

Davide Viola


ANOMALIE CROMOSOMICHE  
E RITARDO MENTALE

*Dal genotipo al fenotipo neuropsicologico  
delle sindromi genetiche ad alta incidenza*

Editrice | UNI Service

Davide Viola, *Anomalie cromosomiche e ritardo mentale*  
Copyright © 2010 Editrice UNI Service, Trento  
Prima edizione: febbraio 2010, *Printed in Italy*  
ISBN 978-88-6178-498-7

In copertina: *Emily*, Javier Delgado Esteban

Progetto grafico di copertina: 



[www.uni-service.it](http://www.uni-service.it)

Novità - Catalogo - Acquisti on-line

*A Raffaele Karol, a Camilla Flavia,  
perchè viviate sempre liberi da pregiudizi.*

*Agli invidiosi, ai denigratori, agli arroganti, agli opportunisti,  
perchè voi siete il fertilizzante di ogni terreno fecondo.*

*A te, perchè semplicemente ci sei.*



# SOMMARIO

Ringraziamenti	11
Introduzione	13

## PARTE PRIMA

### Capitolo I

Le anomalie cromosomiche: una panoramica sulle malattie umane su base genetica	17
1.1 <i>Le malattie cromosomiche</i>	18
1.2 <i>Le malattie monogenetiche</i>	23
1.3 <i>Le malattie genetiche multifattoriali</i>	27
1.4 <i>La patologia mitocondriale</i>	27
1.5 <i>Le patologie da amplificazione di triplette nucleotidiche</i>	28

## PARTE SECONDA

### Capitolo II

Il ritardo mentale	33
2.1 <i>Definizioni</i>	33
2.2 <i>Classificazione</i>	34
2.3 <i>Il quoziente intellettivo</i>	34
2.4 <i>Epidemiologia</i>	35

2.5	<i>Eziologia</i>	35
2.6	<i>Caratteristiche cliniche</i>	36
2.7	<i>Profilo neuropsicologico</i>	37
2.8	<i>La valutazione neuropsicologica del ritardo mentale</i>	38
2.9	<i>Obiettivi della terapia neuropsicologica</i>	39
2.10	<i>Decorso e prognosi</i>	40
	<i>Per approfondire: Le scale Wechsler</i>	41

### Capitolo III

	La Sindrome di Down	43
3.1	<i>La storia</i>	43
3.2	<i>Eziologia</i>	44
3.3	<i>Epidemiologia</i>	45
3.4	<i>Segni e sintomi: la diagnosi prenatale</i>	45
3.5	<i>Aspetti neuroanatomici e neurobiologici</i>	47
3.6	<i>Profilo neuropsicologico</i>	47
3.7	<i>Ipotesi di intervento riabilitativo</i>	50
	<i>Conclusioni. Una speranza per la Sindrome di Down: un farmaco potrebbe alleviare alcuni sintomi</i>	51
	<i>Per approfondire: L'inserimento lavorativo delle persone con Sindrome di Down</i>	53

### Capitolo IV

	La Sindrome dell'X fragile	56
4.1	<i>La storia</i>	56
4.2	<i>Descrizione</i>	56
4.3	<i>Caratteristiche: FMR1, mutazione completa e premutazione</i>	57
4.4	<i>La Sindrome dell'X fragile associata a tremore/atassia (FXTAS)</i>	58
4.5	<i>FMRP</i>	60
4.6	<i>Aspetti neuroanatomici e neuroendocrinologici</i>	61

4.7	<i>Le anomalie dendritiche</i>	63
4.8	<i>La modalità di trasmissione della Sindrome</i>	64
4.9	<i>Caratteristiche fenotipiche: profilo neuropsicologico</i>	65
4.10	<i>Il ritardo mentale nella Sindrome dell'X fragile</i>	69
4.11	<i>La riabilitazione neuropsicologica</i>	71
4.12	<i>L'importanza di una diagnosi precoce</i>	71
	<i>Conclusioni. Una prospettiva psicofarmacologica nella Sindrome dell'X fragile: presente e futuro</i>	74
	<i>Per approfondire: La Sindrome dell'X fragile: i bisogni specifici per l'apprendimento scolastico</i>	76
	Capitolo V	
	La Sindrome di Rett	78
5.1	<i>La storia</i>	78
5.2	<i>Descrizione</i>	79
5.3	<i>Caratteristiche genetiche: MeCP2</i>	80
5.4	<i>L'instabilità neuronale: il ruolo delle neurotrofine nella patogenesi della Sindrome di Rett</i>	83
5.5	<i>Aspetti neurofisiologici, neurobiologici e neuroanatomici.</i>	84
5.6	<i>La trasmissione della Sindrome</i>	87
5.7	<i>Caratteristiche fenotipiche</i>	88
5.8	<i>Profilo neuropsicologico</i>	90
5.9	<i>La riabilitazione neuropsicologica</i>	91
5.10	<i>Decorso e prognosi</i>	92
	<i>Conclusioni. Screening neonatale e diagnosi prenatale per la Sindrome di Rett: nuove possibilità di diagnosi.</i>	92
	<i>Per approfondire: Le Neurotrofine</i>	94
	Bibliografia	99



