



A.D. MDLXII

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE,
MICROCHIRURGICHE E MEDICHE

DIRETTORE: PROF. GIAN VITTORIO CAMPUS

**ASSOCIAZIONE TRA SINDROME IDIC(15)
E LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA.
DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO IN
ETÀ PEDIATRICA**

Relatore:

Prof. ROBERTO ANTONUCCI

Tesi di laurea di:

ELISA DOMENICA GHISU

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

INDICE

INTRODUZIONE	2
Idic (15)	3
Leucemia linfoblastica acuta.....	7
CASO CLINICO	14
DISCUSSIONE	20
BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUZIONE

Le malattie rare sono delle patologie che si trovano con una prevalenza molto bassa nella popolazione. Viene considerata rara, infatti, ogni malattia che colpisce non più di 5 abitanti su 10.000.

Benché si differenzino tra di loro per numerosi fattori, molti sono i tratti, oltre la sporadicità, che accomunano queste malattie e che ne fanno una realtà unitaria: cronicità ed elevata mortalità, effetti disabilitanti e difficoltà di cura, complessità nella gestione clinica e forte impatto emotivo su pazienti e familiari.

Anche se l'incidenza di queste patologie sulla popolazione è poco elevata, nel mondo sono state riscontrate tra 7000 e 8000 patologie rare. L'80% delle malattie rare è dovuto a cause genetiche. Il restante 20% riconosce una base multifattoriale a cui concorrono fattori come alimentazione, ambiente, infezioni o abnormi reazioni immunitarie.

In Europa si stima che le persone affette da tali patologie siano circa 20-30 milioni. In Italia ci sarebbero circa 2 milioni di malati, moltissimi dei quali in età pediatrica[1].

Si parla di malattie rare in quanto, come già detto, hanno bassa incidenza nella popolazione generale, ma nel totale esse sono numerose, e questo porta ad imbattersi in una malattia rara più frequentemente di quanto si pensi.

Idic(15)

La *sindrome del cromosoma 15*, più precisamente definita *sindrome da duplicazione cromosomica 15q11q13* (*Idic(15)*), è una patologia rara descritta per la prima volta da Van Dyke nel 1977 [2]. Si tratta di una sindrome clinicamente identificabile che origina dalla duplicazione di una regione del cromosoma 15 con formazione di un piccolo cromosoma soprannumerario; per questo motivo, individui con la *sindrome Idic(15)* presentano 47 cromosomi invece dei normali 46 [3].

Nell'*Idic(15)* sono stati descritti cinque punti di rottura (breakpoint, BP) sul braccio lungo del cromosoma 15 (da BP1 a BP5). La forma più frequente di *Idic(15)* è caratterizzata da una ricombinazione asimmetrica tra BP4 e BP5. In alcuni casi, la duplicazione interessa la regione cromosomica compresa tra BP2 e BP3, che comprende la regione critica PWACR, il cui coinvolgimento è importante nel determinare la severità del quadro clinico (fig.1).

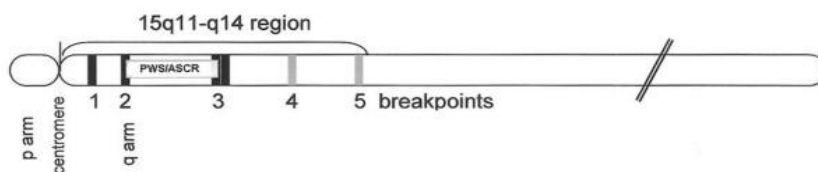


Figura 1. Rappresentazione schematica del cromosoma 15, che mostra i cinque punti di interruzione ricorrenti (BP), e il segmento che comprende la regione PWACR critica.

L'*Idic(15)* può essere di origine familiare o, più frequentemente, insorgere de novo, non interessando solitamente altri membri della famiglia [4].

Anche se poco conosciuta, l'incidenza alla nascita è stimata essere di 1/30.000, con un rapporto tra i sessi di circa 1:1 [3].

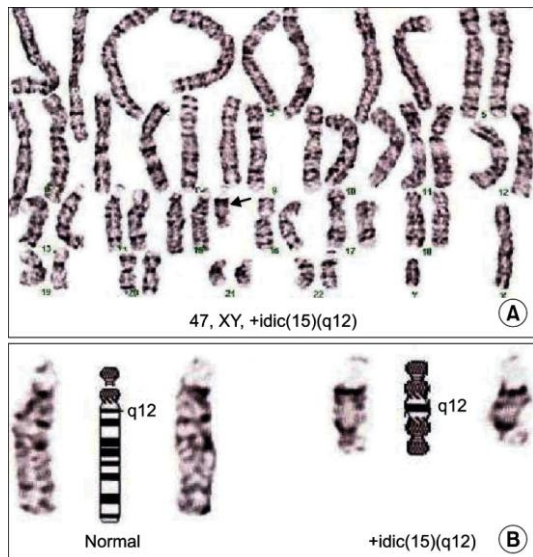


Figura 2. Cariotipo in soggetto affetto da Sindrome Idic(15)

