



## **DISABILITÀ INTELLETTIVA**

### **DEFINIZIONE**


### **DEFINIZIONE**

**Ritardo Mentale**



**Disabilità intellettiva**

**è un disturbo risultato di processi patologici dovuti a  
inadeguato funzionamento del Sistema nervoso  
Centrale (Cornoldi, 2007)**



## CLASSIFICAZIONE DSM IV

### **Asse II Ritardo Mentale**

Asse a sé, lo si può associare ad ad altri disturbi (es. D. Pervasivi) e a condizioni mediche particolari (sindromi genetiche)

### Tre criteri diagnostici fondamentali

- 1) Un QI uguale o inferiore a 70**
- 2) Carente funzionamento adattivo in una delle di sviluppo**
- 3) Esordio prima dei 18 anni**

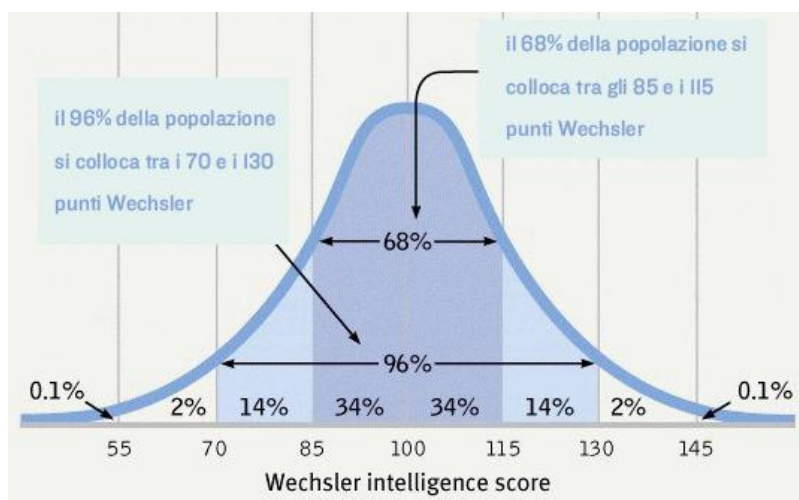
## 1) UN QI UGUALE O INFERIORE A 70 ( $\pm 5$ )

Criterio A, DSM IV /V (funzione intellettiva),  
*'approximately 2 SD or more below  
 population mean including a margin for  
 measurement error (generally  $\pm 5$ )'*

### Q.I.: Distribuzione (teorica)

**Media= 100**

**dev.st.= 15**



Circa il 2% della popolazione  
dovrebbe presentare una DI  
( $QI < 70$ )

Circa il 13% un Funzionamento  
Intellettivo Limite  
( $QI$  tra 70 e 85)



**Dato che sovrastima l'incidenza**

**Popolazione italiana 1,3 %  
bambini scuola primaria**

(Vianello, 2007)



## Gradi di gravità (DSM)

- ❖ **MILD- Ritardo mentale lieve: QI da 50/55 a circa 70**
- ❖ **MODERATE- Ritardo mentale moderato: QI da 35/40 a circa 50/55**
- ❖ **SEVERE- Ritardo mentale grave: QI da 20/25 a circa 35/40**
- ❖ **PROFOUND- Ritardo mentale gravissimo: QI sotto 20/25**

## 2) CRITERIO B, CARENTE FUNZIONAMENTO ADATTIVO IN

ALMENO 3 DELLE SEGUENTI AREE

- ❖ comunicazione
- ❖ cura della persona
- ❖ vita in famiglia
- ❖ capacità sociali/interpersonali
- ❖ uso delle risorse della comunità
- ❖ autodeterminazione
- ❖ capacità di funzionamento scolastico e/o lavorativo
- ❖ tempo libero
- ❖ salute
- ❖ sicurezza



## DISABILITÀ INTELLETTIVA

### Eziologia


LE DISABILITÀ INTELLETTIVE POSSONO ESSERE GENERATE SIA DA CAUSE BIOLOGICHE SIA DA CAUSE AMBIENTALI

#### **FATTORI BIOLOGICI**

**Sindromi genetiche:** descritte più di 750 cause genetiche di DI; le più frequenti/conosciute sono circa 27 (1:400 nella popolazione ha una DI causata da una di queste 27 sindromi).

Poco meno di 600 bambini su 100.000 nati vivi (0,59%) sono affetti da una Sindrome genetica che può causare la DI.

Meno del 50% delle persone con Sindromi presentano anche DI (S. Turner, S. di Noonan, s. Klinefelter).



