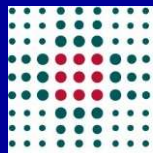




**UNIMORE**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

**Antonio M. Persico**

**Prof. Ord. di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza  
Dip. di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**

**&**

**Direttore del Programma di Neuropsichiatria Infantile e  
dell'Adolescenza, S.C. di Pediatria  
AOU di Modena - Policlinico**

**Le PMS Consensus Guidelines prodotte dalla task  
force di esperti da USA, Europa e Sud America:  
lo stato dell'arte sul management della  
Sindrome di Phelan-McDermid.**

**AISPHEM ONLUS**

**Assemblea Nazionale, 3 Giugno, 2023**

# Updated Consensus Guidelines on the Management of Phelan-McDermid Syndrome

Running head: PMS Consensus Guidelines

Siddharth Srivastava<sup>1,2</sup>, Mustafa Sahin<sup>1,2</sup>, Joseph D. Buxbaum<sup>3,4,5,6</sup>, Elizabeth Berry-Kravis<sup>7,8,9</sup>, Latha Valluripalli Soorya<sup>10</sup>, Audrey Thurm<sup>11</sup>, Jonathan A. Bernstein<sup>12</sup>, Afua Asante-Otoo<sup>13</sup>, William E. Bennett, Jr.<sup>14</sup>, Catalina Betancur<sup>15</sup>, Tegwyn H. Brickhouse<sup>16</sup>, Maria Rita Passos Bueno<sup>17</sup>, Maya Chopra<sup>1,2</sup>, Celanie K. Christensen<sup>18,19</sup>, Jennifer L. Cully<sup>20</sup>, Kira Dies<sup>1,2</sup>, Kate Friedman<sup>3,4</sup>, Brittany Gummere<sup>21</sup>, J. Lloyd Holder, Jr.<sup>22</sup>, Andres Jimenez-Gomez<sup>23</sup>, Carolyn A. Kerins<sup>24</sup>, Omar Khan<sup>25</sup>, Teresa Kohlenberg<sup>26</sup>, Ronald V. Lacro<sup>27</sup>, Lori A. Levy<sup>28</sup>, Tess Levy<sup>3</sup>, Diane Linnehan<sup>29</sup>, Eva Loth<sup>30</sup>, Baharak Moshiree<sup>31</sup>, Ann Neumeyer<sup>32</sup>, Scott M. Paul<sup>33</sup>, Katy Phelan<sup>34</sup>, Antonio Persico<sup>35</sup>, Robert Rapaport<sup>36</sup>, Curtis Rogers<sup>37</sup>, Jeffrey Saland<sup>36</sup>, Swathi Sethuram<sup>38</sup>, Janine Shapiro<sup>39</sup>, Phillip I. Tarr<sup>40</sup>, Kerry M. White<sup>41,42</sup>, Jordan Wickstrom<sup>43</sup>, Kent M. Williams<sup>44</sup>, Dana Winrow<sup>45</sup>, Brian Wishart<sup>46</sup>, and Alexander Kolevzon<sup>3,4,36</sup>


# Accettato ed in corso di pubblicazione sull'American Journal of Medical Genetics Part A

In Production: Your article accept | Author Services

https://authorservices.wiley.com/index.html#article/17739337


[← Back to Dashboard](#)


## Manage this article



**American Journal of Medical Genetics Part A**  
Updated Consensus Guidelines on the Management of Phelan-McDermid Syndrome  
DOI: 10.1002/ajmg.a.63312  
Status: In Production

### Grow the impact of your research

 **Make this article open access**  
We received your open access payment on May 26, 2023 - thank you.

 **Feature your article with a Cover Image**  
This journal accepts artwork submissions for Cover Images. This is an optional service you can

### Publication History

- Submitted  
February 14, 2023
- Final revisions submitted  
May 4, 2023
- Accepted  
May 18, 2023
- In Production

Cerca Desktop 27°C Soleggiato 19:20

# Abstract

**Objective:** Phelan-McDermid syndrome (PMS) is a genetic condition caused by *SHANK3* haploinsufficiency and characterized by a wide range of neurodevelopmental and systemic manifestations. The first practice parameters for assessment and monitoring in individuals with PMS were published in 2014; recently, knowledge about PMS has grown significantly based on data from longitudinal phenotyping studies and large-scale genotype-phenotype investigations. The objective of these updated clinical management guidelines was to: **(1) reflect the latest in knowledge in PMS and (2) provide guidance for clinicians, researchers, and the general community.** **Methods:** A taskforce was established with clinical experts in PMS and representatives from the parent community. Experts joined sub-groups based on their areas of specialty, including genetics, neurology, neurodevelopment, gastroenterology, primary care, psychiatry, nephrology, endocrinology, cardiology, gynecology, and dentistry. **Taskforce members convened regularly between 2021 and 2022 and produced specialty-specific guidelines** based on iterative feedback and discussion. Taskforce leaders then established consensus within their respective specialty group and harmonized the guidelines. **Results:** The knowledge gained over the past decade allows for improved guidelines to assess and monitor individuals with PMS. Since there is limited evidence specific to PMS, intervention mostly follows general guidelines for treating individuals with developmental disorders. Significant evidence has been amassed to guide the management of comorbid neuropsychiatric conditions in PMS, albeit mainly from caregiver report and the experience of clinical experts. **Conclusion:** These updated consensus guidelines on the management of PMS represent an advance for the field and will improve care in the community. Several areas for future research are also highlighted and will contribute to subsequent updates with more refined and specific recommendations as new knowledge accumulates.

# Gruppi di lavoro

- 1) *Genetica*
- 2) *Neurologia*
- 3) *Neurosviluppo*
- 4) *Gastroenterologia*
- 5) *Medicina generale ("Primary care")*
- 6) *Fisiatria*
- 7) *Nefrologia*
- 8) *Endocrinologia*
- 9) *Cardiologia*
- 10) *Ginecologia*
- 11) *Odontoiatria*

# 1. Genetica: Correlazioni genotipo-fenotipo

Meno deficit:

- Linguaggio
- Cognitivo
- Motorio

Più frequente:

- Regressione
- Disturbi psichiatrici

Linfedema  
(4,3 Mb)

Neurosviluppo  
(8,7 Mb)

Mb	GENES	CNS	PNS	MYO	NDD, ID	ASD	PSYCH	REGR	EPI	MRI	MACR	MICR	STR	EYE	EAR	GI	HEPA	RENAL	HEART	IMM
51	RABL2B													x			x	x		
	SHANK3	x	x	x	x	x	x	x	x	x						x		x	x	
	ARSA	x	x					x	x	x				x		x				
	MAPK8IP2	x				x														
	CHKB			x	x							x								x
50	TYMP	x	x	x	x		x	x	x	x			x	x		x			x	x
	SCO2	x		x	x	x		x	x				x	x					x	
	SBF1	x	x		x					x			x		x					
	PLXNB2	x								x								x		
	TUBGCP6	x			x				x	x		x		x						
	MLC1	x			x		x	x	x	x	x									
	ALG12	x			x					x		x	x	x	x	x			x	x
	BRD1	x					x							x						
49																				
48																				
47																				
46	CELSR1	x			x	x	x			x		x						x	x	
	TRMU	x		x				x				x			x	x	x			
	ATXN10 <sup>a</sup>	x	x		x		x	x	x	x			x							
45	FBLN1	x			x					x								x	x	
	UPK3A																	x		
	PRR5	x					x											x		
44	PARVB			x	x						x							x		
	SAMM50																	x		
	PNPLA3						x											x	x	
	SULT4A1	x					x	x												
43	MPPED1				x									x				x		
	SCUBE1						x											x		
	BIK <sup>b</sup>																			
	CYB5R3	x			x					x		x	x							
	RNU12	x																		
42	TCF20	x			x	x	x		x		x		x	x		x				
	NDUFA6	x		x	x		x	x	x	x				x		x			x	
	NAGA	x	x		x	x			x	x				x	x				x	
	TNFRSF13C																		x	x
	SREBF2						x													