Sul piano clinico, i soggetti affetti da questa malattia presentano ipotonia centrale, difficoltà nella deglutizione, ipersalivazione e ritardo nel conseguimento delle tappe dello sviluppo psicomotorio. Il ritardo mentale può manifestarsi con gravità assai variabile. Il linguaggio è limitato e inespressivo e spesso ecolalico. La capacità di comunicare è molto scarsa o assente. I disturbi comportamentali dei bambini e degli adolescenti affetti sono stati inquadrati nell'ambito dello spettro autistico. L'epilessia può associarsi alla sindrome, manifestandosi sotto forma di crisi di tipologia variabile, con un esordio tra i 6 mesi e i 9 anni di vita [3]. Altri reperti obiettivi sono piuttosto aspecifici e possono includere dimorfismi facciali minori come palpebre rivolte verso il basso, epicantero, ponte nasale piatto, occhi infossati, attaccamento basso delle orecchie, narici anteverse, clinodattilia del V dito, inusuali impronte digitali e parziale sindattilia della punta del II e III dito [5].

Occasionalmente possono essere osservate brachicefalia, bozze frontali, naso largo, filtro corto, palatoschisi, mandibola prominente negli adulti, brachidattilia e aree di maggiore o minore pigmentazione della cute [3]. Malformazioni maggiori, come difetti settali, tetralogia di Fallot, agenesia renale unilaterale, ernia inguinale e ombelicale, ipospadia e criptorchidismo sembrano essere rare. Ritardo della crescita si osserva nel 20-30% degli individui. Microcefalia è osservata in meno del 20%, mentre macrocefalia in meno del 3%. L'ipogonadismo è stato riportato nel 20%. Sebbene la pubertà sia normale nella maggior parte degli individui affetti, sono stati osservati disordini puberali, come pubertà precoce e disgenesia ovarica. Non sono stati riportati casi di individui con sindrome *Idic(15)* che si siano riprodotti [3].

Nella maggior parte dei casi la trasmissione materna dell'anomalia del cromosoma 15q11-q13 sembra svolgere un ruolo importante nel determinare il profilo neurologico [4]: pazienti in cui la duplicazione del cromosoma 15 viene trasmessa dalla madre si presentano con un disordine dello sviluppo neurologico che include

frequentemente l'autismo, mentre duplicazioni trasmesse dal padre sono associate ad un fenotipo normale [6]. Probabilmente questi geni materni contengono una regione genomica critica per un corretto sviluppo e funzione cerebrale.

La gravità del quadro clinico della sindrome dipende dal coinvolgimento, o meno, nella duplicazione della regione critica PWACR (regione critica di Prader Willi e Angelman) presente a livello delle bande 15q11-q13, regione nota per la sua instabilità e soggetta a modificazioni genomiche clinicamente rilevanti. Se le copie in eccesso del cromosoma 15 non includono questa regione, raramente i pazienti presentano manifestazioni cliniche particolari. L'*Idic(15)* causa maggiori problemi quando il frammento duplicato contiene tutta o parte di questa regione critica.

Riguardo ai geni noti collocati in prossimità della regione PWS/ASCR, un interessante rapporto è stato mostrato tra i geni della sub-unità recettoriale $\alpha 5$ e $\beta 3$ GABA (acido γ - amminobutirrico) e il gene P. La tetrasomia di questi geni, come visto nella sindrome inv dup(15), può modificare l'attività recettoriale del GABA, a cui i principali meccanismi inibitori del sistema nervoso centrale si affidano. Questa alterazione potrebbe rappresentare la base biologica per alcune manifestazioni cliniche negli individui affetti da sindrome inv dup(15), come convulsioni, iperattività, aggressività e disordini autistici [3].

La diagnosi della sindrome *Idic(15)* si effettua con l'analisi citogenetica tradizionale e la FISH, sia con sonde per la parte prossimale del cromosoma 15 che per la regione critica PWACR. Sono necessarie le analisi dei micro-satelliti sul DNA dei genitori e la metilazione sul DNA nel probando per definire l'origine del cromosoma inv dup(15); l'array-CGH costituisce un sistema altamente affidabile in grado di individuare l'estensione della duplicazione [3].