## INCIDENZA VARIE SINDROMI CAUSA DI DI

Sindrome	Su 100.000 nati vivi	QI < 70	QI > 70
<b>Down</b>	100	98	2
<b>Velocardiofaciale</b>	25	20	5
<b>Noonan</b>	50	18	32
<b>X fragile</b>	20	16	4
<b>Patau</b>	10	10	0
<b>Williams</b>	10	8	2
<b>Prader-Willi</b>	7	6	1
<b>Angelman</b>	4	4	0
<b>Cornelia de Lange</b>	2	1,8	0,2

## INCIDENZA VARIE SINDROMI CAUSA DI DI

Sindrome	Su 100.000 nati vivi	QI < 70	QI > 70
<b>Klinefelter</b>	100 (solo M)	10	90
<b>XXX-XXXX</b>	100 (solo F)	10	90
<b>Sclerosi tuberosa</b>	14	12	2
<b>Turner</b>	45	5	40
<b>Distrofia Duchenne</b>	30	3	27
<b>altre</b>	.....	.....	.....
<b>Totale</b>	585,0	256,8	328,2
	<b>0,59%</b>	<b>0,26%</b>	<b>0,33%</b>

## MASCHI VS FEMMINE

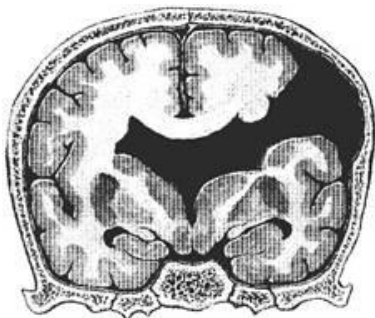
- Alcune sindromi colpiscono prevalentemente o esclusivamente i Maschi: Klinefelter, X-fragile, Edwards, Leish-Nihan, Distrofia di Duchenne.
- Per altre avviene il contrario (S. Turner, S. Rett).
- Nel complesso sono ugualmente colpiti M e F dalle s. genetiche (QI<70 = 0,13%).
- Dato diverso dalle cause bio **NON genetiche** o ambientali della DI dove M>F (3:2 secondo DSM-IV TR).

## MALFORMAZIONI SNC

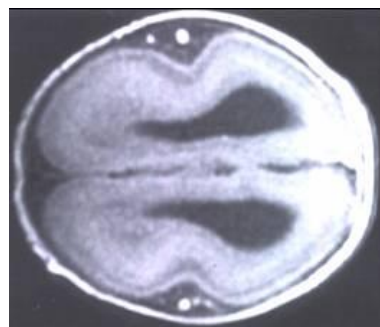
- Anencefalia
- Encefalocele
- Malformazione di Chiari (cervelletto e tronco)
- Anomalie del processo di segmentazione: Schizencefalia (schisi all'interno di un emisfero)
- Anomalie di migrazione: Lissencefalia (insufficiente sviluppo delle circonvoluzioni e dei solchi)



## ESEMPI



Schizencefalia



Lissencefalia

## DI NON DOVUTA A CAUSE GENETICHE

### Infezioni in gravidanza:

CMV  
Rosolia  
Toxoplasma  
Sifilide  
Incompatibilità

### Cause perinatali da:

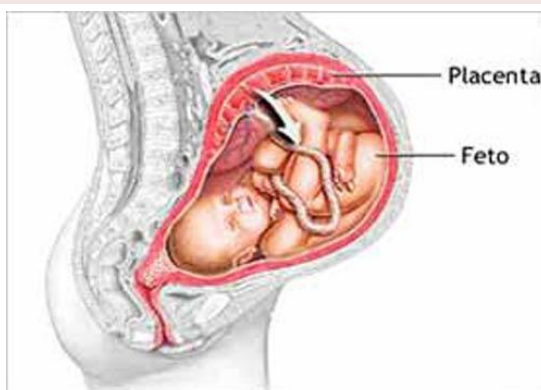
Uso di sostanze in gravidanza  
Prematurità  
Asfissia  
Emorragia cerebrale

### Cause post-natali:

Traumi  
Tumori  
Encefalite  
Meningite  
Avvelenamenti (Piombo, Mercurio)

### Fattori ambientali/psico-sociali:

Malnutrizione  
Gravi carenze educative possono produrre disabilità intellettive



## Sindromi genetiche con DI

È MOLTO IMPORTANTE CONOSCERE PER CIASCUNA SINDROME:

- ASPETTI GENETICI
- ASPETTI SOMATICI E SVILUPPO MOTORIO
- SVILUPPO COGNITIVO
- SVILUPPO COMUNICATIVO E LINGUISTICO
- CARATTERISTICHE DEL COMPORTAMENTO E DI PERSONALITÀ, SVILUPPO SOCIALE E RISCHIO PSICOPATOLOGICO

## INCIDENZA VARIE SINDROMI CAUSA DI DI

Sindrome	Su 100.000 nati vivi	QI < 70	QI > 70
<b>Down</b>	100	98	2
<b>Velocardiofacciale</b>	25	20	5
<b>X fragile</b>	20	16	4
<b>Patau</b>	10	10	0
<b>Williams</b>	10	8	2
<b>Prader-Willi</b>	7	6	1
<b>Angelman</b>	4	4	0
<b>Cornelia de Lange</b>	2	1,8	0,2

## SINDROME CORNELIA DE LANGE

La sindrome venne identificata per la prima volta nel 1913 dalla pediatra olandese C. Brachman de Lange, di cui la malattia porta il nome.

- Incidenza: è stata stimata **1:40.000/50.000** nati. Interessa sia maschi che femmine.
- *Aspetti genetici*. Studi recenti ipotizzano una delezione sul braccio corto del cromosoma 5.

