

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Marzo 2009

numero 3

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Alopecia bitemporale e strie di iperpigmentazione in lattante con ritardo psicomotorio

Giovanni Ciana^{1,3}, Maria Cristina Fertz¹, Cecilia Sanesi¹, Sergio Demarini¹, Vincenzo Petix², Vanna Pecile²

¹SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ²SC Genetica Medica IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

³attualmente SC Centro Coordinamento Regionale Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

Indirizzo per corrispondenza: ciana.giovanni@aoud.sanita.fvg.it

BITEMPORAL ALOPECIA AND STREAKS OF HYPERPIGMENTATION IN A INFANT WITH MENTAL RETARDATION

Key words: Pallister-Killian syndrome, 12p tetrasomy, Iroquois Indians hair, Hyper pigmentation lines

Abstract

The careful classification of a psychomotor delay in an infant is often a difficult task for paediatricians. Many hospital admissions for clinical, instrumental and laboratory investigations, are often needed, even though an exact diagnosis is not always reached. In some cases, however, the presence of a few very distinctive clinical features may allow for a prompt diagnosis and induce the paediatrician to choose the best diagnostic tools to confirm the clinical picture. We report one case of Pallister-Killian syndrome with mental retardation, streaks of hyper-pigmentation, and facial anomalies, including prominent forehead with sparse anterior scalp hair.

SUMMARY

CASO CLINICO

Il piccolo nasce a 37 settimane di età gestazionale da TC di emergenza per movimenti fetali ridotti. In gravidanza, segnalato polidramnios non spiegato dalla 35° settimana. Alla nascita, ricoverato in Neonatologia per presenza di distress respiratorio, poi rapidamente risoltosi, Apgar 9 e 10, parametri antropometrici nella norma.

Durante il ricovero vengono riscontrati i seguenti problemi: un ipoparatiroidismo transitorio risolto lentamente con dosaggi gradualmente aumentati di calcio gluconato e Vitamina D, un ipertono assiale con arti superiori in flessione, tendenza a mantenere le mani chiuse e difficoltà nell'evocazione dei riflessi neonatali. Evidenti ancora un soffio sistolico cardiaco con riscontro all'ecocardiografia di insufficienza della valvola mitrale e una ipovalidità della suzione con necessità di integrazione con gavage fino alla 17° giornata di vita.

Vista la compresenza di ipoparatiroidismo, atteggiamento posturale non convincente e cardiopatia congenita si è ipotizzata la sindrome delezione 22q11.2. L'analisi FISH (*fluorescence in situ hybridization*) eseguita su sangue periferico non ha messo in evidenza tale delezione; inoltre l'analisi del cariotipo eseguita sullo stesso tessuto è risultata normale. Rispetto alla ipocalcemia, viene esclusa una sindrome Di George (presenza del timo all'Rx torace). L'aspetto neurologico (atteggiamento posturale, suzione ipovalida, ridotti movimenti fetali) è stato indagato tramite RMN encefalo risultata nella norma per età. Dimesso, durante il follow up si rende progressivamente evidente una ipotonia con ritardo psicomotorio. All'esame obiettivo sono presenti dimorfismi rappresentati da ipertelorismo con strabismo alternante, fronte prominente, radice del naso piatta con narici anteverse, filtro lungo con labbro superiore fine e labbro inferiore pieno, palato ogivale. Della facies colpisce soprattutto una particolare rarefazione dei capelli sulle tempie (Figura 1 e Figura 2) mentre al tronco sono evidenti delle strie di iperpigmentazione (Figura 3).

Figura 1 e Figura 2. Sindrome di Pallister-Killian: rarefazione dei capelli sulle tempie



Figura 3. Sindrome di Pallister-Killian: strie di iperpigmentazione sul tronco



Questa particolare alopecia bitemporale in primis, associata al ritardo motorio ed alle anomalie della pigmentazione cutanea ci hanno fatto sospettare la sindrome di Pallister-Killian.

E' stata quindi effettuata una biopsia cutanea per coltura fibroblasti sui quali è stata poi eseguita un'analisi del cariotipo che ha messo in evidenza la presenza di un cromosoma soprannumerario in seguito identificato come un isocromosoma del braccio corto del cromosoma 12 [47,XY,i(12p)] nel 100% delle metafasi analizzate confermando così tale sindrome.

Mediante studio con micro satelliti per valutare l'origine parentale del cromosoma sovra numerario, si è dimostrato che questo era di origine materna .

Ulteriori approfondimenti evidenziavano poi l'assenza di fenomeni critici all'EEG, mentre un bilancio intellettuale veniva rinviato dopo l'acquisizione degli occhiali per la correzione dello strabismo per una più corretta esecuzione del test

DISCUSSIONE

La sindrome di Pallister-Killian, o tetrasomia 12p a mosaico (presenza di quattro copie del braccio corto del cromosoma 12), descritta per la prima volta nel 1977¹, associa dismorfismi facciali caratteristici, anomalie della pigmentazione, malformazioni viscerali, ritardo mentale grave ed epilessia. A questi segni si associa la presenza di un isocromosoma sovra numerario del braccio corto del cromosoma 12, confinato nei fibroblasti cutanei. L'isocromosoma è il risultato di un'aberrazione cromosomica strutturale intracromosomica causata da un errore di divisione.

