



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Duplicazioni di Xq28



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

## Duplicazioni e microduplicazioni di Xq28

Una duplicazione Xq28 significa che le cellule hanno una quantità extra di materiale genetico da uno dei loro 46 cromosomi - il cromosoma X.

Queste duplicazioni possono essere di dimensioni variabili, ma quelle che sono troppo piccole per essere visibili al microscopio sono chiamate **microduplicazioni**.

Per uno sviluppo sano e tipico, i cromosomi dovrebbero contenere la giusta quantità di materiale genetico - non troppo e non troppo poco. Come la maggior parte degli altri disturbi cromosomici, avere una parte in più del cromosoma X può aumentare il rischio di difetti alla nascita, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva. Tuttavia, il risultato è variabile e dipende da quale e quanto materiale genetico è duplicato e se la persona colpita è maschio o femmina.

## Informazioni sui cromosomi

Il nostro organismo è formato da diversi tipi di cellule, tutte contenenti gli stessi cromosomi. Ogni cromosoma è a sua volta costituito da DNA che contiene decine di migliaia di geni. I geni possono essere pensati come singoli libretti di istruzioni che, nel loro complesso, contengono tutte le informazioni genetiche necessarie allo sviluppo e all'accrescimento del corpo. I cromosomi (e quindi i geni) sono presenti in duplice copia, con un membro di ciascuna coppia cromosomica ereditata da ciascun genitore. Le cellule del corpo umano hanno un totale di 46 (23 coppie) cromosomi. Le cellule uovo e gli spermatozoi, durante la loro formazione, dimezzano i loro cromosomi cosicché al momento del concepimento si ricostituiscano 46 cromosomi. Di questi 46 cromosomi, 44 sono raggruppati in 22 coppie, numerate da 1 a 22, che sono uguali per maschi e femmine. I restanti due sono i cromosomi sessuali che determinano il sesso biologico. I maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y e le femmine hanno due cromosomi X.

All'inizio dello sviluppo embrionale nelle femmine, uno dei due cromosomi X (o quello ereditato dalla madre o quello ereditato dal padre) viene inattivato (spento) in modo casuale e permanente in tutte le cellule dell'organismo (tranne le cellule uovo). Questo fenomeno è chiamato **inattivazione del cromosoma X**. Poiché l'inattivazione è normalmente casuale, alcune cellule del corpo femminile possono avere il cromosoma X ereditato dal padre inattivo, mentre altre cellule possono avere inattivo il cromosoma X ereditato dalla madre.

## Duplicazioni cromosomiche

Quando gli spermatozoi e gli ovociti si uniscono, formano una singola cellula che deve continuamente duplicarsi (e duplicare tutto il suo materiale genetico) per produrre i miliardi di cellule che si formano durante la crescita e lo sviluppo umano. A volte, durante la formazione degli ovociti, degli spermatozoi o durante questo complicato processo di replicazione, parti di un cromosoma si perdono o si duplicano e/o si riorganizzano. L'effetto di qualsiasi duplicazione varia a seconda di quanto DNA (materiale genetico) viene duplicato (più specificamente quali geni sono inclusi) e quante volte è duplicato. L'effetto di una duplicazione di Xq28, come altre anomalie del cromosoma X, varia anche in base al sesso del bambino.

In generale, la duplicazione di Xq28 nelle femmine ha un effetto più lieve, o nessun effetto evidente, poiché hanno due cromosomi X e il cromosoma con la duplicazione è di solito quello che viene inattivato. Di conseguenza, il materiale genetico extra ha poco o nessun ruolo nello sviluppo. Questo è noto come "[inattivazione sbilanciata del cromosoma X](#)", che significa che il cromosoma che viene spento non è casuale.

Tuttavia, in alcune femmine con una duplicazione di Xq28, il cromosoma X con la duplicazione non è inattivo. Invece, il cromosoma X sano è inattivo in alcune o in tutte le cellule, quindi è più probabile che lo sviluppo ne sia influenzato. Occasionalmente il materiale genetico duplicato viene trasferito su un altro cromosoma. Quando questo accade, si chiama [traslocazione](#).

Se i geni su questo frammento di DNA duplicato rimangono attivi possono influire sullo sviluppo (Lachlan 2004; Sanlaville 2005; Makrythanasis 2010; Bijlsma 2012; Shimada 2013; Fieremans 2014; Novara 2014; Scott Schwoerer 2014).

I maschi hanno un solo cromosoma X ed è attivo. Anche la parte duplicata del cromosoma X di un maschio è completamente attiva, quindi provoca comunemente un effetto.

I recenti progressi tecnologici hanno permesso lo sviluppo di test del DNA che possono rivelare l'esatta quantità e posizione del DNA duplicato, e definire i geni inclusi nella duplicazione. Si ritiene che la maggior parte delle caratteristiche cliniche delle duplicazioni Xq28, come gli effetti sull'apprendimento e sullo sviluppo fisico, siano causate dalla presenza di copie extra di uno o più di questi geni. Poiché le dimensioni delle regioni duplicate del DNA sono variabili, persone diverse possono avere diversi geni (o nessun gene) all'interno della loro duplicazione. Stiamo ancora imparando di più sulle funzioni specifiche dei geni in questa regione (vedi [Studi in corso su Xq28](#) a pagina 20).

