



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Duplicazione invertita e delezione di 8p



rarechromo.org

Duplicazione invertita e delezione di 8p

La duplicazione invertita con delezione di 8p, conosciuta come **inv dup del 8p**, è una rara condizione genetica che si stima si verifichi una volta ogni 10.000-30.000 nascite. Nelle persone con inv dup del 8p, sono presenti sia una copia extra (**duplicazione**) di parte del materiale genetico che compone uno dei cromosomi del corpo - cromosoma 8 - che una copia mancante (**delezione**) di un'altra parte del cromosoma 8.

Come per altri disordini cromosomici, avere un pezzo in più o in meno di materiale genetico può causare difetti congeniti, influenzare lo sviluppo psicomotorio e le capacità intellettive di un bambino ed essere associato a una serie di altre caratteristiche individuali, in misura variabile. La maggior parte dei casi di inv dup del 8p non sono stati associati ad alcuna condizione pericolosa per la vita (García- Santiago 2015; Akkurt 2017).

I cromosomi

Il nostro corpo è composto da miliardi di cellule. La maggior parte di queste cellule contiene un insieme di circa 20.000 **geni** diversi che portano le istruzioni che dicono al nostro organismo come svilupparsi, crescere e funzionare.

I geni sono trasportati su strutture chiamate **cromosomi**, che sono costituiti da una sostanza chimica complessa chiamata **DNA**. I cromosomi (e quindi i geni) di solito sono in coppia ed ogni membro di ogni coppia di cromosomi viene ereditato da uno dei due genitori. Una cellula normale ha 46 cromosomi. Dei 46 cromosomi, due sono una coppia di cromosomi sessuali: due X per



Copie di cromosomi 1-22,

X e Y (maschio)

Cromosomi 8 cerchiati in rosso

le femmine e una X e una Y per i maschi.

I restanti 44 cromosomi sono raggruppati in 22 coppie e sono numerati da 1 a 22, approssimativamente dal più grande al più piccolo.

Il cromosoma 8

I cromosomi non possono essere visti ad occhio nudo, ma se vengono colorati ed ingranditi al microscopio, è possibile vedere che ognuno di essi ha uno schema distintivo di bande **chiare** e **scure**. nell'immagine qui sotto lo schema di bande per il cromosoma 8.



Ogni cromosoma ha un braccio corto (**p**) (da *petit*, piccolo in francese) e un braccio lungo (**q**). Le bande sono numerate verso l'esterno a partire dal punto in cui il braccio corto e quello lungo si incontrano (il **centromero**, segnato in giallo). Un numero piccolo come p12 è vicino al centromero. Il materiale più vicino al centromero è chiamato **prossimale**. Un numero più grande come p23, più lontano dal centromero e più vicino alla punta del cromosoma, è definito **distale**. Il termine **cen** è usato per indicare una posizione molto vicina al centromero, mentre **ter** (per terminale) indica una posizione molto vicina alla fine del braccio p o q.

Cambiamenti cromosomici

I cambiamenti nella struttura dei cromosomi come l'inv dup del 8p si verificano più spesso durante le **divisioni cellulari** che portano alla creazione di cellule uovo o spermatozoi. Durante questo processo, ogni braccio di ciascuno dei 46 cromosomi si divide prima in senso longitudinale in due filamenti che sono tenuti insieme al centromero. I cromosomi si dispongono poi in 23 coppie, con i due elementi della coppia uno accanto all'altro, tranne i cromosomi sessuali X e Y che si attaccano l'uno all'altro ad un'estremità. Segmenti di DNA vengono poi scambiati in un processo noto come **crossing-over** (**ricombinazione**) e i filamenti cromosomici sono tenuti insieme nei punti di incrocio (noti come **chiasmata**). Le coppie di cromosomi si "riconoscono" a vicenda perché sono simili. Tuttavia, quando il DNA del cromosoma è ripetuto ad intervalli ravvicinati, la ripetizione può accoppiarsi al suo "partner" sullo stesso cromosoma, invece di accoppiarsi alla ripetizione sull'altro cromosoma; possono quindi verificarsi "errori" che portano a perdita, duplicazione e/o riorganizzazione di parti di un cromosoma.

Riarrangiamenti cromosomici come questo che coinvolge il cromosoma 8p sono relativamente comuni a causa della presenza di due gruppi di geni dei recettori olfattivi (coinvolti nella percezione dell'odore). La maggior parte del DNA che compone il cromosoma 8p è presente come sequenza unica, ma la presenza di questi gruppi di geni delinea due sezioni in cui la sequenza di DNA è ripetuta a intervalli ravvicinati. Queste sezioni ripetute si trovano in una parte di 8p23.1 prossimale chiamata **REPP** e una parte più distale chiamata **REPD** (vedi diagramma a pagina 4) e possono agire come punti deboli nel cromosoma, ossia è più probabile che lì si crei una rottura. La presenza di REPP e REPD significa anche che il macchinario di replicazione ha maggiori probabilità di "inciampare" durante la produzione dello spermatozoo o della cellula uovo con il risultato di complicati

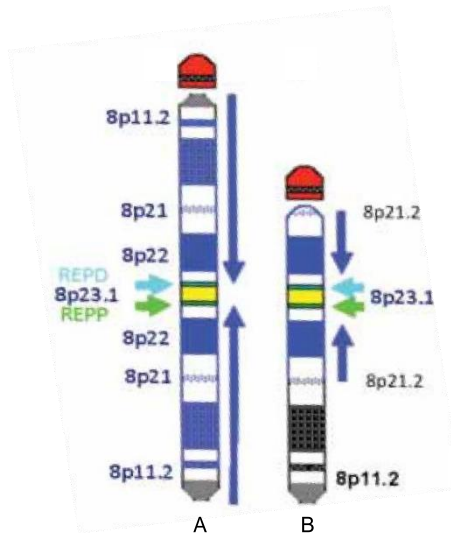
Fonti

Le informazioni contenute in questo opuscolo sono tratte dalla letteratura medica pubblicata e dalle informazioni dei membri di *Unique*. Il primo nome dell'autore e la data di pubblicazione degli articoli della letteratura medica sono indicati per permetterti di cercare gli abstract o gli articoli originali su internet in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Se lo desideri, puoi ottenere la maggior parte degli articoli da *Unique*. Trentatré membri di *Unique* hanno completato un sondaggio dettagliato nel 2017/18. Oltre a questo, le informazioni sono state tratte anche dai record del database di altri membri, dove possibile.

riarrangiamenti cromosomici come inv dup del 8p.

Gli individui con inv dup del 8p hanno un cromosoma 8 normale, ma l'altro cromosoma 8 ha subito un riarrangiamento complesso. In questo riarrangiamento, una piccola parte della punta di 8p viene eliminata, quasi sempre da REPD fino alla fine del cromosoma 8p (pter) (sezione rossa nel diagramma sottostante), e una parte relativamente grande viene duplicata (sezione blu nel diagramma sottostante); quest'ultima di solito si estende da REPP verso il centromero fino a 8p11, anche se la dimensione può variare (vedere [Può variare la dimensione della regione duplicata?](#)).

La parte duplicata presenta una direzione opposta a quella normale ed è quindi definita invertita (*inv* in breve). E' possibile vedere come le bande nella sezione blu del riarrangiamento del(8) inv dup posta al di sopra della banda gialla siano l'immagine speculare di quelle sotto la banda gialla. I segmenti duplicati sono separati da un'ampia porzione della banda 8p23.1 che non rimane né duplicata né deleta (evidenziata in giallo nella figura).



La dimensione della regione duplicata può variare?

Sì. La dimensione della regione duplicata (blu) non è la stessa in tutte le persone con inv dup del 8p. In alcune può essere più grande e in altre più piccola, a seconda del punto in cui il cromosoma si rompe per formare il riarrangiamento inv dup del 8p.

Il diagramma A (sopra) illustra una delle versioni più comuni di duplicazione grande, con punto di rottura (*breakpoint*) nella banda 8p11.2.

In alcune persone, tuttavia, il breakpoint è più in basso verso il centromero, per esempio nella banda 8p11.21, e la duplicazione è un po' più grande. Il

breakpoint può anche essere più in alto, per esempio nella banda p12 o p21 (diagramma B), e la duplicazione è corrispondentemente più piccola, in misura variabile (in questo diagramma il breakpoint è nella banda 8p21.2). Nota: in tutta la guida il breakpoint sarà indicato tra parentesi, ad esempio inv dup del 8p (p11) si riferisce a una duplicazione in cui il breakpoint è in 8p11.

Nel 2018, in Unique erano presenti 58 membri con diagnosi confermata di inv dup del 8p con breakpoint in 8p11, 10 membri con breakpoint in 8p12, 12 membri con breakpoint in 8p21 e un membro con breakpoint in 8p22. La delezione tipica della inv dup del 8p lascia la maggior parte della banda 8p23 come una singola copia che unisce le regioni duplicate, il che significa che i geni critici in questa regione sono presenti nel numero di copie normale.

Per alcune persone con inv dup del 8p, viene riportato solo il materiale extra duplicato e non la piccola delezione. Questo può essere dovuto a una diagnosi incompleta, forse tramite il solo cariotipo, in cui i cromosomi vengono esaminati al microscopio. La duplicazione è abbastanza grande da essere facilmente rilevata, ma la tecnica utilizzata non era abbastanza sensibile da rilevare la piccola delezione. Tuttavia, si ritiene che la grande maggioranza delle persone con duplicazioni invertite di 8p abbia anche la piccola delezione (Guo 1995). Il sondaggio 2017/18 dei membri di Unique ha incluso solo quelli con una diagnosi confermata di inv dup del 8p.

Le dimensioni e l'ubicazione della duplicazione sono significative?

Gli effetti precisi dell'acquisizione di materiale da un cromosoma variano a seconda di una serie di fattori, che stiamo appena iniziando a capire. Questi includono: quanto è grande la duplicazione, quanti geni la duplicazione contiene e cosa fanno quei geni. Lo stesso principio si applica alle delezioni. Gli effetti possono non essere limitati ai geni all'interno di un pezzo di cromosoma duplicato o delecto, perché questi geni possono interagire con altri geni sullo stesso o su altri cromosomi. Per esempio, i cosiddetti "geni modificatori" situati in tutto il genoma possono influenzare l'espressione di uno o più geni che possono avere un ruolo nello sviluppo di una particolare caratteristica. Anche gli effetti cumulativi della variazione nella sequenza del DNA nell'intero genoma di una persona e l'influenza dei fattori ambientali (sia interni che esterni) avranno un impatto.

Per queste ragioni, anche gli individui con duplicazioni e delezioni uguali o molto simili possono mostrare variazioni nella gamma e nella gravità delle caratteristiche, compresi quelli con inv dup del 8p. Le duplicazioni e le delezioni che risultano nel guadagno o nella perdita di un gruppo di geni che si trovano adiacenti l'uno all'altro possono portare a caratteristiche multiple non correlate, contribuendo all'ampia gamma di caratteristiche osservate per un particolare disturbo cromosomico raro. Allo stesso modo, una particolare duplicazione/delezione può interrompere uno o più geni in un

modo che una duplicazione/delezione simile ma leggermente diversa non fa, portando allo sviluppo di una o più caratteristiche specifiche. Ci sono alcune prove di un legame tra la dimensione della regione duplicata nelle persone con inv dup del 8p e la gamma e la gravità di alcune caratteristiche, con l'ipotesi che quelli con duplicazioni più grandi sono probabilmente più gravemente colpiti, ma le esperienze delle famiglie *Unique* suggeriscono che c'è una notevole variabilità indipendentemente dalla dimensione della duplicazione (Hand 2010; García-Santiago 2015; Unique).

Mosaicismo

In alcune persone, le cellule contenenti il materiale cromosomico inv dup del 8p coesistono con cellule con un numero ed una disposizione cromosomica normale o con una diversa variante del cromosoma 8, per esempio una delezione terminale del solo 8p. Questa situazione, nota come **mosaicismo**, si verifica tipicamente dopo la fecondazione. Nel 2018, Unique ha avuto un membro con confermato mosaicismo per inv dup del 8p. Il mosaicismo è raro, ma nei casi riportati nella letteratura medica, la clinica della condizione era in alcuni casi molto più lieve. La proporzione di cellule inv dup del 8p nei diversi tipi di tessuto che compongono il corpo può variare, e questo influenzerà il fenotipo. Il grado di mosaicismo non è facile da determinare perché i tessuti che possono essere particolarmente importanti per lo sviluppo, come il cervello, non possono essere facilmente indagati, a differenza delle cellule del sangue o delle cellule della saliva che sono solitamente utilizzate per i test (Vermeesch 2003; Hand 2010).

Perché è successo? Può accadere di nuovo?

Per rispondere a questa domanda, è necessario analizzare i cromosomi dei genitori e del bambino affetto. Quello che è certo è che, come padre o madre, non avete fatto nulla per causare l'inv dup del 8p e nulla avreste potuto fare per evitarlo. I riarrangiamenti cromosomici colpiscono i bambini di tutte le parti del mondo e di tutti i tipi di ambiente. Accadono anche naturalmente nelle piante e negli animali. Non è colpa di nessuno. Inv dup del 8p può verificarsi quando non ci sono riarrangiamenti nei cromosomi dei genitori e i test hanno dimostrato che i cromosomi dei genitori sono normali. Questo viene definito "*de novo*" (dn) dai genetisti, il che significa che la duplicazione e la delezione si sono verificate come un nuovo evento nel bambino. Sebbene la causa dell'inv dup del 8p non sia nota, quasi certamente si sarà verificata come un incidente mentre gli spermatozoi o gli ovociti venivano prodotti. In questi casi, la probabilità di avere un altro bambino affetto non è solitamente più alta di quella di chiunque altro nella popolazione (Ergun 2010; Unique).

La presenza delle sezioni ripetute REPP e REPD del DNA sul cromosoma 8p, che si ritiene siano alla base del verificarsi dei rari inv dup del 8p, è anche ritenuta responsabile di un'inversione estremamente comune del 8p nella popolazione generale, che si trova nel 39% della popolazione giapponese e nel 26% degli europei e coinvolge lo stesso segmento 8p23.1 che non rimane né duplicato né deletato nelle persone con inv dup del 8p.

Questo non influisce sulla loro salute o sul loro sviluppo e non c'è motivo per cui debbano saperlo, a meno che non abbiano un bambino con un disordine cromosomico.

Questa inversione è stata trovata in molte delle poche madri di bambini con inv dup del 8p per cui è stato effettuato l'esame, compresi diversi membri di *Unique* (Giglio 2001; García-Santiago 2015; Unique; Dr Fe García Santiago, comunicazione personale). La presenza di questa inversione comune può essere dimostrata dai test cromosomici sui genitori e significa che in teoria se hai avuto un figlio con inv dup del 8p potresti essere a rischio di averne un altro. Tuttavia, la sequenza di eventi che porta al cromosoma riarrangiato è ancora estremamente rara, anche se l'inversione innocua sul cromosoma 8 è comune. Qualsiasi preoccupazione dovrebbe essere discussa con il vostro servizio di genetica clinica ed è importante ricordare che non è noto nessun fattore ambientale, dietetico o di stile di vita causativo di questi cambiamenti cromosomici e nessuno dei genitori è responsabile (Florida 1996; Giglio 2001; Kostiner 2002; Shimokawa 2004; García-Santiago 2015).

Diagnosi

Mentre alcuni casi di inv dup del 8p sono stati diagnosticati in epoca prenatale per la presenza di segni ecografici, tra cui eccesso di liquido amniotico (polioidramnios), anomalie o ritardo nello sviluppo del cuore, anomalie strutturali del cervello e piede torto, la maggior parte ha ricevuto una diagnosi alla nascita o durante l'infanzia, di solito come risultato delle cosiddette caratteristiche "dismorfiche" (insolite) o di un ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio (de Die-Smulders 1995; Macmillin 2000; Soler 2003, Pramparo 2004; Mano 2010; Sireteanu 2013; Chen 2016; Akkurt 2017; Unique).

"Nostra figlia aveva quasi un anno quando finalmente abbiamo avuto i risultati. Non ci è stato chiesto, ma dato che avevamo già una figlia, sapevo che non si stava sviluppando allo stesso modo, non raggiungeva le stesse tappe di sviluppo. I medici hanno deciso di fare un esame del sangue a 9 mesi, quando è stata operata per riparare la schisi." - inv dup del 8p (p11)

"L'abbiamo portata a fare dei test all'età di quattro anni, diversi mesi dopo l'inizio delle crisi, credendo che le crisi fossero legate ad un disturbo specifico. Non avevamo chiesto test genetici prima di allora, ma eravamo consapevoli che nostra figlia aveva significativi ritardi nello sviluppo, sia fisici che cognitivi." - inv dup del 8p (p12)

“L’esame è stato fatto a 18 mesi a causa di un ritardo globale dello sviluppo.” – inv dup del 8p (p21)

Risultati dei test

A seconda di quanto tempo fa il vostro bambino ha ricevuto una diagnosi, i risultati dei test saranno probabilmente come uno di questi esempi:

46,XY,ish del(8)(p23.1p23.3) inv dup(8)(p12p23)dn Questo risultato mostra che è stato trovato il numero previsto di cromosomi (46), e c'era un cromosoma X e uno Y, quindi si tratta di un maschio. Il test ha usato la tecnica FISH (.ish) e questo ha mostrato che mancava DNA dal cromosoma 8 (del(8)) tra p23.1 e p23.3, alla fine del braccio p. dup(8) significa che c'è una duplicazione del cromosoma 8. (p12p23) mostra le bande che sono duplicate; in questo caso, c'è un guadagno di un segmento cromosomico dalla banda p12 alla banda p23 e la duplicazione è invertita (inv). dn significa che i cromosomi dei genitori sono stati controllati e che questo cambiamento cromosomico è un evento nuovo (*de novo*) e non è stato ereditato dal padre o dalla madre.

