

QUADERNI SULLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

N. 9

Sindrome da delezione 22q11.2

Sindrome di DiGeorge

Sindrome velo-cardio-facciale

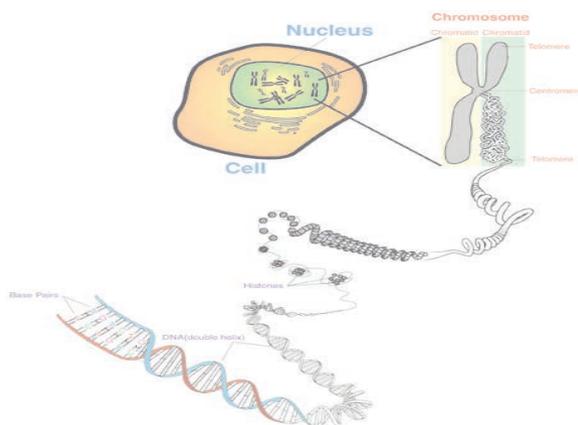


ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
onlus



Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 A.P.S.
Associazione di Promozione Sociale

Questa pubblicazione nasce dalla collaborazione
e dalla comune volontà delle associazioni
AIP onlus e **AIDEL 22 A.P.S.**
con l'intento di divulgare la conoscenza della
Sindrome "del 22",
rendendo disponibili i risultati ottenuti
dall'applicazione del "**Protocollo del 22q11**",
elaborato da un'equipe di specialisti che
per primi in Italia hanno affrontato il
difficile compito di formalizzare delle raccomandazioni
diagnostiche e terapeutiche per questa condizione a
carattere multidisciplinare e
ad alta complessità assistenziale.



Prima edizione, marzo 2010

Ristampa novembre 2010

Ristampa maggio 2014

Revisione e stampa aprile 2019

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza l'autorizzazione di AIP Onlus e AIDEL 22 Onlus.

Finito di stampare nel mese di aprile 2019 presso Color Art, Rodengo Saiano (Bs).

Caterina Cancrini
Università "Tor Vergata" – Roma

Sindrome da delezione 22q11.2

Sindrome di DiGeorge
Sindrome velo-cardio-facciale

La storia
La diagnosi
Presentazione clinica
Terapia

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani
Università di Brescia

Revisione
Maria Cristina Digilio
Ospedale Bambino Gesù – Roma

Bruno Marino
Università "La Sapienza" – Roma

Paolo Rossi
Università "Tor Vergata" – Roma

Hanno contribuito alla stesura del testo:

Giulietta Angelelli Cafiero

Carmela Giancotta

Donato Amodio

Paola Ariganello

Caterina Asciano

Chiara Azzari

Rossella Capolino

Pamela Puliafito

Stefano Vicari

La storia

La sindrome di DiGeorge (DGS) venne descritta per la prima volta nel 1965 da Angelo DiGeorge, un medico statunitense di origini italiane che osservò in un gruppo di bambini un quadro clinico comune, caratterizzato da: malformazioni cardiache; convulsioni neonatali, dovute ad ipocalcemia conseguente all'ipoparatiroidismo; infezioni ricorrenti dovute ad assenza di timo, che produce i linfociti T, cellule deputate alla difesa contro le infezioni; caratteristiche fenotipiche che definiscono una facies (aspetto) tipica di questi bambini. La causa di tale sindrome è rimasta sconosciuta fino al 1992 quando, in seguito a studi basati sull'ibridizzazione in situ FISH (fluorescent in situ hybridisation), è stato possibile identificare, nella maggior parte di questi pazienti, una delezione di materiale genetico (cioè perdita) in corrispondenza del braccio lungo (q) del cromosoma 22. È verosimile che in questa regione siano localizzati i geni che contribuiscono allo sviluppo fisiologico degli organi colpiti e che la loro assenza determini il quadro descritto da DiGeorge.

Nel 1976 un gruppo giapponese diretto dal Atsuyoshi Takao riportò, in una serie di pazienti, la presenza di cardiopatia congenita e facies caratteristica (simile a quella dei pazienti descritti da DiGeorge) che fu definita come "cono-truncal anomaly face syndrome" (CTAFS); con questa terminologia si sottolineava la presenza di caratteristiche facciali ed alterazioni cardiache.

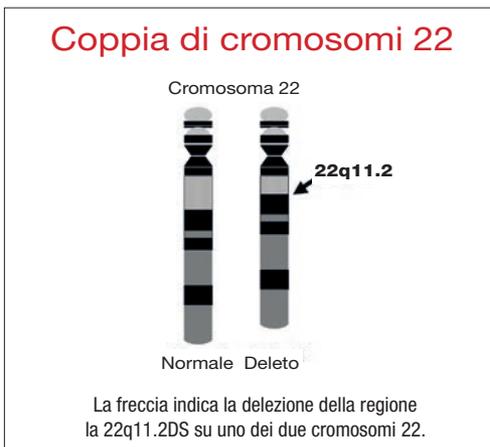
Nel 1978 Robert Shprintzen, chirurgo plastico, descrisse una "nuova sindrome" che presentava anomalie del palato, cardiopatia congenita e facies tipica e la chiamò Sindrome velo-cardio-facciale (VCFS). Sia nei pazienti descritti da Takao che in quelli descritti da Shprintzen non vi erano alterazioni del timo né delle paratiroidi, a differenza di quanto riportato da DiGeorge. In ogni caso, sia i pazienti descritti da DiGeorge che da Takao e da Shprintzen presentavano delle caratteristiche cliniche costanti ed altre variabilmente presenti. Il sospetto che si potesse trattare di malattie che riconoscessero basi patogenetiche comuni era forte ed infatti è stato dimostrato che oltre ai pazienti con sindrome di DiGeorge, anche quelli descritti da Takao e da Shprintzen presentavano in oltre l'80% dei casi una delezione del cromosoma 22.