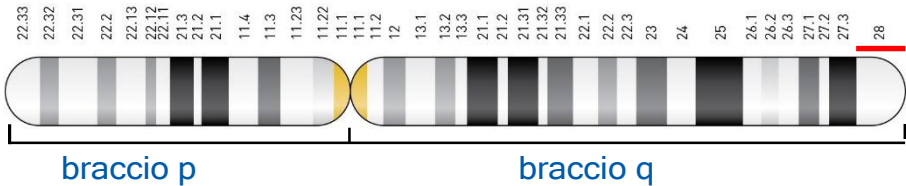
## Fonti

Le informazioni contenute in questo opuscolo sono tratte dalla letteratura medica pubblicata e dalle informazioni dei membri di Unique. Il primo nome dell'autore e la data di pubblicazione degli articoli nelle riviste mediche sono indicati per permetterti di cercare gli abstract o gli articoli originali su internet in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Se lo desideri, puoi ottenere la maggior parte degli articoli da Unique. Le indagini sui membri di Unique sono state effettuate nel 2009 e nel 2015.

## Guardando la regione Xq28

I cromosomi non possono essere visti a occhio nudo, ma se le cellule sono preparate con un metodo specifico, i cromosomi possono essere colorati e visualizzati al microscopio ed è possibile riconoscere per ogni cromosoma una alternanza distintivo di bande chiare e scure. L'immagine qui sotto mostra lo schema delle bande per il cromosoma X.

## Modello di bandeggio del cromosoma X



Ogni cromosoma è formato da un braccio corto (**p**) e uno lungo (**q**). Le bande sono numerate in modo progressivo verso le estremità, partendo dal punto di unione tra il braccio lungo e il braccio corto, detto centromero (colorato in giallo nell'immagine sopra). La regione q28 si trova all'estremità inferiore del braccio lungo del cromosoma X (segnata con una barra rossa nell'immagine sopra).

In ogni duplicazione, la quantità di DNA duplicato può variare. Quando la quantità è ridotta, spesso non è possibile visualizzarla al microscopio e molte persone che hanno una piccola duplicazione ricevono un esito "normale" all'analisi cromosomica standard. Una tecnica di laboratorio chiamata FISH (ibridazione *in situ* fluorescente) permette di analizzare sezioni del cromosoma in modo più dettagliato e può aiutare a rilevare una duplicazione. Questa tecnica utilizza frammenti di DNA marcati a fluorescenza che si legano al DNA in una posizione specifica del cromosoma, quindi può essere eseguito solo quando si sospetta un'anomalia in una regione specifica di un cromosoma. Il test più recente attualmente disponibile che permette di analizzare il DNA in dettaglio si chiama ibridazione genomica comparativa su microarray (array CGH). Un test array CGH può rilevare duplicazioni Xq28 molto piccole anche quando non si sospetta questa diagnosi.

Le duplicazioni possono essere **duplicazioni terminali**, in cui la duplicazione si estende fino alla fine del cromosoma X, o **duplicazioni interstiziali**, in cui viene duplicato un segmento di DNA che include la regione q28 (o parte di essa) ma non la fine del cromosoma X. Il DNA duplicato è chiamato **traslocazione** se è stato spostato in un'altra regione del cromosoma X o su un altro cromosoma. Una traslocazione può essere diagnosticata solo utilizzando un'analisi cromosomica standard o FISH poiché è necessario visualizzare il cromosoma.

Grandi duplicazioni di Xq28 (più di 10Mb) possono estendersi alle regioni Xq27 o Xq26 e quindi includere un gran numero di geni diversi. Queste grandi duplicazioni sono visibili al microscopio (Sanlaville 2004; Van Esch 2005; del Gaudio 2006).

Le piccole duplicazioni possono avere un effetto solo se includono un gene. La regione Xq28 è molto ricca di geni e il gene che più comunemente causa i sintomi in questa regione è chiamato **MECP2** (**methyl CpG binding protein 2**). Questo è il motivo per cui una duplicazione dell'Xq28 è talvolta chiamata **sindrome da duplicazione MECP2** (Ariani 2004; Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006; Madrigal 2007; Smyk 2008).

In casi estremamente rari, si trovano cellule con un assetto cromosomico normale e cellule con duplicazione della regione Xq28. Questo è chiamato **mosaicismo** e può, in alcuni casi, attenuare gli effetti della duplicazione.

## Risultati dei test cromosomici

Il vostro medico genetista vi dirà il punto o i punti in cui il cromosoma di vostro figlio si è rotto e il materiale genetico extra è stato aggiunto. Le informazioni che vi verranno fornite dipenderanno dal metodo utilizzato per analizzare i cromosomi del bambino. Se il DNA duplicato è stato identificato osservando i cromosomi al microscopio con una tecnica di colorazione di base, i risultati (chiamati cariotipo) potrebbero essere simili al seguente esempio:

### Esempio di cariotipo

46,XY,dup(X)(q28)dn

46 Il numero totale di cromosomi in ogni cellula

XY I due cromosomi sessuali: XY indica un maschio, XX una femmina

dup Una duplicazione significa che c'è una quantità extra di DNA

(X) La duplicazione coinvolge il DNA del cromosoma X

(q28) Il cromosoma si è rotto in un punto, q28, e il materiale da questo punto alla fine del cromosoma X (braccio q) è incluso nella duplicazione

dn La duplicazione è avvenuta *de novo* (come un "nuovo evento"). I cromosomi dei genitori sono stati analizzati e non sono state riscontrate duplicazioni o altri cambiamenti cromosomici in Xq28.