## ASPETTI SOMATICI

### Forte variabilità fenotipica

- **Cranio corto** e largo con microcefalia e brachicefalia
- **Impianto dei capelli basso**
- **Sinofria, sopracciglia folte, ciglia lunghe**
- **Naso piccolo e corto**
- **Labbra sottili e con gli angoli rivolti verso il basso**
- Palato a forma ogivale con un taglio nella parte molle
- Avambraccia, mani e piedi con possibili deformazioni
- Bassa statura , Grave ritardo di crescita
- Eccesso di peluria (irsutismo)
- In quasi **due terzi dei soggetti sono presenti anche deficit uditivi**.
- Sono **frequenti difficoltà nell'alimentazione** (ad esempio rigurgito, vomito e difficoltà nella deglutizione).
- I parti pre-termine sono più frequenti che nella popolazione generale.
- Lo sviluppo motorio è spesso ritardato.

Sviluppo cognitivo: gamma che va dalla disabilità intellettiva grave a quella lieve, fino alla normalità.

Diminuzione del QI dall'infanzia all'adolescenza.

PUNTI DI FORZA:

- Memoria visuo-spaziale
- Organizzazione percettiva
- Motricità fine

PUNTI DI DEBOLEZZA:

- Abilità attentive
- Abilità linguistiche

## Sviluppo comunicativo e linguistico

- Il quoziente di sviluppo linguistico tende ad essere inferiore al QI
- **In alcuni casi c'è un'assenza completa del linguaggio**
- Ritardo di 6-12 mesi nella produzione delle prime parole
- La produzione linguistica presenta disordini fonco-articolatori
- Le frasi sono semplici e scarsamente strutturate
- Buona la mimica gestuale

## CARATTERISTICHE DEL COMPORTAMENTO E SVILUPPO SOCIALE

In un quadro caratterizzato da notevole variabilità.

Le competenze che permettono **l'autonomia sono tendenzialmente inferiori** rispetto al livello di intelligenza generale.

A livello **sociale tendenza all'isolamento** e scarsa motivazione ai rapporti sociali.

- Sono presenti stereotipie e comportamenti aggressivi analoghi a quelli dell'autismo
- **Iperattività**
- **Compromissione delle capacità attentive**
- Comportamenti aggressivi (auto-etero lesionistici)
- Timidezza estrema
- Perseverazioni
- **Difficoltà inibitorie (comportamenti compulsivi e stereotipati)**
- Depressione
- **Comportamento adattivo inferiore rispetto a quanto atteso dal QI**

## SINDROME DI ANGELMAN

Nel 1965 Harry Angelman, pediatra inglese, descrisse una sindrome caratterizzata da ritardo mentale, scoppi incomprensibili di riso, particolare aspetto del volto, atassia, **movimenti a scatti di gambe e braccia** (paragonati ai movimenti di un burattino).

## PUPPET CHILDREN

## INCIDENZA

Si presume che l'incidenza (frequenza rispetto alle nascite attuali) sia fra 1:12.000 e 1:30.000. Non vi sono differenze significative fra maschi e femmine.

*Aspetti genetici.* **La sindrome è caratterizzata da delezione sul braccio lungo del cromosoma 15 (15q11-q13) di origine materna.**

Anche la sindrome di Prader-Willi è dovuta ad una delezione nel cromosoma 15: in questo caso il cromosoma coinvolto è quello di origine paterna.

## CARATTERISTICHE SOMATICHE

- volto allungato
- mandibola prominente
- bocca ampia
- labbro superiore sottile/solco naso-labiale liscio
- occhi infossati
- epicanto (plica cutanea che nasconde l'angolo interno dell'occhio)
- occipite piatto

Spesso è presente microcefalia.

## S. DI ANGELMAN: QUADRO CLINICO

2/3 dei soggetti hanno occhi azzurri e capelli biondi.  
Frequentemente movimenti di tipo atassico, a scatti.  
Anomalie nel tracciato EEG, epilessia in più dell'80% dei casi.

In circa 2/3 dei casi vi sono difficoltà di suzione e deglutizione e rigurgiti frequenti primi anni.

Lo sviluppo psicomotorio è ritardato.  
Scoppi di riso immotivati.

### *Sviluppo cognitivo*

Ritardo di diversa intensità; non raramente **molto grave** (età mentale non superiore ai 2 anni). Sono presenti deficit di attenzione e impulsività.

### *Sviluppo comunicativo e linguistico*

Ritardo di diversa intensità; non raramente **assenza di linguaggio verbale** espressivo (o presenza di poche parole).

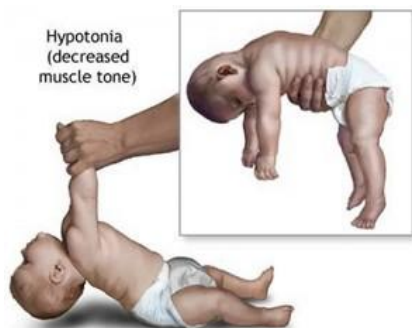
### *Caratteristiche del comportamento*

Spesso complessivamente in pari con l'età mentale o di poco superiore. Possono essere presenti disturbi del sonno (dormire poco di notte e anche complessivamente).

Può essere presente la tendenza a mettere in bocca oggetti e a masticarli.



