che argomenti specifici connessi all'intero sistema di sorveglianza.

I Registri regionali/interregionali, istituiti dal 2001 nelle varie Regioni in tempi e con modalità diverse, si differenziano per la tipologia dell'organizzazione, delle informazioni raccolte e per le finalità loro attribuite dalle amministrazioni regionali/provinciali. In particolare, alcuni di essi hanno finalità principalmente epidemiologiche e di supporto alla programmazione regionale, oltre che di adempimento al debito informativo che le Regioni hanno verso il RNMR; altri sono strutturati per svolgere compiti di supporto alle attività assistenziali e per coordinare la presa in carico delle persone con MR, raccogliendo e rendendo disponibili le informazioni ai servizi e agli operatori di volta in volta coinvolti nella

realizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici compresi nei percorsi individuali di assistenza. Nei casi in cui il sistema di rilevazione lo permetta, il riconoscimento del diritto all'esenzione per le persone con MR, a fronte di una diagnosi formulata da un presidio della rete, consente l'immediato popolamento del registro e l'inserimento nel sistema di monitoraggio di tutti i pazienti presenti e noti in una determinata area territoriale.

Dalle informazioni cliniche e assistenziali vengono ricavati dati epidemiologici a supporto delle attività di programmazione, controllo e monitoraggio regionali, nonché gli elementi del dataset per alimentare il flusso informativo nazionale verso il RNMR.

Uno dei compiti attribuiti al Gruppo tecnico interregionale permanente per le MR, nell'ambito della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, è quello di indicare gli strumenti e le procedure per garantire, in collaborazione con l'ISS, il monitoraggio epidemiologico nazionale delle MR e quello delle attività assistenziali.

Fin dalla sua istituzione, il Gruppo tecnico, sia nella sua composizione mista, sia in quella esclusivamente interregionale, si è impegnato ad implementare nel Paese gli interventi previsti dal d.m. n. 279/2001. Le azioni del Gruppo sono state orientate ad armonizzare le scelte attuate nelle diverse aree del Paese, ferma restando l'autonomia programmatica e organizzativa di ciascuna amministrazione.

Nel 2007 l'attività di monitoraggio delle MR è stata oggetto di un progetto condiviso tra le Regioni, finalizzato all'accesso al finanziamento messo a disposizione dal Ministero della salute nell'ambito dei progetti attuativi di Piano sanitario nazionale (PSN). Il supporto economico ai progetti regionali da parte del Ministero della salute si è ripetuto anche negli anni successivi fino al 2010. Grazie a questa attività, si è ottenuto che tutte le Regioni emanassero delibere finalizzate a garantire il flusso dei dati verso il RNMR, in base a quanto previsto dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007.

La condivisione di processi e progetti ha portato alla creazione di convenzioni e accordi interregionali che hanno creato nel Paese due aree territoriali, "interregionali" formalmente riconosciute, la prima composta da Piemonte e Valle d'Aosta, la seconda da Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Liguria, Puglia e Campania. In quest'ultima area interregionale, le Amministrazioni coinvolte condividono la stessa politica per l'accreditamento dei Presidi ed il loro funzionamento, i protocolli terapeutici e i percorsi assistenziali. Nel 2011, l'ISS ha pubblicato il primo Report "Registro nazionale e registri regionali e interregionali delle malattie rare" (Rapporti ISTISAN 11/20) che illustra le attività del RNMR e dei Registri regionali/interregionali (Allegare Report ISTISAN).

Sono stati raccolti dati relativi a 485 differenti MR distribuite sul territorio nazionale.

Dall'analisi dei dati sono emerse alcune importanti criticità (soprattutto relative a completezza e aggiornamento del *dataset*), connesse anche alla complessità della materia trattata; queste criticità dovranno essere affrontate e corrette nel corso del prossimo triennio.

2.3.3 Tavolo Interregionale

All'esigenza di un coordinamento delle attività regionali, apparso immediatamente necessario dopo l'entrata in vigore della legge costituzionale n. 3/2001, si è fatto fronte con i diversi Accordi sottoscritti in sede di Conferenza Stato-Regioni.

In seguito all'Accordo Stato Regioni e PPAA del 2002, già citato in precedenza, è stato istituito un tavolo congiunto Regioni e PPAA, Ministero e ISS per coordinare le azioni poste in essere nel Paese a favore dei malati rari. Nel 2006 è stato istituito dalla Commissione Salute, coordinamento degli assessori regionali e delle PPAA, un tavolo tecnico permanente costituito dai soli rappresentanti delle regioni e PPAA. Il tavolo ha avuto e ha attualmente il compito di scambiare esperienze e prassi, condividere soluzioni organizzative e programmatiche e definire l'istruttoria di documenti tecnici al vaglio e all'approvazione della Commissione salute, che presentino il punto di vista delle Regioni su temi riguardanti l'assistenza ed il monitoraggio delle MR. Durante gli anni della sua attività il Tavolo ha realizzato o contribuito a realizzare in collaborazione con il Ministero e l'ISS, molti prodotti, quali la proposta di aggiornamento dell'elenco di malattie rare del D.M. 279/2001, il documento di *governance* regionale ed interregionale della rete di assistenza per malati rari, l'Accordo Stato Regioni e PPAA del 2007, il documento di posizione delle Regioni sulle proposte di legge in tema di MR attualmente in

discussione nei due rami del Parlamento, l'elenco dei farmaci e parafarmaci utilizzabili per malati rari come *off label* o di importazione dall'estero parzialmente rifondibili dall'AIFA, ecc.

Il lavoro più rilevante compiuto e attualmente in corso, però, è consistito in un continuo confronto tra le diverse realtà territoriali sulle diverse soluzioni attivate per definire, all'interno dei servizi sanitari regionali, soluzioni specifiche per i malati rari. Questo confronto ha permesso una progressiva omogeneizzazione delle soluzioni, sia in relazione alla selezione dei Presidi accreditati, sia rispetto ai protocolli utilizzati, sia infine rispetto ai sistemi di monitoraggio, ivi compresi i sistemi informativi che alimentano i così detti registri locali. Prodotto non trascurabile di tale lavoro sono gli accordi interregionali, che hanno permesso il progressivo nascere e svilupparsi di ampie aree interregionali utilizzanti sistemi informativi, protocolli, e reti accreditate comuni.

Tuttavia, poiché l'azione del Tavolo non esaurisce il bisogno di un coordinamento tra le istituzioni che a diverso titolo intervengono nel governo del sistema, si rende necessario un organismo interistituzionale istituito e disciplinato per legge.

2.3.4. Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)

Sin dalla fine degli anni '90 l'Istituto Superiore di Sanità ha contribuito a realizzare gli obiettivi di ricerca e sanità pubblica in tema di MR, impegnando le risorse umane e strutturali distribuite all'interno di varie strutture dell'ente. Al fine di migliorare l'efficienza delle attività, il Decreto del Presidente 26 giugno 2008 (G.U. 7 luglio 2008), ha istituito il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) con la missione di "ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza".

Il CNMR è sede del RNMR e, in base alle proprie funzioni, promuove, coordina e realizza progetti di ricerca e collabora con le istituzioni nazionali ed internazionali impegnate nelle attività inerenti alle MR e ai farmaci orfani e con le Associazioni dei pazienti (www.iss.it/cnmr).

2.3.5 Codifica

Molte MR sono difficilmente rilevabili e tracciabili nei sistemi sanitari a causa delle difficoltà di classificazione e codifica, sia per l'inadeguatezza dei sistemi attualmente in uso, sia per fattori che appartengono alla natura delle MR (eterogeneità delle patologie, scarsa accuratezza diagnostica, presenza di numerosi sinonimi, acronimi e gruppi di patologie).

In generale, i processi di traduzione della diagnosi di una malattia in codici rappresentano un'operazione difficile nella misura in cui la terminologia medica utilizzata è diversa da quella contenuta nella classificazione in uso. Per le MR, l'impatto dei problemi riguardanti la codifica è ancora maggiore. Le diagnosi non appropriate o non corrette comportano codifiche e classificazioni inappropriate; codici inappropriati possono influenzare in maniera significativa le statistiche, che si basano, per definizione, su pochi casi. Il miglioramento della codifica e della classificazione delle MR è un obiettivo prioritario a livello nazionale e internazionale perché una corretta codifica e classificazione è fondamentale per assicurare la rintracciabilità dei casi nei sistemi informativi sanitari, per esempio, nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO), per realizzare i registri epidemiologici o per effettuare analisi statistiche sia ai fini della programmazione sanitaria, sia per finalità di ricerca. L'accuratezza dei flussi rappresenta infatti una fonte informativa importante sui bisogni assistenziali, costituisce una fonte significativa per la produzione delle statistiche dei dati di morbosità, di efficacia e qualità dei sistemi sanitari e pertanto rappresenta uno strumento indispensabile per adottare appropriate ed efficaci misure di sanità pubblica.

Con tale consapevolezza, nel 2004 la CE ha istituito un Gruppo di Lavoro (GdL) sulla Codifica e classificazione delle MR. Questo Gruppo, coordinato dalla presidenza dell'EUCERD, collabora con l'OMS per il processo di revisione dell'*International Classification of Diseases* (ICD), l'attuale riferimento internazionale per la classificazione delle malattie, la cui stesura è coordinata dall'OMS. L'obiettivo principale di questo GdL, al quale collaborano alcune istituzioni italiane tra cui l'Istituto superiore di sanità e alcune Regioni, è quello di contribuire attivamente al processo di revisione dell'ICD10 e alla realizzazione dell'ICD11.

Nessuna delle diverse versioni dell'ICD utilizzate nei diversi paesi appare oggi soddisfacente per le MR: a poche malattie è attribuito un codice univoco e specifico, alcune MR sono codificate all'interno di

gruppi di patologie che comprendono malattie comuni e rare, molte altre sfuggono al sistema perché non hanno nessuna codifica. E' esemplificativo il codice di classificazione ICD-10 assegnato alla malattia di Marfan, condiviso con più di venti altre patologie.

Attualmente, in Italia la codifica ICD9-CM è utilizzata per le SDO, mentre l'ICD10 è utilizzata dall'ISTAT per la codifica dei decessi.

2.3.6. Registri di patologia e biobanche

I registri dei pazienti e le banche-dati sono strumenti chiave per la ricerca clinica sulle MR, per migliorare la presa in carico dei pazienti, pianificare la loro salute e valutare gli esiti sociali, economici e la qualità della vita. Essi consentono di accorpare i dati fino al raggiungimento di campioni di dimensioni sufficienti ad effettuare studi clinici ed epidemiologici, a valutare la possibilità di pianificare e realizzare sperimentazioni cliniche, a favorire l'arruolamento dei pazienti e a misurare le ricadute dei nuovi interventi.

I registri di patologia sono uno strumento importante, in quanto consentono di raccogliere evidenze sull'efficacia delle terapie e sugli eventuali effetti collaterali. In Italia Orphanet ha censito 51 registri, 35 dei quali nazionali, 9 regionali, 2 europei e 5 globali. Il progressivo sviluppo dei registri di popolazione, che arricchiscono le informazioni fornite dalla casistica clinica ed evitano la distorsione delle informazioni ricavate dai dati raccolti su bacini ridotti di popolazione, porterà probabilmente in futuro, come già si verificato per altri gruppi di malattie non rare, ad una riconsiderazione del ruolo e delle funzioni dei registri di patologia

I registri dei pazienti trattati con farmaci orfani sono particolarmente utili, in quanto consentono di valutare l'appropriatezza e l'efficacia della terapia e gli eventuali effetti collaterali, tenuto presente che le autorizzazioni alla commercializzazione di solito vengono rilasciate quando le evidenze sono ancora limitate, ancorché già convincenti.

In Europa sono stati censiti da Orphanet oltre 500 registri, il 70% dei quali è nazionale. La maggior parte di essi è ospitato presso istituti universitari e riguarda singole malattie o gruppi di malattie, per le quali sono disponibili terapie innovative in fase di sviluppo o già commercializzate.

Le biobanche sono servizi dedicati alla raccolta ed alla conservazione del materiale biologico umano, finalizzate alla diagnosi, agli studi sulla biodiversità e alla ricerca. La CE considera le biobanche come organizzazioni *no-profit*, che dovrebbero essere riconosciute dalle autorità sanitarie competenti degli Stati membri, per garantire il trattamento, la conservazione e la distribuzione del materiale biologico ottenuto dagli interventi diagnostici o terapeutici, donato per un progetto di ricerca e conservato per un successivo uso, donato per un trapianto e poi non utilizzato, proveniente da persone decedute e sottoposte ad autopsia.

Le biobanche si caratterizzano per la tipologia del materiale raccolto (sangue, tessuto sano e patologico, linee cellulari, DNA, gameti, ecc.) e per lo scopo delle loro attività: biobanche finalizzate alla diagnosi e alla cura; biobanche finalizzate alla ricerca scientifica.

Le biobanche genetiche raccolgono e conservano campioni di tessuti e linee cellulari, da utilizzare per le ricerche sulle malattie genetiche o per definire la componente ereditaria delle malattie comuni, collegabili a dati anagrafici, genealogici e clinici delle persone da cui deriva il materiale depositato. Queste biobanche hanno le finalità di favorire le ricerche dedicate all'identificazione delle cause delle malattie ereditarie; favorire la raccolta di materiale biologico proveniente da soggetti che presentano caratteristiche genomiche utili a comprendere le basi biologiche delle malattie comuni e i fattori ereditari che ne condizionano la suscettibilità; rendere disponibili campioni utili allo studio delle variazioni genomiche che condizionano la risposta ai farmaci; centralizzare la raccolta dei campioni di materiale genetico proveniente da soggetti affetti dalle malattie genetiche, per studi *in vitro*; offrire un servizio per favorire lo sviluppo della ricerca e la comunicazione e gli scambi tra i ricercatori.

In Italia è attiva dal 2007 una rete di biobanche, coordinata dal 2009 dalla Regione Liguria, creata con lo scopo di sviluppare un sistema informatico centralizzato, per facilitare la consultazione e l'accesso ai campioni; raggiungere adeguati standard etici, legali e qualitativi; migliorare la collaborazione all'interno della comunità biomedica, per stimolare l'implementazione di progetti di ricerca; offrire ai ricercatori un servizio utile allo sviluppo dei loro progetti. Si ritiene importante la diffusione delle informazioni sulla rete delle biobanche e la partecipazione delle Associazioni dei pazienti alle attività correlate.

Non è disponibile al momento un censimento delle altre raccolte di materiale biologico presenti in Italia, la maggior parte delle quali sono state allestite in una data antecedente all'elaborazione delle linee-guida nazionali e internazionali, che ne hanno regolamentato l'attività. Molte di queste raccolte di materiale biologico sono state organizzate presso centri di ricerca e riguardano campioni provenienti dalle persone con MR.

2.4 Percorso diagnostico e assistenziale

Il percorso assistenziale delle persone affette da MR inizia da un sospetto diagnostico formulato o da un medico ospedaliero o da un professionista che opera nell'ambito dell'assistenza territoriale. Di solito sono il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta che inviano il paziente allo specialista del SSN incaricato di avviare il percorso nell'ambito dello stesso SSN. A volte, è lo stesso paziente, o sono i suoi familiari che riportano i segni e i sintomi alle strutture sanitarie, innescando iter diagnostici particolari. La prima formulazione del sospetto diagnostico è un elemento critico del percorso, in quanto influenza la possibilità di un trattamento tempestivo e, di conseguenza, il decorso della malattia. Per ridurre il tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi di MR sono molto rilevanti tutte le azioni rivolte alla formazione e l'aggiornamento dei professionisti che operano in questo articolato sistema di servizi, che per brevità può essere definito sistema di riferimento, compreso il loro inserimento nei programmi di formazione obbligatoria predisposti dalle Regioni. Devono anche essere incentivati gli strumenti e le infrastrutture capaci di guidare ed orientare tutti i medici verso il sospetto di MR. Quando sussiste un sospetto diagnostico, il medico deve immediatamente inviare il paziente ad un Presidio della rete formalmente individuato dalle Regioni per la specifica malattia o per il gruppo delle MR al quale si ritiene appartenga la patologia sospettata. Compete infatti ai Presidi accreditati garantire l'iter diagnostico della MR senza costi per il paziente, per le procedure eseguite in regime ambulatoriale. Qualora l'iter diagnostico richieda prestazioni che possono essere effettuate solo in unità operative non comprese tra quelle del presidio della Rete, lo stesso Presidio deve farsi carico di assicurarne l'esecuzione presso altre strutture del SSN. In particolare, nei casi in cui l'accertamento può essere effettuato direttamente su un campione biologico, il presidio deve farsi carico di eseguire il prelievo del campione, provvedere alla spedizione e garantire l'esecuzione dell'indagine. Quando la conferma diagnostica richieda l'esecuzione di test genetici sui familiari del probando, anche queste indagini devono essere eseguite in regime di gratuità. In ogni caso, l'iter diagnostico deve essere organizzato in modo da garantire la migliore qualità e completezza con il minore disagio per il paziente e la sua famiglia. Per questo, devono essere promossi ed incentivati gli accordi tra Regioni e tra presidi della Rete, per permettere forme di consulenza a distanza anche attraverso strumenti informatici di condivisione della documentazione medica. A tale scopo, le Regioni potranno attuare accordi per consentire che le prestazioni di consulenza siano oggetto di specifica tariffazione.