La sopravvivenza dei soggetti affetti da inv dup(15) non è significativamente ridotta. Tuttavia recentemente in letteratura sono state segnalate delle morti improvvise e inspiegabili in pazienti affetti da *Idic(15)*. Riguardo alle cause di morte, sono state prese in esame diverse ipotesi, tra cui la SUDEP (morte improvvisa e inattesa di soggetti che soffrono di epilessia). La causa del decesso, in quest'ultimo caso, è ancora sconosciuta ma si ipotizza che sia legato ad un arresto respiratorio o cardiaco, di solito a seguito di uno o più crisi epilettiche. Altre possibili cause di morte di tali pazienti sono l'infarto del miocardio, alterazioni del ritmo cardiaco o cardiopatie acute [7].

Leucemia Linfoblastica Acuta

La leucemia linfoblastica acuta (LAL) è una proliferazione neoplastica di cellule linfoidi immature, in conseguenza di un'alterata regolazione dei processi di differenziazione, proliferazione e/o sopravvivenza cellulare.

La LAL rappresenta il 75% di tutti i casi di leucemia infantile, mentre nell'adulto risulta essere meno frequente, con un frequenza complessiva del 20%. Ogni anno, ne vengono diagnosticati circa 3000 casi pediatrici negli USA e circa 5000 in Europa, con un picco d'incidenza tra i 2 e i 5 anni. Essa è più frequente nel sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 2/1 [8].

Nella maggior parte dei casi, non è possibile individuare gli agenti patogenetici responsabili di tale forma di leucemia, ma si è ipotizzato che possa svilupparsi in seguito ad un'interazione tra suscettibilità genetica, esposizione a fattori ambientali e all'azione di specifici oncogeni tumorali [9,10]. Tra le cause ambientali svolgono un ruolo importante l'esposizione a radiazioni ionizzanti e a particolari sostanze con potere cancerogeno, presenti sia nell'ambiente lavorativo che sociale. L'alta incidenza di LAL nei bambini affetti da cromosomopatie come sindrome di Down, Klinefelter, Fanconi e Bloom, indica l'associazione tra LAL e alcune anomalie genetiche [11,12]. La presenza di uno o più di fattori patogenetici può determinare un'alterazione nel processo di maturazione cellulare in senso neoplastico.

L'esordio di tale patologia è solitamente acuto. Generalmente, i pazienti riferiscono una breve storia di astenia, febbre, calo ponderale, dolori ossei e manifestazioni emorragiche. Questi sintomi sono legati all'espansione clonale nel midollo osseo, con conseguente insufficienza midollare, nel sangue venoso periferico, e alla possibile compromissione da parte delle stesse cellule leucemiche di altri organi e apparati, quali fegato, milza, linfonodi, mediastino e sistema nervoso centrale. L'esame emocromocitometrico può evidenziare anemia, leucocitosi o leucopenia, piastrinopenia e, alla valutazione citomorfologica dello striscio di sangue periferico, la presenza di blasti (fig. 3). Tuttavia, il gold standard per la diagnosi di LAL consiste nella valutazione citomorfologica, immunofenotipica e citogenetica dell'aspirato midollare. La diagnosi di LAL si pone allorquando l'esame del midollo osseo documenta un'infiltrazione di cellule blastiche linfoidi superiore al 20% della cellularità totale.

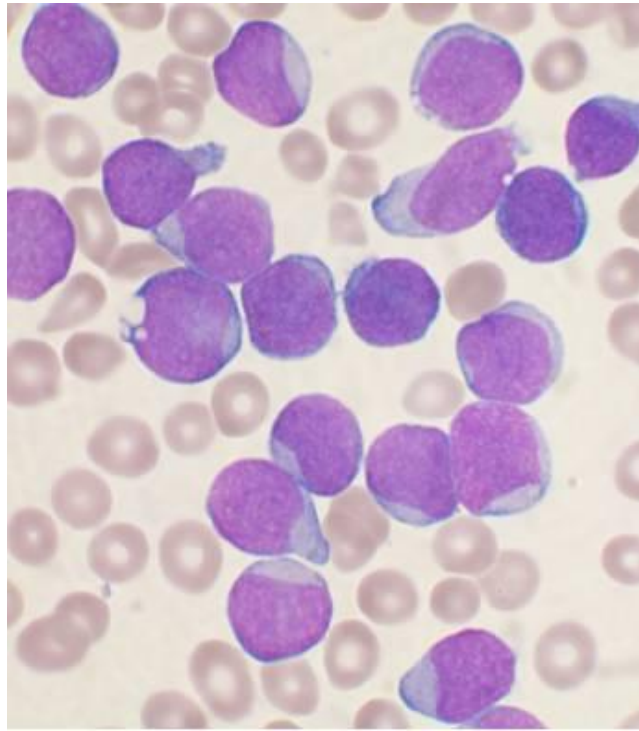


Figura 3 Le dimensioni e la tonalità delle cellule mostrano una leucemia linfatica acuta in avanzamento, inoltre la presenza di nucleoli e di cromatina fortemente immatura sono un chiaro segno di mancata differenziazione cellulare.