Se la duplicazione è identificata come *de novo*, è molto improbabile che sia stata ereditata, quindi la possibilità che i genitori abbiano un altro figlio con la duplicazione è molto piccola. Se il cariotipo è seguito da **mat** la duplicazione è stata ereditata dalla madre del bambino (materna); se è seguito da **pat** la duplicazione è stata ereditata dal padre (paterna), anche se le duplicazioni del cromosoma X sono raramente ereditate dal padre poiché è probabile che un uomo presenti i sintomi della duplicazione.

Oltre o al posto di un cariotipo, potresti ricevere i risultati di un'analisi molecolare come la FISH o l'array CGH. In questo caso è probabile che i risultati siano come uno dei seguenti esempi:

## Esempio di FISH

46,XY,dup(X)(q28).ish dup(X)(RP11-119A22++)

46 Il numero totale di cromosomi in ogni cellula

XY I due cromosomi sessuali: XY indica un maschio, XX una femmina **dup**

Una duplicazione significa che c'è una quantità extra di DNA

(X) La duplicazione coinvolge materiale del cromosoma X

(q28) Il cromosoma si è rotto in un punto, q28, e il materiale da questo punto alla fine del cromosoma X (braccio q) è incluso nella duplicazione

ish L'analisi è stata eseguita tramite FISH

dup Una duplicazione significa che c'è una quantità extra di DNA

(X) La duplicazione coinvolge DNA del cromosoma X **RP11-119A22++**

La regione di DNA nota come RP11-119A22 è stata rilevata in due copie invece della normale singola copia

## Esempio di Array CGH

arr[hg19] Xq28(152,940,458-153,016,382)x3

arr L'analisi è stata eseguita con tecnologia microarray

hg19 Genoma umano build 19. Questa è la sequenza di riferimento del DNA a cui si riferiscono i numeri delle coppie di basi. Man mano che si trovano più informazioni sul genoma umano, vengono registrate nuove "build" del genoma e i numeri delle coppie di basi possono subire variazioni

Xq28 L'analisi ha rivelato una duplicazione del DNA sul cromosoma X, regione q28 (152940458-153016382)

Il frammento duplicato è identificato dalla numerazione delle paia di basi (i punti esatti in cui il cromosoma si è rotto e duplicato).

In questo esempio, il pezzo extra di DNA è da 152.940.458

bp a 153.016.382 bp

(vedi l'immagine a pagina 7, la duplicazione è mostrata con una barra gialla)

Questo significa che circa 75.924 coppie di basi sono duplicate e può essere espresso come

75,9 Kb (1 Kb = 1.000 coppie di basi)

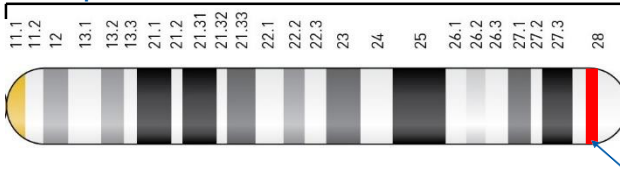
x3 Ci sono 3 copie di questa sezione di DNA

Il numero normale di copie del cromosoma X è 2 nelle femmine e 1 nei maschi



# Duplicazione di Xq28: un esempio

## braccio q del cromosoma X



Il DNA all'interno della banda Xq28 è duplicato tra  
152.940.458 pb e 153.016.382 pb

Potreste voler confrontare i risultati di vostro figlio con altri che hanno la stessa duplicazione o una duplicazione simile per aiutarvi a capire lo sviluppo del bambino. Tuttavia, è importante ricordare che la stessa duplicazione può avere effetti diversi su persone diverse, anche fratelli e sorelle con esattamente la stessa anomalia genetica possono avere uno sviluppo molto diverso. Gli altri geni del bambino, l'ambiente e la sua personalità unica contribuiscono a determinare il suo sviluppo futuro, i suoi bisogni e i suoi risultati. È molto importante vedere il vostro bambino come un individuo e non basarsi su confronti diretti con altri che sembrano avere la stessa duplicazione o una simile.

## Quanto sono frequenti le duplicazioni di Xq28?

Le duplicazioni di Xq28 sono considerate abbastanza rare, ma ora che sono disponibili tecniche di laboratorio più specifiche, la frequenza delle diagnosi è in aumento. Al momento dell'aggiornamento di questo opuscolo nel 2015, sono stati riportati più di 100 casi maschili e quasi 100 femminili di duplicazione di Xq28 nei database delle varianti del DNA utilizzati dalla comunità clinica, e poco più di 100 di questi casi includono una duplicazione del gene MECP2. Il numero effettivo di persone con una duplicazione di Xq28 sarà molto maggiore di quello registrato, poiché non tutti registrano i loro test del DNA in un database e non tutti vengono diagnosticati. Nel 2014 sono stati riportati circa 150 ragazzi con una duplicazione di MECP2 (Van Esch 2014).

