



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI PSICOLOGIA

Corso di laurea in scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

ELABORATO FINALE

La sindrome Ring 14: aspetti clinici e riabilitativi

Relatore: Prof. Carlo Arrigo Umiltà
Correlatore: Dott. Melissa Filippini

Laureanda: Elisa Fornaciari
Matricola: 500795

ANNO ACCADEMICO 2006-2007

INDICE

- INTRODUZIONE	pag.3
- CAPITOLO 1: Patologia	pag.5
1.1 Il cromosoma 14	
1.2 La sindrome ring 14	
1.3 Manifestazioni cliniche	
1.4 Eziologia	
1.5 Diagnosi	
1.6 Trattamento	
- CAPITOLO 2: Profilo neuropsicologico: strumenti di valutazione delle funzioni cognitive	pag.16
2.1 La valutazione neuropsicologica	
2.2 Strumenti di valutazione delle funzioni cognitive	
2.3 Intelligenza	
2.4 Attenzione	
2.5 Linguaggio	
2.6 Motricità fine	
2.7 Comportamento	
2.8 Autonomia	
2.9 Approccio multidimensionale nella valutazione	

- CAPITOLO 3: un caso clinico: R.P.	pag.25
3.1 Anamnesi personale del paziente	
3.2 Valutazione e osservazione clinica	
 - CAPITOLO 4: La sindrome nel contesto sociale: limiti e possibilità	pag.29
4.1 Il Sistema Curante	
4.2 Il ruolo dell'Associazione	
4.3 Progetti di ricerca	
 - CONCLUSIONI	pag.36
 - BIBLIOGRAFIA	pag.39

INTRODUZIONE

L'Associazione Internazionale Ring 14, per la ricerca delle malattie neurogenetiche rare, ha promosso a Reggio Emilia nelle giornate del 13 e 14 ottobre 2006 il primo Congresso Internazionale dal titolo "Dalla gestione clinica e genetica alla gestione familiare dei bambini affetti". Un appuntamento che ha visto la presenza di medici, ricercatori, professionisti di vari servizi insieme a famiglie e a bambini portatori di questa patologia, provenienti da tutto il mondo. All'interno dello stesso edificio in cui si è svolto il congresso, è stata allestita una ludoteca dove un gruppo di volontari ha accolto i bambini. Ho avuto la possibilità di partecipare alle giornate congressuali e sono stata colpita dalle finalità del convegno, dalla qualità delle presentazioni e delle tavole rotonde e, ancora di più, dall'incontro con i bambini. L'interesse, le curiosità e le emozioni nati durante il convegno mi hanno portato a scegliere la sindrome ring 14 come argomento della tesi; un'occasione per approfondire la mia conoscenza attorno a questo tema e, forse, la possibilità di dare un piccolo contributo al lavoro che l'Associazione Internazionale Ring 14 sta svolgendo per far conoscere ad un pubblico vasto una condizione genetica rara.

La sindrome "ring del cromosoma 14" è una patologia neurogenetica rara causata da un riarrangiamento ad anello del cromosoma 14, che si manifesta principalmente con ritardo dello sviluppo psicomotorio e crisi epilettiche. Altri segni clinici peculiari sono microcefalia, ipotonia, anomalie retiniche e un aspetto particolare del volto. Gilgenkrantz fu il primo, nel 1971, a descrivere un paziente affetto dalla sindrome ring 14. Da allora i diversi casi riportati in letteratura

permisero la conferma di una identità clinica distinta per questa patologia che fu descritta formalmente solo nel 1981 [Schmidt et al., 1981].

Tuttavia, da un'analisi dei casi pubblicati, risulta un'ampia variabilità fenotipica che può essere dovuta all'instabilità mitotica del ring, a cariotipi diversi, alle diverse età dei pazienti nel momento della valutazione o a diversi criteri usati nel rapporto delle caratteristiche cliniche. Questa variabilità, ma anche forse la rarità, e quindi l'esiguo numero di casi, hanno reso difficile la definizione di un profilo degli aspetti più propriamente cognitivi di questi bambini, ai quali viene quasi sempre associato un generico ritardo mentale di differente entità. Sarebbe interessante, a mio parere, una maggiore e approfondita indagine neuropsicologica per avere un quadro più caratterizzato del deficit e, contemporaneamente, delle abilità possedute per poter lavorare ad un possibile progetto ri-abilitativo.

CAPITOLO 1 : Patologia

1.1 Il cromosoma 14

Negli ultimi trenta anni lo sviluppo della citogenetica ha portato al sequenziamento completo del cromosoma 14 dell'uomo, rendendolo il più lungo tratto di DNA ad essere mai stato mappato. E' il quarto dei 24 cromosomi umani dei quali sia stata definita la struttura. Protagonista di questa ricerca è stata l'Equipe del Consorzio Internazionale di ricercatori, che comprende i francesi del Centre National de Sequençage di Evry e gli americani dell'Institute for Systems Biology di Seattle e dell'Università di Saint Louis. Si è visto così che questo cromosoma comprende 87.410.661 coppie di basi del DNA, ciascuna delle quali è stata esattamente identificata. Fra i 1.050 geni e frammenti di geni che compongono il cromosoma 14, gli scienziati ne hanno identificati una sessantina i cui difetti sono all'origine di varie malattie, fra cui la sindrome che dà origine all'Alzheimer, la paraplegia spastica e altri disturbi invalidanti. [La Stampa, gennaio 2003].

Su questo cromosoma ci sono due porzioni importanti per il funzionamento del sistema immunitario: uno corrispondente al gene che produce un recettore, cioè una molecola deputata a ricevere segnali molecolari, dei linfociti T (cellule del sistema immunitario che contribuiscono ad innescare reazioni difensive nell'organismo); l'altro è un gene che produce una molecola fondamentale per formare la struttura degli anticorpi, cioè per le catene pesanti delle immunoglobuline. Come detto precedentemente, alla base della sindrome ring 14 [r(14)] vi sono alterazioni a carico di questo cromosoma che acquista una conformazione ad anello in quanto le due estremità, del braccio lungo e del braccio corto, si fondono insieme

con la conseguente perdita parziale di materiale genetico. Nelle malattie cromosomiche rare, migliaia di geni possono essere persi o essere in soprannumero e questo altera il corretto funzionamento delle proteine essenziali, impedendo loro di agire nel modo e momento opportuno, causando perciò tutti i sintomi della malattia.

Esistono anche altre anomalie strutturali del cromosoma 14, che provocano sintomi simili solo in parte a quelli associati a r(14), come le delezioni parziali interstiziali del braccio lungo, o le traslocazioni bilanciate o sbilanciate con altri cromosomi, in cui la forma del cromosoma rimane lineare e non si circolarizza.

Esistono inoltre anomalie funzionali che colpiscono questo cromosoma, quali la disomia uniparentale [UPD(14)] di origine paterna o materna, a seconda della provenienza dei cromosomi, in cui i due cromosomi sono perfettamente integri ma derivano entrambi dallo stesso genitore. Il quadro clinico è profondamente differente nelle due condizioni. Nella UPD(14) di origine paterna vi è un importante ritardo di crescita, una peculiare conformazione del cranio e del volto, deformità toracica, anomalie della parete addominale e ritardo psicomotorio. Nella UPD(14) di origine materna invece, i segni clinici sono più benigni, caratterizzati da ipotonia, problemi alimentari nei primi anni di vita, ritardo psicomotorio lieve, bassa statura, mani e piedi piccoli.

Tutte le condizioni sindromiche associate ad anomalie strutturali o funzionali del cromosoma 14 sono rare.

