



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Microduplicazioni 16p11.2



[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

## Fonti e riferimenti

Le informazioni contenute in questa guida sono tratte dalla letteratura medica pubblicata sulle persone con microduplicazione 16p11.2. Il nome del primo autore e la data di pubblicazione degli articoli sono indicati per permettere la ricerca degli abstract o degli articoli originali su PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Se lo desiderate, potete richiedere gli articoli attraverso *Unique*. L'opuscolo si utilizza anche informazioni ottenute dal database di *Unique*.

Quando questa guida è stata pubblicata per la prima volta, nel 2011, *Unique* aveva nel suo database 7 persone con duplicazione 16p11.2. Nel 2020, *Unique* aveva oltre 200 persone con duplicazione 16p11.2. (Marshall, 2008; Weiss, 2008; McCarthy, 2009; Bedoyan, 2010; Bochukova, 2010; Fernandez, 2010; Jacquemont, 2010; Rosenfeld, 2010; Shinawi, 2010; Schaaf, 2011; Walsh, 2011; Niarchou, 2019, Cunningham 2019, *Unique*).

“ È una gioia averla intorno! Ci ha insegnato così tanto. Il modo in cui vede il mondo senza preoccupazioni e senza paura è stimolante!

“ Da bambino, aveva un'indole bella e onesta. Anche se aveva dei deficit cognitivi, era così dolce, e non aveva mai l'intenzione o la capacità di essere cattivo.

“ Ha un pungente senso dell'umorismo, è amorevole a suo modo e non lo cambierei per nulla al mondo. Il suo coraggio e la sua audacia sono favolosi.

### La scoperta

Cosa significa se qualcuno nella tua famiglia ha una microduplicazione 16p11.2? Chi ha una microduplicazione ha una piccola parte di materiale genetico duplicato (extra) nelle cellule del suo corpo. In generale, affinché lo sviluppo proceda come previsto, è necessaria la giusta quantità di materiale genetico - né troppo né troppo poco.

Alcune persone con microduplicazione 16p11.2 hanno difficoltà di linguaggio, disturbi del comportamento e difficoltà di apprendimento. Salute e sviluppo possono anch'essi essere colpiti. Altre persone, invece, non sembrano influenzate dalla presenza di materiale genetico in più. Le ragioni di questa variabilità non sono state del tutto comprese, ma è probabile che siano legate all'unicità del corredo genetico di ciascuno di noi.

### Che cos'è la microduplicazione 16p11.2?

La microduplicazione 16p11.2 è una duplicazione del materiale genetico della regione chiamata 11.2 sul braccio corto p del cromosoma 16.

La maggior parte delle nostre cellule contiene i cromosomi. Normalmente abbiamo 23 coppie di cromosomi numerate in modo crescente da 1 a 22 mentre la ventitreesima coppia è formata da due cromosomi X nelle femmine e da un cromosoma X e un cromosoma Y nei maschi.

I cromosomi sono costituiti da lunghissimi filamenti di DNA strettamente compattati.

La posizione e la dimensione dei segmenti di DNA duplicati vengono contati in "coppie di basi", che sono spesso rappresentate come 'pioli' di una scala di DNA (come nell'immagine).



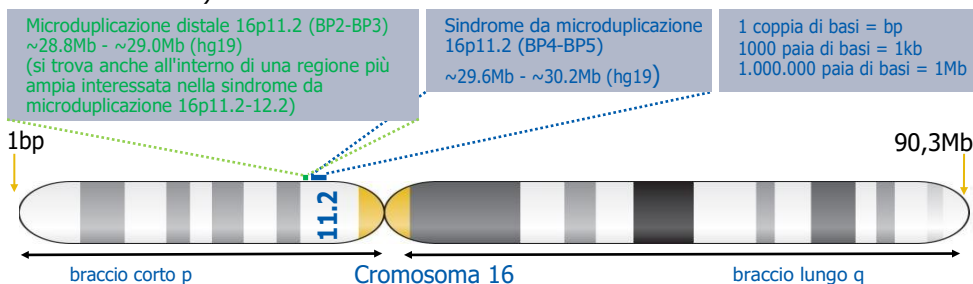
Cromosoma 16

## Tutti coloro che hanno una microduplicazione 16p11.2 hanno esattamente lo stesso segmento di materiale genetico in più?

No, sono state identificate persone con duplicazioni differenti nella regione 16p11.2. Alcune duplicazioni sembrano essere uniche, mentre altre sono state trovate in più persone.