È di fondamentale importanza eseguire una corretta classificazione per ciascuna forma di LAL.

La morfologia è il principale criterio per la diagnosi e per la differenziazione delle LAL [13,14]. Un metodo morfologico, molto diffuso nel passato, era quello di FAB (French-American-British). Considerando i criteri della classificazione FAB, i tre maggiori sottotipi morfologici sono [15]:

L1: piccole cellule linfoidi, cromatina omogenea, assenza di nucleoli, scarso citoplasma, nuclei regolari (frequenza dell'85% in età infantile).

L2: grandi cellule eterogenee, cromatina disomogenea, forma irregolare del nucleo, presenza di nucleoli, citoplasma (frequenza dell'14% in età infantile).

L3: grandi cellule con cromatina nucleare finemente punteggiata, nucleoli prominenti, citoplasma fortemente basofilo e vacuolato (frequenza dell'1% in età infantile).

Dal momento che la diagnosi morfologica è piuttosto generica, si raccomanda sempre (livello di evidenza di tipo C) di validare ed integrare questo dato con lo studio immunofenotipico.

La nuova classificazione WHO (World Health Organisation) delle LAL è di tipo immunofenotipico, basandosi sull'identificazione di specifici marcatori immunologici sulla superficie delle cellule leucemiche[16-18].

Il ruolo della citochimica è limitato alla differenziazione tra leucemia acuta linfoide e mieloide.

L'utilizzo delle metodiche di analisi citogenetica (classica e molecolare) hanno fornito un importante contributo all'identificazione, nell'ambito delle LAL, di un ulteriore livello di eterogeneità attraverso l'identificazione di riarrangiamenti cromosomici. Le alterazioni citogenetiche possono essere di numero e/o di struttura, queste ultime rappresentate principalmente dalle traslocazioni. Quest'ultime, causando un cambiamento di posizione di materiale cromosomico e delle sequenze geniche in esso contenute, determinano la trasformazione di un proto-oncogene in oncogene.

È molto importante stratificare il rischio di recidiva per ogni singolo paziente, in modo tale da riservare un trattamento intensivo ai soggetti ad alto rischio, evitando di esporre i soggetti a basso rischio alla tossicità derivante da un trattamento intensivo [19].

Sono associate ad elevato rischio di ricaduta le seguenti caratteristiche:

- Traslocazione t(9;22) o t(4;11) all'esordio della malattia ed i loro corrispettivi riarrangiamenti molecolari (*BCR-ABL1* e *MLL-AF4*);
- Mancata risposta al Prednisone: presenza di più di 1.000 blasti/ μ l nel sangue periferico (Prednisone poor-response) dopo 7 giorni di prefase con Prednisone ed una dose di MTX intratecale al giorno +1;
- Presenza di una quota di blasti superiore al 25% (M3) nell'aspirato midollare al giorno +15;
- Mancata remissione midollare completa al giorno +33 di terapia di induzione, definita dalla presenza di più del 5% di blasti;

Sono considerati a rischio standard i pazienti con:

- malattia residua minima (MRM) negativa al giorno +33 e al giorno +78 valutata con almeno due marcatori molecolari di clonalità con una sensibilità di almeno 10^{-4} (1 blasto leucemico ogni 10.000 cellule normali nel midollo osseo);

I pazienti con rischio intermedio presentano le seguenti caratteristiche:

- MRM positiva, ma $< 1.10^{-3}$ (< 1 blasto leucemico ogni 1.000 cellule midollari normali) al giorno +78.

La terapia della LAL si basa su protocolli di chemioterapia adottati a livello internazionale che si articolano il più delle volte in quattro fasi principali: l'induzione, al fine di ottenere una remissione completa, il consolidamento, la reinduzione e la terapia di mantenimento per ottenere la guarigione completa [20,21].

L'intensità della chemioterapia in Induzione è aumentata negli ultimi decenni, con l'uso combinato di numerosi farmaci (vincristina, steroidi, antracicline e asparaginasi), con un tasso di remissione clinica che attualmente è $>95\%$. Prednisone e prednisolone sono stati i glucocorticoidi più comunemente usati in questa fase. Tuttavia, in recenti studi, è stato dimostrato che il desametasone è più efficace nella prevenzione delle ricadute midollari e

del SNC isolate o combinate, ma comporta una maggiore immunosoppressione e tossicità acuta e a lungo termine.

