

Opinioni a confronto

SORDITÀ GENETICHE ASSOCIATE A PATOLOGIE CUTANEE

G. ALBERTINI, V. DI LERNIA

Unità Operativa di Dermatologia - Azienda Ospedaliera - Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia

RIASSUNTO

Prendendo in considerazione le sindromi in cui manifestazioni cutanee si associano a sordità ritroviamo varie condizioni: esistono moltissime patologie estremamente rare, vi sono altresì delle condizioni che possono essere riscontrate con maggiore frequenza, quali la sindrome di Waardenburg, che si ritrova nel 2-5% degli affetti da ipoacusia congenita o la sindrome LEOPARD. Alcune dermatosi estremamente frequenti (es. dermatite atopica) possono associarsi a sordità, così come condizioni meno frequenti (ittiosi, alopecia, onìcodistrofie, ecc.). Da un esame della Letteratura inquadriamo le dermatosi con ipoacusia, raggruppandole per grandi capitoli dermatologici (tab. I). Successivamente entreremo in dettaglio sulle singole patologie.

Parole chiave: Ipoacusie genetiche, patologie cutanee, consulenza genetica

GENETIC DEAFNESS AND SKIN

Abstract

The spectrum of hereditary deafness with skin diseases is broad, and there is a great genetic heterogeneity. The most frequent are Waardenburg disease (2-5% of patients with deafness) and LEOPARD syndrome. Hereditary

deafness can be associated with hypopigmentation and hyperpigmentation, nails diseases, hair diseases, ictyosis, hyperkeratosis. We will consider these groups of conditions.

Key words: Genetic deafness, skin diseases, genetic counselling

TABELLA I - Sordità genetiche associate a Patologie cutanee

- A. SINDROME di WAARDENBURG (2-5% delle ipoacusie)
- B. IPOACUSIA - SINDROMI CON DISCROMIE
- λ Poliosi (bianca / nera)-sordità
- λ Zyrkowski-Mangolis syndrome
- λ Davenport syndrome
- λ Telfer syndrome
- λ Woolf syndrome
- λ Tietz-Smith syndrome
- λ Albinismo oculocutaneo - sordità neurosensoriale congenita (AR)
- λ BADS e fenotipo ermellino
- λ Ipopigmentazione tipo Yemenita, cecità e sordità neurosensoriale
- λ Discromatosi universale -bassa statura - sordità neurosensoriale
- λ Vitiligo recessiva - sordità neurosensoriale.
- λ Ipopigmentazione - debolezza muscolare - acalasia - sordità neurosensoriale congenita

- λ Nevi pigmentati multipli - sordità neurosensoriale
- **C. SINDROME LEOPARD (AD)**
- **D. IPOACUSIA - SINDROMI con ONICODISTROFIA**
- λ DOOR syndrome
- λ Goodmann-Moghadam syndrome
- λ Onicodistrofia dominante - brachidattilia tipo B - ectrodattilia
- λ Robinson syndrome
- **E. IPOACUSIA E ANOMALIE DEI CAPELLI**
- λ Capelli radi - camptodattilia - sordità neurosensoriale
- λ Rapp-Hodgkin syndrome
- λ Displasia ectodermica di Tsakalakos - sordità neurosensoriale
- λ Bjornstad syndrome
- λ Johnson-McMillin syndrome
- λ Woodhouse-Sakati syndrome
- λ Crandall syndrome
- λ Alopecia congenita - ritardo mentale - sordità neurosensoriale
- λ IBIDS syndrome
- **F. SINDROMI CON ITTIOSI E IPERCHERATOSI**
- λ KID syndrome
- λ CHIME syndrome
- λ Desmons syndrome
- λ Ipercheratosi spinosa generalizzata - alopecia universale - sordità neurosensoriale
- λ Ittiosi-sordità
- λ Vohwinkel-Nockemann syndrome
- λ Ipercheratosi palmopl.-sordità neurosensoriale
- λ Ipercheratosi palmoplantare - leuconichia - sordità neurosensoriale
- λ Ipercheratosi -palmoplantare - bassa statura - facies atipica - ipodontia - sordità neurosensoriale
- λ Olmstead syndrome
- λ Schwann s./Burt-Pumphrey syndrome
- λ Ipercheratosi palmoplantare striata - *pili torti* - ipoidrosi - oligodontia - sordità neurosensoriale
- λ Ruzicke syndrome
- **G. ALTRE PATOLOGIE CUTANEE CON IPOACUSIA**
- λ Dermatite atopica e sordità neurosensoriale
- λ Xeroderma pigmentoso
- λ Shepard-Elliot-Mullvihill syndrome
- λ Helweg-Larsen/Ludvigsen syndrome
- λ Cilindromatosi
- λ Lipomatosi simmetrica - sordità neurosensoriale
- λ Aplasia cutis - malformazioni auricolari