## S. DI PRADER-WILLI



- Descritta nel **1956** dai medici svizzeri **Labhart, Prader e Willi** considerando 9 individui di ambedue i sessi tra i 9 e i 23 anni
- Tra i sintomi furono considerati: **obesità, bassa statura, criptorchidismo, ritardo fisico e mentale**

- Non è nota la reale incidenza, ma si stima che sia **1:10.000 o 15.000**

Per ogni individuo con SPW ve ne sono:

- **15-20** con sindrome di **Down**
- **3-4** con sindrome di **X fragile**
- **1** con sindrome di **Williams**
- **meno di 1** con sindrome di **Angelman**

## GENETICA

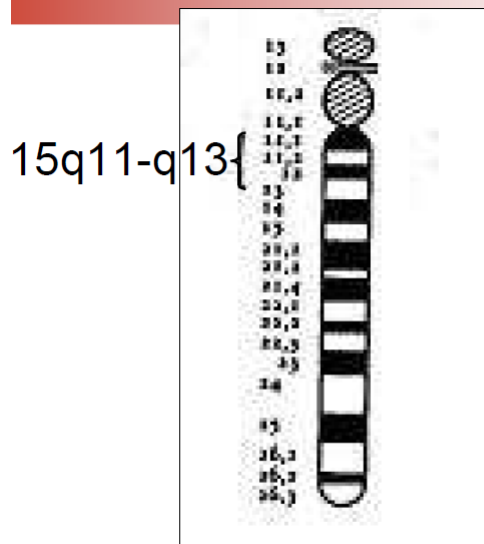
- La SPW è un disordine complesso conseguente ad una anomalia genetica presente nel **braccio lungo del cromosoma 15 di origine paterna**

GLI EFFETTI DELLE DUE SINDROME  
NON SONO CONFRONTABILI

NELLA SINDROME DI ANGELMAN  
LA DELEZIONE È LA STESSA,  
MA NEL CROMOSOMA MATERNO

- Nel **70%** dei casi si tratta di **delezione**

MANCA UN PEZZO DI CROMOSOMA:  
POTREBBERO ESSERE COINVOLTI  
ALMENO 5 GENI



Idiogramma del cromosoma 15. La parentesi graffa delimita la regione di delezione (Molinari, 2002)

## ASPETTI SOMATICI

- Fronte stretta e prominente
- Viso piatto e stretto
- Occhi a mandorla con le palpebre tendenti verso l'alto
- Bocca rivolta verso il basso
- Ponte nasale stretto
- Orecchie malsagomate con attaccatura bassa
- Statura bassa
- Mani e piedi piccoli

■ **Obesità!**

## CARATTERISTICHE CLINICHE

Spesso il colore dei **capelli è chiaro** (o almeno più chiaro di quello dei genitori). Anche la cute tende ad essere più chiara.

**La statura tende ad essere bassa** (in media 150-160 per i maschi 140-150 per le femmine). Mani e i piedi piccoli.

Un basso **tono muscolare (ipotonia)** è presente fin dalla nascita.

## CARATTERISTICHE CLINICHE

- Spesso questo comporta **difficoltà di suzione e quindi difficoltà nella alimentazione.**
- Tra i 2 o 4 anni molti di loro sviluppano un appetito insaziabile che può degenerare in **un'obesità eccessiva se non viene subito controllata.**
- Molteplici sono le conseguenze sullo sviluppo motorio: molti iniziano a camminare con un anno di ritardo e altri dopo 3 o 4 anni.

- Circa l'85% dei soggetti con SPW presenta RM

- Tipico il **RM lieve** (QI fra 70-75 e 55-60) o **moderato** (fra 55-60 e 40-45)

↓  
**Notevole variabilità**

**SCUOLA SECONDARIA**  
 5% prestazioni intellettive normali  
 25% FIL  
 60% RM lieve o moderato  
 10% RM grave

**IN TERMINI DI MEDIA:**

DIVERSE RICERCHE RIPORTANO UN QI TRA 55 E 65

> rispetto SD  
 > rispetto Xfrag  
 ≥ rispetto SW

nella **SPW** i **QI** sono  
**più stabili** nel tempo

- **Deficit rispetto all'età mentale**

→ Le **prestazioni effettive** (es. a scuola) tendono ad essere < di quelle che il **QI** farebbe prevedere

Si presume questo sia dovuto a  
 - scarso controllo emotivo  
 - impulsività  
 - bassa autostima

- **Migliori abilità** sembrano riguardare:

- **Discriminazione visuo-motoria** vs quella uditivo-verbale
- **Attenzione visiva** vs quella uditiva
- **Integrazione stimoli spaziali** vs quelli verbali
- **Processazione simultanea** vs quella sequenziale
- **Memoria a lungo termine** vs quella a breve termine

- Infine, la letteratura segnala un **dato particolare**: la bravura nella soluzione dei **puzzle** (Saunders, 2000)

L'abilità viene annotata quale **elemento di supporto** tra i **criteri diagnostici** per la SPW (Tager-Flusberg, 1999)

## SVILUPPO COMUNICATIVO-LINGUISTICO

- Sembra l'**aspetto** dello sviluppo **più in ritardo**, anche rispetto allo sviluppo motorio

Ipotonia

Densità  
e viscosità  
salivare

■ Difficoltà nelle abilità motorie orali:  
**atipica produzione** del suono

Casi di:

- Inintelligibilità discorso
- Emissione di aria dal naso
- Difficoltà pronuncia consonanti

- La **comprensione** sembra **meno compromessa** della produzione, ma il dato merita ulteriori conferme