Ad oggi (fine 2015), Unique ha 63 famiglie con almeno un bambino o un adulto con una duplicazione di Xq28, poco meno della metà dei quali hanno una duplicazione che include il gene MECP2. Questi membri hanno un'età che va dai due ai 46 anni. I membri Unique che non hanno una duplicazione Xq28 "pura", cioè hanno una perdita o un guadagno di materiale da un altro cromosoma oltre alla duplicazione Xq28, non sono considerati in questa guida poiché le loro caratteristiche cliniche potrebbe non essere dovute alla sola duplicazione di Xq28. Tuttavia, se a vostro figlio è stato diagnosticato un riarrangiamento cromosomico che include una duplicazione di Xq28, questo opuscolo può aiutare a spiegare alcuni dei sintomi.

## Caratteristiche comuni

### Maschi con la duplicazione di Xq28

I bambini con una duplicazione Xq28 sono, nella maggior parte dei casi, più gravemente colpiti dalla duplicazione rispetto alle bambine. Ogni bambino con una duplicazione di Xq28 è unico e quindi avrà diversi problemi medici e di sviluppo. Se il DNA duplicato non contiene un gene o altre informazioni importanti, potrebbe non esserci alcun effetto apparente sullo sviluppo (Unique ha un membro maschio adulto che non mostra sintomi della sua duplicazione).

Tuttavia, di solito un effetto c'è, e spesso è coinvolto un gene. Per questo motivo viene effettuato un test genetico. Il gene più comunemente identificato come causa di problemi medici o di sviluppo è MECP2. Unique ha 42 membri maschi con una duplicazione di Xq28 (6 dei quali hanno anche una perdita o un guadagno di materiale genetico da un'altra parte del cromosoma X o un altro cromosoma). La loro età varia da meno di un anno a 36 anni e circa la metà di loro ha una duplicazione che include il gene MECP2.

Le caratteristiche comuni delle duplicazioni di Xq28 nei maschi sono le seguenti:

- Ipotonia (riduzione di tono muscolare) in bambini e neonati
- Linguaggio ritardato, limitato o assente
- Difficoltà di apprendimento (intellettivo)
- Attacchi epilettici
- Spasticità progressiva (i muscoli sono continuamente contratti, causando tensione e rigidità che possono interferire con il movimento e la camminata)
- Infezioni respiratorie ricorrenti

I bambini possono anche avere altri sintomi come difficoltà a deglutire, reflusso (quando il contenuto dello stomaco torna all'esofago), sbradolamento (che può essere dovuto all'ipotonìa), e possono avere difficoltà a mantenere un peso normale. Alcuni bambini mostrano anche un comportamento autistico (tra cui ansia, movimenti stereotipati delle mani e una ridotta sensibilità al dolore/alla temperatura). Alcuni bambini mostrano caratteristiche facciali lievi come una testa piatta, lineamenti piccoli, orecchie grandi o ponte nasale basso. Altre caratteristiche meno comuni includono microcefalia (un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da una testa piccola), ritardo della crescita ed effetti sugli organi urinari o genitali.

### Femmine con la duplicazione di Xq28

Nella maggior parte dei casi, le bambine con una duplicazione Xq28 non presentano sintomi della duplicazione a causa dell'inattivazione sbilanciata del cromosoma X (vedi [Duplicazioni del cromosoma](#) a pagina 2-3). Tuttavia, sono stati descritti sintomi neuropsichiatrici tra cui depressione, ansia e tratti autistici in soggetti portatori (coloro che hanno il DNA duplicato sul cromosoma X inattivo) che hanno normali capacità intellettive [Ramocki 2009].



Le femmine colpite dalla duplicazione dell'Xq28 mostrano normalmente sintomi più lievi e variabili rispetto ai maschi affetti (Lachlan 2004; Sanlaville 2005; Makrythanasis 2010; Bijlsma 2012; Shimada 2013; Fieremans 2014; Novara 2014; Scott Schwoerer 2014).

Tuttavia, negli ultimi anni è emerso un aumento delle diagnosi di bambine affette da una duplicazione di Xq28 e sono stati riportati casi più gravi. In una famiglia, due gemelle hanno mostrato disabilità intellettive gravi ma variabili, convulsioni, ipotonia, linguaggio limitato o assente e gravi disabilità motorie (Schwoerer 2013).

Unique ha ora 28 membri femminili affetti, di età compresa tra 2½ e 30 anni, oltre a 8 portatori apparentemente sani, meno della metà dei quali hanno una duplicazione che include il gene MECP2. Dodici membri hanno anche DNA duplicato, assente o riarrangiato in altre regioni del cromosoma X o su altri cromosomi. È difficile descrivere le caratteristiche comuni delle duplicazioni di Xq28 nelle bambine con inattivazione X casuale poiché i sintomi variano enormemente. Quando questo opuscolo fu scritto per la prima volta, si pensava che le bambine a cui era stata diagnosticata una duplicazione Xq28 fossero lievemente colpite in aree come l'apprendimento, il linguaggio e le abilità motorie (e alcune riportavano convulsioni). In anni più recenti, sono state riportate alcune bambine con duplicazioni Xq28 con sintomi più gravi simili a quelli osservati nei maschi (vedi pagina 8).