- λ Goltz-Gorlin syndrome
- λ Epidermolisi bollosa (Nilsen-Sjolund)
- λ Ipertricosi auricolare - sordità (Y-linked)
- λ Dermatoartrite istiocitica
- λ Burscke-Ollendorff syndrome

Nella tabella I viene evidenziata la classificazione delle Sordità genetiche associate a Patologie cutanee. La classificazione è pressoché completa, ma così come le principali rassegne sull'argomento in Letteratura (1-12) in realtà non tiene conto di altre sindromi in cui prevalgono, oltre al coinvolgimento oto-cutaneo, anche sintomi a carico di altri organi (es. Sindrome di Ehlers-Danlos) e che pertanto saranno trattate in altre relazioni. Analizzando ulteriormente la letteratura dermatologica, per non omettere alcune malattie vorremmo citare anche altre patologie su cui non ci soffermeremo in quanto trattate in altre relazioni:

- **Sindrome Oculo-Dento-Cutanea:** taurodontia, radici dei molari piramidali o fusati; unghie delle mani dismorfiche con striature longitudinali e fissurazione distale. Articolazioni interfalangee pigmentate o ispessite. Filtro sottile e largo; ectropion del labbro inferiore.

- **Displasia Ectodermica con cataratta - Difetti uditivi (Sindrome di Marshall):** rara sindrome con difetti dentari e della sudorazione, cataratta e sordità. Alcuni pazienti presentano anche difetti oculari. Facies atipica con naso corto e depresso e mandibola ipoplasica.

Prendiamo ora in esame in dettaglio le varie patologie

A) SINDROME DI WAARDENBURG

La sindrome di Waardenburg è il più tipico esempio di Sindrome "uditiva-pigmentaria" determinata dall'assenza fisica dei melanociti dalla pelle, capelli e occhi o da *stria vascularis* della coclea (1,3,5-12). L'ereditarietà è autosomica dominante a espressività variabile.

La sindrome di Waardenburg tipo I (AD) caratterizzata da *dystopia canthorum* è determinata da mutazioni nel gene PAX3 (2q35-2q37). L'ipoacusia è presente nel 20% dei casi.

La sindrome di Waardenburg tipo II (AD), senza *dystopia canthorum*, è un gruppo eterogeneo, infatti il 15% dei pazienti sono eterozigoti per mutazioni nel gene MITF (*microftalmia associata a fattore di trascrizione- 3p12-p14*): si tratta della forma con maggiore incidenza di

ipoacusia (50% dei casi).

La sindrome di Waardenburg tipo III o sindrome di Waardenburg-Klein (AD) è una estrema presentazione del tipo I con anomalie degli arti; alcuni pazienti sono omozigoti.

La sindrome di Waardenburg tipo IV (o sindrome di Shah-Waardenburg) (AR) è associata a malattia di Hirschsprung; essa può essere causata da mutazioni nei geni per l'endotelina-3 (EDN3) o di uno dei suoi recettori (EDNRB).

