

Per supporto ed informazioni



Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Tel/Fax: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique è un'associazione benefica senza fondi governativi, che esiste interamente grazie a donazioni e finanziamenti. Se siete in grado di supportare il nostro lavoro in qualsiasi modo, anche piccolo, fate una donazione attraverso il nostro sito www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp
Aiutateci ad aiutarvi!



A.GE.MO. 18 Italia onlus

(Associazione di registro del cromosoma 18 Italia onlus)

Vicolo Molino N. 12, 25080 Nuvolera (BS), Italia

Tel/Fax: 030 2596808

info@agemo18.org | www.agemo18.org

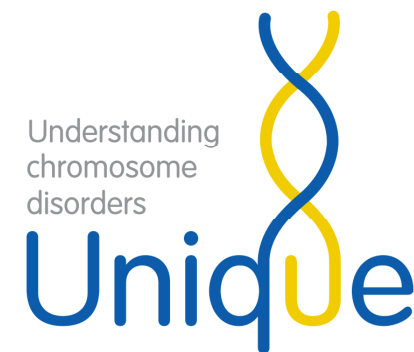
Questo libretto informativo non si sostituisce ai consigli del tuo medico. Le famiglie devono rivolgersi a un medico specializzato nella diagnosi e cura delle malattie genetiche. Le informazioni contenute sono le più aggiornate ed affidabili al momento della pubblicazione. Questo libretto è stato scritto da Unique e revisionato dal professor Professor Jean-Pierre Fryns, Center for Human Genetics, da Courtney Sebold, consulente genetista, del Centro di Ricerca Clinica del Cromosoma 18, USA e dal Professor Maj Hulten BSc, PhD, MD, FRCPath, Professore di Genetica Medica, Università di Warwick, UK 2008.

Traduzione in lingua italiana per l'associazione Agemo18 onlus a cura della dr.ssa Caterina Groli (ginecologa) e dr.ssa Claudia Izzi (medico genetista) con la collaborazione delle dr.sse Roberta Magri, Pamela Moretti e Lavinia Groppi del Servizio di Diagnosi Prenatale 1° e 2° Divisione Ostetrico-Ginecologica, Direttori prof. S. Pecorelli e prof. E. Sartori degli Spedali Civili di Brescia.

Copyright © Unique 2008 ; 2012

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661

Registered in England and Wales Company Number 5460413



Delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18: dalla posizione q11.2 alla posizione q21.2



Delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18: dalla posizione q11.2 alla posizione q21.2

La delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18(18q) è un raro disturbo in cui parte del materiale genetico che costituisce uno dei 46 cromosomi viene perso. Sebbene gli altri cromosomi siano intatti, questo piccolo pezzo mancante aumenta la possibilità di ritardo dello sviluppo, difficoltà dell' apprendimento e problemi del comportamento. In ogni caso, i problemi possono essere vari e dipendere molto dal tipo di informazioni genetiche che vengono perse.

I cromosomi sono costituiti da DNA e sono le strutture contenute nel nucleo delle cellule del nostro corpo che contengono informazioni genetiche (conosciute come geni), dicendo al corpo come svilupparsi e come funzionare. Sono in coppie, una da ogni genitore, e sono numerati dal numero 1 al 22, approssimativamente dal più grande al più piccolo. In aggiunta a questi 44 cromosomi ogni persona ha un'altra coppia di cromosomi, chiamati cromosomi sessuali. Le femmine hanno 2 cromosomi X (XX), mentre i maschi un cromosoma X e un cromosoma Y (XY). Ogni cromosoma ha un braccio corto (p) (raffigurato nella parte superiore della figura sottostante) e un braccio lungo (q) (la parte inferiore del cromosoma raffigurato).

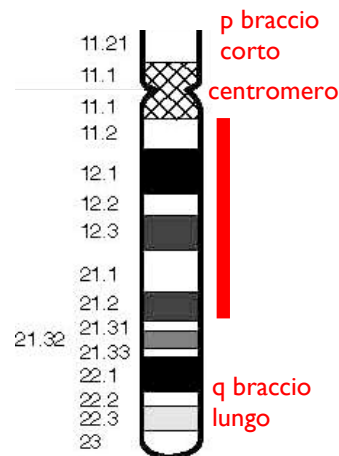
Per un corretto sviluppo, i cromosomi dovrebbero contenere la giusta quantità di materiale, né troppo né troppo poco. Le persone con la delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18, hanno un cromosoma 18 intatto, ma l'altro è mancante di una parte di dimensioni variabili che può influenzare il loro apprendimento e sviluppo fisico. La maggior parte delle difficoltà cliniche sono probabilmente causate dalla presenza di una sola copia (anziché due) di un certo numero di geni. Comunque, gli altri geni del bambino e la sua personalità lo aiutano a determinare il suo futuro sviluppo, i bisogni e le capacità.