“Eravamo preoccupati per il suo sviluppo, quando a 18 mesi non aveva ancora iniziato a parlare, e non si stava sviluppando e progredendo allo stesso ritmo dei suoi coetanei. Questo ci ha portati a rivolgerci ad uno specialista del linguaggio e poi a un pediatra che alla fine ha suggerito un test genetico.”

8 anni



## Quali sono le prospettive?

Le prospettive per i maschi con una duplicazione Xq28 dipendono da quale parte del cromosoma Xq28 è stata duplicata e come questo ha interrotto il primo sviluppo. Quelli con una grande duplicazione dell'Xq28 hanno maggiori probabilità di avere più sintomi. In alcuni casi, sono presenti due copie extra di tutto o parte di Xq28, noto come triplicazione. Quando questo accade, gli effetti sono probabilmente più gravi (del Gaudio 2006; Tang 2012).

Per quanto ne sappiamo la persona più anziana affetta dalla duplicazione di Xq28 (cioè non una femmina portatrice) che include MECP2 è un uomo di 45 anni (Friez 2006; vedi [Adulti con una duplicazione di Xq28](#) a pagina 19). Un articolo riporta che sei degli 11 ragazzi con una duplicazione di Xq28 sono morti prima dei 25 anni di età (per infezioni respiratorie secondarie ricorrenti o polmonite) (Friez 2006). In questo articolo i ragazzi avevano anche gravi problemi funzionali dell'intestino e/o della vescica che si pensa abbiano influito sulla respirazione limitando la capacità polmonare. Unique ha sette membri adulti di età superiore ai 18 anni. Per quanto ne sappiamo, solo un membro di Unique con una duplicazione di Xq28 è deceduto. Aveva ipertensione polmonare e polmoni sottosviluppati, e la sua famiglia crede che al di là di questo il suo disturbo cromosomico era gestibile.

**“Kaleb era un bambino estremamente contento e felice nonostante tutto quello che ha passato dal punto di vista medico. Sono orgogliosa di dire che posso contare le 'brutte giornate' su una mano: non erano mai 'giornate', erano mezze ore.”**

## Gravidanza e nascita

Le madri che portano in grembo bambini con una duplicazione dell'Xq28 di solito non hanno problemi durante la gravidanza. Hanno solitamente un parto normale e scoprono che il loro bambino è affetto solo dopo la nascita. Delle 11 famiglie Unique che ci hanno raccontato le loro esperienze di gravidanza, 7 hanno detto di non aver avuto difficoltà. Due bambini sono nati a 37 settimane, uno dei quali è nato con un basso peso alla nascita, all'altro è stato diagnosticato IUGR (Ritardo di crescita intrauterino, ovvero scarsa crescita del feto) a 34 settimane. Un bambino è nato a 33 settimane dopo una gravidanza complicata dalla pre-eclampsia, e una madre ha avuto 3 falsi travagli. Non sono riportate in letteratura complicazioni durante la gravidanza o il parto.

## Neonato

Tipicamente i bambini che sono affetti dalla duplicazione dell'Xq28 sono flosci (ipotonic) nel periodo neonatale. Questo può portare a ritardi nel raggiungimento delle principali tappe dello sviluppo come sedersi, rotolare, strisciare e camminare, e può anche causare problemi di alimentazione.

## Crescita e alimentazione

I bambini con una duplicazione dell'Xq28 hanno generalmente un peso normale alla nascita. Il range di peso alla nascita (a termine o quasi) in Unique e nella letteratura medica va da 2,1 Kg a 4,3 Kg. Sei bambini Unique dei 17 dei quali abbiamo una registrazione del peso alla nascita avevano un basso peso alla nascita (sotto i 2,6 Kg), anche se due sono nati in anticipo e uno era un gemello. Le difficoltà di alimentazione sono comunque una delle principali preoccupazioni per le famiglie. Alcuni bambini presentano "**ritardo di crescita**". Questo termine è usato per descrivere un bambino che ha uno scarso aumento di peso e una mancata crescita fisica per un certo periodo di tempo. L'ipotonìa che è comune nei bambini con una duplicazione dell'Xq28 può portare a difficoltà di suzione e deglutizione e/o

l'attaccamento al seno. Uno studio riporta che più del 50% (15/29) dei bambini ha gravi problemi di alimentazione. Un bambino nella letteratura medica ha beneficiato di un tubo nasogastrico temporaneo (NG-tube, che passa dal naso alla gola) e due bambini di Unique hanno avuto bisogno di un tubo gastrostomico (G-tube) per soddisfare le loro esigenze nutrizionali (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009; Sanlaville 2009).