46,XX,del(8)(p23.1p23.2) inv dup(8)(p21.3p23.1) Questo risultato mostra che il numero previsto di cromosomi (46) è stato osservato. Mostra anche che sono stati trovati due cromosomi X, quindi è una femmina. Inv dup(8) (p21.3p23.1) significa che c'è una duplicazione invertita del cromosoma 8p da p21.3 a p23.1. C'è anche del DNA mancante dalle bande 8p23.1 a p23.2 (del(8) (p23.1p23.2)).

arr[GRCh37] 8p23.1p11.22(12580132_39258953)x3, 8p23.3p23.1(190822_6735381)x1 Questo risultato mostra che l'analisi ha utilizzato la tecnologia microarray (arr). GRCh37 ti dice quale versione del genoma umano è stata usata per il confronto (*vedi Assemblaggi del genoma*, riquadro blu). L'analisi ha rivelato due anomalie del DNA. Una riguarda le bande da 8p23.1 a p11.22. L'anomalia del DNA è identificata dai suoi numeri di coppia di basi (i punti in cui si è verificato il cambiamento cromosomico). In questo esempio, l'anomalia del DNA si trova tra le coppie di basi 12580132 e 39258953 (sottraendo il primo numero dal secondo, si può calcolare che si tratta di 26.678.821 coppie di basi, o 26,7 Mb). C'è una copia in più (x3; il numero normale di copie è due) quindi si tratta di una duplicazione. La seconda anomalia riguarda le bande da 8p23.3 a p23.1 e il DNA che si trova tra le coppie di basi 190822 e 6735381 (6.544.559 coppie di basi, o 6,5 Mb). Manca una copia (x1) (il numero normale di copie è due), quindi è una delezione.

46,XX,del(8)(p23.1pter)dup(8)(p23p21.1)[8]/46,XX[12] Questo è un esempio di mosaicismo, il che significa che diverse cellule in questo individuo hanno diversi numeri o disposizioni di cromosomi. Si tratta di una femmina (XX). Sono state analizzate venti cellule. Otto (8) cellule avevano materiale mancante (del) dal cromosoma 8 (8) dalla banda p23.1 alla fine del braccio p (pter), e una duplicazione (dup) di materiale del cromosoma 8 ([8])

dalla banda p23 alla p21.1. Dodici ([12]) cellule hanno mostrato un cariotipo normale per una femmina (46,XX).

Assemblaggi del genoma

Il completamento del progetto del genoma umano (*human genome*), un lavoro internazionale per sequenziare l'intero genoma umano e mappare tutti i suoi geni, è stato annunciato nel 2003.

Tuttavia, c'erano molte lacune nei dati di sequenza e mappatura, e da allora gli scienziati hanno lavorato continuamente per identificare le informazioni mancanti. Quando vengono identificate nuove informazioni sulla sequenza, i numeri delle coppie di basi di ogni cromosoma cambiano leggermente e quindi i numeri dei singoli geni e delle duplicazioni possono spostarsi.

Ogni nuova versione del genoma è spesso chiamata "assemblaggio". Ogni pochi anni viene rilasciato un nuovo assemblaggio. Le informazioni genetiche che vi verranno date saranno basate sull'assemblaggio del genoma umano (h) del Genome Reference Consortium (GRC) che era il più aggiornato al momento in cui il test è stato eseguito. Pertanto, potreste vedere la sequenza di DNA indicata come hg19 (genoma umano 19) (sulla relazione genetica di vostro figlio potrebbe anche essere indicata come GRCh37), che è stata rilasciata nel 2009, o hg 18, che è stata rilasciata nel 2006. Più basso è il numero di hg, prima è stato rilasciato. L'assemblaggio più recente si chiama GRCh38/hg38 ed è stato rilasciato nel 2014.

Caratteristiche più comuni

Ogni persona con inv dup del 8p è unica e avrà diversi problemi organici e di sviluppo, ma le caratteristiche più probabili e/o quelle che hanno più probabilità di influire sulla salute o lo sviluppo di un bambino sono:

- Ritardo nello sviluppo di grado variabile
- Difficoltà di apprendimento di grado variabile
- Ritardo del linguaggio o assenza di linguaggio
- Ridotto tono muscolare (ipotonia)
- Anomalie strutturali del cervello
- Problema cardiaco, che spesso si risolve spontaneamente
- Difficoltà di alimentazione
- Uno "aspetto" riconoscibile alla testa e al volto

Le caratteristiche che di solito non sono evidenti alla nascita ma possono svilupparsi durante l'infanzia includono:

- Scoliosi
- Contratture articolari, che rendono difficile il movimento

Altre caratteristiche

Molte altre caratteristiche sono state segnalate nella letteratura medica e tra i membri di *Unique*. Alcune sono note per essere generalmente più comuni nei bambini con disordini cromosomici; altre possono in realtà non essere collegate al disordine cromosomico. Tuttavia, poiché si sono verificate in altre persone con inv dup del 8p, potete aspettarvi che gli specialisti pediatrici di vostro figlio siano particolarmente attenti ad esse. Questi includono:

- Un palato alto/arcuato
- Anomalie nello sviluppo dentale
- Anomalie degli occhi
- Anomalie delle braccia, delle gambe, delle mani o dei piedi, compreso il piede equino
- Ernia inguinale o ombelicale
- Intestino posizionato in modo insolito
- Anomalie dei reni, del sistema urinario e della vescica
- Anche lussate o che si lussano facilmente
- Fusione precoce delle ossa del cranio
- Pubertà precoce
- Esofagite eosinofila
- Comportamenti autistici e iperattivi
- Salivazione eccessiva

(Feldman 1993; de Die-Smulders 1995; Guo 1995; Tonk 2001; Fisch 2011; García-Santiago 2015; Akkurt 2017; Unique)

Gravidanza e nascita

Mentre molte gravidanze procedono senza complicazioni, circa la metà dei membri di *Unique* ha riferito di aver avuto problemi durante la gravidanza (compresi 16/30 membri che hanno risposto a questa domanda nel sondaggio 2017/18).

I più comuni dati riportati sono anomalie ecografiche e crescita ridotta nell'utero (*Intra Uterine Growth Restriction*, IUGR). Diverse madri hanno riferito di aver avuto perdite ematiche durante la gravidanza; altre che i loro bambini non si muovevano come ci si aspettava (movimento fetale ridotto). Alcune madri presentavano una quantità di liquido amniotico insolitamente aumentata (poliidramnios) o ridotta (oligoidramnios) e diversi membri hanno riferito la presenza di un cordone ombelicale con solo due vasi sanguigni, invece dei soliti tre. Ci sono stati alcuni casi di ipertensione arteriosa o preeclampsia. Una madre *Unique* ha avuto un distacco parziale di placenta (separazione della placenta dalla parete dell'utero).

“Gravidanza completamente normale e sana. E' stata podalica fino alla 38esima settimana, così ho pensato che avremmo potuto avere problemi, ma alla fine si è girata.” - inv dup del 8p (p11)

“[Le scansioni durante la gravidanza hanno mostrato] liquido nel cervello, sindrome di Dandy Walker (DWS), corpo calloso assente, cuore ingrossato e idrope fetale. Sembrava che trovassero qualcosa di nuovo ad ogni ecografia. Eravamo preparati al fatto che nostra figlia avrebbe avuto bisogno di uno shunt poco dopo la nascita, ma quando è nata non aveva liquido nel cervello e nessun segno di DWS.” - inv dup del 8p (p11)

“Poco movimento, poco liquido amniotico, flusso diastolico inverso nel cordone ombelicale. Non cresceva più.” - inv dup del 8p (p21)

“Niente di insolito per la gravidanza.” - inv dup del 8p (p21)

Nella serie *Unique*, 14/44 madri che ci hanno parlato della durata della loro gravidanza sono andate in travaglio prematuro tra le 32 e le 36 settimane. Diverse madri hanno anche detto che il loro travaglio è progredito estremamente rapidamente - un caso di letteratura è a sostegno di questo (Chen 2016).

Un taglio cesareo è stato necessario per far nascere un terzo dei bambini (indagine 2017/18), spesso a causa di una precedente storia di parti cesarei o a causa della posizione fetale, ma a volte a causa di complicazioni come la preeclampsia o preoccupazioni dovute alla IUGR.

Neonati

La maggior parte dei bambini ha mostrato qualche difficoltà alla nascita. Dodici bambini *Unique* hanno sperimentato difficoltà respiratorie e molti hanno avuto bisogno di una ventilazione immediata e temporanea; quattro hanno sperimentato eventi di apnea (periodi in cui la respirazione si ferma, spesso durante il sonno).



Un altro elemento degno di nota è l'ittero in quattordici bambini, spesso descritto come grave e che ha necessitato di fototerapia. E' descritto un bambino con grave ittero che non si è risolto fino a quattro o sei mesi di età (Santiago 2014; *Unique*).

Dodici genitori *Unique* hanno descritto i loro bambini appena nati come "insolitamente inattivi e placidi", una caratteristica che può far sospettare ai medici una condizione sottostante.

Anche le difficoltà di alimentazione erano particolarmente comuni (vedi [Alimentazione](#)).

“L'ittero era lieve. Le difficoltà respiratorie si sono sviluppate rapidamente e dopo un evento di apnea è stato intubato a tre giorni di vita.” - inv dup del 8p (p11)

“Lieve ittero. Al di là di questo, magro ma sano.” - inv dup del 8p (p11)

“Aveva un lieve ittero, che non ha richiesto terapia. Ho avuto un parto naturale e il suo punteggio Apgar era di 10 a 1 minuto e a 5 minuti. È stato messo in un reparto di patologia neonatale per essere tenuto al caldo, monitorare i suoi livelli di zucchero e assicurarsi che stesse digerendo correttamente. Ha trascorso quasi tre giorni in patologia neonatale e poi è tornato a casa.” - inv dup del 8p (p11)

“Non era così attivo e sembrava davvero rilassato e calmo.” - inv dup del 8p (p11)

“Quando è nato il suo pianto era quasi impercettibile. La mamma ha dovuto tenerlo in una culla proprio accanto al suo letto per poterlo sentire. Lo guardava spesso respirare e notava che smetteva di respirare e poi rantolava.” - inv dup del 8p (p12)

“L'ittero era molto grave. È stata sottoposta a fototerapia a casa per quasi due settimane.” - inv dup del 8p (p21)

Crescita

La maggior parte dei bambini sono di peso normale o leggermente basso alla nascita.

Il peso medio alla nascita dei bambini *Unique* con inv dup del 8p era 2.920 g (1.420 - 4.200 g). I bambini più piccoli erano quelli nati prematuramente. Le difficoltà di alimentazione nei primi mesi possono portare a un rallentamento dell'aumento di peso rispetto alla lunghezza. Circa due terzi dei bambini *Unique* (17/29 sondaggi) sono stati descritti dai genitori con un ritardo di crescita, solitamente da lieve a moderato. I bambini sono spesso leggermente bassi e sottopeso per la loro altezza; alcuni bambini sono alti e di peso superiore alla media della loro età (Taylor 1977; Mitchell 1994; de Die-Smulders 1995; Masuda 2002; Vermeesch 2003; Hand 2010; Unique).

Alimentazione

Difficoltà di alimentazione precoci sono descritte in quasi tutti i pazienti *Unique*.

Spesso queste difficoltà sono lievi e temporanee, ma a volte sono di lunga durata, richiedono un trattamento e possono essere gravi. Dovrebbero essere presi in considerazione per tempo provvedimenti con il supporto di un nutrizionista esperto.

Molte madri hanno tentato l'allattamento al seno, ma spesso il loro bambino non riusciva ad attaccarsi, era troppo assonnato, si stancava rapidamente, non aveva riflessi di suzione o non era ancora in grado di coordinare suzione, deglutizione e respirazione. Alcune madri erano in grado di allattare, con scarso aumento di peso. Almeno 15 bambini di *Unique* hanno avuto bisogno di essere alimentati attraverso sondino nasogastrico (SNG), che viene inserito attraverso il naso nello stomaco (in un caso dopo essere stato inizialmente alimentato attraverso un sondino



orogastrico, dove il tubo passa dalla bocca allo stomaco) e sei bambini hanno avuto un periodo temporaneo di alimentazione diretta nello stomaco attraverso gastrostomia (PEG). Un bambino è stato alimentato con gastrodigiunostomia (un tubo viene inserito nello stomaco come la gastrostomia, ma il cibo oltrepassa lo stomaco e passa attraverso un piccolo tubo direttamente nell'intestino tenue). A volte l'alimentazione artificiale era richiesta per un periodo di tempo più lungo, e per alcuni bambini è rimasta posizionata in maniera definitiva.

La maggior parte dei bambini si è alimentata dal biberon, anche se alcuni bambini con anchiloglossia (lingua adesa al pavimento della bocca) o con palatoschisi hanno avuto bisogno di un supporto adattato, per esempio il poppatoio di Haberman, e almeno un bambino ha trovato più semplice l'allattamento al seno. Soffocamento, tosse e rigurgito possono rendere anche l'allattamento artificiale un'esperienza difficile. In genere i bambini passano con ritardo dal biberon alla tazza con un beccuccio morbido o al cucchiaino usando liquidi addensati, e molti ci riescono a metà infanzia.

Molti bambini soffrono di reflusso, in cui il cibo risale frequentemente e forzatamente dallo stomaco; a volte è abbastanza grave da giustificare una diagnosi di malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE). I bambini possono essere a rischio di inalare liquidi, cibo e saliva nelle vie respiratorie o nei polmoni (aspirazione). In alcuni bambini, il reflusso era talmente grave da bloccare la crescita per molti mesi. Ci sono molte semplici misure per controllare il reflusso, tra cui il posizionamento per le poppate in posizione semi-supina e l'uso di un lettino con la testa rialzata; il medico può prescrivere addensanti per cibo e farmaci per aiutare il pasto a rimanere giù e contrastare gli effetti dell'acidità. Se questo non è sufficiente, un'operazione chirurgica chiamata *funduplicatio* può migliorare l'azione della valvola, come nel caso di tre bambini Unique. Questa procedura consiste nell'avvolgere la parte superiore dello stomaco intorno alla parte inferiore dell'esofago e fissarla.

Contemporaneamente si reduce il foro nel diaframma attraverso il quale passa l'esofago.

Alcuni bambini Unique hanno ricevuto una diagnosi di esofagite eosinofila, i cui sintomi assomigliano al reflusso ma non c'è risposta ai farmaci per il reflusso (vedi [Esofagite eosinofila](#)).

“Ha avuto un SNG dalla nascita. Aveva anche MRGE ed è ancora in terapia farmacologica. Hanno considerato una PEG ma hanno deciso che era un'operazione troppo pericolosa per lui, dati gli altri problemi.” - inv dup del 8p (p11), 15 anni

“Ha fatto fatica ad attaccarsi al seno per l'allattamento, ma lo ha fatto con i paracapezzoli. Inizialmente è stato alimentato tramite SNG per i primi quattro giorni in modo che non dovesse spendere energie per assumere le calorie, ma una volta che si alimentava bene sia dal biberon che dal seno, il sondino è stato rimosso. Ha dovuto alimentarsi frequentemente perché era molto piccolo e l'aumento di peso nel primo anno è stato lento.” - inv dup del 8p (p11), 2 anni

“Si è alimentata al seno come una campionessa - allattata esclusivamente al seno per sei mesi.” - inv dup del 8p (p11), 3 anni

“Ha più successo con l'allattamento al seno che con il biberon. Siamo stati seguiti alcune volte da una consulente per l'allattamento che lo pesava durante le poppate, che dovevano durare 45 minuti per fargli prendere almeno 60-80 grammi perché si affaticava molto facilmente. È stato in grado di alimentarsi al seno con successo e lo ha fatto fino ai 20 mesi, poi ci è stato



19 mesi

sconsigliato di continuare l'allattamento da un gastroenterologo che lo seguiva per il reflusso e il ritardo di crescita. Penso che questa non sia stata la decisione migliore per lui, dato che continua ad avere difficoltà di alimentazione sia con i liquidi che con i solidi.” - inv dup del 8p (p11)

“Ha presentato reflusso nei primi mesi quando ha cercato di aumentare il volume delle poppate. A sei mesi prendeva metà delle poppate con la pompa durante la notte; questo ha aiutato molto e ha iniziato a mettere su peso. A cinque anni e un mese ha avuto una *funduplicatio* di Nissen, che ha funzionato molto bene. La mamma vorrebbe averla fatta molto tempo prima. A 10 anni si alimenta ancora tramite gastrostomia con tre boli al giorno. Riesce a bere quando vuole, ma la sua coordinazione è molto scarsa.” - inv dup del 8p (p11)

“Da bambina, aveva gravi problemi di deglutizione e suzione. Aveva anche un brutto reflusso e un ostruzione gastrica (stenosi pilorica) che impediva al suo stomaco di svuotarsi nell'intestino abbastanza velocemente per stare al passo con la sua velocità di alimentazione. Tre volte ha aspirato dei liquidi (due volte per bocca e una volta con il SNG) e si è soffocata e ha smesso di respirare. Ha avuto bisogno della rianimazione cardiopolmonare e ha lievi danni al cervello (probabilmente per la perdita di ossigeno). A due mesi, è stata operata per il posizionamento della gastrostomia, la *funduplicatio* di Nissen e la piloromiectomia. Questo ha risolto il problema del reflusso e del soffocamento. La gastrostomia è stata rimossa quando aveva tre anni. A cinque anni non mastica il cibo; mangia solo purea e beve da un bicchierino.” - inv dup del 8p (p11)

“All'inizio sembrava un bambino molto normale. Dopo quattro giorni è stato ricoverato in ospedale perché non riusciva a mangiare ed era molto debole. Durante le prime cinque settimane è stato alimentato tramite SNG. Una mattina ha sorpreso i suoi genitori tirando fuori il tubo e ha iniziato a bere come un bambino normale. Beve un latte speciale. A 16 mesi non mangia ancora cibi solidi, ma gli piace mettere le dita e i pollici in bocca. Deve andare da un nutrizionista.” - inv dup del 8p (p12)

“Aveva coliche e reflusso e lo svezzamento era molto difficile. Si strozzava con il cibo in purea e vomitava fino a più di un anno. Non abbiamo avuto bisogno di tubi. Trattata con Gaviscon e osteopatia craniale.” - inv dup del 8p (p21) - 4 anni

La maggior parte dei bambini ha mostrato difficoltà nella masticazione ed evitava i cibi duri e grumosi. Indipendentemente dall'età, molti avevano bisogno di cibo frullato o schiacciato. Alle famiglie dovrebbe essere offerta terapia occupazionale o logopedica per affrontare questi problemi, ma è probabile che la dieta rimanga prevalentemente morbida. Alcuni bambini più grandi e adulti mangiano con le dita e usano un cucchiaino con supporto. L'alimentazione per i bambini senza anomalie cromosomiche è di solito un'esperienza piacevole. Per i bambini con difficoltà di alimentazione può diventare stressante e alcuni bambini che hanno superato le loro difficoltà di deglutizione, di reflusso o di masticazione diventano comunque avversi al cibo. Chiedete al vostro medico di base, all'operatore sanitario, al logopedista o al pediatra se ci sono cliniche specialistiche per la nutrizione, per aiutarvi con lo scenario "mangia, non mangia" che può svilupparsi in seguito.