# 1. Genetica

## Raccomandazioni

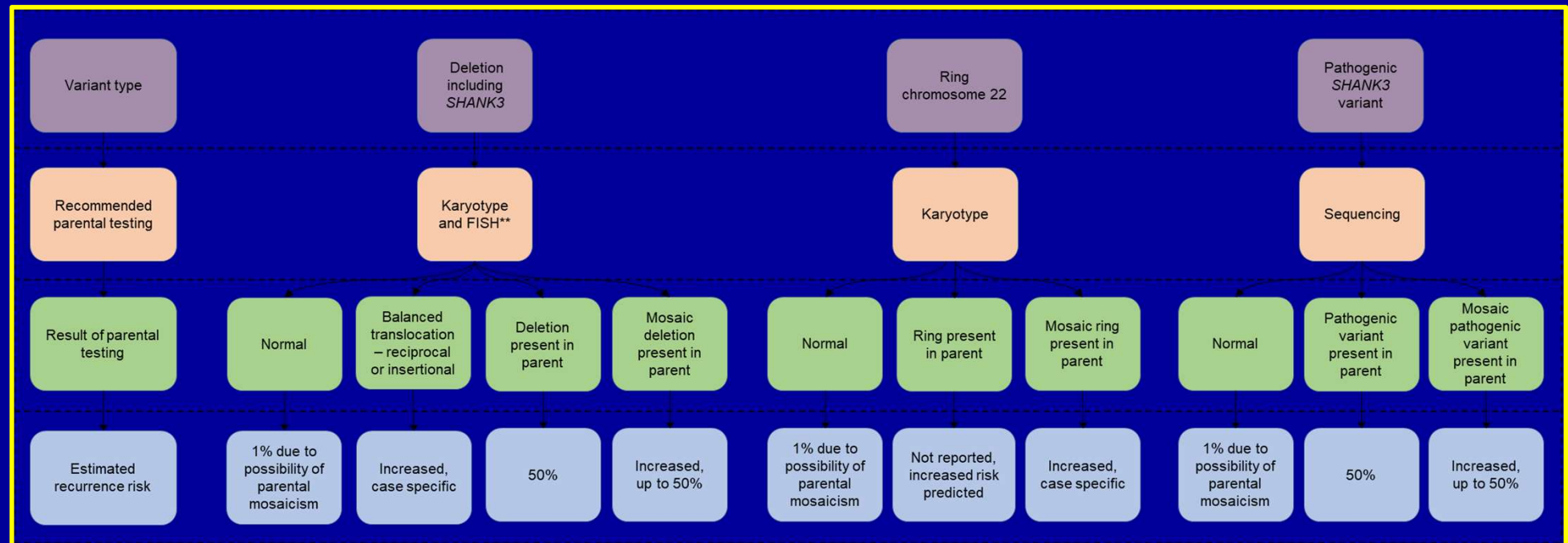
- 1) La diagnosi di solito emerge grazie ad **array-CGH** o **NGS**. In presenza di una delezione terminale del cr. 22q11.3, effettuare **cariotipo** e **FISH** per verificare se c'è un riarrangiamento sbilanciato, eventualmente anche nei genitori, oppure un cromosoma ad anello.
- 2) I portatori di cromosoma ad anello sono a rischio di "doppio colpo" per i geni **NF2** (neurofibromatosi) e **SMARCB1** (tumor suppressor gene - tumore teratoide/rabdoide del sist. nervoso).
- 3) In caso di quadri clinici atipici, **sequenziare** alcuni geni sul segmento delete per rischio di patologie autosomiche recessive, come la leucodistrofia metacromatica (**ARSA**) e la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali (**MLC1**).
- 4) In presenza di varianti di significato incerto di **SHANK3** nel paziente, ricercare queste varianti nei genitori.

# 1. Genetica

## Raccomandazioni

5) In presenza di varianti di SHANK3 patogene o probabilmente patogene, si raccomanda uno studio dei genitori per la rara possibilità di mosaicismi che, se presente, aumenta il rischio di ricorrenza fino al 50%.

6) Rischio di ricorrenza:





# 2. Neurologia

## Anomalie cerebrali visibili alla RMN

- 1) Generalmente si tratta di anomalie non-specifiche, come anomalie della sostanza bianca, ventricolomegalia, cisti aracnoidee, atrofia cerebrale/cerebellare.
- 2) L'unica anomalia che, sebbene rara, è passibile di terapia neurochirurgica è l'idrocefalo.
- 3) I portatori di cromosoma ad anello possono presentare neurinoma intracranici del n. acustico/schwannomi vestibolari, meningioma intraspinali ed ependimomi.
- 4) Ulteriori anomalie molto specifiche si possono riscontrare in presenza di leucodistrofia metacromatica e la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali.

# 2. Neurologia

## Raccomandazioni

### 1) Risonanza magnetica alla diagnosi:

- Necessaria se c'è cromosoma ad anello (RMN encefalo e midollo)
- Raccomandata per caratterizzare la fase iniziale della sindrome negli altri casi.

### 2) Risonanza magnetica di controllo:

- Necessaria se c'è cromosoma ad anello (ogni 1-2 anni solo RMN encefalo a partire dai 10 anni fino almeno ai 40 anni)
- Necessaria se si assiste ad un improvviso cambiamento di frequenza e/o tipologia degli episodi convulsive (forme focali), dell'esame neurologico (segni piramidali o extrapiramidali), oppure regressione.
- Non necessaria in assenza di segni/sintomi nuovi o di modificazioni importanti del quadro clinico.

# 2. Neurologia

## Epilessia ed anomalie EEG

- 1) L'epilessia è presente nel 17-41% dei pazienti.
- 2) La semiologia può includere assenze atipiche, crisi toniche, tonico-cloniche, o miocloniche. Raramente si instaura una sindrome di Lennox-Gastaut. L'incidenza di forme intrattabili non è ancora stata definita.
- 3) Molti pazienti che non avranno mai episodi critici, mostrano anomalie EEG, come rallentamenti generalizzati o multifocali, scariche di punte o polipunte focali o generalizzate eventualmente accompagnate da attività ad onde lente. Al di fuori delle crisi, l'EEG di veglia coglie circa il 50% delle anomalie epilettiformi intercritiche che si possono registrare con un EEG di sonno prolungato.

# 2. Neurologia

## Raccomandazioni

- 1) L'EEG dovrebbe sempre essere di veglia e di sonno. Se effettuato durante la notte, è utile una videoripresa associata.
- 2) Un EEG prolungato (i.e., notturno) va effettuato quando c'è un sospetto di crisi epilettiche ma l'EEG di veglia e di sonno non è risolutivo, oppure è necessaria una registrazione prolungata durante il sonno per diagnosticare uno stato epilettico del sonno (ESES).
- 3) L'EEG va ripetuto in presenza di (a) importante attività epilettiforme intercritica; (b) nuovi sintomi che facciano sospettare l'insorgenza di crisi convulsive, soprattutto ripetuti episodi di alterazione dello stato di coscienza o sintomi motori; (c) una improvvisa regressione, soprattutto del linguaggio e delle abilità motorie; (d) un marcato ritardo dello sviluppo psicomotorio.
- 4) Per fare l'EEG senza troppi artefatti, preparare il bambino con un programma di desensitizzazione comportamentale.

# 2. Neurologia

## Raccomandazioni

- 5) Il trattamento dell'epilessia nella PMS non è diverso da quello delle forme non sindromiche.
  - Forme focali: bloccanti dei canali del sodio (oxcarbazepina)
  - Forme generalizzate: lamotrigina, divalproex, levetiracetam, ecc. Il cannabidiolo può essere utilizzato nella sindrome di Lennox-Gastaut o nella sindrome di Dravet.
- 6) La terapia antiepilettica può essere scalata e interrotta dopo almeno due anni privi di crisi, ma è consigliato proseguire più a lungo se l'EEG mostra molta attività intercritica, se le convulsioni sono state difficili da controllare o in presenza di malformazioni o anomalie del tessuto cerebrale evidenti alla RMN encefalo.
- 7) Per le forme assolutamente farmacoresistenti, si potrà valutare una dieta chetogenica (soprattutto <4 anni), uno stimolatore vagale oppure un intervento neurochirurgico, quando indicato.