1.2 La sindrome ring 14

La patologia del r(14) è una rara sindrome dismorfica caratterizzata essenzialmente da ritardo nello sviluppo psico-somatico, anomalie di conformazione del cranio, particolare aspetto del viso e crisi epilettiche ad insorgenza precoce. La diagnosi si pone inizialmente con un semplice esame cromosomico. Le caratteristiche cliniche sono ancora poco caratterizzate, come le correlazioni genetico-cliniche tuttora poco conosciute. La letteratura riguardante le principali descrizioni di casi clinici, generalmente singoli, di cromosomopatia ring 14 risulta piuttosto datata. Negli ultimi anni si assiste ad un incremento di ricerche e studi, grazie all'attenzione generale di neurologi e neuropsichiatri infantili per la patologia, specialmente epilettica, delle aberrazioni cromosomiche e per le sollecitazioni sollevate dalle Associazioni di famiglie.

Nella letteratura scientifica sono stati riportati circa una ventina di casi, dai quali emerge che la patologia sembra affliggere più frequentemente i maschi; il rapporto maschi:femmine è infatti di 2 a 1 [Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri].

1.3 Manifestazioni cliniche

I segni e sintomi più costanti sono a carico del sistema nervoso centrale e della retina, tuttavia essi variano in numero e gravità nei singoli pazienti, anche in considerazione della instabilità mitotica del ring. Occorre precisare inoltre che il cromosoma 14 è soggetto a 'imprinting' nella specie umana, per cui le manifestazioni cliniche possono variare a seconda dell'origine parentale del ring [Matarrelli et al., 2004].

In una ricerca effettuata sulla correlazione genotipo-fenotipo [Seminara et al., 2005] sono stati trovati alcuni segni clinici relativamente costanti e indipendenti dall'entità della delezione e da altre variabili, in particolare:

- microcefalia
- anomalie pigmentarie della retina
- epilessia (con esordio in media entro il primo anno)
- ritardo mentale (di grado estremamente variabile)
- suscettibilità alle infezioni
- comportamento peculiare (incoordinazione motoria o aggressività).

Altri ricercatori [McConnell et al., 2004; Van Karnebeek et al., 2002; ecc] hanno riscontrato in associazione a questi segni, altre caratteristiche che si manifestano con maggiore variabilità tra i soggetti affetti. Si tratta di:

- ritardo nella crescita (sia prenatale che postatale, riguarda più il peso corporeo che non l'altezza)
- ipotonìa muscolare
- disturbi gastrointestinali
- facies caratteristica (segni facciali ricorrenti)
- possibile: pubertà precoce

anomalie scheletriche minori

agitazione psicomotoria

La maggior parte di questi segni sono presenti anche in pazienti con una delezione parziale lineare del cromosoma 14, a differenza dell'epilessia e delle anomalie retiniche che appaiono piuttosto specifiche della sindrome ring 14.

Volendo specificare meglio le principali sintomatologie possiamo dire innanzitutto che in termini assoluti la microcefalia non è costante, anche se generalmente la circonferenza occipitofrontale (OFC) risulta ridotta, spesso già alla nascita, e tende a ridursi ulteriormente negli anni successivi. La causa è da ricercare in una ridotta crescita del mantello cerebrale come avviene, del resto, in numerose altre malattie cromosomiche. In assenza di reperti neuropatologici, soprattutto fetali, si può ipotizzare un difetto dei processi di moltiplicazione neuronale in regione germinativa per alterazione del ciclo riproduttivo e/o una anomalia della maturazione neuronale cui si deve, in condizioni normali, la rete che sostiene tutte le funzioni cerebrali mediante l'arborizzazione dendritica e la produzione sinaptica [Della Giustina, Fusco et al., 2006].

Le problematiche oculistiche, che si riscontrano in un numero significativo di casi e che concernono l'iride, ma soprattutto la retina, nella letteratura venivano riportate spesso come 'retinite pigmentosa', malattia ereditaria e degenerativa che colpisce le cellule fotorecettrici della retina uccidendole lentamente; in questo modo la capacità visiva del soggetto viene progressivamente ridotta, fino a giungere in molti casi alla completa cecità. Lavori più recenti tendono invece a riportare frequentemente il termine 'anomalie pigmentarie della retina'. Della Giustina, Fusco, e collaboratori [2006] parlano di depigmentazioni o iperpigmentazioni periferiche con depressione dell'elettroretinogramma (ERG) e di suggestive macule/noduli biancastri in regione maculare, come aspetti da verificare e seguire regolarmente nel tempo.

Uno dei sintomi cardine di questa cromosomopatia è l'epilessia, che è presente nel 100% dei casi e ne condiziona pesantemente l'evoluzione. Le crisi

iniziano precocemente, di solito, nel primo anno di vita (anche nelle primissime settimane/mesi di vita) e sono prevalentemente tonico-cloniche generalizzate oppure di tipo mioclonico, sempre generalizzate. Più recentemente sono stati descritti pazienti con crisi parziali complesse [Gobbi et al., 2006]. Le crisi sono difficilmente controllabili dai farmaci, quindi farmaco-resistenti, e probabilmente di origine fronto-temporale [Bahi-Buisson et al., 2005]. Al momento attuale la patogenesi delle crisi nel ring 14 non è chiara. Si ritiene che qualsiasi gene potenzialmente epilettogeno abbia sede nella regione terminale del braccio lungo, poiché la parte terminale del braccio corto contiene solo RNA ribosomiale [Singh et al., 2002]. L'epilessia potrebbe dipendere anche dalle lesioni cerebrali associate, quali un'atrofia cerebrale o displasie corticali [Gobbi et al., 2006]. Tuttavia, le crisi non sono in genere presenti, come già riferito precedentemente, nei casi con delezione lineare del cromosoma 14.

Il ritardo mentale e il disturbo comportamentale/relazionale, (oggetto del capitolo 2), sono altri segni costanti, più difficili da inquadrare in un progetto di ricerca fenotipo/genotipo.

Si pensa che il rischio elevato di infezioni respiratorie e di alta suscettibilità alle stesse riscontrato nei pazienti, sia dovuto ad un difetto immunoglobulinico, probabilmente causato dal ring stesso che si forma sul cromosoma 14, su cui si situano, come detto precedentemente, i loci per la produzione di anticorpi e di recettori per i linfociti T.

L'ipotonìa e il ritardo motorio sono ugualmente segni di riscontro pressoché costante. L'ipotonìa è variabile e ha radici senza dubbio centrali, in particolare in una

eventuale riduzione della popolazione neuronale della corteccia sensoriomotoria e del corno anteriore del midollo spinale [Della Giustina, Fusco et al., 2006].

Anche in questa sindrome, come nelle altre condizioni di handicap neuropsico-motorio, compaiono problemi di pertinenza gastroenterologica e nutrizionale, in particolare: reflusso gastro-esofageo (RGE) e stipsi. La malattia da RGE dà segno di sé con sintomi ben visibili e di facile interpretazione (vomito, reflusso, ruminazione, singhiozzi e sbadigli molto frequenti), sintomi visibili ma più generici e di più difficile interpretazione (agitazione, pianto inconsolabile e disturbi del sonno), segni e sintomi “occulti” e da svelare con indagini diagnostiche (tosse stizzosa, rumori respiratori, anemia ecc) [Amarri, 2006]. La stipsi trova la sua genesi in un disturbo della motilità della muscolatura intestinale, unito alle frequenti condizioni di scarso apporto di liquidi/fibre e di scarsa mobilità attiva e passiva [Amarri, 2006].

Vi sono caratteristiche facciali dominanti, generalmente riscontrate sulle osservazioni cliniche di un certo numero di pazienti, che si manifestano però con diversa intensità:

_fronte alta e prominente

_strabismo

_aumentata distanza tra i due globi oculari (ipertelorismo)

_andamento degli occhi obliquo dall'alto in basso e dall'interno all'esterno

_brevità della fessura palpebrale (blefarofimosi)

_plica cutanea all'interno dell'occhio (epitelecanto)

_radice del naso schiacciata

_narici antiverse (orientate anteriormente)

_philtrum (regione che separa il naso dal bordo mucoso del labbro superiore) lungo

_bordo mucoso del labbro superiore sottile
_palato ogivale
_mento corto (mandibola di dimensioni più ridotte: micrognatia)
_orecchie larghe a basso impianto
_collo corto con pliche cutanee
_cranio di dimensioni più piccole (microcefalia) oppure allungato (dolicocefalia)
[Neri, 2003].