Per evitare il coinvolgimento del SNC, l'introduzione della radioterapia craniale (RTC) combinata con la chemioterapia intratecale ha consentito di ottenere una riduzione della ricaduta a carico del SNC dal 50% al 10% circa. Nel tempo, si è cercato di ridurre gli effetti tossici legati al trattamento preventivo e, attualmente, si tende a somministrare la RTC solo ai pazienti a più alto rischio di recidiva.

All'Induzione, segue il Consolidamento (Protocollo M, basato sull'uso di Methotrexate ad alte dosi), la Reinduzione (Protocollo II, molto simile alla fase di Induzione) e il Mantenimento.

Nella fase di Mantenimento, parte finale del trattamento, vengono somministrati per via orale, giornalmente la 6-mercaptopurina e, settimanalmente, il Methotrexate. La durata ottimale della chemioterapia relativa a questa fase non è stata ancora definita ma, generalmente, si utilizza uno schema che prevede di trattare i pazienti per 2 anni complessivi dall'inizio del trattamento [22,23].

All'interno di uno stesso protocollo, esistono trattamenti diversificati in base alle diverse categorie di rischio, definite utilizzando le informazioni ottenute attraverso la caratterizzazione citogenetica, immunofenotipica e la risposta precoce alla terapia. In base all'appartenenza ad un determinato gruppo di rischio, i pazienti vengono sottoposti a regimi di chemioterapia più o meno aggressivi.

Con gli attuali protocolli terapeutici, il tasso di guarigione è molto alto e collocabile globalmente intorno all'80%. Tali percentuali possono variare sia in eccesso sia in difetto a seconda delle caratteristiche di rischio evidenziate sia durante la fase iniziale sia durante i primi mesi di cura.

Il caso da noi descritto si riferisce ad una bambina affetta da sindrome del cromosoma 15 isodentrico o duplicazione/inversione 15q11 o *Idic(15)*, giunta alla nostra osservazione per un quadro di leucemia linfoblastica acuta.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

La piccola paziente è giunta alla nostra osservazione all'età di 9 anni e 6 mesi, inviata dai colleghi della Neuropsichiatria Infantile per comparsa di lesioni ecchimotiche cutanee agli arti inferiori, comparse da circa una settimana.

ANAMNESI

Anamnesi familiare. Sorella monozigote affetta anch'essa da *Idic(15)*. Non sono state segnalate altre patologie degne di nota.

Anamnesi prenatale e fisiologica. La paziente è nata a 35 settimane di gestazione da parto cesareo d'urgenza per gemellarità, malposizionamento fetale e posizione trasversa della gemella. I parametri antropometrici alla nascita erano i seguenti: peso = 2,220 kg; altezza = 44,4 cm; circonferenza cranica = 31 cm. L'adattamento cardiorespiratorio postnatale è stato regolare (punteggio di Apgar al 1° min. = 9).

Alla nascita, non erano presenti evidenti aspetti dismorfici. Nei primi giorni di vita, per difficoltà alla suzione, è stata allattata con latte formulato e successivamente dimessa dalla neonatologia in buone condizioni cliniche e apparentemente sana.

Anamnesi patologica remota. A partire dai primi mesi di vita, è stato riscontrato un ritardo nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo relazionale e visivo, nonché un ritardo di linguaggio e motorio. La bambina presentava un'ipotonìa generalizzata, facile irritabilità, pianto continuo e difficoltà nel contatto oculare. Dal 12° mese, al ritardo psicomotorio si è associato un rallentamento della crescita della circonferenza cranica. A 18 mesi, la paziente è stata inviata dal medico curante presso la Neuropsichiatria Infantile dell'AOU di Sassari per un approfondimento diagnostico. La valutazione eseguita presso la Neuropsichiatria Infantile ha documentato un quadro caratterizzato da “ ipotonìa generalizzata, riflessi propriocettivi ipoevocabili, contatto oculare pressoché assente, scarsa interazione con l'esaminatore, facile irritabilità e pianto” e ritardo di sviluppo confermato dalle scale di Brunet Lezine. In occasione di tale valutazione, venivano segnalati lievi dismorfismi facciali con epicanto, pseudostrabismo e ponte nasale piatto. Successivamente, la paziente è stata ricoverata a scopo diagnostico presso il medesimo centro di Neuropsichiatria Infantile. Durante tale ricovero sono stati eseguiti numerosi accertamenti ematochimici e strumentali, ed in particolare:

- Emogas, profilo glicemico, lipidico, amminoacidi plasmatici e urinari nella norma.

