

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Sindrome di Dubowitz con reflusso vescico-ureterale e agenesia renale. Confronto con le sindromi da instabilità cromosomica

A. Borrelli, R. Festa

UO Pediatria, Azienda Ospedaliera Moscati, Avellino

Abstract

Descrizione di un caso di sindrome di Dubowitz (ipostaturalità, microcefalia, iperattività, lieve deficit di intelligenza, fisionomia sui generis, capelli radi, ptosi palpebrale) associata a agenesia renale. Il caso viene confrontato con altre sindromi genetiche, in ispecie con la sindrome di Bloom e con la sindrome di Nijmegen, tutte caratterizzate, come la Atassia-Teleangectasia e la sindrome di Fanconi, da fragilità cromosomica.

IL CASO

Arriva alla nostra osservazione, per diarrea protratta, all'età di 7 anni, una bambina con una sindrome dismorfica caratterizzata da bassa statura (116 cm= 5°centile) e basso peso (22Kg=10° centile), microcefalia (cc cm 46,5cm), ritardo psicomotorio lieve, con iperattività, eczema agli arti, capelli radi. L'esame dimorfologico dimostra: fronte sfuggente, ptosi palpebrale SN, mento appuntito, mandibola ipoplasica, impianto basso delle orecchie. Gli esami generali sono tutti negativi. L'insieme viene inquadrato come sinrome di Dubowitz

La bambina non è al suo primo ricovero: in precedenza, era già stata visitata per convulsioni febbrili, all'età di un anno, e poi, a 6 anni, per disturbi minzionali, correlati ad una infezione urinaria. In quelle occasioni, accanto ai segni del ritardo mentale, dell'iperattività, dell'eczema e della microcefalia, che avevano suggerito una patologia sindromica, peraltro non ancora definita, era stata constatata una agenesia del rene dx e un reflusso di III grado a sinistra (ecografia, scintigrafia, cistouretrografia minzionale).

IL PROBLEMA

La sindrome di Dubowitz, a cui crediamo di poter attribuire il nostro caso, per l'aspetto fisiognomico, la statura, la microcefalia, l'iperattività, l'eczema, i capelli, la diarrea, è una condizione autosomica recessiva, da gene non identificato, descritta nel 1965 (1) caratterizzata da *basso peso e bassa statura pre e post-natali, *microcefalia (sono descritti casi con

craniostenosi) modesto ritardo psicomotorio (in realtà nella metà dei casi, l'intelligenza è normale), problemi comportamentali, *eczema, *facies inusuale e distintiva, frequente *diarrea. Inoltre, sono state descritte, sia pure in casi isolati facilità alla rottura cromosomica, neutropenia, anemia aplastica, propensione alle malignità, difetto di IgG e IgA con alte IgM, condizioni che la avvicinano alla s. di Fanconi e alla Atassia-telangectasia.

Il quadro descritto ha numerosi punti in comune con altre due sindromi, somiglianti sul piano fenotipico, che hanno pure in comune, e più tipicamente, la fragilità cromosomica, l'immunodeficienza, le emopatie, la propensione alla malignità.

La sindrome di Nijmegen, (anch'essa autosomica recessiva, caratterizzata da *bassa statura pre e post-natale, *microcefalia (sono descritte varianti con franca craniostenosi), *intelligenza da normale a ridotta, *iperattività, *micrognazia, *fronte sfuggente, ma anche da *infezioni respiratorie ricorrenti e severe, *idronefrosi, stenosi e atresia anali, da frequente *ipogammaglobulinemia, da *propensione alle malignità; e in più da una tipica *instabilità cromosomica con riarrangiamenti multipli, specie a carico dei cromosomi 7 e 14. I casi con quest'ultima caratteristica sono stati considerati, malgrado l'assenza delle alterazioni neuro-cutanee tipiche, come varianti della sindrome di Atassia-Telangectasia (AT, varianti 1 e 2), ma ne sono certamente distinti dal punto di vista genico.

La sindrome di Bloom (150 casi, 30% circa ebrei) è egualmente caratterizzata da *instabilità cromosomica, e clinicamente da *bassa statura armonica pre e post-natale, *telangectasie, *cute ipo-o iper-pigmentata, *immunodeficienza, *disgammaglobulinemia, *propensione alle malignità. E' l'unica delle 3 sindromi in questione ben definita geneticamente. Il gene BLM è mappato nella regione 15q26, e codifica per una proteina BLM, della famiglia delle elicasi, implicate nel riarrangiamento cromosomico.