Possono essere inoltre presenti manifestazioni neurologiche quali: movimenti involontari ripetitivi, lenti, sinuosi più pronunciati alle mani (atetosi), difficoltà a mantenere la postura (atassia), tremore intenzionale, iperattività; anomalie cutanee (discromie iperpigmentate della cute come macchie color caffè-latte); alterazioni non specifiche all'esame del fondo dell'occhio; anomalie ortopediche (contratture in grado di interferire con la deambulazione); anomalie congenite del cuore, stenosi dell'arteria polmonare o dell'aorta [Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri].

Dalla letteratura risultano inoltre alcune lesioni intracraniche associate a questa sindrome: la dilatazione dei ventricoli laterali [Rethore et al., 1984] e l'atrofia corticale [Lippe and Sparkes, 1981].

1.4 Eziologia

Per motivi ancora sconosciuti le parti distali del cromosoma 14 si rompono (delezione) e le estremità unendosi, formano un anello. La fusione avviene per due eventi di rottura, uno all'estremità del braccio corto e l'altro all'estremità del braccio lungo, cui in genere consegue la perdita parziale di materiale genetico informativo.

L'anomalia cromosomica può interessare tutte le cellule o essere a mosaico con una linea cellulare che ha perso un cromosoma 14 completo (monosomia 14). Nella maggior parte dei casi l'alterazione genetica insorge spontaneamente durante la formazione delle cellule germinali, oppure precocemente nelle prime fasi dello sviluppo embrionale.

L'alta variabilità del quadro clinico sembra dipendere dall'entità di materiale genetico perso con le delezioni, teoricamente variabile da caso a caso, a cui vanno aggiunti effetti di posizione, instabilità mitotica del ring e concomitante presenza di una linea con monosomia 14 completa.

L'analisi comparata dei casi con ring 14 e dei casi con delezione interstiziale di differenti regioni del braccio lungo del cromosoma 14, ha suggerito che le manifestazioni fenotipiche dei pazienti r(14) sono probabilmente una conseguenza della formazione del ring stesso. Infatti mentre un cromosoma lineare, anche se deletto, è stabile, il cromosoma ad anello è sempre instabile; inoltre in presenza di una semplice delezione si ha soltanto la perdita di geni, viceversa nel caso di un ring oltre alla perdita, si ha anche la vicinanza di geni che normalmente sarebbero molto distanti fra loro. Si sa che l'attività di questi geni, pur se intatti, può essere modificata per "effetto di posizione" e ciò contribuisce ulteriormente alle differenze che si notano fra semplice delezione e ring 14 [Neri, 2003].

In particolare, sono state avanzate due ipotesi per spiegare la prevalenza dell'epilessia e delle anomalie pigmentarie della retina nella condizione di r(14):

- 1) l'instabilità mitotica dei ring cromosomici può indurre il mosaicismo somatico, che può avere una espressione variabile nei vari tessuti;

2) l'effetto posizione del telomero, cioè l'avvicinamento, in seguito alla fusione del braccio corto e lungo del cromosoma nella formazione dell'anello, potrebbe portare al silenziamento di geni sul braccio lungo del cromosoma 14 da parte del braccio corto [Sheth and Soni, 2006].

1.5 Diagnosi

La diagnosi per questa patologia è in primo luogo clinica, basata sulla presenza delle tipiche anomalie fisiche minori, di epilessia precoce, di ritardo psicomotorio e di eventuali anomalie retiniche. Occorre tuttavia specificare che tutti questi sintomi, anche se non riconoscibili immediatamente come specifici della sindrome, sono comunque suggestivi di una patologia cromosomica, e richiedono dunque l'esecuzione di una semplice analisi del cariotipo. L'anomalia ring 14 è infatti ben diagnosticabile con un esame cromosomico standard, anche se la sua precisa caratterizzazione, a livello molecolare, richiede successivi studi in centri specialistici.

L'elettroencefalogramma è di importanza fondamentale per il controllo dell'epilessia, ma non ha caratteri diagnostici specifici. Le neuroimmagini, TAC e RM, in genere mostrano una struttura encefalica normale, ma possono svelare alterazioni corticali focali atrofiche spesso nel lobo temporale, displasia-ipoplasia del corpo calloso, dilatazione dei ventricoli laterali. L'esame del fundus oculi e soprattutto della retina, anche nella periferia, aggiunge un tassello diagnostico di primo ordine. I vari potenziali evocati e l'elettroretinogramma (ERG) sono sempre risultati normali. Gli accertamenti ecografici degli organi interni sono di utile complemento [Associazione Internazionale Ring 14].

La scelta degli esami strumentali sarà dettata dagli specifici sintomi di ogni individuo.

E' importante notare che le recenti tecniche di citogenetica molecolare, applicate alla diagnosi del ritardo psicomotorio con cariotipo normale, hanno portato all'individuazione di diverse anomalie cromosomiche criptiche, che sfuggono cioè all'esame cromosomico convenzionale poiché molto piccole.

Emerge la necessità di un esame clinico dettagliato di questi pazienti e quella di un percorso diagnostico puntiglioso che si doti sia delle più moderne tecniche di studio del patrimonio cromosomico/genetico sia delle più recenti indagini di valutazione funzionale tramite imaging del SNC [Della Giustina, 2003].

1.6 Trattamento

Non sono attualmente disponibili terapie specifiche, le misure normalmente impiegate sono sintomatiche o di supporto. Il trattamento di questa patologia è orientato verso i sintomi specifici che sono presenti in ciascun caso specifico. Può richiedere gli sforzi coordinati di una squadra di medici professionisti che possono avere bisogno sistematicamente di progettare completamente il trattamento del bambino affetto. Questi professionisti possono includere neuropsichiatri, pediatri, cardiologi, neurologi, fisioterapisti, ma anche psicologi, logopedisti, educatori, ecc.

CAPITOLO 2 :

Profilo neuropsicologico: strumenti di valutazione delle funzioni cognitive

2.1 La valutazione neuropsicologica

In letteratura, risultano scarsi gli studi relativi al profilo neuropsicologico che caratterizza la sindrome ring 14. Vi è la necessità di ottenere informazioni sul comportamento, sulla personalità, sulle funzioni cognitive, sulle abilità apprese e sul potenziale riabilitativo di ciascun soggetto [Filippini,2006]. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e l'AAMR (Associazione Americana per il Ritardo Mentale) ammoniscono a non trarre conclusioni troppo definitive da un unico strumento; l'AAMR, per esempio, indica che per la diagnosi di ritardo mentale accanto al quoziente ricavato dai test psicometrici, occorrono indici di adattamento sociale, oltre che la persistenza del deficit funzionale nel corso del tempo [Stella, 2000].

Risulta importante, per chi deve fare previsioni sull'adeguatezza dello sviluppo di un bambino, saper decidere cosa osservare nell'arco di un determinato periodo per poter concludere che non vi sono ritardi nell'acquisizione di una determinata funzione o abilità, o che non vi sono anomalie nelle sue prestazioni cognitive [Stella, 2000]. Il modello evolutivo di riferimento scelto dall'osservatore è molto importante in quanto ne influenza il punto di vista e il comportamento sia durante l'osservazione che nell'interpretazione dei dati con comprensibili conseguenze sui progetti abilitativi. In particolare, per una corretta definizione dello stato di sviluppo delle funzioni cognitive risulta indispensabile un'accurata valutazione neuropsicologica.