# ANOMALIE CROMOSOMICHE E RITARDO MENTALE

*Dal genotipo al fenotipo neuropsicologico  
delle sindromi genetiche ad alta incidenza*



## RINGRAZIAMENTI

Parte del presente lavoro è il risultato di due tesi di laurea alle quali la Professoressa Maria Teresa Fiorenza ha dedicato tempo e sapere. A lei va la mia stima e gratitudine.

Un ringraziamento speciale alla Dottoressa Maria Stallone Alborghetti per i preziosi insegnamenti.



## INTRODUZIONE

**N**egli anni '20 hanno inizio le prime ricerche sui cromosomi umani. Il numero esatto dei cromosomi è stato identificato per la prima volta nel 1956 in America da Tijo e Levan, che utilizzarono colture di polmone fetale come materiale di studio. Nello stesso anno, Ford e Hamerton, due ricercatori inglesi, confermarono i dati di Tijo e Levan, contando 46 cromosomi di cui 2 cromosomi sessuali, il cromosoma X e il cromosoma Y, e 44 cromosomi non sessuali (autosomi) uguali 2 a 2. Ha inizio così un susseguirsi di importanti studi sulla citogenetica umana che, nell'arco di pochissimi anni, portarono alla scoperta di numerose malattie cromosomiche.

Le malattie cromosomiche sono rappresentate da anomalie dei cromosomi tali da poter essere visualizzate e identificate con adeguate metodologie di citogenetica.

Un feto o un bambino colpiti da un'anomalia cromosomica hanno quasi sempre genitori perfettamente normali. La causa delle anomalie è in genere da ricercarsi in un errore accidentale durante la formazione delle cellule-uovo o degli spermatozoi dei genitori.

Le sindromi genetiche sono malattie che possono essere causate da un'alterazione del numero o della struttura di uno o più cromosomi.

Per affrontare lo studio delle sindromi genetiche bisogna far riferimento a quei comportamenti che sono parte integrante dei disturbi organici: il danno genetico produce una sequela di comportamenti attraverso meccanismi neurobiologici e neuropsicologici. I comportamenti più frequentemente riscontrati sono anomalie motorie, intellettive, linguistiche e relazionali. Ogni sindrome ge-

netica presenta delle anomalie più incisive rispetto ad altre e non tutti gli individui colpiti da una determinata malattia presentano tutta la serie di caratteristiche. Le sindromi genetiche, infatti, si differenziano fra loro per i seguenti aspetti: possono essere più o meno gravi; diversa può essere la stabilità del Quoziente Intellettivo con il passare del tempo; diversi sono i profili cognitivi; diversi possono essere i condizionamenti genetici sullo sviluppo emotivo, sociale e comportamentale (Vianello, 2003).

La Prima Parte del presente lavoro sarà orientata ad approfondire le tematiche inerenti le malattie umane su base genetica.

Nella Seconda Parte verranno affrontati gli argomenti riguardanti il ritardo mentale, le caratteristiche cliniche, la valutazione neuropsicologica, gli obiettivi della riabilitazione e la prognosi. Verranno inoltre descritte le caratteristiche genetiche, fenotipiche e neuropsicologiche della Sindrome di Down, della Sindrome dell'X fragile e della Sindrome di Rett, rispettivamente prima, seconda e terza causa di ritardo mentale, per la loro considerevole incidenza.

La Seconda Parte verrà correlata dalle ipotesi di intervento riabilitativo-neuropsicologico e da specifici approfondimenti.