Tutti gli accertamenti diagnostici devono essere eseguiti secondo i criteri, supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza. Gli accertamenti il cui valore diagnostico è ancora oggetto di ricerca scientifica non sono compresi tra quelli erogati dal SSN. In ogni caso essi possono essere proposti solo nel contesto di un progetto di ricerca approvato da un Comitato Etico, previa sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente o dei suoi tutori.

Qualora alla fine dell'iter diagnostico si confermi la presenza di una MR compresa nell'elenco del DM 279/2001 è compito dello specialista del Presidio redigere il certificato di MR e rilasciarlo al paziente nel più breve tempo possibile. Le ASL di residenza del paziente in possesso della certificazione rilasciata da un presidio della Rete specificamente individuato per la patologia in questione, rilasciano l'attestato di esenzione corrispondente alla malattia certificata.

Una volta formulata la diagnosi di malattia, è ancora compito del presidio della Rete definire il profilo del danno attuale ed evolutivo presentato dal paziente ed il suo potenziale funzionale. Questa seconda parte dell'inquadramento diagnostico è essenziale per consentire successivamente la redazione del piano di trattamento, che deve tenere conto degli specifici bisogni assistenziali identificati in base alle individuali caratteristiche della persona e perciò non definiti unicamente in base al paradigma standard della malattia. Anche per questa fase di approfondimento diagnostico valgono tutte le precedenti indicazioni. In base alla diagnosi di malattia ed al profilo dei bisogni assistenziali, il Presidio formulerà infine il Piano assistenziale individuale che può comprendere tutte le prestazioni incluse nei LEA nazionali o nei livelli ulteriori eventualmente garantiti in ambito regionale (farmaci, dietetici, presidi, ausili,

protesi, trattamenti riabilitativi, interventi chirurgici programmati, ecc.) ritenuti dagli specialisti del presidio necessari per la presa in carico del paziente, secondo principi, basati sull'evidenza scientifica, di appropriatezza, indispensabilità, non sostituibilità ed economicità. Il piano dovrà essere formulato secondo le modalità previste dalla Regione nella quale insiste il presidio.

Qualora le prestazioni indicate nel piano siano comprese nei LEA, nazionali o regionali, esse dovranno essere garantite dalla ASL di residenza del paziente ed erogate o direttamente dai suoi servizi o dalla rete regionale o interregionale di assistenza a totale carico del SSR. A tal fine, le Regioni devono indicare le modalità organizzative messe in atto per garantire questo diritto del paziente. Al fine di rendere più omogenei nel territorio nazionale i trattamenti garantiti ai malati rari, si terrà particolarmente conto di questa categoria di pazienti nel definire i nuovi LEA. Inoltre, è auspicabile ogni iniziativa di respiro interregionale volta a definire, anche attraverso delibere formali, i protocolli e i percorsi assistenziali organizzati e garantiti per ogni tipologia di bisogno assistenziale e di MR, compresi gli aspetti del trattamento dei sintomi, della riabilitazione intensiva ed estensiva, dell'inserimento sociale (scuola e lavoro), delle cure palliative e dell'assistenza domiciliare integrata.

Il piano assistenziale deve essere periodicamente aggiornato dal Presidio della Rete, anche in base all'evoluzione clinica della malattia e alla risposta ai trattamenti in corso. Le azioni previste dal piano assistenziale devono essere attuate preferibilmente dagli ospedali e dai servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona con MR. Per tale motivo è essenziale il collegamento tra il presidio di riferimento e i servizi sanitari ospedalieri e territoriali della ASL di residenza, che deve comprendere il passaggio e la condivisione della documentazione clinica essenziale per mettere in atto correttamente gli interventi predisposti e per monitorarne il risultato, anche attraverso la supervisione e la consulenza a distanza, e, per casi eccezionali, anche eventuali forme di consulenza in loco. Potranno essere di volta in volta previsti, all'interno della stessa regione o per accordi interregionali, soggiorni presso i presidi della Rete di specialisti e professionisti della ASL di residenza, al fine di affinare le competenze necessarie a seguire adeguatamente presso gli ospedali periferici dell'ASL o al domicilio, pazienti particolarmente complessi. Anche in questo caso valgono le osservazioni esplicitate in relazione all'iter diagnostico. Qualora il Presidio di riferimento si trovi in ambito diverso dalla regione di residenza del paziente, le regioni dovranno mettere in atto procedure per assicurare le prestazioni necessarie nel territorio di residenza.

Nel caso delle MR ad esordio durante l'età pediatrica che consentono di sopravvivere nell'età adulta, deve essere gestita con la massima attenzione la fase di transizione, in modo da assicurare la continuità assistenziale tra una fase all'altra della vita del paziente. Questo passaggio dovrà essere specificamente previsto nei sopracitati percorsi assistenziali e potrà giovare di diverse innovazioni organizzative e gestionali, tendenti a facilitare il lavoro congiunto degli specialisti afferenti alle diverse unità operative e a presidi diversi. Per le fasi terminali del decorso clinico si dovrà prevedere uno specifico collegamento con le reti delle cure palliative. Qualora il malato bisognoso di un'assistenza continuativa di grande impatto sia trattato per lunghi periodi in famiglia, si dovranno prevedere brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza non ospedaliere, appositamente competenti per questo tipo di assistenza. Analogamente, nei casi che richiedono assistenza continuativa che non può essere garantita al domicilio del paziente per problemi inerenti le caratteristiche familiari oppure per decisione del paziente o del suo tutore, l'assistenza deve essere garantita in luoghi residenziali competenti per la specifica assistenza richiesta.

2.5 Strumenti per l'innovazione terapeutica: farmaci (orfani) e legge n. 648/1996

a) Contesto normativo europeo

La politica europea in materia di farmaci orfani è stata avviata nel 2000 con l'adozione del Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente i medicinali orfani (CE n. 141/2000), che si poneva come obiettivo di potenziare la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani prevedendo un sistema di coordinamento degli Stati membri. Tale Regolamento ha istituito una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e ha disciplinato l'offerta di incentivi per la ricerca e lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati. L'articolo 4 del regolamento ha istituito, in seno alla *European Medicines Agency* (EMA www.ema.europa.eu), il *Committee on*

Orphan Medicinal Products (COMP) con il compito di attribuire la designazione di farmaco orfano a livello centralizzato.

Nel 2008, il *Pharmaceutical forum* tra 27 Stati membri ha posto l'attenzione sulla necessità di agevolare lo scambio di informazioni e conoscenze tra gli Stati membri e le autorità europee per contribuire a migliorare le valutazioni e le decisioni al fine di garantire un accesso equo e tempestivo ai farmaci orfani per tutte le MR.

Nel 2010 la CE ha condotto lo studio sul *Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products* (CAVOMP) finalizzato a verificare la fattibilità del meccanismo dello scambio delle conoscenze dei diversi portatori di interesse coinvolti nel processo di valutazione dei farmaci orfani. Lo studio, pubblicato nel 2011, ha evidenziato l'importanza del confronto iniziale tra le parti e dello scambio preventivo delle informazioni scientifiche tra l'*European Medicines Agency (EMA)/European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA)* e gli sponsor nel processo di valutazione del beneficio significativo di un farmaco in fase di designazione orfana. Il *Mechanism of Coordinated Access to Orphan Medicinal Products (MoCA)* è un progetto che, nell'ambito della Piattaforma di accesso ai farmaci orfani della Direzione generale Imprese e Industria della UE, si propone di individuare percorsi comuni e alternativi tra gli Stati membri per facilitare l'accesso ai farmaci orfani in maniera sostenibile.

L'AIFA, insieme alle agenzie di altri 9 Stati membri è stata incaricata di coordinare un meccanismo di investimenti armonizzati per migliorare la condivisione delle conoscenze e delle responsabilità.

b) norme per l'erogazione dei farmaci orfani e innovativi nell'ambito del SSN in Italia

Ad oggi, in Italia 42 dei 68 farmaci orfani, approvati dall'EMA alla data del 30 ottobre 2012, sono disponibili e rimborsati dal SSN per l'indicazione terapeutica appropriata. Inoltre, nel nostro Paese esiste un sistema di sorveglianza *post-marketing* di alcuni farmaci orfani, attraverso il Registro Nazionale dei Farmaci Orfani gestito dall'ISS in collaborazione con l'AIFA. L'AIFA, in particolare, raccoglie le informazioni riguardanti la fase *post-marketing* per alcuni farmaci recenti.

La legge n. 648/1996 consente di erogare a carico del SSN, quando non sia disponibile un'alternativa terapeutica valida, medicinali innovativi in commercio in altri Stati, ma non sul territorio nazionale; medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; medicinali utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (uso *off-label*). Questa possibilità è limitata ai principi attivi e agli usi indicati in un elenco allegato ed aggiornato dal Comitato tecnico scientifico (CTS) dell'AIFA. L'aggiornamento avviene tenendo conto delle richieste che enti, istituzioni, clinici e Associazioni dei pazienti rivolgono all'AIFA.

La legge n. 326/2003 stabilisce che il 50% del fondo AIFA, alimentato dal 5% delle spese annuali per la promozione delle Aziende farmaceutiche, sia destinato all'acquisto di farmaci orfani per le malattie rare e di farmaci non ancora autorizzati, che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi. Nel 2011, l'accesso dei pazienti a tali farmaci ha determinato una spesa di 950.000 euro.

La legge n. 94/1998 ed il dm n. 8 maggio 2003 (per l'uso cosiddetto "compassionevole") disciplinano l'erogazione di farmaci su base nominale per singolo paziente "qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale". Successivamente, la legge n. 296/2006, art. 1, c. 796, lettera z), ha limitato tale uso "compassionevole", consentendolo solo nell'ambito delle sperimentazioni e vietandolo quando la prescrizione di tali farmaci "assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta ai pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento". La norma prevede un procedimento per danno all'erario nei confronti dei prescrittori che non si attengono a queste limitazioni.

2.6 Le Associazioni

Il ruolo delle Associazioni dei pazienti è stato fondamentale, anche nel nostro Paese, nell'incoraggiare politiche mirate, ricerche ed interventi di assistenza sanitaria. Molti progressi nel campo delle MR, ai diversi livelli istituzionali, sono ascrivibili proprio alle attività di queste organizzazioni, che hanno

permesso alla società civile di acquisire consapevolezza della peculiarità di queste malattie e dei problemi che esse comportano. Il lavoro delle Associazioni ha anche contribuito a modificare i rapporti tra le istituzioni (centrali, regionali e locali) e la comunità dei malati, rimuovendo molte delle barriere esistenti.

Orientare le scelte sulla propria malattia o condizione, sulle modalità di trattarla e sul percorso da seguire, è un diritto per il paziente ed incide positivamente sul successo della terapia. Inoltre, è dimostrato che dal rafforzamento dei gruppi di sostegno scaturisce maggiore appropriatezza nell'uso dei servizi ed il miglioramento dell'efficienza di chi presta le cure. L'*empowerment*, punto di forza delle malattie croniche globalmente considerate, è indispensabile per le MR, che oltre alla cronicità condividono una pluralità di bisogni collegati alla difficoltà del loro trattamento e al fatto che la rarità impone sforzi coordinati per migliorarne la conoscenza e l'assistenza.

All'esigenza di condividere difficoltà e problemi e alla volontà di vedere riconosciuti i propri diritti e di ricevere tutela, si aggiunge il valore peculiare del lavoro svolto dalle Associazioni delle MR che, partendo dalla condivisione di esperienze, possono costruire un bagaglio di conoscenza diverso da quello del medico, ma non di meno utile nell'affrontare correttamente la malattia. Anche in Italia, a partire dal 1998, la discussione attorno ai temi fondamentali che riguardano le MR si è fortemente evoluta, aprendosi alle organizzazioni dei malati anche sui contenuti di natura tecnica e scientifica; di fatto, proprio nel settore delle MR, i pazienti e le loro organizzazioni hanno raggiunto un livello di *empowerment* tra i più avanzati, che rappresenta un modello per altri gruppi di patologie.

E' perciò necessario che gli operatori sanitari ed i professionisti medici si facciano promotori di un rapporto costruttivo e collaborativo con i pazienti, incoraggiando la loro informazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari. Per contro, la partecipazione ai processi decisionali da parte delle organizzazioni dei pazienti richiede un esaltato senso civico e capacità di agire nell'interesse della collettività e a questo non giova la frammentazione delle loro rappresentanze.

Oggi, sia a livello nazionale che internazionale, esistono organizzazioni di pazienti ben strutturate che, avendo come interesse primario singole malattie o gruppi di malattie correlate, operano, di fatto, nell'interesse di tutte le persone affette da MR.

Il database Orphanet ha censito 1673 singole associazioni federate nell'*European Organisation for Rare Diseases* (EURORDIS), fondata nel 1997, che svolge attività e iniziative nell'interesse comune di tutte le MR. La federazione UNIAMO (www.uniamo.org), che accorpa un centinaio di Associazioni, rappresenta l'Italia all'interno di EURORDIS.

Oltre a svolgere un ruolo articolato, dalla raccolta di fondi da destinare alla ricerca al disegno di proposte di sanità pubblica, dall'elaborazione di progetti di studio al loro supporto finanziario fino all'arruolamento dei pazienti negli studi clinici, le Associazioni si fanno anche carico della produzione di materiale informativo sulle malattie, sui trattamenti disponibili e sulle reti cliniche e delle strutture competenti, in virtù della loro collaborazione con i clinici, gli operatori sanitari e le istituzioni. Numerose attività congiunte di questo tipo, in specifici settori, hanno permesso di creare reti collaborative con gli specialisti e con le strutture, inizialmente su problemi di natura clinico-scientifica per l'avvio di attività di ricerca e poi per la creazione di reti assistenziali.

In Europa, la partecipazione in seno ad organismi governativi è garantita al *COMP*, istituito dalla CE che ha il compito di valutare le richieste di designazione di Farmaco Orfano, per la *Rare Diseases Task Force*, istituita nel 2004 e per l'EUCERD, a partire dal 2010.

Un esempio della collaborazione realizzata tra le Associazioni, il Ministero, le Regioni, l'ISS, le Società scientifiche e le Organizzazioni professionali è stata la progettazione e la realizzazione di una conferenza nazionale preparatoria alla definizione del Piano nazionale per le MR, all'interno del progetto Europlan.

Delle realtà associative presenti nel nostro paese, un centinaio sono federate dal 1999 nell'associazione di promozione sociale "UNIAMO", sul cui sito sono illustrati i progetti ai quali la Federazione collabora a livello nazionale e, a livello internazionale, tramite EURORDIS. Tra i progetti finanziati dal livello centrale, alcuni riguardano l'*empowerment* del paziente, la creazione di un sito gestito dalle associazioni per orientare i malati e le famiglie nelle scelte e nelle azioni della vita quotidiana, la definizione dei criteri di qualità dei presidi della Rete e i corrispondenti indicatori. Tramite un patto d'intesa con le federazioni nazionali dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta (FIMMG e FIMP) e con le rispettive società scientifiche, SIMG, SIMP, SIMGEPED, la Federazione realizza attività di formazione sulle MR in ogni Regione. Con il patto d'intesa tra UNIAMO e Telethon, si è realizzata una sorveglianza delle attività delle Associazioni a favore e supporto anche economico della

ricerca e con la realizzazione iniziale di una biobanca nazionale di materiale biologico di persone affette da MR.

Tra il 2006 e il 2007 il Ministero della salute ha istituito una Consulta nazionale per le MR come organo rappresentativo elettivo di tutte le Associazioni, le Federazioni e i Forum delle MR, con l'obiettivo di rafforzare i rapporti tra le istituzioni centrali responsabili della programmazione degli interventi nei confronti delle MR e le organizzazioni di tutela coinvolte sia nell'orientare pazienti e i loro familiari all'interno del SSN, sia nel contribuire ad individuare le priorità delle politiche sanitarie. Il supporto logistico e tecnico per la costituzione ed il funzionamento della Consulta è stato affidato al CNMR dell'ISS. La Consulta ha affrontato alcuni temi ritenuti prioritari: la semplificazione delle procedure di accertamento dell'invalidità, la presa in carico e la continuità dell'assistenza, il rafforzamento della rete dei centri per le MR sul territorio nazionale, gli investimenti nella ricerca, la formazione dei medici di medicina generale e la riduzione dei tempi di accesso alla prima diagnosi. I documenti elaborati su questi temi sono stati resi disponibili sul sito web della Consulta.

2.7. Ricerca

La ricerca, sia clinica che di base, è lo strumento di elezione per accrescere le conoscenze sulle MR. Sebbene essa sia rappresentata a macchia di leopardo in Europa, il volume delle ricerche, complessivamente considerato, resta basso, in rapporto all'elevato numero delle malattie ed alla loro eterogeneità. Per questo, è necessario attivare iniziative in grado di attrarre l'interesse dei ricercatori e dell'industria verso la ricerca sulle MR.