Il braccio lungo del cromosoma 18

I cromosomi non possono essere visti ad occhio nudo ma, se colorati e ingranditi al microscopio, è possibile vedere che ognuno è costituito da una caratteristica sequenza di bande chiare e scure. Guardando in questo modo i cromosomi del tuo bambino, è possibile riconoscere il punto (o i punti) dove il cromosoma si è rotto e vedere quale pezzo manca.

Nella delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18q parte del braccio lungo è mancante. Le delezioni prossimali del braccio lungo del cromosoma 18(18q) sono interstiziali, cioè un pezzo del braccio lungo è perso ma la parte terminale è ancora presente.

Nell' immagine del cromosoma 18 sulla destra le bande sono numerate all'esterno incominciando nel punto in cui il braccio corto e quello lungo si incontrano (il centromero). Un numero basso, come q11 nel braccio lungo, è situato vicino al centromero. Le regioni vicino al centromero sono definite prossimali. Un numero elevato, come il q23, è situato vicino alla fine del cromosoma. Le regioni vicine alla fine del cromosoma sono definite distali. Circa 1 bambino su 40.000 nasce con una delezione del braccio lungo del cromosoma 18 (18q). La maggior parte di queste delezioni sono delezioni distali (quelle con un punto di rottura tra la banda 21.1 e la fine del cromosoma). In ogni caso, sebbene ci siano di gran lunga meno casi di delezioni



References

- Bouquillon S, Andrieux J, Landais E, Duban-Bedu B, Boidein F, Lenne B, Vallée L, Leal T, Doco-Fenzy M, Delobel B.** A 5.3Mb deletion in chromosome 18q12.3 as the smallest region of overlap in two patients with expressive speech delay. *Eur J Med Genet.* 2011 Mar-Apr;54(2):194-7. PMID:21145994
- Buysse K, Menten B, Oostra A, Tavernier S, Mortier GR, Speleman F.** Delineation of a critical region on chromosome 18 for the del(18)(q12.2q21.1) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 May 15;146(10):1330-4. PMID: 18412119
- Chudley AE, Bauder F, Ray M, McAlpine PJ, Pena SD, Hamerton JL.** Familial mental retardation in a family with an inherited chromosome rearrangement. *J Med Genet.* 1974 Dec;11(4):353-66. PMID: 4140909
- Cody JD, Sebold C, Malik A, Heard P, Carter E, Crandall A, Soileau B, Semrud-Clikeman M, Cody CM, Hardies LJ, Li J, Lancaster J, Fox PT, Stratton RF, Perry B, Hale DE.** Recurrent interstitial deletions of proximal 18q: a new syndrome involving expressive speech delay. *Am J Med Genet A.* 2007 Jun 1;143(11):1181-90. PMID: 17486614
- Feenstra I, Vissers LE, Orsel M, van Kessel AG, Brunner HG, Veltman JA, van Ravenswaaij Arts CM.** Genotype-phenotype mapping of chromosome 18q deletions by high-resolution array CGH: an update of the phenotypic map. *Am J Med Genet A.* 2007 Aug 15;143(16):1858-67. PMID: 17632778
- Filges I, Shimojima K, Okamoto N, Röthlisberger B, Weber P, Huber AR, Nishizawa T, Datta AN, Miny P, Yamamoto T.** Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet.* 2011 Feb;48(2):117-22. PMID:21037274
- Gilling M, Lauritsen MB, Møller M, Henriksen KF, Vicente A, Oliveira G, Cintin C, Eiberg H, Andersen PS, Mors O, Rosenberg T, Brøndum-Nielsen K, Cotterill RM, Lundsteen C, Ropers HH, Ullmann R, Bache I, Tümer Z, Tommerup N.** A 3.2 Mb deletion on 18q12 in a patient with childhood autism and high-grade myopia. *Eur J Hum Genet.* 2008 Mar;16(3):312-9. PMID: 18183041
- Kotzot D, Haberlandt E, Fauth C, Baumgartner S, Scholl-Bürgi S, Utermann G.** Del(18)(q12.2q21.1) caused by a paternal sister chromatid rearrangement in a developmentally delayed girl. *Am J Med Genet A.* 2005 Jun 15;135(3):304-7. PMID: 15887269
- McEntagart M, Carey A, Breen C, McQuaid S, Stallings RL, Green AJ, King MD.** Molecular characterisation of a proximal chromosome 18q deletion. *J Med Genet.* 2001 Feb;38(2):128-9. PMID: 11288715
- Poissonnier M, Turleau C, Olivier-Martin M, Milleret-Proyart MJ, Prieur M, Dubos M, Cabanis MO, Mugneret F, Blanc P, Noel L.** Interstitial deletion of the proximal region of the long arm of chromosome 18, del(18q12) a distinct clinical entity? A report of two new cases. *Ann Genet.* 1992;35(3):146-51. PMID: 1466563
- Schinzel A, Binkert F, Lillington DM, Sands M, Stocks RJ, Lindenbaum RH, Matthews H, Sheridan H.** Interstitial deletion of the long arm of chromosome 18, del(18)(q12.2q21.1): a report of three cases of an autosomal deletion with a mild phenotype. *J Med Genet.* 1991 May;28(5):352-5. PMID: 1865477
- Tinkle BT, Christianson CA, Schorry EK, Webb T, Hopkin RJ.** Long-term survival in a patient with del(18)(q12.2q21.1). *Am J Med Genet A.* 2003 May 15;119(1):66-70. PMID: 12707962
- Wilson MG, Towner JW, Forsman I, Siris E.** Syndromes associated with deletion of the long arm of chromosome 18[del(18q)]. *Am J Med Genet.* 1979;3(2):155-74. PMID: 474629
- Wilson GN, Al Saadi AA.** Obesity and abnormal behaviour associated with interstitial deletion of chromosome 1(q12.2q21.1). *J Med Genet.* 1989 Jan;26(1):62-3. PMID: 2918529