## PARTE PRIMA



## CAPITOLO I

### LE ANOMALIE CROMOSOMICHE: UNA PANORAMICA SULLE MALATTIE UMANE SU BASE GENETICA

Il patrimonio genetico della specie umana va incontro a continue modificazioni; questo salvaguarda la capacità di adattamento all'ambiente. Tuttavia alcune di queste modificazioni, o *mutazioni*, comportano la comparsa di malattie genetiche.

Le malattie genetiche sono una delle maggiori cause di mortalità infantile nelle società industrializzate ed almeno 1/5 della popolazione adulta è colpita da patologie croniche su base genetica.

La prevalenza alla nascita è così suddivisa:

1. malattie cromosomiche: 0,6-0,9%
2. malattie monogenetiche: 0,5-1,25%
3. difetti congeniti: 2-5%

Le malattie genetiche si dividono in:

- *Cromosomiche*: causate da alterazioni nel numero della struttura dei cromosomi.
- *Monogenetiche*: causate da alterazioni di un singolo gene.
- *Multifattoriali*: dovuti al concorrere di più geni insieme a fattori ambientali (McKusick, 2004).

Un posto a parte occupano:

- *la patologia mitocondriale* che si determina per mutazione del DNA contenuto dentro il mitocondrio; tale patologia è caratterizzata solitamente da miopatie;
- *le patologie genetiche da amplificazione di triplette nucleotidiche*.

## 1.1 *Le malattie cromosomiche*

Le malattie cromosomiche sono rappresentate da anomalie dei cromosomi tali da poter essere visualizzate e identificate con adeguate metodologie di citogenetica.

Un feto o un bambino colpiti da un'anomalia cromosomica hanno quasi sempre genitori perfettamente normali. La causa delle anomalie cromosomiche è in genere da ricercarsi in un errore accidentale durante la formazione delle cellule-uovo o degli spermatozoi dei genitori. Durante la formazione delle cellule riproduttive i cromosomi subiscono un complesso processo di divisione e di "rimiscelamento" dei loro alleli ed è possibile, anche se relativamente raro, che insorgano alterazioni cromosomiche.

Un discorso a parte riguarda le alterazioni cromosomiche che insorgono durante la vita adulta e che sono alla base di numerose forme di tumore. In genere, questo tipo di alterazione avviene in una singola cellula di un individuo adulto che diventa cancerogena ed origina una popolazione (clone) di cellule tumorali.

Un'anomalia cromosomica si evidenzia attraverso l'analisi del cariotipo. Il cariotipo è il corredo cromosomico caratteristico di ciascuna specie. Per esaminare il cariotipo di un individuo adulto si utilizzano generalmente i globuli bianchi ottenuti da un semplice prelievo di sangue. In seguito ad opportune procedure e colorazioni, è possibile rendere visibili al microscopio i cromosomi presenti nel nucleo di queste cellule. Si possono studiare i cromosomi anche da cellule del midollo osseo, della placenta, del liquido amniotico e da alcuni tessuti in cui sono presenti cellule in divisione.

Qual è il cariotipo normale di un individuo? Ognuno di noi possiede 46 cromosomi, di cui:

- cromosomi sessuali: il cromosoma X e il cromosoma Y. Le femmine possiedono 2 copie del cromosoma X (XX), i maschi possiedono 1 cromosoma X e un cromosoma Y (XY).

## CAPITOLO II

### IL RITARDO MENTALE

#### *2.1 Definizioni*

Il ritardo mentale è una condizione clinica eterogenea caratterizzata da un deficit dello sviluppo intellettivo, da una ridotta capacità a far fronte alle richieste adattive del contesto ambientale e sociale, da un esordio prima dei diciotto mesi (AA.VV., 1996). Il ritardo mentale ha avuto, nel corso della storia, diverse definizioni che rispecchiano i cambi di prospettiva che si sono avuti nel dibattito scientifico e sociale sull'argomento. Il termine *oligofrenia* (dal greco *oligophrenia* "scarsa intelligenza"), ormai in completo disuso, metteva l'accento sulle cause organiche di una patologia considerata quasi esclusivamente una malattia dell'intelligenza. Il termine *insufficienza mentale*, mette l'accento sulla natura cognitiva del deficit di intelligenza e parte da una teoria olistica e interattiva dell'intelletto. Negli ultimi anni va prendendo nettamente la tendenza ad utilizzare il termine *ritardo mentale*, che indica come la difficoltà non sia soltanto intellettiva, ma di integrazione della personalità

## 2.2 Classificazione

Il DSM-IV classifica il ritardo mentale in quattro tipi che rispecchiano il grado di compromissione intellettiva:

- *Ritardo mentale lieve*: livello di quoziente intellettivo (QI) da 50-55 a circa 70;
- *Ritardo mentale moderato*: livello di QI da 35-40 a 50-55;
- *Ritardo mentale grave*: livello di QI da 20-25 a 35-40;
- *Ritardo mentale molto grave*: livello di QI al di sotto di 20 o 25.