Tutte queste forme sono state, pertanto, inserite nel capitolo della "Sindrome da delezione del cromosoma 22"(22q11.2DS). L'incidenza della sindrome da delezione del cromosoma 22, riportata in diversi studi, a tutt'oggi è variabile tra 1:6000 e 1:2000 nati vivi, di cui più del 90% è portatore di

una microdelezione del cromosoma 22. Il 5-10% delle sindromi cliniche non presentano apparenti delezioni genomiche, ma studi più approfonditi hanno dimostrato in alcuni soggetti delle microdelezioni atipiche del braccio lungo del cromosoma 22, non evidenziabili con FISH standard. Comunque non sembra esserci correlazione ben definita tra l'estensione del tratto deleto e la sintomatologia clinica.

La 22q11.2DS è causata da un difetto nello sviluppo di strutture embrionali (terza e quarta tasca branchiale) da cui derivano il timo e le paratiroidi (inferiori e superiori). Il difetto embriogenetico riguarda il differenziamento delle cellule della cresta neurale, determinanti nello sviluppo della struttura di queste tasche, da cui si formano cartilagini, muscoli e vasi sanguigni, causando principalmente: ipo/aplasia del timo, ipo/aplasia delle paratiroidi, anomalie cardiache e caratteristiche facciali comuni. Nella maggior parte dei casi la sindrome è causata da una delezione "de novo" mentre nell'8-28% dei casi è ereditata da uno dei genitori per via autosomica dominante. Tuttavia la variabilità della espressione clinica (fenotipo clinico) inter ed intra familiare è una caratteristica ben nota; infatti sono stati individuati nella stessa famiglia genitori e/o familiari affetti con sintomatologia clinica diversa, spesso più sfumata. Queste osservazioni suggeriscono che la delezione 22q11.2 sia più frequente di quanto dimostrato in precedenza ed è probabile che molti

individui con lievi affezioni rimangano non diagnosticati fin quando non venga posta diagnosi su un figlio. Inoltre, grazie al miglioramento delle terapie cardiocirurgiche, la storia naturale della malattia si è modificata comportando un aumento dell'aspettativa di vita.



La diagnosi

Si può arrivare a sospettare la 22q11.2DS grazie ai sintomi clinici descritti in seguito, tra i quali le caratteristiche facciali tipiche che, se cercate con attenzione, sono sempre presenti. Il sospetto clinico può essere confermato mediante diverse tecniche diagnostiche su prelievo di sangue: l'analisi citogenetica-molecolare FISH (Fluorescent in situ Hybridization), le analisi molecolari MLPA o array CGH. Queste ultime consentono anche di caratterizzare l'estensione del segmento deletato e i geni inclusi.

Una volta diagnosticata la delezione 22q11.2 in un bambino è consigliabile, per consulenza genetica sui rischi riproduttivi familiari, eseguire l'esame FISH22 ai genitori, per verificare l'eventuale familiarità della patologia.

Presentazione clinica

Il quadro clinico della 22q11.2DS è molto eterogeneo.

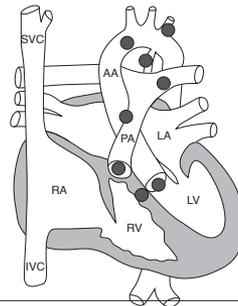
Le manifestazioni cliniche che portano alla diagnosi nei primi due anni di vita sono frequentemente le cardiopatie congenite e le convulsioni dovute a ipocalcemia neonatale, mentre, dopo i due anni di età, possono far nascere il sospetto della malattia sintomi più sfumati quali infezioni ricorrenti, ritardo nello sviluppo psicomotorio e/o del linguaggio, ed alterazioni del comportamento associati a caratteristiche fenotipiche (aspetto/facies) più o meno sfumate.

Anomalie cardiache

Le anomalie cardiache sono presenti nel 75% dei pazienti: per lo più difetti troncoconali, che consistono in anomalie del tratto di efflusso del cuore.

Settori cardiaci nei difetti cardiovascolari associati

- Arco Aortico
- Arterie Polmonari
- Arterie Succlavie
- Collaterali Aorto-polmonari
- Setto Infundibolare
- Valvola Polmonare

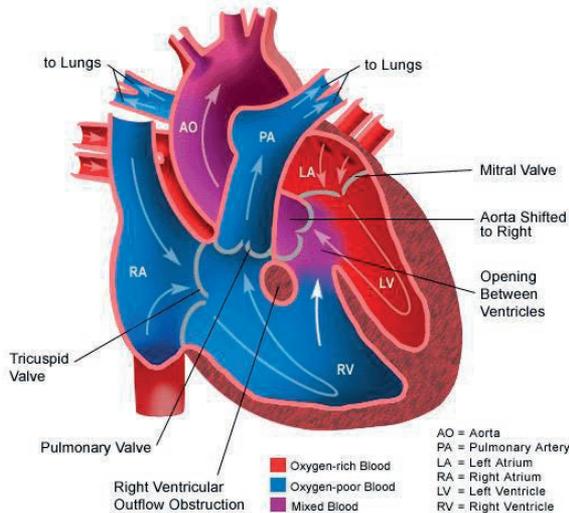


Nella maggior parte dei casi, quando presenti, sono, insieme all'ipocalcemia, il sintomo di esordio.

Le malformazioni cardiache congenite più frequenti sono l'interruzione dell'arco aortico tipo B, la persistenza del tronco arterioso, la tetralogia di Fallot, l'atresia polmonare con difetto del setto interventricolare, i difetti del setto interventricolare e le anomalie isolate dell'arco aortico.