# 2. Neurologia

## Encefalite autoimmune

- 1) Tematica ancora poco esplorata nella PMS.
- 2) Uno studio recente ha descritto quattro ragazze adolescenti con PMS che hanno sviluppato sintomi neuropsichiatrici subacute associate a regressione comportamentale. Sebbene tutti gli esami fossero negativi, l'avvio di una terapia immunomodulatoria con steroidi, immunoglobuline i.v., e farmaci come rituximab, ciclofosfamide e micofenolato hanno prodotto un notevole miglioramento [Bey et al., 2020].

# 2. Neurologia

## Raccomandazioni

- 1) Bisogna sospettare una encefalite autoimmune in presenza di (a) regressione improvvisa, (b) esordio di sintomi neuropsichiatrici accompagnati da segni neurologici focali o convulsioni; (c) esordio di sintomi neuropsichiatrici non accompagnati da segni neurologici focali ma anche non responsivi a farmaci psicotropici.
- 2) Esami diagnostici: una puntura lombare con conta cellulare, protein e glucosio. Ricerca di anticorpi anti-NMDA, anti-AMPA, oppure anti-canali per il potassio voltaggio-dipendenti sia nel liquor, sia nel sangue.
- 3) In caso di positività agli autoanticorpi, si raccomanda una terapia con immunomodulatori, quali metilprednisolone e.v. e IVIG. Se i sintomi persistono, passare a rituximab o ciclofosfamide. In caso di esordio improvviso di sintomi neurologici, anche se gli esami sono negative si potrà provare un ciclo di queste terapie presumendo la possibile presenza di una encefalite autoimmune sieronegativa.

# 3. Neurosviluppo

## Disabilità Intellettiva

- 1) La disabilità intellettiva è presente in quasi tutti i pazienti con PMS. Generalmente è di grado severo o profondo, in alcuni pazienti lieve/moderato, raramente addirittura borderline o QI nella norma.
- 2) E' atteso riscontrare un QI più basso rispetto alla norma e non è necessariamente un segno di regressione, talvolta è dovuto ad uno sviluppo cognitivo più lento rispetto ai coetanei normotipici.
- 3) Per distinguere le due condizioni nella prima infanzia è utile somministrare una scala di sviluppo e calcolare i QS.
- 4) Un sottogruppo di persone con PMS potrebbe andare incontro ad un declino cognitivo in adolescenza, a causa della mancata acquisizione di nuove abilità oppure della perdita di abilità già acquisite.



# 3. Neurosviluppo

## Raccomandazioni

- 1) Un periodico monitoraggio del QI è utile. Potrebbe essere necessario adattare i test normalizzati per essere utilizzati in soggetti con disabilità intellettiva profonda.
- 2) Nel bambino piccolo (18-36 mesi) sono raccomandati gli stessi tipi di intervento abitualmente prescritti per il Disturbo di Spettro Autistico (EIBI oppure ESDM). Per i bambini più grandi bisogna prevedere interventi a scuola e in famiglia che favoriscano il mantenimento delle abilità acquisite.

# 3. Neurosviluppo

## Deficit di linguaggio e comunicazione

- 1) La maggioranza dei pazienti PMS sono privi di linguaggio verbale.
- 2) Portatori di mutazioni oppure di delezioni molto piccole sono spesso dotati di un linguaggio espressivo meno compromesso.
- 3) Il gap linguistico con la popolazione normotipica tende ad aumentare con l'età
- 4) Il linguaggio recettivo potrebbe essere leggermente meno compromesso rispetto a quello espressivo.
- 5) Alcuni pazienti con PMS scrivono con buona sintassi e grammatica.

# 3. Neurosviluppo

## Raccomandazioni:

- 1) Valutare mediante test standardizzati soprattutto il linguaggio recettivo, non basarsi solamente sul riferito dei genitori o sui test di linguaggio espressivo.
- 2) I bambini privi di sufficiente ed accurata imitazione vocale è bene che siano avviati precocemente alla Comunicazione Aumentativa e Alternative (CAA).
- 3) Si potranno applicare metodi di CAA basati sulle immagini oppure sulla lingua dei segni. La scelta sarà basata sulle caratteristiche del bambino.
- 4) Bisogna facilitare al massimo il processo comunicativo, invece di potenziare ampliando il vocabolario espressivo.

# 3. Neurosviluppo

## Autonomie:

- 1) La completa indipendenza nelle autonomie giornaliere (igiene personale, alimentazione, salute, faccende di casa, tempo libero, gestione del tempo e del danaro) è molto rara nei pazienti PMS.

## Raccomandazioni:

- 1) Lo sviluppo delle autonomie e di abilità adattative deve essere trattato specificamente nel corso degli interventi riabilitativi.
- 2) Bisogna porre attenzione nel riproporre periodicamente per tutta la vita del paziente interventi di sostegno mirati al mantenimento delle abilità acquisite durante l'infanzia.

# 3. Neurosviluppo

## Disturbi del sonno:

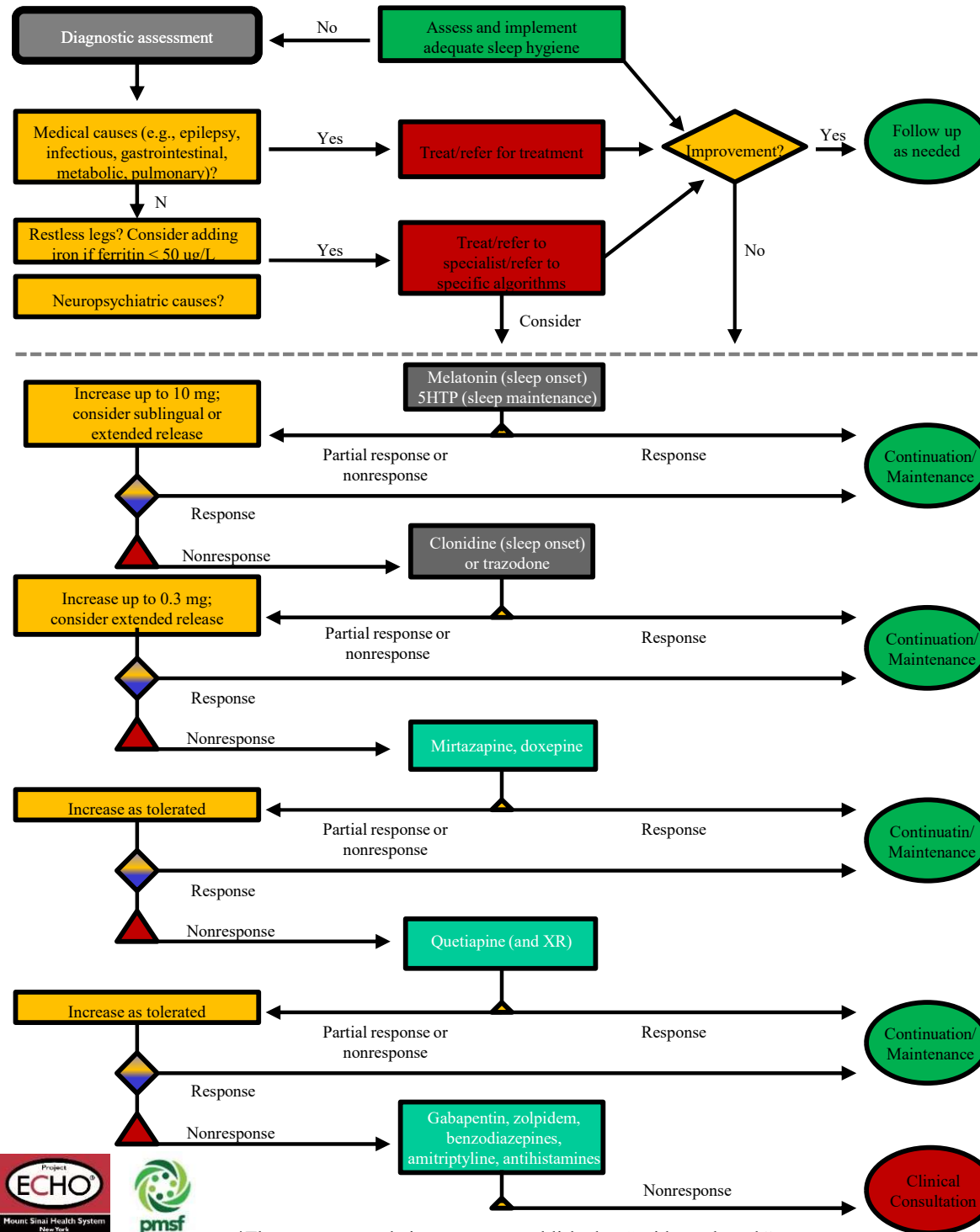
- 1) Sono presenti nel 24%-75% dei pazienti con PMS e nel 58%-85% dei portatori di mutazioni di *SHANK3*.
- 2) Possono includere difficoltà all'addormentamento, frequenti risvegli notturni, ridotto tempo totale di sonno.
- 3) In alcuni casi possono iniziare fin dai 4-5 mesi di vita, generalmente vengono riconosciuti intorno ai 5 anni, tendono a peggiorare intorno agli 11 anni. Tra gli adulti con PMS fino al 90% soffre di disturbi del sonno in alcuni studi.
- 4) Nella PMS sono frequenti le parasonnie, le apnee notturne, la sindrome delle gambe senza riposo, e il disturbo da movimenti periodici degli arti (mioclono notturno).
- 5) In alcuni casi, una insonnia notturna accompagnata da sonnolenza diurna può precedere lo scoppio di una fase maniacale o di disturbi comportamentali gravi. In questi casi, correggere precocemente il disturbo del sonno spesso previene la crisi.