## 2.3 Il quoziente intellettivo

Per discutere sul quoziente intellettivo (QI), bisogna definire il concetto di età mentale, proposto da Binet nel 1904. L'età mentale (EM) è stata introdotta come termine per descrivere le capacità intellettive relativamente a quanto ci si può aspettare dal bambino medio di una determinata età. Oggigiorno disponiamo anche di "età di sviluppo" (ES), per le funzioni fisiologiche e l'accrescimento somatico, di "età scolastiche" per le varie materie di insegnamento scolastico e di altre definizioni di livello abbreviate in modo meno semplice (Wechsler, 1998).

Il concetto di QI, proposto da Stern nel 1937, esprime in forma matematica, più precisamente in percentuale, il rapporto fra EM ed età cronologica. Il QI è costituito dalla EM divisa per l'età cronologica, moltiplicata per cento.

Definendo un'EM, si assume che un certo soggetto, di qualsiasi età, sia simile cognitivamente agli individui tipo di una certa età cronologica, in maniera indipendente dalla differenza che esiste fra le loro età cronologiche.

## CAPITOLO III

### LA SINDROME DI DOWN

#### 3.1 *La storia*

La *Sindrome di Down* è la prima causa di ritardo mentale prodotta da un'anomalia negli autosomi. Il nome deriva da John Langdon Down che ha descritto la patologia nel 1862, usando il termine mongoloidismo a causa dei tratti somatici del viso dei pazienti che richiama quelli dei mongoli, una popolazione asiatica orientale. I suoi risultati si basavano su misurazioni del diametro della testa e del palato dei pazienti nonché con altre osservazioni a volte anche con l'uso delle fotografie. Egli può essere considerato il pioniere delle fotografie cliniche nella storia della medicina.

Il termine "idizia mongoloide" fu usato per un lungo lasso di tempo ma successivamente nel 1961 un gruppo di genetisti scrisse al *Lancet*, una rivista medica specializzata, proponendo quattro termini alternativi per la descrizione della suddetta malattia. L'editore scelse il nome "Sindrome di Down". L'OMS più tardi l'approvò.

Altro termine utilizzato per la denominazione della sindrome è *trisomia 21*.

### 3.2 *Eziologia*

Nonostante una pletera di teorie e ipotesi proposte negli ultimi 100 anni, la causa della Sindrome di Down è ancora ignota ma sono state riconosciute tre tipi di aberrazioni cromosomiche nella trisomia 21. Nel 1959 Jerome Lejeune, pediatra e genetista francese, scoprì che la Sindrome di Down è causata dalla presenza di un cromosoma 21 in più (o parte di esso), da qui la definizione di trisomia 21 come sinonimo della sindrome stessa. La causa di questa anomalia genetica, in circa il 95% dei casi, è la mancata disgiunzione dei cromosomi che si verifica durante una delle divisioni meiotiche, per motivi ignoti, che portano alla formazione dei gameti della madre; ne consegue che lo zigote avrà un assetto di 47 cromosomi, con un cromosoma 21 soprannumerario in tutte le cellule dell'individuo affetto, anziché il normale numero diploide di 46 cromosomi tipici della specie umana.

La sindrome può essere causata anche da un altro tipo di mutazione: la traslocazione robertsoniana, 1-5% dei casi, in uno dei due genitori in cui un braccio del cromosoma 21 si fonde ad un altro cromosoma acrocentrico (di solito il cromosoma 14). Gli individui portatori di tale traslocazione sono fenotipicamente normali, ma presentano un'elevata probabilità di avere figli con Sindrome di Down (forma familiare). Quest'ultima forma è indipendente dall'età della madre. Un'altra forma, diversa dalla prima che è caratterizzata dalla presenza di 47 cromosomi in tutte le cellule dell'individuo, è caratterizzata dalla mancata disgiunzione in una delle mitosi che avvengono dopo la formazione dello zigote. L'individuo è caratterizzato da mosaicismo cioè da due popolazioni cellulari, quella con 47 cromosomi e quella con il normale numero di 46. Questa forma sarà più lieve quanto maggiore sarà il numero delle cellule con un numero normale di cromosomi e riguarda circa il 2% dei casi (Purves et al., 2001).