- Ricorrenti le **perseverazioni verbali** su ristrette gamme di argomenti

## APPRENDIMENTO

- Difficoltà con i processi uditivi → evitare le sole istruzioni verbali
- Difficoltà a capire i concetti astratti → implicazioni:  
linguaggio narrativo  
scrittura
- Difficoltà nel problem-solving → testardaggine

## COMPORAMENTO

- L'iperfagia può dar luogo a **comportamenti inappropriati**
  - rovistare nella spazzatura ←
- Instabilità emotiva → difficoltà gestione aggressività
- Comportamenti oppositori → capricci, scatti d'ira
- Cocciutaggine
- Impulsività
- Ripetitività
- Compulsioni → aumentano con l'età
- Parlare troppo
- Abilità sociali immature
  - infantilismo → comportamenti materni/paterni → effetto diretto o indiretto?
- Depressione e disordini ossessivo-compulsivi in adolescenti e adulti

## Sindrome di Williams

Questa sindrome ha un'incidenza di **1 su 20.000** nati, ma una stima più realistica è di **1 su 10.000** nati, dal momento che è solo da pochi anni che viene diagnosticata con sicurezza mediante l'**esame FISH (Fluorescence in Situ Hybridization)**.

### ASPETTI GENETICI

- La sindrome di Williams è dovuta ad una **microdelezione sul cromosoma 7**, con cancellazione di alcuni geni adiacenti (circa 13) presenti in una particolare regione del cromosoma, denominata q11.23. Fra gli altri geni, questa microdelezione coinvolge anche **il gene che codifica per l'ELASTINA**.
- L'elastina è una importante componente dei tessuti connettivi, in particolare delle arterie; **il deficit di questa proteina è responsabile nei pazienti delle malformazioni vascolari e connettivali**.



## DIAGNOSI

- La sindrome di Williams viene di solito individuata a causa della **stenosi aortica sopravalvolare (SVAS) o di altri problemi cardiaci**, del ritardo psicomotorio e dell'ipocalcemia e per il **caratteristico aspetto facciale** che diventa più evidente con l'età.

## SINDROME DI WILLIAMS

Molti operatori hanno descritto il viso degli individui con sindrome di Williams come "simile a quello di un elfo", e per questo il disturbo è anche soprannominato sindrome "Faccia da Elfo".

## CARATTERISTICHE CLINICHE

Le principali caratteristiche facciali tipiche di questa sindrome sono

- restringimento bitemporale,
- sopracciglia rade,
- **pienezza dei tessuti periorbitali**,
- rime palpebrali corte,
- **epicanto** una (piega della pelle che copre l'angolo interno dell'occhio)
- **iridi azzurre con caratteristica forma a stella**,
- **radice del naso infossata, narici anteverse**,
- **guance prominenti e cadenti**,
- **labbra grosse**,
- macrostomia,
- **atteggiamento caratteristico della bocca** che viene mantenuta aperta,
- anomalie dentarie (ritardata eruzione, **denti piccoli**, radici dentarie piccole e sottili, malposizione e malocclusione).

## ANOMALIE CARDIACHE

- La patologia dell'apparato cardiovascolare costituisce certamente uno dei problemi più importanti nella gestione globale a lungo termine del paziente con sindrome di Williams.
- Ricontrate in circa **l'80% dei casi e risultando la principale causa di morbilità e mortalità**.
- La lesione di più frequente rilievo e di maggiore impatto prognostico della sindrome di Williams è **la stenosi sopravvalvolare aortica (SVAS)**. Essa consiste in un restringimento a livello del tratto di congiunzione tra il ventricolo sinistro e l'aorta, che spesso coinvolge anche l'intero ventricolo sinistro, la valvola aortica, la radice aortica.
- Un altro problema cardiaco sono **le alterazioni delle arterie polmonari**.

## SVILUPPO COGNITIVO

- Sulla sindrome di Williams sono stati condotti un gran numero di studi di carattere cognitivo, linguistico e neuropsicologico.
- Profilo cognitivo-linguistico particolare, implicante danni nel funzionamento visuo-spaziale ed un meno compromesso linguaggio espressivo.
- I ricercatori sono concordi sul fatto che gli individui con sindrome di Williams **hanno peculiari punti di forza e di debolezza.**

## AREA VERBALE

Alcuni aspetti del primo linguaggio negli individui con sindrome di Williams sembrano atipici, quali ad esempio **la mancanza di gesti di indicazione** e di altri gesti comunicativi in fase precedente all'inizio delle prime parole, ed una incrementata **tendenza a guardare i volti**, mentre altri aspetti seguono gli stessi stadi evolutivi dei bambini con sviluppo tipico.

## STUDI ITALIANI

- **Comprensione lessicale (es. PPVT), prestazioni lievemente inferiori a quelle di pari EM.**
- **Comprensione morfo-sintattica (es. TROG), n° di errori sovrapponibile a quelli di pari EM.**
- Produzione lessicale (es. Boston NT), **inferiori** a quelle di pari EM.
- Fluidità semantica (es. Category), **inferiori** a quelle di pari EM.
- Narrazione paragonabile, LME lievemente inferiore ai pari EM.
- Qualità della conversazione: utilizzo di routine sociali ma difficoltà di aderire a richieste e di aderire alla realtà.