Attualmente ci sono due differenti microduplicazioni 16p11.2 identificate in molte persone. In base alle informazioni disponibili quando questa guida è stata scritta per la prima volta (versione 19 del genoma di riferimento umano) molti di coloro che hanno una microduplicazione 16p11.2 hanno materiale genetico extra costituito da DNA che si trova, approssimativamente, tra le coppie di basi numero 29.670.000 e 30.200.000 sul cromosoma 16. Dal momento che la sequenza conosciuta del genoma umano contiene ancora delle lacune e viene continuamente aggiornata, le coordinate delle coppie di basi cambiano nel tempo. La posizione di questa duplicazione secondo le informazioni disponibili nel 2020 (versione 19 del genoma di riferimento umano) è tra le coppie di basi 29.606.852 e 30.199.855. Questo segmento di DNA include 27 geni, solo di alcuni conosciamo la funzione ma la ricerca su tale argomento è ancora in corso. Le persone con questa particolare microduplicazione sono descritte come affette da **sindrome da microduplicazione 16p11.2**. Molte persone, invece, presentano una sindrome diversa conosciuta come sindrome da microdelezione 16p11.2, dove questo segmento del cromosoma 16 non è duplicato ma deletato. *Unique* ha pubblicato una guida informativa separata sulle microdelezioni 16p11.2.

Sono state poi identificate persone con microduplicazione di un segmento diverso della regione 16p11.2 (vedi immagine sotto). Questa duplicazione è ora indicata come **microduplicazione distale 16p11.2** (distale significa vicina alla parte terminale del cromosoma). Nel 2020, la microduplicazione distale 16p11.2 è stata descritta come estesa tra le coppie di basi 28.824.857 e 29.051.191 (secondo la versione 19 del genoma di riferimento umano).



Potete sapere se voi e/o vostro figlio avete la duplicazione della "sindrome da microduplicazione 16p11.2", la "microduplicazione distale 16p11.2" o una duplicazione diversa controllando le informazioni fornite sul referto del test genetico di vostro figlio o chiedendo a *Unique* o al vostro genetista. Quando questa guida è stata scritta per la prima volta non vi erano molte informazioni sulla duplicazione distale mentre ora più informazioni si stanno rendendo disponibili e sempre più persone vengono diagnosticate come portatrici di questa microduplicazione.

### Posizione delle microduplicazioni 16p11.2

Questa guida parla principalmente della **sindrome da microduplicazione 16p11.2** (che è talvolta indicata nella letteratura medica come BP4-BP5, data la presenza di punti rottura nel cromosoma dove si forma frequentemente la duplicazione). *Unique* mira a fornire ulteriori informazioni specifiche sulla **microduplicazione distale** quando possibile (questa duplicazione è talvolta indicata come BP2-BP3). Nel 2020, oltre 50 persone con

microduplicazione [distale 16p11.2](#) (e nessuna diagnosi genetica aggiuntiva) sono state riportate in DECIPHER, un database utilizzato dalla comunità scientifica per condividere e confrontare le caratteristiche cliniche associate ai risultati di diversi test genetici (<https://decipher.sanger.ac.uk/>). Utilizzando queste informazioni, le caratteristiche cliniche associate alla microduplicazione 16p11.5 sono state elencate a pagina 6.

### [Nella tua famiglia, la microduplicazione 16p11.2 è stata ereditata oppure no?](#)

Le microduplicazioni 16p11.2 possono verificarsi all'improvviso o possono essere ereditate da un genitore. Studi del 2010 hanno suggerito che la maggior parte viene ereditata da un genitore (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Niarchou 2019). L'unico modo per esserne certi è controllare l'assetto cromosomico di entrambi i genitori, anche se non sono affetti. Se un genitore ha la stessa microduplicazione, si può presumere che sia stata trasmessa.

Se entrambi i genitori hanno un assetto cromosomico normale, la microduplicazione 16p11.2 è con ogni probabilità un evento nuovo. Il termine medico per questo caso è *de novo* (dn). In questo caso una nuova microduplicazione 16p11.2 si è verificata quando gli spermatozoi o le cellule uovo dei genitori si sono formati o nei primissimi giorni dopo la fecondazione.

Le microduplicazioni sono un evento naturale, piccoli cambiamenti nei cromosomi si verificano in ciascuno di noi; però, è solo quando geni importanti vengono colpiti che si osservano effetti sulla salute e sullo sviluppo. Come genitori non c'è nulla che avreste potuto fare per evitare che questo accadesse. Non sono noti fattori ambientali, dietetici o stile di vita che possano causare il crearsi di una microduplicazione 16p11.2. Non c'è nulla che uno dei due genitori abbia fatto prima o durante la gravidanza che abbia causato la microduplicazione - nessuno è da biasimare e non c'è nessun motivo per sentirsi in colpa.