L'ipotonia può anche influenzare il passaggio del cibo e contribuire al reflusso gastroesofageo (GO) (le poppate risalgono facilmente). Questo può essere generalmente ben controllato dando le poppate lentamente, posizionando il bambino in posizione semi-eretta per le poppate e, se necessario, sollevando la testa dell'estremità del letto per dormire. Addensanti per alimenti e farmaci prescritti per inibire l'acido gastrico possono controllare il reflusso. Se queste misure non fossero sufficienti, alcuni bambini trovano beneficio in un intervento chirurgico come la funduplicatio (una procedura sullo stomaco) (Friez 2006; Sanlaville 2009).

I maschi con una duplicazione di Xq28 di solito hanno una crescita normale e sono di altezza e peso normali. Anche se sono riportati in letteratura medica bambini che mostrano un ritardo della crescita, questo è stato associato ad una duplicazione cromosomica più grande (Sanlaville 2009; Van Esch 2014). Le bambine Unique con una duplicazione Xq28 sono descritte come alte, basse e di altezza normale per la loro età.



## Aspetto

I bambini con una duplicazione di Xq28 a volte hanno caratteristiche facciali specifiche, come le orecchie grandi (la caratteristica più comune) o un ponte nasale piatto. L'ipotonia facciale può risultare in un labbro superiore a forma di V invertita ('a tenda'), una bocca aperta e sbrodolamento. La microcefalia (una testa insolitamente piccola) è stata riportata in una minoranza di ragazzi (3 membri Unique), tuttavia, la maggior parte dei bambini ha una testa di dimensioni normali. Le caratteristiche facciali possono essere molto lievi e i bambini possono non sembrare molto diversi dai loro coetanei e assomigliare molto ai loro fratelli o genitori (Van Esch 2005; Friez 2006).

## Apprendimento

Le disabilità intellettive colpiscono gravemente la maggior parte dei bambini con una duplicazione di Xq28. Un bambino descritto in letteratura medica con una duplicazione molto piccola presenta una disabilità di apprendimento moderata. Anche le femmine possono mostrare difficoltà di apprendimento molto variabili. I bambini avranno bisogno di supporto e possono beneficiare di programmi di intervento precoce e crescere meglio in uno speciale ambiente di apprendimento (Madrigal 2007; Echenne 2009).

“Grandi progressi nella comunicazione negli ultimi 2 anni, ha davvero interesse e grande capacità di affrontare le situazioni” - 10 anni

“Ha una buona memoria e ama la musica e la TV” - 4 anni e mezzo

“Non ha una buona memoria” - 16 anni

## Linguaggio e comunicazione

Il linguaggio è ritardato o assente nei bambini con una duplicazione dell'Xq28. Alcuni bambini usano il linguaggio dei segni per comunicare i loro bisogni e desideri, e molti bambini necessitano di una terapia logopedica a lungo termine per migliorare le loro capacità di comunicazione. I bambini usano gesti, espressioni facciali e vocalizzi per indicare i loro bisogni ed esprimere i loro sentimenti. Un bambino Unique che non ha un linguaggio formale è molto espressivo con i suoi occhi e i suoi sorrisi (Van Esch 2005; Friez 2006).

“Non usa parole ma urla e indica” - 4 anni e mezzo

“Non ha la parola” - 16 anni



Le femmine possono mostrare ritardi o problemi nell'acquisizione della parola e del linguaggio e le difficoltà sembrano essere molto variabili. Ci sono molte ragioni per cui il linguaggio è assente o ritardato, compreso il legame tra la capacità di apprendimento e la capacità di parlare. L'ipotonia sperimentata da molti bambini causa una debolezza dei muscoli della bocca che può anche influire sullo sviluppo del linguaggio.

## Sviluppo: abilità motorie grossolane

### (Sedersi, muoversi, camminare)

I maschi con una duplicazione dell'Xq28 sono tipicamente lenti a raggiungere le loro tappe motorie dello sviluppo, così come alcune femmine. Le evidenze nella letteratura medica e in Unique riportano che i maschi con una duplicazione dell'Xq28 stanno seduti tra i 7 mesi e i 4 anni (media 19 mesi); gattonano tra i 14 mesi e i 6 anni (media 31 mesi) e camminano tra i 14 mesi e i 3 anni (media 26 mesi). Non tutti i bambini raggiungono la camminata autonoma. Nelle femmine l'effetto può essere più lieve e le abilità motorie grossolane possono non essere influenzate. Alcuni bambini hanno bisogno di supporto mentre imparano a camminare (come un telaio per stare in piedi e per camminare, una sedia a rotelle e/o stivali di supporto). Molti bambini presentano atassia che è un disturbo che colpisce l'equilibrio e/o la coordinazione. Gli individui con atassia hanno problemi di coordinazione e spesso camminano in modo instabile o goffo (Van Esch 2005; Echenne 2009).

Questi ritardi motori possono essere causati da diversi fattori, compresa l'ipotonia, e la fisioterapia e la terapia occupazionale possono essere utili. L'ipotonia spesso migliora man mano che i bambini crescono, tuttavia, può progredire verso la spasticità nella tarda infanzia o nell'adolescenza e di solito colpisce più le gambe che le braccia (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).