La sindrome di Waardenburg, descritta per la prima volta nel 1951, presenta un'incidenza di 1:42.000 e si riscontra nel 2-5% dei casi di sordità congenita. Non mostra un'incidenza differente nei due sessi ed è descritta in tutte le razze.

Nel 1992 il Waardenburg Consortium ha stilato i criteri diagnostici per la sindrome di Waardenburg tipo I (tabella II). Sono necessari, per porre diagnosi, almeno due criteri maggiori, oppure un criterio maggiore e due minori.

Tabella II - CRITERI DEL WAARDENBURG CONSORTIUM (13)

Criteri maggiori:

- ipoacusia neurosensoriale (>25 dB), senza altre evidenti cause
- anomalia pigmentaria dell'iride (eterocromia, iride bicolore o caratteristici occhi blu brillanti con stroma ipoplasico)
- ipopigmentazione dei capelli (poliosi o white forelock)
- dystopia cantorum (solo per il I tipo)
- parente di I grado affetto

Criteri minori:

- chiazze cutanee ipopigmentate
- sinofria o appiattimento mediale delle sopracciglia
- radice nasale larga e alta
- ali nasali ipoplasiche
- incanutimento precoce

Liu nel 1995 (14) ha ripreso i criteri diagnostici, riproponendo quelli necessari per la diagnosi di sindrome di Waardenburg tipo II (Tab III)

Tabella III - SINDROME di WAARDENBURG tipo II (14)

Criteri maggiori:

- ipoacusia neurosensoriale (>25 dB), senza altre evidenti cause
- anomalia pigmentaria dell'iride (eterocromia, iride

bicolore o caratteristici occhi blu brillanti con stroma ipoplasico)

- ipopigmentazione dei capelli (poliosi o white forelock)
- parente di I grado affetto

Criteri minori:

- chiazze cutanee ipopigmentate
- incanutimento precoce

Come detto la *Dysthopia canthorum* è il carattere che consente di far diagnosi per la forma di tipo I. La *Dysthopia canthorum* si diagnostica attraverso misurazioni che evidenziano che accanto a distanze interpupillari e intercantali esterne nella norma vi è una aumentata distanza intercantale interna. Essa è al massimo di 34 mm nei ragazzi sopra i 16 anni, di 37 mm nelle donne adulte e di 39 mm negli uomini adulti, ma esistono per l'età pediatrica curve con i percentili.

Poniamo la nostra attenzione sull'ipoacusia, che si riscontra nel 20% dei casi nel tipo I e nel 50% dei casi nel tipo II; presenta variabilità, da lieve a severa, unilaterale o più spesso bilaterale. L'audiogramma è molto vario, con funzione residua alle basse frequenze, oppure perdita nelle basse e medie frequenze con qualche miglioramento nelle alte frequenze, oppure audiogramma a forma di U con perdita prevalentemente tra 1000 e 4000 Hz. Nel tipo II è progressiva nel 70% dei casi. In alcuni casi si riscontrano anche anomalie della funzione vestibolare.

B) SINDROMI CON IPOACUSIA E DISCROMIE

Poliosi (bianca o nera) - Sordità

(AR): alcuni casi con ciocche bianche, nere o bionde talora associati a labioschisi o megacolon.

Ziprkowski-Mangolis syndrome (anomalie pigmentarie X-linked e sordità neurosensoriale Xq26.3-q27): larghi spot irregolari di ipopigmentazione e iperpigmentazione, con esordio nell'infanzia, risposte vestibolari diminuite, ipoacusia congenita profonda.

Davenport syndrome (canizie, contratture articolari, deficit di chemiotassi, sordità neurosensoriale): (AD), è caratterizzata da un'ipopigmentazione di cute, capelli e occhi, associata a contratture articolari, lesioni psoriasiformi a carico della cute, alterazioni della chemiotassi, ipoacusia neurosensoriale con esordio fin

dalla prima infanzia.