Tetralogia di Fallot: cardiopatia frequentemente associata alla "Del 22"

Tetralogy of Fallot (TOF or "Tet")



Associate a queste cardiopatie nei pazienti con 22q11.2DS sono state descritte specifiche varianti anatomiche cardiovascolari che necessitano di accurata diagnosi e trattamento chirurgico.

Ipocalcemia

L'ipocalcemia neonatale, molto frequente in questi pazienti, è dovuta all'alterato sviluppo delle paratiroidi, ghiandole implicate nella regolazione dei

livelli di calcio nel sangue. L'ipocalcemia può essere responsabile di convulsioni, tremori o tetania neonatale (spasmi muscolari). Tale alterazione tende a correggersi nel tempo grazie a dei meccanismi di compenso messi in atto dal tessuto paratiroideo residuo.

Va sottolineato che i sintomi legati all'ipocalcemia possono manifestarsi anche tardivamente, in una forma di ipoparatiroidismo latente, in condizioni di stress, dopo interventi chirurgici o infezioni gravi. In questi casi, dolori addominali, dolori agli arti riferiti come "dolori diffusi alle gambe", spasmi muscolari, tremori e convulsioni possono essere i sintomi di allerta.

Aspetto fenotipico

La facies dei bambini con 22q11.2DS presenta caratteristiche comuni: bocca piccola, rime palpebrali strette, padiglioni auricolari piccoli, naso prominente, ipertelorismo, micrognazia, palato ogivale e pienezza periorbitale. Tali caratteristiche possono attenuarsi con l'età.

Alterazioni immunologiche

Il sistema immunitario è variabilmente alterato in questi pazienti, come diretta conseguenza del quadro di aplasia o d'ipoplasia timica (Fig.1 pag10); il timo, fisiologicamente localizzato agli apici polmonari, può essere assente, ipoplasico o situato in zone ectopiche. Esso svolge comunemente il ruolo di organo linfoide primario, deputato allo sviluppo dei linfociti T. Da ciò deriva la possibilità di presentare un deficit immunitario di entità variabile, da un normale profilo immunologico ad una completa assenza di linfociti, condizione rara, che necessita di trapianto di timo o di midollo osseo.

Secondo la gravità del difetto immunologico i pazienti possono essere suddivisi in due gruppi: "DGS completi" (0,5-1,5% dei casi), che presentano una diminuzione importante del numero dei linfociti T e della loro funzione, e "DGS parziali", che presentano, invece, un difetto immunologico lieve/moderato, caratterizzato da un numero di cellule T leggermente diminuito e da una loro funzione normale o quasi normale.

Nonostante anomalie delle cellule T (immunità cellulare) siano frequentemente riportate, nei pazienti affetti dalla sindrome, sono state descritte anche alterazioni dei linfociti B, cellule responsabili della produzione di anticorpi (immunità umorale). Alterazioni dei livelli delle Immunoglobuline e della rispo-

sta anticorpale specifica sembrano associarsi ad una maggiore suscettibilità alle infezioni ricorrenti e/o al rischio di sviluppare fenomeni autoimmuni.

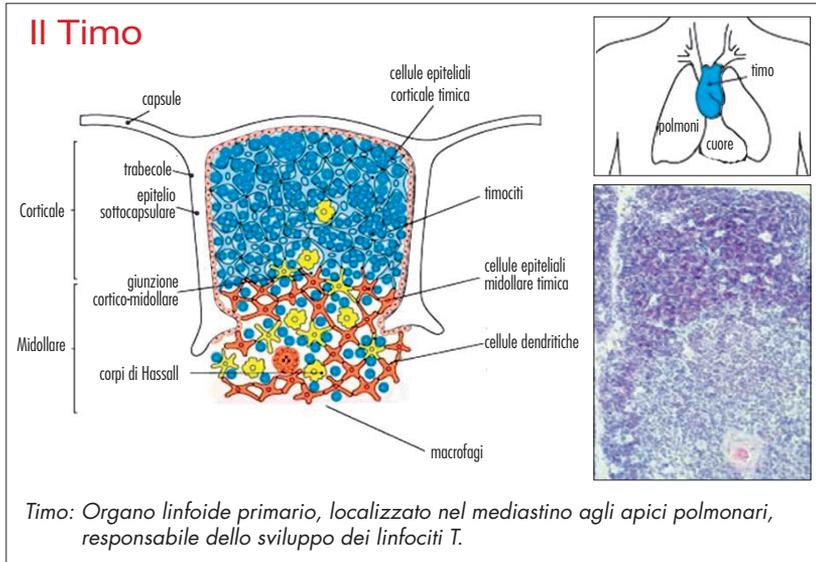


Figura 1

Infezioni

Circa il 60% dei pazienti presenta infezioni ricorrenti a carico delle alte vie respiratorie quali otiti, faringiti e sinusiti ricorrenti; possono essere interessate anche le basse vie respiratorie con bronchiti e polmoniti ricorrenti.

Più raramente questi pazienti possono presentare infezioni virali ricorrenti o complicate: infezioni erpetiche da Citomegalovirus, Epstein-Barr virus, parotiti ricorrenti.

Infezioni gravi (batteriche e/o opportunistiche) sono più frequenti nei casi DGS completo, raramente possono presentarsi anche in alcuni DGS parziali. Nei pazienti che vengono sottoposti a interventi chirurgici (cardiochirurgia, bonifica dentaria) è indicata una profilassi antibiotica, in quanto è stato riportato, in alcuni casi, un maggior rischio infettivo per operatorio.