La stitichezza è un problema comune nei bambini con disturbi cromosomici, esacerbata dall'ipotonico, dalla relativa inattività e dalla loro ridotta assunzione di cibo e liquidi. Con poche eccezioni, non sono riportate anomalie nei tratti bassi dell'intestino, ma la maggior parte dei bambini della serie *Unique* prendeva regolarmente farmaci per ammorbidire le feci, come Movicol, e/o stimolare l'azione intestinale, come Lattulosio e Senna. Adattare

la dieta del vostro bambino può anche fornire un po' di sollievo e i bambini possono trarre giovamento dai clisteri se i sintomi sono particolarmente gravi.

"Vedere un nutrizionista mi ha aiutato molto. Ora la stitichezza è gestita attraverso la dieta. Mangia solo puree, ma abbiamo aggiunto cibi ricchi di fibre macinate per aiutarla a mantenere i movimenti intestinali quotidiani e questo ha fatto un enorme differenza per la sua salute generale

e le sue abitudini di sonno. Mangia cibo fatto in casa che facciamo in purea.

Assume anche un lassativo ogni giorno. Il reflusso è stato gestito chirurgicamente." - inv dup del 8p (p11), 5 anni

"Non può masticare, quindi si strozza con il cibo se non è tagliato a pezzetti, e inoltre non può mordere bene. Ora che è più grande, non mangia certi cibi e li rifiuta. Nessuna preoccupazione perché si sta adattando alla situazione da sola, ma si stressa ancora quando si strozza. Ci sono problemi neurologici tra il cervello e l'intestino: le mancano gli stimoli nervosi necessari per evacuare l'intestino, quindi ha bisogno delle supposte." - inv dup del 8p (p21), 16 anni

Aspetto

I genitori possono notare delle somiglianze tra il loro bambino e gli altri con inv dup del 8p.

Tutti i bambini sono differenti e qualche caratteristica dismorfica (insolita) può essere lieve, ma le caratteristiche facciali tipiche includono: una fronte alta, arrotondata e prominente; un viso rotondo o quadrato; un naso all'insù; un labbro superiore sottile e un labbro inferiore un po' "imbronciato"; una mandibola piccola, che in alcuni bambini può



7 anni

essere insolitamente piccola (micrognazia) e/o rientrante (retrognazia); un mento appuntito; e grandi orecchie con una forma insolita. Alcuni bambini hanno occhi molto distanziati e possono avere pieghe cutanee nell'angolo interno dell'occhio (pieghe epicantiche). Alcune di queste caratteristiche facciali tipiche possono non essere evidenti alla nascita, ma si sviluppano durante il primo anno di vita. Negli adulti spesso diventano meno evidenti. Molti bambini hanno anche capelli secchi e ricci che sembrano ritirarsi dalle tempie. Alcuni genitori dicono che il loro bambino ha una pelle molto sensibile e alcuni hanno un'eccessiva peluria localizzata sul corpo. I bambini hanno tipicamente anche un collo corto, una parte superiore del corpo lunga, braccia e gambe snelle e mani piccole con dita lunghe e affusolate. Ci sono alcune prove che queste caratteristiche possono essere meno comuni in quelli con mosaico inv dup del 8p (Barber 1994; de Die-Smulders 1995; Vermeesch 2003; Hand 2010; *Unique*).

Sviluppo: sedersi, muoversi, camminare (abilità motorie grossolane)



C'è da aspettarsi un ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo, come mantenere la testa e sedersi, anche se c'è un'ampia variabilità di capacità finali (vedi le testimonianze qui sotto).

Mentre tutti i bambini delle famiglie *Unique* che hanno completato il sondaggio (29/29) hanno sperimentato un certo grado di ritardo, con le terapie la maggior parte dei bambini ha camminato per brevi distanze nella prima o media infanzia, anche se spesso hanno avuto bisogno di aiuti come stampelle, stivali di sostegno o un deambulatore, e molti utilizzano la sedia a rotelle all'esterno e poi da adulti. Un corrimano può aiutare ad affrontare le scale e almeno una ragazza utilizzava una tuta di compressione in lycra per aiutare la mobilità.

Tipicamente, i bambini *Unique* hanno uno scarso senso dell'equilibrio e della coordinazione e il controllo della parte superiore del corpo impedisce loro di gattonare. Il loro tono muscolare tende a fluttuare e molti trovano difficile mantenere la posizione seduta o in piedi senza sostegno per un lungo periodo. Un quadro simile è stato registrato nel database di *Unique* delle famiglie affette da inv dup del 8p e nella letteratura medica (Guo 1995; Vermeesch 2003; García-Santiago 2015; *Unique*).

La raccolta dati *Unique* ha mostrato che i bambini di solito sorridono tra uno e sei mesi; rotolano tra due mesi e tre anni; si siedono tra 9 mesi e tre anni e mezzo; si rotolano o strisciano tra 9 mesi e tre anni; spesso non si rotolano o strisciano o gattonano;



9 anni

camminano, di solito con supporto, tra i 18 mesi e i cinque anni. Va notato che i bambini possono non raggiungere alcune o tutte queste tappe o possono raggiungerle molto più tardi.

Alla base di questa limitazione motoria c'è un quadro misto di debolezza (ipotonìa) ed aumento del tono dei muscoli scheletrici. L'ipotonìa sembra interessare particolarmente la parte superiore del corpo, dalla vita in su, nei bambini con inv dup del 8p, causando difficoltà con la stabilità del tronco e dell'addome.

L'ipotonìa generalmente migliora entro la tarda infanzia, ma di solito non scompare. Nel corso del tempo, i bambini possono anche sviluppare progressivo aumento del tono muscolare (ipertonìa) nelle gambe e articolazioni strettamente contratte e molti hanno bisogno di fisioterapia regolare, a volte in acqua (fisioterapia acquatica), e di stretching passivo per mantenersi il più possibile flessibili. Diversi genitori hanno anche menzionato l'utilità di terapie chiropratiche. Circa un quarto dei genitori di *Unique* ha riferito che il loro bambino ha manifestato movimenti muscolari involontari (spasmi). Gli spasmi sono causati da un aumento del tono muscolare. In almeno un caso sono peggiorati con l'età. Gli spasmi minori di una donna di 20 anni sono stati controllati con i farmaci.

Alcuni bambini hanno brevità dei tendini del tallone e del bicipite femorale e hanno bisogno di una piccola operazione chirurgica per risolvere il problema, anche se l'esperienza degli adulti suggerisce che il problema può persistere nonostante la chirurgia. Alcuni bambini più grandi hanno sperimentato una regressione nella loro mobilità (Gorinati 1991; Barber 1994; de Die- Smulders 1995; Masuda 2002; García-Santiago 2015, Unique).

“Può stare seduta per periodi di tempo molto brevi (un minuto al massimo) se messa in posizione seduta, ma non può mettersi in posizione seduta da sola. Può rotolare su un fianco ma non del tutto. È andata davanti un paio di volte ma poi si è bloccata e non è in grado di tornare indietro senza assistenza. Fa fisioterapia da poche settimane e terapia occupazionale da sei mesi, ancora entrambi al centro.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“Riusciva a rotolare e a sedersi da sola a 9 mesi, e ha fatto i suoi primi passi a 21 mesi. Non gli è mai piaciuto strisciare. Dopo un sacco di allenamento professionale riusciva ad alzarsi da sola dal

pavimento quando aveva quattro anni. Ora riesce a fare escursioni, anche in montagna. Può anche correre, ma il suo stile di corsa non è perfetto. È molto forte.” - inv dup del 8p (p11), 9 anni



2 anni e 5 mesi



Età 6 anni



“Ha iniziato a sedersi a circa quattro anni, ma solo per poco tempo a causa dello scarso controllo muscolare, e rotola solo da un lato all’altro.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“Ha mosso raramente le gambe dalla nascita ai tre mesi e non le ha mai scalciate o sollevate. È passato alla posizione seduta a 15 mesi, ha gattonato a 18 mesi e ha camminato a 30 mesi e preferisce strisciare quando gli fanno male le gambe. Anche se può camminare si stanca rapidamente e facilmente e ha uno scarso senso dell’equilibrio. Cammina spesso sulle punte dei piedi, specialmente quando è sovrastimolato. Il suo lato destro è molto più debole del sinistro e quindi il suo lato destro si affloscia e si trascina. C’è stato un indebolimento con l’età (simile alla sclerosi multipla) o con la fatica e fa fatica a camminare. Ha ipotonia nella parte superiore del corpo (le sue spalle, le braccia e il tronco sembrano davvero sciolti) ed è ipertonico nei piedi, nelle caviglie e nelle ginocchia. Pratica fisioterapia privatamente una volta a settimana, così come al centro due volte a settimana, e ha fatto l’ipnoterapia dai 9 mesi ai 10 anni, che ha avuto l’impatto più positivo sulla sua camminata, sul linguaggio e sui bisogni sensoriali.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Aveva 15 mesi quando ha iniziato a camminare, ma a sei anni corre, salta sul trampolino, sale e scende le scale senza problemi ed è molto attiva, anche se i progressi sono lenti.” - inv dup del 8p (p12), 6 anni

“Nostra figlia ha avuto molte battute d’arresto, dalla sua malattia cardiaca a un attacco che le ha lasciato un danno cerebrale moderato. Ha dovuto ricominciare tante volte. Non ha mai smesso di lottare e ora può stare seduta senza assistenza. Fa terapia occupazionale e fisioterapia ogni giorno.” - inv dup del 8p (p21), 8 anni

“La deambulazione autonoma è in ritardo, ma riesce a camminare tenendo un dito e sta gattonando.” - inv dup del 8p (p21), 2 anni

“A 11 anni amava nuotare e ballare ma non sapeva andare in bicicletta o giocare a palla e aveva scarso equilibrio.” - inv dup del 8p (p21)

“La sua mobilità è sempre stata un problema. Rotolava a sei mesi, era in grado di sedersi a 10 mesi, gattonava a 14 mesi e camminava a 20 mesi. Vedere un chiropratico ha fatto una differenza fenomenale - è passata da essere una bambina floscia al camminare in 14 settimane. La resistenza è un grosso problema. Dopo un massimo di 5-10 minuti è esausta e cade spesso.” - inv dup del 8p (p21)

“È stata in grado di andare su un triciclo da tre anni e mezzo. A 9 anni guidava un triciclo per adulti e, sebbene il suo equilibrio fosse migliorato, continuava a cadere regolarmente.” - inv dup del 8p (mosaico)

Sviluppo: uso della mano e coordinazione (abilità motorie fini)

Un ritardo nello sviluppo dell’uso della mano e della coordinazione occhio-

mano è stato osservato nella maggior parte dei bambini. Queste abilità sono essenziali per compiti come tenere una bottiglia, usare le posate, giocare con i giocattoli e allacciare i vestiti. Un numero significativo di genitori ha notato che il loro bambino aveva difficoltà a tenere gli oggetti per un lungo periodo di tempo e alcuni bambini hanno mostrato una riluttanza ad usare le mani o una preferenza per una presa a tenaglia. I genitori suggeriscono che le articolazioni ipermobili delle dita e dei pollici, l'ipotonìa e le anomalie delle mani hanno spesso contribuito alle difficoltà (vedi [Mani e piedi](#)). Questi fattori possono rendere difficile la presa del biberon e, più tardi, delle posate e hanno contribuito a far sì che i neonati e i bambini avessero



bisogno di aiuto nell'alimentazione per lunghi periodi di tempo. Le abilità motorie fini possono migliorare con l'età, ma i bambini, gli adolescenti e gli adulti di solito hanno bisogno di aiuto per svolgere i compiti quotidiani di cura personale. Un intervento precoce con la terapia occupazionale per stimolare l'uso della mano può rivelarsi benefico (Unique).

“Riesce a prendere grandi giocattoli e spostarli da una mano all'altra. La presa è buona ma fa fatica a rilasciare gli oggetti. La coordinazione è molto scarsa.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“Le sue capacità motorie fini sono inficcate. L'ipermobilità significa che ha le mani strette e le dita arriciate. Le sue mani si rivolgono facilmente verso il basso ma non verso l'alto.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“All'asilo le hanno insegnato a mangiare con forchetta, coltello e cucchiaio. Mangia tutto da sola, ma affettiamo sempre il pane, la carne e così via in pezzi più piccoli [per evitare il soffocamento].” - inv dup del 8p (p11), 9 anni

“La motricità fine sta migliorando ma non è ancora in grado di scrivere lettere. Sa disegnare forme e scrivere alcune lettere ma la scala è grande. Sta ancora lavorando sull'uso delle forbici.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“A 21 mesi sa battere le mani e raggiungere i giocattoli. Usa entrambi i lati del corpo allo stesso modo e simultaneamente.” - inv dup del 8p (p11)

“A 18 mesi ha un ottimo controllo delle mani e usa molto bene la presa a tenaglia.” - inv dup del 8p (p11), 18 mesi

“Fa fatica a tenere matite e posate. Un po' è dovuto alla spasticità, un po' è dovuto alla debolezza muscolare.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Lotta con le abilità motorie fini. Non riesce a scrivere, usare bottoni o cerniere, o giocare con oggetti ingombranti.” - inv dup del 8p (p21), 4 anni



“Riesce a tenere e lanciare cose ma non a fare cose come disegnare.” - inv dup del 8p (p21), 8 anni

“Batte le mani, schizza nella vasca da bagno, raggiunge gli oggetti e li trasferisce di mano in mano.” - inv dup del 8p (p21), 22 mesi

Capacità di apprendimento

I bambini con inv dup del 8p avranno bisogno di supporto per l'apprendimento e in molti casi questo può essere considerevole.

Sebbene ci siano bambini che hanno solo una lieve difficoltà di apprendimento, sembra essere un'eccezione, in quanto molti hanno una disabilità grave o profonda. Ci sono alcune evidenze che suggeriscono che quelli con una duplicazione più piccola o un mosaicismo possono essere colpiti meno gravemente di quelli con duplicazioni più grandi (Fisch 2011; García-Santiago 2015; Unique).



Alcuni bambini Unique hanno imparato a contare, disegnare, leggere, usare un interruttore o una tastiera, o usare un iPad; una bambina di sette anni ha cominciato a imparare a scrivere parole semplici usando una tecnologia adattiva. Per altri, l'acquisizione della maggior parte o di tutte queste abilità non si è dimostrata possibile o rilevante.

Quasi tutti i genitori hanno anche menzionato che il loro bambino è spesso reticente ad acquisire nuove abilità. Molti ritengono che la capacità di apprendimento del loro bambino sia migliorata con l'età, anche se altri pensano che la capacità di apprendere ha raggiunto un certo livello e poi si è stabilizzata o, occasionalmente, è regredita.

Alcuni bambini hanno frequentato una scuola materna/diurna tradizionale (regolare) prima di iniziare la scuola, a volte con programmi di intervento precoce. Le informazioni che abbiamo per le famiglie *Unique* suggeriscono che una volta iniziata la loro istruzione formale, la maggior parte dei bambini ha fatto meglio con l'istruzione speciale, sia all'interno di un'unità o con un supporto 1:1 in una scuola tradizionale o in una scuola speciale.

Alcuni bambini sono stati successivamente trasferiti di nuovo da una scuola speciale a una scuola tradizionale. Alcuni bambini sono stati istruiti a casa.

Alcuni genitori hanno sottolineato in particolare che i loro figli hanno apprezzato l'aspetto sociale della frequenza scolastica. Le interazioni con i loro coetanei e gli insegnanti sono state considerate estremamente benefiche. Alcuni hanno sentito che il loro bambino ha beneficiato significativamente di interagire con i loro coetanei "normali" o fratelli in un ambiente tradizionale, almeno per una parte dell'orario o durante le pause, anche se questo non sarà possibile per tutti.



11 anni

Le famiglie hanno riferito punti di forza simili nei loro figli: la loro socievolezza, la capacità di impegnarsi con altre persone, il senso dell'umorismo, la curiosità e

la determinazione li hanno aiutati ad imparare. Come gruppo erano più interessati a interagire con le persone che con gli oggetti. Alcuni bambini erano particolarmente bravi nella musica e nel canto ed era utile la musicoterapia. Un bambino gravemente colpito canta in un coro.

L'intervento precoce è importante per migliorare la reattività e l'attenzione, e la costanza e la regolarità giornaliera o settimanale sono necessarie per mantenere le abilità. Nel Regno Unito, un piano personalizzato di istruzione, salute e assistenza (Education Health Care, EHC) può essere emesso dopo che un bambino è stato sottoposto a una valutazione dei bisogni EHC. Questo documento legalmente vincolante assicura che siano fornite le disposizioni educative, sanitarie e sociali ritenute necessarie per sostenere le esigenze di un bambino (prima, ai bambini con difficoltà di apprendimento era rilasciata una dichiarazione di esigenze educative speciali). *Unique* ha una guida dedicata a "Education" nella sezione delle guide pratiche per le famiglie del nostro sito web (Nevin 1990; Yenamendra 1999; Masuda 2002; Hand 2010; Vermeesch 2003; Fisch 2011; García- Santiago 2015; *Unique*).