Questa esigenza contrasta tuttavia con il numero contenuto di esperti, la limitatezza delle risorse dedicate, la scarsa attrazione verso questo tipo di ricerche, che individualmente hanno un basso impatto sociale. Inoltre, per l'industria, rappresenta un mercato piccolo, di nicchia, e, pertanto, la ricerca di base viene spesso demandata alle Università. Ne consegue la necessità di superare una serie di 'colli di bottiglia': in primo luogo, la scarsa numerosità dei pazienti, che richiede la promozione di studi collaborativi, di respiro nazionale ed internazionale, e la necessità di sviluppare disegni sperimentali clinici alternativi, applicabili a pochi pazienti; in secondo luogo, la limitata disponibilità di piattaforme altamente tecnologiche e la necessità di investire continuamente nell'innovazione; in terzo luogo, i limiti posti dalla peculiarità clinica delle MR, di solito eterogenee, spesso non adeguatamente documentate a livello fenotipico, la cui storia naturale, in molti casi, è poco o affatto nota, e, più in generale, lo scarso interesse nei confronti della ricerca clinica.

D'altra parte, l'accelerazione tecnologica e i progressi determinati dalla cosiddetta rivoluzione genetica sono promettenti e rendono non irrealistiche le attese dell'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC), che si propone, entro il traguardo del 2020, di sviluppare 200 nuove terapie per le MR e test diagnostici per la maggior parte di esse.

La ricerca sulle MR, al momento, ha tre principali fonti di finanziamento.

- a) nazionali: l'AIFA finanzia la ricerca indipendente con il contributo pari al 5% delle spese promozionali, versato dalle Aziende farmaceutiche come previsto dalla legge istitutiva dell'AIFA (Legge n. 326/2003). Il fondo viene destinato alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, tese a dimostrarne il valore terapeutico aggiunto, nonché alle sperimentazioni sui farmaci orfani e sulle malattie rare. Ogni anno viene predisposto un bando, rivolto alle strutture del SSN, agli Istituti di Ricerca, alle Università e alle associazioni non-profit sulle tematiche considerate prioritarie. Esistono altri fondi dedicati, spesso erogati con discontinuità e in ritardo rispetto alla tempistica prevista dai bandi; alcuni sono destinati ad iniziative nell'ambito dei prodotti farmaceutici, altri sono erogati attraverso i bandi emessi dalle Associazioni e dalle Fondazioni private o senza fini di lucro, come Telethon; E-Rare: un programma inserito all'interno dei progetti Europei FP6 e FP7, che si propone di migliorare la cooperazione e il coordinamento delle attività di ricerca svolte a livello nazionale o regionale negli Stati Membri e negli Stati associati, attraverso la creazione di reti di ricerca; l'Italia ha partecipato al primo bando insieme ad altri 5 Paesi ed al secondo bando insieme ad altri 9;
- b) europei: a partire dal 1990, l'Europa ha identificato le malattie rare come una delle aree prioritarie della ricerca all'interno dell'*EU Framework Programmes for Research and Technological*

Development (FP); nei programmi FP5, FP6 e FP7, dedicati alle MR, l'Italia ha complessivamente coordinato 17 progetti ed ha partecipato a 97 progetti (dati aggiornati al novembre 2010);

- c) internazionali: l'IRDiRC, creato nel 2011 si propone di favorire la collaborazione internazionale nella ricerca sulle MR; a questo Consorzio, oltre alla CE e all'*US National Institutes of Health*, hanno aderito numerose agenzie nazionali; al fine di raggiungere gli ambiziosi progetti del Consorzio si dovrà in primo luogo potenziare l'attività clinica, per rendere disponibili dati e campioni omogenei; dovrà essere promossa la ricerca traslazionale, preclinica e clinica; dovranno essere snellite le procedure etiche e regolatorie.

2.7.1. Contesto europeo

La CE (8 giugno 2009) ha identificato la ricerca sulle MR come una priorità. D'altra parte è noto che essa è un volano per l'innovazione, non solo nel campo della biologia e della genetica, ma anche in quello dell'industria biotecnologica e farmaceutica. Attualmente, circa il 20% di tutti i prodotti innovativi che ottengono in Europa l'autorizzazione alla commercializzazione sono sviluppati per le MR. Per questo, la CE ha rivolto agli Stati membri una serie di raccomandazioni, individuando come priorità l'identificazione delle ricerche in atto e delle risorse dedicate alla ricerca sulle MR; il coordinamento delle attività, a livello regionale e nazionale; l'identificazione delle necessità e delle priorità della ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale e delle modalità per la sua promozione; la collaborazione interdisciplinare; la partecipazione ai progetti di ricerca nazionali e comunitari; l'inserimento, nei piani e nelle strategie nazionali, delle risorse dedicate alla promozione della ricerca sulle MR; la promozione delle ricerche con Paesi terzi, per favorire lo scambio di informazioni e la condivisione di conoscenze.

Il database Orphanet conteneva, alla fine del 2011, circa 4.200 progetti di ricerca, svolti in 27 Paesi, relativi a oltre 2.100 MR, escluse le attività di coordinamento dei progetti di ricerca (oltre 230) e circa un centinaio di ricerche di natura socio-economica (salute pubblica, economia sanitaria, sociologia della salute). Il maggiore interesse di queste attività si focalizza sulla "ricerca di base", in particolare, lo studio dei geni-malattia, l'analisi di mutazioni, i profili di espressione genica, le correlazioni genotipo-fenotipo, gli studi funzionali *in vitro*, i modelli animali, gli studi di fisiopatologia umana (complessivamente circa 2.750 progetti). L'importante attività scientifica europea sulla ricerca di base delle MR è giustificata dal considerevole impatto che questi studi promettono di avere anche sulle malattie comuni, che spesso hanno, proprio

nelle MR, i modelli di riferimento per la loro comprensione (sono illustrativi gli esempi di alcune patologie mendeliane come l'ipercolesterolemia familiare, le malattie di Alzheimer e di Parkinson, che sono state trainanti nello sviluppo di farmaci per il trattamento delle rispettive malattie comuni). La "ricerca preclinica" comprende lo sviluppo di farmaci e di dispositivi medici, la terapia genica, la terapia cellulare (circa 330 progetti). La "ricerca clinica" include tutti gli aspetti non-terapeutici, compresa l'epidemiologia (complessivamente circa 490 progetti). La "ricerca diagnostica e dei biomarcatori" riguarda le attività finalizzate allo sviluppo di strumenti utili per riconoscere le MR, che sono rilevanti per i laboratori clinici (oltre 310 progetti).

La numerosità di questi studi è certamente sottorappresentata nel database Orphanet, in quanto molti dati, soprattutto quelli di natura industriale, non sono facilmente accessibili. Pur con questi limiti, un'analisi del 2011 di *RD Platform* aveva identificato 581 designazioni orfane potenzialmente utili per il trattamento di 343 MR, che colpiscono oltre 8 milioni di cittadini europei. Lo stesso studio aveva identificato 666 sperimentazioni cliniche in atto, rivolte a 312 MR. Sono commercializzati 99 farmaci per il trattamento di 141 malattie. Sessantadue farmaci utilizzati per il trattamento di 82 malattie hanno ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa e la designazione orfana, mentre altri 44 farmaci, privi di designazione orfana, sono commercializzati per 74 malattie. In senso generale, la maggiore disponibilità di farmaci riguarda, in ordine decrescente, le MR d'interesse oncologico, neurologico, ematologico, metabolico, dermatologico ed endocrinologico.

Il settore dei farmaci orfani esemplifica tuttavia solo un'area, peraltro ancora limitatamente espansa, della ricerca rivolta al trattamento delle MR, che si avvale di altri strumenti non farmacologici, compresa la terapia chirurgica e trapiantologica, le terapie cellulari, le protesi, la riabilitazione, la robotica. Si tratta di settori che promettono risultati importanti al servizio dei malati rari, sui quali la ricerca dovrà effettuare significativi investimenti.

2.7.2. Contesto nazionale

La complessità dei problemi propri delle MR non consente di identificare specifiche priorità da privilegiare nella ricerca, in quanto tutti gli ambiti che le riguardano, da quello epidemiologico, a quello clinico, alla ricerca di base, a quelli che si rivolgono al trattamento e al miglioramento della qualità della vita ed ai servizi sociali, necessitano di conoscenze per fornire nuove risposte ai bisogni dei pazienti.

D'altra parte, la capacità dei ricercatori italiani di produrre risultati scientifici competitivi sul tema delle MR è attestata dal numero delle pubblicazioni e dai valori forniti dagli indicatori bibliometrici. Questo risultato appare tanto più significativo, se correlato alla limitata disponibilità di fondi dedicati. Secondo uno studio del CERM (2009) l'Italia contribuirebbe a oltre il 10% di tutte le pubblicazioni scientifiche in materia. Esiste pertanto nel nostro Paese una buona attitudine e tradizione alla ricerca sulle MR, che ha uno specifico punto di forza nella capacità, consolidata nel tempo, di fare rete a livello nazionale e internazionale.

Orphanet-Italia ha censito, nel 2011, 654 progetti di ricerca sulle MR, comprendenti 143 studi dedicati all'identificazione di geni-malattia o alla loro analisi mutazionale, 71 relativi a correlazioni genotipo-fenotipo, 117 studi funzionali in vitro, 73 modelli animali di malattie umane, 79 studi di fisiopatologia umana, 40 di terapia genica preclinica, 18 di terapia cellulare, 14 rivolti allo sviluppo di farmaci o vaccini, 34 alla messa a punto di protocolli diagnostici o per l'individuazione di biomarcatori, 36 studi clinici osservazionali. Inoltre, sono state catalogate 110 sperimentazioni cliniche, 80 registri e 42 reti.

Un aspetto della ricerca, per molto tempo critico nel nostro Paese, ma in fase di risoluzione, riguarda l'inadeguatezza degli strumenti di monitoraggio e di valutazione dei risultati ottenuti soprattutto, quando le ricerche venivano finanziate attraverso erogazioni pubbliche. A tale riguardo, il lavoro svolto da Telethon, a partire dagli anni '90, è stato determinante, in quanto ha introdotto sistemi di valutazione meritocratica e di rigore scientifico, fino allora poco o affatto condivisi dalla ricerca biomedica italiana.

Un'altra criticità riguarda le risorse destinate alla ricerca sulle MR, che spesso sono erogate in maniera discontinua e in molti casi non assicurano l'accesso ai finanziamenti nei tempi previsti dai bandi. In Italia è mancato, di fatto, un sistema centrale di collegamento tra i finanziamenti e la verifica dei risultati delle ricerche, un ruolo che, auspicabilmente, svolgerà l'ANVUR (Agenzia Nazionale di Valutazione del sistema Universitario e della Ricerca), che è chiamata a valutare la qualità delle attività delle università e degli enti di ricerca pubblici e privati destinatari di finanziamenti pubblici; ad indirizzare le attività di giudizio demandate ai nuclei di valutazione interna degli atenei e degli enti di ricerca; a valutare l'efficienza e l'efficacia dei programmi pubblici di finanziamento e di incentivazione alle attività di ricerca e innovazione.

2.8 Formazione

La formazione è un aspetto cruciale nel campo delle MR.

La crescita e la valorizzazione professionale degli operatori sanitari sono requisiti essenziali che devono essere assicurati attraverso la formazione permanente.

In Italia la formazione di base, così come quella specialistica, compete principalmente alle Università che gestiscono i corsi universitari e le scuole di specializzazione; le Regioni possono garantire un'offerta formativa ulteriore. L'aggiornamento professionale (non solo ECM) per il personale sanitario è organizzato a livello nazionale e regionale (Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e Associazioni di categoria).

Un importante ambito di interventi formativi è quello dei Medici di medicina generale (MMG) e dei Pediatri di libera scelta (PLS), che costituiscono il primo punto di contatto del paziente con il SSN. Le loro competenze sono critiche nell'indirizzare correttamente il paziente allo specialista incaricato di formulare il sospetto diagnostico in base al quale potrà accedere gratuitamente alla rete nazionale dei Presidi. Per questo è necessario formare specificamente i MMG/PLS e gli specialisti nella interpretazione delle complesse sintomatologie delle MR e nella formulazione del sospetto diagnostico, per evitare i ritardi nella diagnosi e nella presa in carico.

L'aggiornamento, o formazione continua, è lo strumento che sostiene le scelte strategiche delle organizzazioni sanitarie ed è finalizzato ad implementare e ad integrare le conoscenze fornite dai piani formativi di base e specialistici: conoscenze, competenze e abilità sugli specifici aspetti clinici, sui sistemi di codifica, sui progressi della ricerca, sui modelli organizzativi, sulla governance dei sistemi sanitari, sul *management*, sulla comunicazione efficace (attualmente critica nei confronti delle persone con MR e delle loro famiglie), sulla multidisciplinarietà e sull'integrazione degli aspetti sanitari e socio-assistenziali. La corretta informazione degli utenti, la loro soddisfazione, la qualità delle prestazioni, i risultati ottenuti in termini clinici e sociali, nonché il rapporto tra i costi ed i risultati devono costituire una parte significativa degli obiettivi da raggiungere e delle misurazioni e delle valutazioni comparative tra le diverse realtà territoriali.

Le MR sono contenute nella formazione universitaria pre e post-laurea in diversi atenei italiani. Corsi specifici sono già svolti nell'ambito dei corsi di laurea in Medicina, nel programma formativo di alcune scuole di specializzazione e nel corso di diplomi post laurea. Pur nel rispetto dell'autonomia degli atenei, si auspica che tale formazione sia maggiormente presente nei programmi formativi sia di base, sia specialistici. Altre iniziative formative sono state attivate da numerose istituzioni, associazioni, agenzie e Società scientifiche

Il CNMR dell'ISS organizza attività didattiche in sede e a distanza, dedicate ai professionisti sanitari e sociali, ai *policy-makers* e alle Associazioni di pazienti.

Anche le Associazioni e le Federazioni delle Associazioni dei malati organizzano attività di formazione destinate sia ai pazienti, sia ai professionisti.

Si ritiene necessario che queste iniziative nell'ambito della formazione, spesso parcellizzate e non coordinate, si sviluppino in futuro nell'ambito di una programmazione condivisa.

2.9. Informazione

Premessa

Le persone affette dalle MR e i loro familiari incontrano spesso difficoltà nell'ottenere le informazioni di loro interesse, validate e aggiornate. Allo stesso modo, i professionisti della salute hanno difficoltà ad accedere a queste informazioni, in molti casi scarse, e spesso diluite all'interno delle pubblicazioni scientifiche. Sono disponibili linee-guida solo per poche centinaia di MR, mentre, soprattutto per quelle ultrarare, le informazioni si basano sui dati desunti dall'osservazione di pochi pazienti a livello mondiale, per cui nessun medico può considerarsi un esperto. In generale, ma soprattutto in questi casi, assumono particolare importanza le testimonianze dei pazienti, che contribuiscono a sviluppare, insieme ai medici e agli altri operatori, percorsi e linee-guida focalizzati sul complesso dei bisogni (non solo sanitari, ma anche sociali) delle persone affette.

In questo contesto, rivestono grande valore le informazioni validate, aggiornate e di facile accesso, relative non solo agli aspetti medici delle MR. La disseminazione via *web* appare oggi uno degli strumenti più efficaci per il raggiungimento di questo obiettivo e molte istituzioni, non solo a livello centrale, forniscono informazioni validate attraverso propri siti *web* e mettono a disposizione linee telefoniche dedicate, di indirizzo ai pazienti e ai loro familiari e per il loro sostegno e il supporto.

Di seguito, sono illustrati alcuni dei principali strumenti validati oggi disponibili in ambito europeo e nazionale.

2.9.1. Fonti di informazioni europee

Il database del portale delle MR e dei farmaci orfani Orphanet (www.orpha.net), fondato e gestito dall'*Institut national de la Santé e de la Recherche Médicale* (INSERM) francese, è alimentato dai dati che vengono forniti dagli Istituti che vi collaborano nei singoli paesi. Orphanet è citato come portale europeo di riferimento per le MR ed i farmaci orfani, da alcuni documenti della CE (*Rare Diseases: Europe's Challenge*, 11 novembre 2008; *Recommendations of the Council on Rare Diseases*, 8 giugno 2009), non solo come fonte di dati sulla situazione corrente delle MR nell'UE, ma anche come elemento-chiave delle strategie nazionali su queste malattie.

L'azione di Orphanet Europe, avviata nel 2001, coniuga le risorse messe a disposizione dalla CE per il mantenimento dell'attività del portale, con le risorse degli Stati Membri che nel 2010 hanno identificato i referenti nazionali del progetto. Attualmente Orphanet - Italia viene coordinato dall' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS.

Il sito orphadata.org, creato per garantire la divulgazione della nomenclatura di Orphanet per le MR e per massimizzare l'uso delle informazioni raccolte sui centri esperti, consente di accedere direttamente ad un estratto, aggiornato mensilmente, delle informazioni contenute in Orphanet, che riguardano un inventario delle MR, con riferimenti incrociati con il catalogo OMIM, con ICD-10 e con la ricognizione dei geni presenti in HGNC, OMIM, UniProtKB e Genatlas; una classificazione delle MR sviluppata da Orphanet, basata su dati pubblicati dagli esperti; dati epidemiologici relativi alle MR in Europa, derivati dalla letteratura (prevalenza, età media all'esordio, età media al momento della morte); un elenco dei segni e dei sintomi associati alle malattie e le loro frequenze.

