

UNA MALATTIA RARA AL MESE

LA SINDROME DI CRISPONI



Staff Associazione Crisponti

Un visino rotondo e con guance paffute, naso marcato e lunghissime folte ciglia incorniciano vispi occhioni. L'incantesimo dei piccoli affetti da Sindrome di Crisponti si spezza sin dalla nascita sfiorando la pelle del piccolo o nel piangere. Le crisi similitetaniformi, si manifestano subito con marcate contrazioni del volto e della gola, cianosi e crisi respiratorie, irrigidimento degli arti, abbondante salivazione e febbre. Il tipico pianto soffocato, si associa all'assenza dell'istinto di suzione. La poppata dei piccoli infatti, si svolge con il sondino nasogastrico o con la PEG (sonda applicata nello stomaco). Intolleranza al calore, grave difetto di termoregolazione e crisi febbrili si manifestano entro poche settimane dalla nascita.

La temperatura corporea intorno ai 38° è accompagnata con picchi in grado di raggiungere i 42° (la morte sopraggiunge durante questi episodi). Le difficoltà di termoregolazione sono in alcuni casi gravissime, si scatenano quando l'ambiente non ha una temperatura idonea, degenerando in crisi che mettono in serio pericolo la sopravvivenza dei bimbi e limitando la normale possibilità di spostamento all'esterno. Presto si presentano gravi problemi alla colonna vertebrale e di immobilizzazione delle articolazioni delle dita delle mani (campodattilia), grave reflusso gastroesofageo, problemi alla cornea. Nell'adolescenza l'esposizione agli ambienti freddi scatena crisi incontrollabili di freddo e profusa sudora-

zione paradossa, fino al coinvolgimento in età adulta del sistema endocrino. I dati epidemiologici evidenziano la concentrazione di questa patologia in Sardegna. La Sindrome viene descritta per la prima volta nel 1996 dal Dott. G.Crisponi, dal quale prenderà il nome. Ad oggi sono stati segnalati nell'isola 25 casi di cui solo 5 ancora in vita. Altri 4 piccoli vivono in Italia (1) e Germania (3). Nel 2007 il gruppo di ricerca guidato dalla Dott.ssa L.Crisponi del INN CNR, identifica il gene Crif1 implicato nella sindrome, scoprendo che i bimbi nascono da 2 portatori sani. Dopo la scoperta, altre segnalazioni sono in fase di analisi e giungono da parti del mondo. Attualmente non esistono cure farmacologiche per alleviare i sintomi se non quello di controllare meccanicamente la temperatura immergendo i pazienti in acqua fredda (per cercare di contro le crisi febbrili) o calda (durante le crisi di freddo). Come per la maggior parte delle patologie rare, non esiste un codice sanitario di riferimento, la normativa di tutela è scarsa e poco applicata. Questo comporta che le spese di gestione del problema sono a carico delle famiglie. La speranza di identificare un farmaco è unita alla consapevolezza delle difficoltà economiche a cui si andrà incontro (farmaci orfani).

NEL DETTAGLIO

Le caratteristiche cliniche fondamentali, evidenti già dalle prime ore di vita, sono rappresentate in sintesi da contrattura accessuale tetaniforme della muscolatura mimica e dell'orofaringe, con conseguente impossibilità alla suzione e alla deglutizione con scialorrea (salivazione abbondante) continua, pianto soffocato con periodi di apnea variabili, moderato ipertono accessuale con tendenza all'opistotono che si manifestano dopo stimoli anche lievi e durante il pianto e conferiscono al volto una particolare espressione. Le contratture tendono a scomparire nelle fase di quiete e nel sonno. Sono presenti aspetti dismorfici del viso con faccia ampia, naso grande con narici anteverse, filtro lungo, guance piene. Le mani presentano camptodattilia bilaterale con prevalente contrattura del 3 e 4° dito sul palmo e le altre dita sovrapposte.

Talvolta sono presenti micrognatia, anomalie di inserzione della dita dei piedi, torcicollo e reflusso gastro-esofageo. Il decorso clinico è stato caratterizzato inoltre da grave difficoltà nell'alimentazione e dalla comparsa di febbre continuo remittente sui 38°C con puntate di ipertermia irregolare oltre i 42°C, in epoca variabile dalla nascita ad alcune settimane e accompagnate in alcuni pazienti da manifestazioni convulsive generalizzate. La maggioranza dei bambini è deceduta dopo un periodo di alcune settimane o mesi coincidente con febbre oltre i 41 °C. Sono attualmente viventi cinque soggetti su venti, quattro femmine e un maschio, la maggiore di anni 28 e l'ultima nata attualmente di 5 anni. L'ultima bimba è deceduta nel 2009 a pochi mesi dalla nascita.