## CAPITOLO IV

### LA SINDROME DELL'X FRAGILE

#### *4.1 La storia*

All'inizio degli anni '40, furono due studiosi, Martin e Bell, che individuarono l'esistenza di una grave forma familiare di ritardo mentale presente nei maschi. Da allora, fino agli anni '90, tale sindrome, che prese il nome di *Sindrome dell'X fragile*, sembrava confinata ad un numero molto limitato di soggetti. Dal 1991 in poi, la ricerca genetica, grazie alle straordinarie innovazioni della biologia molecolare ha messo sempre più a fuoco gli intimi meccanismi responsabili di tale processo e ci si è accorti che, come vedremo successivamente, a fianco alla classica sindrome descritta dal 1943 dai suddetti studiosi, esiste tutta una serie di altre gradazioni di ritardo mentale di livello variabile a seconda della entità del difetto genetico.

#### *4.2 Descrizione*

La sindrome del cromosoma X fragile (FraX) è la forma più comune di ritardo mentale dopo la sindrome di Down e la più frequente fra quelle ereditarie. È presente con un'incidenza di 1/4000 maschi e 1/6000 femmine. La malattia è causata dall'alterazione di un gene chiamato FMR1 (Fragile Mental Retardation 1), situa-

to sul cromosoma X (O'Donnel e Warren, 2004). Nello stesso cromosoma X esistono più siti fragili, ma gli unici clinicamente rilevanti sono, il FRAXA, responsabile della sindrome dell'X fragile, il FRAXE, presumibilmente legato a forme medie di ritardo mentale (Gecz, 2000) e il FRAXF. L'alterazione nella maggior parte dei casi porta all'assenza o alla carenza della proteina FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) codificata dal gene FMR1 (Poggi P, 2003). Il nome X fragile deriva dal fatto che l'alterazione di questo gene provoca delle modificazioni nella struttura del cromosoma X, che al microscopio presenta una strozzatura nella regione terminale in corrispondenza della regione X q.27.3, dove è situato il gene FMR1.

#### *4.3 Caratteristiche: FMR1, mutazione completa e premutazione*

Nella maggior parte dei casi di FraX, l'alterazione responsabile della sindrome consiste nell'espansione, attraverso le generazioni, di un tratto di DNA del gene FMR1, composto da tre basi nucleotidiche ripetute (CGG). Mentre nelle persone normali queste basi sono ripetute in un numero variabile da 6 a 55 volte, nelle persone malate sono ripetute più di 200 volte. Questa espansione, indicata come "*mutazione completa*", insieme ad altri fenomeni, comporta il mancato funzionamento del gene FMR1 e la conseguente assenza della proteina da essa codificata. Quando l'espansione delle triplette è superiore a 200, le citosine presenti nella sequenza vengono metilate, ossia subiscono una modificazione epigenetica (Willemsen et al., 2004). Quasi tutti i maschi con la mutazione completa presentano i sintomi della malattia, mentre circa la metà delle femmine presentano ritardo mentale di grado variabile (da lieve a grave). Ci sono inoltre alcuni casi di FraX in cui l'alterazio-

## CAPITOLO V

### LA SINDROME DI RETT

#### 5.1 *La storia*

La *Sindrome di Rett* fu descritta originariamente in un articolo pubblicato da Andres Rett nel 1966. Questo studio nacque da un'osservazione occasionale: il neurologo viennese, mentre attraversava l'ambulatorio del suo reparto, osservò che le madri di due bambine tenevano le mani su quelle delle loro figlie. Le sollecitò a lasciargliele libere e si accorse che entrambe le bambine presentavano un'identica stereotipia, un continuo movimento delle mani una con l'altra, come se svolgessero un'attività di lavaggio: il caso gli aveva portato di fronte due bambine con la stessa malattia. Rett colse l'importanza di questa stereotipia così particolare e, rientrando nel suo studio, riuscì ad identificare altre bambine, viste in precedenza, che presentavano lo stesso sintomo.