Su richiesta, è possibile accedere ad altre informazioni: l'elenco dei farmaci orfani, incrociati con le malattie, comprendente il loro stadio di sviluppo, dalla designazione orfana dell'EMA, all'autorizzazione alla commercializzazione in Europa; il compendio di oltre 3.000 MR (in sei lingue, compreso l'Italiano); il collegamento con altri siti informatici che forniscono informazioni su specifiche MR; un elenco di servizi specialistici e di centri di riferimento, i laboratori diagnostici, i test diagnostici, i progetti di ricerca, le sperimentazioni cliniche, i registri dei pazienti, i registri delle mutazioni, le associazioni dei malati rari nei Paesi della rete di Orphanet.

Un nuovo progetto, tuttora in fase di sviluppo, collegato al *database*, è "Orphanet – urgenze", una serie di linee-guida pratiche, validate dagli esperti e dalle società scientifiche, che si rivolgono al personale che prende in carico i pazienti con malattia rara in situazioni di emergenza.

I circa 20.000 utenti che ogni giorno da oltre 200 Paesi visitano Orphanet sono per il 50% i professionisti della salute e per circa il 25% i pazienti o i loro familiari.

L'obiettivo dell'azione congiunta europea è quello di potenziare, aggiornare ed adattare il database Orphanet nei 37 Stati che partecipano alla rete, in particolare migliorando l'attuale livello di informazione sulla rete dei servizi rivolti alle MR, sviluppando nuovi strumenti e servizi ed espandendo il numero delle lingue del database e dei documenti fruibili attraverso Orphanet.

OrphaNews Europe è una *newsletter* elettronica dell'EUCERD, pubblicata *online* ogni 15 giorni a partire dal 2005 e inviata gratuitamente ad oltre 15.000 portatori d'interesse. Ogni numero della *newsletter* contiene notizie e punti di vista sulle MR e sui farmaci orfani in Europa suddivisi in varie sezioni: un editoriale, notizie dall'EUCERD, novità sulle politiche della CE, altre notizie internazionali, un *focus* su progetti finanziati dall'UE, novità sulle MR, sui geni-malattia, sulla ricerca di base, sulla ricerca clinica, sulle ricerche in tema di sanità pubblica, sui farmaci orfani, le opportunità di finanziamento e di lavoro, le novità dalle Associazioni, le nuove pubblicazioni, il calendario degli eventi di prossima programmazione.

La *newsletter* è prodotta in lingua Inglese e si propone di raggiungere tutti i settori della CE delle MR e dei farmaci orfani, garantendo a tutti i portatori d'interesse l'aggiornamento sui più significativi sviluppi e sulle nuove iniziative in questo ambito. Dal dicembre 2011 è disponibile l'edizione in lingua italiana della *newsletter*.

2.9.2 Fonti di informazioni italiane

Il sito del Ministero della Salute (<http://www.salute.gov.it/malattieRare/malattieRare.jsp>) contiene l'elenco delle malattie esenti dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie ai sensi del decreto ministeriale n. 279/2001, la normativa di riferimento, le novità nel settore con i relativi collegamenti e un archivio.

Il sito dell'Istituto Superiore di sanità dedicato alle MR

Il sito dell'ISS (www.iss.it/cnmr) fornisce informazioni sulle MR, sulla rete nazionale malattie rare, sulle Associazioni dei pazienti, sulle attività del Centro nazionale delle MR (CNMR), i progetti svolti e i servizi forniti.

Il sito (in lingua italiana e inglese) si rivolge a professionisti sanitari, istituzioni, associazioni di pazienti, organi di informazione e cittadini in senso lato. E' strutturato su due livelli: una parte centrale di interesse generale e alcuni siti satellite di approfondimento su progetti o tematiche specifiche.

La parte centrale del sito (www.iss.it/cnmr) è suddivisa in 15 sezioni, nelle quali sono rese disponibili informazioni aggiornate sui riferimenti normativi, sia a livello italiano, sia europeo, sul diritto all'esenzione e sull'elenco delle MR esenti dal ticket, sulla rete dei Presidi (suddivisi per regioni e con le delibere di istituzione) della rete nazionale delle malattie rare, sui diritti dei cittadini con disabilità (da quelli costituzionali a quelli esigibili), sulle attività e sui progetti nazionali ed internazionali del CNMR. La parte dedicata alle Associazioni dei pazienti contiene un *database* delle Associazioni presenti in Italia (attualmente sono più di 300) e all'estero e al servizio "Cerca contatti" rivolto alle persone con MR e/o ai loro familiari, che non hanno un'Associazione di riferimento a livello nazionale e desiderano condividere la propria esperienza con quanti affrontano la stessa situazione. Una sezione FAQ illustra le domande più frequentemente rivolte al CNMR, mentre le sezioni "In rilievo e Appuntamenti" informano in merito agli eventi, corsi, convegni, workshop sulle MR organizzate sia dal Centro che da altre istituzioni. Le Aree tematiche sono siti di approfondimento dedicati a particolari argomenti o a progetti del CNMR: farmaci orfani, linee guida, medicina narrativa, *Network* italiano Promozione Acido Folico, test genetici e progetti europei coordinati dal CNMR, per esempio, EUROPLAN (www.europlanproject.eu) ed EPIRARE (www.epirare.eu). La sezione Registri illustra le attività del RNMR, del Registro nazionale dei farmaci orfani e dei Registri delle malformazioni congenite. Il sito contiene anche aree gestite dal CNMR e dedicate a singoli progetti, che sono riservate e accessibili solo agli utenti abilitati. All'interno di questi servizi, il Telefono verde MR (800.89.69.49), istituito nel 2008 e gestito da un'équipe multidisciplinare di ricercatori (psicologi, sociologi, medici), con competenze cliniche ed epidemiologiche e dell'area psico-sociale, ma anche normative e relazionali, che fornisce informazioni sulle MR, sui farmaci orfani, sulla rete nazionale e i presidi e sulle attività del CNMR. Inoltre, il TV collabora con i Centri di coordinamento regionale e con numerosi *stakeholder*, tra cui le Associazioni dei pazienti.

Il **Supplemento al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità "Malattie Rare e Farmaci Orfani"** è un periodico curato dal CNMR, disponibile sia in forma cartacea che elettronica. Ogni numero, oltre all'editoriale e al *focus*, fornisce aggiornamenti sulla ricerca scientifica, sul RNMR, sulla medicina narrativa, con storie di vita scritte dai pazienti, dai loro familiari e dagli operatori sanitari e sociali, nonché progetti del settore ed esperienze internazionali. Una sezione è dedicata agli appuntamenti scientifici (corsi, convegni e congressi) e un'altra alla voce delle Associazioni.

2.10. Prevenzione

2.10.1. Prevenzione primaria

L'attuazione di strategie di prevenzione primaria è direttamente correlata ai progressi delle conoscenze scientifiche sulle singole malattie, sui loro fattori di rischio e sui fattori protettivi: per molte MR, l'eziopatogenesi è incerta, ma si stima che l'80% di esse abbia una base genetica e il 20% un'origine multifattoriale o acquisita. In assenza di conoscenze precise sulle correlazioni e sui numeri di occorrenza è difficile, se non impossibile, prevenire il rischio di malattia. Tuttavia, si ammette che alcuni importanti gruppi di MR, come alcune malformazioni congenite, hanno origine da complesse interazioni tra i geni e l'ambiente, comprese le esposizioni ad alcuni fattori di rischio (ad esempio, i contaminanti ambientali e degli alimenti e le esposizioni occupazionali) e dall'effetto di specifici stili di vita (ad esempio, abuso di alcol e fumo, alimentazione inappropriata). Pertanto, in accordo con quanto evidenziato dallo stesso Piano nazionale della Prevenzione 2010-2012 per la generalità delle malattie, è fondamentale che anche per le MR, laddove ne esistano i presupposti, siano attuati interventi di prevenzione primaria attraverso l'allontanamento e il contenimento dei fattori di rischio, con particolare riferimento e attenzione ai soggetti maggiormente esposti e vulnerabili. Per le specifiche malformazioni per le quali è noto un nesso causale con l'esposizione agli agenti infettivi, ai fattori tossici ed ai farmaci, la prevenzione primaria deve essere attuata nel periodo pre-concezionale e peri-concezionale.

Le misure di sanità pubblica consistono nella promozione degli stili di vita corretti che evitino l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche (farmaci, xenobiotici ambientali/occupazionali, ecc.),

il consumo di alcol ed il fumo, ed incentivano un'alimentazione corretta nelle donne in età fertile, nonché l'uso appropriato di acido folico, mediante supplementazione, per ridurre il rischio di insorgenza di difetti congeniti folico-acido sensibili (es. spina bifida) .

Per perseguire efficaci interventi di prevenzione primaria, è indispensabile un notevole investimento volto a colmare le lacune conoscitive e promuovere attività di studio e ricerca finalizzate alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici e dei determinanti di patologia, con l'obiettivo di identificare le MR per le quali possono essere attuate efficaci misure di prevenzione primaria. In tale contesto e con queste finalità, lo stesso RNMR, una volta reso capace di raccogliere dati rilevanti, potrà costituire un valido strumento di conoscenza, idoneo anche a evidenziare i nessi causali di malattia, migliorare il sistema di prevenzione e stimarne l'efficacia anche nel lungo periodo.

In considerazione dell'elevata frequenza delle MR di natura genetica, che originano da nuova mutazione o segregano nella famiglia, è possibile pianificare interventi di prevenzione primaria e soprattutto diffondere nella popolazione la conoscenza dei potenziali fattori di rischio. Relativamente ai casi sporadici, l'età avanzata dei genitori al momento del concepimento costituisce un potenziale fattore di rischio. Infatti nella madre attempata aumenta la frequenza delle non-disgiunzioni meiotiche, un meccanismo alla base delle aneuploidie cromosomiche, che costituiscono fattori di rischio per gli aborti spontanei precoci e per la nascita di neonati affetti dalle trisomie. Tale rischio è talmente elevato da giustificare l'adozione di tecniche di diagnosi prenatale che, nei casi positivi, potrebbero determinare scelte di "prevenzione secondaria per non-nascita" (IVG). Analogamente, l'età paterna avanzata è un fattore di rischio per le nuove mutazioni. E' infatti dimostrato che molte malattie causate da mutazioni autosomiche dominanti originano prevalentemente o esclusivamente durante la spermatogenesi. Tale rischio è tuttavia relativamente contenuto e, di solito, non giustifica l'avvio di misure di prevenzione secondaria specifiche. Inoltre la consulenza genetica può avere un ruolo importante nella prevenzione primaria delle malattie recessive, sia quelle che originano da genitori eterozigoti (portatori sani), sia quelle legate all'X, trasmesse dalle femmine eterozigoti. Si tratta di una prevenzione che può essere indirizzata dalla consulenza genetica nelle coppie che hanno una familiarità positiva per quella patologia o, in generale, nelle coppie consanguinee, a rischio per le malattie autosomiche recessive.

2.10. 2. Prevenzione secondaria e diagnosi precoce

Una delle principali difficoltà che generalmente incontrano le persone colpite da una MR è l'impossibilità di ottenere una diagnosi tempestiva, idealmente addirittura nella fase preclinica e presintomatica. Infatti, l'adozione di trattamenti nella fase iniziale della malattia può in molti casi migliorare sensibilmente la salute del paziente e la qualità della sua vita.

La diagnosi in fase asintomatica o pauci-sintomatica va ricercata quando costituisce un effettivo vantaggio per la persona, in quanto sono disponibili interventi in grado di modificare la storia naturale o il decorso della malattia storia oppure perché il paziente desidera conoscere il proprio rischio riproduttivo. Di fatto, anche se oggi si possono diagnosticare numerose malattie rare con test biologici (biochimici, genetici, ecc.) ed eventualmente morfologici (diagnosi ecografica), che consentono diagnosi precoci e screening a cascata sui familiari potenzialmente a rischio e diagnosi prenatali, non sempre sono disponibili interventi efficaci per la presa in carico dei pazienti.

I programmi di screening, non solo quelli neonatali, devono tenere conto delle conoscenze aggiornate e delle evidenze scientifiche disponibili. Pertanto, i nuovi test devono essere resi disponibili per le malattie che costituiscono un serio problema di salute e di sanità pubblica, delle quali è nota la storia naturale e per le quali esistono trattamenti appropriati ed efficaci che, se avviati precocemente, si traducono in benefici per le persone affette.

L'introduzione di nuovi test nei programmi di screening, anche neonatali, dovrebbe quindi essere preceduta da un'accurata valutazione scientifica e delle implicazioni etiche e sociali e dal consenso tra i medici, i pediatri, gli epidemiologi, le Società scientifiche, le Associazioni dei malati e dei loro familiari, nonché dalla valutazione di un Comitato Etico. Ciò vale anche per le MR metaboliche suscettibili di diagnosi nel neonato, causate da alterazioni del metabolismo per le quali si dispone di tecniche che consentono di diagnosticare contemporaneamente numerose patologie. E' tutt'ora in corso un dibattito internazionale circa il vantaggio di estendere lo screening neonatale a diverse tipologie di MR metaboliche per le quali sono disponibili trattamenti di diversa efficacia. L'atteggiamento dei paesi europei al riguardo è disomogeneo ma tendenzialmente orientato alla prudenza. Di fatto, mentre nel

caso delle malattie oggetto dello screening neonatale “tradizionale” si sono consolidati percorsi diagnostico-assistenziali, al momento non sono disponibili, a livello nazionale, linee di indirizzo sui percorsi assistenziali dei neonati affetti dalle malattie oggetto dello screening allargato e sui requisiti essenziali delle strutture che svolgono tali attività.

In considerazione del numero di test che necessitano di essere messi a punto e validati, dovrà essere promosso lo scambio di competenze a livello internazionale, per facilitare le scelte che ogni Paese adotterà autonomamente, nel rispetto della normativa europea.

Alcuni programmi di prevenzione secondaria sono attivi nell’ambito delle MR di natura genetica, con particolare riguardo alla diagnosi prenatale dei feti affetti dalle malattie ereditarie e alla diagnosi presintomatica delle malattie ad esordio tardivo. I risultati delle indagini prenatali hanno due sbocchi principali: la prevenzione per non-nascita dei feti affetti; l’ottimizzazione dell’assistenza neonatale dei feti affetti da difetti congeniti suscettibili di trattamento alla nascita.

Le indagini prenatali basate sui test genetici hanno avuto un crescente sviluppo a partire dagli anni '70 ed attualmente in Italia oltre una gravidanza ogni 4 viene monitorata con un test di laboratorio. Le indagini maggiormente utilizzate sono quelle citogenetiche e biochimiche, rivolte all’identificazione dei feti affetti dalle patologie cromosomiche. Un crescente numero di gravidanze è monitorata con test molecolari, sia in base ad un rischio specifico di una malattia segregante dai genitori affetti oppure che presentano una specifica situazione di rischio (eterozigoti), sia, più comunemente, per indagare specifiche MR ereditarie per le quali i genitori non sono a rischio specifico.

La consulenza genetica deve sempre precedere l’esecuzione dei test prenatali e, a maggiore ragione, deve essere resa disponibile alle coppie candidate a monitorizzare una condizione non specificamente a rischio nella loro famiglia. Tali test devono essere comunque effettuati sui genitori e non direttamente sui tessuti fetali, se non dopo avere dimostrato che la gravidanza è a rischio.

Le tecniche di laboratorio di diagnosi prenatale maggiormente utilizzate riguardano l’analisi diretta dei tessuti fetali (amniociti nel secondo trimestre, villi coriali nel primo trimestre). Recentemente sono state sviluppate tecniche molecolari basate sull’analisi del DNA fetale libero nel circolo materno (attorno alle 10 settimane), che consentono di diagnosticare in maniera non invasiva le principali aneuploidie cromosomiche. A queste tecniche si affiancano le indagini strumentali, in particolare l’ecografia, che virtualmente viene effettuata in tutte le gravidanze, ed è rilevante nella diagnosi precoce di una serie di difetti congeniti compresi alcuni suscettibili di correzione alla nascita o che inducono all’interruzione volontaria della gravidanza. E’ indispensabile, però, che l’ecografia morfologica sul feto, largamente diffusa nel territorio italiano, risponda a livelli qualitativi adeguati alle aspettative della famiglia e della coppia circa la salute del nascituro.

Inoltre, una larga fascia delle gravidanze vengono monitorate con indagini biochimiche sul siero materno. Tali test, che sono utilizzati in maniera disomogenea nelle diverse Regioni, non forniscono un’indagine diretta della patologia, ma predicono la probabilità di patologia cromosomica fetale con un margine di accuratezza relativamente basso.

I test genetici presintomatici si applicano alle persone che appartengono alle famiglie nelle quali si trasmettono malattie genetiche ad esordio tardivo. Le persone che risultano positive al test, ammesso che vivano sufficientemente a lungo, sono destinate a sviluppare la malattia in un certo momento della vita (nel caso delle mutazioni a penetranza completa), oppure hanno un’elevata probabilità di svilupparla (nel caso delle malattie a penetranza incompleta). L’implementazione di stili di vita appropriati e di controlli clinici e strumentali, può influenzare l’età di esordio di alcune di queste malattie e può prevenire l’insorgenza di alcune complicazioni (prevenzione terziaria).