Telfer syndrome (Piebaldismo autosomico dominante e sordità): si tratta di un piebaldismo congenito con atassia e difficoltà della coordinazione nell'80% dei casi, ritardo mentale nell'80% dei pazienti e ipoacusia variabile e talvolta asimmetrica neurosensoriale circa nel 60% dei pazienti.

Woolf syndrome (Piebaldismo autosomico recessivo e sordità neurosensoriale congenita):(*autosomica recessiva o X-linked recessiva*), si manifesta con una depigmentazione al capo e arti associati a spot iperpigmentati nelle aree acromiche, risposta vestibolare normale e ipoacusia neurosensoriale congenita.

Iperpigmentazione in bande lineari, cardiopatia congenita, ipoacusia trasmissiva moderata (mosaicismo?): 1 caso in Letteratura

Tietz-Smith syndrome (Albinismo oculocutaneo, ipoacusia neurosensoriale congenita, autosomica dominante): si tratta di un albinismo di cute e dei capelli con iridi normali ma lievi segni di albinismo nel *fundus oculi*; ipoacusia neurosensoriale congenita profonda, mentre la funzione vestibolare è normale.

Albinismo oculocutaneo, ipoacusia neurosensoriale congenita, autosomica recessiva: l'albinismo è a carico di tutto il corpo (anche *fundus oculi* e iridi); vi è la mancanza mediale delle sopracciglia; ipoacusia neurosensoriale congenita severa.

BADS e fenotipo "ermellino" (black locks, oculocutaneous albinism, deafness sensorineural)(AR): è caratterizzata da cute bianca con macchie congenite brune; i capelli sono bianchi con ciocche congenite nere; ipoacusia neurosensoriale. Un eterozigote obbligato aveva una ciocca bianca di capelli e una lesione al fundus oculi.

Ipopigmentazione (tipo-Yemenita) - cecità - ipoacusia neurosensoriale (AR): è caratterizzata da ipopigmentazione con aree di iperpigmentazione, microcornea e coloboma; ipoacusia congenita o precoce bilaterale, neurosensoriale.

Discromatosi universale - bassa statura - ipoacusia neurosensoriale (AR): si manifesta con

ipopigmentazione associata ad aree di iperpigmentazione e ipoacusia neurosensoriale.

Vitiligine recessiva e ipoacusia neurosensoriale:

2 segnalazioni in Letteratura

Ipopigmentazione - debolezza muscolare - acalasia - ipoacusia neurosensoriale congenita (AR): una lieve ipopigmentazione in soggetti di bassa statura si associa a deficit muscolare neuropatico distale più marcato alle gambe e ad anomala motilità esofagea; severa ipoacusia neurosensoriale congenita.

Nevi pigmentati multipli - ipoacusia neurosensoriale: segnalazione di 1 famiglia

C) SINDROME LEOPARD (AD)

(*acronimo*)

- multiple Lentigines
- Electrocardiographic conduction abnormalities
- Ocular hypertelorism
- Pulmonic stenosis
- Abnormal genitalia
- Retardation of growth
- sensorineural Deafness

L'acronimo LEOPARD fu coniato da Gorlin nel 1969 (15) e serve a memorizzare gli aspetti principali della sindrome, così come originariamente è stata descritta (2,4,10,15).

ASPETTO CLINICO CUTANEO TIPICO

- Numerose lentiggini marrone scuro
- Diametro di 2-5 mm
- Su tutta la superficie cutanea (ascelle, regioni palmo-plantari, genitali); in particolare collo e parte alta del tronco; mucose indenni.
- Congenite ovvero nei primi mesi, raramente più tardi, ma entro i 5 anni
- Maggiori in numero; più scure, fino alla pubertà
- Non variazioni col sole
- Spesso presenti alcuni spots caffè nero sul tronco.

