

Nota del traduttore: queste informazioni per i medici sono state tradotte dall'inglese. Nonostante abbia cercato di tradurle nel modo più preciso possibile, consigliamo alle famiglie di fornire ai medici anche il testo originale in lingua inglese.

IDEAS Isodicentric 15 Exchange, Advocacy and Support

Morte Improvvisa nella Sindrome da Duplicazione del Cromosoma 15q

Informativa per i medici: i medici sono pregati di prendere in considerazione il fatto che nei bambini e nei ragazzi di oltre 7 anni, portatori di sindrome da duplicazione del cromosoma 15q, è stato rilevato un aumento del rischio di morte improvvisa, inattesa e attualmente inspiegabile. Tale aumento è di circa l'1% per anno. Pubblichiamo queste note affinché i medici pongano attenzione nel rilevare prontamente i segni e i sintomi potenzialmente significativi, e possano così seguire i loro pazienti nel miglior modo possibile sotto il profilo clinico.

Descrizione della casistica: nei 33 mesi intercorsi tra l'Aprile 2006 ed il Gennaio 2008, ci sono stati segnalati sei casi di morte improvvisa ed inattesa, verificatosi in ragazzi in apparente buona salute portatori di sindrome da duplicazione del cromosoma 15q. I ragazzi erano descritti dai genitori, dai terapisti, e dai medici come vivaci, pieni di energia ed affetti da deficit cognitivo, autismo e ADHD (disturbo da deficit cognitivo dell'attenzione ed iperattività), come è abituale in questa sindrome. Cinque di essi erano affetti da epilessia. Uno di loro di recente era esente da crisi, tre avevano una forma di epilessia bene controllata al momento del decesso ed uno non aveva avuto crisi da oltre un mese.

In questo stesso periodo, altri cinque bambini con duplicazione del cromosoma 15q11.2-13.3, il cui stato di salute era particolarmente fragile a causa di complicazioni neurologiche, sono deceduti. Tre di loro sono deceduti in maniera improvvisa ed inaspettata.

Questi casi di morte improvvisa ed inaspettata coinvolgono giovani di entrambi i sessi tra i 7 e i 26 anni. Tutti e sei i ragazzi in buona salute e due dei ragazzi con uno stato di salute delicato morirono di notte, nel loro letto, verosimilmente durante il sonno. I genitori riferirono di non aver sentito nulla di allarmante durante la notte, eventi epilettici compresi.

Le autopsie che sono state effettuate sono risultate nella norma a livello di patologia grave, compreso l'esame a livello cardiaco e polmonare, e nessuna patologia microscopica è stata identificata come causa di morte.

Possibili cause da prendere in considerazione:

La morte improvvisa inspiegabile è dovuta ad arresto cardiaco o respiratorio.

Per quanto riguarda il possibile arresto respiratorio, è stata ipotizzata la possibilità di apnea durante il sonno. Un gruppo di medici del "Children's Hospital" di Boston ha registrato anomalie nello studio del sonno di due pazienti con sindrome da duplicazione del cromosoma 15q. Entrambi i pazienti avevano crisi epilettiche generalizzate; uno aveva apnee centrali associate con ipossia significativa che si presentava con crisi elettrografiche cliniche e subcliniche, l'altro aveva apnee centrali indipendenti anche con desaturazione di ossigeno, ma senza cambiamenti temporaneamente correlati a EEG.

La seconda ipotesi è la possibilità di un evento cardiaco. Non ci sono problemi cardiaci congeniti documentati nella sindrome da duplicazione del cromosoma 15q. Comunque ritmo cardiaco anomalo, infarto miocardico, o cardiomiopatia non possono essere escluse. Una delle morti improvvisate nel gruppo con stato di salute fragile potrebbe essere stato dovuto ad arresto cardiaco improvviso, potenzialmente mediata dal nervo vagale.

I medici dovrebbero essere consapevoli che la disfunzione mitocondriale può essere responsabile dell'arresto cardiaco o respiratorio. Nel 2003, Pauline Filipek, MD, pubblicò un caso di disfunzione mitocondriale in pazienti autistici con duplicazione del cromosoma 15q (Annali di Neurologia, 53(6), 801-804).

Trattamento:

Non abbiamo prove sufficienti per collegare definitivamente alcun trattamento farmacologico a queste morti. Comunque, 4 dei 5 pazienti per i quali è disponibile la storia medica stavano assumendo farmaci che sono agonisti del recettore GABA-A, alle benzodiazepine, all'acido fenilettilbarbiturico o a derivati dell'alcol. Tali

farmaci sono conosciuti come sedativi e possono essere di qualche rischio in pazienti con problemi respiratori innalzando la possibilità di morte per causa respiratoria.

Tale consiglio non dovrebbe essere considerato una raccomandazione perché qualcuno cambi il trattamento senza consultare il proprio medico. E' indirizzato ai medici che trattano ragazzi con sindrome da duplicazione del cromosoma 15q. I pazienti con questa sindrome hanno spesso difficoltà a trattare le crisi epilettiche e i gravi disturbi del sonno perché tali disturbi richiedono l'uso di farmaci che causano effetti collaterali e/o espongono i pazienti ad eventi avversi.