### [Ci sono persone con microduplicazione 16p11.2 che non hanno disturbi del linguaggio, del comportamento, difficoltà di apprendimento o problemi di salute?](#)

Sì, ci sono. Le microduplicazioni 16p11.2 possono essere "silenti". Alcuni membri della famiglia di bambini con microduplicazione 16p11.2 hanno la stessa microduplicazione ma non hanno nessun segno o sintomo evidente o ritardo dello sviluppo (Fernandez 2010). I segni in altri soggetti con la microduplicazione possono poi essere così sfumati che difficilmente si notano. Per ragioni che non sono state ancora completamente comprese, l'effetto sullo sviluppo, la salute e il comportamento di molti disturbi genetici varia tra l'essere appena percettibile all'essere evidente; le microduplicazioni 16p11.2 non fanno eccezione. I genetisti chiamano "espressività variabile" il fatto che i sintomi possono variare tra individui diversi e "penetranza incompleta" il fatto che non tutti sono affetti clinicamente.

Una recente ricerca che ha studiato le capacità cognitive, occupazionali e sociali dei portatori di duplicazioni nella "popolazione generale" (Kendall 2019) ha scoperto che un numero significativo di persone con la [microduplicazione 16p11.2](#), che si presume non siano affette, hanno in effetti piccole difficoltà e svantaggi nel conseguimento dei risultati scolastici e nella capacità di avere un reddito nella vita adulta. Associazioni simili sono state riportate in soggetti portatori di [microduplicazione distale 16p11.2](#), ma in misura minore e in un minor numero di persone.

### [Se una persona in una famiglia con microduplicazione 16p11.2 è affetta in modo lieve, anche gli altri nella stessa famiglia saranno affetti in modo lieve?](#)

Non necessariamente. C'è molta variabilità nelle condizioni cliniche tra membri della stessa famiglia portatori della stessa microduplicazione. Sappiamo che, anche se una persona è affetta in modo lieve, altre persone della stessa famiglia possono comunque essere affette in modo più grave ed evidente.

## Può accadere di nuovo?

Quando entrambi i genitori hanno un corredo cromosomico normale, è improbabile che in quella famiglia nasca un altro bambino con una microduplicazione 16p11.2. Molto raramente (meno dell'1% delle volte), entrambi i genitori hanno cromosomi normali, identificati mediante un esame su sangue, ma alcune delle loro cellule uovo o sperma hanno la microduplicazione 16p11.2. Questo fenomeno si chiama **mosaicismo germinale** e implica che i genitori, i cui cromosomi appaiono normali quando viene analizzato il loro sangue, possano avere più di un figlio con la microduplicazione.

Nelle famiglie in cui la microduplicazione 16p11.2 è stata ereditata da un genitore, la possibilità di avere un altro bambino, femmina o maschio, con la microduplicazione 16p11.2 è del 50% per ogni gravidanza. Tuttavia, gli effetti della microduplicazione sullo sviluppo, la salute e il comportamento del bambino non possono essere previsti. Il vostro centro di riferimento di genetica dovrebbe essere in grado di offrirvi una consulenza nel caso in cui stiate pianificando di allargare la vostra famiglia. *Unique* ha inoltre pubblicato una guida intitolata "Pianifica la nascita del tuo prossimo figlio".

## Mio figlio con una microduplicazione 16p11.2 avrà bambini con sintomatologia simile?

Da adulto, vostro figlio, portatore di una microduplicazione 16p11.2, potrà pianificare di avere figli propri. È probabile che la microduplicazione non influisca sulla fertilità. In ogni gravidanza, chiunque abbia la microduplicazione ha teoricamente il 50% di probabilità di trasmetterla e il 50% di avere un figlio senza la duplicazione.

## Referto dell'Array CGH

Il laboratorio che identifica la microduplicazione 16p11.2 invierà un referto che di solito, per quanto concerne la **sindrome da microduplicazione 16p11.2**, assomiglia all'esempio presentato qui sotto:

**arr(hg19) 16p11.2 (29674061- 30235818)x3**

**arr** L'analisi è stata effettuata mediante la tecnica dell'array CGH (Comparative Genomic Hybridization)

**hg19** Human genome 19. Questa è la sequenza di DNA di riferimento che a cui fanno rimandano i numeri delle coppie di basi. Man mano che si scoprono più informazioni sul genoma umano vengono fatte nuove "versioni" della sequenza di DNA del genoma e, in base a queste, i numeri delle coppie di basi possono essere modificati

**16p11.2** Il cromosoma coinvolto è il 16 e la posizione della duplicazione è nella banda 11.2

**29674061-30235818** Le coppie di basi tra la numero 29674061 e la numero 30235818 sono quelle identificate dal test come duplicate. Sottraendo il primo numero dal secondo otterrete 561.757 (o 562kb o 0.562Mb) ossia il numero di coppie di basi ripetute (duplicate).