Le caratteristiche di questa patologia comprendono quindi le lentiggini che si manifestano in genere dopo la nascita, anomalie di conduzione cardiaca e pattern ECG caratteristico con asse medio del QRS superiormente

orientato sul piano frontale, generalmente tra -60 e -120 (S1,S2,S3), stenosi polmonare e/o cardiomiopatia ipertrofica, ipertelorismo, anomalie dei genitali con criptorchidismo e ipospadia, deficit accrescitivo e occasionalmente lieve ritardo mentale, scapole alate, ipoacusia neurosensoriale, variabile in severità, nel 25% dei pazienti e normale funzione vestibolare.

D) IPOACUSIA – SINDROMI CON ONICODISTROFIA

DOOR (Deafness, Onycho-Osteodystrophy, Retardation) syndrome (AR) unghie di mani/piedi rudimentali, pollici/alluci trifalangei/ipoplasia falangi distali delle altre dita, ritardo mentale, epilessia grande male, ipoacusia neurosensoriale congenita profonda.

Goodman-Moghadam syndrome (Onicodistrofia dominante, pollici trifalangei, ipoacusia neurosensoriale congenita severa)(probabilmente AD).

Onicodistrofia dominante-brachidattilia tipo B-ectrodattilia (probabilmente AD): ipoacusia neurosensoriale bilaterale.

Robinson syndrome (Onicodistrofia dominante, denti coniformi, ipoacusia neurosensoriale) (probabilmente AD; esiste una forma AR senza anomalie dentarie e senza fissurazioni ungueali): caratterizzata da denti coniformi, oligodontia, piccole unghie dismorfiche e fissurate, talora polidattilia, capelli normali; talora aumento della concentrazione degli elettroliti nel sudore e ipoacusia neurosensoriale bilaterale e simmetrica soprattutto per le alte frequenze.

E) IPOACUSIA E ANOMALIE DEI CAPELLI

Capelli radi - camptodattilia - ipoacusia neurosensoriale (AR): si tratta di soggetti di bassa statura con capelli radi, camptodattilia e ipoacusia neurosensoriale.

Rapp-Hodgkin syndrome (AD): la sindrome si caratterizza per i *pili torti*, la fronte alta, il naso stretto, l'ipoplasia mascellare, l'ipodontia con denti conici, la

labiopalatoschisi, le unghie displasiche, l'ipoidrosi, mentre lo sviluppo corporeo è normale; l'ipoacusia è probabilmente determinata da un'otite media cronica secondaria alla palatoschisi. Tuttavia sono stati descritti condotti uditivi esterni molto stretti.

Hay-Wells syndrome (AEC syndrome) (AD) Anchyloblepharon, *Ectodermal defects Cleft lip and/or palate*: si apprezzano *pili torti*, una lieve ipoidrosi, ipodattilia con distrofia ungueale, ipercheratosi palmoplantare ad esordio dopo i 10 anni, ipoplasia, malare, ipoacusia trasmissiva.

Displasia ectodermica di Tsakalakos e ipoacusia neurosensoriale (AD): questi pazienti presentano amastia con o senza atelia, capelli radi, lesioni cutanee multiple, piccole appendici cutanee, alterazioni dentarie e dei peli, ipoacusia neurosensoriale bilaterale.

Trico-odonto-onicodistorfia (AR.): si osserva alopecia, ipoplasia dello smalto con perdita di denti, nevi pigmentari multipli, unghie displasiche, deficit osseo della regione fronto-parietale e capezzoli sovranumerari, ipoacusia mista associata ad atresia del meato (*in 1 dei 4 casi*).

Bjornstad syndrome (pili torti - ipoacusia neurosensoriale) (probabilmente AR): *Pili torti*, ipoacusia neurosensoriale moderata o severa per le alte frequenze nel 50% dei pazienti.