Oltre alle alterazioni immunitarie, altri fattori possono contribuire all'insorgenza di episodi infettivi:

- Anomalie cardiache
- Reflusso gastroesofageo
- Insufficienza velofaringea
- Anomalie otorinolaringee
- Difficoltà di alimentazione

Recenti studi evidenziano un aumento della frequenza delle manifestazioni atopiche (rinite, eczema, asma, allergia a farmaci/alimenti) come conseguenza della disfunzione delle cellule T. Le allergie possono rappresentare un'importante comorbidità, aumentando anche il rischio infettivo e la gestione terapeutica.

Manifestazioni autoimmuni

Le alterazioni immunologiche della 22q11.2DS possono predisporre all'insorgenza di manifestazioni autoimmuni, questo si verifica nel 10-20 % dei casi circa. Le principali patologie autoimmunitarie presenti sono artriti, citopenie, endocrinopatie (tiroidite, diabete), epatite, vitiligine, che sembrano associati ad un'alterazione dei normali meccanismi di tolleranza immunologica, sia centrale che periferica. Recenti studi hanno evidenziato un'aumentata frequenza di citopenia autoimmune (porpora trombocitopenica idiopatica, anemia emolitica autoimmune). La patogenesi dei fenomeni autoimmunitari in pazienti con DGS, non è del tutto chiara. La diminuzione delle cellule T, caratteristica di questi pazienti, potrebbe contribuire a un'anomala attivazione e differenziazione delle cellule B, una diminuita produzione d'immunoglobuline e/o una produzione di anticorpi aberranti che reagiscono contro cellule/organi dell'organismo.

Anomalie otorinolaringee

Circa il 49% dei pazienti con 22q11.2DS presenta anomalie otorinolaringee. Il palato è interessato nella maggior parte dei pazienti e il suo alterato sviluppo contribuisce all'insorgenza di difficoltà nell'alimentazione, alterazione nell'acquisizione e nella qualità del linguaggio. Il difetto tipicamente presente è l'insufficienza velo-faringea, una debolezza nella muscolatura velofaringea che condiziona l'abilità nella chiusura del nasofaringe durante l'eloquio e la deglutizione, con conseguente rigurgito nasale nei bambini quando bevono liquidi e voce ipernasale.

Molto comune è l'ipertrofia tonsillare; tuttavia, le tonsille possono apparire normali perché ingrandite nella parte più nascosta. Una rinoscopia permette di visualizzare le reali dimensioni delle tonsille e delle adenoidi; questa valutazione è importante perché l'esistenza di tonsille ingrandite può causare problemi alimentari, asfissie, disturbi del sonno e disturbi del linguaggio. Tuttavia un eventuale intervento di tonsillectomia deve essere attentamente valutato con le figure di riferimento specialistiche, mentre l'adenoidectomia è il più delle volte controindicata in questi pazienti perché può peggiorare gravemente l'emissione di suoni e quindi il linguaggio.

La schisi palatina sottomucosa o la schisi palatina sottomucosa occulta (non visibile ad un esame del cavo orale) sono comuni e spesso insieme all'insufficienza velofaringea necessitano di intervento chirurgico correttivo.



La labioschisi è riscontrabile, ma meno frequentemente. Anche le alterazioni dell'udito sono frequenti; è descritta un'ipoacusia trasmissiva nel 45% dei casi, mentre la sordità neurosensoriale è più rara. L'ipoacusia contribuisce al ritardo nello sviluppo del linguaggio, per questo motivo dovrebbe essere diagnosticata il più precocemente possibile.

La maggior parte dei pazienti presenta anomalie del condotto uditivo che possono predisporre all'insorgenza di infezioni quali, otiti dell'orecchio medio. Comuni sono anche anomalie laringotracheali ed esofagee, laringomalacia, broncomalacia, stenosi o atresia delle coane e appendici o fistole preauricolari.

Disturbi dell'alimentazione e anomalie gastrointestinali

Di notevole importanza sono i disturbi dell'alimentazione e le anomalie gastrointestinali. Le difficoltà alimentari costituiscono in genere, dopo i difetti cardiaci, il primo disturbo segnalato da parte dei genitori dei neonati affetti. I bambini infatti hanno tipicamente difficoltà a coordinare il riflesso di suzione/deglutizione/respiro, con conseguente lenta alimentazione ed episodi di rigurgito, indipendentemente dai difetti anatomici cardiaci e del palato.

I disturbi più comuni sono: il reflusso gastroesofageo, le esofagiti e la costipazione cronica. Anomalie congenite riscontrabili nella sindrome sono: l'atresia esofagea, l'ernia diaframmatica, il megacolon congenito, le malformazioni anali (atresia, ano anteriorizzato) e le anomalie dei denti, quali ritardo nella formazione ed eruzione della dentizione permanente e ipoplasia dello smalto.

Altre caratteristiche

Nei bambini con 22q11.2DS spesso si riscontra basso peso alla nascita, dita lunghe e sottili.

Caratteristiche più rare, ma che si possono ritrovare in questi pazienti sono:

- Malformazioni renali (idronefrosi, agenesia renale unilaterale, rene displastico o multicistico anomalie ostruttive, reflusso vescicoureterale).
- Anomalie genitourinarie (ipospadia, criptorchidismo, ernie ombelicali e inguinali, agenesia uterina).
- Malformazioni oculari (opacità corneali, microftalmia, coloboma dell'iride, microftalmia, coloboma dell'iride, tortuosità dei vasi retinici, difficoltà di accomodazione e di convergenza).
- Anomalie scheletriche (cifoscoliosi, anomalie, coste soprannumerarie, malformazioni delle estremità come piede torto, polidattilia, unghie ipoplasiche).
- Rallentata velocità di crescita che però in età adulta rispecchia la statura media dei genitori;
- Sovrappeso (soprattutto in età adolescenziale).