**x3** significa che ci sono tre copie di queste coppie di basi e non due - una su ogni cromosoma 16 - come ci si aspetterebbe normalmente.

Un referto di array-CGH per una **microduplicazione distale 16p11.2** sarà molto simile al precedente ma avrà numeri di coppie di basi diversi. La numerazione sarà più bassa, circa 28-29 Mb, per esempio: **arr(hg19) 16p11.2 (28837450-29042118) x3**

## Quanto è comune avere la microduplicazione 16p11.2?

Nel 2008 è stato stimato che nella popolazione generale per ogni 10.000 persone, tre hanno una microduplicazione 16p11.2. Si è scoperto che la microduplicazione 16p11.2 è leggermente più comune tra le persone che hanno un disturbo del linguaggio o psichiatrico, con una frequenza pari a quattro su 10.000 persone (Weiss 2008). Analisi genetiche su larga

scala più recenti effettuate su centinaia di migliaia di persone nella "popolazione generale" (ricerca della UK BioBank: Crawford 2019 e Kendal 2019) hanno fornito una stima della frequenza simile, pari a poco più di 3 persone ogni 10.000.

### Le caratteristiche cliniche più frequenti (sindrome da microduplicazione 16p11.2)

La clinica è molto variabile anche all'interno della stessa famiglia. Non tutti i portatori di microduplicazione 16p11.2 presentano una sintomatologia e, qual ora dei sintomi siano presenti, possono presentare un'entità molto variabile.

Le caratteristiche cliniche più comuni sono:

- Disturbi del linguaggio: ritardo del linguaggio e del suo sviluppo
- Difficoltà di apprendimento o deficit cognitivo
- Dismorfismi facciali minori o caratteristiche fisiche insolite
- Ritardo motorio con difficoltà nell'apprendimento di atti motori come sedersi, muoversi e camminare
- Difficoltà di coordinazione motoria
- Necessità di supporto per l'apprendimento
- Aumentato rischio per disturbi comportamentali
- Maggiore suscettibilità a disturbi psichici, tra cui ADHD (disturbo da deficit di attenzione e iperattività) e ASD (disturbo dello spettro autistico)
- In alcuni soggetti è stata osservata la presenza di anomalie congenite (non specificate) che possono causare problemi di salute
- Tendenza al sottopeso
- Vulnerabilità alle convulsioni

(Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010) Le caratteristiche cliniche descritte associate alle [microduplicazioni distali 16p11.2](#), come per la sindrome da microduplicazione 16p11.2, includono ritardo dello sviluppo, difficoltà di apprendimento o deficit cognitivo, ASD, ADD (disturbo da deficit di attenzione), ritardo e difficoltà di linguaggio. Tuttavia, in alcuni bambini con microduplicazioni distali sono stati descritti anche ritardo di crescita e bassa statura, solitamente non osservato nei bambini con [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#).



I ragazzi nella foto di destra sono due gemelli di sette anni. Il bambino sulla destra ha una [microduplicazione distale 16p11.2](#), non presente nel gemello più alto.

I ragazzi nella foto sopra hanno una [microduplicazione distale 16p11.2](#).

## ■ Disturbi del linguaggio: ritardo del linguaggio e del suo sviluppo

Il ritardo del linguaggio è molto comune anche se non sempre presente e può essere il primo segno di un ritardo dello sviluppo. I genitori possono notare che il loro bambino non balbetta o non dice parole. Il ritardo di solito sembra influenzare il parlato (linguaggio espressivo) tanto quanto la comprensione. I bambini descritti in *Unique* generalmente hanno sorriso all'età prevista, ma non hanno detto le loro prime parole riconoscibili fino a 16 mesi o fino 4-5 anni. Alcuni possono iniziare a parlare anche più tardi. Tutti quelli descritti da *Unique* hanno iniziato a parlare anche se alcuni di loro usano la lingua dei segni, i gesti, gli oggetti o le immagini per rafforzare il loro messaggio e il loro discorso può non essere completamente chiaro (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Niarchou 2019, *Unique*).

“ Ha sorriso a 2 mesi, ma non ha balbettato a 6 mesi come la maggior parte dei bambini e sembrava sentire solo le vocali e non le consonanti. A 2 anni e mezzo, emetteva molti più suoni consonantici e riusciva a dire *Mama, Bye bye, Baba* (per Barney) e *book* (libro) quando le veniva chiesto. Oggi riesce a dire alcune parole singole ma usa anche il linguaggio dei segni, i gesti e i suoni vocali per comunicare. Non ha veramente un ritardo nella comprensione del linguaggio. Capisce molto di più di quello che riesce a dire. I suoni che trova difficili da pronunciare includono tutti quelli in cui la lingua si sposta verso il palato, come *da, ta, ecc - 4 anni*.