L'approccio neuropsicologico ha subito un considerevole sviluppo negli ultimi 30 anni, diventando uno degli approcci più utili per il progredire delle conoscenze sul funzionamento del cervello umano, per lo studio delle funzioni mentali e delle loro localizzazioni. La valutazione neuropsicologica richiede l'utilizzo di tecniche specifiche e di strumenti standardizzati al fine di valutare le singole funzioni cognitive ed il grado in cui queste sono compromesse o preservate, nel caso di un danno di natura organica e/o funzionale. La valutazione neuropsicologica, soprattutto quando prevede l'integrazione di diversi strumenti diagnostici qualitativi e quantitativi, può portare ad un'appropriata diagnosi precoce. Pare fondamentale, a questo proposito, un atteggiamento che utilizzi la diagnosi in termini prognostici, concentrata sulle potenzialità più che sui deficit [Dalla Vecchia, 2006], anche se nei primi mesi di vita risulta ancora più sensibile l'aspetto della variabilità individuale dello sviluppo e il contesto in cui viene effettuata l'osservazione nonché la sua durata. Un approccio di integrazione di diversi strumenti di indagine risulta utile anche in termini di diagnostica differenziale.

Una diagnosi precoce ed un'adeguata diagnosi differenziale, quindi, rappresentano le basi necessarie alla costruzione di un adeguato intervento terapeutico e di un progetto riabilitativo individualizzato. Alcuni autori al termine "riabilitazione", soprattutto quando si parla di disabilità intellettiva, preferiscono quello di "abilitazione": si tratta infatti di permettere al soggetto l'acquisizione di abilità precedentemente mai possedute, facendo leva sulle sue risorse e potenzialità [Castellani, 2006].

2.2 Strumenti di valutazione delle funzioni cognitive

Esistono ormai molti strumenti per la valutazione dello sviluppo cognitivo. E' chiaro però che un singolo strumento difficilmente può dare da solo una misura dell'efficienza del sistema in quanto non può cogliere i variegati aspetti del processo [Stella, 2000]. In ogni caso, è fondamentale che lo strumento scelto sia affidabile, permetta di valutare in maniera sensibile e specifica una determinata funzione e sia stato standardizzato su un adeguato campione di riferimento, rappresentativo della popolazione normale [Ghidoni, Barletta Rodolfi, 2005].

Inoltre, il dato puramente quantitativo deve essere integrato dalla osservazione clinica: di conseguenza, risultano indispensabili i dati qualitativi e descrittivi del comportamento del bambino raccolti durante l'esecuzione delle prove ed attraverso i colloqui coi genitori.

La valutazione neuropsicologica effettuata entro i primi due anni di vita, utilizzerà scale prevalentemente osservative: in questa fase di sviluppo le scale, più che esprimere un livello psicometrico, consentono di ricostruire un profilo di sviluppo di ciascun soggetto e di paragonarlo a quello riscontrato nella maggioranza della popolazione [Stella, 2000].

Data la scarsità di dati presenti in letteratura relativi allo sviluppo cognitivo nella sindrome ring 14, ho analizzato "Le Storie dei Nostri Bambini" raccolte nel sito dell'Associazione Internazionale Ring14: attualmente, sono riportati 127 casi, di cui 60 portatori di ring 14 e 67 di delezioni o altre aberrazioni del cromosoma 14. Le narrazioni di queste storie si articolano attorno ad elementi ricorrenti quali intelligenza, attenzione, linguaggio, motricità fine, comportamento e autonomia,

funzioni cognitive rilevanti nella formulazione di un profilo neuropsicologico di questi bambini.

Nei paragrafi successivi per ognuna di queste funzioni si riportano gli strumenti di valutazione selezionati tra i tanti presenti nella letteratura: le modalità di scelta dipendono sia dall'età del bambino sia dalla validità di uso del test in funzione delle caratteristiche della popolazione clinica.

2.3 Intelligenza

Per valutare una tra le più complesse e discusse funzioni cognitive, risultano utili:

- Scala Bayley (BSIDII): applicabile dagli 0 ai 42 mesi, utile per fornire un indice di sviluppo mentale, motorio e comportamentale, anche in bambini con ritardo dello sviluppo.

E' composta da tre subscale:

1.*Mental Scale*: permette di ottenere un indice standardizzato (Mental Development Index) che valuta le abilità di acutezza percettivo-sensoriale, discriminazione visiva ed uditiva, costanza e permanenza dell'oggetto, memoria, apprendimento e problem-solving, vocalizzazione, prima comunicazione verbale e pensiero astratto, mappatura mentale, formazione del linguaggio e di concetti matematici;

2.*Motor Scale*: fornisce un indice di sviluppo motorio e valuta il grado di controllo corporeo, il coordinamento dei grandi muscoli, le abilità di manipolazione fine e di imitazione posturale;

3.*Behavior Rating Scale*: fornisce informazioni da integrare a quelle ottenute dalle altre due scale precedenti, quali attenzione ed arousal, orientamento ed impegno, regolazione emotiva e qualità motoria.

- WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence), WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children -Revised): permettono di definire un Quoziente Intellettivo Totale, Verbale e di Performance rispettivamente tra 4 e 6 anni e tra 6 e 16 anni.

- Leiter-R Scale: è uno strumento per la valutazione dell'abilità intellettiva non verbale, recentemente revisionato. È adatta ad un vasto range di età (dai 2 ai 20 anni), e quindi favorisce valutazioni longitudinali. Inoltre, risulta particolarmente utile in popolazioni cliniche speciali, come soggetti con disturbi pervasivi dello sviluppo, della comunicazione, gravi deficit motori, disturbo da deficit di attenzione.

Nell'*osservazione clinica* dello sviluppo cognitivo dei bambini anche più piccoli, dal punto di vista qualitativo risulta utile valutare competenze quali: i concetti raggiunti (colore, numero, quantità etc.), le abilità di problem solving, le modalità di direzione, aggancio e fissazione dello sguardo.

2.4 Attenzione

Utile per questo aspetto l'utilizzo delle prove di "Attention sustained" della LEITER-R Scale descritta sopra: si tratta di prove a tempo che permettono di valutare, in funzione dell'età del bambino, le competenze di attenzione selettiva e sostenuta nella modalità visuo-spaziale.

Dal punto di vista *qualitativo*, la valutazione delle competenze attentive e di esplorazione visiva e spaziale, implica l'osservazione delle caratteristiche fisiche e delle proprietà percettive degli oggetti che attraggono l'attenzione del bambino, delle abilità di attenzione congiunta e condivisa a partire dal primo anno di vita, delle

competenze attentive nelle modalità visuo-spaziali ed uditivo-verbali, per rilevare eventuali preferenze.

2.5 Linguaggio

Per valutare questa funzione si ritengono opportuni:

- TVL (Test di Valutazione del Linguaggio, Cianchetti et al., 1997): permette la valutazione del linguaggio tra i 2 ed i 6 anni, tuttavia, il test è utilizzabile anche in soggetti oltre i 6 anni, quando essi abbiano deficit di linguaggio tali da abbassarne il livello funzionale al range di età per il quale il test stesso è stato tarato.
- Primo Vocabolario del bambino (Caselli e Casadio, 1995): si tratta di due questionari per i genitori finalizzati a raccogliere informazioni attendibili sul corso dello sviluppo comunicativo, partendo dai primi segnali non verbali, attraverso l'espansione del vocabolario, fino all'emergere della grammatica e delle prime combinazioni. Sono stati formulati due questionari, ossia: "Gesti e parole" per bambini dagli 8 ai 17 mesi, e "Parole e frasi" per quelli tra 18 e 30 mesi.
- TROG (Test for Reception of Grammar, Bishop, 1987) che valuta le capacità di comprensione degli elementi morfologici e delle strutture sintattiche dai 4 ai 13 anni. Poiché la risposta deve essere gestuale, si rivela particolarmente appropriato per persone compromesse anche sul versante motorio.
- PPVT-R (PEABODY Picture Vocabulary Test revised version; Stella et al., 2000): è uno strumento destinato principalmente a misurare il vocabolario recettivo dai 3 agli 11 anni. Può essere usato per soggetti con problemi di linguaggio anche scritto; inoltre, anche per questo test la risposta deve essere fornita attraverso un gesto.