"Nostra figlia ha gravi difficoltà di apprendimento. Ha frequentato una scuola materna ed elementare speciale prima di passare ad una scuola secondaria tradizionale, anche se ci sono volute molte trattative. Abbiamo trovato l'inclusione nella scuola tradizionale con sostegno un'esperienza molto positiva - ha certamente aiutato la sua salute mentale. È stata anche esposta a un curriculum molto più ampio e ha aiutato a sviluppare il suo vocabolario e la sua abilità musicale. Dopo i 16 anni, abbiamo studiato a casa con un budget individuale e un curriculum incentrato sulla persona. Questo l'ha aiutata nella transizione verso la vita adulta. Ora ha finito il suo piano EHC ed è passata ai servizi per adulti." - inv dup del 8p (p11), 22 anni, Regno Unito

"Nostro figlio ha 11 anni con un'età cognitiva di circa due anni. Ha sempre avuto un insegnante di sostegno 1:1 a tempo pieno. Ha frequentato una scuola materna tradizionale e nell'anno di inserimento ha trascorso due giorni nella scuola tradizionale locale e tre giorni in una scuola speciale che si concentra sulle disabilità fisiche, con lo stesso insegnante di sostegno per tutta la settimana in entrambe le strutture. Al secondo anno ha ridotto i suoi giorni di scuola tradizionale a uno alla settimana e al sesto anno ha ridotto il suo tempo tradizionale a due ore alla settimana (frequentando l'assemblea e l'educazione fisica). La scuola tradizionale è stata molto brava a programmare l'orario in modo che le materie non accademiche fossero nel giorno in cui frequentava. Il mio consiglio è di ottenere il miglior piano EHC possibile, essere molto specifici, usare il supporto legale. Siate aperti nei confronti delle scuole. Una doppia sistemazione ha dato a nostro figlio amici locali e alla nostra famiglia una certa normalità all'interno di una scuola tradizionale; lui è riuscito ad andare a scuola con i suoi fratelli. La scuola speciale ha guidato l'istruzione e ha sostenuto la scuola tradizionale. Anche se all'inizio ha fatto buoni progressi, dall'età di cinque anni circa si è stabilizzato. Non ci sono stati progressi significativi da allora, anche se la sua personalità è cresciuta. La fisioterapia è stata buona, ma la terapia occupazionale per l'integrazione sensoriale è stata la terapia migliore dal punto di vista cognitivo." - inv dup del 8p (p11), 11 anni, Regno Unito

L'esperienza di una famiglia del sistema educativo negli Stati Uniti

Nostra figlia "L" è stata educata esclusivamente in classi di educazione speciale, fino a quest'anno, quando ha iniziato a frequentare la classe normale (tradizionale) della scuola materna per una parte della giornata, per l'istruzione di matematica e alfabetizzazione. Ha un apprendimento uditivo, quindi tutti i test e gli insegnamenti devono essere presentati in modo uditivo. Riesce meno bene quando ha bisogno della vista per imparare qualcosa di nuovo. Ama i compiti che riguardano la lettura/scrittura/numeri/lettere, ma odia lavorare sulle abilità motorie fini e giocare con i giocattoli. È anche molto motivata quando il compito aiuterà qualcuno a cui tiene.

Viviamo negli Stati Uniti e non è stato difficile ottenere un IEP (Programma Educativo Individuale); tuttavia, è stata una sfida fare in modo che l'IEP contenesse obiettivi accademici e funzionali, e inserire L. in un programma che la stimolasse. Cognitivamente è più avanzata di quanto sia fisicamente capace. Se la cava molto bene quando vengono fatti degli adattamenti per le sue disabilità (sia sensoriali che motorie) e, da quando ha un sistema di comunicazione, ci siamo resi conto che la sua capacità cognitiva è molto più avanzata di quanto pensassimo. Anche se L. non riesce ad usare le mani per scrivere o disegnare, ha usato una matita alternativa per scrivere (a partire da una settimana dopo aver compiuto sette anni). La prima volta che l'ha usata, ha scritto il suo nome. Ora può scrivere il suo nome, mamma, papà e diverse parole chiave; è anche in grado di riconoscere i giorni della settimana, i nomi dei colori, parole chiave e numeri o lettere. Chiede anche le canzoni che vuole ascoltare scegliendo la prima lettera della canzone.

Abbiamo spinto molto per convincere gli insegnanti a usare il suo sistema di comunicazione in classe. Abbiamo anche lavorato duramente con terapeuti privati per trovare supporti tecnologici di assistenza che consentissero a L. di partecipare alle attività educative regolari. Il fatto che ora possa comunicare ha fatto un'enorme differenza. Ha bisogno di un supporto 1:1 per la scuola, per comunicare e per tenerla al sicuro e aiutarla nelle attività necessarie per la vita quotidiana.

La capacità di apprendimento di L. è migliorata con il tempo. Quando era una bambina, sembrava che si distraesse. Questo non succede più. Abbiamo anche avuto molti problemi a misurare ciò che capiva o imparava prima che iniziasse a comunicare con il suo Pragmatic Organisation Dynamic Display (PODD). Inoltre, fino a quando non ha avuto la gastrectomia era sottopeso. Abbiamo visto enormi progressi accademici una volta che ha avuto più di un anno di buona alimentazione senza interventi chirurgici, ha imparato a camminare molto bene e ha iniziato a concentrarsi su altre cose. Inoltre, i suoi insegnanti sono stati fantastici. Attualmente sta attraversando un periodo di crescita nell'apprendimento con enormi progressi in ogni area. Penso che sia l'associazione tra noi, che finalmente abbiamo capito come impari meglio, e lei, che è in grado di comunicare con noi e anche che sta bene fisicamente.

È molto socievole e viene distratta dai problemi medici che riguardano gli altri nella sua classe. Speriamo che quando inizierà nella sua nuova scuola, dove i bambini non sono così fragili dal punto di vista medico, sarà in grado di concentrarsi meglio.

La fisioterapia (da quattro mesi a oggi) l'ha aiutata molto a rafforzare e a insegnarle come usare correttamente il suo corpo. Era molto motivata a stare al passo con i suoi fratelli e credo che la sua determinazione l'abbia portata a camminare. Raccomando vivamente di lavorare per la riabilitazione visiva, per identificare il giusto colore/contrasto/dimensione ecc. con cui presentare il materiale educativo. Questi interventi da quando aveva 11 mesi hanno migliorato la sua vista in modo drammatico. Prima non riusciva a seguire gli oggetti o a trovare le cose; ora vede molto bene le cose che le interessano. La terapia occupazionale è l'area più impegnativa per L. Non è di suo interesse e non si impegna molto per migliorare. La terapia occupazionale ha dovuto trovare modi non ortodossi per farle imparare delle abilità perché si rifiuta di giocare con i giocattoli. La musica è stata molto utile nell'aiutare il suo apprendimento accademico e nel fare collegamenti tra le diverse abilità. - inv dup del 8 (p11) - 7 anni

“L'anno scorso è andata in una scuola normale insieme ai suoi fratelli. Impara molto stando con gli altri bambini. Lentamente, passo dopo passo, l'apprendimento di nostra figlia sta migliorando in ogni aspetto della sua vita. È stato molto importante per lei andare in un asilo/scuola speciale nei primi anni: le hanno insegnato abilità come il linguaggio e la capacità di mangiare e bere da sola. Nell'ultimo anno è andata in una scuola normale. Due insegnanti lavorano con lei e un altro ragazzo con autismo. Le piace molto andare nella stessa scuola di suo fratello e sua sorella - corre da loro quando



10 anni

li vede nel cortile della scuola. Anche ai suoi fratelli piace stare nella stessa scuola e lei ha imparato molto stando con gli altri bambini. Sta insieme a bambini della sua età nello sport, nell'arte e nella musica. Penso che la combinazione sia stata molto buona.” - inv dup del 8p (p11), 9 anni, Europa
 “Nostro figlio ha un'età cognitiva di circa cinque anni a 13 anni. Riesce a leggere semplici parole a vista e sembra divertirsi a leggere testi semplici, ma lotta tremendamente con la matematica e non ha raggiunto nessuna delle altre tappe. Ha un piano educativo individuale (IEP), che è stato molto difficile da ottenere inizialmente. Volevamo anche un aiuto 1:1 per lui, ma abbiamo dovuto lottare per ottenerne. È stato in un programma per la prima infanzia dai tre ai cinque anni e ha avuto un intervento precoce alla scuola materna per due anni. È stato in un Life Skills Programme dalla prima elementare ad oggi (Grade 7) e continuerà in questo programma fino alla scuola superiore. Ha avuto un aiuto 1:1 in ciascuna di queste impostazioni. Questi programmi si svolgono in una classe autonoma all'interno della scuola pubblica (statale). Le sue capacità di apprendimento sono rimaste invariate nel tempo. Ha fatto una serie di terapie, compresa l'ipnoterapia, che è stata sorprendente ed ha avuto un impatto positivo sul suo linguaggio, sulla sua deambulazione e sui suoi bisogni sensoriali.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni, USA

“La sua difficoltà di apprendimento è grave: la sua età cognitiva sarebbe all'incirca quella di un bambino di sei anni, ma è ancora ai livelli P [una serie di descrizioni per registrare i risultati degli alunni con bisogni educativi speciali (BES)] quindi le sue abilità possono essere più basse in alcuni punti ed ha un'età emotiva di circa cinque anni. Non sa disegnare, leggere o scrivere, ma può seguire linee rette con la matita. Riusciva a toccare gli interruttori quando aveva circa cinque anni per accendere e spegnere. Ottenere una Certificazione (poi EHCP) è andato bene, ma ho capito il processo e mi sono assicurata che tutto andasse come previsto. Sono anche molto chiara e specifica nelle valutazioni e non generica. Inizialmente ha frequentato una scuola materna tradizionale, ma poiché le sue esigenze erano al di là della loro comprensione, è andata in una scuola materna specializzata e ha proseguito gli studi in una scuola specializzata. Sta per intraprendere l'istruzione post-16 in un ambiente specializzato. Può imparare tutto, ma a un ritmo più lento; finché l'ambiente è giusto e lei è in

un "buon posto" interno, può progredire nel suo apprendimento. Ora che i suoi bisogni sono riconosciuti e che è a suo agio con se stessa, ricorda molto di più. È abbastanza sveglia e ha una buona memoria a lungo termine. Si tratta per lo più di una difficoltà di comunicazione che a volte rallenta il suo progresso nell'apprendimento." - inv dup del 8p (p21), 16 anni, Regno Unito

Linguaggio e comunicazione

La parola e il linguaggio sono specificamente ritardati o assenti nei bambini con inv dup del 8p, ma la comunicazione è tipicamente buona.

Per alcuni bambini le prime parole sono comparse tra i due e i tre anni, mentre per altri è stato osservato un ritardo più significativo, e molti rimangono non verbali. Questo modello si riflette sia nella letteratura medica che nei bambini *Unique* (Guo 1995; Hand 2010; Fisch 2011; García-Santiago 2015; Akkurt 2017; Unique).

Quando si sviluppa il linguaggio, i bambini usano tipicamente parole singole, frasi di due o tre parole e occasionalmente frasi più lunghe, o una combinazione a seconda delle circostanze. I genitori hanno riferito che il linguaggio dei loro figli è influenzato da una serie di fattori, tra cui il loro stato emotivo e le difficoltà nell'elaborare le informazioni e nel comporre una risposta. I bambini spesso hanno difficoltà ad emettere suoni vocali chiaramente intelligibili, il che può rendere la comunicazione con gli estranei particolarmente difficile. Una famiglia *Unique* ci ha detto che il loro bambino aveva una grave aprassia vocale (anche chiamata disprassia verbale evolutiva, DVE), in cui un individuo ha difficoltà a dire ciò che vuole dire in modo corretto e coerente.

Quasi tutti i genitori sono convinti che i loro figli possano capire molto più di quanto possano esprimere. Anche quei bambini che hanno sviluppato un linguaggio più sofisticato hanno ancora difficoltà ad esprimersi, il che potrebbe portare a frustrazione e scatti d'ira. Nei casi in cui gli individui non parlano o pronunciano poche parole, la comunicazione può essere migliorata attraverso la comunicazione aumentativa/alternativa (AAC), ad esempio Makaton, segni, gesti, espressioni facciali, Picture Exchange Communication System (PECS) e comunicazione tramite iPad, che possono ridurre le frustrazioni. Molti bambini *Unique* hanno preferito i gesti pushing/pulling, ma alcuni hanno usato Makaton, il linguaggio dei segni, PECs o un iPad, con vari gradi di successo.

I bambini con inv dup del 8p presentano quindi il paradosso di essere tipicamente altamente comunicativi ma non verbali. Molte famiglie hanno commentato che il loro bambino imparava attraverso filastrocche e canti e, all'età di 11 anni, un bambino della serie *Unique* poteva canticchiare più di 50 melodie, ma non aveva quasi nessuna parola.

Una valutazione logopedica può identificare le difficoltà specifiche del vostro bambino. Questo permetterà al terapeuta di identificare i modi migliori per sostenere lo sviluppo del discorso e del linguaggio, attraverso sessioni regolari di terapia con la vostra famiglia, che si sono dimostrate utili per molte famiglie.

“Sa dire qualche parola ma non sempre nel contesto giusto.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Non è verbale, ma è molto brava a emettere suoni e a cambiare tono quando è eccitata o triste. Ha un suo tipo di canto che sta diventando più forte man mano che cresce. Sta iniziando ad usare il suo sguardo per fare delle scelte e conosce alcuni segni di Canaan Barrie (sul corpo). Capisce molto di più di quanto penso che la gente si renda conto; lo si può capire dalle sue espressioni facciali.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“A due anni e cinque mesi balbettava con chiunque o solo con se stessa. A due anni e 9 mesi, rispondeva bene ai suggerimenti fisici insieme a quelli verbali. Il contatto visivo era migliore e vocalizzava il piacere o l'interesse; si fermava in risposta al suo nome; gridava o piangeva per ottenere attenzione, con grida diverse per bisogni diversi; imitava i toni; copiava l'intonazione di ciao e il proprio nome. A cinque anni un mese amava ancora la musica e riusciva a intonare una melodia meravigliosamente, anche se non aveva linguaggio. A 10 anni usa tre segni BSL (British Sign Language) correttamente ma occasionalmente.” - inv dup del 8p (p11)

“Non è verbale ma usiamo simboli, oggetti di riferimento, immagini e interruttori. Attualmente sta provando lo sguardo oculare.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“Ha avuto un ritardo nel parlare che ha portato ad una timidezza eccessiva. Riesce a formulare delle frasi, ma penso che sia difficile per chiunque al di fuori della sua famiglia capire quello che sta dicendo. Stiamo cercando di sviluppare modi alternativi di comunicazione per lei per aiutarla a costruire la sua fiducia in modo che possa sentire di essere ascoltata. Ha iniziato ad usare parole singole forse intorno ai due anni e mezzo o tre anni. Alcuni suoni che richiedono l'uso specifico della lingua o l'uso dei muscoli dell'orofaringe possono a volte essere difficili. Le labbra a volte possono essere un ostacolo perché non si muovono bene. Usa un misto di parole singole e lunghe frasi complesse, ma le frasi complesse possono essere difficili da capire perché vengono borbottate. Sembra capire ma a volte sembra esserci un ritardo nel processo di comprensione.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Capisce sicuramente più di quanto possa esprimere. Il suo attuale libro di comunicazione contiene più di 1600 parole, ma capisce molto di più. Ha memorizzato tutto e può navigare in percorsi di comunicazione complessi (a cui si accede tramite una scansione assistita). Può comunicare pensieri molto complessi (parla con me, non intorno a me), emozioni (ti voglio bene, mi manchi, sentimenti feriti), desideri, domande, qualcosa che non va ecc.” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“Ha iniziato a parlare parole singole verso i quattro anni e ha detto solo due parole alla volta fino ai 10 anni circa. Ora pronuncia frasi di due parole

mescolate a volte con alcune frasi molto belle e sta cominciando a tenere una conversazione con un'altra persona piuttosto che dare solo informazioni su se stesso. Sento che riceve molte informazioni e capisce il mondo che lo circonda, ma ha profonde difficoltà ad esprimere ciò che sa.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni



2 anni e 8 mesi

“Ritardo significativo nel parlare a sei anni. Capisce la maggior parte di ciò che le viene detto e risponde con parole ma non necessariamente con frasi complete. Può seguire le istruzioni. Nelle sue risposte tende a balbettare un po' prima di dire l'unica parola che sta cercando di far passare, come se stesse cercando di formare una frase completa ma non riuscisse a strutturarla veramente. Ha problemi con certi suoni. La sua parola per “mamma” è ancora Baba.” - inv dup del 8p (p12)

“Balbettava da quando aveva 18 mesi. Parole singole a quattro anni e mezzo. La maggior parte delle parole sono approssimazioni di parole; lotta con la pronuncia. La comprensione è significativamente migliore della capacità di comunicare.” - inv dup del 8p (p21), 4 anni

“Abbiamo cantato molto all'inizio perché questo era più facile per lei, dato che è una parte diversa del cervello che controlla questo. Abbiamo dovuto aspettare fino ai quattro anni per formare parole comprensibili, ma abbiamo continuato con tecniche che l'hanno aiutata ad articolare. A sei anni ha un vocabolario limitato e anche ora alcune delle sue parole suonano come balbettii perché si sforza troppo di parlare e deve rallentare e rilassarsi; questo è dovuto al fatto che il suo cervello non elabora correttamente. Quando le articoliamo le parole che sta cercando di trasmettere, si esercita e si sforza di dirle correttamente. Questo funziona bene per lei. A volte usa frasi lunghe ma altre volte dice solo singole parole (di nuovo questo è dovuto alle sue difficoltà di elaborazione cerebrale e anche alla sua risposta emotiva o al suo benessere generale). Quando va bene può avere una buona conversazione, per esempio: “Nonno, domani possiamo andare al parco a vedere Babbo Natale?”, ma non importa quale sia la risposta, ripete sempre la stessa domanda. Più si eccita e più la frase diventa confusa. Capisce molto di più di quanto possa esprimere e la sua memoria degli eventi è fantastica. Mi sento frustrata dal fatto che, sebbene sia confusa, in fondo sta cercando di dire ciò che sa.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

“Ride costantemente, ma il discorso è più difficile. Può dire singole parole, ad esempio no, sì, fatto, mamma, papà, fratello, ciao, cosa, ma le dice solo se vuole e non c'è modo di convincerla altrimenti. “Mia mamma” è probabilmente la sua frase più lunga; di solito la dice quando la vado a prendere a scuola.” - inv dup del 8p (p21), 8 anni

Personalità

La personalità dei bambini con inv dup del 8p è riportata come una delle loro aree di forza.

Le famiglie hanno sempre descritto un bambino felice, affettuoso, affascinante, contento e ottimista. I genitori ci hanno parlato di bambini empatici e tattili che erano estremamente socievoli, a volte preferendo la compagnia di bambini più grandi o adulti. Ai bambini piacciono particolarmente le attività sensoriali che coinvolgono la musica, la danza, le luci e il rumore. A molti piace anche essere spinto su un'altalena; alcuni amano nuotare. Un ventenne era in grado di sciare con un doppio sci adattato e apprezzava la sensazione di andare veloce. Contro questa disposizione solitamente solare, le difficoltà nel comunicare i bisogni o nel completare i compiti potrebbero portare a frustrazione, scoppi d'ira e "comportamenti impegnativi". Le famiglie di alcuni bambini hanno notato un rischio di sovrastimolazione, quando il loro bambino può diventare difficile da gestire. In una situazione sociale, i bambini possono a volte afferrare in modo imprevedibile le persone o gli oggetti alla loro portata. Nei bambini più piccoli sono comuni i capricci, di solito nati dalla frustrazione, da problemi sensoriali o dal fatto che i loro desideri sono stati ostacolati. Alcune famiglie hanno osservato una forte tendenza orale, con bambini che si succhiavano le dita o mordevano per molto più tempo degli altri bambini. Alcuni genitori erano preoccupati che il loro bambino potesse essere eccessivamente amichevole con gli estranei. Molto raramente, i bambini potrebbero dimostrare comportamenti aggressivi o autolesionistici, come mordere o tirare i capelli (Unique).