Anomalie neuropsichiatriche

La 22q11.2DS non è sempre associata a ritardo cognitivo, nel 55% dei casi il livello cognitivo è collocabile nella norma o nella fascia del borderline cognitivo. Nonostante l'assenza del ritardo mentale comunque i bambini con 22q11.2DS presentano spesso difficoltà nel perseguire le normali tappe evolutive già dalle prime fasi della crescita. Il ritardo delle acquisizioni motorie e del linguaggio oltre che, in alcuni casi, le ospedalizzazioni e le difficoltà di nutrizione portano a dei rallentamenti nell'apprendimento. Per quanto riguarda le competenze motorie, molti bambini con 22q11.2DS non iniziano a camminare in modo autonomo prima dei 18-24 mesi e mostrano fin dai primi giorni di vita difficoltà nella coordinazione motoria. Rallentata è anche l'acquisizione del linguaggio. Le prime parole compaiono raramente prima del secondo anno di vita e la produzione linguistica può essere caratterizzata dalla presenza di voce nasale e di difficoltà articolatorie che rendono il linguaggio spesso poco comprensibile. Tuttavia il profilo cognitivo dei bambini con 22q11.2DS si modifica nel tempo e diventa molto meno omogeneo rispetto alle prime fasi evolutive. Nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza, la produzione verbale rappresenta un processo cognitivo più semplice rispetto alla produzione visuo-spaziale, sebbene nelle molteplici abilità linguistiche si osservino delle difficoltà specifiche. Con l'ingresso nella scuola elementare possono rendersi evidenti difficoltà d'apprendimento con una particolare compromissione delle abilità del calcolo e del ragionamento aritmetico. Il ragionamento astratto e concettuale risulta spesso danneggiato e sono presenti disfunzioni nell'elaborazione di materiale non verbale, nella memoria visuo-spaziale e verbale e disturbi dell'attenzione, della comprensione e di alcune funzioni esecutive (in particolare pianificazione e problem solving). Anche a livello comportamentale sono state individuate delle caratteristiche tipiche quali l'instabilità emotiva, l'ansia, l'impulsività, l'inibizione ed una grande difficoltà a costruire i rapporti sociali soprattutto con i pari. Pertanto nei bambini sono più frequenti i disturbi comportamentali compatibili ad esempio con la sindrome da deficit dell'attenzione senza o con iperattività mentre i ragazzi dall'adolescenza in poi possono avere una forte componente d'ansia che li porta ad avere tratti ossessivi ed in alcuni casi anche comportamenti compulsivi. Il pensiero ossessivo è caratterizzato da un pensiero che si presenta ripetutamente e che non si riesce a controllare

e a eliminare. Il comportamento compulsivo dà la percezione alla persona di poter controllare i pensieri ossessivi e quindi gli eventuali eventi negativi che ne deriverebbero. La scarsa accettazione dei propri limiti e la voglia di farsi accettare e riconoscere, come persona senza alcuna problematica, porta i ragazzi con del22, a porsi degli obiettivi molto al di sopra delle proprie capacità e questo li espone molto spesso a frustrazioni e stati di angoscia faticosi da gestire.

In alcuni casi nell'età adolescenziale o post adolescenziale ci possono essere manifestazioni psicotiche come allucinazioni o pensieri persecutori che portano il ragazzo ad avere bisogno del supporto farmaceutico. Sulla possibilità della comparsa di sintomi psicotici si sta lavorando sui segni premonitori che potrebbero essere utili a contenere l'esplosione della psicosi preventivamente. Inoltre delle nuove terapie stanno aiutando i ragazzi ad avere una routine più normale eliminando i sintomi delle psicosi (allucinazioni, ecc).

Anomalie ortopediche

Con il passare degli anni questi bambini possono sviluppare scoliosi o cifo-scoliosi, dovute alla debolezza muscolare, che predispone ad alterazioni posturali. È importante, quindi, intervenire precocemente con adeguate tecniche di ginnastica posturale o con altri presidi terapeutici. In alcuni casi, questi bambini possono presentare difetti scheletrici congeniti: piede torto, polidattilia, malformazioni vertebrali e delle ossa degli arti superiori.

Nei soggetti con alterazioni morfo-strutturali l'equilibrio statico è alterato e può essere presente uno squilibrio con caduta anteriore della parte alta del tronco e della testa, per cui il centro di gravità è completamente spostato anteriormente. Questo squilibrio è sempre accompagnato da tensioni muscolari anomale, importanti a livello dei muscoli antigravitari estensori, che sono obbligati a compensare lo spostamento anteriore del centro di gravità.

Altre caratteristiche

Nei bambini con 22q11.2DS spesso si riscontra basso peso alla nascita, dita lunghe e sottili.

Caratteristiche più rare, ma che si possono ritrovare in questi pazienti sono:

- Malformazioni renali (idronefrosi, agenesia renale unilaterale, cisti)
- Anomalie genitourinarie (ipospadia, criptorchidismo, ernie ombelicali e

inguinali, agenesia uterina)

- Malformazioni oculari (opacità corneali, microftalmia, coloboma dell'iride)
- Rallentata velocità di crescita che però in età adulta rispecchia la statura media dei genitori
- Sovrappeso (soprattutto in età adolescenziale).

Problematiche scolastiche

Nella valutazione dell'apprendimento scolastico è presente un'ampia variabilità, ma è prevedibile che la maggior parte dei bambini necessiterà di assistenza per tutta la durata degli studi sia per la crescita culturale che per le relazioni sociali e il conseguimento delle diverse abilità. L'intervento precoce, prima dei 3 anni, è sicuramente il più utile, ma bisogna considerare che le necessità si modificano con lo sviluppo e che pertanto, per il conseguimento di un apprendimento valido, sarà richiesto un aiuto specifico.