Per quanto concerne l'aspetto più *qualitativo* dell'osservazione clinica delle competenze linguistiche, è importante considerare qual è la modalità espressiva che il bambino predilige (gestuale o verbale), il linguaggio spontaneo o su tema (in termini di fluenza, e di adeguatezza rispetto alle componenti fonologica, lessicale, grammaticale e pragmatica), le potenzialità imitative sia verbali sia gestuali, il livello di comprensione (di parole singole, di frasi, con un'eventuale facilitazione all'interno di contesti familiari).

2.6 Motricità fine

In relazione a questo aspetto dello sviluppo cognitivo, occorre usare test capaci di valutare il modo in cui gli individui integrano le loro abilità visive, percettive e motorie. Adeguato a questo proposito risulta essere il VMI (Developmental test of Visual-Motor Integration), applicabile dai 3 ai 18 anni: è una prova di copia con modello di figure geometriche di complessità crescente. Risulta utile per la valutazione delle competenze visuo-prassiche la prova di copia di modelli con cubetti, presente nelle scale WPPSI e WISC-R.

Come valutazione *qualitativa* è opportuno osservare le abilità di prensione manuale degli oggetti (grasping, opposizione pollice-indice), di mantenimento e di manipolazione, le competenze grafo-motorie attraverso il disegno spontaneo.

2.7 Comportamento

Tra i 6 ed i 18 anni, la scala CBCL/6-18 (Child Behaviour Check-List, Achenbach e Edelbrock, 1983) permette di esplorare il comportamento dei bambini attraverso interviste strutturate ai genitori. Inizialmente destinata alla valutazione di

psicopatologie in bambini normo dotati, la CBCL /6-18 è stata ampiamente utilizzata anche in bambini con ritardo mentale. Gli item inclusi nella scala mirano a descrivere, tra gli altri, aspetti quali problemi sociali, disturbi di attenzione e disturbi della condotta.

Le osservazioni *qualitative* prendono in esame soprattutto le modalità di interazione con l'ambiente circostante (interesse per i materiali, ricerca dei coetanei, relazione con gli adulti famigliari e/o estranei), la durata della concentrazione e la motivazione a collaborare, e il rispetto delle regole, in funzione della prova e del contesto.

2.8 Autonomia

Le abilità di autonomia possono essere valutate con la Vineland Adaptive Behaviour Scale (Sparrow et al., 1984), una rating scale che esamina la capacità di adattamento nelle varie situazioni della vita dei bambini (dai 6 anni fino ai 60). Si tratta di un'intervista semistrutturata da somministrare ai genitori nel caso di bambini piccoli. Il comportamento viene valutato nell'ambito di 4 settori: comunicazione (ricezione, espressione, letto-scrittura), abilità quotidiane (personale, domestica, comunità), socializzazione (relazioni sociali, gioco e tempo libero, regole sociali), abilità motorie (grossolane e fini).

La valutazione *qualitativa* deve riguardare le aree fondamentali della vita quotidiana: alimentazione, abbigliamento, igiene personale.

2.9 Approccio multidimensionale nella valutazione

Per definire un profilo neuropsicologico utile in termini sia prognostici sia diagnostici, risulta quindi necessario utilizzare strumenti strutturati e metodiche di osservazione qualitativa e di colloquio clinico con i genitori.

In sintesi si ribadisce la necessità di un approccio che integra diverse metodiche d'indagine nella valutazione: ossia i risultati dei test neuropsicologici devono essere integrati con i dati elettrofisiologici (EEG, potenziali evocati cognitivi) e i dati di neuroimmagini funzionali (es. PET cerebrale). Ne consegue come ad un approccio multidimensionale debba associarsi un approccio abilitativo multiprofessionale al fine di favorire la comprensione della complessità clinica delle sindromi con aberrazioni del cromosoma 14, e di fornire un'importante chiave di lettura, anche prospettica, delle implicazioni di carattere personale, familiare, professionale e sociale.

La messa a punto di progetti abilitativi adeguati a ciascun singolo caso necessita di interventi integrati precoci, basati sulle maggiori potenzialità di plasticità cerebrale, e follow up prolungati nel tempo per rilevare seppur minimi cambiamenti evolutivi anche rispetto a specifiche funzioni cognitive.

CAPITOLO 3: Un caso clinico: R.P.

In questo capitolo si riporterà un caso clinico, esemplificativo di una valutazione neuropsicologica di un bambino di età precoce. La descrizione degli elementi rilevati attraverso la valutazione, l'osservazione ed il colloquio è finalizzata sia a fornire una traccia possibile di definizione di un profilo neuropsicologico nel 1° anno di vita sia a descrivere le caratteristiche precoci dello sviluppo cognitivo in un bambino con sindrome ring 14.

3.1 Anamnesi personale del paziente

R.P. attualmente ha un'età di 11 mesi.

Nato a termine da parto spontaneo, (con Apgar di 7 su 8), pesava alla nascita 2,6 kg.

Nell'ultimo controllo ecografico prenatale si evidenziava microcefalia.

Dopo la nascita, l'analisi del cariotipo riscontra la presenza del cromosoma 14 ad anello.

Viene allattato dalla madre per circa un mese e mezzo, finché a causa di uno scarso accrescimento ponderale, in seguito recuperato, si passa all'allattamento artificiale.

All'età di due mesi e mezzo cominciano a manifestarsi le prime crisi epilettiche, che insorgono, al mattino dopo aver mangiato al momento dell'addormentamento. Le crisi si presentano periodicamente nei mesi successivi, in particolare in concomitanza di una bronchiolite, di un episodio di gastroenterite, e in occasione della sesta malattia. Generalmente questi episodi si caratterizzano da arresto del contatto, fissità dello sguardo, irrigidimento degli arti, della durata di pochi secondi. Ultimamente si sono presentati episodi di deviazione dello sguardo verso l'alto.

Gli episodi continuano, con semiologia distinta. Al momento è in terapia con un'associazione di farmaci antiepilettici.

L'alimentazione è regolare, alvo e diuresi risultano nella norma. Il controllo del capo viene raggiunto attorno ai due mesi e mezzo, mentre quello del tronco intorno agli otto mesi.

Al momento dell'esame neurologico, le competenze relazionali appaiono normali: il bambino sorride, segue con lo sguardo e si mostra interessato. Emette urletti e versetti.

Circa all'età di sei mesi è stata eseguita una risonanza magnetica dell'encefalo che risulta normale.

3.2 Valutazione e osservazione clinica

Per la valutazione neuropsicologica di R.P. è stata somministrata la Scala Bayley, descritta nel capitolo precedente. Per questo bambino, si è scelto di valutare l'indice di sviluppo mentale e quello comportamentale della scala; per la valutazione dello sviluppo motorio grossolano sono state, invece, utilizzate le informazioni derivate dall'esame neurologico.

Le aree d'indagine principali della Scala Mentale sono 4: una cognitiva, una per il linguaggio, una sociale e una motoria fine. In seguito, si cercherà di descrivere ciò che si è rilevato sia attraverso la somministrazione degli items previsti dalla scala sia attraverso l'osservazione clinica ed il colloquio con i genitori.