**Non un reale esempio di dissociazione tra linguaggio e cognizione.**

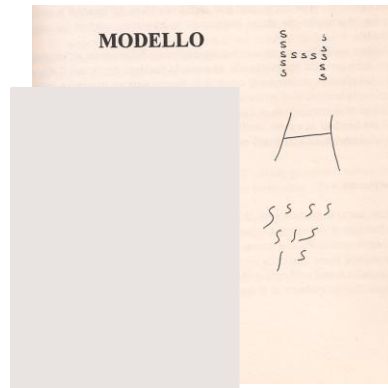
## AREA VISUO-SPAZIALE

**Difficoltà nell'analisi di informazioni di carattere visuo-percettivo**, come dimostrano le prestazioni a numerose prove standardizzate di costruzione, puzzle e compiti di disegno utilizzate per valutare le abilità visuo-spaziali.

Essi manifestano notevoli difficoltà **percettivo-motorie in vari test di disegno.**

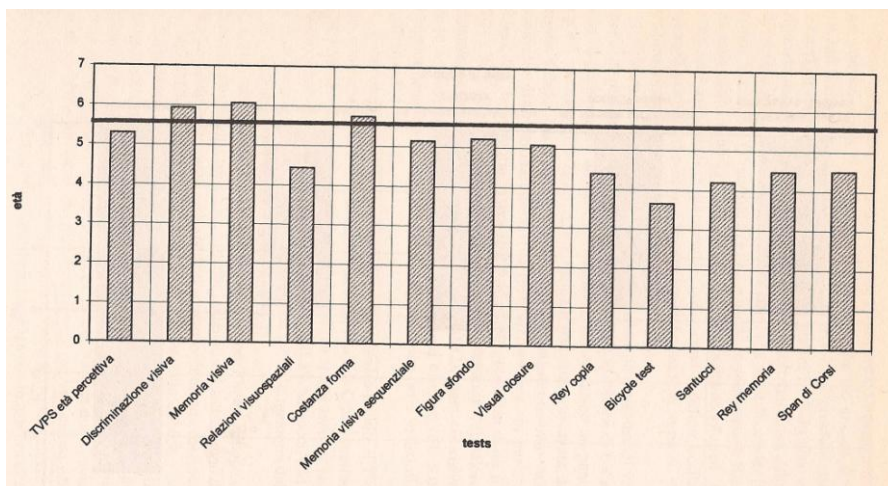
Molti **disegnano in modo disorganizzato**, spesso i disegni sono irriconoscibili poiché, nonostante siano in grado di rappresentare i singoli dettagli, questi non sono integrati in un insieme coerente e globale.

SW: TENDENZA A COGLIERE GLI ELEMENTI DI UNA SINGOLA FIGURA NELLE SINGOLE PARTI RISPETTO ALLA GLOBALITÀ (ADULTI CON LESIONE CEREBRALE SX). NELLE PERSONE CON SD RISPARMIO DELLE CAPACITÀ VISUO-SPAZIALI.



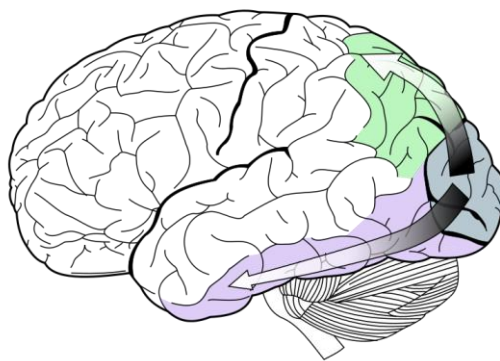
NON-VERBALE: STUDI

## ANDAMENTO DEL PROFILO VISUO-SPAZIALE E VISUO-COSTRUTTIVO



## IPOTESI

The **dorsal stream** is one of two main pathways of the visual cortex. The **dorsal stream** is proposed to be involved in the guidance of actions and recognizing **where objects are in space**.



## ALTRE IPOTESI

- Deficit capacità di pianificazione (lobi frontali);
- Deficit asse funzionale cerebrale antero-posteriore;
- Memoria visuo-spaziale deficitaria a breve e a lungo termine.

## SW: FUNZIONAMENTO ADATTIVO

Manifestano un peculiare profilo costituito da **relativa forza negli aspetti della comunicazione adattiva** e nelle **abilità di socializzazione** e relativa debolezza nelle abilità della vita quotidiana: vestirsi, mangiare o lavarsi possono derivare dalle alterazioni del funzionamento visuo-spaziale, nella pianificazione motoria e nel controllo fine e grosso motorio.

## X FRAGILE

- La Sindrome dell'X fragile è una tra le più frequenti cause di ritardo mentale ereditario.
- Si tratta di una malattia dovuta **alla mutazione di un gene situato sul cromosoma X**. Il nome X fragile deriva dal fatto che la mutazione del DNA provoca una modificazione della struttura del cromosoma X che, visto al microscopio, presenta una “strozzatura” nell'estremità distale del braccio lungo, dove è situato il gene FMR1.

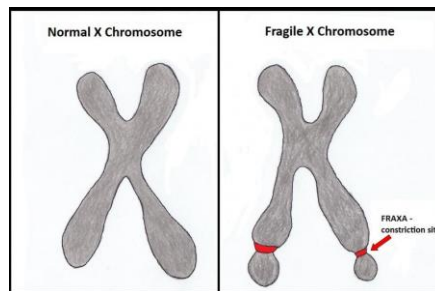
## X FRAGILE

Non sempre questo tipo di disturbo genetico è di facile identificazione e presentandosi in forme di gravità differente.