presente. Altri fattori genetici ed ambientali potrebbero avere un ruolo nel determinare la presenza o assenza di una caratteristica particolare.

Si è pensato che la delezione prossimale del 18q potrebbe essere una sindrome sottostimata a causa della mancanza di difetti maggiori alla nascita e di altre tipiche anomalie che potrebbero condurre all'analisi cromosomica. Inoltre, le più piccole delezioni interstiziali sono più difficili da evidenziare attraverso le tecniche di citogenetica convenzionale. Con l'aumento dell' utilizzo di tecniche molecolari, quali gli array-CGH e la FISH, le regioni perse verranno riconosciute più accuratamente, e si assisterà ad un aumento del numero di bambini con la diagnosi di questa delezione. Ciò determinerà una definizione più accurata delle caratteristiche della delezione prossimale del 18q.

Perché è successo?

La maggior parte delle delezioni prossimali del 18q avvengono in modo inaspettato come eventi sporadici quando entrambi i genitori hanno cromosomi normali. Il termine che i genetisti utilizzano in queste situazioni è *de novo*. Una possibilità è che la delezione *de novo* sia causata da un errore che avviene nel momento in cui si sono formati gli spermatozoi o le cellule uovo al concepimento. Oppure, anche se più raramente, la delezione può essere il risultato del riarrangiamento dei cromosomi di uno dei genitori.

Un prelievo del sangue di entrambi i genitori, confermerà in quale situazione ci si trova. In ogni caso, non sono noti fattori ambientali, alimentari o comportamentali in grado di determinare questi errori dei cromosomi. Di conseguenza non c'è nulla che i genitori possano aver fatto prima o durante la gravidanza che abbia determinato la delezione e nulla può essere fatto per evitarla.

Può ricapitare?

Se entrambi i genitori hanno cromosomi normali, è molto raro che succeda un'altra volta.

Se entrambi i genitori presentano un riarrangiamento cromosomico che coinvolge la porzione prossimale del 18q, la possibilità di aver un altro figlio affetto è più alta. Se lo desiderano, i genitori dovrebbero avere la possibilità di incontrare un genetista per discutere il rischio di ricorrenza specifico e le opzioni relative alla diagnosi prenatale e preimpianto.

La diagnosi preimpianto prevede una fecondazione in vitro e la biopsia dell'embrione, e solo gli embrioni sani vengono trasferiti nell'utero materno. Se i genitori scelgono di concepire naturalmente, le opzioni di diagnosi prenatale includono il prelievo dei villi coriali e l'amniocentesi per valutare i cromosomi del feto. Questi test sono molto accurati, sebbene non siano disponibili in tutte le parti del mondo.

prossimali, si è recentemente capito che queste delezioni si accompagnano a distinte ma ben riconoscibili caratteristiche. Tali delezioni, riportate in questo libretto, sono situate nelle regioni evidenziate dalla linea rossa nella figura.