Rispetto allo sviluppo concettuale:

- risulta in via di consolidamento la nozione di permanenza dell'oggetto: infatti, R.P. cerca gli oggetti quando scompaiono dalla sua vista (ad esempio, dopo averli lanciati o quando l'adulto glieli nasconde);
- non sono ancora comparse forme d'uso funzionale degli oggetti: infatti, solitamente prende le cose per buttarle a terra o lanciarle;
- diversamente dai bimbi della sua stessa età cronologica, R.P. non afferra né manipola gli oggetti con entrambe le mani, non li esplora;
- la durata di mantenimento degli oggetti, inoltre, è ridotta.

I genitori riferiscono che ha iniziato da poco a guardarsi allo specchio e a sorridere alla sua immagine; inoltre, al momento del cambio si osserva allo specchio, tocca le manine ed accenna a portarle alla bocca.

Nell'area riferita al linguaggio espressivo:

- si trova un ritardo rispetto a quello che normalmente sono le prime produzioni verbali dei bambini di 10 mesi, ossia la lallazione;
- R.P., infatti, mostra una produzione prevalentemente caratterizzata da vocalizzi, (suoni vocalici come 'aaa' 'eee');
- stanno comparendo le prime sillabe (come 'tio', 'ti');
- per esprimere i propri bisogni, secondo quanto riferito dai genitori, ricorre prevalentemente al pianto o emette suoni labiali, come ad esempio 'mmm';
- è assente la produzione di gesti con funzione sia indicativa che dichiarativa.

Dal punto di vista della comprensione, si sono osservate solo forme di riconoscimento in contesti familiari, in particolare rispetto a situazioni e persone note.

Rispetto alle abilità motorie fini si evidenzia un'adeguata coordinazione dello sguardo in funzione del movimento del gioco, sulla linea sia orizzontale sia verticale. Le abilità di prensione restano prevalentemente palmari.

Dal punto di vista comportamentale:

- dirige l'attenzione verso stimoli ambientali nuovi, come ad esempio suoni, e reagisce agli eventi ambientali non usuali (come ad esempio lo starnuto di un adulto);
- i genitori riferiscono anche interesse e curiosità verso le altre persone;
- R.P. discrimina tra estranei e familiari: riconosce le figure familiari e sorride ai genitori;
- risultano ridotte in termini di frequenza le occasioni di imitazione e cooperazione attiva e prolungata nei giochi.

Il progetto educativo–abilitativo, soprattutto, per bambini da 0 a 6 anni deve saper cogliere la situazione evolutiva che caratterizza questa fascia d'età, e che richiede da un lato l'indispensabile disponibilità alla continua verifica e revisione del progetto e dall'altro la necessità che questo si realizzi il più precocemente possibile.

CAPITOLO 4: La sindrome nel contesto sociale: limiti e possibilità

4.1 Il Sistema Curante

La concezione di salute, oggetto di numerosi dibattiti, si è sempre più allontanata dalla prospettiva puramente biologica, individuale e clinica in cui, per lungo tempo, era stata rinchiusa. Oggi si tende a pensare che le condizioni sociali, economiche, politiche e culturali siano strettamente legate al processo di malattia e cura delle persone, alla formazione dei professionisti della salute e alla costruzione dei modelli dei servizi [Alves, 2006].

Una concezione dinamica dell'adattamento dell'individuo all'ambiente sociale che mette in primo piano il rapporto di reciprocità tra lo stato di salute, le opportunità offerte dal contesto e le aspettative della società d'appartenenza. Una reciprocità riconosciuta già nella definizione dell'OMS secondo cui l'handicap è uno svantaggio che impedisce al soggetto portatore di svolgere il ruolo e di soddisfare le aspettative correlate al suo sesso, alla sua età e alla sua condizione sociale all'interno del gruppo di appartenenza.

In modo particolare viene ridefinito in termini interpersonali e non segreganti anche il concetto di "disagio psichico"; l'esigenza nasce da un'idea di soggettività che si genera nell'incontro tra l'individuo e le possibili rappresentazioni di sé che questi elabora nella relazione con il mondo [Soncini, 2004].

In questa prospettiva si sposta l'attenzione sulle caratteristiche, sui valori e sulle concezioni dei luoghi di vita dei bambini disabili e l'intera comunità è chiamata a tutelare lo stato di benessere dei suoi membri.

Nella regione Emilia Romagna e, in particolare a Reggio Emilia, dove si è svolto il convegno da cui ha preso avvio la mia tesi, sono più di 30 anni che si investe in servizi dedicati alla prevenzione, alla diagnosi precoce e ad interventi integrati nei confronti della disabilità, dei bambini con diritti speciali e delle loro famiglie. Una qualità di questi servizi presenti sul territorio è sicuramente da attribuirsi al valore della interdisciplinarietà, del dialogo, della partecipazione, che ha caratterizzato la loro nascita e la loro evoluzione dando vita ad una responsabilità diffusa che impegna la comunità.

Si è sempre sostenuta l'importanza di costruire servizi integrati nella consapevolezza che solo unendo gli investimenti, le ricerche, le intelligenze e le passioni si può cercare di rispondere alla complessità delle esigenze delle famiglie e dei bambini con diritti speciali, includendo in questi anche i bambini con sindrome ring 14.

Servizi integrati visti oggi in un'ottica di *Sistema Curante* [Dalla Vecchia, 2006], una scelta di aggregare attorno ad un progetto di vita, e non solo di terapia e ri-abilitazione, il sistema sanitario, il sistema socio-sanitario integrato, il sistema scolastico e il sistema familiare.

Un progetto che sostiene il ruolo centrale della famiglia, la precocità della diagnosi e del trattamento, progetti terapeutici e abilitativi individualizzati, condivisi con le famiglie e verificati periodicamente; promuove la circolarità di informazione e formazione tra operatori sanitari, sociali, genitori, insegnanti e volontariato; promuove le potenzialità e la massima autonomia dei soggetti in una prospettiva futura; e si avvale di operatori sempre più specializzati, ma inseriti in una visione multidisciplinare che tutela la globalità dell'approccio e il contesto ecologico

dell'intervento abilitativo, l'integrazione tra agenzie e servizi dell'età evolutiva e degli adulti [Dalla Vecchia, 2006]. Questi obiettivi sono ancora più importanti nel caso di sindromi genetiche rare ancora poco conosciute dal punto di vista medico, sanitario, ed educativo.

E' da tutti condivisa l'importanza della prevenzione, della diagnosi e dell'intervento precoce. La diagnosi precoce permette infatti di evitare la comparsa di disturbi correlati, migliora l'interazione genitori-bambino e sostiene la salute mentale delle famiglie grazie alla possibilità di una precoce e corretta informazione. L'informazione va sempre accompagnata da un intervento di sostegno, perché se da un lato è necessario dare alle famiglie gli elementi per comprendere la malattia del figlio, diminuendo lo stress che ne deriva, dall'altro è opportuno sostenerle nelle cure quotidiane e nelle problematiche educative. Occorre, infatti, facilitare e consentire la costruzione delle competenze genitoriali, che possono essere interlocutorie con gli altri soggetti coinvolti nella presa in cura del bambino. Insieme al bambino le strutture sanitarie, così come quelle socio-sanitarie e quelle educative, devono saper accogliere anche la famiglia non solo per attivare e sostenere le sue potenzialità ma anche per accogliere i contributi e le idee che questa è in grado di portare.

Essi meritano un ascolto ed un'attenzione, che possono nascere negli operatori solo da un atteggiamento interno che non si limiti a proporre competenze tecniche, ma sia capace di offrire un rapporto. Perché questo sia possibile è necessario offrire una preparazione emotiva sistematica e specifica a tutti gli operatori sanitari, che hanno sempre bisogno di comprendere i propri sentimenti messi in gioco nella relazione d'aiuto. [Fagandini, 2006].