Sia i maschi che le femmine possono esserne affetti, ma generalmente **sono i maschi ad essere più severamente compromessi**, e per questo più facilmente identificati. Questo è dovuto alle particolari caratteristiche della mutazione genetica all'origine di questa sindrome.

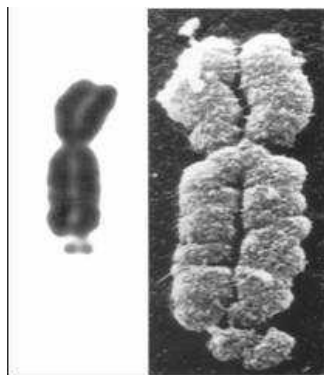


## X FRAGILE



## GENETICA

- INCIDENZA: 1:3.000 maschi; 1:6.000 femmine
- INCIDENZA PORTATORI: 1:256 femmine; 1:800 maschi



## GENETICA

**Sito fragile** sul braccio lungo cromosoma X  
(Xq27.3)

Gene= Fragile X Mental Retardation -FMR1

Il gene produce proteina FMRP (coinvolta nell'inibizione dei **recettori del glutammato** mGluR5; sviluppo di collegamenti sinaptici).

- **Il gene FMR1 contiene**, nella parte iniziale, una sequenza ripetuta di tre basi nucleotidiche (**Citosina, Guanina, Guanina; ovvero tripletta CGG**). Normalmente questa tripletta è ripetuta un numero relativamente basso di volte, compreso tra **6 e 56**, e viene trasmessa stabilmente attraverso le generazioni.
- Alcuni soggetti presentano **un numero maggiore** di ripetizioni di CGG. Quando il numero di triplette CGG supera le 56 ripetizioni, **la sequenza di DNA diventa instabile** e nel passaggio alle generazioni successive il numero di ripetizioni CGG tende ad aumentare.

- In particolare le persone che possiedono un numero di ripetizioni CGG comprese tra **56 e 200** vengono **definite portatori sani della permutazione**. In questo intervallo l'espansione CGG consente al gene **FMR1 di funzionare ancora** e quindi non provoca alcun sintomo della malattia, anche se il rischio è quello di trasmetterla alla prole.
- Nelle persone affette dalla sindrome, invece, il numero di ripetizioni CGG **supera le 200 copie**. L'espansione della tripletta CGG provoca il **mancato funzionamento del gene FMR1**, e viene definita mutazione completa.

- **La malattia si manifesta in modo diverso nei due sessi**. I maschi con la mutazione completa sono sempre affetti, mentre solo circa la metà delle femmine con la mutazione completa presenta i sintomi della malattia.
- Ciò accade perché queste ultime, possedendo 2 cromosomi X, hanno anche una copia del gene che può funzionare correttamente.
- Maschi e femmine portatori della mutazione sono normali.
- Il gene **FMR1 può esistere nello stadio di permutazione** in una famiglia per parecchie generazioni senza che causi alcun problema di sviluppo.

## CARATTERISTICHE FISICHE

### Aspetto

Caratteristiche presenti in più del 70% dei bambini:

- Viso sottile e allungato;
- Orecchie lunghe, prominenti e sporgenti
- Piede piatto e ipersensibilità articolatoria
- Un palato alto e di forma ogivale;
- Basso tono muscolare;
- Macroorchidismo.

## ABILITÀ MOTORIE GLOBALI

- Camminano più tardi degli altri bambini
- Scarso equilibrio, portamento saltellante
- Difficoltà a muovere gli arti in modo preciso e controllato
- Goffaggine, movimento lento e scarsa consapevolezza del corpo per deficit a livello propriocettivo

## Vista

- Strabismo
- Miopia e presbiopia

## Udito

### Udito

- Infezioni alle orecchie
- Grande sensibilità ai suoni
- Difficoltà a discriminare i suoni di diversa intensità

## Cognitivo

- Approssimativamente l'80% dei maschi manifesta DI di solito di grado lieve o moderato, mentre in circa il 30% grave.
- Il livello cognitivo sembra essere in relazione al **numero di sequenze ripetute di CGG**.
- Si osserva una caratteristica irregolarità nel profilo delle varie capacità: **le abilità verbali sono superiori a quelle non verbali**, il vocabolario è relativamente ricco, è presente una buona capacità di imitazione verbale.

- Le difficoltà maggiori vengono incontrate **nell'elaborazione dell'informazione nuova e sequenziale**, mentre sembrano facilitati nell'apprendimento scolastico di informazioni verbali che si riferiscono **a fatti concreti**.
- Lo sviluppo intellettuale sembra ridursi con l'età e il calo maggiore avviene nelle fasi iniziali dell'età puberale.

## CARATTERISTICHE DEL LINGUAGGIO

- Il quadro caratteristico è quello di un **eloquio disordinato, caratterizzato da un ritmo veloce nel parlare**, ripetizioni confusioni ed aritmie;
- associato a difficoltà nel mantenere l'attenzione su di un argomento, digressioni e revisioni;
- La conversazione è solitamente **poco fluente**, spesso presenti ecolalia e perseverazione verbale.
- Il discorso è spesso di tipo scherzoso con tono altalenante (tipo litania).
- Sono stati riscontrati anche **problemi di articolazione** (struttura ogivale del palato, rilassatezza dell'articolazione temporo-mandibolare).