3. Obiettivi del Piano e monitoraggio (modalità e strumenti)

L’Obiettivo principale del Piano è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l’Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee.

Quale strumento di governo del sistema, appare necessaria l’istituzione di un Comitato Nazionale con la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (il Ministero della salute e gli altri Ministeri per competenza, le Regioni, l’AIFA, l’ISS, le Associazioni dei pazienti) con il compito di delineare le linee strategiche da

attuare nei settori della diagnosi e dell'assistenza, ricerca, tutela e promozione sociale, formazione, informazione e sistema informativo e indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR. Sono di seguito individuate le azioni da implementare ed i fondamentali strumenti da adottare nelle specifiche aree.

3.1 Rete

L'implementazione e la qualificazione della rete nazionale dovranno procedere nell'ambito di una pianificazione condivisa tra il livello centrale e le Regioni, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all'attività delle singole strutture/Presidi del SSN e della loro esperienza documentata attraverso le casistiche e i dati di attività e di produzione scientifica.

Per garantire che la rete sia efficace nel realizzare la presa in carico multidisciplinare complessiva dei pazienti con MR potranno essere utilizzati strumenti organizzativi, quali accordi specifici tra le Regioni, volti a realizzare "alleanze/coalizioni" almeno per le malattie più rare e complesse dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Gli accordi interregionali potranno definire le modalità di relazione tra le singole strutture/Presidi, in particolare per la gestione delle MR meno frequenti (ultrarare), secondo un'articolazione condivisa di competenze e responsabilità, comprese le modalità di coinvolgimento e di collaborazione delle Associazioni dei malati e dei loro familiari.

Oltre a garantire che l'assistenza ai pazienti con MR sia erogata nelle strutture competenti e qualificate, questa pianificazione dovrà minimizzare le differenze nell'offerta dei servizi e nella loro accessibilità nelle diverse Regioni, comunque privilegiando il trasferimento al territorio, quando ciò sia possibile.

I Presidi individuati e monitorati dovrebbero ricevere adeguate risorse strumentali e umane, considerando anche la loro capacità di attrazione, al fine di garantire la loro attività nel tempo. Si raccomanda l'attivazione di *equipe* multidisciplinari, laddove possibile nello stesso presidio della rete, attraverso modalità adeguate di finanziamento e di incentivazione.

A tale scopo sarà necessario mettere in atto le seguenti azioni:

- perseguire l'identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR utilizzando criteri comuni e condivisi, in armonia con quanto definito a livello europeo dall'EUCERD (Bozza preliminare in attesa di stesura definitiva), per gruppi omogenei di malattie e secondo una distribuzione regionale o sovra regionale in relazione alla prevalenza della patologia. Tali presidi dovranno avere ampio bacino d'utenza, volumi di attività significativi e performance appropriate, sviluppare la ricerca clinica, avere legami formali con la restante rete territoriale e mantenere memoria della storia clinica del paziente anche nel passaggio tra l'età pediatrica e l'età adulta.
- agevolare il collegamento funzionale delle strutture/presidi tra loro e con le altre strutture e i servizi coinvolti per la presa in carico dei pazienti, per garantire la continuità assistenziale;
- potenziare le reti già esistenti per patologia, per gruppi di patologie o per bisogni assistenziali ed utilizzarle come modello per la costruzione, la verifica e la disseminazione di altre reti, secondo una logica di efficienza;
- effettuare la valutazione periodica dei Presidi/strutture basata sia su indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente ;
- incentivare tutte le iniziative di accordo e di cooperazione tra le Regioni tendenti a creare aree interregionali di intervento assistenziale progressivamente omogenee ed integrate.
- utilizzare soluzioni tecnologiche per supportare la condivisione dell'informazione clinica (es. telemedicina, teleconsulto), per ridurre la mobilità dei pazienti e rendere disponibile la competenza e l'esperienza dei centri di riferimento nelle sedi in cui si trova il paziente.
- prevedere la sperimentazione e l'implementazione di nuovi strumenti amministrativi per riconoscere e garantire l'adeguata remunerazione delle prestazioni di consulenza a distanza dei centri di riferimento
- assicurare che la diffusione di pratiche assistenziali innovative dei malati rari rimanga sempre in un contesto di sicurezza e di provata efficacia, a tutela dei pazienti
- utilizzare in maniera integrata i sistemi informativi di monitoraggio regionale (inclusi i Registri regionali che hanno anche la funzione di supporto all'assistenza) e quelli nazionali (incluso il

RNMR) come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema.

3.2 Sistema nazionale di monitoraggio: Registro Nazionale Malattie Rare, Registri regionali e flusso informativo

I Registri regionali e/o territoriali ed il Registro nazionale delle MR dovranno migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in armonia con i compiti istituzionali. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni ed a produrre analisi utili a supportare gli interventi di sanità pubblica e a migliorare la pratica clinica. In particolare, si dovranno uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai registri regionali/interregionali al RNMR.

3.3 Nomenclatura e codifica

Per assicurare che le MR siano rintracciabili nel sistema informativo italiano basato sull'ICD sarà necessario:

- unificare e standardizzare la codifica delle malattie
- valutare la possibilità di adottare in Italia le modalità di codifica di MR utilizzate in ambito internazionale (tra cui eventualmente l'Orphan code), in aggiunta all'ICD nei flussi correnti.

3.4 Percorso diagnostico assistenziale

Dovranno essere garantite le seguenti azioni:

- mettere in atto tutte le azioni volte a ridurre il ritardo diagnostico, creando strumenti ed infrastrutture capaci di guidare ed orientare tutti i medici verso il sospetto di MR.
- qualora l'*iter* diagnostico richieda procedure che possono essere effettuate solo in unità operative non comprese tra quelle costituenti il presidio della Rete, sarà cura dello stesso presidio assicurare l'esecuzione delle indagini indispensabili, anche presso altre strutture del SSN dove potrà essere accertata e confermata la diagnosi.
- garantire che tutti gli accertamenti diagnostici siano eseguiti secondo criteri supportati dalle evidenze scientifiche, di appropriatezza ed efficacia, essenzialità e sicurezza
- privilegiare e mettere in atto le azioni in grado di consentire la presa in carico delle persone con diagnosi di malattia secondo percorsi definiti e esplicitati nell'ambito delle reti di assistenza (risorse e tempi);
- definire, anche attraverso delibere formali, possibilmente condivise a livello interregionale, i protocolli e i percorsi assistenziali organizzati e garantiti per ogni tipologia di bisogno assistenziale;
- garantire che gli interventi previsti dal piano assistenziale siano attuati preferibilmente dagli ospedali o dai servizi territoriali prossimi al luogo di vita della persona con MR;
- garantire, anche attraverso la figura del *case manager*, il coordinamento degli interventi multidisciplinari per i casi che lo richiedono, in continuità assistenziale tra ospedale e territorio;
- prevedere soggiorni di specialisti e professionisti della ASL di residenza presso i Presidi della rete, della stessa Regione o di altre, per aggiornare le competenze necessarie a seguire adeguatamente i pazienti;
- gestire la fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale;
- studiare soluzioni per garantire la somministrazione di terapie farmacologiche in ambito scolastico;

- prevedere, quando possibile, brevi ricoveri di sollievo presso strutture di degenza non ospedaliere, appositamente competenti;
- garantire sostegno alla famiglia e/o al *caregiver* che si prendono cura di persone con MR che richiedono elevata intensità assistenziale;
- dare attuazione all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di "Presenza in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari o malattie analoghe dal punto di vista assistenziale"

3.5 Associazioni/ Empowerment

In considerazione del bagaglio di conoscenza delle Associazioni delle MR, si ritiene necessario che, a tutti i livelli, sia incentivata la costruzione di un rapporto collaborativo finalizzato ad una loro partecipazione ai processi decisionali, incoraggiando la loro informazione e formazione e sostenendo atteggiamenti solidali e comunitari.

Nel percorso assistenziale, dovrà essere perseguita l'inclusione del paziente e/o dei suoi familiari in tutte le decisioni che lo riguardano mediante l'uso di un linguaggio comprensibile e condiviso; la rilevazione sistematica dei bisogni dovrà essere effettuata tramite il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari.

Particolare attenzione dovrà essere data al rispetto del diritto all'educazione e alla formazione, al lavoro e alla partecipazione sociale.

3.6 Ricerca

Al fine di promuovere studi in grado di rispondere alle esigenze di salute delle persone con MR le ricerche sulle MR in ambito clinico, biomedico, di sanità pubblica e sociale, dovranno essere identificabili e tracciabili. Per raggiungere l'obiettivo del potenziamento e del supporto a queste attività di ricerca, dovranno essere adottate le seguenti misure:

- concentrare prioritariamente le risorse dedicate alla ricerca sulle MR sulle aree meno sviluppate (clinica, sanità pubblica e area sociale) e indirizzate ai bisogni dei pazienti, su obiettivi condivisi tra i centri esperti e le eccellenze scientifiche;
- promuovere la ricerca multidisciplinare, con aggregazioni nazionali e sovranazionali
- concentrare le risorse preferibilmente su soggetti istituzionali che abbiano dimostrato capacità e competenza nella ricerca;
- costruire un sistema di tracciabilità di ricerca sulle MR e di valutazione *ex post* dei risultati ottenuti;
- sviluppare e potenziare gli strumenti a supporto della ricerca e dell'attività clinica delle MR (EMB, linee guida, protocolli, epidemiologia dei piccoli numeri, ecc.);
- sviluppare strategie per disseminare i risultati e trasferirli nella pratica clinica;
- prevedere finanziamenti certi e puntuali per la ricerca, vincolando una parte dei fondi erogati dal livello centrale e dalle Regioni;
- promuovere il trasferimento dei risultati delle ricerche dai luoghi di sperimentazione clinica a quelli dell'assistenza;
- semplificare le procedure e prevedere il supporto necessario affinché in Italia aumentino le sperimentazioni cliniche di fase I (sia sul paziente, sia sui volontari sani);
- promuovere, anche con l'aiuto delle Associazioni e tramite un coordinamento scientifico tra le Regioni, sinergismi per gruppi di patologie, per coordinare le attività e le casistiche;
- promuovere lo sviluppo di un modello collaborativo tra i principali protagonisti della ricerca sulle MR: i pazienti, i medici, i ricercatori, le imprese, le istituzioni pubbliche e le agenzie private di finanziamento della ricerca, con la creazione di consorzi che includano anche aziende private;
- individuare le priorità per la ricerca di base, clinica, traslazionale e sociale e promuovere approcci cooperativi interdisciplinari che favoriscano la partecipazione dei ricercatori italiani ai

progetti di ricerca finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario, e facilitino, in collaborazione con la CE, lo sviluppo della cooperazione con paesi terzi attivi nel settore, anche per quanto riguarda lo scambio di informazioni e la condivisione delle competenze.

3.7. Formazione

Destinatari della formazione sono i professionisti, i pazienti e le loro Associazioni, le persone coinvolte nell'assistenza (*caregiver*, familiari, volontariato). E' opportuno che i piani formativi sulle MR siano programmati a tutti i livelli del sistema (ASL, Aziende ospedaliere, Istituti di ricerca) e per tutti gli operatori sanitari e socio-sanitari, attraverso alcuni interventi prioritari: sostenere lo sviluppo di linee guida diagnostiche e di trattamento e garantire la diffusione e l'attuazione delle linee guida già esistenti e disponibili anche in ambito internazionale.

3.7.1 Professionisti

a) **Formazione di base:** nei corsi di laurea in Medicina e di tutte le professioni sanitarie è necessario prevedere la conoscenza degli aspetti peculiari della presa in carico di un paziente con MR, con riferimento ai modelli organizzativi del sistema di assistenza del nostro Paese e alla dimensione sociale delle MR.

b) **Formazione specialistica:** nella formazione di secondo livello (scuole di specializzazione) e nei *master*, il tema delle MR si lega al contenuto specifico di ciascuna scuola di specializzazione o *master*, con particolare attenzione alla conoscenza delle MR che rientrano in ciascun ambito di interesse.

La formazione specifica in Medicina Generale deve prevedere un *focus* sulle Malattie Rare, in cui vengano ripresi ed approfonditi i temi già introdotti nella laurea di base.

c) **Formazione Continua (ECM):** il tema delle MR deve essere inserito nei contenuti dell'ECM nazionale e regionale e nei Piani Formativi delle Aziende sanitarie; si auspica la creazione di sistemi di valutazione dell'efficacia della formazione continua nel modificare le prassi assistenziali dei professionisti (attivare sistemi di valutazione della qualità e efficacia della formazione, con indicatori di esito);

3.7.2 Pazienti

E' necessario dedicare specifici programmi formativi ai "pazienti", alle loro Associazioni, ordinati per gruppi di patologia, bisogni assistenziali e prassi e contenuti dei processi decisionali (es. Conoscere per assistere). Compete alle reti di assistenza regionali o interregionali programmare azioni tendenti a favorire l'acquisizione da parte di singoli pazienti e loro familiari di conoscenze e competenze nella gestione della loro condizione;

3.7.3 Caregiver, familiari, volontari

Le persone impegnate nell'assistenza al paziente devono essere formate a svolgere con competenza il proprio ruolo attraverso specifici piani formativi elaborati e condotti dalle reti assistenziali, sia dai centri di competenza che dalle reti territoriali. In questi progetti formativi un ruolo di supporto particolare è riservato alle Associazioni degli utenti. E' necessario prevedere l'adozione di strumenti idonei alla formazione a distanza e alla trasmissione dell'informazione tra pari e attraverso le immagini

3.8 Informazione

Garantire il potenziamento e il sostegno la maggiore diffusione delle fonti informative validate attualmente disponibili (Orphanet, OrphaNews Europe; sito web e Telefono Verde Malattie Rare ISS_CNMR; Supplemento al Notiziario dell'ISS "Malattie Rare e Farmaci Orfani";), promuovendone

l'utilizzo da parte di tutti i portatori d'interesse e con la partecipazione dei pazienti nella fase di progettazione degli interventi informativi sulle Malattie Rare:

- prevedere la formazione del personale deputato all'informazione e adottare sistemi di verifica e di controllo della qualità delle informazioni diffuse anche via web;
- censire con regolarità periodica le fonti di informazioni disponibili a livello nazionale e nelle diverse Regioni.

3.9 Prevenzione

3.9.1 Prevenzione primaria

E' necessario promuovere e potenziare gli interventi di seguito specificati:

- rendere sempre disponibile il *counselling* preconcezionale alle coppie in età fertile che stanno pianificando una gravidanza ed il monitoraggio in gravidanza;
- realizzare programmi per incentivare l'adozione di corretti stili di vita (inclusa la corretta alimentazione e l'assunzione appropriata di acido folico) in epoca pre-concezionale e durante la gravidanza;
- valutare le conseguenze, in termini di salute, degli screening "a cascata" e favorire il loro inserimento nell'ambito della consulenza genetica;
- svolgere attività di studio e ricerca nazionale sui fattori causali (maggiori o minori) delle MR e sui fattori che possono concorrere alla sua patogenesi, favorirne lo sviluppo o accelerarne il decorso (fattori e/o condizioni di rischio);
- collaborare al dibattito internazionale volto a definire quali MR possono beneficiare di misure di prevenzione primaria;
- operare, in sintonia con quanto definito dal Piano nazionale della Prevenzione 2010-2012, in argomento di "Prevenzione delle patologie da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici" (par. 3.3.b) e con le indicazioni fornite dal documento in materia di prevenzione primaria delle malformazioni congenite elaborato dalla EUROCAT *Joint action* europea.

3.9.2 Prevenzione secondaria

Obiettivo prioritario in quest'area è il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinico-genetica, prenatale e neonatale) delle MR, erogata nell'ambito del SSN. A questo scopo, è opportuno:

- realizzare modelli operativi per i programmi di screening delle MR basati sulle evidenze scientifiche, i criteri di equità di accesso, di costo efficacia e gli aspetti etici dei test;
- per le MR genetiche (cluster a rischio), intraprendere, qualora disponibili, indagini sui familiari delle persone affette per individuare precocemente i soggetti presintomatici e valutare il rischio riproduttivo; rendere disponibile la diagnosi prenatale nelle coppie a rischio; effettuare lo *screening* morfologico prenatale nelle strutture accreditate e la certificazione dell'operatore;
- attivare le procedure per la diagnosi nel nato morto ai fini della definizione del rischio di ricorrenza;
- promuovere il consenso informato all'esecuzione dei test di *screening* e la comunicazione dell'esito, anche negativo;
- dare definitiva attuazione all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di linee guida per le attività di genetica medica. In particolare, promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali, aderenti a linee guida scientificamente validate e orientati a garantire l'appropriatezza e la qualità delle prestazioni, che prevedano un'adeguata consulenza genetica pre e post test ed una comprensiva ed esaustiva informazione ai pazienti e ai familiari; definire la distribuzione territoriale ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro adeguato assetto organizzativo, al fine di concentrare la casistica presso strutture e operatori che garantiscano un adeguato volume di attività associato ad un costante aggiornamento delle conoscenze e delle tecnologie; adottare, laddove non già previsto dalle

normative regionali in materia, procedure di accreditamento delle strutture che erogano prestazioni di genetica medica (laboratori e strutture cliniche) che prevedano specifici criteri, tra cui la partecipazione a controlli esterni di qualità e meccanismi di certificazione;

- rafforzare la formazione dei MMG e PLS sulle aggregazioni di segni e sintomi clinici in grado di determinare il sospetto di MR, facilitando e accelerando l'invio del paziente con sospetto diagnostico ai servizi clinici specialistici della rete nazionale delle MR.