“È una bambina molto felice, sfacciata e vivace. Tutti quelli che la incontrano si innamorano di lei e lei lo sa. Ha un fantastico senso dell'umorismo e ama stare in mezzo alla gente. A volte può diventare molto frustrata, ma è facile calmarla.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“Ha una grande personalità, è molto socievole e premurosa e fa amicizia facilmente. Ama stare con altre persone ed è molto sensibile ai bisogni degli altri: riesce sempre a capire quando qualcuno è infelice o non si sente bene e cerca di rallegrarlo con abbracci/pastiglie, chiedendo di ballare o prendendolo in giro. Ha un grande senso dell'umorismo. Ama prenderci in giro, sia con i gesti che con il suo libro di comunicazione. Negli ultimi due mesi è diventata anche un po' impertinente, incrociando le braccia e dicendoci di no quando non vuole fare qualcosa. Di solito si mordeva le mani e faceva i capricci quando non riuscivamo a capire cosa c'era di sbagliato. Questo è migliorato significativamente da quando ha imparato a comunicare.” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“È una persona molto felice (insolitamente) e socievole che ama la sua sorellina e adora "cantare". Mai infelice, anche quando soffre cerca di impegnarsi. Ha avuto una certa fissazione per la bocca e amava avere le

mani, un asciugamano o un giocattolo in bocca. Non ha senso del pericolo, ad esempio è troppo amichevole con gli estranei e toccherebbe qualsiasi cosa calda o tagliente.” - inv dup del 8p (p12), 20 anni

“È estremamente felice per la maggior parte del tempo. Ama toccare, abbracciare e baciare (e gli è stato insegnato chi e quando, in modo appropriato). I crolli sono intensi e può essere difficile rimetterlo in carreggiata. Ama essere attivo e anche guardare lo sport. È persistente e positivo e ci insegna che non importa quale sia la tua abilità, c'è gioia nella vita. Ha un sorriso sul suo volto ogni giorno.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Una ragazza meravigliosa, felice, interessata e gioiosa. Ha grossi problemi di ansia, che la rendono isolata rispetto alle altre persone, ma quando è rilassata con loro è molto amichevole, calda e chiacchierona. Trova difficile giocare con le persone e preferisce di gran lunga la compagnia degli adulti. Le piace essere coinvolta in conversazioni su cose semplici, come dipingere le unghie, poiché riconosce e comprende ciò che viene detto.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

Disturbi sociali, emotivi e d'ansia

Un'associazione tra inv dup del 8p e disturbi dello spettro autistico (ASD) e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è stata suggerita nella letteratura medica, anche se solo un bambino nell'indagine *Unique* aveva una diagnosi di spettro autistico. Gli ASD includono l'autismo e il disturbo di Asperger e sono associati a un'alterazione delle abilità sociali, a problemi di comunicazione e alla necessità di mettere in atto comportamenti, interessi e attività ripetitivi e restrittivi, da cui l'individuo trae conforto. I bambini con ADHD dimostrano una serie di comportamenti tra cui l'iperattività, la disattenzione e l'impulsività, che rendono difficile per i bambini concentrarsi e controllare le loro azioni e parole. I bambini sono spesso descritti come "irrequieti", sono facilmente distratti e possono parlare o interrompere molto. Un certo numero di geni in questa regione del cromosoma 8p sono stati collegati a disturbi sociali, emotivi e d'ansia, tra cui *MCPH1*, *DPYSL2* e *STMN4*, che sono cancellati (*MCPH1*) o duplicati (*DPYSL2* e *STMN4*) nella maggior parte dei casi di inv dup del 8p (Fisch 2011; Tabarés-Seisdedos 2009; García-Santiago 2015; Unique).

Sonno

Due terzi dei membri di *Unique* hanno osservato che ad un certo punto il sonno è stato un problema.

Alcuni neonati e bambini hanno problemi a prendere sonno o a rimanere addormentati; altri si stancano facilmente e hanno bisogno di molto sonno rispetto ai loro coetanei. Problemi di salute, compresi gli effetti collaterali dell'epilessia e dei farmaci per l'epilessia e i problemi gastrointestinali, a volte hanno contribuito alle difficoltà di sonno. In alcuni casi i problemi di sonno sono migliorati con l'età.

Quando il sonno è stato particolarmente difficile, alcune famiglie hanno utilizzato farmaci, tra cui l'ormone naturale melatonina, con vari gradi di successo. Tali trattamenti dovrebbero essere intrapresi solo dopo aver consultato un professionista medico.

Cinque membri *Unique* hanno manifestato apnea del sonno, un disturbo del sonno che causa la respirazione superficiale o l'arresto completo durante il sonno. Una macchina CPAP (pressione positiva continua delle vie aeree) può essere raccomandata di notte, di solito solo per un periodo di tempo. Un adolescente non era in grado di tollerare la maschera CPAP e indossava invece un sensore di pulsossimetro intorno all'alluce durante la notte, che veniva monitorato da un'infermiera.

Può essere impegnativo per tutta la famiglia quando un bambino non dorme bene o non riceve abbastanza sonno di buona qualità. Sono disponibili ulteriori informazioni nella nostra guida "[Problemi di sonno nei bambini con disturbi cromosomici](#)", nella sezione guide pratiche per le famiglie del nostro sito.



Controllo sfinterico

L'evidenza di *Unique* suggerisce che c'è da aspettarsi un ritardo significativo nel controllo sfinterico, e potrebbe non essere raggiunto da tutti. Alcuni genitori con bambini di età compresa tra i cinque e i 14 anni hanno riportato che il loro bambino era vicino all'autonomia, ma per due adulti di vent'anni non è stata raggiunta.

“È praticamente autonoma, ma teniamo i pannolini per ogni evenienza. Ha ancora incidenti occasionali perché non è in grado di usare il bagno da sola e non sempre riesce ad avere la nostra attenzione in tempo per aiutarla.” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“Preferisce andare sul vasino o sul water, ma non ha modo di dirlo.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Fino a 13 anni e mezzo usava il pannolino giorno e notte, ma improvvisamente qualcosa è scattato e ha iniziato a fare i bisogni durante il giorno. Ci è voluto più di un anno e poi era asciutta di notte, perché le ho impedito di bere oltre una certa ora e mi sono assicurato che andasse in bagno prima di dormire. Ha richiesto una ripetizione costante; molto frustrante ma ne è valsa la pena. Ha ancora qualche episodio sia di giorno che di notte a causa di un problema neurologico, ma questi stanno diventando meno frequenti. La routine e la costanza di tutte le persone coinvolte è la chiave.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

Problemi organici

■ Benessere generale

Il quadro in termini di benessere generale è estremamente misto. Da un lato molti genitori descrivono la salute generale dei loro figli come "buona" o "molto buona", ma un numero all'incirca uguale dice che i loro figli sono "fragili", inclini alle malattie e impiegano più tempo del previsto per riprendersi da raffreddori e altre malattie infantili, sebbene la situazione spesso migliori con il progredire dell'infanzia (Unique).

Alcuni bambini hanno problemi di salute, tra cui infezioni toraciche ricorrenti, convulsioni, scoliosi e problemi gastrointestinali (questi saranno trattati in sezioni successive) (Unique).

"Prima era una bambina molto povera, entrava e usciva dall'ospedale ogni due settimane, ma ora sta generalmente bene. Non soffre di molti raffreddori o malattie." - inv dup del 8p (p11)

"Nessun problema medico noto a sei mesi, a parte problemi congeniti. Ancora in buona salute a cinque anni." - inv dup del 8p (p11)

"Si ammala spesso; il suo sistema immunitario è piuttosto debole e ha numerose carenze di vitamine e ferro che dobbiamo trattare con integratori." - inv dup del 8p (p11)

"Da piccola ha avuto molti problemi di salute a causa dell'aspirazione e dei problemi gastrointestinali (dolore ai gas e stitichezza), finché non siamo stati in grado di gestire questi problemi con una dieta migliore. Il cibo vero invece del latte artificiale ha aiutato. Ha qualche problema a riprendersi quando si ammala. Oggi, a cinque anni, è solitamente in buona salute." - inv dup del 8p (p11)

"I primi anni dell'adolescenza sono stati un periodo in cui era molto fragile dal punto di vista medico, ma ora è più stabile. La maggior parte degli interventi chirurgici sono finiti, e questo ha aiutato." - inv dup del 8p (p12)

"A parte l'epilessia, è in ottima salute. Mangia e dorme bene e gestisce gli inverni molto meglio degli anni precedenti. I primi tre anni della sua vita è stata molto male a causa di infezioni respiratorie e crisi epilettiche." - inv dup del 8p (p21)

■ Infezioni respiratorie

Le infezioni del tratto respiratorio superiore e inferiore e altre difficoltà respiratorie, come l'asma e l'apnea (smettere di respirare), spesso colpiscono i neonati e i bambini con anomalie cromosomiche più dei loro fratelli e coetanei "normali". Vale lo stesso anche per quelli con inv dup del 8p, anche se l'incidenza (10/29 nell'indagine *Unique*) non era più alta che in altri bambini con anomalie cromosomiche. Alcuni bambini hanno anche presentato periodi di apnea, anche se spesso ne sono usciti. Alcuni bambini soffrono di asma.

Alcuni bambini *Unique* hanno problemi respiratori cronici, tra cui un ragazzo di 15 anni con malattia polmonare cronica e una bambina di 8 anni che era sotto antibiotici a lungo termine per infezioni respiratorie ricorrenti. A parte questo, nessun altro bambino sembra aver subito danni o difetti permanenti ai polmoni, e la maggior parte delle condizioni è migliorata con l'età.

“Niente asma o infezioni respiratorie, solo apnea ostruttiva e centrale del sonno.” - inv dup del 8p (p11), 14 anni

“Quando era più piccolo aveva problemi più frequenti alle vie aeree superiori e problemi di sinusite, ma sono diminuiti con l'età.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Soffre di apnea del sonno e di mancanza di respiro durante il giorno.” - inv dup del 8p (p11), 20 anni

“Le polmoniti da aspirazione e i problemi di deglutizione l'hanno portata a fare a meno della bocca. L'apnea è stata riscontrata solo alla fine del 2016 ma è stata intermittente: ha attraversato 10 giorni di apnea grave, 24 ore al giorno, poi ha smesso.” - inv dup del 8p (p12), 20 anni

“Infezioni toraciche ricorrenti e bronchiolite.” - inv dup del 8p (p21), 4 anni

“Polmone parzialmente formato, forse a causa di una polmonite a 8 settimane, ed era sotto ossigeno da sei a 9 mesi. Il polmone sembra essere a posto ora.” - inv dup del 8p (p21), 5 anni

■ Convulsioni

Le convulsioni sono causate da un cambiamento nell'attività elettrica del cervello. A seconda della parte o delle parti del cervello colpite i sintomi variano, ma includono confusione temporanea, movimenti a scatti incontrollabili e perdita di coscienza o consapevolezza.

I disturbi convulsivi, compresa l'epilessia, sono comuni tra i membri *Unique* con inv dup del 8p, colpendo 15/29 membri *Unique* che hanno completato il questionario e altri 14 membri nel database *Unique*.

L'elettroencefalogramma (EEG) e la video telemetria (video EEG) sono test medici che possono essere utilizzati per misurare e registrare l'attività elettrica del cervello, e sono strumenti che, se utilizzati insieme ad altri test, possono aiutare a diagnosticare il tipo di crisi epilettica sperimentata, anche se molti genitori hanno riferito che il tipo di crisi sperimentata non è stato diagnosticato. Le crisi sono spesso associate a un'anomalia cerebrale, tra cui un corpo calloso mancante (agenesia del corpo calloso, ACC) (*vedi Testa e cervello*), ma possono verificarsi in bambini in cui una scansione cerebrale non ha trovato nulla di insolito.

Le crisi possono essere focali (parziali) (limitate a una parte del cervello) o generalizzate (che colpiscono entrambi i lati del cervello). La serie *Unique* suggerisce che nessun tipo particolare di crisi è tipico, e un individuo può sperimentare più

Tipologie di convulsioni

Crisi di assenza: Un cambiamento nel comportamento come se il bambino si "spegnesse", a volte con sguardo fisso, battito delle palpebre o schiocco delle labbra. Sono molto brevi, spesso durano meno di mezzo minuto.

Tonico-clonico generalizzata: All'inizio di una crisi, l'attività elettrica anormale coinvolge entrambi i lati del cervello. La crisi comporta una fase di irrigidimento seguita da scatti.

Mioclonica: Crisi generalizzata che coinvolge la contrazione a scatti o shock di diversi muscoli in qualsiasi parte del corpo, ma di solito le braccia o le gambe. Ogni crisi mioclonica dura una frazione di secondo o al massimo un secondo.

Miotonica: Crisi che coinvolge l'irrigidimento dei muscoli.

Mioclonico-atonica: Crisi che coinvolge la contrazione a scatti o shock dei muscoli, seguita da una perdita di tono in maniera tale che se una persona è in piedi cade a terra.

Sindrome di Lennox-Gastaut: Una forma non comune di epilessia che è particolarmente difficile da trattare, con crisi che di solito iniziano tra i tre e i cinque anni. Il tipo di crisi sperimentato varia, ma include crisi atoniche ("drop attack"), assenze, crisi tonico-cloniche e miocloniche.

Spasmo infantile: Tipo di convulsioni che di solito si verificano in gruppi in bambini di età compresa tra i tre e i 10 mesi. Visto più spesso quando un bambino si sveglia; può essere più o meno evidente.

Crisi neonatali: Crisi (convulsioni) che si verificano tra la nascita e 28 giorni dopo la nascita del bambino.

Attacco febbrile: Gli episodi si verificano solo quando il bambino ha una temperatura elevata.

Crisi ipoglicemiche: Derivanti da un grave calo di zuccheri nel sangue

La storia di una famiglia.....

Fino a quando nostra figlia "F" aveva cinque anni, aveva un sacco di piccole crisi, da una a 11 al giorno e della durata di 20-40 secondi, quasi ogni settimana. Non c'era attività epilettica tra le crisi. F ha avuto due crisi molto gravi prima che sapessimo che aveva l'epilessia, e i medici hanno tardato a capire che aveva l'epilessia.

Quando aveva due anni siamo andati negli Stati Uniti per saperne di più sulla sua sindrome. Abbiamo incontrato esperti nel campo della genetica e dell'epilessia e abbiamo anche trascorso diverse ore al Dipartimento dello Sviluppo. I medici hanno concluso che F aveva l'epilessia e hanno iniziato con le medicine il giorno dopo.

Abbiamo continuato ad avere molti problemi fino all'età di cinque anni. Dopo aver provato diverse medicine per tre anni abbiamo finalmente trovato una combinazione che ha funzionato molto bene! Trileptal (975 mg mattina e sera) e Frisium (Clobazam 10 mg mattina e sera). Il suo peso ora è di 36 kg, e ha solo alcune piccole crisi all'anno e non ha avuto bisogno di Stesolid (Diastat) negli ultimi quattro anni. - inv dup del 8 (p11) - 9 anni

di un tipo, con il primo attacco che si verifica ovunque dal periodo neonatale a quello più tardivo dell'infanzia (*vedi Tipi di crisi*).

Sono stati riportati dalle famiglie casi di crisi tonico-cloniche (grande male) (sei casi), crisi di assenza (quattro casi), convulsioni febbrili (tre casi) e casi singoli di sindrome di Lennox-Gastaut e crisi ipoglicemiche. In molti altri casi il tipo di convulsioni non è stato specificato.

Qualsiasi evidenza di convulsioni dovrebbe essere affrontata prontamente. Se necessario, le opzioni di trattamento, compreso l'uso di anticonvulsivanti come l'acido valproato, il sult(h)iame e il Keppra, sono stati spesso utilizzati con successo per aiutare a ridurre la frequenza e la gravità delle convulsioni, anche se in alcune occasioni si sono dimostrate difficili da controllare (Unique).

“Ha avuto alcuni episodi di convulsioni, il primo dei quali è stato un attacco epilettico della durata di 15 minuti che si è verificato senza malattia o preavviso. Da allora ha avuto crisi febbrili complesse. Abbiamo il Diastat per le emergenze e diamo il Klonopin (Clonazepam) durante la malattia per prevenire le crisi. È seguita dalla neurologia.” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“Solo una crisi di due minuti testimoniata a due settimane di vita.” - inv dup del 8p (p11), 14 anni

“Ha avuto una crisi nella prima settimana in TIN. Il neurologo ha ordinato una serie di test. Il trattamento con Phenobarbital e Dilantin (Fenitoina) ha portato le convulsioni sotto controllo.” - inv dup del 8p (p11)

“Ha l'epilessia di Lennox-Gastaut, ed è stata trattata con una varietà di farmaci diversi dall'inizio delle crisi nel 2012. Dal 2016 segue la dieta chetogenica e ha un impianto VNS (stimolatore del nervo vago). Oltre alla dieta e all'impianto, attualmente sta prendendo due farmaci: Lamotrigina e Onfi (Clobazam). La combinazione di dieta, farmaci e VNS ha contribuito a diminuire le sue crisi, ma non le ha eliminate del tutto. Ha ancora da tre a dieci crisi settimanali.” - inv dup del 8p (p12), 9 anni

“Ha convulsioni toniche cloniche che vanno in stato di male, crisi di caduta, crisi di assenza e scatti mioclonici. In passato ha avuto anche convulsioni febbrili. Prende il Keppra due volte al giorno e ha Epistatus, paraldeide e Diazepam (una benzodiazepina) come farmaci di soccorso per lo stato di male. Ha bisogno di ossigeno con convulsioni prolungate, e ha avuto bisogno di ventilazione e di un coma indotto per cinque giorni come risultato di una convulsione febbrile, a causa dell'aspirazione del contenuto dello stomaco. Nessun danno aggiuntivo e duraturo dovuto a convulsioni prolungate. Ora porto sempre con me il Midazolam per fermare le convulsioni prolungate.” - inv dup del 8p (p21), 4 anni

“A due giorni, monitorato costantemente ma non ne soffre più a 19 mesi. L'EEG ha mostrato un'attività anormale.” - inv dup del 8p (p21)

“A 21 mesi ha avuto due crisi; un EEG e una risonanza magnetica erano normali.” - inv dup del 8p (p21)

■ Testa e cervello

Alcuni bambini sono nati con un punto molle molto grande (fontanella) o con ampi spazi tra le placche ossee del cranio. Mentre occasionalmente la fontanella anteriore era anche lenta a chiudersi, in alcuni bambini le ossa del cranio si chiudevano troppo presto (craniosinostosi) (Unique). Inoltre, circa la metà dei bambini aveva una forma o una dimensione insolita della testa. Il più delle volte la testa del bambino era piatta nella parte posteriore (brachicefalia) o su un lato (plagiocefalia); spesso corretta dalla terapia con caschetto per rimodellare il cranio. Alcuni bambini avevano anche una testa solitamente piccola (microcefalia) o grande (macrocefalia).