## Sviluppo: abilità motorie fini

### (Coordinazione mano-occhio e destrezza)

Ci sono poche informazioni dettagliate sulle abilità motorie fini dei bambini con una duplicazione di Xq28. Tuttavia, in alcuni bambini, queste abilità sembrano essere colpite.

Una delle cause può essere l'ipotonia e i bambini possono impiegare più tempo per raggiungere le principali tappe dello sviluppo. Le tre famiglie che hanno risposto al nostro sondaggio del 2015 hanno riportato che i loro figli presentavano difficoltà o ritardo con le abilità motorie fini. La terapia occupazionale può aiutare a migliorare queste abilità.

## Problemi medici

### ■ Immunità e infezioni respiratorie

Mentre nelle femmine colpite meno gravemente ci sono poche evidenze di una ridotta immunità o di un aumento delle infezioni respiratorie, sembra essere frequente nei maschi con una duplicazione di Xq28 un'aumentata suscettibilità alle infezioni. Le infezioni respiratorie ricorrenti sono particolarmente comuni. In uno studio quasi tutti i 18 individui coinvolti hanno avuto bisogno di ventilazione meccanica in almeno una occasione, e quattro dei cinque ragazzi con più di 15 anni hanno subito una tracheostomia. La tracheostomia è una procedura chirurgica in cui viene creata un'apertura nella parte anteriore della trachea. Un tubo per tracheostomia viene inserito attraverso l'apertura e nella trachea. Se le vie respiratorie di una persona (il tubo che collega la bocca e il naso ai polmoni) sono bloccate o inutilizzabili, l'apertura che viene creata durante la tracheostomia permette di respirare liberamente. Oltre ad aiutare l'individuo a respirare, la tracheostomia può anche essere utilizzata per rimuovere i fluidi indesiderati prodotti dai polmoni o dalla gola. Al contrario, un altro studio su cinque bambini con una duplicazione dell'Xq28 ha rivelato che nessuno mostrava infezioni frequenti (Friez 2006; Echenne 2009). Tredici membri Unique hanno riportato che il loro bambino soffriva di infezioni respiratorie ricorrenti e sei membri hanno avuto la polmonite. È possibile che la debolezza muscolare possa anche giocare un ruolo nei problemi respiratori. Cinque membri hanno menzionato infezioni ricorrenti dell'orecchio e sei membri hanno riferito la presenza di un'otite media (quando l'orecchio medio si riempie di liquido e può influire sull'udito). Si raccomanda la diagnosi precoce dell'infezione e l'uso di antibiotici (del Gaudio 2006; Friez 2006).

La tonsillectomia (rimozione chirurgica delle tonsille) e l'adenoidectomia (rimozione chirurgica delle adenoidi) sono comunemente riportate nei casi clinici. Quattro membri Unique ci hanno informato che al loro bambino sono state rimosse le adenoidi e le tonsille e altri tre bambini sono stati segnalati come affetti da frequenti tonsilliti.

“A causa del suo problema muscolare, ha difficoltà a tossire il muco da solo. L'adenoidectomia, la tonsillectomia e la CPAP lo aiutano a dormire. Dorme meno durante il giorno, è più concentrato e più energico. Abbiamo notato che si è ripreso dal suo raffreddore più velocemente di prima.”

“Mi è stato detto durante uno dei suoi ricoveri che la sua stitichezza può causare problemi di respirazione, una delle radiografie ha mostrato la possibilità che le feci nel suo intestino occupino lo spazio per respirare.”

“Esaminando il suo apparato respiratorio prima dell'adenoidectomia, il medico ha notato che il suo muscolo è debole, il che può causargli difficoltà nel cercare di eliminare la congestione quando ha il raffreddore.”

“Tenere sotto controllo le infezioni respiratorie è molto importante. Può essere difficile perché anche se si sta attenti alla deglutizione, possono comunque stare male.”

È stato anche riportato dai membri di Unique e nella letteratura medica che una grave stitichezza può limitare la capacità polmonare. Nove membri di Unique hanno riferito che il loro bambino ha problemi di stitichezza.

L'aumentata suscettibilità alle infezioni osservata in alcuni bambini con una duplicazione dell'Xq28 potrebbe essere spiegata in parte da concause come il reflusso e le difficoltà di deglutizione. Un'altra spiegazione è che sono stati trovati bassi livelli di un anticorpo che combatte le infezioni, IgA (immunoglobulina A) in alcuni bambini con una duplicazione Xq28. Le IgA svolgono un ruolo importante nella difesa del corpo contro le infezioni che invadono l'organismo attraverso le membrane mucose, come il naso, gli occhi, i polmoni e l'intestino. Pertanto, le persone con un basso livello di IgA sono più suscettibili alle infezioni e ai raffreddori. Tuttavia, un basso livello di IgA si trova frequentemente anche nei bambini con normale sviluppo. Uno studio recente ha dimostrato che una maggiore suscettibilità alle infezioni nelle persone con una duplicazione Xq28 che include MECP2 può essere associata a un deficit di IgA/IgG2. I bambini nello studio presentavano inoltre una minore concentrazione di anticorpi contro gli pneumococchi (un batterio che causa polmonite) e un diverso sistema di difesa precoce alle infezioni (Bauer 2015). Un membro Unique presenta bassi livelli di anticorpi contro lo pneumococco. Si raccomanda la vaccinazione contro gli agenti patogeni comuni.

