

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 © 2011 Editrice UNI Service  
 Via Verdi, 9/A – 38122 Trento  
 www.uni-service.it – editrice@uni-service.it

Prima edizione: febbraio 2010  
 Seconda edizione: febbraio 2011  
 *Printed in Italy*  
 ISBN 978-88-6178-679-0

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,  
perché viviate sempre liberi da pregiudizi*



# SOMMARIO

Introduzione	13
--------------	----

## PARTE PRIMA

### Capitolo I

Le anomalie cromosomiche: una panoramica sulle malattie umane su base genetica	19
1.1 <i>Le malattie cromosomiche</i>	19
1.2 <i>Screening ecografico delle anomalie cromosomiche del primo trimestre di gravidanza</i>	24
1.3 <i>Le malattie monogenetiche</i>	26
1.4 <i>Le malattie genetiche multifattoriali</i>	29
1.5 <i>La patologia mitocondriale</i>	29
1.6 <i>Le patologie da amplificazione di triplette nucleotidiche</i>	30

## PARTE SECONDA

### Capitolo II

Il ritardo mentale	35
2.1 <i>Definizioni</i>	35
2.2 <i>Classificazione</i>	35
2.3 <i>Il quoziente intellettivo</i>	35
2.4 <i>Epidemiologia</i>	36
2.5 <i>Eziologia</i>	37
2.6 <i>Caratteristiche cliniche</i>	37
2.7 <i>Profilo neuropsicologico</i>	38
2.8 <i>La valutazione neuropsicologica</i>	39
2.9 <i>Obiettivi della terapia neuropsicologica</i>	47
2.10 <i>Decorso e prognosi</i>	48

Capitolo III	
La Sindrome di Down	49
3.1 <i>La storia</i>	49
3.2 <i>Eziologia</i>	49
3.3 <i>Epidemiologia</i>	50
3.4 <i>Segni e sintomi: la diagnosi prenatale</i>	51
3.5 <i>Aspetti neuroanatomici e neurobiologici</i>	52
3.6 <i>Profilo neuropsicologico</i>	53
3.7 <i>Il ritardo mentale</i>	57
3.8 <i>Ipotesi di intervento riabilitativo</i>	59
3.9 <i>Conclusioni. Una speranza per la Sindrome di Down: un farmaco potrebbe alleviare alcuni sintomi</i>	59
Capitolo IV	
La Sindrome dell' X Fragile	61
4.1 <i>La storia</i>	61
4.2 <i>Descrizione</i>	61
4.3 <i>Caratteristiche: FMR1, mutazione completa e premutazione</i>	62
4.4 <i>La Sindrome dell' X fragile associata a tremore/atassia (FXTAS)</i>	63
4.5 <i>FMRP</i>	64
4.6 <i>Aspetti neuroanatomici e neuroendocrinologici</i>	65
4.7 <i>Le anomalie dendritiche</i>	66
4.8 <i>La modalità di trasmissione</i>	67
4.9 <i>Caratteristiche fenotipiche: profilo neuropsicologico</i>	67
4.10 <i>Il ritardo mentale</i>	70
4.11 <i>I bisogni specifici per l'apprendimento scolastico</i>	72
4.12 <i>La riabilitazione neuropsicologica</i>	74
4.13 <i>L'importanza di una diagnosi precoce</i>	75
4.14 <i>Conclusioni. Una prospettiva psicofarmacologica nella Sindrome dell' X fragile: presente e futuro</i>	77
Capitolo V	
La Sindrome di Rett	79
5.1 <i>La storia</i>	79
5.2 <i>Descrizione</i>	80
5.3 <i>Anomalie cromosomiche e Sindrome di Rett</i>	80
5.4 <i>Caratteristiche genetiche: MeCP2</i>	81
5.5 <i>L'instabilità neuronale: il ruolo delle neurotrofine nella patogenesi della Sindrome di Rett</i>	84

5.6	<i>Aspetti neurofisiologici, neurobiologici e neuroanatomici</i>	90
5.7	<i>La trasmissione della Sindrome di Rett</i>	92
5.8	<i>Caratteristiche fenotipiche</i>	93
5.9	<i>Profilo clinico e neuropsicologico</i>	95
5.10	<i>La riabilitazione neuropsicologica</i>	96
5.11	<i>Decorso e prognosi</i>	97
5.12	<i>Conclusioni. Screening neonatale e diagnosi prenatale per la Sindrome di Rett: nuove possibilità di diagnosi</i>	98

## PARTE TERZA

Capitolo VI		
Cenni sulle sindromi genetiche rare		101
6.1	<i>La Sindrome del Cri du Chat</i>	101
6.2	<i>La Sindrome di Cornelia de Lange</i>	102
6.3	<i>La Sindrome di Williams</i>	103
6.4	<i>La Sindrome di Prader-Willi</i>	105

## PARTE QUARTA

Capitolo VII		
Famiglia e disabilità		109
Capitolo VIII		
Scuola e disabilità		113
	<i>Menomazione, disabilità e handicap</i>	114
	<i>Il disabile "soggetto di diritto"</i>	117
	<i>Riflessioni conclusive</i>	125
Capitolo IX		
Lavoro e disabilità		129
Glossario		135
Bibliografia		143



# ANOMALIE CROMOSOMICHE E RITARDO MENTALE

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



## INTRODUZIONE

Negli 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.

I riarrangiamenti cromosomici, e in particolare i punti di rottura, rappresentano una risorsa fondamentale per quanto riguarda il mappaggio e l'identificazione dei geni-malattia. Il presupposto da cui si parte è che, a livello di tale rottura, deve esistere un gene (o più geni) funzionale per il normale sviluppo psicofisico dell'individuo, e che il riarrangiamento cromosomico (traslocazione, inversione, delezione, ecc.), interrompendo la sequenza genica, provochi una mancata o alterata produzione del prodotto genico, con gravi se non letali ripercussioni sullo stato di salute del soggetto. Di conseguenza, trovare un'alterazione di questo tipo nell'assetto cromosomico di un individuo affetto da una malattia, significa riuscire a reperire informazioni sull'eziopatogenesi della malattia stessa. È generalmente accettato che qualsiasi anomalia cromosomica non-bilanciata dia origine a effetti fenotipici non specifici quali il ritardo mentale (Stanghellini, 2006).

Un feto o un bambino colpiti da un'anomalia cromosomica hanno quasi sempre genitori perfettamente normali. La causa delle anomalie è in gene-

re 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 genetica 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 anomalie cromosomiche e 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 e della Sindrome dell'X fragile, rispettivamente prima e seconda causa di ritardo mentale, per la loro considerevole incidenza. Inoltre, nonostante la causa sia attribuibile soltanto in un numero eccezionalmente raro di casi ad anomalie cromosomiche, verranno approfondite le tematiche inerenti la Sindrome di Rett, in quanto una delle cause più comuni di ritardo mentale femminile.

Nella Terza Parte verrà brevemente descritta la causa genetica e il quadro clinico delle sindromi genetiche rare, quali la Sindrome del Cri du Chat, la Sindrome di Cornelia De Lange, la Sindrome di Williams e la Sindrome di Prader-Willi.

La Quarta Parte sarà orientata ad approfondire le tematiche inerenti gli aspetti sociali della disabilità, nello specifico: famiglia e disabilità, scuola e disabilità, lavoro e disabilità.

Chiude il lavoro un glossario della terminologia scientifica utilizzata.