“Aveva una plagiocefalia, all'inizio con una deviazione di 24 mm, ma dopo aver indossato un casco protesico questa si è ridotta a ~7 mm.” - inv dup del 8p (p12)

“Aveva una macrocefalia pronunciata da neonata/bambina, ma è diventata meno pronunciata man mano che è cresciuta.” - inv dup del 8p (p12), 9 anni

Le scansioni di risonanza magnetica (RMN) del cervello possono essere normali, ma i rapporti nella letteratura medica suggeriscono che ~80% dei bambini con inv dup del 8p hanno un'anomalia strutturale del cervello, una cifra supportata dai dati forniti dai membri di *Unique* (24/28 neonati e bambini nell'indagine *Unique* e altri 25 casi nel database *Unique*, DB) (García-Santiago 2015; Unique). Il neurologo o il pediatra di tuo figlio è nella posizione migliore per spiegarti le possibili implicazioni di qualsiasi risultato insolito e i possibili trattamenti che potrebbero essere necessari.

L'anomalia di gran lunga più comune registrata sia nella letteratura medica che tra i membri di *Unique* era l'assenza o lo scarso sviluppo del corpo calloso (12/28 indagini; 23 casi DB). Il corpo calloso è una banda di fibre nervose che unisce i lati destro e sinistro del cervello. Può mancare del tutto (agenesia) (ACC), o può essere sottile, corto e sottosviluppato (ipoplasico) (HCC). Gli effetti variano, ma sia lo sviluppo intellettuale che quello fisico possono essere compromessi, anche se la prima indicazione di ACC è spesso l'insorgenza di convulsioni (*vedi Convulsioni*). Non c'è un trattamento standard per l'ACC, ma qualsiasi sintomo che può svilupparsi sarà trattato. Altre anomalie strutturali riportate includono: ventricoli più grandi del previsto (spazi pieni di liquido) (8/28 sondaggi); ipoplasia del cervelletto (la parte del cervello che controlla l'equilibrio e il movimento) (2/28 sondaggi; 1 caso DB); colpocefalia (le corna occipitali del cervello sono più grandi del normale) (3/28 sondaggi); leucomalacia periventricolare (danno/rammollimento della sostanza bianca nella parte interna del cervello) (1/28 sondaggio; 1 caso DB); idrocefalo (un accumulo di liquido cerebrospinale nel cervello che può portare a un accumulo di pressione nel cervello e può richiedere un intervento chirurgico per introdurre uno shunt (un tubo sottile che viene impiantato nel cervello e drena l'eccesso di

fluido) (2/28 indagine); l'anomalia Dandy Walker (una cisti nella parte del cervello che controlla l'equilibrio, il cervelletto) (1/28 indagine; 1 caso DB); e cisti nella regione pineale del cervello (2/28 indagine; un caso in DB).

Una vasta gamma di casi individuali di ulteriori anomalie cerebrali sono stati riportati dalle famiglie *Unique*, tra cui: una Cisterna Magna allargata; polimicrogiria (dove le "circonvoluzioni" nella superficie del cervello sono molte e piccole); e un lobo frontale sottosviluppato.

"L'ACC è stato trovato quando aveva sei mesi; non ha richiesto alcun farmaco." - inv dup del 8p (p11), 10 anni

"ACC rilevato nelle prime settimane dopo la nascita." - inv dup del 8p (p11)

"La parte posteriore destra della sua testa è piatta e appare di forma ovale dall'alto, come si vede nella TAC. Era più evidente quando era più giovane, e rendeva difficile indossare gli occhiali perché la distanza dal lato dell'occhio all'orecchio era diversa sui due lati. I capelli aiutano a coprirlo ora. Ha anche la colpocefalia e l'ACC. Nessun trattamento richiesto." - inv dup del 8p (p12), 20 anni

"Ha due cisti nella regione pineale del suo cervello, che sono asintomatiche e non sono motivo di preoccupazione." - inv dup del 8p (p21), 4 anni

"Ha fatto una TAC che ha mostrato ventricoli allargati. Ha anche un po' più di liquido intorno al cervello, ma nessun effetto e nessun trattamento necessario." - inv dup del 8p (p21), 16 anni

■ Patologie cardiache

Un difetto cardiaco congenito è stato riportato in circa il 25% dei casi nella letteratura medica. L'incidenza delle patologie cardiache sembra essere più alta tra i membri di *Unique*, con 14/29 (~50%) bambini colpiti nell'indagine e altri 18 casi registrati nel database *Unique*. Alcuni neonati erano affetti da più di una condizione (García-Santiago 2015; *Unique*).

Uno o più fori tra le camere superiori (difetto del setto interatriale, DIA) o inferiori (difetto del setto interventricolare, DIV) del cuore, erano le condizioni più comunemente riportate. In alcuni bambini c'era un restringimento dell'arteria e della valvola che porta il sangue ai polmoni (stenosi polmonare). DIA, DIV e stenosi polmonare possono far parte di un'anomalia cardiaca più complessa chiamata Tetralogia di Fallot, che è stata scoperta in alcuni bambini inv dup del 8p.

Un soffio al cuore è stato registrato per 9/29 bambini nell'indagine *Unique*. Il soffio cardiaco può essere associato a un problema cardiaco sottostante, come un DIA, ma spesso non vi è alcuna causa. Spesso un soffio cardiaco è "innocente" e non è necessario alcun trattamento.

Ci sono anche alcuni rapporti di condizioni associate a caratteristiche persistenti della circolazione fetale dopo la nascita. Questi includono il dotto arterioso pervio (PDA), in cui un canale tra l'aorta e l'arteria polmonare

che di solito si chiude poco dopo la nascita, rimane aperta e i polmoni ricevono più sangue del dovuto. Questo significa che il cuore deve lavorare troppo ed è stato visto in alcuni bambini. Un forame ovale pervio (PFO), in cui un'apertura tra le due camere superiori del cuore non si chiude nel primo anno di vita permettendo al sangue extra di passare dalla parte sinistra a quella destra del cuore, è stato riportato da alcuni genitori di *Unique*.

Un'altra anomalia cardiaca che è stata trovata in uno o due bambini con inv dup del 8p è la destrocardia, dove il cuore è in un'immagine speculare della sua posizione normale. Di per sé, questo di solito non rappresenta un rischio per la salute. Può verificarsi in combinazione con il situs inversus, dove l'appendice e il fegato si trovano a sinistra dell'addome e lo stomaco a destra. Diversi bambini sono nati con una valvola aortica bicuspid.

Il trattamento di queste condizioni cardiache viene deciso su base individuale, ma può includere il monitoraggio per vedere se si risolvono naturalmente, come è avvenuto nella maggioranza dei casi. Se necessario, può essere raccomandata una correzione farmacologica o chirurgica (Guo 1995; de Die-Smulders 1995; Kostiner 2002; Masuda 2002; Sanitago 2014, García-Santiago 2015; Unique).

“Nato con DIA e PDA, che si sono risolti entro sei settimane dalla nascita. DIV persiste ma non richiede l'intervento chirurgico in questo momento.”
- inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Ha un piccolo PFO nel cuore. Niente di cui il cardiologo sia preoccupato - pensa che si chiuderà da solo quando avrà cinque anni.” - inv dup del 8p (p11), 3 anni

“È nato con una valvola aortica bicuspid e aveva un piccolo foro nella parte superiore del cuore, che si è risolto spontaneamente.” - inv dup del 8p (p12)

“Aveva un piccolo foro nel cuore e di conseguenza un soffio. È stato controllato, ma dato che era piccolo non è stato dato alcun trattamento e ci è stato detto che si sarebbe chiuso man mano che cresceva. Il suo cuore è stato ascoltato di recente e le è stato detto che non c'è nessun soffio.”
- inv dup del 8p (p21), 16 anni

“Difetto del setto atrioventricolare e tetralogia di Fallot scoperti a una settimana di vita e corretti chirurgicamente a sette mesi. Richiederà un ulteriore intervento chirurgico per sostituire la valvola polmonare in futuro.” - inv dup del 8p (p21), 8 anni

“DIA corretto a 9 mesi e sta bene a sei anni e mezzo.” - inv dup del 8p (mosaico)

■ Anomalie scheletriche

Anomalie scheletriche come la scoliosi (curva laterale della colonna vertebrale), cifosi (curva verso l'esterno con conseguente gobba) e cifoscoliosi (combinazione di cifosi e scoliosi) sono state riportate in circa sei

su dieci persone nella letteratura medica (Feldman 1993; Guo 1995; de Die-Smulders 1995; Devriendt 1999; García-Santiago 2015). Questo corrispondeva da vicino all'esperienza di *Unique*: la scoliosi è stata la condizione più comune riportata (12 casi), ma sono stati riportati anche casi di cifosi (un caso) e cifoscoliosi (quattro casi); sono stati inoltre visti un ancoraggio midollare (la parte inferiore del midollo spinale è solitamente libera all'interno della colonna vertebrale, ma occasionalmente si attacca a una delle strutture circostanti) (due casi), una fossetta sacrale (una fossetta o un buco nella pelle appena sopra la piega tra le natiche) (un caso) e la spina bifida (c'è un vuoto nella spina dorsale perché la spina dorsale e il midollo spinale del bambino non si sviluppano correttamente nell'utero) (un caso), che è una causa comune di un midollo ancorato.

Alla base della curvatura della colonna vertebrale possono esserci anomalie del tono muscolare, e in alcuni casi le ossa della colonna vertebrale (vertebre) possono essere fuse insieme o non correttamente formate. Le curvature della colonna vertebrale spesso si sviluppano o peggiorano con l'età e devono essere monitorate attentamente.

La curvatura può essere trattata con fisioterapia ed esercizi, oppure può essere necessario un tutore di sostegno. Se la curvatura diventa marcata può essere necessario sottoporsi a un intervento di fusione spinale e raddrizzare la colonna vertebrale con delle barre, come è stato per alcuni membri di *Unique*.

Un ancoraggio midollare può essere trattato con riposo, fisioterapia e farmaci per aiutare ad alleviare i sintomi, ma la chirurgia di slegatura può essere l'unico trattamento permanente e di successo per i casi più gravi.

“Abbiamo usato un tutore per la schiena, ma il nostro attuale ortopedico ritiene che la curva sia ancora troppo piccola per giustificarlo. La sua curva è in qualche modo flessibile ed è legata al basso tono muscolare (può essere raddrizzata a 9 gradi, ma se è stanca e in piedi può arrivare a 30 gradi).” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“A sei anni la sua spina dorsale viene monitorata per la scoliosi - si vede una leggera curva ai raggi X che non è visibile ad occhio.” - inv dup del 8p (p11), 6 anni

“Nostra figlia ha la scoliosi funzionale e ha un tutore per la schiena/busto di compressione per aiutarla. Facciamo anche esercizi/stretching per aiutarla.” - inv dup del 8p (p11), 3 anni

“Midollo spinale legato, che è stato riparato con successo a cinque mesi.” - inv dup del 8p (p11)

“Leggera scoliosi nella parte superiore e inferiore della colonna vertebrale. Nessun trattamento per ora.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Una curvatura spinale si sta mostrando solo ora: ha una leggera curva, che sta peggiorando, e siamo in attesa di un appuntamento.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

■ Problemi articolari

Tra i membri *Unique*, i problemi alle articolazioni erano comuni, compresi 20/28 bambini intervistati nel 2017/18.

I problemi con le articolazioni allentate o instabili (noti anche come ipermobilità) erano particolarmente prevalenti. Mentre questa condizione può non causare problemi, l'ipermobilità è talvolta associata a dolore e rigidità nelle articolazioni e nei muscoli; lesioni, comprese le distorsioni; e articolazioni che si slogano (escono dalla posizione) facilmente. La lussazione dell'anca è stata sperimentata da molti bambini *Unique*.

Quando i bambini con inv dup del 8p diventano più grandi, la letteratura medica e le esperienze dei membri di *Unique* suggeriscono una marcata tendenza a sviluppare una progressiva ipertonìa (aumento del tono muscolare) nelle gambe che, se non trattata, può portare a contratture articolari. Questo è un motivo importante per incoraggiare i bambini ad essere il più mobili possibile e per stimolare il movimento passivo attraverso lo stretching e la fisioterapia. Tra i membri di *Unique*, le contrazioni sono state notate fin dall'infanzia. Più della metà dei bambini sopra i sette anni aveva sviluppato contratture articolari alle gambe e alle anche, che limitavano la normale attività e il movimento. La parte superiore del corpo sembra non essere influenzata dall'aumento del tono, e le articolazioni del braccio e della spalla sono rimaste insolitamente flessibili, anche se un bambino *Unique* ha avuto una contrattura del gomito destro.

Diversi bambini sono stati descritti come aventi piedi curvi e angolati verso l'interno in una posizione tipica del piede torto equino-varo ([vedi Mani e piedi](#)). Un bambino aveva una condizione chiamata patella alta, in cui lo sviluppo insolito della rotula ne determinava la posizione al di sopra di quella sua abituale e fuori dall'articolazione, e ha richiesto un intervento chirurgico. Le opzioni di trattamento variano a seconda della condizione, ma diversi bambini hanno beneficiato di ortesi caviglia-piede per aiutare il posizionamento della caviglia e del piede o per migliorare la posizione in piedi o la camminata. Un ragazzo ha avuto iniezioni di Botox come trattamento per i muscoli del polpaccio tesi.

Sette bambini *Unique* hanno subito un intervento chirurgico per il bicipite femorale e l'adduttore, con [successo](#) variabile ([vedere i commenti sotto](#)) (Hongell 1978; Jensen 1982; Fryns 1985; Kleczkowska 1987; Barber 1994; de Die-Smulders 1995; *Unique*).

Allungamento dell'adduttore

I muscoli adduttori sono responsabili dell'unione delle gambe. Si attaccano all'interno del bacino e all'osso superiore della coscia. Se sono troppo corti, il vostro bambino si piegherà quando sta in piedi e le sue gambe si incroceranno, oppure la sua anca potrebbe uscire parzialmente dall'articolazione (sublussazione) o dislocarsi completamente. Nella chirurgia di rilascio degli adduttori, i tendini che uniscono i muscoli all'osso pelvico vengono allungati. Dopo l'intervento i bambini di solito indossano un gesso per alcune settimane e una stecca per alcuni mesi.

Allungamento del tendine del ginocchio

I muscoli del tendine del ginocchio collegano il bacino alla parte posteriore del ginocchio. Se questi muscoli diventano troppo corti, il bambino non sarà in grado di stare in piedi. Nella chirurgia, i tendini tra il bacino e la parte posteriore del ginocchio vengono allungati o tagliati. Dopo l'intervento chirurgico, il bambino è di solito ingessato per alcune settimane e poi con stecche di notte e a riposo per alcuni mesi.

“Sento che i suoi tendini si stanno stringendo ora e la contrattura del ginocchio è iniziata. Può diventare molto rigida di notte e sembra “bloccare” le gambe a volte, specialmente dopo essere stata in piedi nella sua posizione eretta.” - inv dup del 8p (p11), 8 anni

“Tendini corti, intervento chirurgico per l'allungamento del tendine e la ricollocazione del tendine sul piede e sulla caviglia sinistra. Le gambe sono molto deboli e magre.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Ha stecche di giorno e di notte per preservare la lunghezza di i suoi muscoli del polpaccio, mentre continua ad imparare a camminare. Le stecche di giorno aiutano anche la stabilità. Queste servono a prevenire

problemi futuri e per affrontare la leggera rigidità riscontrata nelle sue articolazioni della caviglia.” - inv dup del 8p (p11), 2 anni

“Ha avuto l'allungamento dei tendini di Achille e l'osteotomia e l'ostectomia dell'anca destra tre volte perché l'anca era sempre fuori posto. Si sedeva e faceva schiacciare le ginocchia dentro e fuori le loro articolazioni quando si annoiava intorno all'età di tre o quattro anni.” - inv dup del 8p (p12), 20 anni

“Le sue caviglie sono molto rigide e non si piegano bene su e giù. Molto spesso, la sua gamba destra si gira verso l'esterno quando cammina.

Articolazioni ipermobili.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

“Molto stretto dietro le ginocchia e intorno alle caviglie.” - inv dup del 8p (p21)



■ Mani e piedi

Alcuni genitori notano caratteristiche insolite delle mani e dei piedi.

Le mani possono essere insolitamente piccole con dita affusolate. A volte le dita sono curve (clinodattilia) e le unghie possono essere sottosviluppate (ipoplastiche). Alcuni neonati e bambini hanno linee profonde sui palmi (e sulle piante dei piedi). Diversi bambini *Unique* e un bambino nella letteratura scientifica avevano anomalie del pollice, compresi due bambini con un pollice in più (intero o parziale). Un bambino ha avuto un pollice in più, rimosso in una procedura ospedaliera ambulatoriale.

Tra i bambini *Unique*, circa la metà aveva i piedi piatti (pes planus). Sono stati descritti alcuni bambini con piedi curvi e angolati verso l'interno in una posizione tipica del piede torto (equinovaro). A volte le dita dei piedi erano

insolitamente corte (brachidattilia), curve, sovrapposte, palmate o era presente un ampio spazio tra l'alluce e il secondo dito del piede (sandal gap) e alcuni avevano unghie assottigliate o rigate (Vermeesch 2003; García-Santiago 2015; Unique).