“ Quando era piccolo sembrava capisse la maggior parte di ciò che gli veniva detto, ma che non fosse capace di convertire i suoi pensieri in parole. Ha sorriso secondo le normali tempistiche, ma ha balbettato tardi e non ha iniziato a parlare fino all'età di 4 o 5 anni. All'inizio "trascinava le parole". Un nostro parente ricorda che aveva un vocabolario di 75-200 parole prima di smettere bruscamente di parlare. Oggi, come giovane adulto, capisce i discorsi e risponde con un ampio vocabolario. Tuttavia, la sua comunicazione sociale è compromessa: tende a invadere lo spazio personale delle persone e può essere fastidiosamente rumoroso o bloccarsi su un argomento o una domanda. Parla anche molto velocemente, rendendo difficile la sua comprensione - *22 anni*

## ■ Solo alcuni bambini con microduplicazione 16p11.2 nascono con malformazioni o alterazioni funzionali congenite.

La maggior parte dei bambini con una microduplicazione 16p11.2 nasce sana. Altri nascono con una malformazione e/o un'alterazione funzionale del loro corpo che può essere minore o più grave, e può interessare qualsiasi parte del corpo. La maggior parte delle anomalie congenite associate a microduplicazione 16p11.2 si sono state osservate in pochi bambini. Non c'è uno schema costante e quindi le anomalie congenite potrebbero anche non essere causate dalla duplicazione.

I ricercatori hanno esaminato le possibili differenze nella struttura cerebrale delle persone con sindrome da microduplicazione 16p11.2 e sono stati osservati alcuni risultati significativi alla risonanza magnetica. Sono stati trovati una diminuzione della materia bianca (il tessuto attraverso il quale passano i messaggi cerebrali), un corpo calloso sottile (il tratto nervoso che collega gli emisferi destro e sinistro del cervello) e/o un aumento delle dimensioni dei ventricoli cerebrali (le cavità piene di liquido al centro del cervello) e associati ad una diminuzione dei punteggi del QI (quoziente intellettivo) sia sulla scala completa che su quella verbale (Owen 2018).

I problemi "funzionali" comunemente riportati associati alle microduplicazioni 16p11.2 sono di natura gastrointestinale, tra cui reflusso gastrointestinale, costipazione e diarrea. Sono stati descritti anche alcuni bambini con microduplicazione 16p11.2 e malformazioni cardiache congenite, ma nessuna diagnosi coerente è stata effettuata.

Quando questa guida è stata scritta inizialmente, due bambini erano noti per essere nati con un'ernia e due con una palatoschisi (un'apertura nel palato solitamente chiusa chirurgicamente).

Differenti anomalie urogenitali sono state identificate in un certo numero di persone con sindrome da microduplicazione 16p11.2. In quattro bambini sono stati descritti problemi renali e urologici. Un bambino presentava un "rene a ferro di cavallo" (dove i poli inferiori dei due reni solitamente separati risultavano invece uniti). Un altro bambino aveva invece una duplicazione bilaterale degli ureteri. Due bambini presentavano un reflusso renale (ossia un ritorno dell'urina dalla vescica ai reni).

Alcuni bambini sono nati con anomalie della forma della cassa toracica [torace incavato (pectus excavatum) o a 'petto di piccione' (pectus carinatum)]. In pochi altri, la colonna vertebrale era colpita, ma in modi diversi, ma la scoliosi può anche svilupparsi negli anni successivi. Un certo numero di portatori della microduplicazione 16p11.2 presentano una fossetta sacrale [una piccola rientranza nella parte bassa della schiena (Steinman 2016)]. Un certo numero di persone affette da microduplicazione 16p11.2 sperimentano anche tremori (contrazioni muscolari involontarie che portano a scuotimenti). (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Steinman 2016, *Unique*)

#### ■ Ritardo nell'acquisizione di attività motorie come sedersi, muoversi e camminare Ritardo motorio con difficoltà nell'apprendimento di atti motori come sedersi, muoversi e camminare

Il ritardo nel raggiungimento delle tappe fondamentali del bambino è apparentemente comune, sebbene non lo fosse tra i membri di *Unique* quando questa guida è stata scritta per la prima volta. Le famiglie hanno riferito che generalmente i loro bambini si sedevano, gattonavano e camminavano più o meno all'età prevista. È probabile che i bambini più gravemente colpiti siano anche quelli che vengono portati più frequentemente in ospedale e che quindi le informazioni nella prima letteratura medica su questo argomento possano essere state leggermente sbilanciate verso i ritardi nello sviluppo. Finora tutti i soggetti descritti con la microduplicazione hanno camminato, spesso solo poco più tardi rispetto ai bambini con sviluppo tipico.