EVOLUZIONE CLINICA

L'evoluzione clinica di questi individui è stata contrassegnata da una lenta regressione della sintomatologia distonica, da una persistenza della distermia, lenta ripresa dell'alimentazione spontanea. Nel corso degli anni è comparsa una grave cifoscoliosi parzialmente corretta con l'uso del corsetto ma progressivamente ingravescente da richiedere l'intervento chirurgico.

In tutti i bambini dopo circa cinque

Il Presidente Marco Sarigu appone l'adesivo dell'Associazione ad uno dei macchinari acquistati per la ricerca genetica Malattie Rare e Rarissime in Sardegna macchinari sono sotto la responsabilità della Dottoressa Laura Crisponi presso l'Istituto INN CNR Monserrato.



anni dalla nascita si è manifestata una sudorazione paradossa, evidente in particolare nella stagione fredda, preceduta da brividi di freddo e copiosissima sudorazione con variabile frequenza settimanale. E' presente un ritardo psicomotorio di variabile gravità.

Tutte le indagini sinora eseguite non hanno fornito indicazioni utili per un inquadramento diagnostico. L'analisi del cariotipo con varie metodiche di bandeggio è risultata normale. La TAC e la risonanza magnetica non hanno evidenziato anomalie del SNC. Le numerose indagini per malattie metaboliche sono risultate nella norma. Le analisi elettromiografiche, sulla conduzione del nervo e le biopsie muscolari esaminate con tecniche istochimiche e immunoistochimiche non hanno evidenziato anomalie. Gli esami culturali eseguiti durante gli episodi di ipertermia su sangue, liquor, urine e feci sono risultati ripetutamente negativi, come gli indici di flogosi. Un basso dosaggio di Gaba sul liquor riscontrato in un paziente non è stato confermato in successivi analisi su altri bambini affetti.

(tratto da "La Sindrome di Crisponi" di G.Crisponi , 2005)

Peculiarità Sarda

Sebbene alcune malattie genetiche siano rare, esistono realtà geografiche e demografiche, come la Sardegna, in cui sono più diffuse. Questa regione, nella sua interezza, è stata a lungo considerata un "isolato genetico". Il suo isolamento millenario, la crescita lenta della popolazione originatasi da pochi individui fondatori e la mancanza di flussi immigratori importanti, hanno fatto sì che gli abitanti attuali abbiano un patrimonio genetico più omogeneo rispetto a

popolazioni allargate. Per tale ragione è stata oggetto di numerosi studi genetici, in particolare per alcune malattie monogeniche a trasmissione mendeliana, in cui l'individuazione della mutazione genica ha rivelato l'esistenza di un forte effetto "fondatore". Mutazioni insorte anticamente e trasmesse alla progenie, si ritrovano oggi in famiglie apparentemente non imparentate, con una frequenza maggiore rispetto alle altre popolazioni, e ciò si manifesta con una più alta incidenza di malattie rare.

L'isolamento che fino a ieri è stato considerato uno svantaggio, diventa oggi un formidabile strumento per la ricerca di geni implicati nello sviluppo di malattie, e la popolazione Sarda rappresenta perciò una ricchezza unica per tutta l'umanità.

(...) Gli eterozigoti per i geni di malattie recessive (portatori) sono di solito asintomatici ma l'identificazione del gene coinvolto può portare a individuare marcatori biochimici che permettono di valutarne lo stato.

(tratto da "Identificazione e caratterizzazione del gene coinvolto nella Sindrome di Crisponi" A.Meloni, Tesi di Dottorato 2007).

La difficoltà dei numeri pochi...ricerca

Le problematiche relative alle patologie rare sono legate all'esiguo numero di pazienti su cui poter compiere gli studi. Nelle patologie rarissime i numeri di pazienti nel mondo toccano davvero numeri bassissimi. Spesso i pazienti sono distribuiti in tutto il mondo, età e sesso differenti. A complicare il quadro si aggiungono le scarse pubblicazioni e studi pregressi sulla stessa patologia. Gli strumenti e le risorse necessarie sono innumerevoli. Gli studi sono inoltre gravanti anche dalla scarsissima disponibilità di fondi.

I PASSI DELLA RICERCA

1996 G.Crisponi,

Prima descrizione della Sindrome di Crisponi. Gruppo di ricerca: Dott. Giangiorgio Crisponi, Centro per lo Studio delle Malformazioni Congenite dell'Università di Cagliari
Pubblicazione:

Autosomal recessive disorder with muscle contractions resembling neonatal tetanus, characteristic face, camptodactyly, hyperthermia, and sudden death: a new syndrome?