Quest'articolo e altre successive pubblicazioni di Rett su questo argomento furono ignorati per molti anni da gran parte degli studiosi. Va ricordato in proposito che gli anni Sessanta sono quelli delle scoperte di nuove malattie dismetaboliche e cromosomiche e, in generale, di una particolare valorizzazione degli esami di laboratorio che mettono in ombra in parte la semiotica neurologica. Vari neurologi dell'età evolutiva ricordano come parte della propria esperienza di lavoro di essersi imbattuti in quell'epoca in bambine che presentavano il quadro di quella che oggi chiamiamo la Sindrome di Rett, di aver sospettato una nuova, particolare

malattia e di aver fatto i più complessi esami di laboratorio, che risultarono normali: dopo di che non si occuparono più della cosa. Nel 1982, in occasione della riunione della Federazione Europea di Neuropsichiatria tenutasi nel Norwirherhout, venne presentata la completa descrizione della sindrome di cui si ebbe la prima pubblicazione nella letteratura medica in lingua inglese l'anno successivo.

## *5.2 Descrizione*

La Sindrome di Rett è scientificamente riconosciuta come un disordine neurologico grave, ad eziologia sconosciuta, che colpisce prevalentemente, se non esclusivamente, soggetti di sesso femminile (1 femmina su 10.000/15.000) durante i primi due anni di vita. I principali sintomi compaiono dopo uno sviluppo psicomotorio apparentemente normale e sono rappresentati da arresto della crescita cranica con microcefalia, perdita dell'uso finalizzato delle mani per comparsa di stereotipie tipo "hand washing", comportamento autistico, perdita della comunicazione, atassia e crisi convulsive. Dopo un periodo di regressione, solitamente la malattia si stabilizza. L'ipotesi più spesso evocata per spiegare questi fatti è che la Sindrome di Rett sia dovuta a una mutazione dominante legata al cromosoma X. Fino al settembre 1999 la diagnosi della Sindrome di Rett si basava esclusivamente sull'esame clinico. Da allora viene confermata, in circa l'ottanta per cento dei casi, dalla genetica molecolare.

### 5.3 Caratteristiche genetiche: MeCP2

Il rapido intensificarsi delle ricerche scientifiche che hanno caratterizzato questi ultimi anni, ha permesso, attraverso il grande lavoro di ricercatori di tutto il mondo, di identificare il gene MeCP2 (methyl-binding protein 2). Questo è il nome del gene, a quattro esoni, difettoso sul cromosoma X, localizzato nella regione Xq28, a cui viene attribuita l'origine della patologia. Questo gene è stato identificato per la prima volta dalle ricerche e dagli studi di Huda Zoghbr e della sua collaboratrice Uta Franke (1997). La scoperta, apparsa su "Nature Genetics" il 1° ottobre 1997, attribuisce definitivamente un'origine genetica alla malattia e giunge dopo anni di lunghi studi e faticose ricerche nel campo genetico che hanno coinvolto, oltre ai ricercatori americani, studiosi di tutto il mondo. La scoperta del gene responsabile della Sindrome di Rett ha costituito un vero e proprio punto di svolta nello studio della malattia, non soltanto per quanto riguarda le indagini della causa della patologia, ma anche per le ricadute che le scoperte nel campo genetico possono avere nell'ambito clinico e riabilitativo. Gli studiosi della sindrome si sono prevalentemente focalizzati sulla correlazione fra il fenotipo, il genotipo e le caratteristiche del cromosoma X.

*Mutazione del gene e Sindrome di Rett.* Il 70-80% dei casi di Rett sottoposti al test genetico risulta positivo alla mutazione del MeCP2, presentando mutazioni de novo (Hukke e Gartner, 2005). La percentuale rimanente dei casi, negativi al test del MeCP2, potrebbe far pensare che altri geni siano coinvolti nel fenotipo della sindrome. Per quanto riguarda le correlazioni fra le mutazioni e sintomi, queste non sono molto forti: gravi mutazioni non necessariamente comportano i sintomi più gravi e una stessa mutazione può determinare una grande variabilità di casi (Bao et al., 2004; Christodoulou e Weaving, 2003).

Attualmente non si conosce fino a che punto le varie alterazioni del gene MeCP2 abbiano effetti sul funzionamento dell'indivi-