# 3. Neurosviluppo

## Raccomandazioni:

- 1) Applicare dapprima le comuni norme di igiene del sonno
- 2) Poi avviare una terapia con melatonina e/o farmacologica
- 3) In caso di sindrome da gambe senza riposo, effettuare un prelievo e avviare terapia con ferro se la ferritina è  $< 50 \mu\text{g/L}$ .
- 4) Considerare una polisonnografia in caso di parasonnie, soprattutto per le apnee notturne.

## Expert Consensus Recommendations\* for the Pharmacological Management of Sleep Disturbance in Phelan-McDermid Syndrome



\*These recommendations are not established as “evidence-based.”

# 3. Neurosviluppo

## Comportamenti problematici e sintomi psichiatrici:

- Comportamenti ripetitivi e interessi ristretti
- Autoaggressività (sbattere o colpirsi il capo, mordersi, strapparsi le pellicine, ecc)
- Sintomi sensoriali (iperstimolazione, ridotta sensibilità al dolore)
- Sintomi ADHD (iperattività, impulsività, inattenzione)
- Aggressività
- Ansia
- Disturbo bipolare (rapide oscillazioni del tono dell'umore): 3%-16%
- Psicosi schizofrenica o schizoaffettiva: 5%
- Catatonia
  - Stuporosa (regressione con ridotta motilità spontanea)
  - Delirante o agitata (movimenti continui e aggressività)
  - Maligna (instabilità autonoma con ipertono muscolare)



# 3. Neurosviluppo

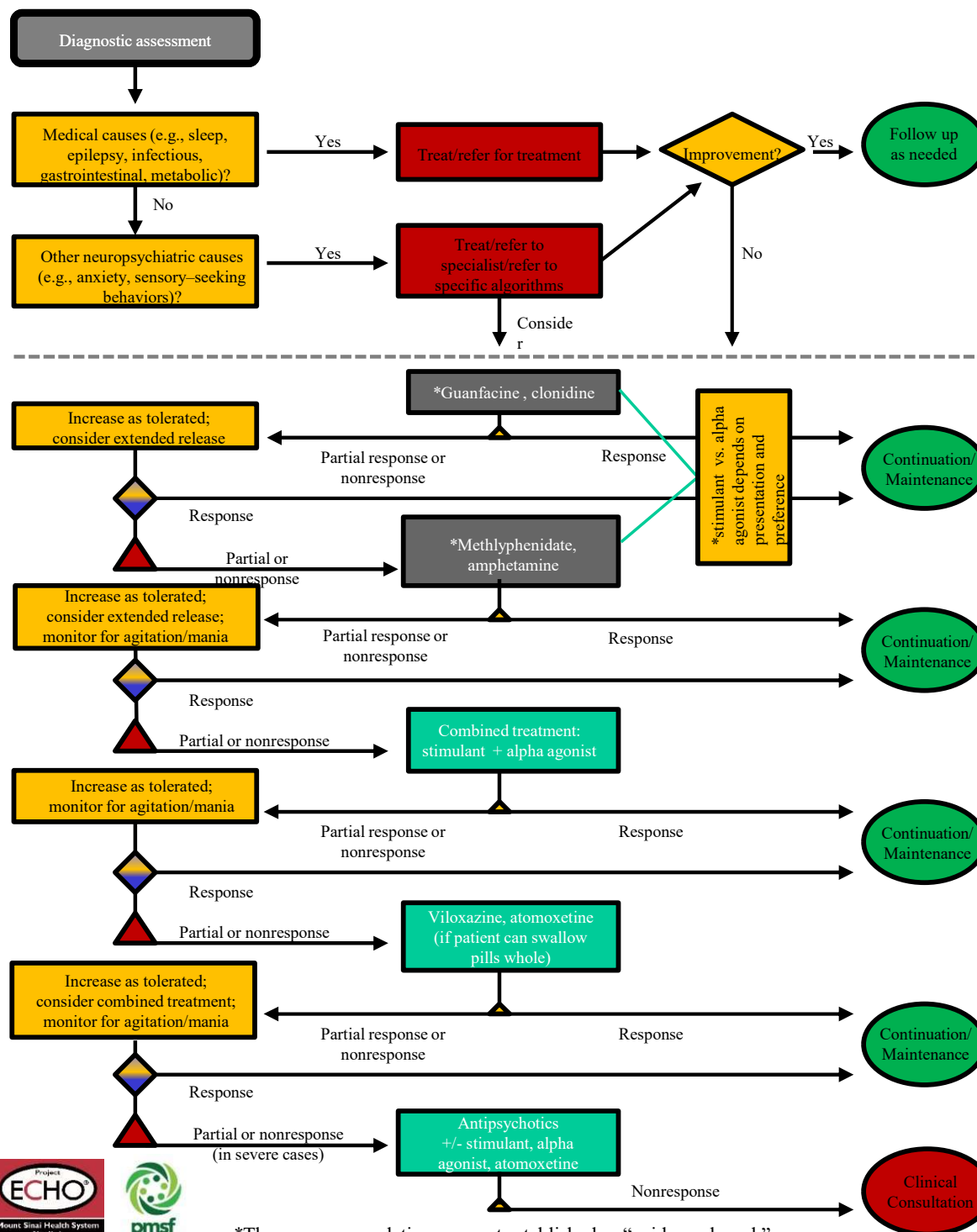
## Raccomandazioni:

- 1) Avviare un intervento comportamentale secondo i principi della ABA.
- 2) Verificare l'assenza di cause organiche di dolore fisico o malattia.
- 3) Intervenire farmacologicamente secondo i protocolli sviluppati tramite consenso dagli esperti del PMS-NCG (vedi <https://pmsf.org/wp-content/uploads/2021/04/Combined-PMS-NCG-Pharmacological-Management-Consensus-1.pdf>).
- 4) Qualsiasi medico segua pazienti con PMS può rivolgersi per una consultazione al:

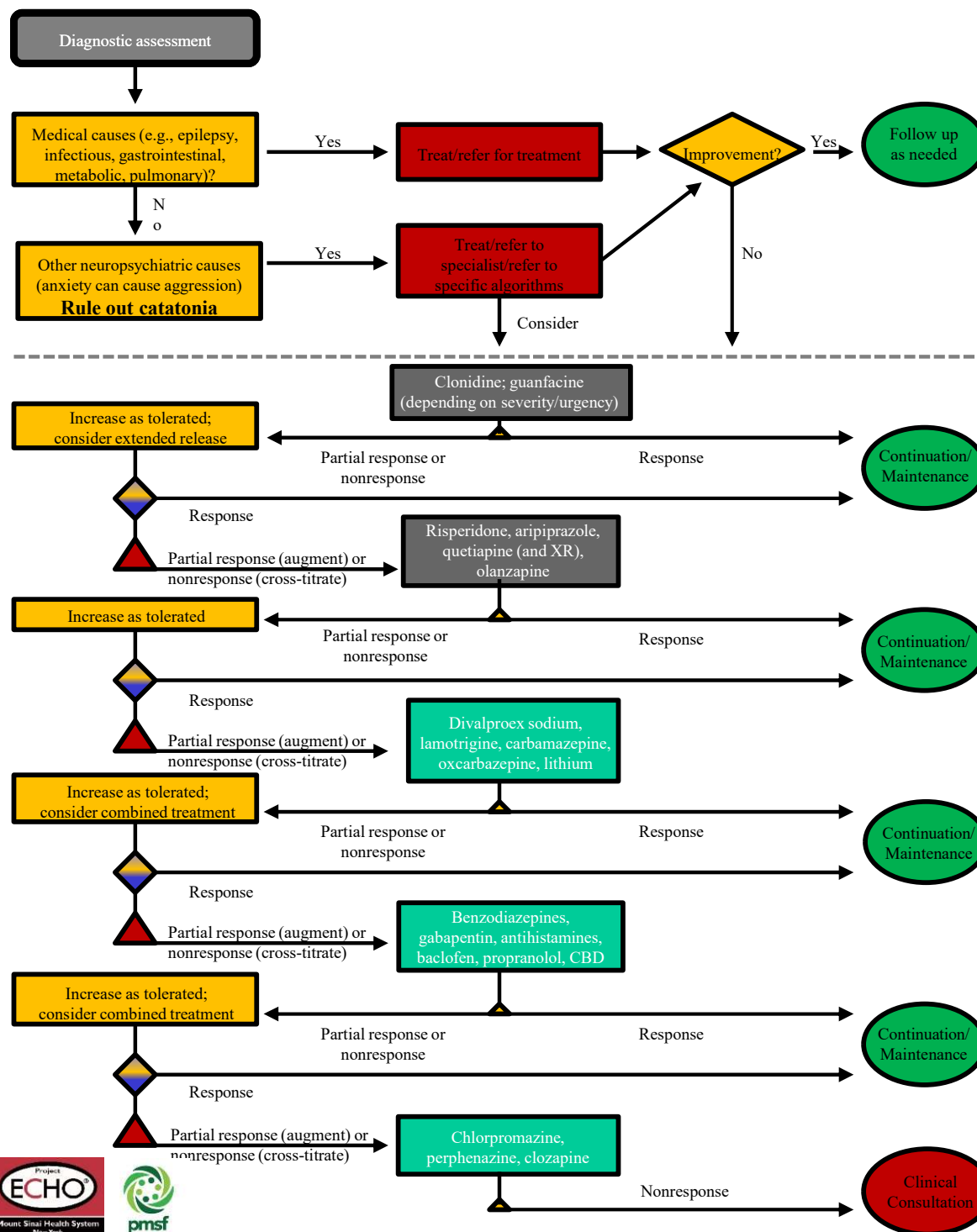
PMS Neuropsychiatric Consultation Group

(<https://pmsf.org/neuropsychiatric-consultation-group/>).

## Expert Consensus Recommendations\* for the Pharmacological Management of Attention Deficit, Hyperactivity, and Impulsivity in Phelan-McDermid Syndrome

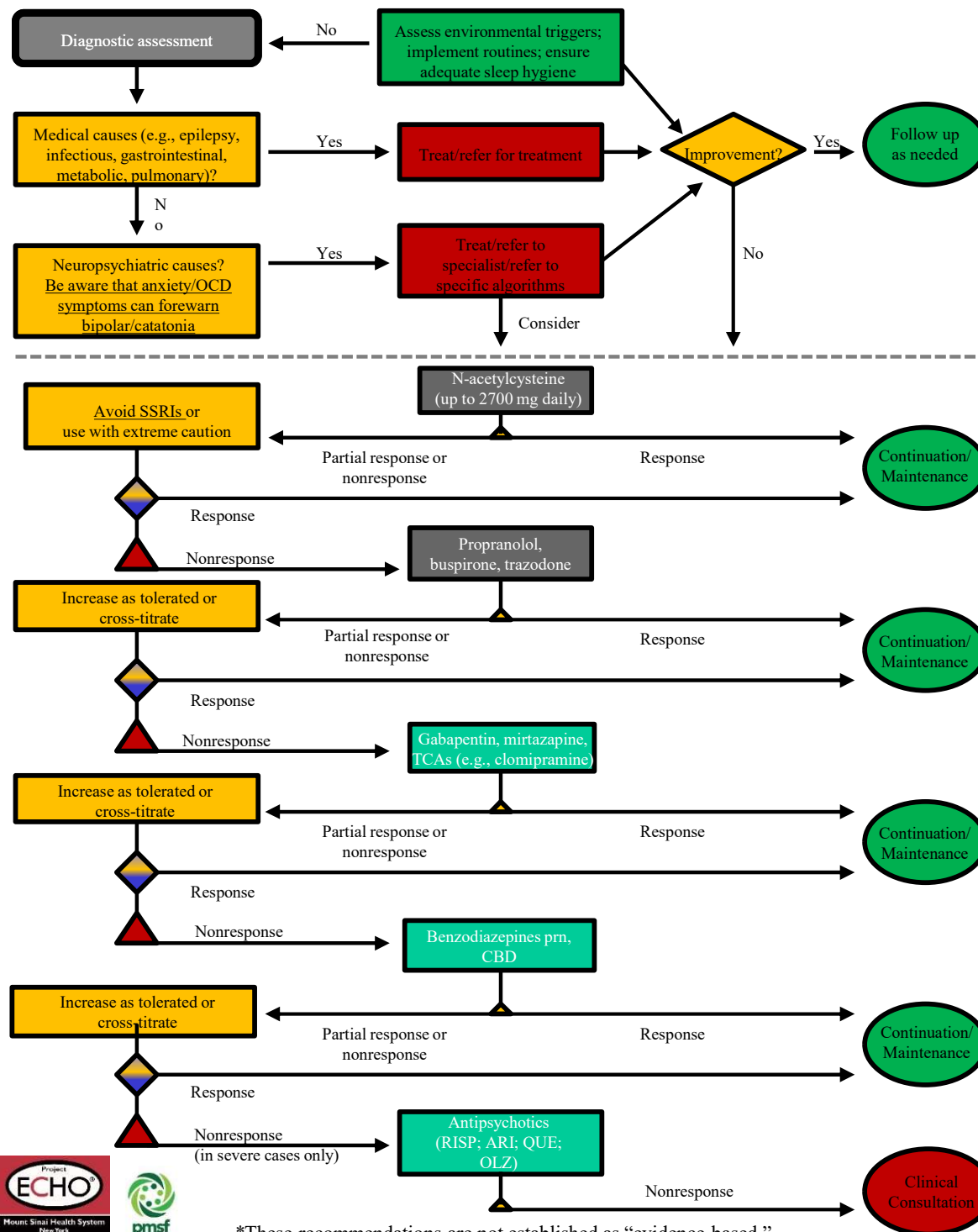


## Expert Consensus Recommendations\* for the Pharmacological Management of Irritability and Aggression in Phelan-McDermid Syndrome