Anche in ambito scolastico, in modo particolare nei nidi e nelle scuole dell'infanzia, la quasi ormai quarantennale esperienza di integrazione di bambini con diritti speciali ha stimolato la ricerca, ha indotto a dare importanza ad altri linguaggi comunicativi-espressivi nello stare con il bambino, ha indotto a trovare nuovi strumenti osservativi e documentativi, ha fatto discutere sull'idea di cambiamento e del ruolo che occupano le aspettative rispetto il tempo di crescita del bambino ed i tempi della scuola, mettendole in discussione. La presenza di bambini con diritti speciali, ha indotto sul piano formativo a spostare l'attenzione sui processi d'apprendimento, sulle strategie individuali possibili d'apprendimento soggettive, più che ai prodotti finali, evidenziando quanto siano importanti i "contesti" nel far emergere, stimolare, sostenere questi processi [Soncini, 2004].

Educazione e ri-abilitazione sono inscindibili come lo sono le motivazione dalle azioni, le emozioni dalla razionalità, l'innato dall'acquisito e i vari contesti di vita del bambino. E' per questo che deve esserci uno scambio continuo all'interno del Sistema Curante così che contesti tradizionalmente separati possano ottimizzare le loro ricerche e acquisizioni per accrescere saperi e professionalità.

4.2 Il ruolo dell'Associazione

Nel Maggio 2002 si è costituita a Reggio Emilia l'Associazione Internazionale Ring 14 per la ricerca sulle malattie neurogenetiche rare, associazione di volontariato ONLUS nata per volontà di un gruppo di famiglie con bambini portatori della sindrome ring 14 e delle aberrazioni del cromosoma 14. E' la prima associazione a livello internazionale ad occuparsi di tali patologie. Obiettivo dell'Associazione è aiutare tutte le famiglie con bambini portatori di questa

sindrome e, nel contempo, diffondere e finanziare la ricerca medica e scientifica su questa rara patologia, affinché possa essere correttamente diagnosticata. E' importante favorire lo scambio d'esperienze e d'informazioni fra i genitori di questi bambini e sensibilizzare l'ambiente medico. Opera, all'interno della Associazione, un Comitato Medico Scientifico.

L'Associazione Internazionale Ring 14 è una delle tante associazioni costituite da famiglie con bambini speciali che sentono l'esigenza di mettere in rete informazioni, di scambiarsi esperienze, di creare punti di riferimento per contrastare l'isolamento e sostenersi in un progetto di vita garante dei loro diritti e di quelli dei loro figli. A questo proposito l'Associazione si è creata un sito web, promuove in campo sociale, politico e scientifico tutte le iniziative di divulgazione e sensibilizzazione legate a qualsiasi aberrazione del cromosoma 14 e ha istituito una rete di consulenti formata da medici, ricercatori, operatori sanitari, interessati alle problematiche della sindrome al fine di conseguire una migliore assistenza generale. Inoltre, l'associazione raccoglie fondi per collaborare a progetti di ricerca attraverso:

- la programmazione di Dottorati di Ricerca, che giovani medici potranno utilizzare nelle sedi ospedaliere e universitarie presso cui lavorano i membri del Comitato Scientifico e in Centri stranieri di provata competenza,
- la progettazione di istituzione di Borse di Studio, sempre finalizzate all'implementazione della ricerca scientifica e alla costituzione di una preziosa banca-dati sulla malattia [Associazione Internazionale Ring 14].

4.3 Progetti di ricerca

La genetica, le nuove tecnologie hanno compiuto progressi enormi negli ultimi anni, ma come sempre, più si compiono avanzamenti più si realizza quanto ancora sia da scoprire, e quindi quanto sia indispensabile continuare a fare ricerca. Attualmente sono tre i principali progetti di ricerca in corso presso importanti strutture ospedaliere e universitarie, condivisi dall'Associazione, al fine di promuovere la ricerca scientifica per la raccolta di sempre maggiori informazioni grazie alle quali definire un programma idoneo sia per una corretta cura della sintomatologia di queste sindromi che per lo sviluppo di potenzialità fisiche, mentali ed espressive delle persone affette da tali patologie:

- nell'aprile 2004, si è avviato presso l'Università Cattolica di Roma, un dottorato di ricerca genetico/molecolare, che si propone la raccolta di campioni di sangue dei bambini portatori di tutte le aberrazioni genetiche legate al cromosoma 14 e dei loro familiari per analizzarli tramite metodiche sofisticate (per esempio FISH) per definire, in modo più accurato rispetto al cariotipo tradizionale, la quantità e la sede del materiale genetico perso. Tale ricerca si propone quindi di identificare i geni coinvolti nelle varie aberrazioni del cromosoma 14 e di stabilirne la loro eventuale responsabilità circa la presenza o meno, e la maggiore o minore gravità, dei segni e dei sintomi del quadro clinico.

- nel febbraio 2004, si è avviato il Progetto Data Base, una borsa di studio della durata triennale il cui obiettivo è quello di raccogliere una selezione completa ed omogenea di dati di pazienti con aberrazioni del cromosoma 14 per permettere ai ricercatori di ricavarne informazioni per un'esatta definizione della correlazione tra genotipo e fenotipo. Per questo scopo è stato inviato a tutte le famiglie di bambini

portatori di questa patologia un primo questionario da compilare, anche con l'aiuto del loro medico, e rispedire correlato di foto e referti medici. Sulla base delle risposte date seguirà un secondo questionario di approfondimento al primo. L'intento è di migliorare le informazioni mediche su queste sindromi per un migliore utilizzo delle terapie mediche, chirurgiche e riabilitative di questi bambini.

- a gennaio 2006, è iniziato un progetto di studio clinico dei bambini con cromosomopatia 14 che si avvale di un protocollo clinico e strumentale. Il progetto si svolge presso la Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia, e presso la Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Maggiore di Bologna. L'obiettivo è quello di studiare maggiormente tale condizione, oggi rara e poco nota, per aumentarne la conoscenza e la divulgazione. Tale protocollo prevede il ricovero dei bambini presso queste strutture per alcuni giorni in modo da sottoporli ad una serie d'accertamenti strumentali e diagnostici, con lo scopo di aiutare i medici a capire meglio i sintomi legati a queste sindromi rare e, di conseguenza, consentire un più efficace trattamento.

CONCLUSIONI

“Essere genitori di un bambino con una malattia rara è molto difficile: oltre ad occuparci di tutti i problemi legati alla sintomatologia della malattia, e combattere quotidianamente con situazioni spesso di emergenza, abbiamo difficoltà a trovare qualcuno che ci possa dire con esattezza cosa succederà, quali sono le cure migliori, quali sono le analisi da effettuare, come potrà svilupparsi il nostro bambino e che qualità di vita potrà avere. Le persone portatrici di questa sindrome cromosomica, le loro famiglie, i medici che seguono questi pazienti, attualmente hanno solo pochi strumenti in grado di fornire loro informazioni complete ed esaustive su tutti i possibili sintomi che tale patologia porta con sé, né sulle terapie più idonee a curarli.”

Queste sono le parole di Stefania Azzali, presidentessa dell’Associazione Internazionale Ring 14 ma prima di tutto mamma di un bambino affetto da questa patologia. La scarsità di conoscenze e, quindi, l’incertezza che ne deriva, rendono necessaria la costruzione di una rete di servizi, di interlocutorietà dove continuamente si possano intrecciare i lavori di operatori sociali e sanitari al fine di sostenere e aiutare nelle cure primarie il bambino e la famiglia. Una rete che, attualmente, ripone speranze nello scambio internazionale.

Tutti i profili tracciati, le caratterizzazioni, data la rarità e novità della sindrome in questione, si riferiscono a pazienti medi, ideali, quindi a tutti ma a nessuno in particolare. L’associazione alla sindrome ring 14 della diagnosi di Ritardo Mentale non è sufficiente ad esplicitare la variabilità sia inter- sia intra-individuale, nonché le diverse potenzialità di cura del contesto familiare e professionale che

circonda il bambino. Ogni paziente è un individuo a sé, ognuno ha le proprie caratteristiche, le proprie peculiarità, e sono proprio questi casi che ci permettono di completare lo spettro fenotipico della sindrome [Gobbi, 2003].