- EEG (21/09/2005): “tracciato caratterizzato da abbondante quantità di attività rapida (20Hz) a basso voltaggio, diffusa non reagente”.
- ECG e visita cardiologica (22/09/2005): nella norma.
- RMN cerebrale (26/09/2005): “in sede encefalica sopra e sottotentoriale non ha mostrato definite alterazioni della normale intensità del segnale. Il sistema ventricolare, in asse rispetto alla linea mediana, appare moderatamente asimmetrico per prevalenza della regione trigonale di sx.; regolare la rappresentazione degli spazi subaracnoidei della convessità e della base”.
- Visita oculistica (27/09/2005): ortotropia. Mezzi diottrici trasparenti. Fondo oculare normale. Lieve astigmatismo.
- Ecocardiogramma (29/09/2005): assenza di alterazioni morfo-funzionali.
- Ecografia addome superiore(07/10/2005): nella norma.
- Cariotipo (4/10/2005): “(47, XX inv dup). Presenza di un cromosoma soprannumerario la cui origine da duplicazione invertita di un cromosoma 15 è stata dimostrata con la colorazione DA-DAPI, FISH con le sonde D15S11 e GARBB3 comprese nella regione P-W (il cromosoma marcatore risultava positivo alla FISH con le sonde utilizzate), analisi molecolare del gene MECP (risultata negativa)”.

Sulla base dell'esito delle indagini genetiche eseguite veniva pertanto posta la diagnosi di Sindrome dell'*Idic(15)*, e avviato un programma di riabilitazione.

A 2 anni d'età, la bambina ha presentato un peggioramento delle problematiche comportamentali, con comparsa di episodi di autolesionismo e di eteroaggressività, e per tale motivo è stato instaurato trattamento farmacologico con Sodio Valproato, come stabilizzante del tono dell'umore.

A 7 anni, è stata posta diagnosi di Epilessia e, pertanto, è stata introdotta terapia con Risperidone in associazione a quella preesistente con Valproato.

Successivamente, la piccola è stata sottoposta a regolari controlli periodici presso il medesimo centro di Neuropsichiatria Infantile.

Anamnesi patologica prossima. Nel giugno 2013 è stata ricoverata c/o la Clinica Pediatrica, AOU di Sassari, per il sospetto di vasculite.

ESAME OBIETTIVO ALL'INGRESSO

La piccola paziente, peso di 24 Kg (10° centile), altezza di 127 cm (25° centile), circonferenza cranica di 50 cm (3° centile), presentava pallore di cute e mucose visibili, astenia, sonnolenza, ecchimosi e petecchie cutanee

diffuse, ed epato-splenomegalia. Erano evidenti, inoltre, lievi dimorfismi facciali come epicanto, ponte nasale piatto, microcefalia.

DIAGNOSI

Subito dopo il ricovero sono stati eseguiti esami ematochimici che hanno messo in evidenza un quadro ematologico caratterizzato da anemia, iperleucocitosi e piastrinopenia (tab. 1).

Leucociti	140200/mm ³
Emoglobina	8,3 g/dL
MCV	58,5 fL
Piastrine	6000/mm ³

Tab. 1. Dati emocromocitometrici rilevati al momento del ricovero.

Nel sospetto di patologia linfoproliferativa è stato eseguito esame citomorfologico del sangue periferico che ha messo in evidenza numerosi blasti, per cui la paziente è stata sottoposta ad aspirato midollare. L'analisi morfologica del midollo ha permesso la diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (percentuale di blasti >90%). Inoltre, presso il laboratorio di Oncoematologia Pediatrica all'Azienda Ospedaliera dell'Università degli studi di Padova (Centro di riferimento nazionale), sono state eseguite analisi citochimiche e immunofenotipiche sul sangue midollare, che hanno confermato la diagnosi di Leucemia Linfoblastica Acuta CALL.

Successivamente è stata eseguita l'analisi molecolare delle traslocazioni cromosomiche su aspirato midollare, che non ha evidenziato le traslocazioni t(4;11), t(9;22), t(12;21) e t(1;19).

TERAPIA

La paziente è stata subito sottoposta a ciclo di chemioterapia secondo il protocollo AIEOP LLA 2000. L'analisi della MRM ha mostrato positività al punto 1 (giorno 33) e negatività al punto 2 (giorno 78), per cui la paziente è stata stratificata nella fascia di Rischio Intermedio. Sei mesi più tardi, durante la reinduzione, la bambina ha presentato un peggioramento clinico, soprattutto dal punto di vista neurologico, con ipotonia marcata e sintomi di verosimile natura extrapiramidale: tremori soprattutto a livello facciale e degli arti superiori e grave difficoltà ad alimentarsi, per cui è stato necessario instaurare una nutrizione parenterale totale. Nell'arco di una settimana si è osservato un miglioramento del quadro clinico, con ripresa della chemioterapia. Durante il mantenimento,

ha praticato trattamento con Methotrexate intratecale, successivamente interrotto per per un sopraggiunto peggioramento del quadro neurologico, con aggravamento del quadro comportamentale e comparsa di spasmi. A 2 anni dall'inizio della diagnosi, la paziente ha completato il trattamento chemioterapico come da protocollo. Ad un mese dall'inizio del follow-up, l'analisi citofluorimetrica dell'aspirato midollare ha messo in evidenza una recidiva pre-B ALL per la presenza di blasti in percentuale maggiore al 38%.