Comunque, questo vuol essere un invito a stare attenti al fatto che i pazienti con sindrome da duplicazione del cromosoma 15q corrono un maggior rischio di morte improvvisa dovuta a complicazioni degli agonisti del recettore GABA-A, incluse: le benzodiazepine, (per esempio clobazam, ambien, tranxene, librium, Valium o diazepam, Ativan o lorazepam, klonopin o clonazepam) l'acido fenilettilbarbiturico e farmaci correlati, e altri farmaci derivati dall'etanolo. Particolare attenzione dovrebbe essere posta se si considera l'uso di droghe in questo caso per il sonno o la sedazione. Questo non è un rischio dimostrato, ed il rischio di cambiare il trattamento può essere maggiore che nel continuarlo, così ciascun medico dovrà valutare attentamente rischi e benefici, come sempre del resto. Si ricorda ai medici e alle famiglie che i cambiamenti in questi trattamenti farmacologici dovrebbero essere fatti dietro consiglio del medico e tenendo in considerazione il fatto che tali trattamenti dovrebbero decrescere gradualmente se si devono sospendere per evitare sindromi da astinenza che possono condurre a serie complicazioni.

Valutazione: il consiglio dei consulenti professionali di "IDEAS" non ha, al momento attuale, ulteriori proposte da avanzare, ma i medici curanti dovrebbero valutare con cura l'anamnesi di ogni bambino (specie sotto il profilo respiratorio, cardiaco o metabolico, e soprattutto in relazione alla reazione individuale a tali disturbi), l'esame obiettivo ed i dati di laboratorio significativi.

Le seguenti ulteriori indagini possono essere prese in considerazione (fra le altre):

Ecocardiogramma, onde escludere la presenza di cardiomiopatia, l'ipertrofia ventricolare destra o sinistra, infarto, anomalie della contrazione cardiaca o altre cardiopatie.

Elettrocardiografia in "signal averaging" (SA-ECG), più sensibile dell' ECG di routine, non invasiva, in grado di rilevare i potenziali tendivi ventricolari(che hanno valore predittivo nei confronti delle aritmie ventricolari maligne) e quindi utile come "screening" per valutare l'aumentato rischio di morte improvvisa.

Monitoraggio cardiaco di 24 ore(ECG dinamico secondo Holter): può essere di aiuto nel rilevare la presenza di alterazioni del ritmo cardiaco, ma va sottolineato che finora tali alterazioni non sono mai state rilevate in questi pazienti.

Un EEG con videoregistrazione durante la notte con monitoraggio della respirazione,del polso e EKG(fatto come parte di uno studio del sonno o polisonnografia) può venir considerato, da solo o in combinazione con un EEG con registrazione durante la notte.

Risorse della ricerca: La ricerca per indagare le cause della morte improvvisa nella sindrome da duplicazione del cromosoma 15q è iniziata. Molte famiglie hanno donato tessuto di cervello nel momento della morte del loro bambino. L' "Autism Tissue Program"(ATP, Programma Tessuto Autismo) sta coordinando gli esami neuropatologici. Le famiglie sono invitate a prendere in considerazione la possibilità di richiedere un'autopsia e fare una donazione di tessuto al momento della morte del loro figlio, sia se questa si sia verificata improvvisamente e inaspettatamente, oppure sia avvenuta per cause naturali. I risultati delle autopsie e quelli istologici sono strumenti indispensabili per le ricerche in corso. Una programmazione anticipata per la donazione di tessuto e l'autopsia sono vivamente consigliati. L' "Autism Tissue Program" è il punto di riferimento per tutte quelle famiglie che vorrebbero fare la donazione di tessuto. Le famiglie possono registrarsi presso l' ATP sul loro sito: <http://www.brainbank.org/>

IDEAS raccoglie informazioni da famiglie che scoprono anomalie cardiache o metaboliche, o respiratorie (specialmente durante la notte), documentate da un esame medico aggiuntivo. Le famiglie sono pregate di contattare Nicole Cleary, IDEAS direttivo, con i loro risultati (normali o anomali). I medici possono collaborare alla nostra ricerca fornendo informazioni sui pazienti, (mantenendo l'anonimato), a Nicole. Tutte queste informazioni saranno inoltrate al consiglio professionale di IDEAS.

Nicole Cleary, M.S.S.

IDEAS Board Chair

503-253-2872

nicleary503@comcast.net <<mailto:nicleary503@comcast.net>>

Pensieri finali: Vi preghiamo di usare la pagina internet di IDEAS <http://www.idic15.org/> per avere ulteriori informazioni sulla sindrome e soprattutto altre informazioni via via disponibili sulla morte improvvisa e inaspettata in questa sindrome. IDEAS dà supporto alle famiglie che crescono bambini con duplicazione del cromosoma 15q11-13. Se Lei segue una famiglia che è coinvolta nella morte improvvisa o in qualsiasi altro aspetto della crescita di un bambino affetto da tale sindrome, potrebbe indirizzarla a IDEAS per trovare ulteriore supporto.

Informazioni messi a disposizione dai membri del consiglio professionale di IDEAS:

Edwin H. Cook, M.D., University of Illinois at Chicago.

Carolyn Schanen, MD, PhD, Nemours Biomedical Research.

Agatino Battaglia, MD, DPed, DNeurol, Stella Maris Clinical Research Institute.

In collaborazione dei membri di IDEAS

Vicki Miller, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Brown University Program in Medicine

Nicole Cleary, M.S.S., IDEAS Board Chair

Informativa per i medici. Febbraio 2009