Nella fase diagnostica e di follow up clinico si deve tener conto delle differenze e specificità di ognuno per elaborare protocolli ri-abilitativi mirati e funzionali, adeguati a ciascun singolo caso. Risulta inoltre di fondamentale importanza l'utilizzo di un approccio multidimensionale per la definizione delle difficoltà ma soprattutto delle potenzialità cognitive possedute.

Nella fase di individuazione dei progetti di intervento, rappresentano una base importante l'integrazione e l'analisi dei diversi elementi evolutivi e contestuali.

Quello che si dovrebbe perseguire è il raggiungimento di una globalità dell'intervento; tale obiettivo si consegue adottando una dimensione ecologica della ri-abilitazione, che consiste nel riconoscere all'ambiente e al contesto e non solo agli interventi tecnici-specifici, un ruolo molto importante nell'evoluzione delle competenze del bambino.

Data la continua modificazione delle esigenze del paziente col passare del tempo, i miglioramenti o peggioramenti che ne derivano, le nuove situazioni che vengono perciò a crearsi, l'intervento deve essere elaborato e organizzato secondo parametri di flessibilità.

Una delle questioni che rendono più lento il processo verso la creazione di un Sistema Curante, è da ricercarsi nei diversi modelli culturali, antropologici presenti nei diversi servizi; occorre, a mio avviso, intrecciare tutti questi punti di vista per poter lavorare ad un progetto sistemico, soprattutto quando questo ha la

responsabilità di contribuire alla nascita di una cultura accogliente la diversità come valore fondante di una società.

Tra i primi elementi da condividere e rinforzare vi è il ruolo attivo, il protagonismo dei pazienti e dei loro familiari nello sviluppo delle loro competenze, e il bisogno di una cultura che affronta il disagio soggettivo come problema interpersonale e culturale.

BIBLIOGRAFIA

1. Schmidt R., Eviatar L., Nitowsky HM., Wong M., Mirando S., *Ring chromosome 14: a distinct clinical entity*, American Journal of Medical Genetics 1981,18:304-307.
2. La Stampa, “*Scoperti i segreti del cromosoma 14. Lo studio potrà aiutare la formazione di anticorpi.*”, articolo pubblicato il 2 gennaio 2003.
3. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Centro di Ricerche Cliniche per la Malattie Rare ‘Aldo e Cele Daccò’ (BG), www.marionegri.it.
4. Dal sito www.ring14.org nella sezione ‘Ricerca medico scientifica: pubblicazioni scientifiche’:
 - Matarrelli G., Lecce R., Murdolo M., Mancuso I., Neri G., Zollino M., *La sindrome “ring cromosoma 14” : aspetti clinici e genetici*, 2004.
 - Seminara L., Matarrelli G., Gobbi G., Della Giustina E., Scarano A., Neri G., Zollino M., *Definizione di una mappa fenotipica da delezione del cromosoma 14 per la ricerca di geni-malattia nella sindrome “ring14”*, 2005.
5. McConnell V., Derham R., McManus D., Morrison P.J., *Mosaic monosomy 14: clinical features and recognizable facies*, Clinical Dysmorphology 2004, 13:155-160.
6. Fryns J.P., Kubien E., Kleczkowska A., Nawrocka-Kanska B., Van den Berghe H., *Ring chromosome 14 : a distinct clinical entity*, J Genet Hum 1983, 31: 367-375.
7. Van Karnebeek C.D.M., Quik S., Sluijter S., Hulsbeek M.M.F., Hoovers J.M.N., Hennekam R.C.M., *Further delineation of the chromosome 14q terminal deletion syndrome*, American Journal of Medical Genetics 2002, 110: 65-72.
8. Dagli abstract del 1° Congresso Internazionale ‘Dalla gestione clinica e genetica alla gestione familiare dei bambini affetti’, 13 e 14 ottobre 2006, Reggio Emilia :
 - Gobbi G., Giovannini S., *L’epilessia*.

- Della Giustina E., Fusco C., Frattini D., Masina F., Bertani G., *Gli aspetti clinici e l'indagine neurologica.*
 - Amarri S., *I disturbi gastrointestinali ed il supporto nutrizionale.*
 - Filippini M., *Il profilo neuropsicologico.*
 - Castellani A., *Strategie e tecniche della ri/abilitazione nella disabilità intellettiva.*
 - Alves R., *Sotto-diagnostico: una questione di accessibilità o di connettività.*
 - Fagandini P., *Quando una diagnosi cambia la vita.*
 - Dalla Vecchia A.M., *La presa in carico del bambino e della famiglia in un sistema di cura.*
- 9.** Singh R., McKinlay Gardner R.J., Crossland K.M., Scheffer I.E., Berkovic S.F., *Chromosomal abnormalities and epilepsy : a review for clinicians and gene hunters*, *Epilepsia* 2002, 43(2): 127-140.
- 10.** Bahi-Buisson N., Ville D., Eisermann M., Plouin P., Kaminska A., Chiron C., *L'épilepsie dans les aberrations chromosomiques*, *Archives de pédiatrie* 2005, 12: 449-458.
- 11.** Morimoto M., Usuku T., Tanaka M., Otabe O., Nishimura A., Ochi M., Takeuchi Y., Yoshioka H., Sugimoto T., *Ring chromosome 14 with localization-related epilepsy : three cases*, *Epilepsia* 2003, 44(9): 1245-1249.
- 12.** Dagli atti del Convegno 'Aspetti genetici, clinico-patologici, neurofisiologici delle cromosomopatie, con particolare riferimento alla cromosomopatia Ring 14', 24 maggio 2003, Reggio Emilia:
- Neri G., *Sindromi cromosomiche da microdelezione. Il caso del Ring 14.*
 - Della Giustina E., *Principali anomalie neuropatologiche delle cromosomopatie umane.*

- Gobbi G., *Gli aspetti clinico-neurofisiologici nelle sindromi cromosomiche con particolare riferimento alla sindrome RING 14.*

13. Rethore M.O., Caille B., Huet de Barochez Y., de Blois M.C., Ravel A., Lejeune J., *Chromosome 14 en anneau II : une observation de r(14) en mosaïque le phénotype r(14)*, Annales de Génétique 1984, 27: 91-95.

14. Lippe B.M., Sparkes R.S., *Ring 14 chromosome: association with seizures*, American Journal of Medical Genetics 1981, 9: 301-306.

15. Sheth F.J., Soni N., *Ring Chromosome 14 with epilepsy and development delay*, Indian Pediatrics 2006, 43:744-745.

16. Stella G., *Sviluppo Cognitivo : argomenti di psicologia cognitiva*, Mondadori Editore, Milano, 2000.

17. Dalla Vecchia A.M., Giuberti V., *Il Sistema Curante: dalla diagnosi precoce alla presa in carico integrata*, dagli atti del Congresso Scientifico Internazionale “Perché autistico?”, 4-5-6 Aprile 2003, Palermo.

18. Ghidoni E., Barletta Rodolfi C., *La valutazione neuropsicologica nella gestione delle demenze*, in Frison R. e Botti C. (Eds.), *Il Malato di Demenza. Dall’insorgere della malattia agli aspetti medici, psicologici, socio-assistenziali ed etico-giuridici*, Edizioni Sapere, Padova, 2005.

19. Nancy Bayley, *Bayley Scale of Infant Development*, second edition, The Psychological Corporation Edition, 1993.

20. Soncini I., *Riconoscersi diversi*, relazione presentata al Convegno Internazionale ‘Attraversar confini’, 23 febbraio 2004, Reggio Emilia.

21. Sito web Associazione Internazionale Ring 14, www.ring14.org.