Gli specialisti che possono collaborare con gli insegnanti all'elaborazione di un corretto approccio pedagogico, comprendono le figure professionali dello psicologo scolastico, dei consulenti specifici per le disabilità nell'apprendimento, del logopedista e del fisioterapista.

A fronte di difficoltà come la realizzazione di una rappresentazione grafica o la difficoltà di comprensione e di prestazione quando gli argomenti non sono specificamente trattati, esistono dei punti di forza su cui puntare nell'attuazione del progetto pedagogico: i calcoli matematici (soluzione di formule); la lettura (decodificazione e comprensione di informazioni di base); una memoria meccanica (specialmente per le liste); la capacità di ricordare informazioni codificate; lo spelling e la grammatica; l'uso del computer; la velocità nel condurre il discorso; le abilità cinestetiche (imparare la danza o il karate); il ritmo e il talento musicale; la volontà di apprendimento.

Terapia

L'approccio terapeutico varia in base alle manifestazioni cliniche dei singoli pazienti.

Il tipo e i tempi del trattamento cardiocirurgico verranno valutati in base al difetto cardiaco.

Il trattamento dell'ipocalcemia sintomatica grave, che è quasi sempre esclusiva del periodo neonatale, richiede la rapida somministrazione di calcio per via parenterale, mentre l'ipocalcemia asintomatica può essere corretta con una supplementazione di calcio per via orale.

Fondamentale è il precoce intervento logopedico e di fisioterapia psicomotoria, per limitare la difficoltà di articolazione e il ritardo del linguaggio e dell'apprendimento motorio.

È importante che un logopedista specializzato nella sindrome effettui tale valutazione entro il primo anno di vita. Molti bambini hanno bisogno di un trattamento logopedico per imparare ad articolare correttamente i suoni. In alcuni casi un'operazione chirurgica può essere necessaria per sopprimere l'ipernasalità. La correzione della schisi palatina e della insufficienza velofaringea può essere effettuata da diversi specialisti quali chirurghi plastici, chirurghi maxillofacciali e chirurghi pediatri. È fondamentale, prima di qualsiasi intervento chirurgico, effettuare una risonanza magnetica angiografica per conoscere la cartografia delle arterie del collo, dato che le arterie carotidi sono spesso spostate negli individui con VCFS.

In previsione dell'operazione, il logopedista partecipa alla nasofaringoscopia e alla fluoroscopia multi-vista, quando il bambino può cooperare (generalmente tra i 3 e i 5 anni). La maggior parte degli individui con 22q11.2DS raggiunge un normale livello di linguaggio grazie alla combinazione di una terapia logopedica intensiva e di un'operazione chirurgica. La terapia logopedica può estendersi su un lungo periodo data la natura complessa e sofisticata del linguaggio.

In caso di ipoacusia, un adeguato e precoce trattamento terapeutico è indispensabile per prevenire un ritardo del linguaggio.

Il trattamento fisioterapico proposto dovrebbe rivolgersi alla detensione dei muscoli antigravitari estensori (soprattutto i paravertebrali e gli ischio crurali),

allo scopo di ripristinare le curve fisiologiche perse. A tal fine si possono effettuare specifiche posture con paziente supino, prono, seduto e in piedi, con le quali vengono stimolati differenti arruolamenti muscolari miranti alla riequilibrio delle alterazioni toniche.

Nel trattamento viene data ampia importanza al lavoro sul diaframma, muscolo cardine della postura, e sulla muscolatura respiratoria accessoria, unitamente alla stimolazione delle catene muscolari estensorie e crociate mediante l'utilizzo degli arti (in particolare di quelli inferiori).

La somministrazione dei vaccini inseriti nel calendario vaccinale in uso in Italia è raccomandata nei soggetti con 22q11.2DS. In questi pazienti sono raccomandate anche la vaccinazione antinfluenzale, antimeningococcica e antipneumococcica.

Per quanto riguarda la vaccinazione con vaccini costituiti da virus vivi attenuati (esempio antimorbillo, parotite e rosolia) valgono le raccomandazioni formulate in altre condizioni di deficit immunitario: non è raccomandata qualora si osservi un difetto importante del numero dei linfociti T, eventualmente associato ad un alterazione della loro funzione. Va considerato che spesso il difetto può essere transitorio pertanto la somministrazione di vaccini costituiti da virus vivi attenuati può essere rimandata.

Nel caso di infezioni ricorrenti o gravi può essere presa in considerazione l'attuazione di una profilassi antibiotica; gli episodi infettivi acuti devono essere trattati con terapia antibiotica tempestiva ed eventualmente aggressiva; la durata andrà valutata caso per caso.

Il difetto dell'immunità umorale è in genere modesto, tale da non richiedere un trattamento sostitutivo con immunoglobuline. Questo trattamento è indicato nelle forme di 22q11.2DS con un quadro di difetto grave dei linfociti T (DiGeorge completo). Negli altri casi viene comunque deciso in base all'andamento clinico (numero e gravità delle infezioni) ed ai risultati delle indagini immunologiche.

Per i pazienti 22q11.2DS con un fenotipo immunologico di particolare gravità simile a quello dei pazienti con immunodeficienza grave, peraltro evenienza rara, l'unico trattamento sperimentale è il trapianto di timo, o in alternativa, il trapianto di cellule ematopoietiche da donatore sano.

BIBLIOGRAFIA

Amati F, Mari A, Digilio MC et al. 22q11 deletions in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Hum Genet* 1995; 95: 479-82

Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J* 2004; 5: 624-628

Azzari C, Gambineri E, Resti M et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine* 2005; 23: 1668-1671

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:332-339.