Le delezioni distali del braccio lungo del cromosoma 18(18q), sono riportate in un altro libretto disponibile presso Unique.

Fonti

Le informazioni contenute in questo libretto informativo sono state ottenute in parte dalla letteratura medica pubblicata. Ad oggi ci sono 21 casi pubblicati di delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18. In aggiunta questo libretto riporta informazioni ottenute da uno studio sui membri di Unique, condotto nell'inverno del 2007/ 2008. Quando questo libretto è stato scritto Unique aveva 7 membri con delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18, di età compresa tra i 6 e i 24 anni. Gli articoli ottenuti dalla letteratura medica sono segnalati da un numero e la lista completa può essere trovata a pagina 11 di questo libretto.

Risultati del test cromosomico

Il tuo genetista sarà in grado di spiegarti i punti in cui il cromosoma di tuo figlio si è rotto. Tu sarai quasi certamente già in possesso del cariotipo di tuo figlio e della rappresentazione alfanumerica della composizione dei suoi cromosomi. Con una delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18 (18q), il cariotipo si presenterà verosimilmente come nel seguente esempio:

	46,XY,del(18)(q12.2q21.1)de novo
46	il numero totale dei cromosomi di tuo figlio
XY	i 2 cromosomi sessuali, XY per i maschi; XX per le femmine
del	una delezione o materiale mancante
(18)	le delezione è del cromosoma 18
(q12.2q21.1)	il cromosoma presenta due punti di rottura, uno a livello della banda 18q12.2 e il secondo nella banda 18q21.1
de novo	i cromosomi dei genitori sono stati controllati e non presentano la delezione 18q12.2q21.1. E' molto improbabile che la delezione sia stata ereditata ma è più probabile che si sia manifestata per la prima volta in questa famiglia in questo bambino.

In aggiunta, o al posto del cariotipo, potresti disporre del risultato delle analisi molecolari come la metodica FISH o gli array-CGH. In questo caso i risultati saranno verosimilmente simili a quelli sotto riportati:

	46, XY, arr cgh 18q12.3q12.3(RP11-486C18-->RP11-463D17)x1
46	il numero totale dei cromosomi di tuo figlio
XY	i 2 cromosomi sessuali, XY per i maschi; XX per le femmine
arr cgh	l'analisi è stata effettuata con la metodica array-CGH
18q12.3q12.3	il cromosoma 18 presenta 2 punti di rottura, entrambi a livello della banda 18q12.3, il che indica una piccola delezione
(RP11-486C18-->RP11-463D17)x1	questo rappresenta la porzione del cromosoma che è presente in singola copia (invece che le solite due). La regione mancante è un tratto di DNA chiamato RP11-486C18 fino ad un secondo tratto chiamato RP11-463D17

Le principali caratteristiche

Ogni persona con delezione prossimale del cromosoma 18(18q) è diversa e così avrà caratteristiche mediche e di comportamento differenti. Inoltre, nessuna persona avrà tutte le caratteristiche descritte in questo libretto informativo. In ogni caso, sono emersi un certo numero di caratteristiche in comune:

- Assenza di difetti maggiori alla nascita
- Ipotonia (scarso tono muscolare e flaccidità)
- I bambini potrebbero necessitare di un supporto nell'apprendimento. Il tipo di supporto necessario per ogni bambino potrà essere differente
- Ritardo nella parola e nel linguaggio
- Obesità
- Problemi di comportamento
- In alcuni, bassa statura



Alimentazione e crescita

Circa un terzo dei bambini con delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18 presenta bassa statura, sebbene molti bambini abbiano un peso normale. Il peso alla nascita registrato da *Unique* rientra nei range di normalità, il che suggerisce che questi ritardi nella crescita non incomincino prima della nascita.

Range di peso alla nascita o in prossimità del termine della gravidanza: dai 3146gr ai 4025gr.

I problemi nell'alimentazione in questi bambini sono molto comuni, spesso attribuibili all'ipotonìa. Molti hanno uno scarso riflesso di suzione. I bambini con un palato alto possono trovare l'azione di succhiare e di deglutire difficoltosa. La flaccidità può anche alterare il canale faringeo e contribuire al reflusso gastro esofageo (nel quale il cibo viene rigurgitato rapidamente dopo la sua ingestione).

Un certo numero di bimbi di *Unique* sono descritti come grassottelli e circa il 20% dei casi descritti in letteratura sono obesi. L'obesità può comparire già dai 3 anni (Wilson 1989, Buysse 2008, *Unique*).