ALLEGATI

A.1. Elenco dei Presidi della rete

Inserire i link ai siti regionali e al portale dell'ISS, aggiornato in tempo reale rispetto alle DGR adottate

A.5. Elenco delle Associazioni

A.2 Rapporto ISTISAN su Registro

2: Displasia ectodermiche associate ad anomalie dei denti¹

Table 6. Ectodermal Structures Affected in Various Forms of Ectodermal Dysplasia*

<i>Condition</i>	<i>Hair</i>	<i>Dentition</i>	<i>Nails</i>	<i>Sweat</i>	<i>Inheritance Pattern†</i>
Hypohidrotic ectodermal dysplasia, XL	Hypotrichosis	Missing and conical teeth	Infrequently spoon-shaped	Decreased number of sweat glands	XLR
Hypohidrotic ectodermal dysplasia, AR	Hypotrichosis	Missing and conical teeth	Spoon-shaped	Decreased number of sweat glands	AR
Pachyonychia congenita, Type II (Jackson and Lawler)	Dry hair, occasionally alopecia	Natal teeth	Congenital to infantile onset of extremely thick subungual hyperkeratosis	Palmar and plantar hyperhidrosis	AD
Epidermolysis bullosa dystrophica; several genetic types	Hypotrichosis in some patients	General hypoplasia or pitting of enamel; severity related to genetic type; eruption retarded in some patients	Moderate-to-marked dystrophy, depending on genetic type	Palmer hyperhidrosis may be present in some cases	AR and AD (genetic heterogeneity)
Focal dermal hypoplasia	Sparse hair in focal areas of scalp and pubis	Small malformed teeth, hypoplastic enamel, notching of incisors, extra incisors	Dystrophic, thin nails, spoon-shaped or absent in about 50% of patients	Dyshidrosis, hypo- or hyperhidrosis, mostly palmoplantar	Possibly XLD, lethal in male
Dyskeratosis congenita	Loss of cilia secondary to chronic blepharitis and ectropion	Teeth infrequently malformed	Dystrophic with onset late childhood or at puberty; short atrophic nails	Palmoplantar hyperhidrosis with palmar keratosis	XL and AR forms (genetic heterogeneity)
Hypohidrotic ectodermal dysplasia with cleft lip, palate, ocular, genital, and digital anomalies	Stiff, sparse, "steel wool," sparse eyebrows and lashes, no axillary or pubic hair	Missing teeth; short, square incisors and canines; hypoplastic enamel	Small, dysplastic, with soft-tissue tufting	Reduced sweat on iontophoresis; no skin appendages on biopsy; fewer sweat glands; reduced response to pilocarpine and heat;	Possible AD
Ectodermal dysplasia cleft lip and palate, popliteal pterygia	Hypotrichosis	Small and conical teeth	Dysplastic	Hypohidrosis	Possibly AR
Xeroderma, talipes and enamel defect-XTE syndrome	Dry, slow growing, no lashes on lower lids, scanty follicles in body skin	Yellow enamel (probably hypomaturation of enamel)	Small malformed toenails	Reduced number of sweat glands	Probably AR, possibly homozygous AD
Odontotrichomelic hypohidrotic dysplasia	Hypotrichosis	Small, conical and missing teeth	Possibly hypoplastic		Possibly AR
Coffin-Siris syndrome	Hypotrichosis of scalp and hair; hypertrichosis of eyebrows and forehead	Small teeth	Absent to hypoplastic fifth fingernails and toenails; other nails hypoplastic	No‡	Not an inherited disorder
Rothmund-Thomson syndrome	Sparse to alopecia	Anomalous cusps and ridge pattern	Dystrophic in about one-fourth of patients	No	AR
Tooth and nail syndrome	Fine hair in few patients; sparse to absent eyebrows	Missing and conical teeth	Slow nail growth in children; small and frequently spoon-shaped; toenails most severely involved; adult fingernails may appear to be normal	No	AD
Trichodonto-osseous syndrome	Tight curly hair	Taurodontism; hypoplastic enamel	Thick and split	No	AD
Incontinentia pigmenti	Alopecia (pseudopelade) in 20 to 25%	Missing, small, conical and impacted teeth	Rarely dystrophic	No	XLD, lethal in male
Palmoplantar keratosis, hypodontia, hypotrichosis and cysts of eyelids	Male type alopecia of scalp, little body hair	Missing teeth	Fragility	No	Possibly AR

¹ Da Wiktop CJr "Hereditary Defects of Teeth and oral structures" in Jackson LG, Schimke RN – Clinical Genetics, John Wiley & sons inc. New York, 1979.

Table 6. (Continued)

Condition	Hair	Dentition	Nails	Sweat	Inheritance Pattern [†]
Premolar aplasia, hyperhidrosis and canities prematura (Böök syndrome)	White hair	Missing premolars	No	Palmoplantar hyperhidrosis	AD
Ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate (EEC syndrome)	Sparse and fine; cilia absent	Small and conical teeth	No	Hypohidrosis (starch test negative)	AD
Pachyonychia congenita, Type I (Jadassohn-Lewandowski)	Dry hair; infrequent alopecia	No	Congenital to infantile onset of extremely thick subungual hyperkeratosis	Palmar and plantar hyperhidrosis	AD
Freire-Maia syndrome	Partial alopecia with follicular hyperkeratosis of scalp	No	Severe onychogryphosis	Hypohidrosis unresponsive to pilocarpine	Inheritance pattern if any is unknown
Hypoplastic enamel, onycholysis and hypohidrosis	No	Hypoplastic-hypocalcified enamel	Onycholysis	Hypofunction of sweat glands	AD
Monilethrix and anodontia	Monilethrix	Conical and missing teeth in few cases	No	No	Possibly AD
Gorlin-Chaudhry-Moss syndrome	Hypertrichosis	Missing; bell-shaped roots; reduced pulp chambers	No	No	AR
Oculomandibulodyscephaly (Hallermand-Streiff syndrome)	Hypotrichosis	Conical, missing, natal and supernumerary teeth; hypoplastic enamel	No	No	Not an inherited disorder
Trichorhinophalangeal syndrome	Thin and slow-growing hair	Supernumerary incisors	No	No	AR and AD forms (genetic heterogeneity)
Oculodento-osseous dysplasia	Dry, short hair in some cases	Hypoplastic enamel	No	No	AD
Hypertrichosis lanuginosa	Facial and body hypertrichosis	Missing teeth	No	No	Possibly AD
Orofaciodigital syndrome	Alopecia and dryness	Missing mandibular lateral incisors	No	No	AD lethal in males
Ungual type ectodermal dysplasia (hidrotic ED)	Alopecia, lanugo or fine, short, dry straight hair	No	Children—convex nails with onycholysis of outer third; adults—longitudinal striations, convex ends and thick horny subungual keratosis	No	AD
Palmoplantar hyperkeratosis and alopecia	Alopecia to hypotrichosis of scalp; alopecia of brows and lashes	No	Small dystrophic with onycholysis	No	AD
Curly hair-ankyloblepharon-nail dysplasia syndrome (CHANDS)	Curly	No	Small dysplastic	No	AR
Focal facial dermal dysplasia	Focal hairless pigmented temporal forehead and chin lesions; may have absent or double row of eyelashes	No	No	Absent sweat glands in focal lesions	AD
Basan syndrome	Sparse body hair, brows and lashes; scalp coarse—sheds 2d decade	? Reported rampant caries	Thick longitudinal ridges	Present but decreased	AD, single palmar flexion crease, thin alae and long philtrum
Ectodermal dysplasia and deafness	No	Missing and conical teeth	Small dystrophic with furrows	Sweat chloride, possibly elevated	AD

Table 6. (Continued)

<i>Condition</i>	<i>Hair</i>	<i>Dentition</i>	<i>Nails</i>	<i>Sweat</i>	<i>Inheritance Pattern</i> [†]
Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome)	No	Missing, conical and natal teeth	Hypoplastic spoon-shaped and wrinkled nails	No	AR
Ectodermal dysplasia, deafness and ocular anomalies (Marshall syndrome)	No	Missing, small and conical teeth	No	Mild hypohidrosis	AD
Palmoplantar hyperkeratosis with reticular pigmentation	No	Teeth infrequently involved with yellow flecks in enamel	No	Palmoplantar hypohidrosis with keratosis	AD
Onycholysis	No	No	Onycholysis	No	AD
Onychodystrophy and deafness	No	No	Slow-growing, small dystrophic nails	No	AR
Otodental syndrome	No	Globodontia, large globe-shaped teeth, canines through molars affected	No	No	AD

*Modified from (6).

[†]AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XLD, X-linked dominant; XLR, X-linked recessive.

[‡]No, not affected.

3: I farmaci teratogeni¹

1. GLI ACE INIBITORI.

Gli ACE inibitori sono controindicati in gravidanza soprattutto nel II e III trimestre. La loro assunzione è associata a danno renale, difetti di ossificazione delle ossa craniche, oligoidramnios e ritardo di crescita intrauterino¹⁰⁻¹². Il danno fetale potrebbe essere mediato da una ipotensione determinata dal farmaco piuttosto che da una azione diretta dello stesso¹³. Gli inibitori dell'angiotensina II di più recente uso, hanno mostrato i medesimi effetti degli ACE inibitori, per cui anche il loro uso è controindicato in gravidanza¹⁴. Al momento, il farmaco d'elezione per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza è l'alfa metil-dopa. Farmaci di seconda scelta sono i beta bloccanti o i calcio antagonisti.

2. GLI ANTIBIOTICI

Gli **aminoglicosidi** possono provocare nei feti difetti della funzione uditiva. Tale effetto è stato dimostrato in particolare per la streptomina e per la kanamicina^{15,16}. Le **tetracicline** sono controindicate nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza, per la possibilità di alterare la normale dentizione e di depositarsi nelle ossa durante i processi di accrescimento. Ai denti conferiscono un colore giallastro, marrone o grigio-marrone in base al dosaggio e al periodo di esposizione; nelle ossa possono causare nel 40% dei casi una riduzione della crescita, soprattutto della fibula^{17,18}. Inoltre, la somministrazione endovenosa di tetracicline può portare ad una necrosi epatica¹⁹. Gli antibiotici di prima scelta in gravidanza sono rappresentati dalle penicilline e dai loro derivati. In alternativa, possono essere usati i macrolidi e le cefalosporine.

3. GLI ANTIEPILETTICI

Premesso che le donne epilettiche sembrano avere un rischio di anomalie congenite 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione normale, tuttavia, la percentuale di malformazioni appare più alta nelle donne epilettiche in terapia piuttosto che in quelle non trattate^{20,21}. Inoltre, il rischio è più alto in caso di terapie multiple piuttosto che nelle

monoterapie. In particolare, una combinazione di carbamazepina, acido valproico e fenobarbital sembrerebbe particolarmente pericolosa^{22,23}. Alcuni studi hanno evidenziato come il rischio di anomalie congenite in donne epilettiche in trattamento con **fenobarbital** in monoterapia sia leggermente inferiore rispetto a quelle trattate con altri antiepilettici^{24,25}. Tuttavia, esistono evidenze di associazione tra uso di barbiturici in gravidanza, difetti cardiovascolari ed effetti negativi a lungo termine sulle performances cognitive²⁶⁻²⁸. L'associazione dell'**acido valproico** con la spina bifida era noto già dagli anni '80 ed è stata confermata negli anni successivi da numerosi studi caso-controllo e di coorte²⁹⁻³¹. L'incidenza di questo tipo di malformazione, in seguito a terapia con acido valproico è stimata tra 1% e l'1.5%²⁹⁻³⁴. Dagli studi emerge anche che l'acido valproico è un teratogeno molto specifico. Infatti, le altre malformazioni trovate spesso in associazione, come le cardiopatie e la labiopalatoschisi, potrebbero essere dovute all'epilessia stessa o agli altri farmaci anticonvulsivanti^{35,36}. I nati da donne che hanno assunto **carbamazepina** durante la gravidanza ed in particolare nel primo trimestre, hanno un rischio più alto principalmente di difetti del tubo neurale (0.6-1.7%)³⁷⁻⁴⁴. Inoltre essa sembrerebbe indurre un pattern di anomalie minori ed un ritardo di sviluppo^{45,46}. Qualora l'acido valproico e la carbamazepina venissero usati come terapia per disturbi psichiatrici, è raccomandabile sostituirli con farmaci meno dannosi ma altrettanto efficaci. La sindrome da **difenilidantoina** insorge nel 5-10% dei bambini nati da madri in terapia con tale farmaco durante la gravidanza. Tale sindrome comprende ipertelorismo, ipoplasia delle ossa nasali, ipoplasia distale delle dita⁴⁷⁻⁵¹. Un lieve incremento del rischio di neuroblastoma e di altre neoplasie è stato osservato nei neonati di madri che avevano assunto il farmaco nel periodo embriogenetico⁵². Un pattern di malformazioni caratteristico identificato come "fetal trimethadione syndrome" è stato riscontrato nei bambini di donne trattate in gravidanza con **trimetadione o parametadione**. Questa sindrome include ritardo di crescita intrauterino, microcefalia, labiopalatoschisi, anomalie facciali, cardiovascolari, genitourinarie e gastrointestinali. Il fattore confondente in questi studi è il fatto che le pazienti assumevano contemporaneamente altri farmaci antiepilettici⁵³⁻⁵⁵. Tutte le donne epilettiche in età fertile o in trattamento con antiepilettici dovrebbero assumere un supplemento di acido folico (5mg/die) da 3 mesi prima del concepimento fino alla fine del I trimestre. Come è noto, infatti, esso esercita un effetto protettivo nei confronti dei difetti del tubo neurale, per cui il suo uso sarebbe ancor più giustificato dato l'effetto teratogeno specifico degli antiepilettici. Inoltre, nelle don-

¹ Tabella riportata dallo Istituto Superiore di Sanità

ne epilettiche che si apprestano a concepire e che non hanno crisi da almeno 2 anni dovrebbe essere presa in considerazione la sospensione graduale della terapia fino a circa 3 mesi prima del concepimento. Qualora, invece, il trattamento non possa essere evitato dovrebbe essere utilizzata la più bassa dose efficace del singolo farmaco antiepilettico²⁰.

4. LE BENZODIAZEPINE

La somministrazione di benzodiazepine nel primo trimestre potrebbe essere associata ad un lievissimo incremento del rischio di labio-palatoschisi, mentre il loro uso in prossimità del parto può determinare nel neonato apnea, ipotonia, ipotermia, sindrome da astinenza neonatale con segni e sintomi di eccitabilità neuromuscolare⁵⁶⁻⁶². Quando l'uso delle benzodiazepine in gravidanza è giustificato dalla situazione clinica della paziente, è preferibile usare quelle ad emivita più breve e prive di metaboliti attivi. Inoltre, è auspicabile una loro sospensione, quando sia possibile, almeno due settimane prima del parto.

5. I CHEMIOTERAPICI

I farmaci antineoplastici, per la loro spiccata azione nei confronti delle cellule in attiva proliferazione, sono potenzialmente pericolosi per il feto. Il loro uso nel I trimestre è associato ad abortività ed a malformazioni congenite (14-17%)⁶³⁻⁶⁵. Nei casi in cui sia possibile, la chemioterapia dovrebbe essere rinviata alla fine del I trimestre, anche perché molti studi hanno dimostrato che con tale atteggiamento la prognosi materna non cambia. L'**aminopterina** è un antagonista dell'acido folico. Il suo uso nel I trimestre è associato a difetti craniofaciali, del SNC e degli arti. Viene segnalata, inoltre, una percentuale più alta di abortività. Il preciso rischio di anomalie congenite è sconosciuto, ma sembrerebbe essere molto alto, da alcuni stimato fino a 1:2⁶⁶⁻⁶⁹. Il **busulfan** è una agente alchilante con particolare tossicità per il midollo osseo, usato per il trattamento della leucemia nella preparazione al trapianto di midollo osseo. Il busulfan si è dimostrato capace di danneggiare le cellule embrionali, sia nell'animale che nell'uomo. Una singola dose di farmaco è in grado di provocare nei ratti anomalie degli arti simili a quelle provocate dalle radiazioni. Esercita, inoltre, un effetto tossico sulle cellule germinali. Nei pochi casi a disposizione nell'uomo, sembra aver confermato la sua teratogenicità, essendo associato a ritardo di crescita intrauterino, difetti craniofaciali, oculari, cardiaci e degli organi interni^{6,67,70-72}. La **ciclofosfamida** si è dimostrata teratogena in tutte le specie animali testate. Anche nell'uomo tutti gli studi hanno mostrato una associazione con abortività, difetti degli arti, labioschisi, difetti oculari. L'esposizione al farmaco nella seconda parte della gravidanza potrebbe provocare dismorfismi facciali⁷³⁻⁷⁷.