DISCUSSIONE

La *sindrome Idic(15)*, anche chiamata *Idic(15)* o *inv dup(15)* è una rara cromosomopatia che risulta dalla duplicazione del cromosoma 15q11-q13. Invece dei 46 cromosomi normalmente presenti, le persone con *Idic(15)* generalmente hanno un piccolo cromosoma sovranumerario derivato dal cromosoma 15. L'incidenza di questa patologia non è nota, ma viene stimata in un caso ogni 30.000, con un rapporto maschi:femmine di 1:1 [3].

La malattia generalmente non viene ereditata ma è legata ad una mutazione *ex-novo*[3]. Anche nel nostro caso clinico la paziente presentava una mutazione *ex-novo* non presente nei genitori.

La maggior parte dei pazienti con *Idic(15)* presentano problemi di sviluppo, seppur con una grande variabilità nella severità di presentazione. Vari meccanismi genetici sono stati ipotizzati per spiegare l'eterogeneità clinica della malattia [3].

Le caratteristiche cliniche della malattia includono grave ritardo dello sviluppo e mentale, disturbo del linguaggio, epilessia, alterazioni del comportamento, ipotonia generalizzata e dimorfismi facciali minimi.

Autismo o comportamenti autistico-simili di vario grado sono riscontrati frequentemente nei pazienti con *Idic(15)*. Alcuni autori segnalano un'associazione tra autismo e tale sindrome, e consigliano di eseguire lo studio citogenetico per *Idic(15)* in tutti i pazienti con disturbo dello spettro autistico.

Più del 75% dei pazienti con questa sindrome presenta epilessia, con manifestazioni cliniche molto variabili.

A tutt'oggi non esiste un trattamento specifico ma solo una terapia di supporto per i pazienti affetti da *Idic(15)*.

Il caso clinico presentato si riferisce a una bambina affetta da *Idic(15)*, diagnosticata all'età di 18 mesi, la quale, all'età di 9 anni, ha presentato un quadro di leucemia linfoblastica acuta tipo Call.

A nostra conoscenza, non esistono in letteratura segnalazioni di una possibile associazione tra *Idic(15)* e leucemia linfoblastica acuta.

Nel 90% delle leucemie linfoblastiche acute sono presenti alterazioni cromosomiche, che possono essere sia numeriche (iperdiploidia, ipodiploidia, near-aploidia) che strutturali (traslocazioni, duplicazioni, delezioni).

La leucemia, attualmente, viene considerata una malattia genetica, come dimostrato dall'alta percentuale di anomalie **cromosomiche** identificate nei pazienti affetti da leucemia acuta. Attualmente, solamente circa il 30% di queste anomalie sono identificabili con le consuete tecniche di biologia molecolare. Le due alterazioni più rilevanti da un punto di vista prognostico, nella Leucemia Linfoblastica Acuta, sono le traslocazioni t(9;22) e t(4;11); infatti, solamente la presenza di una di queste 2 anomalie modifica l'approccio terapeutico indirizzandolo verso un protocollo ad alto rischio[25][26].

Sulla base del caso da noi studiato, è ipotizzabile che la presenza della *duplicazione inversione del cromosoma 15* possa aver causato un'alterazione strutturale coinvolgente geni importanti per la regolazione dell'espressione genica, con modifica dei normali pathways di crescita e di differenziazione cellulare. A tutt'oggi, non sappiamo se l'inversione e duplicazione del cromosoma 15 interessi dei geni che favoriscono l'insorgenza di patologie neoplastiche della linea emopoietica o dei geni che possono modificarne la prognosi.

La paziente da noi osservata ha presentato numerosi effetti collaterali durante la prima linea di trattamento della leucemia, ed è ricaduta alla fine della terapia di mantenimento.

Comprendere se le alterazioni citogenetiche dell'*Idic(15)* rappresentino un fattore prognostico, favorevole o sfavorevole, è molto importante soprattutto per una più accurata stratificazione dei pazienti (gruppo di rischio standard-basso, gruppo di rischio intermedio, gruppo di rischio alto). Ciò permetterebbe di modulare il trattamento della leucemia in base alla fascia di rischio del paziente. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per documentare se esiste una eventuale correlazione tra il rischio di leucemia e questa rara malattia cromosomica.