“ Ross è stato allattato per 6 settimane. Tuttavia il suo aumento di peso è stato minimo e siamo passati al latte artificiale” - 14anni

Come può la delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18(18q) alterare la capacità del bambino di imparare?

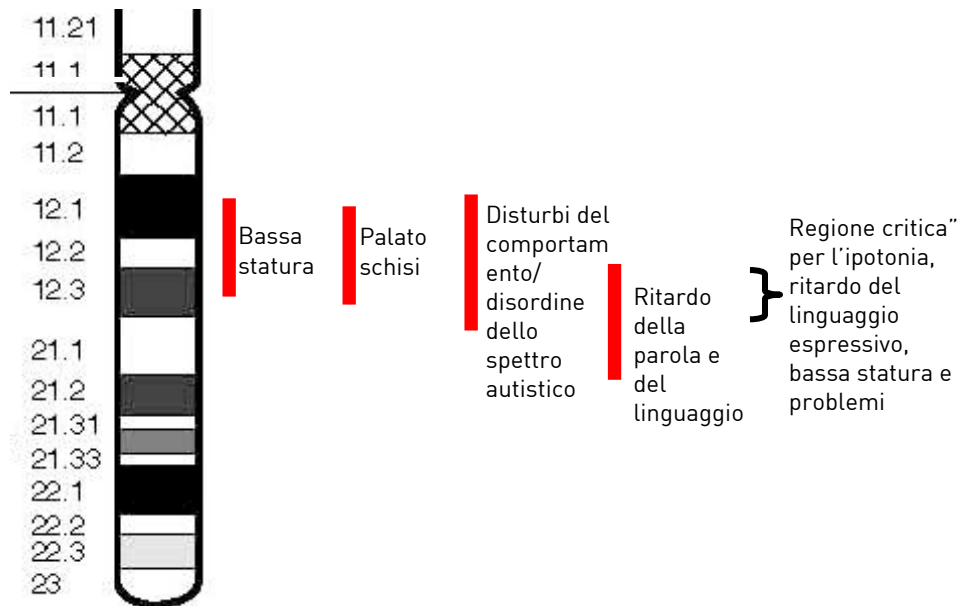
La letteratura medica finora pubblicata ha dimostrato che le difficoltà nell'apprendimento in questi bambini sono frequenti e variano da un grado moderato ad uno severo, e l'esperienza di *Unique* avvalorava questa tesi. Due bambini di *Unique* frequentano la scuola tradizionale, i rimanenti necessitano di un ambiente per educazione specialistica. Molti soffrono di scarsa concentrazione o di bassa attenzione il che rende l'apprendimento difficile. In ogni caso, la casistica di *Unique* suggerisce che il leggere e lo scrivere, a diversi livelli, è per alcuni bambini possibile (Cody 2007, *Unique*).

“ Ha moderate difficoltà nell'apprendimento, ma sembra una ragazzina intelligente” 6 anni

“ Il gioco lo aiuta ad imparare. Trova difficoltoso concentrarsi quando prova a leggere o scrivere” 15 anni

Geni potenzialmente coinvolti nella delezione prossimale 18q

Le ricerche per identificare i geni responsabili delle caratteristiche della delezione prossimale del 18q sono in corso. L'aumento dell'utilizzo di tecniche di biologia molecolare come gli array- CHG e la FISH nel diagnosticare queste delezioni definirà più accuratamente le regioni mancanti e porterà a definire in modo più preciso le caratteristiche di questa sindrome. Infatti, un certo numero di studi recenti ha tentato di correlare le caratteristiche cliniche delle persone con questa delezione con la parte del cromosoma che hanno perso allo scopo di definire una regione critica (una regione responsabile delle caratteristiche viste nella delezione prossimale del 18q) sul cromosoma 18 per ogni singola caratteristica e di aiutare a individuare i geni responsabili (vedi il diagramma sottostante).



Uno studio ha notato che la maggior parte delle persone che ne avevano preso parte presentava ritardi nel linguaggio espressivo che risultava più severamente compromesso rispetto alla loro capacità di comprensione. Ciò ha portato all'ipotesi che ci sono geni in questa regione del cromosoma 18q coinvolti nello sviluppo del linguaggio (Cody 2007).

Due studi hanno identificato una regione a livello del 18q12 che potrebbe essere la responsabile dell'autismo e/o dei problemi comportamentali, visti in questi bambini (McEntagart 2001, Gilling 2008).