Gennaio 2006

Progetto Identificazione del gene coinvolto nella Sindrome di Crisponi

Gruppo di ricerca:

Dott.Laura Crisponi, Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia del CNR di Cagliari

Dr. Frank Rutsch, Center for Genomics di Colonia e la University Children's Hospital di Muenster

Campione di analisi: 8 famiglie, 5 sarde e 3 turche

Maggio 2007

Progetto Identificazione del gene coinvolto nella sindrome di crisponi

Pubblicazione: Crisponi Syndrome Is Caused by Mutations in the CRLF1 Gene and Is Allelic to Cold-Induced Sweating Syndrome Type 1. American Journal of Human Genetics, 2007, 80:971-81

Risultati della ricerca:

Il *CRFL1* (*cytokine receptor factor like 1*), gene che mappa sul cromosoma 19, viene identificato come implicato nella patogenesi della sindrome.

Si evidenziano 5 diverse mutazioni.

I risultati ottenuti finora dalle nostre ricerche hanno permesso di sviluppare i reagenti necessari per effettuare sia la diagnosi molecolare e prenatale della malattia, sia una diagnosi differenziale con altre sindromi simili.

Correlazioni

Il gene *CRLF1* è coinvolto anche nella patogenesi di un'altra sindrome, la CISS1 (Cold induced sweating syndrome type 1).

La sindrome di Crisponi e la CISS1 appartengono ad un gruppo di disordini con fenotipi simili, che includono anche la CISS2, (cold induced sweating syndrome type 2) e la SWS/SJS2 (Stuve Wiedemann syndrome/Schwartz-Jampel syndrome type 2), causate rispettivamente da mutazioni nei geni *CLCF1* e *LIFR*.

Tutti questi geni sono coinvolti nella via del recettore CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor), importante per lo sviluppo ed il mantenimento del sistema nervoso. *CRLF1* e *CLCF1* sono citochine espresse nelle ghiandole sudoripare ed attualmente questo complesso è uno dei più probabili candidati come fattore di differenziazione per l'innervazione colinergica delle ghiandole sudoripare.

La presenza di molte caratteristiche fenotipiche simili nei pazienti adolescenti, quali sudorazione paradossa e scoliosi e l'associazione delle due sindromi con mutazioni nello stesso gene, indicherebbero che la sindrome di Crisponi e la CISS1 siano due varianti della stessa entità genetica.

Nuovi passi della ricerca

L'obiettivo della ricerca ora si amplia con la definizione della via fisiopatologica del gene coinvolto.

Questo è un passo determinante per lo sviluppo di terapie specifiche per la sindrome.

Una delle finalità è quella di sviluppare trattamenti che utilizzati alla nascita, o durante lo sviluppo, possano prevenire e curare i disturbi tipici della sindrome.

Risulta importante evidenziare che

scoperte relative a questa rarissima sindrome potrebbero implicare importanti sviluppi anche per patologie ben più frequenti.

Attualmente sono in corso approfondimenti clinici e lo studio di un farmaco per limitare i problemi relativi alla sudorazione paradossa. Ancora oggi non esistono soluzioni all'enigma della sindrome.

Testo a cura di:
Emanuela Serra
Coordinamento Generale
Associazione Sindrome di Crisponi
e Malattie Rare
Tel. 0783.093936



ASSOCIAZIONE SINDROME DI CRISPONI E MALATTIE RARE

Impegno principale dell'associazione è quello di finanziare la ricerca per la sindrome di Crisponi, con l'obiettivo nel tempo di dedicarsi anche ad altre malattie rarissime. Le ricerche spaziano dalla ricerca medica a quella relativa agli studi ausili e nuove tecnologie che possano innalzare la qualità della vita.

L'associazione si occupa di sensibilizzazione e informazione. Tra i progetti dell'ente attualmente sono in finanziamento studi relativi agli aspetti genetici, clinici e sociali per la sindrome di Crisponi. L'associazione sostiene inoltre una borsa di studio pediatrica per malattie rare presso il Microcitemico di Cagliari.

Contatti : presidente@sindromedicrisponi.it www.sindromedicrisponi.it

VITADYN® PURA ENERGIA
PER IL TUO BENESSERE



**LA PRIMA LINEA COMPLETA
SENZA GLUTINE
E SENZA SACCAROSIO**



La linea Vitadyn® è costituita da integratori tonico-vitaminici, salini e a base di oligoelementi utili per rinforzare l'organismo nei periodi di maggiore stress e stanchezza psico-fisica.

PHYTO GARDA
BIMEDI NATURALI

PHYTO GARDA s.r.l.
Via Tione, 23 - 37010 Pastrengo (VR)
Tel. (+39) 045 6770222 - fax (+39) 045 6770531
info@phytogarda.it - www.phytogarda.it