Johnson-McMillin syndrome (Alopecia, ipogonadismo, anosmia, padiglioni auricolari malformati, ipoacusia trasmissiva) (AD): varie malformazioni dell'orecchio esterno, alopecia, ipogonadismo ipogonadotropo, carie dentali eccessive, occasionalmente asimmetria facciale, ritardo mentale, cardiopatia congenita, ipoacusia trasmissiva spesso unilaterale da moderata a severa, talvolta con sclerosi della membrana timpanica e riduzione di diametro dell'orecchio medio.

Woodhouse-Sakati syndrome (Alopecia, ipogonadismo, diabete mellito, ritardo mentale, alterazioni ECG, ipoacusia neurosensoriale da lieve a severa) (AR).

Crandall syndrome (Alopecia generalizzata, ipogonadismo, ipoacusia neurosensoriale)

(*probabilmente AR*): alopecia generalizzata con *pili torti*, deficit accrescitivo, ipogonadismo, ipoacusia neurosensoriale lentamente progressiva e severa a 18-20 anni.

Alopecia congenita - ritardo mentale – ipoacusia neurosensoriale (*probabilmente AR*).

IBIDS syndrome (*Ichthyosis - Brittle hair - Impaired intelligence - Decreased fertility - Short stature*) **tricotiodistrofia, osteosclerosi assiale, ipoacusia mista**

F) SINDROMI CON ITTIOSI O CON IPERCHERATOSI

KID syndrome (*sindrome Keratitis - Ichthyosis - Deafness*): si manifesta come un'eritrocheratodermia atipica, associata a neuropatia periferica, epitelomi spinocellulari frequenti e ipoacusia neurosensoriale congenita severa unilaterale o bilaterale.

CHIME syndrome (**Dermatosi ittiosiforme congenita, ritardo mentale, aspetto dismorfico, colobomi retinici, ipoacusia trasmissiva**) (*probabilmente AR*): *Coloboma, Heart defect, Ichthyosis, Mental Retardation, Ear*: dermatosi ittiosiforme migrante congenita, ritardo mentale, convulsioni, dismorfismi facciali con ipertelorismo, colobomi retinici, brachidattilia e ipoacusia trasmissiva correlata alla patologia cutanea (da esfoliazione del condotto uditivo esterno e della membrana timpanica).

Desmons syndrome (**Eritrodermia ittiosiforme congenita, epatomegalia, ipoacusia neurosensoriale congenita**)(*AR*): si tratta di un'eritrodermia ittiosiforme a partenza palmo-plantare associata a bassa statura, epatomegalia e ipoacusia neurosensoriale congenita.

Ipercheratosi spinosa generalizzata, alopecia universale, ipoacusia neurosensoriale: l'ipercheratosi generalizzata è determinata da cheratina dura a forma di spine, diffusa anche al volto, con alopecia universale, ipoidrosi, si ha l'ostruzione degli sbocchi lacrimali, ipoacusia neurosensoriale congenita bilaterale per le alte frequenze, moderatamente severa.

Ittiosi - ipoacusia: viene segnalato un caso con dermatosi ittiosiforme di notevole estensione, assenza di ciglia, associato a piede cavo con iporefflessia e ipoacusia neurosensoriale bilaterale.

Vohwinkel-Nockemann syndrome (**Cheratopachidermia, costrizione delle dita, ipoacusia neurosensoriale**) (*probabilmente AD*): ipercheratosi palmoplantare, ai gomiti, alle ginocchia, costrizione ad anello delle falangi medie delle dita delle mani e dei piedi, ipoacusia neurosensoriale congenita da lieve a severa.

Ipercheratosi palmoplantare - ipoacusia neurosensoriale.

Ipercheratosi palmoplantare - leuconichia- ipoacusia neurosensoriale congenita.

Ipercheratosi palmoplantare - bassa statura - facies inusuale - ipodontia - ipoacusia neurosensoriale (*AD*): bozze frontali prominenti, ipertelorismo, anomalie ungueali, clinodattilia del V dito, epilessia, ipoacusia neurosensoriale.