Un altro recente studio, ha identificato una regione prossimale che è responsabile della bassa statura che talvolta si osserva nella delezione prossimale del 18q. I ricercatori hanno anche identificato una regione che potrebbe essere la responsabile della labio-palatoschisi che affligge una minoranza di questi bambini (Feenstra 2007).

Nonostante l'identificare i geni responsabili sia interessante, non ha condotto direttamente ad un miglioramento nella terapia. In aggiunta, se il supposto gene responsabile sia mancante, ciò non significa che la caratteristica sarà necessariamente

Il comportamento

In generale, questi bimbi sono calmi e affettuosi. Talvolta, sono così vulnerabili a causa della frustrazione dovuta alle loro difficoltà di comunicazione verso gli altri bambini, che possono avere un comportamento capriccioso e aggressivo. Problemi comportamentali sono descritti nella metà dei bimbi di Unique e l'esperienza di Unique è in accordo con quanto detto (Buyse 2008, Unique).

Problemi nel comportamento in genere compaiono durante l'adolescenza. Dall'iperattività alla scarsa concentrazione, facile disattenzione, mancanza di riposo e aggressività (ADHD, sindrome da deficit di attenzione e iperattività), caratteristiche simili all'autismo quali l'isolamento sociale e l'autostimolazione (movimenti ripetitivi del corpo e movimenti ripetitivi degli oggetti). Molti genitori riferiscono il miglioramento del comportamento grazie a tecniche disciplinari standard come l'ignorare i comportamenti non corretti, ricompensarli con abbracci e attenzioni quando li interrompono. Due dei quattro maschi di Unique hanno l'ADHD per la quale esiste una terapia che sembra funzionare, in particolar modo nell'aiutare la loro concentrazione e nell'apprendimento. Un foglietto informativo relativo alle difficoltà di comportamento è disponibile presso Unique (Tinkle 2003, Wilson 1979, Schinzel 1991, Poissonnier 1992, Kotzot 2005, Unique).

“ Si arrabbia e diviene frustrata, trova difficoltà nell'esprimere i propri sentimenti e pensieri” 6 anni

“ E' affetto da ADHD. È bravo in casa, quando usciamo talvolta ci sono dei problemi. Quando andiamo al ristorante non sta mai fermo. Non si siede facilmente, e sposta tutte le cose attorno al tavolo. Vorrebbe parlare con tutte le persone e a ognuno dice Ciao anche se non li conosce! E' molto affettuoso e mai di cattivo umore.” 15 anni

Come è il loro futuro?

L'esperienza di Unique suggerisce che molti bambini imparano a lavarsi e vestirsi da soli, sebbene alcuni abbiano bisogno di essere guidati o incoraggiati a farlo in un certo modo. La maggior parte dei bambini raggiunge la capacità di controllo degli sfinteri, sebbene per alcuni con tempi più lunghi dei loro coetanei e altri continuano ad utilizzare i pannolini o tele cerate protettive per la notte (Unique).

La mancanza di difetti maggiori o di anomalie pericolose per la vita dovrebbe garantire una normale aspettativa di vita. Ciò nonostante, è descritto solo un gruppo ristretto di adulti e Unique ha solo un ragazzo con età superiore ai 18 anni. È descritta una donna di 67 anni, che ha trascorso la maggior parte della sua vita in una casa famiglia ma che ora partecipa ad un programma di lavoro protetto (Tinkle 2003).

“ Può lavarsi e vestirsi da solo, ma gli deve essere detto quando fare la doccia, non deciderebbe mai da solo!” 15 anni

“ Si veste da solo ma spesso indossa magliette/ pantaloni al rovescio. Utilizza la toilette durante il giorno, ma è incontinente durante la notte per cui indossa il pannolino” 16 anni.

Come può la delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18 (18q) alterare la capacità del mio bambino di comunicare?

Problemi nello sviluppo del linguaggio sono una caratteristica ricorrente. Circa la metà dei casi riportati in letteratura hanno un ritardo nella parola. I dati di Unique sono in accordo. Il linguaggio dei segni può aiutare questi bambini ad esprimere i loro bisogni. Alcuni, una volta che imparano a parlare non trovano più necessità dell'uso dei segni. La logopedia può essere enormemente benefica, rendendo abili alcuni bimbi la cui parola inizialmente è ritardata a sviluppare un linguaggio chiaro con un buon vocabolario e frasi. Tuttavia, una piccola minoranza non parla (Cody 2007; Buyse 2008; Unique).