Bastian J, Law S, Vogler L et al. Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. *J Pediatr* 1989 ; 115: 391-396

Botto LD, May K, Fernhoff PM et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-107

Cancrini C, Romiti ML, Finocchi A et al. Post-natal ontogenesis of the T-cell receptor CD4 and CD8Vbeta repertoire and immune function in children with DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol* 2005; 25: 265-74

Carotti A, Digilio MC, Piacentini G et al. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14: 35-4

Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO et al. Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 573-579

Collard HR, Boeck A, McLaughlin TM et al. Possible extrathymic development of non-functional T cells in a patient with complete DiGeorge syndrome. *Clin Immunol* 1999; 91: 156-162

Coppinger J, McDonald-McGinn D, Zackai E et al. Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21-q11.23 distal to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1377-83

Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 465-72

De Piero A, Lourie EM, Berman BW et al. Recurrent immune cytopenias in two patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 484-486

Devriendt K, Fryns J-P, Mortier G. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 789-790

Digilio Mc, Angioni A, De Santis M et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003; 63: 308-13

Digilio MC, Marino B, Capolino R et al. Familial recurrence of nonsyndromic congenital heart defects in first degree relatives of patients with deletion 22q11.2. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 158-64

Digilio MC, Marino B, Cappa M et al. Auxological evaluation in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (deletion 22q11 syndrome). *Genetics in Medicine* 2001; 3: 30-33

Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993; 30: 813-817

Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 261-8

Eberle P, Berger C, Junge S et al. Persistent low thymic activity and non cardiac mortality in children with chromosome 22q11.2 microdeletion and partial DiGeorge Syndrome. *Clin & Exp Immunol* 2008; 155: 189-198

Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1157-1167

Elder DA, Kaiser-Rogers K, Aylosworth AS et al. Type I diabetes mellitus in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 101: 17-19

Eliez S, Blasey Cm, Menon V et al. Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). *Genet Med* 2001; 3: 49-55

Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC et al. Microduplication 22q11.2, An emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis in thirteen patients. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1027-1040

Etzioni A, Pollack S. Hypogammaglobulinemia in DiGeorge sequence. *Eur J Pediatr* 1989; 150: 144-5

Finocchi A Di Cesare S, Romiti ML et al. Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Ped. Allergy Imm* 2006; 17: 382-8

Flato B, Aasland A, Vinje O et al. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 366-75

Gennery AR, Barge D, O'Sullivan J et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422-5

Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422-5

Greenberg F, Elder FFB, Haffner P et al. Cytogenetic findings in a prospective series of patient with DiGeorge anomaly. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 605-11

Habel A, McGinn MJ, Zackai EH, et al. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet* 2012; 158A:2665-2671.

Huang R, Shapiro NL, Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: a current review. *Am J Otolaryngol.* 2000 ; 21: 326-30

Jawad FA, McDonald-McGinn DM, Zackai E et al. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome/ Velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139: 715-23

Jerome LA & Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nature Genet* 2001; 27: 286-291

Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-7

Kobrynski LJ, Sullivan K. Velocardiofacial Syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443-52

Kornfeld SJ, Zeffren B, Christodoulou CS et al. DiGeorge anomaly: a comparative study of the clinical and immunologic characteristics of patients positive and negative by fluorescence in situ hybridization. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 983-987

Marino B, Digilio MC, Toscano A et al. Anatomic patterns of conotruncal defects as-

sociated with deletion 22q11. *Genetics in Medicine* 2001; 3: 45-48

Markert ML, Boeck A, Hale LP et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1180-9

Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 15-21

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews* 2015; 1:1-19.

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10: 11-24

McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR et al. Immunodeficiency and Autoimmunity in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Scandinavian J Immunol* 2007; 66: 1-7

McLean-Tooke A, Barge D, Gavin P et al. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122: 362-367

Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Himali J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2017; 173A:2366-2372.

Muller W, Peter HH, Kallfelz HC et al. The DiGeorge sequence. II. Immunological findings in partial and complete forms of the disorder. *Eur J Pediatr* 1989; 19: 96-103

Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO S et al. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *European J Ped* 2005; 164: 146-53

Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. et al. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis. Child* 2004; 89:148-151

Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 678-83

Pignata C, D'Agostino A, Finelli P et al. Progressive deficiencies in blood T cells associated with a 10p12-13 interstitial deletion. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 90: 9-15

Sakamoto O Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Ped Int* 2004; 46: 612-4

Schubert MS, Moss RB. Selective polysaccharide antibody deficiency in familial DiGeorge syndrome. *Ann Allergy* 1992; 69:231-8

Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS et al. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86:141-6

Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunological Reviews*. 2019; 287:186-201.

Sullivan KE, Mc Donald-Mc Ginn DM, Driscoll DA et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 430-6

Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA et al. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome anomalad/ Velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 906-11

Toscano A, Anaclerio S, Digilio MC et al. Ventricular septal defect and deletion of chromosome 22q11: anatomical types and aortic arch anomalies. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 116-117

Vicari S e Caselli MC. I Disturbi dello Sviluppo. Neuropsicologia clinica e ipotesi riabilitative. Il Mulino, Bologna, 2002

Woodin M, Wang P, Aleman D et al. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 2001; 3: 34-9

Yakut T, Kilic SS, Cil E et al. FISH investigation of 22q11.2 deletion in patients with immunodeficiency and/or cardiac abnormalities. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 380-3



ASSOCIAZIONE IMN



del22

let Cromosoma 22 A.P.S.
zione Sociale

ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE onlus

AIP onlus riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute. È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È una Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (onlus), iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia.

AIP è retta e gestita da un Consiglio Direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

AIP supporta la rete IPINET (Italian Primary Immunodeficiencies Network) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive da applicare sul territorio nazionale.

AIP aderisce all'IPOPI (International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le immunodeficienze primitive.