Alcuni bambini, anche se non tutti, presentano un ridotto tono muscolare e si percepiscono flaccidi quando vengono tenuti in braccio; questo fenomeno è noto come ipotonia ed è una delle cause del loro lento progresso nel raggiungere le tappe motorie fondamentali. L'ipotonia è stata anche collegata a difficoltà di agilità.

Sono state descritte anche articolazioni lasse che necessitano dell'utilizzo di supporti. I bambini di *Unique* hanno camminato autonomamente tra gli 11 e i 18 mesi e salito le scale attorno ai 2 anni. Nei primi stadi del cammino, i bambini erano spesso scoordinati e inciampavano facilmente. Quelli con basso tono muscolare si stancavano facilmente e un modo insolito di camminare è persistito in alcuni casi anche durante l'età adulta. Nonostante ciò hanno mantenuto la capacità di effettuare numerose e diverse attività fisiche (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Ha iniziato a stare seduta a 8 mesi ma non ha tentato di gattonare fino ai 9 mesi. È riuscita a gattonare una settimana prima del suo primo compleanno e ha iniziato a camminare a 18 mesi. A 2 anni e mezzo aveva recuperato quasi del tutto il suo ritardo motorio e riusciva a correre bene, ma aveva ancora problemi nello scendere i gradini. Ora cammina in modo molto stabile anche per distanze molto lunghe e si diverte a dondolarsi, arrampicarsi, scivolare e ballare - 4 anni

“ Da bambino aveva una postura estremamente eretta, ma da adulto ha una postura



normale. Ha ancora un basso tono muscolare, non è mai stato attivo né ha mostrato alcun desiderio di esserlo. Quando cammina all'aperto ha un'andatura un po' insolita con un passo pesante che non si nota invece quando si cammina al chiuso. Non sa andare in bicicletta - 22 anni.

Uno studio recente (Cunningham 2019) ha identificato in tutti i bambini affetti da microduplicazione 16p11.2 delle difficoltà in una serie di funzioni motorie sia grossolane che fini.

### ■ **Necessità di supporto per l'apprendimento**

C'è un'ampia variabilità anche nella necessità di supporto speciale per l'apprendimento. Da un punto di vista cognitivo la situazione varia da normale a un ritardo lieve e dove è stato misurato un QI ricadeva all'interno del range 50-110, dove 100 è il punteggio medio per la popolazione generale. Tuttavia, questo probabilmente sottostima la gamma di abilità che hanno, in quanto il test del QI sarebbe più indicato per la valutazione delle persone con ritardi nello sviluppo che per le persone con microduplicazione e nessun ritardo. L'esperienza di *Unique* è che la maggior parte dei bambini riesce ad imparare a leggere, scrivere e utilizzare il computer. Uno studio recente (Niarchou 2019) ha descritto che il 34% dei bambini affetti dalla [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) hanno un deficit intellettivo.

A seconda delle scuole locali, alcuni bambini iniziano la loro istruzione nelle classi tradizionali, solitamente lavorando in piccoli gruppi e spostandosi in un ambiente con maggior supporto per l'apprendimento per completare la loro istruzione (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Ha un'ottima memoria e il fatto di essere testarda e determinata la aiuta ad imparare - 4 anni

“ Ha una memoria eccezionale, scrive, legge giornali, siti internet e riviste e fa disegni con molti dettagli. È molto bravo a navigare in internet. Ha frequentato le lezioni di 'competenze per la vita' dopo la scuola, ma le ha abbandonate perché aveva paura fisica di un altro studente - 22 anni

### ■ **Aumentato rischio di disturbi mentali**

Vari studi hanno trovato disturbi dell'umore o del comportamento in una minoranza di giovani con [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#). Comunemente gli affetti sono iperattivi e hanno una bassa soglia di attenzione (ADHD / disturbo da deficit di attenzione e iperattività), ma sono stati diagnosticati anche altri tipi di disturbi del comportamento. Quando questa guida è stata scritta per la prima volta, l'ADHD era stato identificato in 2/7 dei bambini di *Unique*. Un ragazzo su un gruppo di 15 aveva un disturbo d'ansia che rispondeva bene alla terapia e in un altro studio 4 ragazzi (su un gruppo di 10) avevano scatti d'ira (Weiss 2008, Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Più recentemente, uno studio più ampio sui disturbi mentali associati alla [sindrome da duplicazione 16p11.2](#) ha scoperto che il 63% dei bambini con una copia extra della regione 16p11.2, hanno almeno un disturbo mentale associato [ad esempio ASD, ADHD, OCD (disturbo ossessivo compulsivo) o un disturbo d'ansia], sostenendo l'importanza e la necessità di riconoscimento precoce, diagnosi e trattamento nelle prime fasi dello sviluppo (Niarchou 2019). Lo stesso studio ha rilevato che il 42% dei bambini colpiti da microduplicazione 16p11.2 ha una diagnosi di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