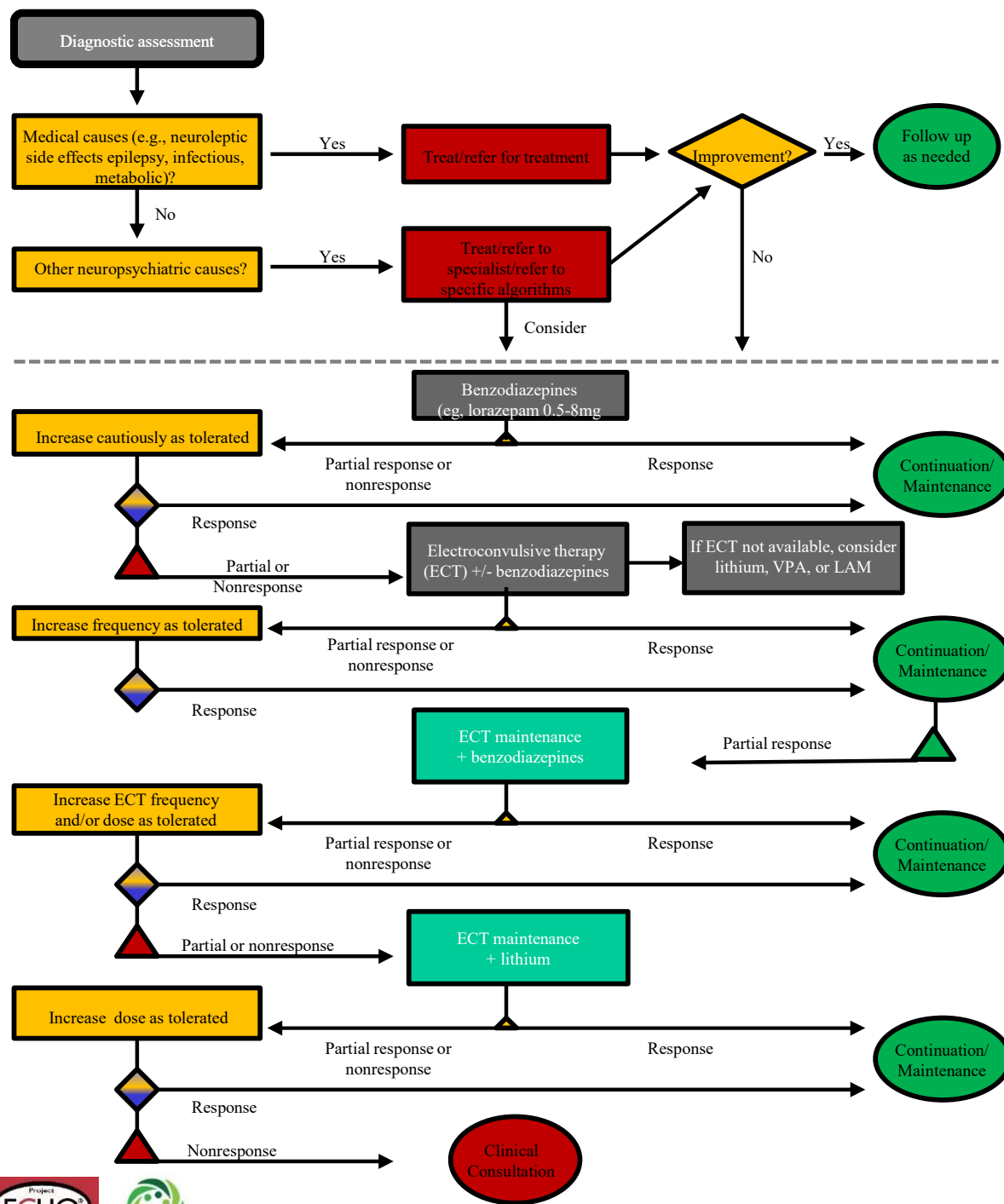
\*These recommendations are not established as “evidence-based.”

## Expert Consensus Recommendations\* for the Pharmacological Management of Anxiety in Phelan-McDermid Syndrome

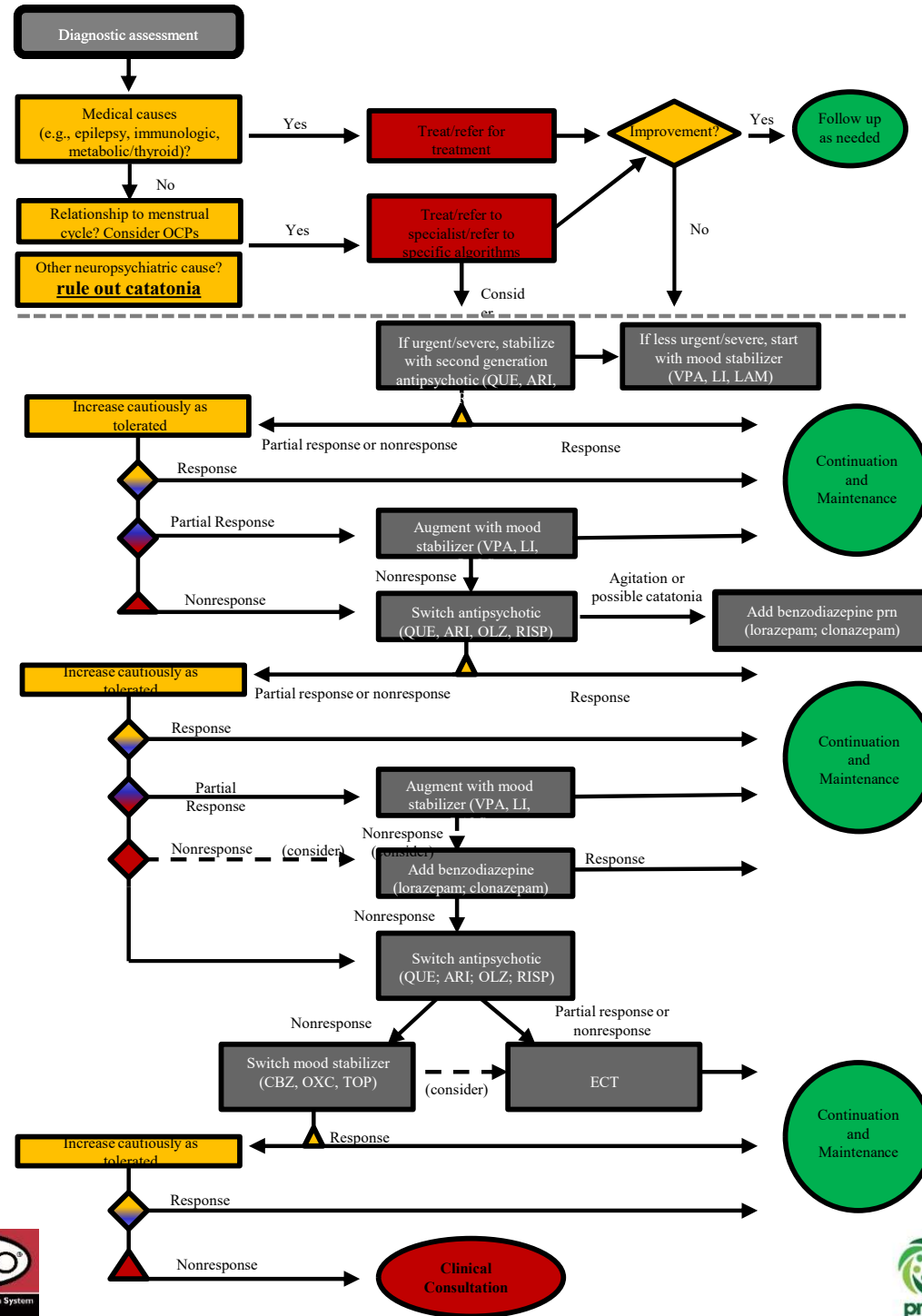


\*These recommendations are not established as “evidence-based.”

## Expert Consensus Recommendations\* for the Pharmacological Management of Catatonia\*\* in Phelan-McDermid Syndrome



# Expert Consensus Recommendations\* for the Pharmacological Management of Mood Cycling in Phelan-McDermid Syndrome



\*These recommendations are not established as “evidence-based.”

Elenco di interventi ed osservazioni da attuare dopo la comparsa improvvisa ed inaspettata di agitazione psicomotoria, eventualmente associate ad autoaggressività, in un paziente con Disabilità Intellettiva o DSAut a basso funzionamento generalmente tranquillo e collaborante

- Prelievo ematochimico per routine (emocromo, VES e PCR – flogosi, parassitosi, ecc).
- Esame delle urine completo (infezioni delle vie urinarie, calcolosi).
- Visita odontoiatrica, se necessario con sedazione (carie, afte, gengiviti).
- Visita otorinolaringoiatrica e otoscopia (otite media)
- Diario giornaliero con la tempistica di insorgenza e attenuazione dell'agitazione per possibile correlazione con i pasti (reflusso, gastrite, duodenite)
- Atteggiamenti del paziente, familiarità e segni di un possibile attacco di emicrania o cefalea
- Visita ginecologica ed eventuale tampone vaginale (candidosi)
- Osservazione del mantello cutaneo e dermatografismo (dermatite atopica, orticaria, ecc)
- Esami di secondo livello, solo su indicazione medica (Rx torace, ecografia addome, ecc).