I bambini spesso presentano solo anomalie lievi che per la maggior parte non richiedono trattamento, anche se i bambini con i piedi piatti possono beneficiare di soles per correggere la posizione del piede. Altri, come quelli con il piede equino, possono anche beneficiare di massaggi, fisioterapia e a volte di stecche per aiutare a correggere i piedi curvi. Questo può ridurre la necessità di un intervento chirurgico correttivo e del gesso. Il trattamento è adattato al singolo bambino e in alcuni casi la correzione chirurgica migliorerà la mobilità finale.

“Ha mani molto piccole per la sua età e piedi molto piccoli e stretti che non crescono - sono stati della stessa misura per quattro anni. I suoi piedi sono molto pronati e l'alluce del suo piede destro ora è curvo a destra (usiamo un cinturino per le dita del piede nell'ortesi gamba piede, AFO, per correggerlo). Il suo piede sinistro ha subito una banda amniotica, rimuovendo parte delle dita medie e parte dell'alluce. L'unghia dell'alluce è di conseguenza malformata e le tre dita centrali non hanno unghie. Ha anche le dita palmate (tutte tranne l'alluce) fino alla prima articolazione, solo la pelle.” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“Letto ungueale lungo e dita molto sottili e lunghe (da pianista). Palmo stretto; il palmo misurato dal polso alla base delle dita è molto corto ma le dita sono molto lunghe, quindi il rapporto non è corretto. Unghie molto spesse e fragili. Un piede è ora molto gonfio in modo permanente e, a causa delle contratture, le sue dita si arricciano strettamente su entrambi i piedi.” - inv dup del 8p (p12), 20 anni

“Le sue mani sono estremamente piccole e hanno ancora le caratteristiche fisiche di un bambino. Crescono, ma molto lentamente. A 8 anni porta un numero di scarpe da bambino 8 [24, ndt].” - inv dup del 8p (p21), 8 anni

“Ha mani e piedi piccoli, ma non al punto da avere problemi. È stata in ospedale solo una volta, come paziente ambulatoriale, per rimuovere il pollice in più.” - inv dup del 8p (p21)

■ Reni e infezioni del tratto urinario

Sono riportate anomalie minori dei reni, compresi diversi casi di reni dilatati (idronefrosi) a causa di un accumulo di urina all'interno. In alcuni casi i reni erano più piccoli del normale o erano a forma di ferro di cavallo (dove i punti inferiori dei due reni solitamente separati sono uniti, creando una forma a U, a ferro di cavallo). Anomalie della vescica sono state notate occasionalmente, compresa una vescica insolita a forma di albero di Natale e una vescica che era tre volte la dimensione normale. Di solito queste condizioni erano lievi e richiedevano un monitoraggio ma nessun trattamento.

Alcuni neonati e bambini hanno avuto infezioni ricorrenti delle vie urinarie (IVU), anche senza anomalie alla risonanza magnetica. Possono essere trattate con antibiotici o, occasionalmente, può essere necessario un catetere

inserito per rimuovere l'accumulo di urina e prevenire danni ai reni (Unique).

■ Udito

Anche se i problemi di udito non sono una caratteristica tipica dell'inv dup del 8p, alcuni neonati e bambini hanno una perdita uditiva temporanea causata dal cerume; altri, molto meno comunemente, hanno una perdita uditiva neurosensoriale da moderata a grave in una o entrambe le orecchie.

Alcuni genitori hanno detto che il loro bambino aveva alterazioni al test dell'udito appena nato, ma all'età di due anni e mezzo l'udito era nella norma.

La perdita temporanea di udito fluttuante causata dal cerume può spesso essere alleviata dall'inserimento di drenaggi timpanici (tubicini) per ridurre la pressione nell'orecchio medio, anche se il trattamento non ha sempre successo. Quando la perdita uditiva è permanente, gli apparecchi acustici possono aiutare come misura temporanea o più duratura, anche se questo sembra essere poco comune (Guo 1995; Unique).

Alcuni bambini sono anche particolarmente inclini alle infezioni dell'orecchio, che possono essere molto dolorose e debilitanti. Può essere necessario il trattamento con antibiotici e/o drenaggi timpanici. Poiché i bambini sono a rischio di ritardo del linguaggio, le preoccupazioni dei genitori riguardo all'udito dovrebbero essere prese in considerazione precocemente e dovrebbe essere fornita una terapia a casa o a scuola.

“Prima di tre anni, ha avuto problemi di udito a causa del liquido nelle orecchie che ha richiesto un drenaggio timpanico in entrambe le orecchie. Udito normale dopo il trattamento.” - inv dup del 8p (p11), 7 anni

“Ha posizionato dei drenaggi timpanici a un anno a causa di infezioni croniche all'orecchio. Ha una perdita uditiva moderata-grave nell'orecchio sinistro e porta un apparecchio acustico in quell'orecchio, e una perdita uditiva lieve-moderata nell'orecchio destro. Si ritiene che le manchino le cellule ciliate nella coclea e che nei prossimi anni avrà bisogno di protesi in entrambe le orecchie.” - inv dup del 8p (p11), 3 anni

“Ha avuto una grave infezione all'orecchio a 12 mesi. A quattro anni non ha superato il test dell'udito a scuola, quindi sarà visitata da un otorino per valutare il suo udito in modo corretto. A cinque anni ha ancora problemi alle orecchie, anche con i tubicini.” - inv dup del 8p (p21)

“Ha alcuni problemi di udito, alcuni dei quali possono essere dovuti al cerume, e una perdita permanente dell'udito nell'orecchio sinistro. Gli sono stati applicati dei gommini all'orecchio destro e indossa un apparecchio acustico all'orecchio sinistro.” - inv dup del 8p (p21)



8 anni

■ Occhi e vista

Problemi di vista e anomalie strutturali dell'occhio sono stati riportati da circa la metà delle Famiglie *Unique*.

Il più delle volte i bambini non vedono da lontano (miopia) (7/29 indagini; cinque casi in DB), ma alcuni erano non vedono da vicino (ipermetropia) (2/29 indagini; un caso in DB) e quattro bambini avevano un difetto visivo corticale, dove il difetto visivo è dovuto a un problema al cervello, piuttosto che all'occhio. Un bambino è stato dichiarato come cieco, anche se i suoi genitori pensavano che potesse vedere ma non usava bene la vista. Alcuni bambini avevano l'astigmatismo, dove il bulbo oculare è a forma di pallone da rugby piuttosto che rotondo come un pallone da calcio, portando ad una visione offuscata. I bambini spesso beneficiano degli occhiali, anche se alcuni genitori dicono che i bambini sono riluttanti a portarli.

Un terzo dei bambini nel sondaggio *Unique* aveva uno strabismo, in cui un occhio o entrambi si girano verso l'interno, verso l'esterno, verso l'alto o verso il basso. Lo strabismo può essere costante o può verificarsi in modo intermittente, soprattutto quando si è stanchi. Tra i membri di *Unique*, interventi come cerotti, esercizi o occhiali generalmente hanno funzionato bene per correggere lo strabismo, ma per alcuni lo strabismo è stato corretto solo dopo un'operazione chirurgica. Almeno un bambino ha sviluppato un "occhio pigro" (ambliopia), che può essere una conseguenza di uno strabismo costante in un occhio.

Altri problemi notati nella letteratura medica e dalle famiglie *Unique*, includono sei bambini *Unique* con nistagmo (movimenti oculari incontrollati) e due bambini con la sindrome di Duane (un problema di rotazione dell'occhio). Sono stati riportati anche rari casi di coloboma dell'iride, un difetto di sviluppo della parte colorata dell'occhio che gli conferisce un aspetto a "buco di serratura"; microftalmia (l'occhio è anormalmente piccolo); danni al nervo ottico; difetti di sviluppo della retina nella parte posteriore dell'occhio; cataratta; ptosi (abbassamento della palpebra superiore in modo che l'occhio non sia completamente aperto); e lagoftalmo (difficoltà a chiudere completamente le palpebre) (Guo 1995; García-Santiago 2015; *Unique*).

"Ha un deficit visivo corticale. Preferisce guardare i volti piuttosto che gli oggetti, ha molti problemi a seguire visivamente i compiti e usa la visione periferica per osservare il movimento. Si comporta meglio con approcci multisensoriali. Abbiamo applicato patch per molti anni, il che ha aiutato significativamente con l'esotropia (un tipo di strabismo). Ha anche subito un intervento chirurgico ai muscoli dell'occhio a un anno. Ora usa i suoi occhi insieme. La sua vista è stata misurata l'ultima volta a 20/260 [scarsa visione]." - inv dup del 8p (p11), 7 anni

"Porta occhiali colorati di ausilio per i problemi sensoriali e ha subito un intervento chirurgico all'occhio destro per ambliopia e strabismo. Non è in grado di seguire orizzontalmente dopo un certo intervallo e non è in grado di muovere gli occhi verso l'alto oltre un certo grado." - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Disturbo visivo corticale. Non ha percezione della profondità e scarsa consapevolezza dello spazio. Ha una limitazione nel movimento rapido degli occhi e non può seguire gli oggetti senza girare la testa. Visione scarsa.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

“Vista scarsa in un occhio, un leggero strabismo e miopia nell'occhio destro e astigmatismo nell'occhio sinistro. Porta gli occhiali. L'occhio sinistro era bendato per un'ora al giorno a quasi quattro anni. A cinque anni non è più bendato.” - inv dup del 8p (p21)

■ Palato

Un palato alto/ogivale è comune tra gli individui con inv dup del 8p; molto raramente i bambini presentano labiopalatoschisi. Le anomalie del palato, in particolare la schisi, possono causare difficoltà nell'alimentazione, nell'udito, nella dentizione e nella produzione del linguaggio. Oltre ad aiutare esteticamente, la riparazione chirurgica allevia questi problemi e può anche eliminarli del tutto (García-Santiago 2015; Unique).

“Ha un'ugola bifida, il che può indicare che ha una palatoschisi coperta dalla pelle. Ha consistenti problemi di alimentazione e non è verbale. Nessun intervento chirurgico.” - inv dup del 8p (p11), 5 anni

“Ha un palato molto alto che influisce sulla sua alimentazione. L'ortodontista prevede di migliorare il palato con un dispositivo ortodontico.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Ha un palato molto alto e non riesce a masticare il cibo. Non morde e ingoia il cibo intero. Ha avuto molti episodi di soffocamento prima di comprendere appieno il problema. Ora le diamo cibo più morbido e lo tagliamo a pezzi. Sbucciamo le mele e le pere e le tagliamo a pezzetti perché non le piace mordere e si arrende rapidamente. - inv dup del 8p (p21), 13 anni

■ Anomalie minori dei genitali

Anomalie minori dei genitali si vedono a volte nei ragazzi con inv dup del 8p, ma le ragazze hanno molte meno probabilità di essere colpite. Nella serie *Unique*, cinque ragazzi sono nati con testicoli in addome (criptorchidismo). I testicoli iniziano la loro discesa dall'addome durante la vita fetale e di solito alla nascita sono presenti nello scroto. In molti bambini senza alcuna anomalia cromosomica, questo percorso non è completo alla nascita, ma si completa nei mesi successivi. Quando la discesa non avviene, i testicoli possono essere portati in sede con un'operazione chirurgica (orchidopessi) e ancorati nello scroto. Due ragazzi avevano un idrocele (un accumulo di liquido acquoso in una sacca intorno ai testicoli), che può richiedere un drenaggio. Genitali piccoli sono stati descritti anche nella letteratura medica e in un ragazzo *Unique*. Una ragazza è nata con due uteri e due vagine. Molte di queste anomalie minori possono essere viste anche in bambini senza un disordine cromosomico e non sono di grande preoccupazione (Klczkowska 1987; Unique).

■ Ipersalivazione e bava

Un numero significativo di genitori di Unique (13/29) ha menzionato che il loro bambino aveva sperimentato un'eccessiva produzione di saliva (ipersalivazione) e/o bava (scialorrea) in misura maggiore o minore, che in un caso si è verificato prima dell'inizio di una crisi. La scialorrea può avvenire senza eccessiva produzione di saliva se c'è difficoltà a tenere la bocca chiusa o se c'è un meccanismo o un tasso inadeguato di deglutizione, come a volte è il caso di condizioni neurologiche come la paralisi cerebrale e la disabilità intellettiva. Sono disponibili varie opzioni di trattamento e, se necessario, possono essere prescritti dei farmaci, come i cerotti di ioscina, anche se ci possono essere degli effetti collaterali. Alcuni genitori hanno detto che il grado di scialorrea migliora con il tempo (Unique).

“Ha avuto un'eccessiva salivazione fino a circa 10 anni, ma lentamente ha smesso. A volte sbava ai lati della bocca, ma non è più così drastica come prima.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni

■ Ernia

In alcuni bambini sono state trovate ernie che interessano l'inguine (inguinale) e/o l'ombelico (ombelico). Sono stati notati anche nella letteratura medica. Se necessario, le ernie possono essere corrette con la chirurgia (Kleczkowska 1987; Goa 1995; Unique).

■ Esofagite eosinofila

Quando è stato chiesto, quasi la metà dei genitori di Unique (13/29 indagine) ha detto che il loro bambino aveva una diagnosi di esofagite eosinofila (EE), anche se non vi è alcuna menzione di un'associazione con inv dup del 8p nella letteratura medica. L'esofago (condotto alimentare) collega la bocca allo stomaco. Quando si infiamma si parla di esofagite. A volte l'infiammazione dell'esofago è causata da un particolare tipo di globuli bianchi, chiamati eosinofili, che si accumulano in gran numero nel rivestimento dell'esofago. I sintomi variano a seconda dell'età e si sovrappongono a quelli associati al reflusso acido (MRGE): i bambini possono rifiutare il cibo, sentirsi male, vomitare e non aumentare di peso come previsto; gli adolescenti possono lamentarsi del dolore allo stomaco o al petto, accompagnato dal vomito; e gli adulti possono trovare difficile deglutire il cibo e provare la sensazione che il cibo sia bloccato nel loro esofago. I cambiamenti nella dieta e il trattamento con steroidi possono essere usati per controllare la condizione, ma potrebbe essere necessario un trattamento a lungo termine per evitare il ritorno dei sintomi. Negli adolescenti e negli adulti, la chirurgia per allungare l'esofago può essere raccomandata (Furuta 2015; Unique).

“A 9 anni a nostro figlio è stata diagnosticata EE. Ha cominciato circa due o tre anni prima della diagnosi con vomiti notturni ogni due settimane. Il suo pediatra ha detto che non era abbastanza frequente per essere significativo, ma poi è successo gradualmente più spesso fino a quando abbiamo avuto

per portarlo regolarmente al Pronto Soccorso con vomito ricorrente che poteva essere controllato solo da farmaci (Ondansetron), con scarso beneficio, o da una flebo. Hanno diagnosticato l'EE attraverso un endoscopio e delle biopsie, poi gli hanno prescritto il Lansoprazolo (usato per trattare la MRGE), ma ha avuto ripetuti episodi che lo hanno portato al ricovero in ospedale per cinque giorni. Da allora ha seguito una dieta senza grano, latte, uova e soia e non si è più ammalato. Il suo ultimo esame mostra che il suo esofago sta guarendo e il numero di eosinofili si sta riducendo. Sta finalmente mettendo su peso e sembra molto più felice. In questo periodo, il suo apprendimento si è stabilizzato e mi chiedo se ci sia una correlazione. - inv dup del 8p (p11), 11 anni

■ Denti

I problemi dentali sono molto comuni nei bambini con disturbi cromosomici, anche tra i membri *Unique* con inv dup del 8p (28/28 sondaggio *Unique*). La condizione più comune, che colpisce circa due terzi dei bambini, è il digrignamento dei denti (bruxismo), che può portare ad una prematura usura dello smalto. Due ricercatori hanno notato denti mancanti o molto piccoli nella mascella superiore nei bambini con inv dup del 8p. Questo si rifletteva nella serie *Unique*, dove circa un quarto dei bambini aveva denti insolitamente piccoli. Un numero simile aveva ritardo nell'eruzione dei denti da latte, a volte estremamente in ritardo per la sostituzione con i denti permanenti. Occasionalmente lo smalto era eccessivamente sottile e debole (ipoplasia dello smalto), e alcuni bambini erano inclini alla carie. Sono descritti alcuni casi isolati: un dente fuso, denti extra, denti grandi, dentizione precoce, serie aggiuntive di denti permanenti e ipertrofia gengivale.

Un elevato standard di cure dentali è estremamente importante per ridurre al minimo i danni da carie ed erosione. I bambini e gli adulti possono anche beneficiare di servizi odontoiatrici ospedalieri specializzati - il problema odontoiatrico è stato uno dei motivi più comuni per il ricovero in ospedale (Gorinati 1991; Mitchell 1994; García-Santiago 2015; Unique).

“Ci sono enormi spazi tra i suoi denti e un forte digrignamento, specialmente quando soffre. A 20 anni ha ancora tre denti da latte ma non ha mai avuto carie.”

- inv dup del 8p (p12), 20 anni

“I suoi denti sono macchiati dai farmaci e hanno bisogno di una pulizia professionale regolare.” - inv dup del 8p (p21), 8 anni

■ Altri problemi medici (membri *Unique*)

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue): due casi (uno legato a convulsioni)

Ostruzione canali lacrimali: quattro casi



14 anni

Tracheomalacia e/o laringomalacia: due casi

Carenza di IgA: un caso

Colite ulcerosa: un caso

Eczema: quattro casi

Ipersensibilità cutanea: tre casi

Alterata circolazione: tre casi (incluso un caso di sindrome di Raynaud)

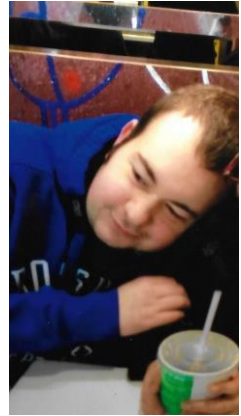
Pubertà

La pubertà può essere un momento difficile per qualsiasi famiglia. Le informazioni che abbiamo riguardo alla pubertà e all'inv dup del 8p sono limitate, ma tra le famiglie *Unique* cinque membri (maschi e femmine) hanno iniziato la pubertà all'età prevista, due ragazze sono entrate tardi nella pubertà e una ragazza in anticipo (pubertà precoce). Una ragazza nella letteratura medica è stato anche documentato di aver sperimentato la pubertà precoce. Per la maggior parte sembra che la pubertà proceda come previsto, senza alcun motivo di preoccupazione, anche se gli sbalzi d'umore sono comuni (Guo 1995; Unique).