Il cromosoma si rompe trasversalmente, anziché longitudinalmente, a livello del centromero e, braccio lungo e braccio corto si separano. Ognuno di essi costituirà un nuovo cromosoma (l'isocromosoma appunto), in seguito uno dei due bracci viene perso, in questo caso quello lungo.

Nella sindrome di Pallister-Killian l'anomalia cromosomica è relegata in alcuni tessuti, quali la cute, mentre i linfociti presentano un cariotipo normale. Per tale motivo il sospetto diagnostico trova conferma nell'analisi cromosomica effettuata su fibroblasti ottenuti da biopsia cutanea. In epoca prenatale questa anomalia cromosomica può essere evidenziata su amniociti ma non su linfociti fetali.

Clinicamente, il reperto più tipico alla nascita e nella prima infanzia è l'alopecia bitemporale che associata all'abbondanza di capelli presenti al vertice ricorda, come cita l'OMIM, la capigliatura degli Indiani Irochesi.

A livello prenatale i reperti ecografici più frequenti sono l'ernia diaframmatica, accorciamento rizomelico degli arti ed il polidramnios, anche se sono stati riportati difetti cardiaci, polmonari, urogenitali, contratture articolari, idrope e ventricolomegalia cerebrale. Recentemente è stato sottolineato, come ulteriore reperto associato, un'aumentata traslucenza nucale² che peraltro è di per sé un marker di molte anomalie cromosomiche di numero e struttura.

Nel nostro caso la traslucenza nucale rientrava nei parametri normali ed il test combinato del primo trimestre era risultato negativo. Per tali motivi e per l'età materna non avanzata non era stata proposta la diagnosi prenatale che avrebbe permesso di fare diagnosi poiché l'isocromosoma del braccio corto del cromosoma 12 si evidenzia negli amniociti.

Per quanto riguarda gli altri possibili segni, alle 35 settimane

di età gestazionale l'ECOGrafia evidenziava un polidramnios tardivo senza presenza però di note dismorfiche³.

Tra gli altri reperti clinici evidenti nel nostro caso, erano presenti al follow up delle strie cutanee di iperpigmentazione. Spot o strie di iper- o ipopigmentazione sono presenti nel 43% dei casi, possono rappresentare un marker clinico diagnostico importante nei casi di fenotipo lieve⁴ e si rendono evidenti nel primo anno di vita. Prima della descrizione completa di sindrome, alcuni di questi casi venivano definiti come "ipomelanososi di Ito con anomalie addizionali".

Il piccolo, fino all'età attuale di 14 mesi, non ha presentato convulsioni; tali sintomi si riscontrano in circa il 40% dei casi, possono comunque comparire anche tardivamente e in assenza di quadri malformativi cerebrali.

Il ritardo mentale in questa sindrome è di norma severo anche se vengono riportate singole segnalazioni di casi con ritardo mentale lieve o assente, nei quali la presenza dell'isocromosoma è stata evidenziata in circa il 30% delle metafasi dei fibroblasti cutanei⁴. Va peraltro sottolineato che non c'è una netta correlazione tra percentuale di cellule con tetrasomia 12 nei fibroblasti cutanei e severità del quadro clinico. Nel nostro paziente, anche se non precisamente quantificato, il ritardo mentale sembra severo.

Nonostante la tetrasomia 12p sia la più frequente tra le tetrasomie autosomiche, l'incidenza della sindrome è bassa (inferiore a 1/10.000 nati) e la frequenza aumenta con l'avanzare dell'età materna. L'origine della tetrasomia 12p è de novo e la consulenza genetica, in caso di successiva gravidanza, può essere molto rassicurante. Come messaggio pratico importante, il nostro caso insegna che una anomalia cromosomica può essere presente in cellule diverse dai linfociti periferici e che il compito del clinico esperto è di interfacciarsi e di guidare il laboratorio di citogenetica nella scelta del tessuto giusto da indagare.

Bibliografia

1. Pallister PD, Mesiner LF, Elejade BR et al. The Pallister mosaic syndrome. *Birth defects* 1977; XIII (3B):103-10
2. Escribano Abad D, Arbuès Gabarre J, Izquierdo AM. Pallister-Killian Syndrome presenting with a complex congenital heart defect and increased nuchal translucency. *Ultrasound Med*. 2006;25:1475-1480.
3. Paladini D, Borghese A, Arienzo M, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Prospective ultrasound diagnosis of Pallister-Killian syndrome in the second trimester of pregnancy: the importance of the fetal facial profile. *Prenat Diagn* 2000;20:996-998.
4. Genevieve D, Cormier-Daire V, Sanlaville D, et al. Mild phenotype in a 15-year-old boy with Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genetics* 2003; 116A:90-93