## DONNE X FRAGILE

Donne si possono **suddividere in portatrici o con mutazione completa**

- **PORTATRICI**: possono avere QI nella norma; gravità disabilità intellettiva dipende da porzione cellule del cervello che fallisce nel produrre la proteina

- **MALATE**: (come maschi)

difficoltà nelle relazioni sociali

alta incidenza di ansia e depressione

abilità verbali > non verbali

difficoltà in aritmetica

## SINDROME VELOCARDIOFACCIALE SINDROME DI DIGEORGE

- *Incidenza/Prevalenza.* 1 su 4.000 (il più comune disturbo da microdelezione conosciuto)
- *Aspetti genetici.* La sindrome è dovuta ad una **microdelezione sul braccio lungo del cromosoma 22 (22q11.2)**. Alcuni casi (6-12%) sono di natura familiare (si presume per ereditarietà autosomica dominante). La dimensione della delezione può variare. Nella maggioranza dei casi sono comunque coinvolti almeno 20-30 geni.

## PRINCIPALI CARATTERISTICHE FACCIALI

- viso lungo e stretto, poco espressivo;
- fronte stretta;
- naso prominente con radice larga e prominente e punta larga;
- labbro superiore sottile; bocca piccola;
- mento piccolo;
- orecchie con padiglioni auricolari grandi e ripiegati.

## IL FENOTIPO

- variabile
- particolari caratteristiche facciali
- palato aperto o labbro leporino (65-70%)
- anomalie cardiache (70-75%)
- immunodeficienze (75-80%), deficit uditivi (35-40%), anomalie renali (35-40%), difficoltà di alimentazione (30%), ipocalcemia (20%).



## FENOTIPO

## SVILUPPO COGNITIVO

- Nella maggioranza dei casi si tratta di ritardo mentale lieve (QI da 55 a 70) o moderato (QI da 40 a 54).
- **15% circa QI è superiore a 70.** Nonostante sia accertata la presenza di un ritardo nelle prime fasi di sviluppo delle abilità linguistiche i bambini ottengono, crescendo, risultati migliori nelle prove che richiedono competenze verbali mentre cadono in compiti in cui vengono valutate le abilità percettive, visuospatiali e di ragionamento non verbale.

## SVILUPPO COMUNICATIVO E LINGUISTICO

Lo sviluppo del linguaggio tende ad essere coerente con lo sviluppo cognitivo generale o livemente inferiore.

A causa del palato aperto e ad altre anomalie la voce tende ad essere ipernasale.

Possono esserci compromissioni nell'articolazione e nella chiarezza della parola.

## STUDIO ITALIANO (S. VICARI, OPBG)

- Buone abilità lessicali (sia in produzione sia in comprensione) e di fluidità verbale e da difficoltà nella comprensione morfosintattica, nelle abilità di percezione visiva e nelle competenze d'integrazione visuomotoria.
- Dissociazione fra le abilità di memoria verbale, nella norma, e le abilità di memoria visuo-spaziale. In particolare, una dissociazione **fra la memoria a lungo termine visiva**, preservata, e la **memoria a lungo termine spaziale**, deficitaria.
- Necessità di lavorare con l'obiettivo di facilitare la comprensione morfosintattica e l'analisi visuo-spaziale.

## CARATTERISTICHE DEL COMPORTAMENTO

Vari studi indicano la presenza di **tendenza al ritiro o impulsività**. Secondo alcuni studi in età adulta è maggiore, rispetto alla popolazione normale, il rischio di **disturbi psichiatrici** (tra cui psicosi e schizofrenia).

## SINDROME DI PATAU

- Trisomia 13.
- *Incidenza*. L'incidenza è stimata in circa 1/8.000-1/15.000 neonati
- *Aspetti genetici*: trisomia dei cromosomi 13
- Alcuni esempi di trisomia 13 sono dovuti a traslocazione e, a causa del rischio molto più alto di questo fenomeno, è importante la determinazione della variante cromosomica.

## CARATTERISTICHE CLINICHE

- Malformazioni cerebrali,
- dismorfismi facciali,
- anomalie oculari,
- polidattilia,
- malformazioni viscerali (cardiopatìa),
- grave ritardo psicomotorio.

## ASPETTI SOMATICI

- Nei feti affetti la morte endouterina si verifica in oltre il **95% dei casi**.
- I sintomi neurologici sono gravi, con ipotonia e iporeattività e apparente assenza di percezione dell'ambiente
- *Sviluppo cognitivo*. Ritardo mentale grave.
- *Sviluppo comunicativo e linguistico*. Ritardo grave.

## CAUSE BIOLOGICHE NON GENETICHE

**Cause prenatali** (rosolia, toxoplasmosi, sifilide e citomegalovirus; droghe, dall'alcol e dal tabacco)

**Cause perinatali** (prematùrità ed asfissia)

**Cause postnatali** (encefalite, meningite, traumi e tumori cerebrali, incidenti cerebrovascolari ed avvelenamenti (ad esempio da piombo o da mercurio)).