Ci sono molteplici ragioni del ritardo nella parola, incluso il legame tra la capacità di apprendere e la capacità di parlare. L'ipotonìa che hanno molti bambini, risulta in una debolezza dei muscoli della bocca, che, come per la suzione, può alterare anche lo sviluppo del linguaggio. Coloro con un palato alto possono avere delle specifiche difficoltà con alcuni suoni (Unique).

L'esperienza di Unique suggerisce come per alcuni il linguaggio recettivo sia notevolmente migliore rispetto alla loro capacità espressiva- capiscono meglio di come siano in grado di esprimersi. Questo è riportato da recenti reports che notavano che 5 bambini su 6 mostravano una notevole discrepanza tra la capacità espressiva e recettiva del linguaggio, con lo sviluppo del linguaggio espressivo severamente danneggiato (Cody 2007; Buyse 2008; Bouquillon 2011; Filges 2011; Unique).

“ Ha un severo ritardo nella parola mentre il linguaggio recettivo è più avanzato di 1 o 2 anni” 7 anni

“ Sebbene non parli, ha una buona capacità di comprensione del linguaggio parlato, sia con frasi lunghe che corte. È molto rapido a recepire le cose e spesso incomincia un'azione già prima che la frase sia finita” 14 anni

“ Aaron parla abbastanza bene” 14 anni

“ Quando era più piccola accompagnava le sue parole con il linguaggio dei segni ma non per molto tempo. Usa da 3 a 5 parole per frasi ed è brava a comunicare ciò che vuole dire” 24 anni

Come può la delezione prossimale del braccio lungo del cromosoma 18(18q) alterare la capacità del bambino di sviluppo e di mobilità?

L'ipotonìa, lo scarso tono muscolare (flaccidità), è molto comune e si osserva in circa la metà dei casi descritti in letteratura. Questa può determinare un ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo come il sapersi mettersi seduto da solo, il gattonare e il camminare. L'evidenza mostrata dalla letteratura e da Unique è che i bambini camminano da soli tra i 18 mesi e i 4 anni e 9 mesi, con un'età media di circa 2 anni e mezzo. Tuttavia alcuni mantengono un'andatura goffa fino all'età adulta. Precoci interventi fisioterapici e di terapia occupazionale sono importanti.

La motilità può essere influenzata da problemi di comportamento che affliggono alcuni di questi bambini (vedi la sezione Comportamento). Alcuni presentano iperattività e possono sentire il bisogno di correre ovunque. Alcuni genitori descrivono i loro figli con difficoltà nella propriocezione profonda che li può rendere goffi e in difficoltà a superare superfici irregolari, come i gradini (Unique).

“ Cammina in modo molto goffo. Infatti tende a correre ovunque il che lo rende un costante pericolo sia per sé che per gli altri. Non ha paura o non comprende il pericolo il che è una costante preoccupazione” 14 anni

“ Non ha problemi nei movimenti ” 15 anni

La coordinazione mani-occhi e la destrezza (motilità fine)

Le capacità motorie fini sembrano essere alterate in questi bambini, spesso a causa dell'ipotonìa. Ciò può determinare un ritardo nel mangiare da soli, nel vestirsi in modo autonomo (cerniere e bottoni possono essere specialmente problematici) e nell'impugnare una penna per scrivere o disegnare. Posate particolarmente pesanti, tazze dotate di manico e doversi tagliare il cibo hanno aiutato un gran numero di questi bambini. Molti fanno terapia occupazionale e presentano miglioramenti nei piccoli movimenti e nella capacità di presa (Unique).

“ E' un mangiatore molto disordinato” 14 anni

“ Ha avuto uno scarso tono muscolare fino all' anno di età, poi si è sistemato da solo. Ancora non impugna la penna molto bene” 15 anni

L'aspetto fisico

In aggiunta alla bassa statura, i bambini con la delezione prossimale 18q talvolta hanno in comune caratteristiche del viso. I loro occhi possono essere profondi con palpebre cadenti (ptosi).

Alcune volte ci sono delle sottili pieghe della pelle all' angolo interno dell' occhio (piega epicantica). Possono avere una fronte alta o prominente. Tuttavia, molti presentano piccole differenze rispetto agli altri bambini e sono strettamente somiglianti ai loro fratelli o genitori (Unique).

Quali sono le problematiche mediche?

■ Assenza di difetti maggiori alla nascita

In generale, la delezione prossimale del 18q non determina difetti maggiori alla nascita e sia i bambini che gli adulti sono generalmente in buona salute .