IL CONTRIBUTO

La sindrome di Dubowitz non è rarissima: è stata descritta nel '65 in 4 pazienti (1); nel '90 Ilyina e Lurie ne hanno riportato 21 nuove osservazioni personali (2); nel 1996, Tsukahara e Opitz ne han raccolto 141 casi della letteratura, comprendenti 36 casi nuovi (3). Tra tutti questi, non ne ve n'è nessuno con malformazioni del rene e del tratto urinario, come nel nostro caso. Questa particolarità, che avvicina la s. di Dubowitz alla s. di Nijmegen (4), assieme alla larga gamma di espressività clinica e alle osservazioni sia pure sporadiche di s. di Dubowitz con emopatia (5,6), immunodeficienza (7), propensione alla malignità (7) e di fragilità cromosomica (8), aggiunge rilevanza alle somiglianze già segnalate tra queste due malattie genetiche con microcefalia, oltre che alla s di Bloom.

A loro volta, la s. di Bloom e la s. di Nijmegen hanno in comune tra di loro, con la s. di Fanconi e con la s. di Atassia-Telangectasia, oltre a molte somiglianze fenotipiche, tra cui la facies, possibili emopatie, vari tipi di immunodeficienza, e la propensione alle malignità

Si tratta certamente di errori genetici diversi, di cui solo uno, quello della s. di Bloom, è stato individuato con certezza, che però hanno in comune tra di loro (e anche con la s. di Fanconi e con la atassia-telangectasia) una fragilità cromosomica più o meno importante, e più o meno caratteristica, con possibilità di riarrangiamenti diversi. Questa somiglianza, pur legata quasi certamente, anzi certamente, a difetti molecolari differenti, può spiegare la larghissima gamma di espressività di tutte e tre le sindromi, alcune somiglianze fenotipiche tra di loro, e specialmente il rischio di immunodeficit, di emopatia e di malignità.

Bibliografia

- 1) Dubowitz V: Familial birtweight dwarfism with an unusual facies and skin eruption. *J Med Genet*, 2, 12, 1965
- 2) Ilyina HG, Lurie IW: Dubowitz syndrome: possible evidence for a clinical subtype . *Am J Med Genet*, 35, 561, 1990
- 3) Tsukahara M, Opitz JM: Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 praeviously unreported patients *Am J Med Genet*, 63, 277, 1996
- 4) Wallenstein R, Kacmar J, Anderson CE et al: Dubowitz syndrome in a boy without developmental delay: further evidence of phenotypic variability. *Am J Med Genet*, 68, 216, 1997
- 5) Hansen KE, Kirkpatrick SJ, Laxova R: Dubowitz syndrome: long term follow-up of an original patient. *Am.J Hum. Genet*, 56, 161, 1995
- 6) Opitz JM, Holt MC: microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet, Develop Biol*, 10, 175, 1990
- 7) Berthold F, Fuhrmann W, Lampert F: Fatal aplastic anaemia in a child with features of Dubowitz syndrome. *Europ J Pediatr*, 146, 605, 1987
- 8) Walters RS, Desposito F: Aplastic anemia in Dubowitz syndrome *J Pediatr*, 106, 622, 1985
- 9)Thuret I, Michel G, Philip N et al: Chromosomal instability in two siblings with Dubowitz Syndrome. *Brit J. Haematol* 78, 124, 1991
- 10) Sauer O, Spelger G: Dubowitz-Syndrom mit immundefizienz and malignem Neoplasma bei zwei Geschwistern. *Mschr Kinderheilk* 125, 885, 1977
- 11)Hamosh A, Saleh A: Nijmegen breakage syndrome .OMIM Home, <http://www3. ncb.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmin?251260>
- 12)German J : Bloom's syndrome I, Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients *Am J Hum Genet*, 21, 196, 1969
- German J, Bloom D, Passarge E: Bloom syndrome. XI. Progress report for 1983. *Clin Genet*, 25, 166, 1984
- 13) Straughen J, Ciocci S, Ye Y-Z et al: Physical mapping of the Bloom syndrome region by the identification of YAC and P1 clones from human chromosome 15 band q26.1. *Genomics* 35, 118, 1996
- 14) Ellis NA, German I: Molecular genetics of Bloom syndrome. *Hum Molec Genet* 5, 1457, 1996
- 15) Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al: The Bloom syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*, 83, 655, 1995
- 16) Schroeder TM, German JB: Bloom syndromee and Fanconi Anemia: demonstration of two distinctive patterns of chromosome disruption and reaarangement *Humangenetik*, 25, 299,k 1974