“ All'età di 2 anni e mezzo, adorava mordere le cose e bramava la stimolazione orale. Non aveva paure e amava l'acqua, cominciava a giocare per finta ed era molto socievole, salutava tutti e voleva essere al centro dell'attenzione. A 4 anni, ha manifestato l'ADHD e ha iniziato a prendere dei farmaci (Focalin / dexamethylphenidate) per aiutarla a concentrarsi - 4 anni

“ Da bambino, non aveva di interazioni sociali con gli altri bambini e giocava accanto a loro piuttosto che con loro, anche durante l'adolescenza. Oggi, a 22 anni, altri membri della famiglia lo considerano ossessivo/compulsivo. Prendeva i farmaci per l'ADHD - Strattera/atomoxetina e Ritalin/metilfenidato - ma ha smesso, perché dice che lo facevano sentire 'strano'.

“ Gli piace ascoltare la musica, guardare la TV, leggere e trascorre molto tempo al computer, vivendo in mondi immaginari e immaginando di essere un atleta professionista. Ora sta anche mostrando alcuni comportamenti sociali insoliti e impegnativi, tra cui ripetere costantemente le stesse domande, stare molto vicino agli altri quando fa domande, parlare ad alta voce, parlare da solo e utilizzare in modo ripetitivo parolacce che ricordano la sindrome di Tourette - 22 anni

### Maggiore suscettibilità all'autismo o ad un disturbo dello spettro autistico

La [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) è più spesso identificata in bambini e adulti con diagnosi di autismo o di disturbo dello spettro autistico come la sindrome di Asperger rispetto alla popolazione generale. Eppure solo una minoranza di persone con microduplicazione 16p11.2 presenta autismo o tratti autistici. Tratti autistici sono stati osservati in circa la metà dei membri di *Unique* nel 2014, tutti maschi.

I riarrangiamenti di 16p11.2 - sia delezioni che duplicazioni - rappresentano il secondo riarrangiamento cromosomico più frequente associato all'autismo, ma finora non sono stati identificati geni responsabili specifici.

Attualmente si ritiene che avere la [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) aumenti il rischio di autismo, ma è probabile che la coesistenza di ulteriori fattori sia necessaria affinché l'autismo si sviluppi.

Lo stesso vale anche per le persone, specialmente ragazzi e uomini, con una microdelezione 16p11.2. L'ipotesi di fondo è che la connessione tra geni presenti all'interno della regione microdeleta/duplicata venga interrotta probabilmente causando cambiamenti nello sviluppo cerebrale che possono manifestarsi come ritardo dello sviluppo o autismo. Tra questi ci sono geni coinvolti nella comunicazione cellula-cellula e altri tipi di interazione cellulare (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ L'autismo non è mai stato diagnosticato, ma i membri della famiglia concordano sul fatto che ne presenti i segni.

### Maggiore suscettibilità ad altri disturbi mentali

La [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) si trova più spesso tra i bambini e gli adulti con diagnosi di disturbi mentali che tra la popolazione generale. Eppure solo una minoranza delle persone con microduplicazione ha un disturbo mentale. Sono stati diagnosticati ansia, depressione, disturbo bipolare e schizofrenia.

Attualmente si ritiene che avere la sindrome da microduplicazione 16p11.2 aumenti il rischio di disturbi mentali, ma sono necessari altri fattori perché questi disturbi si sviluppino (McCarthy 2009; Marshall 2017; Kushima 2018; *Unique*).

## ■ Tendenza al sottopeso

I dati preliminari suggeriscono che le persone con [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) tendano ad essere sottopeso. I primi dati di *Unique* supportano questa ipotesi, con individui descritti come relativamente alti ma proporzionalmente magri o "privi di massa corporea".

Al contrario, una tendenza al sovrappeso e all'obesità è stata identificata in quasi la metà dei bambini e degli adulti con l'equivalente microdelezione 16p11.2, rendendo la microdelezione la seconda causa genetica più comune di obesità (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; *Unique*).

## ■ Vulnerabilità alle convulsioni

La maggior parte dei bambini con [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) non ha mai avuto una crisi epilettica o un episodio convulsivo. Tuttavia, una minoranza - fino a circa il 15% - la ha avuta. Questo ha portato a suggerire un'associazione tra la microduplicazione e una vulnerabilità alle convulsioni, anche se i tipi e la gravità delle convulsioni variano molto.

