

In che modo può essere confermata la diagnosi di NBS?

Quando, sulla base del quadro clinico, si sospetta la diagnosi di NBS, è necessario ottenerne una rapida conferma mediante indagini di laboratorio.

L'analisi citogenetica ed il test di radiosensibilità cellulare consentono di valutare la presenza di instabilità cromosomica spontanea ed indotta.

Tutte le mutazioni patogenetiche del gene NBS1 ad oggi identificate sono localizzate all'interno degli esoni 6-10 e portano ad un arresto prematuro della sintesi della catena proteica della nibrina. In questo caso il **test di immunoblotting**, con anticorpi diretti contro la nibrina, dimostra la mancata espressione della proteina nelle linee cellulari dei pazienti NBS e può essere utilizzato per una prima conferma della diagnosi.

L'analisi molecolare consente la conferma definitiva della diagnosi, con la dimostrazione di mutazioni patogenetiche in entrambi gli alleli del gene NBS1.

Quando la diagnosi di NBS è confermata si rende necessario programmare un follow-up clinico del paziente ed è possibile fornire una consulenza genetica alla famiglia.



Fare riferimento al sito web della NBS per maggiori informazioni sulla malattia:

<http://www.nijmegenbreakagesyndrome.net>

Contattateci se vi serve aiuto per la diagnosi di NBS:

Paola Maraschio
Cesare Danesino
Emanuela Spadoni

Antonio Antoccia
Caterina Tanzarella

tel: 0039-0382-507726
fax: 0039-0382-525030

0039-06-55176336
0039-06-55176321

e-mail:

questions@nijmegenbreakagesyndrome.net



Università degli Studi di Pavia



Università degli Studi "Roma Tre"

Nijmegen Breakage Syndrome

La Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) è una malattia genetica autosomica recessiva, il cui quadro clinico completo è caratterizzato da difetto di crescita, microcefalia, un aspetto peculiare del viso, ritardo psicomotorio, immunodeficienza, infezioni ricorrenti, alta incidenza di neoplasie, soprattutto di tipo linfoproliferativo e disgenesia ovarica nelle femmine. Le cellule dei pazienti NBS presentano un numero elevato di rotture e riarrangiamenti cromosomici, ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti e alterato controllo dei checkpoint del ciclo cellulare. La malattia è causata da mutazioni nel gene NBS1 (localizzato in 8q21) che codifica per la nibrina (o p95), un componente del complesso proteico (hMre11/hRad50/p95) coinvolto nella risposta cellulare al danno del DNA.

Data l'aumentata radiosensibilità dei pazienti NBS, **l'uso di radiazioni ionizzanti deve essere evitato a scopo terapeutico e, se non strettamente necessario, anche a scopo diagnostico.** L'utilizzo di protocolli radio- e chemioterapici convenzionali in questi pazienti che sono ad alto rischio di sviluppare neoplasie può portare a gravi complicanze tossiche (persino la morte) e/o a tumori secondari. Ciò implica che:

IL RICONOSCIMENTO TEMPESTIVO ED UNA DIAGNOSI CERTA SONO ESSENZIALI PER I PAZIENTI NBS.

Nijmegen Breakage Syndrome

Quando deve essere presa in considerazione la diagnosi di NBS?

La diagnosi di NBS deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con **microcefalia** severa (OFC al di sotto del 3° percentile) di origine sconosciuta.

[Nota: La OFC risulta dalla misura della circonferenza cranica intorno alla glabella e alla protuberanza occipitale. Quando le proporzioni tra le dimensioni (lunghezza e larghezza) del capo non sono mantenute, la OFC non è utilizzabile per la valutazione della microcefalia.]



La microcefalia è congenita nel 75% circa dei pazienti NBS e si sviluppa durante i primi mesi di vita nel restante 25%. La microcefalia può essere l'unico segno clinico apparente della malattia nei bambini molto piccoli.

Nonostante il grado severo della microcefalia, i pazienti NBS hanno solitamente uno sviluppo neuromotorio normale nel primo anno di vita. Ciò è in netto contrasto con il ritardo mentale profondo comunemente osservato nei casi di microcefalia autosomica recessiva non-sindromica. Inoltre nei pazienti

NBS è comune l'osservazione di ipoplasia dei lobi frontali e di agenesia della porzione posteriore del corpo calloso dopo RMN dell'encefalo.

[Va comunque sottolineato che, nonostante il ritardo psicomotorio severo, le malformazioni strutturali gravi dell'encefalo e l'epilessia grave con insorgenza nella prima infanzia non sembrano essere associate alla NBS, la loro presenza non costituisce un criterio sufficiente per escludere la diagnosi di NBS.]

Nei pazienti NBS la microcefalia, essendo associata ad uno sviluppo psicomotorio normale o lievemente ritardato, può venire trascurata e **infezioni respiratorie ricorrenti/immunodeficienza** possono essere i sintomi più manifesti della malattia.

Nella NBS le disfunzioni del sistema immunitario sono estremamente comuni e possono essere anche molto gravi. Esse tendono tuttavia a peggiorare nel tempo e pazienti molto giovani possono avere parametri immunologici completamente normali. I difetti più caratteristici sono: deficit combinato di IgG e IgA con normali livelli di IgM; bassi livelli di IgG2 e IgG4 (che talvolta possono essere mascherati da normali concentrazioni di IgG seriche totali); ridotto numero di linfociti T CD3+ con bassa conta di cellule CD4+ e diminuzione del

rapporto CD4+/CD8+; aumento del numero di cellule NK; ridotta risposta proliferativa dei linfociti T ai mitogeni.

Una **patologia linfoproliferativa**, soprattutto un linfoma non-Hodgkin a cellule B (B-NHL) o una leucemia linfoblastica acuta (ALL), può essere il primo segno clinico della NBS che porta il paziente all'attenzione medica.

Pertanto la diagnosi di NBS dovrebbe essere attentamente considerata prima dell'inizio della radio-chemioterapia nei pazienti con patologia linfoproliferativa, specialmente se di età molto giovane. Inoltre la presenza di una malattia con instabilità cromosomica, compresa la NBS, deve essere sospettata in tutti i pazienti che sviluppino effetti collaterali gravi dopo radio-chemioterapia.

Un **difetto della maturazione sessuale** (amenorrea primaria, scarso sviluppo dei caratteri sessuali secondari) e la bassa statura possono portare alla valutazione clinica e ad un'analisi cromosomica nei casi di sospetto di sindrome di Turner, ma possono anche rappresentare i sintomi più evidenti di pazienti NBS di sesso femminile che raggiungono l'età puberale.

Ricordare che **con i pazienti NBS, l'uso di radiazioni ionizzanti deve essere evitato a scopo terapeutico e, se non strettamente necessario, anche a scopo diagnostico**