6. I CUMARINICI

L'uso di anticoagulanti orali in gravidanza è associato a ritardo di crescita intrauterino, abortività, deficit psicomotori, ipotonia, convulsioni, ipoplasia nasale, difetti di calcificazione delle epifisi (condrodisplasia puntata), anomalie oculari, del SNC ed emorragia. Tale rischio è più alto nel primo trimestre approssimandosi al 10% con un periodo critico tra la 6a e la 9a settimana. Per assunzioni nel II e III trimestre, il rischio viene stimato intorno al 3-5%⁷⁸⁻⁸². Qualora vi sia necessità di terapia anticoagulante in gravidanza, lo schema migliore consiste nell'uso dell'eparina dall'inizio della gravidanza fino alla 16a settimana, quindi di anticoagulanti orali fino alla 36a settimana per poi ritornare alla eparina fino al parto³.

7. IL DIETILSTILBESTROLO

Vari studi indicano che l'adenocarcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice uterina è associato con l'esposizione intrauterina al dietilstilbestrolo⁸³⁻⁸⁶. Almeno il 25% delle donne le cui madri furono esposte a questo estrogeno sintetico nel primo trimestre di gravidanza hanno avuto anomalie dell'apparato riproduttivo che vanno dalla adenosì vaginale, alle malformazioni cervicali, ai setti vaginali ed uterini, alle anomalie tubariche⁸⁷⁻⁸⁹. Sono state osservate anche anomalie dell'apparato riproduttivo maschile nei figli di donne esposte al farmaco in gravidanza⁹⁰.

8. L'ERGOTAMINA (ALTE DOSI)

Vari studi con casistiche molto numerose non hanno mostrato un rischio di malformazioni aumentato nei nati da madri che hanno assunto l'ergotamina in gravidanza. Il sospetto, in realtà, nasce da una serie di case reports di malformazioni imputabili ad ipovascolarizzazione, come atresia intestinale, atrofia cerebrale, artrogriposi multipla⁹¹⁻⁹³. Questi difetti, in effetti, sono consistenti con l'azione vasocostrittiva del farmaco e sono simili ai difetti provocati negli animali. Un'eventuale effetto teratogeno, sarà, pertanto, correlato alla dose ed alla tossicità materna.

9. I FANS

L'uso dei FANS nel secondo e nel terzo trimestre è associato ad oligoidramnios e anuria e, presso il termine, a precoce chiusura del dotto di Botallo, con conseguente ipertensione polmonare, emorragia intracranica ed enterocolite necrotizzante⁹⁴⁻⁹⁹. Il farmaco di scelta con attività analgesica antiinfiammatoria ed antipiretica in gravidanza è il paracetamolo.

10. IODIO E IODIO131

L'esposizione durante la gravidanza, ad eccessive quantità di iodio, come può accadere in caso di uso cronico di alcuni espettoranti o di disinfettanti topici, può provocare nei neonati gozzo ed ipotiroidismo in forme anche molto gravi¹⁰⁰⁻¹⁰². Il danno alla tiroide fetale è possibile solo a partire dalla 10a settimana di gravidanza. Pertanto, esposizioni precedenti a tale settimana, non sono da ritenersi pericolose in quanto non c'è una captazione dello iodio da parte della tiroide. Lo Iodio¹³¹ ha un'emivita di 8 giorni e viene usato sia per procedure diagnostiche che terapeutiche. Le dosi normalmente usate nella diagnostica sono difficilmente in grado di provocare un danno da radiazioni perché comportano esposizioni embrionali molto più basse di quelle considerate pericolose per il prodotto del concepimento. Le dosi terapeutiche possono esporre, invece, ad un aumentato rischio di abortività, di malformazioni, di ablazione tiroidea fetale così come di ritardo mentale e di neoplasie, soprattutto leucemie¹⁰³⁻¹¹⁰.

11. IL LITIO

L'uso del litio in gravidanza è associato ad un aumento del rischio di malformazioni cardiovascolari ed in particolare di anomalia di Ebstein da 10 a 20 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tale rischio è comunque più basso di quello originariamente riportato da alcuni autori, attestandosi su valori inferiori all'1%¹¹¹⁻¹¹⁸. Altre possibili complicanze sono rappresentate da gozzo neonatale, diabete insipido, aritmie cardiache, scompenso cardiaco congestizio e floppy infant syndrome¹¹⁹⁻¹²¹. Nelle donne in cui l'uso del litio sia indispensabile in gravidanza, è necessario mantenere il farmaco al più basso dosaggio possibile e controllare la litiemia una volta al mese nella prima metà della gravidanza e poi settimanalmente fino a dopo il parto. In alcuni casi ben selezionati, in accordo con lo specialista ed in previsione di una gravidanza, si può provare a sostituire il litio con un antipsicotico maggiore o un antidepressivo triciclico³.

12. IL METIMAZOLO

Sono riportati diversi casi di aplasia della cute dello scalpo in neonati di donne esposte a metimazolo in gravidanza¹²²⁻¹²⁵. Alcuni case reports e uno studio multicentrico recente hanno identificato una possibile sindrome da metimazolo consistente in craniosinostosi, ipospadia, difetti cardiaci, atresia coanale, spina bifida ed atresia esofagea^{126,127}. L'ipertiroidismo è una patologia che se non trattata adeguatamente può esporre a gravi rischi sia la madre che il feto. In questi casi il farmaco di scelta sembra essere il propiltiouracile. Questo farmaco ha la stessa efficacia del metimazolo nel controllo della malattia, ma attraversa la barriera placentare circa 4 volte meno^{128,129}.

13. IL MISOPROSTOL

Il misoprostol è un analogo sintetico della prostaglandina E1, usato sia per il trattamento dell'ulcera peptica che per l'induzione del parto o dell'aborto. La maggior parte degli studi sul farmaco riguardano proprio donne con falliti tentativi di aborto soprattutto nel Sudamerica. Questi studi hanno mostrato una forte associazione del farmaco con la sindrome di Moebius, con anomalie degli arti e del SNC¹³⁰⁻¹³⁵. La percentuale di rischio non è molto chiara ma potrebbe arrivare al 5% degli esposti.

14. GLI ORMONI AD ATTIVITÀ ANDROGENICA

L'uso di sostanze ormonali ad attività androgenica nel periodo embrionale di formazione dei genitali esterni (8a-10a settimana) può determinare, nel caso di un feto di sesso femminile, una virilizzazione di grado variabile¹³⁶⁻¹³⁷. Tale rischio, non quantificabile, è naturalmente dose e tempo dipendente. La maggior parte delle pillole anticoncezionali contiene una componente progestinica di dosaggio limitato che difficilmente può dare un tale effetto androgenico.

15. LA PENICILLAMINA

È un agente chelante dei metalli pesanti, usato nel morbo di Wilson e nell'artrite reumatoide. Proprio a causa di questa sua capacità di legare metalli come il rame e lo zinco, può determinare anomalie del tessuto connettivo come cutis laxa (peraltro spesso reversibile negli anni), lassità delle articolazioni ed ernia inguinale con un'incidenza <1%¹⁴⁰⁻¹⁴⁵. Il difetto è estremamente specifico e simile a quello visto negli animali di laboratorio.

16. I RETINOIDI

I retinoidi sono i teratogeni più noti dopo la talidomide. Essi si sono dimostrati capaci di provocare malformazioni sia negli animali che nell'uomo. Possono, infatti, provocare aborto e anomalie del SNC con ritardo psicomotorio. Inoltre, poiché sono liposolubili e si accumulano nell'organismo persistendo per lungo tempo dalla fine della somministrazione è necessario un periodo di attesa prima del concepimento.

16.1. ISOTRETINOINA

Gli studi disponibili sull'uomo indicano che l'esposizione a 0.4-1.5mg/kg/die nel I trimestre di gravidanza, provoca aborto nel 22% dei casi e malformazioni nel 18%¹⁴⁵⁻¹⁵⁰. Le malformazioni più frequenti interessano il Sistema Nervoso Centrale, l'orecchio, il cuore. Inoltre

sono spesso presenti dismorfismi faciali e i neonati apparentemente sani alla nascita possono presentare sequele di tipo funzionale a distanza, come ritardo mentale, cecità, sordità^{151,152}. Poiché la maggior parte delle donne che usa il farmaco è in età fertile e, come già detto, esso si accumula nell'organismo, è necessario prima di iniziare una terapia con tale farmaco, escludere una gravidanza ed evitare il concepimento per almeno 1 mese dalla sua sospensione^{153,154}. L'uso topico dei retinoidi non sembra associato ad un aumento del rischio naturale, anche se esistono dei case reports di anomalie congenite^{155,156}. Pertanto, si sconsiglia l'uso di tali prodotti in gravidanza e si raccomanda il controllo ecografico di II livello nelle donne esposte.

16.2. ETRETINATO

L'etretinato si è dimostrato altamente teratogeno, sia nell'animale sperimentale che nell'uomo, provocando malformazioni craniofaciali, del sistema nervoso centrale e degli arti¹⁵⁷⁻¹⁶¹. Il farmaco persiste nell'organismo molto più che gli altri retinoidi. È stato, infatti, trovato nel sangue a due anni di distanza dalla sospensione della terapia, anche se il suo effetto teratogeno a lungo termine non è ben definito. Si raccomanda di evitare il concepimento per almeno 2 anni dalla fine del trattamento¹⁶²⁻¹⁶⁴.

16.3. ALTE DOSI DI VITAMINA A

La teratogenicità della vitamina A è stata a lungo discussa. Fino al 1986 l'FDA aveva ricevuto circa 18 casi di effetti teratogeni conseguenti all'uso di alte dosi di vitamina A (18000-150000 UI/die), con un pattern simile a quello caratteristico dei retinoidi¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Questi risultati contrastano con uno studio collaborativo su 312 nati da madri che avevano preso in gravidanza alte dosi di vitamina A (mediana=50000UI/die), senza evidenza di teratogenicità¹⁶⁸. Poiché, dunque, l'eventuale effetto teratogeno della vitamina A non è stato completamente chiarito, l'American Society of Teratology raccomanda alle donne in età fertile di non assumere una quantità di vitamina A superiore a 8000 UI/die¹⁶⁹.

17. LA TALIDOMIDE

La talidomide è il prototipo dei teratogeni. Usata fin dal 1950 per l'insonnia, negli anni '60 fu subito ritirata dal commercio in seguito ai primi casi di malformazioni degli arti nei bambini esposti nella prima parte della gravidanza. È stato calcolato che circa 8000 bambini in tutto il mondo sono nati con malformazioni da talidomide. I principali difetti del farmaco sono: focomelia, amelia, difetti cardiaci, malformazioni renali e gastrointestinali, sordità, microtia, anotia, ritardo mentale ed autismo. Il rischio di teratogenicità è massimo tra il 34° e il 50° giorno di gestazione, raggiungendo il 20%¹⁷⁰⁻¹⁷³. Attualmente, la talidomide viene studiata come possibile trattamento di AIDS, tubercolosi, sindrome di Behcet's, lebbra e altre patologie. Nel 1998 la FDA ha approvato l'uso della talidomide per le forme cutanee del-

la lebbra. In seguito a ciò, in Brasile sono stati riportati 33 nuovi casi di embriopatia da talidomide. È stato istituito un programma noto come System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS) allo scopo di informare la gente sul farmaco¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Conclusioni

Pochi farmaci risultano teratogeni certi nell'uomo, e la quota dei difetti congeniti ad essi ascrivibile è certamente molto limitata. È, comunque, possibile un'efficace azione di prevenzione di tali difetti purchè questi farmaci siano ben noti all'interno della classe medica e accuratamente segnalati come pericolosi ad ogni donna in età riproduttiva che ne faccia uso. Tenuto conto che il 40% delle gravidanze risulta non programmato, è indispensabile che il loro uso sia controllato, su prescrizione specialistica, evitando al massimo la possibilità di automedicazione. Laddove necessario, va indicata chiaramente la durata di eventuali periodi di attesa prima del concepimento. La gravidanza, comunque, non esclude a priori l'impiego di terapie farmacologiche potenzialmente teratogene, purchè siano effettuate nei periodi di non suscettibilità fetale. Ogni farmaco va utilizzato in gravidanza solo in caso di provata efficacia e necessità. Inoltre, è prudente l'utilizzo di farmaci per i quali siano disponibili informazioni ed esperienze cliniche precedenti, in quanto ogni nuovo farmaco può essere un teratogeno. Per quanto riguarda la donna che ha assunto inavvertitamente farmaci nelle fasi iniziali della gravidanza è opportuno che faccia riferimento ai Servizi di Informazione sui Teratogeni, dove personale esperto nel campo dei fattori di rischio riproduttivo potrà qualificare e quantificare tale rischio indirizzando peraltro verso opportune indagini diagnostiche quando necessario. È esperienza di ogni Centro di consulenza farmacologica in gravidanza, che l'assunzione involontaria di farmaci nelle prime fasi di gestazione ha un grosso impatto psicologico sulla donna. Le prime informazioni che le arrivano da parte del foglietto illustrativo del farmaco o da parte di alcuni medici sono spesso assolutamente generiche o allarmistiche tanto da indurla, a volte, ad interrompere la gravidanza. È fondamentale che la donna sia informata in maniera accurata e completa, al massimo delle conoscenze scientifiche al momento disponibili, su eventuali rischi associati ad un farmaco. Non è corretto riferire genericamente di un effetto teratogeno, esso va nei limiti del possibile, qualificato, quantificato e riportato al tipo di esposizione, all'epoca gestazionale ed alla storia clinica della paziente, considerando anche l'incidenza naturale dei difetti congeniti o la presenza di altri eventuali fattori di rischio.

4: Progetto di assistenza integrata ospedale-territorio ai bambini con malattie rare ad alta complessità

Commissione malattie rare sip/simgaped

Il bambino con malattie rare, croniche e complesse, presenta necessità assistenziali a cui le istituzioni devono essere in grado di fornire risposte efficaci sia in ambito ospedaliero che sul territorio.

Nel 2001 è stato emanato il DM n. 279/2001, dal titolo “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie..”, che ha regolamentato l’assistenza ai malati con (alcune) patologie rare. Per oltre l’80% esse hanno un’origine genetica ed esordiscono nei primi anni di vita.

La sopravvivenza di condizioni, in precedenza considerate letali, ha determinato un incremento delle malattie disabilitanti, con una prevalenza nella popolazione pediatrica (0-16 anni) di 1:200.

Per questo motivo la Società Italiana di Pediatria (SIP), insieme con altre società pediatriche affiliate, in primo luogo la Società Italiana di Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità congenite (SIMGe-PeD), avverte la necessità di comunicare alle istituzioni e all’opinione pubblica la sua valutazione sui problemi esistenti nell’assistenza ai bambini e agli adolescenti con una malattia rara ad alta complessità e di avanzare alcune proposte che possano soddisfare i bisogni di salute dei piccoli pazienti e delle loro famiglie.

Il documento affronterà le seguenti tematiche:

- 1) Criteri per l’identificazione ed il riconoscimento della complessità assistenziale, di solito associata all’approccio diagnostico e terapeutico e alla presa in carico multidisciplinare del bambino con malattia rara;
- 2) Organizzazione dell’assistenza ai pazienti con malattie rare pediatriche attraverso reti che garantiscano l’integrazione delle attività del presidio di riferimento specialistico, delle strutture territoriali (ospedale, distretto) e del pediatra di famiglia (PdF);
- 3) Organizzazione della transizione del bambino con malattia rara dall’età pediatrica all’età adulta;
- 4) Delineazione di programmi di formazione integrata del personale medico e delle professionalità sanitarie coinvolti nella cura ai soggetti con malattie genetiche rare e con alta complessità

assistenziale;

- 5) Promozione di iniziative del mondo pediatrico in favore dei bambini con malattie rare, delle loro famiglie ed in sintonia con le associazioni che li rappresentano, al fine di realizzare un’alleanza per migliorare l’empowerment degli stessi pazienti e l’informazione dei cittadini.

Il documento delinea un progetto di rete assistenziale integrata che può essere esteso, almeno per alcuni aspetti gestionali, a pazienti con malattie croniche complesse che condividono con bambini affetti da malattie rare la necessità di interventi multipli e sequenziali in un contesto di continuità delle cure tra ospedale e territorio.

1. CRITERI DELL’IDENTIFICAZIONE E IL RICONOSCIMENTO DELLA COMPLESSITÀ

Le malattie croniche ed in particolare quelle disabilitanti ad elevata complessità assistenziale rappresentano la nuova sfida ma anche la grande opportunità che si offre alla pediatria per ridefinire la natura e lo scopo della pratica clinica e delle politiche di salute infantile.

Il primo criterio la **cronicità**, ovvero l’intervento terapeutico assistenziale che si prolunga nel tempo (almeno 3 mesi) e rende indispensabile l’identificazione di un referente.

Il secondo criterio costituito dalla **necessità di assistenza specialistica e multidisciplinare**. Molte condizioni infatti interessano diversi apparati e diverse funzioni dell’organismo; ciò comporta il necessario contributo di diversi specialisti il cui intervento deve per essere coordinato al loro interno ed integrato con le figure assistenziali del territorio.