In conclusione, l'*Idic(15)* è una rara sindrome geneticamente identificabile. La malattia non ha caratteristiche cliniche patognomoniche ma si può presentare con un'ampia variabilità fenotipica, che può essere responsabile frequentemente di un ritardo nella diagnosi. Tuttavia, manifestazioni cliniche quali ipotonia diffusa, lievi dimorfismi facciali (epicanto, ponte nasale piatto), ritardo neuroevolutivo e epilessia ad insorgenza tardiva di difficile trattamento, possono far sospettare questa patologia. In tutti i pazienti che presentino simili manifestazioni, pertanto, si pone l'indicazione allo studio cromosomico per la ricerca dell'anomalia inv dup(15).

Pur in assenza di una terapia specifica, la diagnosi precoce della *sindrome Idic(15)* è fondamentale nella gestione di questi pazienti al fine di poter instaurare precocemente una terapia di supporto capace di prevenire l'insorgenza di complicanze.

Il nostro caso ha evidenziato una possibile correlazione tra *Idic(15)* e insorgenza di leucemia linfoblastica acuta, ma tale riscontro dovrà essere confermato da ulteriori studi.

E' importante sottolineare che, nel follow-up a lungo termine dei pazienti affetti da *Idic(15)*, deve essere rivolta particolare attenzione ai controlli ematologici, data la possibile associazione con la leucemia linfoblastica acuta da noi segnalata.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità <http://www.iss.it>.
2. Van Dyke DL, Weiss L, Logan M, et al. The origin and behavior of two isodicentric bisatellited chromosomes. *Am J Hum Genet.* 1977 May; 29(3):294-300.
3. Park DH, Lim S, Park ES, et al. A nine-month-old boy with isodicentric chromosome 15: a case report. *Ann Rehabil Med.* 2013 Apr;37(2):291-4.
4. Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome(tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Nov 19;3:30.
5. Schinzel A, Niedrist D. Chromosome imbalances associated with epilepsy. *Am J Med Genet.* 2001 Summer; 106(2):119-24.
6. Amber Hogart, David Wu, Janine M, et al. The comorbidity of Autism with the Genomic Disorders of Chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis.* 2010 May; 38(2):181-91. Epub 2008 Sep18.
7. IDEAS Physician Advisory 2008 <http://www.idic15.org>.
8. Sallan SE. Myths and lessons from the adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology the Education Program of the American Society Hematology* 2006;128–132.
9. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene.* 2004;23:6341-6348.
10. Gao F, Nordin P, Krantz I, et al. Variation in the seasonal diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: evidence from Singapore, the United States, and Sweden. *Am J Epidemiol.* 2005; 162:753-763.
11. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014 Jan 2;123(1):70-7. doi: 10.1182/-2013-06-509463. Epub 2013 Nov 12.
12. Chin YM, Wan Ariffin A, Lin HP, et al. Concordant childhood acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. *Med J Malaysia* 1996 Mar, 51(1);145-8.
13. Lai R, C.F., Bueso-Ramos C. Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000 Dec; 14(6):1209-35.
14. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol,* 1999 Dec;17(12):3835-49.

15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976 Aug;33(4):451-8.
16. Brunning RD, Flandrin G, Borowitz M et al. Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia). Pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press. 2001.
17. Brunning RD, Flandrin G, Borowitz M, et al. Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma (Precursor T-cell acute lymphoblastic leukaemia). Pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press. 2001.
18. Kim Y, Kang CS, Lee EJ et al. Acute lymphoblastic leukemia with maturation—a new entity with clinical significance. *Leukemia* 1998 Jun; 12(6):875-81.
19. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?. *Blood* 2012 Aug 9;120(6):1165-74. doi: 10.1182/blood-2012-05-378943. Epub 2012 Jun 22.
20. Pui CH, Evans N. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):166-78
21. *Br J Haematol*. Rowe JM Optimal management of adults with ALL. 2009 Feb;144(4):468-83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07513.x. Epub 2008 Nov 26.
22. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. *Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2196-204.
23. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt- Münster based intensive chemotherapy. *J Clin Onc*. 1995 Oct;13(10):2497-502.
24. Pui CH¹, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2730-41.
25. Kim JS, Park J, Min BJ, et al. A case of isodicentric chromosome 15 presented with epilepsy and developmental delay. *Korean J Pediatr*. 2012 Dec; 55(12): 487–490.
26. Florh T, Schrauder A, cazzaniga G et al. Minimal residual disease-direct risk stratification using real time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international

multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008; 22(4):771-82.

26. van der Velden VH, Hochhaus A, Cazzaniga G, et al. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspect. *Leukemia* 2003; 17:1013-1014.