<https://pmsf.org/neuropsychiatric-consultation-group/>

## **What is the ECHO PMS-NCG?**

The Phelan-McDermid Syndrome Foundation (PMSF) and the Seaver Autism Center at Mount Sinai have collaborated to provide a service that helps doctors care for people with Phelan-McDermid syndrome (PMS) who have challenging neuropsychiatric or behavioral problems.

The Extension for Community Healthcare Outcomes (ECHO at <https://echo.unm.edu>) is a remarkable model for bringing expertise from medical centers to health care providers around the world, using a hub-and-spoke knowledge-sharing approach where expert teams lead virtual clinics. The Phelan-McDermid syndrome-Neuropsychiatric Consultation Group (PMS-NCG) is a team of specialists in neurology and psychiatry who have expertise in the management of neuropsychiatric problems in Phelan-McDermid syndrome (PMS) patients. The team works with the ECHO model to provide monthly consultations to the healthcare providers of complex PMS patients.





PMS Neuropsychiatric Consultation Group - ECHO



### **PMS-NGC MEMBERS**

- Alex Kolevzon, MD**, Child Psychiatry; Mount Sinai, New York (chairperson)
- Inge van Balkom, MD, PhD**, Child Psychiatry; Jonx & Univ. Medical Ctr. Groningen, Netherlands
- Elizabeth Berry-Kravis, MD, PhD**, Child Neurology; Rush University Medical Center, Chicago
- Lance Clawson, MD**, Child Psychiatry; Georgetown and George Washington University
- Mark Gorman, MD** Child Neurology; BCH, Boulder, Colorado.
- Andrea Gropman, MD**, Child Neurology and Clinical Genetics; George Washington Univ. & NIH
- Jimmy Holder, MD, PhD**, Child Neurology; Texas Children's Hospital, Houston
- Joan Jasien, MD**, Child Neurology; Duke, Durham (NC)
- Teresa M. Kohlenberg, MD**, Developmental-Behavioral Pediatrics; Child Psychiatry
- GenaLynne C. Mooneyham, MD, MS** General Pediatrics/Adult
- Ann Neumeyer, MD**, Child Neurology; Massachusetts General Hospital Lurie Center, Boston
- Antonio Persico, MD**, Child & Adolescent Neuropsychiatry; Modena University Hospital, Italy
- Haniya Raza, DO**, Child Psychiatry; NIMH, Bethesda (MD)
- Sid Srivastava**, Child Neurology; Boston Children's Hospital, Boston
- Audrey Thurm, PhD**, Clinical Psychology; NIMH, Bethesda (MD)
- Pilar Trelles, MD**, Child Psychiatry; Mount Sinai, New York
- Willem Verhoeven, M.D., PhD**, Psychiatry, van Gogh Inst. for Psychiatry, Venray, Netherlands
- Lee Wachtel, MD**, Child Psychiatry; Kennedy Krieger Inst., Baltimore (MD)

# 3. Neurosviluppo

## Regressione:

- Perdita di funzioni già acquisite e consolidate in ambito cognitivo, linguistico-comunicativo, adattativo (autonomie), motorio.
- La regressione dell'area linguistico-comunicativa può avvenire precocemente (picco intorno ai 3 anni).
- La regressione delle autonomie avviene spesso nella seconda infanzia (picco a 6 anni)
- La regressione associata a gravi sintomi psichiatrici è più tardiva (picco a 20 anni)
- Generalmente le autonomie che vanno incontro a regressione non vengono più recuperate, eccetto nel 50% circa dei casi in cui la regressione è stata causata da un disturbo neuropsichiatrico ricorrente.

# 3. Neurosviluppo

## Raccomandazioni:

- 1) Attualmente non vi sono metodi consolidati per contrastare la regressione.
- 2) Si devono effettuare un EEG ed una RMN encefalo.
- 3) La regressione potrebbe anche essere il primo indicatore della presenza di una malattia genetica autosomica recessiva in comorbidità con la PMS, quale ad esempio la leucodistrofia metacromatica.
- 4) Se un'abilità viene perduta, si deve avviare nuovamente un intervento riabilitativo per cercare di riacquisirla il prima possibile.

# 4. Gastroenterologia

## Reflusso gastroesofageo, stitichezza/diarrea, encopresi:

- I disturbi gastrointestinali nella PMS sono molto frequenti (reflusso gastroesofageo, 42%-59%; stitichezza/diarrhea; disturbi della deglutizione; pica; encopresi; ruminazione).
- Potrebbe esserci un'associazione tra peggioramento dei sintomi g.i. e regressione comportamentale o scompenso psichiatrico.
- Rari casi di epatite autoimmune o steatosi epatica sono stati descritti (PNPLA3).
- Portatori di cromosomi ad anello possono sviluppare tumori maligni delle guaine nervosa periferiche a livello g.i. dovuti alla NF2, ma si tratta di casi estremamente rari e non è raccomandato un follow-up preventivo tramite ecografie addominali o gastroscopie/colonscopie periodiche.
- Alcuni pazienti possono sviluppare una carenza di zinco, forse perché SHANK3 è anche coinvolto nell'assorbimento intestinale di zinco. E' bene associare in questi casi alla supplementazione dello zinco anche il rame, la cui carenza può causare neutropenia.

# 4. Gastroenterologia

## Raccomandazioni:

- 1) Sospettare e indagare una patologia g.i. in presenza di insonnia, irrequietezza, agitazione, aggressività.
- 2) Attuare prontamente una terapia di supporto per stipsi, reflusso, ecc. Ricorrere prontamente ad una visita gastroenterologica o di uno specialista della deglutizione e motilità g.i.
- 3) Valutare periodicamente i parametri epatici e, in presenza di transaminasi elevate, considerare una possibile epatite autoimmune o steatosi epatica, sebbene nei pazienti che ricevono una polifarmacoterapia sia molto più comune una sofferenza epatica da farmaci o da alimentazione incongrua.
- 4) Pazienti con bypass gastrico da gastrectomia, gastrodigiunostomia, o digiunostomia devono periodicamente rivalutare i livelli ematici di rame, zinco e vitamina B12, come pure un emocromo per neutropenia.
- 5) Oltre ad una supplementazione di nutrienti, se necessario, il trattamento della pica richiede un intervento comportamentale ABA.

# 5. Medicina generale

Vista, udito, termoregolazione, immunità, cute:

- Strabismo: 6%-29%; Ptosi palpebrale: 3%-57%
- Sordità: 3% (di conduzione per otiti ricorrenti o disfunzione della tuba; sensorineurale per schwannomi vestibolari da NF2 nei portatori di cr. ad anello)
- Termoregolazione: surriscaldamento e facile arrossamento in volto; riduzione della sudorazione.
- Otiti ricorrenti e infezioni delle vie aeree superiori: fino al 60% dei casi. Dovute a difficoltà nel tossire e nello sputare, come anche ad uno stato di immunodeficienza presente fino al 12% dei casi.
- Frequenti allergie alimentari, asma ed eczema.
- Cellulite (infezione cutanea anche grave) nel 7% dei pazienti.
- Macchie caffelatte e tumori cutanei per NF2 nei portatori di cr. ad anello.
- Il linfedema diventa più grave e frequente all'aumentare dell'età e si riscontra solo negli adolescenti e negli adulti.

# 5. Medicina generale

## Raccomandazioni:

- Visita oftalmologica e audiologica/ORL alla prima diagnosi di PMS e successivamente una volta all'anno.
- Sospetto di NF2 da cromosoma ad anello in presenza di sordità.
- Una visita all'anno da un neurologo esperto di NF2 una volta accertata la presenza di un cromosoma ad anello.
- Evitare una esposizione prolungata ad elevate temperature e al sole, bere acqua, adottare ventilatori o altre apparecchiature refrigeranti.
- Trattare prontamente la cellulite con un antibiotico e, se necessario, con corticosteroidi. Prevenire le infezioni cutanee umidificando spesso la pelle e con vestiario protettivo.
- Contrastare il linfedema con l'esercizio fisico, il mantenimento di un corretto peso corporeo, l'elevazione dell'arto edematoso e con calze elastiche compressive.