Olmstead syndrome (**Cheratopachidermia mutilante- ipotricosi- lesioni acrodermatite enteropatica-like- ipoacusia neurosensoriale**) (*AD*): esordio infantile in sede palmoplantare e nelle zone flessorie delle estremità, ipercheratosi periorale e/o orale, papule lineari nelle sedi di sfregamento, distrofia ungueale, distruzione delle falangi distali, ipotricosi e/o alopecia generalizzata, lassità articolare, ipoacusia neurosensoriale per le alte frequenze.

Schwann syndrome/Burt-Pumphrey syndrome (**Cuscinetti delle falangi - leuconichia – ipoacusia mista**) (*AD*): cuscinetti delle falangi alle mani e ai piedi, leuconichia, ipercheratosi palmoplantare, ipoacusia mista da lieve a severa.

Ipercheratosi palmoplantare striata -pili torti - ipoidrosi-oligodontia - ipoacusia neurosensoriale: 2 casi in Letteratura

Ruzicke syndrome:

ittiosi, brachidattilia, clinodattilia, coste cervicali accessorie, Ca della tiroide, ipoacusia neurosensoriale bilaterale per le alte frequenze ad esordio precoce.

G) ALTRE PATOLOGIE CUTANEE CON IPOACUSIA

Dermatite atopica e ipoacusia neurosensoriale

dermatite atopica e ipoacusia neurosensoriale non progressiva

Xeroderma pigmentoso (AR - un gene mappato in 9q34.1): ipoacusia neurosensoriale per i toni alti progressiva più frequente nel gruppo A.

Shepard-Elliot-Mullvihill syndrome (Invecchiamento precoce, microcefalia, facies inusuale, nevi multipli, ipoacusia neurosensoriale): aspetto senile, deficit accrescitivo ad esordio prenatale, nevi e/o lentiggini che si manifestano nella tarda infanzia, micropene e/o ipospadia, ritardo mentale da lieve a moderato e ipoacusia neurosensoriale moderata progressiva.

Helweg-Larsen/Ludvigsen syndrome (Anidrosi - ipoacusia neurosensoriale progressiva) (AD): anidrosi congenita con ghiandole sudoripare assenti o ridotte. Non vi sono anomalie dei capelli o dei denti. Neurolabirintite e ipoacusia neurosensoriale progressiva che si sviluppa tra i 35 e i 45 anni.

Cilindromatosi (AD): ostruzione del condotto uditivo esterno per la presenza di un cilindroma.

Lipomatosi simmetrica - ipoacusia neurosensoriale (AD): cute rigida, lipomatosi del torace/alto addome, rigidità articolare, ulcera peptica, arteriosclerosi, calcolosi renale, ipoacusia neurosensoriale, di solito bilaterale, che precede talvolta l'esordio degli altri sintomi.

Aplasia cutis - malformazioni auricolari (AD.): aplasia cutis, lop ears, paresi del faciale, fossette preauricolari e/o sternali. Ipoacusia trasmissiva unilaterale associata ad atresia del meato unilaterale.

Goltz-Gorlin syndrome (Ipoplasi dermica focale) (X-linked dominante letale nel maschio; 95% dei casi sporadici; Xp22.3) atrofia, iper-/ipo-pigmentazione lineare cutanea, depositi localizzati superficiali di grasso, papillomi multipli delle mucose e/o periorifizi, onicoatrofia, anomalie oculari e scheletriche.; ipoacusia

neurosensoriale o mista nel 5-10% dei pazienti.

Epidermolisi bollosa (Nilsen-Sjolund) (AR.): Epidermolisi bollosa simplex, anodontia parziale, alterazione dei capelli e delle unghie. Ipoacusia profonda.

Ipertricosi auricolare - sordità neurosensoriale (Y-linked)

Dermatoartrite istiocitica (AD): noduli cutanei, artrite siero-negativa a precoce insorgenza (mani-piedi), glaucoma/ uveite/cataratta, ipoacusia neurosensoriale moderata.