“Ora siamo nel bel mezzo della pubertà. Forse alcuni dei suoi scatti d'ira sono legati ai cambiamenti ormonali, ma non ne siamo sicuri. La pubertà non sembra essere ancora troppo difficile, ma il tempo ce lo dirà.” - inv dup del 8p (p12), 13 anni

“Per fortuna la pubertà sta prendendo molto tempo ed è irregolare, il che ci ha dato molto tempo per la formazione. Noi (casa e scuola) abbiamo lavorato insieme su questo. Lei ha sessioni settimanali di Well

Woman in cui le vengono spiegate le sfide del suo corpo. Abbiamo stabilito delle routine specifiche, per esempio lei ha una borsa da toilette specifica che viene usata durante questi momenti. Questo è un promemoria visivo per tutti gli interessati nel caso in cui la comunicazione fallisca. Se la cava bene, ma le sue mestruazioni sono pesanti e dolorose quando le ha, quindi è felice di prendere dei farmaci come precauzione nei primi giorni. Sta molto bene sia emotivamente che fisicamente.” - inv dup del 8p (p21), 16 anni



Età adulta e indipendenza

L'evidenza di *Unique* e della letteratura scientifica è limitata, ma suggerisce che la grande maggioranza delle persone con inv dup del 8p avrà bisogno di un considerevole supporto per tutta la vita, e solo una limitata misura di indipendenza sarà possibile. La continenza è l'eccezione piuttosto che la regola e l'alimentazione di solito rimane sorvegliata anche tra i bambini più grandi. Anche le persone più grandi della nostra associazione hanno avuto

bisogno di un supporto completo 1:1 per le attività della vita quotidiana e le finanze.

Tre membri adulti di *Unique* vivevano a casa, anche se uno era in procinto di trasferirsi in una casa di cura. Questi membri hanno goduto di una serie di attività, dal canto allo shopping, alla partecipazione allo sport. Mentre l'esperienza lavorativa e la formazione professionale non erano possibili per questi membri, almeno uno si è divertito a frequentare un centro diurno.

Ci sono prove limitate che un membro adulto può sperimentare alcuni dei segni dell'invecchiamento precoce (Guo 1995; Unique).

"Nostra figlia vive a casa con la nostra famiglia. Ha appena terminato il suo piano EHC ed è passata ai servizi per adulti. Ha bisogno di essere trattata come un'adulta; un budget individuale aiuta e abbiamo trovato utile per lei conoscere quante più persone possibile nella comunità in cui vive - è molto più sicura in questo modo. A meno che non sia spaventata o sofferente, il suo comportamento è buono. Le piace cantare, recitare, nuotare e cucinare." - inv dup del 8p (p11), 22 anni

"Nostra figlia ha 20 anni e vive a casa con noi. È felice di stare con la sua famiglia e con altre persone; è molto socievole, felice, coinvolgente e divertente. Le piace sciare, campeggiare e fare shopping e le piaceva uscire a mangiare e guardare la gente. La formazione professionale o l'esperienza lavorativa non sono adatte a lei perché è più disabile della maggior parte delle persone. Mostra i segni dell'invecchiamento precoce: ha avuto i suoi primi capelli grigi a 8 anni e ora è molto grigia, la sua pelle si sta assottigliando e seccando e c'è stato un netto regresso nelle sue capacità fisiche. Non è mai infelice; anche quando soffre cerca di impegnarsi. Dorme molto: 12 ore a notte per la maggior parte della sua vita! La vita la sfinisce." - inv dup del 8p (p12), 20 anni

"A 16 anni capisce che sta crescendo e vuole essere "una donna indipendente". Sa di essere disabile e di avere delle badanti. È contenta di questo e le piace avere una giovane badante che le mostra cose da adolescenti come i telefoni e le applicazioni. Ha un'estetista che le fa il trucco e le unghie e lei ama queste sessioni. Ama tutto ciò che è femminile come i massaggi e l'abbronzatura e sta entrando nel concetto di abbigliamento. Ama nuotare, ed è molto brava, e anche andare in bicicletta; non riesce a pedalare e usa una bicicletta adattata. Non vuole essere come gli altri adolescenti, ma le piace incontrare, una per volta, altre ragazze. È interessata ai ragazzi e guarda i video di YouTube con giovani uomini (ovviamente sotto supervisione), ma tutti abbiamo gli ormoni. Sta vivendo una buona esperienza adolescenziale e cerchiamo di assicurarci che faccia cose da adolescente. Si adatta al ciclismo e al nuoto e li adora. Va anche a fare shopping, ma si diverte solo se stiamo comprando cose per lei, perché ama il trambusto di provare le cose. È un lavoro duro cambiarla nello spogliatoio, così mando le sue badanti con lei a comprare vestiti alla moda." - inv dup del 8p (p21), 16 anni

“Nostro figlio ha 25 anni e siamo in procinto di farlo entrare in una casa di cura: un appartamento con altri tre ragazzi. Non posso dire di essere pronta per il trasferimento, ma entrambi abbiamo bisogno di una vita. Per il suo 21° compleanno gli abbiamo comprato un iPad, che è stata la cosa migliore in assoluto – lo usa benissimo, è molto veloce e riesce a trovare tutto quello che vuole vedere. Non parla ancora, non si veste e non si sveste, ma può nutrirsi da solo. Non dorme fino a tardi; si alza presto ed è molto esigente. Di solito è un ragazzo molto felice, ma il suo comportamento può essere impegnativo. Noi continuiamo a sorridere.” - inv dup del 8p (p21), 25 anni

Geni

Ci sono molti geni situati sul cromosoma 8p che possono giocare un ruolo nelle caratteristiche associate con inv dup del 8p. Alcuni di questi geni candidati sono elencati di seguito. Mentre l'identificazione del gene o dei geni responsabili di alcune caratteristiche associate all'inv dup del 8p è preziosa e può aiutare a guidare gli studi futuri, non porta direttamente a un miglioramento immediato della terapia. Inoltre, anche se il presunto gene responsabile è duplicato o cancellato, non sempre significa che la caratteristica associata sarà presente; altri fattori genetici e ambientali giocano un ruolo.

■ **STMN4**

Il gene *STMN4* nella banda **8p21.2** è duplicato nella maggior parte dei casi di inv dup del 8p e può essere associato al comportamento e ai disturbi dello spettro autistico (Ozgen 2009).

■ **DPYSL2**

Il gene *DPYSL2* nella banda **8p21.2** è anche duplicato nella maggior parte dei casi di inv dup del 8p e potrebbe essere coinvolto nell'autolesionismo perché un gene correlato a questo localizzato sul cromosoma X è noto per essere associato con l'autolesionismo nei bambini con la sindrome di Lesch-Nyhan (Ozgen 2009).

■ **NRG1**

La sovraespressione del gene *NRG1* (**8p12**) è stata suggerita come un possibile causa per la grave ipotonia che è spesso associata a inv dup del 8p (García-Santiago 2015).

■ **Famiglia del gene FGF**

La sovraespressione dei geni della famiglia FGF, ad esempio *FGF17* (**8p21.3**), *FGF20* (**8p22**) e *FGFR1* (**8p11**), può giocare un ruolo nelle malformazioni degli arti e nelle caratteristiche facciali dismorfiche (García-Santiago 2015).

■ **CDMD1**

Il gene *CSMD1* nella banda **8p23.2** (deleto in inv dup del 8p) è associato allo sviluppo del sistema nervoso centrale (García-Santiago 2015).

Cosa dicono le famiglie...

All'inizio è stato difficile abituarsi a una nuova routine, ma col tempo è diventato naturale. I tre fratelli maggiori di nostra figlia la amano alla follia: la cercano sempre, vogliono giocare e sono molto protettivi nei suoi confronti. Come mamma ho cominciato a studiare per diventare una terapeuta occupazionale dopo aver lavorato con lei! Come famiglia siamo molto uniti, usciamo regolarmente insieme e facciamo quello che farebbe qualsiasi altra famiglia.

A volte ci sono ulteriori sfide, ma troviamo modi per aggirarle e nostra figlia è sempre completamente inclusa. Ha un assistente, di cui approfittiamo per darle una pausa da noi e per dare un po' di tempo ai suoi fratelli maggiori per viziarli un po'. Pensiamo che questo sia molto importante per loro. Fisicamente, le cose stanno diventando più difficili e abbiamo appena fatto installare un paranco per aiutarla. Mamma e papà passano notti insonni, ma ci dividiamo questo compito il più possibile per dare a entrambi una pausa. Stare con altre famiglie è una grande risorsa per informazioni e supporto. Ci siamo fatti degli amici fantastici in questo modo. Vale sempre la pena unirsi ai gruppi locali di genitori caregiver, così come alle associazioni nazionali.



Prendete un giorno ogni tanto, prendetevi cura anche di voi stessi, parlate apertamente con gli altri bambini di come si sentono e di cosa notano, aspettatevi il meglio dal bambino con il disordine cromosomico perché vi sorprenderà con tutto quello che sarà in grado di fare.

Ottenere un sistema di comunicazione è fondamentale. Vivere il momento. Trovare altre famiglie con cui connettersi (non devono avere la stessa diagnosi). Un buon terapeuta è molto importante. Se non vi sentite tranquilli su qualcosa, chiedete una seconda opinione, o una terza. Non sarete in grado di fare tutto ciò che tutti vi suggeriscono. Fate il meglio che potete. Unitevi a gruppi online e fate domande. Imparate a conoscere le risorse. Il supporto online può essere molto informativo.

Non sarà mai come tutti gli altri, ma questo non deve essere un male. Amo la nostra famiglia così com'è e nostra figlia ha cambiato me e mio marito in meglio e mi ha insegnato molto sull'amore. Siamo persone migliori, genitori migliori. Lei ha dei doni che sono solo suoi. Cercate i doni di vostro figlio.

Il vostro bambino vi insegnerà così tanto e anche se la diagnosi cambierà la vostra famiglia, può cambiare voi in meglio. Cercate di non pensare più in là di sei mesi in anticipo, perché oltre questo periodo diventa opprimente. Vostro figlio può ancora avere una vita meravigliosa con una disabilità. Sii gentile con te stesso mentre accetti la diagnosi e prenditi del tempo per te stesso quando puoi.

I nostri figli hanno la loro tabella di marcia. Faranno quello che faranno quando sarà il loro momento. Non si può affrettare, non si può cambiare. Bisogna solo seguirli.

Il mio consiglio agli altri genitori sarebbe di accettare che vostro figlio è unico, e in quanto tale, non paragonate le sue capacità, o la sua mancanza, ad altri bambini. Siate il più forte possibile per il bene di vostro figlio, ma non esitate mai a chiedere e cercare aiuto. Mentre vediamo nostro figlio come una benedizione, man mano che





diventa più grande, i suoi limiti sono diventati molto impegnativi per noi come famiglia. A volte, la vita è molto solitaria e ci si sente molto confinati. È essenziale ottenere sostegno per se stessi mentalmente e prendersi cura del proprio corpo fisicamente. Costruisci un buon sistema di supporto con amici e familiari, se possibile. Soprattutto, prendetevi delle pause per voi stessi.

I bambini con inv dup del 8p scrivono il proprio libro di regole e sfidano tutto ciò che è stato scritto su di loro. Sono impertinenti, intelligenti, divertenti e assolutamente adorabili. Si sforzano sempre di essere la migliore versione di se stessi che possono essere. Secondo il suo genetista

non avrebbe mai camminato o parlato, ma ha dimostrato che si sbagliavano!

Il mio consiglio è di unirsi a gruppi di supporto su Facebook per condividere le pietre miliari con persone che capiscono quanto siano grandi queste pietre miliari.

C'è uno spettro enorme con questa diagnosi, in particolare se vostro figlio è stato diagnosticato da piccolo. Nessuno ha una sfera di cristallo per dirvi cosa potrà fare vostro figlio in futuro, che sia a breve, medio o lungo termine. Seguite i consigli che funzionano per voi, ad esempio mandare vostro figlio all'asilo per dargli la possibilità di sviluppare le abilità attraverso l'imitazione, ma sappiate anche che dire "questo non funziona per noi" va bene. Per noi la cosa importante è stata assicurarci di non limitare il mondo di nostro figlio dando per scontato che non può o non vuole fare le cose, ma invece dargli tutte le opportunità di sviluppo che possiamo e accettare aiuto anche per questo. Può essere estenuante, quindi permettere ai professionisti e alle altre istituzioni di aiutarvi è davvero importante.

Fatti aiutare molto dalla famiglia: non siamo stati bravi a chiedere aiuto per i primi anni e questo ci ha portato a stressarci a volte. Suggestisco anche di dedicarsi alla mindfulness. Consiglio un'applicazione chiamata "10% happier" di Dan Harris. Un sacco di consigli/saggezza da figure di spicco che hanno fatto mindfulness per molti anni. Ho iniziato a vivere più nel presente, meno nel passato e nel futuro. Proprio come nostra figlia! Siamo molto fortunati ad avere una bambina come lei e tutto è possibile!

È un viaggio duro a volte, ma non perdetevi mai di vista che hanno l'opportunità di una vita piena e felice, solo al loro livello. I primi anni sono i più difficili, perché state imparando a capirli, ma poi diventa più facile e divertente. Incontrerete persone meravigliose e imparerete molto su voi stessi. Ci saranno alcuni momenti molto difficili e alcune decisioni difficili; sarete spinti ai vostri limiti a volte, ma li supererete e da questo cresceranno le vostre capacità di far fronte alla situazione. Vi aspetta un lungo periodo, ma i bei momenti saranno epici e la pura gioia che proverete quando raggiungeranno delle tappe non è quantificabile. Lavora duro, continua a provare, ascolta i consigli e ignorane alcuni. Loro sono vostri e voi siete il loro campione e soprattutto il tempo passerà molto velocemente in questo viaggio. Assicuratevi di prendervi il tempo per godervi perché al di là di tutto questo, quando la porta di casa è chiusa, sono i vostri figli e sono perfetti.



Gruppi Facebook

[Chromosome 8p Disorder Parent Support Community \(644\)](https://www.facebook.com/groups/8ptherapy/) -
<https://www.facebook.com/groups/8ptherapy/>

[Disturbi del cromosoma 8 \(402\)](https://www.facebook.com/groups/717458371707183/?ref=br_rs) -
https://www.facebook.com/groups/717458371707183/?ref=br_rs

[Sindrome da delezione/duplicazione 8p23.1. Disturbo Raro del Cromosoma \(473\)](https://www.facebook.com/groups/939907672688019/) -
<https://www.facebook.com/groups/939907672688019/>

[8p deletion/duplication Research Group \(283\)](#) - associato al progetto di ricerca 8p
 (Numero di membri ad agosto 2019 tra parentesi)

Video di YouTube

"Disturbi del cromosoma 8 - Cos'è un'anomalia cromosomica"

<https://www.youtube.com/watch?v=nWhxzaiNqjE&t=1s>

"[Inversion Deletion Duplication of Chromosome 8p](#)" (un video delle famiglie per il Rare Disease Day che spiega brevemente la condizione e mostra diversi bambini con la condizione)

<https://www.youtube.com/watch?v=nzZEYlqYyA0>

"[Cosa sono le anomalie cromosomiche? Una guida semplice da capire per le famiglie](#)"

<https://www.youtube.com/watch?v=aeAnKkqcPls&t=20s>

Siti web/blog

<https://patient.info> - informazioni su condizioni e termini medici

<https://www.nhs.uk/conditions/> - spiegazioni facili da capire di condizioni e procedure mediche

<https://hannahmeandinvdupdel8p.com/> - blog di mamma 8p e relatore pubblico
chromosome8.org
specialbaby.org

Organizzazione senza scopo di lucro

<https://www.project8p.org/> - Project 8p Foundation è un'organizzazione no-profit 501(c)(3) che sostiene le persone con una condizione del cromosoma 8p e tutte le persone collegate a qualcuno con questa condizione.

Libri

"[Chromosome Kids Like Me](#)", di Annette Fournier (libro per bambini della madre di un genitore inv dup del); "[Redefine Special](#)" di Melanie Gomez (devozionale spirituale della madre di un adulto inv dup del 8p); "[Playing in the Mud](#)" di Annette Fournier (memorie umoristiche sulla vita con un bambino con bisogni speciali, della madre del bambino inv dup del 8p)

Informare il supporto di rete



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Gruppo di sostegno per i disturbi cromosomici rari

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, Regno Unito Tel:

+44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unisciti a Unique per collegamenti familiari, informazioni e supporto.

Unique è un ente di beneficenza senza finanziamenti governativi, che esiste interamente grazie a donazioni e sovvenzioni. Se puoi, fai una donazione tramite il nostro sito web all'indirizzo www.rarechromo.org/donate Per favore aiutaci ad aiutarti!



Questo opuscolo è stato reso possibile da un contributo della Fondazione Boshier-Hinton

Unique cita bacheche e siti web di altre organizzazioni per aiutare le famiglie che cercano informazioni. Questo non implica che noi approviamo il loro contenuto o abbiamo alcuna responsabilità per esso.

Questa guida informativa non sostituisce la consulenza medica personale. Le famiglie dovrebbero consultare un medico qualificato in tutte le questioni relative alla diagnosi genetica, alla gestione e alla salute. Le informazioni sui cambiamenti genetici sono un campo in rapida evoluzione e mentre le informazioni contenute in questa guida sono ritenute le migliori disponibili al momento della pubblicazione, alcuni fatti possono cambiare in seguito. Unique fa del suo meglio per tenersi al passo con le informazioni che cambiano e per rivedere le sue guide pubblicate quando necessario.

Questo opuscolo è stato compilato per la prima volta da Unique (PM) nel 2009 e rivisto dal dottor John Barber, Wessex Clinical Genetics Service e dal professor Maj Hultén, BSc, PhD, MD, FRCPath, professore di genetica medica, Università di Warwick, 2009.

Una revisione importante è stata fatta da Unique (CA) e rivista dalla dott.ssa Fe García Santiago, Istituto di genetica medica e molecolare, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spagna e dalla dott.ssa Wendy Chung e dal dott. Haluk Kavus, Division of Molecular Genetics, Columbia University, New York, USA, 2019.

Revisione della versione italiana: Dr. Mariateresa Falco, MD, Specialista in Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno, Italia, 2021. CA

CA v2.1

Copyright © Unique 2019 2021

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661 Registrato in Inghilterra e Galles Company Number 5460413