# 6. Fisiatria

## Problemi neuromuscolari e di mobilità:

- Problemi più comuni: iperlassità ligamentosa, spesso generalizzata ma con maggiore evidenza a livello del piede piatto-valgo (difficoltà a correre più di 130 metri).
- Problemi meno comuni ma non rari: ginocchio valgo (probabilmente secondario al piede piatto-valgo), frequenti cadute, difficoltà a camminare per più di un miglio (1,6 km), diversa lunghezza delle gambe.



# 6. Fisiatria

## Raccomandazioni:

- 1) Visita fisiatrica di controllo una volta all'anno per verificare: (a) l'ampiezza dei movimenti e l'allineamento delle articolazioni, (b) una eventuale asimmetria della colonna e obliquità del bacino; e (c) una diversa lunghezza dei due arti inferiori. Inoltre si controllerà l'efficienza e stabilità del passo, la prensione e il linfedema agli arti inferiori e superiori.
- 2) Attrezzatura sanitaria: plantari, ortesi morbide, deambulatori, ecc
- 3) Interventi riabilitativi: fisioterapia, psicomotricità in acqua, ippoterapia, tricicli adattivi per la motricità grossolana (forza e tempi di reazione). Terapia occupazionale per la motricità fine.
- 4) Per il linfedema, monitoraggio nel tempo del diametro degli arti, vestiario elastico compressivo, massaggi, compressione sequenziale.

# 7. Nefrologia e urologia

## Problemi renali e genito-urinari:

- L'incontinenza è il problema funzionale più comune, soprattutto nei portatori di delezioni di grandi dimensioni.
- Problemi strutturali sono presenti nel 25%-35% circa dei pazienti. Includono reflusso vescicoureterale, idronefrosi, agenesia renale, rene displastico/policistico, rene doppio, rene a ferro di cavallo con pielectasia, pelvi renale dilatate. Altre anomalie sono molto rare o ancora poco documentate. Molte di queste malformazioni causano frequenti infezioni delle vie urinarie.

# 7. Nefrologia e urologia

## Raccomandazioni:

- 1) Al momento della diagnosi di PMS è bene effettuare una misurazione della pressione arteriosa ed un esame fisico completo che includa i genitali esterni, oltre ad una ecografia delle logge renali
- 2) Anomalie possono emergere a partire da una certa età in poi. Nuovi sintomi, ad eccezione della incontinenza periodica, come perdite "goccia a goccia", ritenzione urinaria o difficoltà allo svuotamento, devono spingere ad effettuare una ecografia renale di controllo.
- 3) La stipsi cronica va curata perché spesso si associa a difficoltà di svuotamento della vescica.
- 4) Periodici esami del sangue (e.g., urea, creatinina, ed elettroliti) possono essere indicati per tutti quei pazienti che sono portatori di malformazioni renali, vescicali o genitorinarie, nonché di disfunzione dello svuotamento vescicale.

# 8. Endocrinologia

## Alta/Bassa Statura:

- Il 18% dei bambini con PMS ha una storia di basso peso alla nascita (<2,5 kg). La statura è bassa (<5th percentile) o alta (>95th percentile) nel 13% and 31% dei bambini con PMS. Dopo i 10 anni la crescita sembra tendere a rallentare.

## Raccomandazioni:

- Monitorizzare i parametri auxometrici ed il BMI nel corso del tempo e inviare ad una visita auxologica in caso di necessità.

## Ipotiroidismo:

- Riportato nel 3%-6% dei pazienti con PMS.

## Raccomandazioni:

- Monitorizzare i livelli ematici degli ormoni tiroidei e del TSH quando clinicamente indicato.

# 8. Endocrinologia

## Altre anomalie ormonali:

- Pubertà precoce nel 12% dei casi, più spesso nel sesso femminile.
- Rari casi di diabete mellito, diabete insipido centrale, ipoglicemia.

## Raccomandazioni:

- Effettuare analisi e chiedere una consulenza endocrinologica, in caso di necessità.

# 9. Cardiologia

## Anomalie cardiache strutturali congenite:

- Sono presenti in <25% dei pazienti con PMS. Una percentuale del 13% si riscontra tra i pazienti con cromosoma ad anello.
- Comprendono dotto arterioso pervio, difetti del setto interventricolare o del setto interatriale, insufficienza della valvola tricuspide, anomalia di connessione delle vene polmonari.
- Rari casi di aritmie sono descritti, uno con fibrillazione atriale post-ictale associata ad epilessia ed uno con tachicardia sopraventricolare.

## Raccomandazioni:

- Effettuare una visita cardiologica, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma al momento della diagnosi di PMS. Quasi tutte le anomalie cardiache descritte nella PMS sono congenite, quindi se questi esami sono negativi andranno ripetuti solamente se ci sono cambiamenti clinici che ne consigliano la ripetizione.

# 10. Ginecologia

## Problemi ginecologici:

- Non sembrano esserci anomalie specifiche nella PMS a livello della sfera ginecologica, ma le condizioni normalmente associate a volte pongono serie difficoltà in soggetti con una disabilità intellettiva severa (attivazione comportamentale alla pubertà, sindrome premenstruale, difficoltà a mantenere l'igiene intima, ecc)
- Irregolarità mestruali possono dipendere dagli ormoni tiroidei, dalla prolattina elevata a causa delle cure psicofarmacologiche, e dalla sindrome dell'ovaio policistico.

# 10. Ginecologia

## Raccomandazioni:

- Non è raccomandata la soppressione del ciclo prima del menarca.
- E' raccomandata la soppressione del ciclo se si desidera ridurre il volume e la frequenza del flusso mestruale.
- La sindrome premestruale ed il dolore associato al ciclo possono essere regolati mediante la prescrizione di contraccettivi ormonali combinati.
- In caso di sanguinamenti anomali, studiare bene il caso a livello medico prima di intervenire farmacologicamente sulle mestruazioni.
- Ricordare che alcuni farmaci antiepilettici riducono l'efficacia dei contraccettivi orali (e.g., carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato).



# 11. Odontoiatria

## Problemi odontoiatrici:

- L'ipotonia muscolare coinvolge i muscoli masticatori e della cavità orale, contribuendo alla scialorrea, ai difetti della deglutizione, ad una difficile igiene orale.
- I denti possono diventare sensibili, erosi e più scuri a causa del reflusso gastro-esofageo.
- Si possono creare lesioni dentali, gengivali e dei tessuti molli in corso di crisi convulsive.
- Tra i comportamenti ripetitivi o disfunzionali più frequenti si riscontrano il bruxismo e mettere in bocca gli oggetti.
- Anomalie non-specifiche includono erosioni dentali, parodonto- e periodonto-patie, malocclusione, ritardata eruzione dei denti decidui o definitivi, traumi e ferite della cavità orale, malformazioni della cavità orale.

# 11. Odontoiatria

## Raccomandazioni:

- Si raccomanda di creare una "dental home", in cui programmare la prima visita entro il primo anno di vita e non oltre 6 mesi dalla eruzione del primo dente deciduo. Questa prima visita consentirà al dentista di informare la famiglia su come mantenere l'igiene orale nel modo migliore possibile.
- E' importante avviare strategie preventive per l'igiene orale: raccomandiamo dentifrici contenenti fluoro, informazione alle famiglie su aspetti dietologici e medici, quali farmaci ad alto contenuto di zuccheri e la gestione del bruxismo.
- Si raccomanda una visita odontoiatrica ogni 6 mesi massimo per evitare lo sviluppo incontrollato di carie e di patologie parodontali.
- Si consiglia di effettuare una Rx ortopantomica quando necessario.
- Si raccomanda di stabilire un percorso ospedaliero che consenta di attuare una sedazione o anestesia generale, quando necessario.

# Acknowledgments

The Developmental Synaptopathies Consortium (U54NS092090) is part of the Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN), an initiative of the Office of Rare Diseases Research (ORDR), National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). Research reported in this publication was supported by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke of the National Institutes of Health (NINDS), Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD), National Institute of Mental Health (NIMH) and National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health (NIH). SS is funded by NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke (K23NS119666).

We would like to thank the families and the Phelan-McDermid Syndrome Foundation and all national Phelan-McDermid Syndrome family associations throughout the world.

# Ricerca traslazionale innovativa nella psicopatologia del neuropsviluppo