Burschke-Ollendorff syndrome (Nevi del tessuto connettivo elastico, osteopoichilosi, ipoacusia trasmissiva): noduli giallastri multipli non dolenti (tronco), stenosi spinale, osteosclerosi delle rocche petrose con ipoacusia trasmissiva.

Poniamo infine l'attenzione su quadri clinici di frequentissimo riscontro in dermatologia pediatrica, quali la dermatite atopica o l'ittiosi. Come abbiamo visto si tratta di condizioni che talora possono far parte di patologie genetiche, che devono pertanto essere tenute in considerazione, ma in cui l'ipoacusia può rappresentare un evento indipendente; la diagnosi differenziale frequentemente non è agevole e dovrebbe basarsi sull'approccio multidisciplinare (dermatologo, pediatra, genetista).

BIBLIOGRAFIA

1. Baldwin CT, Hoth CF, Amos JA, da-Silva EO, Milunsky A. *An exonic mutation in the HuP2 paired domain gene causes Waardenburg's syndrome.* Nature 1992;335:637-8.
2. Coppin BD, Temple IK. *Multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis).* J Med Genet. 1997;34:582-6.
3. Da Silva EO. *Waardenburg syndrome: a clinical and genetic study of two large Brazilian kindreds, and literature.* Am J Hum Genet. 1991; 40:65-74.
4. Garavelli L, Donadio A, Banchini G. *LEOPARD.* Ed. P. Balestrazzi "Linee guida assistenziali nel bambino con patologia malformativa" Parma 1994: 113-23.
5. Hagemann MJ, Delleman JW. *Heterogeneity in*

- Waardenburg syndrome Am J Hum Genet. 1977; 29:468-85.
6. Lo Scocco G, Garavelli L, Albertini G, Mariani M. *Un caso di Sindrome di Waardenburg tipo I*. Dermatologia Oggi 1988;3:46-9.
 7. Price ER, Hortsman MA, Wells AG, Weilbaecher KN, Takemoto CM, Landis MW, Fisher DE. *Alpha-Melanocyte-stimulating hormone signaling regulates expression of microphthalmia, a gene deficient in Waardenburg syndrome*. J Biol Chem 1998; 273:33042-7.
 8. Read AP, Newton VE. *Waardenburg syndrome*. J Med Genet. 1997; 34:656-65.
 9. Spritz RA, Beighton P. *Piebaldism with deafness: molecular evidence for an expanded syndrome*. Am J Med Genet 1998; 75:101-3.
 10. Toriello HV. *Genetic Hearing Loss Associated with Integumentary Disorders*. In Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM Jr (Eds.): Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes. Oxford, Oxford University Press 1995: 368-412.
 11. Verbov JC. *Palmoplantar keratoderma, deafness and atopy*. Br J Dermatol. 1987; 106:881-2.
 12. Waardenburg PG. *A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital defects*. Am J Hum Genet. 1951; 3:195.
 13. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH Jr, Beighton P et al. *Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium*. Am J Hum Genet. 1992;50:902-13.
 14. Liu XZ, Newton VE, Read AP. *Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria*. Am J Med Genet. 1995;55:95-100.
 15. Gorlin RJ, Anderson R, Blaw M. *Multiple lentiginos syndrome. Complex comprising multiple lentiginos, electrocardiographic conduction abnormalities, ocular hypotelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, sensorineural deafness, and autosomal dominant hereditary pattern*. Am J Dis Children 1969; 117: 652-62.

Corrispondenza a:

Dr. Giuseppe Albertini

UO di Dermatologia

Arcispedale S. Maria Nuova - Azienda Ospedaliera

Viale Umberto I, 50 42100 Reggio Emilia ITALY

Phone: 0039-0522-296654

FAX: 0039-0522-296266

E mail: albertini.giuseppe@asmn.re.it