Il terzo criterio identificativo rappresentato dalla **frequenza rara** della condizione stessa. La gran parte delle condizioni che rientrano in questo gruppo hanno infatti una frequenza bassa nella popolazione pediatrica; molte rientrano nel gruppo delle “malattie rare”. La rarità di una condizione si traduce spesso in difficoltà nel disporre

di strategie di trattamento convenzionali o di provata efficacia. Il paziente e la sua famiglia hanno la necessità quindi di trovare un reale esperto che spesso non si identifica nel medico o nel centro ospedaliero pi vicino al domicilio.

L'ultimo criterio caratterizzante rappresentato dai **riflessi sull'intero nucleo familiare** che tale condizione pu~ generare. Da pi parti emergono dati che dimostrano come le necessità assistenziali di questi bambini condizionino in modo importante le scelte di vita ed economiche, le relazioni sociali ed interpersonali dei suoi genitori e dei suoi fratelli.

Il concetto di complessità si sviluppa in almeno tre ambiti: quello della patologia, quello del sistema socio-sanitario e quello della famiglie.

Gli obblighi per il sistema socio sanitario derivanti dalla complessità della patologia di quel bambino possono essere così riassunti:

MOLTEPLICITÀ DI PROBLEMI.

o Obbliga ad un approccio multidisciplinare coordinato e integrato con il territorio.

PROBLEMA CLINICO DIFFICILE DA INTERPRETARE E RISOLVERE.

- o Obbliga a studio approfondito, uso di metodiche diagnostiche spesso costose, confronto con ulteriori esperti di settore.

PROBLEMA CLINICO

- che non ha strategie di risoluzione già stabilite.
- o Obbliga a studio approfondito alla ricerca di strategie efficaci per condizioni simili.

PROBLEMA CLINICO CHE HA MOLTEPLICI STRATEGIE DI GESTIONE POCO O AFFATTO "EVIDENCE BASED".

- o Obbliga a studio ed analisi degli interventi pi opportuni.

PROBLEMA CLINICO SEMPLICE IN BAMBINO COMPLESSO.

- o Obbliga ad attivare in alcune situazioni soluzioni/procedure complesse di per sŽ inattese.

PROBLEMA CLINICO CHE DETERMINA FRAGILITÀ EMOTIVA, RELAZIONALE E SOCIALE DELLO STESSO NUCLEO FAMILIARE.

- o Obbliga ad identificare strategie di supporto e di sostegno mirate e globali.

2. ORGANIZZAZIONE DELLE RETI INTEGRATE CON COORDINAMENTO PEDIATRICO

La complessità diagnostico-assistenziale della gran parte delle malattie rare (MR) impone un approccio e una gestione multidisciplinare integrata del bambino e del suo nucleo familiare.

Il coordinamento di tale attività spetta al Pediatra, specialista che, per la consapevolezza delle caratteristiche di espressione della MR in quel bambino, in grado di riconoscere gli indicatori della qualità di

vita per il bambino e la famiglia e di guidare i programmi abilitativi/riabilitativi e, nei pazienti curabili, specifici programmi terapeutici.

L'assistenza multidisciplinare deve realizzarsi in tre diversi ambiti:

1) Il **centro/presidio di riferimento** assistenziale pediatrico, a cui spetta il compito di garantire:

- a) il coordinamento attivo e competente degli interventi specialistici diagnostici e terapeutici, necessari in ambito medico/chirurgico
- b) la pronta reperibilità in caso di problematiche cliniche urgenti e la loro gestione direttamente o tramite una struttura pediatrica in rete
- c) l'attivazione di contatti informativi/formativi/di condivisione e confronto con le figure assistenziali territoriali (PdF, neuropsichiatra infantile e altre ove necessario) o specialistiche (specialisti d'organo) sulla base del piano assistenziale individuale (PAI)
- d) la condivisione con altri componenti della rete assistenziale delle informazioni cliniche derivanti dai controlli periodici del bambino
- e) l'informazione sulle tutele sociali per il bambino e la sua famiglia ed il sostegno alla loro attivazione
- f) il supporto psicologico (ove indicato e necessario) al bambino ed alla sua famiglia
- g) la formazione del personale a diverso titolo coinvolto nella gestione delle problematiche assistenziali
- h) l'informazione sull'esistenza di associazioni di famiglie con cui i centri/presidi condividono il coordinamento di iniziative di formazione/informazione

2) La **rete ospedaliera**, che svolge un ruolo tanto pi decisivo e prezioso quanto maggiore la distanza tra i presidi di riferimento specialistico e la residenza della famiglia e i cui compiti sono:

- a) Gestione e monitoraggio delle comuni complicanze pediatriche dei bambini con disabilità, ove queste non necessino di una competenza super specialistica.
- b) Erogazione di terapie in collaborazione con il centro/presidio pediatrico di riferimento
- c) Esecuzione di alcune valutazioni cliniche, specialistiche e strumentali, soprattutto se urgenti e/o frequenti
- d) Prima gestione delle problematiche di emergenza

3) **Le cure territoriali** erogate nell'ambito dei distretti o dei presidi territoriali organizzati prevede come figura centrale il **pediatra curante di famiglia** che rappresenta il referente territoriale principale del bambino con MR e della sua famiglia. In interazione con il centro/presidio di riferimento il pediatra di famiglia partecipa all'attuazione del percorso del bambino e verifica la soddisfazione dei diversi bisogni assistenziali, previsti nel PAI, nonch le attività di prevenzione e promozione della salute.

Al fine di facilitare la continuità assistenziale nei bambini affetti da patologie croniche complesse che si associano a disabilità, si ritiene necessario dotare ogni paziente di uno specifico **supporto informatico redatto dal Centro di riferimento** e contenente una sintesi descrittiva della patologia, della storia e del quadro clinico specifico del paziente, dei presidi terapeutici in atto e delle potenziali complicanze della patologia con le indicazioni terapeutiche. Questo supporto informatico dovrebbe quindi essere aggiornato riportando le procedure, le terapie e le complicanze cui il bambino potrà andare incontro nel tempo sia a livello ambulatoriale che presso il Centro, con il coinvolgimento attivo del PdF. Il supporto informatico permetterebbe al PdF ed ai Presidii territoriali competenti di affrontare la gestione delle patologie intercorrenti e le complicanze più lievi specifiche della patologia, così come l'identificazione rapida delle situazioni di grave compromissione clinica acuta per le quali sarebbe richiesto un immediato trasferimento al Centro di riferimento Regionale o sovra Regionale, o presso la struttura più altamente qualificata e competente per la specifica condizione.

Il Centro deve disporre di una Rete di contatti con i vari specialisti di organo o di patologie tale da poter garantire un'attività di consulenza per il PdF e per i Presidi Territoriali, sulla base di accordi precisi e riconosciuti anche sul piano economico e finanziario.

3. LA TRANSIZIONE VERSO L'ETÀ ADULTA

Non esiste attualmente una rete assistenziale organizzata né in ambito territoriale né ospedaliero propria per i pazienti in età adulta con malattia rara e ad alta complessità. Questa osservazione insieme all'aumentata sopravvivenza di questi pazienti, fonte di una carenza assistenziale critica e tale da rendere necessario ed urgente un intervento di sanità pubblica per la costruzione di percorsi assistenziali per il paziente adulto. Interventi in tal senso sono particolarmente urgenti e necessari per le condizioni in cui presente come caratteristica fondamentale del quadro clinico il ritardo mentale. Per questi soggetti, infatti, il ruolo di supporto dei genitori e della famiglia si mantiene centrale e insostituibile anche a fronte del crescere dell'età del paziente.

La transizione dei pazienti dall'età pediatrica a quella dell'adulto, dovrebbe riconoscere un graduale passaggio dalla rete pediatrica a quella della Medicina dell'Adulto, che per queste patologie dovrebbe riconoscere un modello organizzativo compatibile con quello dell'età dello sviluppo, strutturato con Centri di riferimento, Presidi territoriali e con il Medico Curante come primo riferimento per il paziente e la famiglia.

Il Centro di riferimento pediatrico ed il Pediatra di famiglia dovrebbero quindi integrarsi con le strutture proprie dell'età adulta ed affidare e facilitare la presa in carico del paziente adulto affetto da patologia cronica complessa associata a disabilità. Al Centro ed al

Pediatra responsabili del paziente oggetto della transizione affidato il ruolo di consulenti istituzionali, per garantire una corretta impostazione e prosecuzione dei protocolli di follow-up diagnostico terapeutico in atto.

Anche in questo caso gli strumenti informatici, quali la cartella informatica personalizzata e la consulenza on-line potrebbero permettere al Medico Curante e ai presidi territoriali la gestione degli specifici protocolli di Follow-up e la gestione delle patologie intercorrenti.

4. FORMAZIONE

Nell'ambito delle attività dei Centri di riferimento, dovranno essere predisposti piani di intervento per la formazione integrata del personale medico e delle professionalità sanitarie coinvolte nel processo di riorganizzazione in rete delle cure da erogare verso i soggetti con malattie genetiche rare e con alta complessità assistenziale.

Sarà necessario agire attraverso una attenta, coordinata e periodica rilevazione delle esigenze formative esistenti ed emergenti. In particolare, il personale medico che opera nell'ambito territoriale dovrà prioritariamente indirizzarsi a percorsi formativi dedicati alla gestione delle patologie acute comuni e agli interventi di emergenza/urgenza, senza tralasciare gli aspetti relativi alla prevenzione ed alla promozione di corretti stili di vita.

Il personale che opera nei presidi ospedalieri e nei centri di alta specializzazione, dovrà privilegiare una formazione orientata per problemi specialistici.

La formazione del pediatra, nell'ambito dei corsi di specializzazione in pediatria, dovrà prevedere crediti formativi (CFU) sia frontali che professionalizzanti anche indirizzati alle malattie rare. La formazione permanente, in linea con le indicazioni ministeriali, potrà essere sia residenziale che acquisita con metodologie di formazione a distanza (FAD) e dovrà garantire l'acquisizione dei crediti richiesti.

5. RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI

Negli ultimi anni stato molto rilevante il contributo fornito dalle associazioni, in particolare dalla Federazione Italiana Malattie Rare-UNIAMO, in tema di formazione/informazione in ambito di pediatria della disabilità e di diagnosi/assistenza al bambino con varie tipologie di MR.

Numerose iniziative hanno consentito il raggiungimento completo ed in itinere di risultati.

La collaborazione tra centri/presidi di riferimento, società scientifiche con particolare interesse per le malattie rare ed associazioni di famiglie prevede:

- 1. Impegno di aggiornamento e miglioramento dei contenuti presenti nei siti di settore istituzionali ed accreditati.

- 2. Collaborazione per progetti tesi ad una possibile applicazione territoriale e/o nazionale del modello di valutazione dei Centri di Competenza per le Malattie Rare.
- 3. Corsi di formazione per il personale sanitario secondo il modello già realizzato nel progetto **Conoscere per Assistere promosso dalla federazione UNIAMO**.
- 4. Divulgazione della campagna informativa internazionale promossa per la **giornata delle Malattie Rare** che si svolge ogni anno l'ultimo giorno del mese di febbraio.
- 5. Collaborazione a diffondere i risultati della ricerca scientifica in tema di malattie genetiche e rare e sostegno all'empowerment di pazienti e famiglie.
- Il documento viene inviato al Presidente e al Consiglio Direttivo della Società Italiana di Pediatria per la valutazione e l'eventuale approvazione, anche in vista dell'inserimento di questa tematica nel contesto della organizzazione dell'assistenza complessiva dell'area pediatrica in rete tra ospedale e territorio.

La Commissione Malattie Rare SIP/SIMGePeD a disposizione del Presidente e del Consiglio Direttivo SIP per ulteriori attività di approfondimento e di lavoro.

LA COMMISSIONE MALATTIE RARE SIP/SIMGEPED

- Giovanni Corsello
- Generoso Andria
- Andrea Bartuli
- Maria Teresa Carbone
- Guido Cocchi Giovan Battista Ferrero
- Luigi Memo
- Angelo Selicorni
- Giuseppe Zampino

Bibliografia Generale

01. Baraitser M, Winter R M – Color atlas of congenital malformation syndromes. Mosby – Wolfe, St. Louis 1996.
02. Bell WH (ed) – Surgical correction of dentofacial deformities. WB Saunders, Philadelphia, 1985.
03. Bergsma D – Birth Defects Compendium. The National Foundation – March of Dimes. The Macmillan Press Ltd, 1979.
04. Berkowitz S. – Cleft lip and palate. Diagnosis and management. Springer Verlag, Berlin, 2006.
05. Brusati R, Sesenna E – Chirurgia delle deformità mascellari. Masson, Milano, 1988.
06. Cassady SB, Allanson JE (eds) – Management of Genetic Syndromes. Wiley&Sons, New York, 2005.
07. Cohen M M Jr – Craniosynostosis diagnosis, evaluation and management. Raven Press, New York, 1986.
08. Cohen M M Jr – The patient with multiple anomalies. Raven Press, New York, 1981.
09. Cohen MM Jr, Fraser FC, Gorlin RJ – Craniofacial disorders, in Emery AEH, Rimoin DL (eds) – Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne New York, 1990.
10. Cohen MM Jr., Malformations of the Craniofacial Region: Evolutionary, Embrionic, Genetic, and Clinical Perspectives. Am. J. Med. Genet. (Semin. Med. Genet.) 115:245-268,2002.
11. Dagna Bricarelli F, Lalatta F, Carrozzo R, Lituania M, Cavani S, Nicolini U – Filo diretto con le malattie genetiche, UTET, Vol. 1 e 2, Torino, Milano, 2000 e 2003.
12. Emery AEH, Rimoin DL(eds) – Principles and Practice of Medical Genetics. Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York, 1990.
13. Epker BN, Fish LC – Dentofacial deformities: integrated orthodontic and surgical correction. Vol 1-2, Mosby Co, St. Louis, 1986.
14. Goodman R M, Gorlin R J – Atlas of the face in genetic disorders. Mosby, St Louis, 1977.
15. Gorlin RJ, Cohen M, Levin LS – Syndromes of the head and neck. McGraw-Hill, New York, Oxford, 1990.
16. Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen MMJr. – Syndromes of the head and neck, 2d ed. New York, McGraw-Hill,1976.
17. Gorlin RJ, Pindborg JJ – Syndromes of the head and neck. McGraw-Hill Book Co, New York, 1964.
18. Grabb W C et al. – Cleft lip and palate, Little Brown & Co. Boston 1971.
19. Graber TM – Orthodontics – Principles and practice. WB Saunders Co, Philadelphia, 1972.
20. Jones Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio 2005 (6th edition).
21. Kaban LB – Pediatric Oral and maxillofacial surgery, WB Saunders Co, Philadelphia, 1990.
22. Laird G.C., Schimke R.N. – Clinical Genetics. John Wiley&Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1979.
23. Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, Camera G, Lungarotti MS – Difetti congeniti e sindromi malformative. McGraw-Hill Libri Italia, Milano, 1989.
24. Mc Carthy J G – Plastic Surgery vol. 4 Cleft lip & Palate and Craniofacial anomalies. WB Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo, 1990.
25. McKusick VA – Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. The John Hopkins University Press, Baltimore, London, 1990.
26. Neil O'Doherty – Il neonato normale e a termine e le sue più comuni anomalie. Testo Prodotti Roche SpA, Milano 1980.
27. Neri G, Genuardi M – Genetica umana e medica. Elsevier- Masson, 2007.

28. Poole AE (ed) – Genetica. Vol 7 N° 2, Piccin Editore, Padova, 1976.
29. Simon C, Janner M – Atlante a colori di Pediatria. Libreria Cortina edizioni. Verona, 1986.
30. Stewart R E, Prescott GH (eds) – Oral Facial Genetics. CV Mosby Co., St Louis, 1976.
31. Stricker M, Van der Meulen J, Raphael B, Mazzola R – Craniofacial malformations. Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York ,1990.
32. Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H – Clinical Syndromes, a visual aid to diagnosis. Wolfe Publishing Ltd, London, 1992.
33. Withe GE – Patologia del cavo orale in età pediatrica. Scienza e Tecnica Dentistica Edizioni Internazionali, Milano, 1978.
34. Witkop C. J.Jr. – Hereditary Defects of Theeth and Oral Structures in Laird G.C., Schimke RN Clinical Genetics Cap 20. John Wiley&Sons Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1979.
35. Witkop CJ – Genetic and dental health, MacGraw-Hill Book, New York, 1962.

28. Poole AE (ed) – Genetica. Vol 7 N° 2, Piccin Editore, Padova, 1976.
29. Simon C, Janner M – Atlante a colori di Pediatria. Libreria Cortina edizioni. Verona, 1986.
30. Stewart R E, Prescott GH (eds) – Oral Facial Genetics. CV Mosby Co., St Louis, 1976.
31. Stricker M, Van der Meulen J, Raphael B, Mazzola R – Craniofacial malformations. Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York ,1990.
32. Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H – Clinical Syndromes, a visual aid to diagnosis. Wolfe Publishing Ltd, London, 1992.
33. Withe GE – Patologia del cavo orale in età pediatrica. Scienza e Tecnica Dentistica Edizioni Internazionali, Milano, 1978.
34. Witkop C. J.Jr. – Hereditary Defects of Theeth and Oral Structures in Laird G.C., Schimke RN Clinical Genetics Cap 20. John Wiley&Sons Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1979.
35. Witkop CJ – Genetic and dental health, MacGraw-Hill Book, New York, 1962.