Generalmente, le crisi iniziano prima dei 12 mesi, sono facilmente controllabili con farmaci antiepilettici e tendono a risolversi o a ridurre la gravità durante l'infanzia. A un bambino è stato diagnosticato un raro tipo di epilessia chiamato crisi parziali migranti maligne dell'infanzia. Le crisi epilettiche sono iniziate il primo giorno di vita; inizialmente erano poco responsive alla terapia, ma poi sono state trattate con successo intorno ai 5 mesi. Un altro bambino era affetto da cluster di crisi parziali semplici controllate con farmaci antiepilettici.

Tra i geni duplicati nella [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#), tre (*QPRT*, *DOC2A* e *SEZ6L2*) sono stati suggeriti come attivi a livello cerebrale e probabilmente coinvolti nelle crisi. (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Crisi epilettiche sono state segnalate anche in alcuni bambini con [microduplicazione distale 16p11.2](#).

## Screening e gestione consigliati

Si raccomanda che chiunque venga diagnosticato con una microduplicazione 16p11.2 abbia un esame clinico, una valutazione generale di tutti i sistemi d'organo e una valutazione dello sviluppo. Se ci sono sintomi che suggeriscono convulsioni, si raccomanda la valutazione di un neurologo e un EEG. Se ci sono sintomi neurologici relativi alla colonna vertebrale può essere effettuata una risonanza magnetica (anche se questa non è una raccomandazione generale per tutti) (Schaaf 2011).

Le terapie introdotte precocemente di solito aiutano i bambini a raggiungere il loro pieno potenziale. La logopedia, in particolare, dovrebbe essere introdotta precocemente e se necessario dovrebbe essere iniziata la comunicazione assistita o aumentativa.

Dovrebbero essere inoltre eseguite valutazione dello sviluppo e screening di routine.


## Adulti.

Una recente ricerca che aveva lo scopo di studiare gli effetti medici delle duplicazioni del DNA identificate in età avanzata (età 40-69) in portatori asintomatici di microduplicazione (Crawford 2019) ha identificato tredici portatori di [sindrome da microduplicazione 16p11.2](#) che presentavano la sindrome dell'intestino irritabile (con una frequenza tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale) e 28 persone che soffrivano di sciatalgia (circa il doppio delle persone che ci si aspetterebbe in base alla frequenza delle diagnosi nell'intero gruppo di ricerca). Nessun segno specifico con insorgenza tardiva è stato trovato tra i portatori della [microduplicazione 16p11.2 distale](#).

## Informazioni sulla rete di sostegno



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group,  
(Gruppo di supporto per disturbi cromosomici rari)  
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE.  
UK Tel: +44(0)1883 723356  
info@rarechromo.org  www.rarechromo.org

Su [www.simonsearchlight.org](http://www.simonsearchlight.org) c'è una comunità online per le famiglie colpite da delezioni e duplicazioni 16p11.2, un breve foglio informativo sulla duplicazione 16p11.2 e riassunti di articoli rilevanti recenti.

Unisciti a Unique per avere collegamenti con altre famiglie, informazioni e supporto.

Unique è un ente di beneficenza senza finanziamenti governativi, esistente interamente grazie a donazioni e sovvenzioni. Se puoi fai una donazione attraverso il nostro sito web [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate) Per favore aiutateci ad aiutarvi!



*Unique* cita bacheche e siti web di altre organizzazioni per aiutare le famiglie che cercano informazioni. Questo non implica che il loro contenuto sia approvato da Unique o che Unique abbia alcuna responsabilità per esso.

Questa guida non sostituisce la consulenza medica personale. Le famiglie dovrebbero consultare un medico qualificato per tutte le questioni relative alla diagnosi genetica, alla gestione e alla salute. Si ritiene che le informazioni fornite siano le migliori disponibili al momento della pubblicazione. Le informazioni sui cambiamenti genetici sono un campo in rapida evoluzione e mentre si ritiene che le informazioni contenute in questa guida siano le migliori disponibili al momento della pubblicazione, alcuni fatti potrebbero cambiare in seguito. *Unique* fa del suo meglio per tenersi al passo con le informazioni che cambiano e per rivedere le sue guide pubblicate quando necessario. Questa guida è stata compilata da *Unique* e rivista dal dottor David Miller, MD PhD genetista clinico e genetista molecolare clinico, Children's Hospital, Boston, USA e dal professor Maj Hultén, professore di genetica riproduttiva, Università di Warwick, UK. È stata poi aggiornata e rivista dal professor MBM van den Bree, dalla dottoressa Maria Niarchou e dal dottor Samuel Chawner, Divisione di Medicina Psicologica e Neuroscienze Cliniche, Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK e (AP) Unique nel 2020. Traduzione verificata della dott.ssa Lucia Trevisan, Medico Specialista in Genetica Medica, PhD student in Neuroscienze presso l'Università degli studi di Genova.

2011 Versione 1.0 (PM); 2014 Versione 1.1 (SW); 2020 Versione 1.2 (AP).

Copyright © Unique 2020