Obiettivi

- Creare una “rete” di comunicazione tra le famiglie per scambiarsi esperienze e condividere problemi, nonché intervenire economicamente in caso di necessità
- Informare i pazienti e le loro famiglie sulla ricerca, sulla diagnosi e sulle terapie relative alle IDP
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito della diagnosi e della terapia delle immunodeficienze primitive
- Favorire una “rete” nazionale, geografica e per patologie, dei centri clinici ed universitari sulle IDP
- Assicurare ai pazienti il riconoscimento dei loro diritti sul piano sanitario, scolastico e lavorativo, anche con interventi legislativi
- Garantire ai pazienti ricoverati e/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.

AIP onlus

Sede legale

Cattedra di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia,
Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

Segreteria

Via Luigi Galvani, 18 - 25123 Brescia - Tel. 030 3386557
e-mail: info@aip-it.org - www.aip-it.org

Per adesioni e donazioni

- Versamento su c/c postale n. 11643251 intestato a:
Associazione per le Immunodeficienze Primitive onlus

- Bonifico bancario

UBI  Banca - Filiale 6194 Brescia Crocifissa

Via Crocifissa di Rosa, 67 - 25128 Brescia

IBAN IT33V0311111208000000000078

intestato a: Associazione per le Immunodeficienze Primitive onlus

Per la destinazione del 5 per mille: casella per Onlus C.F. 98042750178



Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 **A.P.S.**
Associazione di Promozione Sociale

AIdel22 è un'organizzazione del Terzo Settore, nata nel 2002 come ONLUS, dal 2015 ha assunto la forma giuridica di A.P.S. (Associazione di Promozione Sociale), per meglio sviluppare azioni specifiche rivolte all'integrazione sociale a diversi livelli, scolastica e lavorativa per bambini, ragazzi e giovani adulti che vivono questa condizione.

Ha sede legale a Roma. È iscritta nel Registro Generale delle A.P.S. del Lazio al n. 1817.

È strutturata con una sede nazionale a Roma e 16 sedi funzionali a livello regionale.

L'Associazione si rivolge ai pazienti affetti dalla Sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2, alle loro famiglie, alla comunità scientifica e al pubblico per informare e promuovere la ricerca legata a questa malattia genetica rara. Aldel22 si occupa delle sindromi cliniche correlate a tale condizione genetica, ovvero la Sindrome di DiGeorge e la Sindrome Velo-cardio-facciale.

AIdel22 finanzia progetti per l'assistenza clinica e sociale, la divulgazione scientifica e l'orientamento alla ricerca attraverso il contributo economico dei Soci, le donazioni delle aziende sostenitrici e il 5 per mille dei contribuenti.

AIdel22 è socio fondatore della Federazione europea "22q11 Europe"

AIdel22 è affiliata ad UNIAMO - Federazione italiana Malattie Rare; è presente in Istituto Superiore Sanità - Centro Italiano Malattie Rare; Orphanet Italia; Telethon.

Comitato Scientifico AIDEL 22 Onlus

Prof. Antonio Baldini

Medicina molecolare e Biotecnologie mediche - Università Federico II – Napoli

Prof. Massimo Biondi

Dipartimento di Scienze neuro-psichiatriche - Università “La Sapienza” – Roma

Prof. Bruno Dallapiccola

Genetica Umana – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

Dr.ssa Maria Cristina Digilio

Genetica Clinica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma

Prof. Bruno Marino (Coordinatore)

Cardiologia Pediatrica - Università “La Sapienza” - Roma

Prof. Paolo Rossi

Pediatria - Università “Tor Vergata” - Roma

Sede legale ed operativa:

Via Mortara, 2 - 00182 Roma

Tel. e Fax: 06/37514488; e-mail: segreteria@aidel22.it ; www.aidel22.it

Per adesioni e donazioni:

Conto Banca Prossima IBAN IT57 B033 5901 6001 0000 0003 383

Per la destinazione del 5 per mille:

Casella per le ONLUS C.F. 97282430582



LA NOSTRA ATTIVITÀ

- **DIFFONDIAMO** la conoscenza della sindrome “Del22” in tutti gli ambiti sociali, attraverso la distribuzione di materiale educativo, l’organizzazione di convegni scientifici e corsi di formazione
- **SOSTENIAMO** le famiglie con attività di accoglienza, comunicazione e informazione, indirizzandole a Centri di Riferimento specializzati sulla Sindrome, per un’assistenza multidisciplinare e integrata con il territorio
- **COLLABORIAMO** a progetti di ricerca scientifica e sociale dedicati a tale condizione
- **FAVORIAMO** il benessere psico-sociale delle famiglie attraverso l’organizzazione di eventi finalizzati alla condivisione e alla relazionalità e la partecipazione a gruppi dedicati sui social media
- **PROMUOVIAMO** l’inserimento sociale e lavorativo delle persone Del22 attraverso progetti mirati
- **SVILUPPIAMO** la comunicazione internazionale, collaborando con organismi, società scientifiche e associazioni “Del 22” presenti negli altri Paesi.

Quaderni pubblicati da AIP onlus

- N.1** La sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)
- N.2** Il sistema immunitario
- N.3** Le immunodeficienze primitive
- N.4** L' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) o malattia di Bruton
- N.5** Le immunoglobuline
- N.6** La malattia Granulomatosa Cronica (CGD)
- N.7** La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti (sindrome di Giobbe)
- N.8** La fisioterapia respiratoria nelle immunodeficienze primitive
- N.9** Sindrome da delezione 22q11.2
(Sindrome di DiGeorge - Sindrome velo-cardio-facciale)
- N.10** Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate
- N.11** Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)
- N.12** Le vaccinazioni nelle IDP



Associazione Immunodeficienze Primitive
onlus
www-aip-it.org



Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 A.P.S.
Associazione di Promozione Sociale

www.aidel22.it