■ Problemi visivi

Lo strabismo è comune, ricorre in circa la metà di questi bambini. Il trattamento per lo strabismo è più efficace se effettuato in giovane età e consiste nel l'indossare una benda sull' occhio normale al fine di incoraggiare quello strabico a lavorare maggiormente o con l'utilizzo di un paio di occhiali per correggere l'errore refrattivo. Se questi metodi non hanno successo, la chirurgia può essere utile per riallineare i muscoli che mantengono l'occhio in quella posizione.

Altri problemi visivi descritti sono il difetto nella visione da vicino, da lontano e l'astigmatismo, ma è verosimile che non ricorrano più frequentemente rispetto alla popolazione generale. Sebbene pochi casi di pazienti adulti siano descritti in letteratura, uno ha sviluppato nell' età adulta le cataratte (un annebbiamento delle lenti dentro l'occhio), il che può suggerire che sia una caratteristica tardiva in questa delezione, sebbene sia una caratteristica ricorrente anche nella popolazione generale. La terapia dipende da quanto la vista risulti disturbata. Cataratte precoci possono essere trattate indossando occhiali più forti. Se la perdita della vista è maggiore, possono invece essere trattate chirurgicamente rimuovendo la lente annebbiata e sostituendola con una di plastica (Tinkle 2003; Buysse 2008; Bouquillon 2011; Filges 2011; Unique).

■ Le convulsioni

Convulsioni sono riportate in circa due terzi della popolazione descritta in letteratura medica, ma solo nella metà dei casi di Unique. Tendono a verificarsi precocemente nell'infanzia (attorno all' età di un anno) e sono facilmente controllabili con la terapia farmacologica. Alcuni bambini le hanno superate (Cody 2007, Feenstra 2007, Unique).

“ Ha avuto una convulsione febbrile attorno ai 12 mesi. Quelle successive non erano inizialmente ben controllate . Ha assunto terapia anticonvulsivante per 5 anni dopo di che non si sono più ripresentate- 24 anni

■ L'udito

Sebbene i problemi di udito non sembrano essere una caratteristica comune in questa delezione, un certo numero di bambini sembra soffrire frequentemente di infezioni dell'orecchio che possono determinare una lieve o moderata perdita di udito e richiedere l'inserzione di un drenaggio auricolare (un piccolo tubicino di ventilazione). Questi tubicini sono temporanei e il bambino supera l'infezione. Tuttavia, il trattamento della temporanea perdita di udito è molto importante perché può influenzare il ritardo nel linguaggio.

■ Anomalie genitali minori

Sebbene i principali difetti alla nascita non siano comuni in questi bambini, anomalie minori dei genitali vengono spesso riscontrate nei bambini con disordini cromosomici, specialmente nei maschi. Il problema più comune è la mancata discesa dei testicoli. Se uno o entrambi i testicoli non scendono nella sacca scrotale, bisogna decidere se intervenire chirurgicamente. In alcuni casi è descritta l' ipospadia, in cui l'orifizio che generalmente è situato alla fine del pene, è in questo caso situato sulla parte inferiore. A seconda della gravità, può o non essere necessario un trattamento o richiedere una chirurgia correttiva per riposizionare l'orifizio (Cody 2007 Unique).

■ Cervello

Alcuni bambini con delezione prossimale del cromosoma 18q hanno alterazioni della struttura del loro cervello che può essere evidenziata solo alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). Per esempio, in due soggetti è stato evidenziato un corpo calloso sottile. Il corpo calloso è un fascio di fibre nervose che connette il lato destro con il lato sinistro del cervello. In altri soggetti è stata diagnosticata una dilatazione dei ventricoli cerebrali che significa che gli spazi che contengono liquido del cervello sono più ampi rispetto al normale. (Bouquillon 2011).

■ Il Palato

La schisi del labbro e del palato (il tetto della bocca) sembra essere più frequente in questi bambini. Alcune volte il palato non si forma correttamente durante lo sviluppo, il che determina un'apertura nella parte superiore ("tetto") della bocca. La schisi del labbro avviene quando il tessuto che forma il labbro superiore non si unisce durante lo sviluppo prenatale. Comunque nessuno dei bambini di *Unique* presentava labio-palatoschisi. E' descritto anche il palato alto ed arcuato, anche questo non presente in nessuno dei nostri bimbi. Sia la schisi del labbro che il palato alto possono contribuire alle precoci difficoltà di alimentazione riscontrate in questi bambini. La schisi o il palato alto potrebbero rendere difficoltoso sia il linguaggio che il creare i suoni.