## ■ Convulsioni

È stato stimato che circa il 50% dei bambini con una duplicazione Xq28 che include il gene MECP2 hanno crisi epilettiche (Van Esch 2014) e questo valore può aumentare quando i bambini raggiungono l'adolescenza. L'insorgenza delle convulsioni varia ampiamente dalla primissima infanzia alla post adolescenza. I farmaci hanno dimostrato di essere efficaci nel controllare le convulsioni, anche se per alcuni, le convulsioni diventano resistenti ai farmaci (Sanlaville 2009; Vignoli 2012). Sette famiglie Unique hanno riferito che il loro bambino (cinque maschi e due femmine) ha convulsioni.

## ■ Anomalie genitali

Anomalie minori dei genitali sono comuni nei bambini con disturbi cromosomici. Il criptorchidismo (testicoli non discesi) è stato notato in un certo numero di bambini con una duplicazione di Xq28. I testicoli possono essere riportati in sede con una semplice operazione chirurgica se non scendono da soli in tempo. Sono stati riportati anche genitali ipoplastici (sottosviluppati).

Anche l'ipospadia (quando il foro che è solitamente situato alla fine del pene si trova invece sulla parte inferiore) e il micropene (un pene piccolo) sono stati descritti nella letteratura medica (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Meins 2007). A nostra conoscenza non ci sono anomalie genitali nelle femmine.

## ■ Cervello

L'imaging cerebrale ha mostrato che un certo numero di bambini con una duplicazione di Xq28 presentano anomalie cerebrali. Alcuni bambini hanno una mielinizzazione ritardata. La mielina è la sostanza che copre le cellule nervose (un

po' come il rivestimento di plastica che copre il filo di un cavo elettrico). La mielinizzazione, la formazione della mielina, è un processo continuo che inizia nel grembo materno e continua dopo la nascita e nella mezza età. In alcuni bambini con una duplicazione Xq28 il processo di mielinizzazione sembra normalizzarsi.

Uno studio recente (Chehadeh 2015) ha utilizzato l'imaging a risonanza magnetica (MRI) per analizzare il cervello di 30 individui con duplicazioni Xq28 che includevano MECP2. Ventotto delle 30 persone studiate hanno mostrato anomalie cerebrali, ma la dimensione della duplicazione del DNA non sembra essere correlata a specifiche anomalie. Un articolo recente ha anche identificato anomalie cerebrali in una paziente femmina (Shimada 2013) e un altro articolo descrive lesioni cistiche in tre pazienti maschi e una femmina (Shimada 2012). Sono stati osservati risultati neuroradiologici non specifici sulla risonanza magnetica del cervello, tra cui ipoplasia (sottosviluppo) del corpo calloso (la banda di fibre nervose che collega gli emisferi destro e sinistro del cervello), ventricoli allargati, cambiamenti non specifici nella materia bianca, e ipoplasia cerebellare (sottosviluppo della parte del cervello, il cervelletto, che controlla le capacità motorie) (Friez 2006; Philippe 2013). Due bambini Unique presentavano l'idrocefalo (un accumulo di liquido nel cervello) che si è risolto senza alcun intervento. Un membro Unique ha una mielinizzazione ritardata, un corpo calloso sottile e una lieve perdita di volume nella materia bianca. Altri due membri hanno anomalie nella materia grigia e bianca del loro cervello.

## ■ Digestione

La stitichezza è una caratteristica comune nei bambini con una duplicazione di Xq28. Cambiamenti nella dieta e/o farmaci possono aiutare a gestire il problema. Uno studio su una serie di bambini con duplicazioni di Xq28 ha descritto gravi problemi funzionali dell'intestino dal periodo neonatale in poi. In diversi bambini sono stati necessari clisteri periodici e la dilatazione dell'intestino ha influito sulla funzione respiratoria (Goodman 1998; Clayton-Smith 2009). Nove famiglie Unique ci hanno informato che il loro figlio o figlia ha problemi di stitichezza.

## ■ Vista

La vista dei bambini e delle bambine che hanno una duplicazione di Xq28 sembra essere in gran parte non colpita. Un bambino Unique presentava strabismo (quando uno o entrambi gli occhi possono girare verso l'interno, verso l'esterno o verso l'alto). Un altro bambino Unique aveva la sindrome di Horner (un'interruzione dei nervi dell'occhio) all'occhio destro. Un bambino riportato in letteratura medica presenta una lieve ipermetropia (Meins 2007).

## ■ Udito

Come la vista, l'udito sembra essere ampiamente inalterato nei bambini con una duplicazione di Xq28. Un bambino nella letteratura medica presentava sordità bilaterale (colpisce entrambe le orecchie). Un altro bambino nella letteratura medica presentava otite media, un accumulo di liquido nell'orecchio medio. L'otite media di solito si risolve quando i bambini diventano più grandi, ma se questo non accade, il bambino può avere bisogno di un piccolo tubo di ventilazione inserito nel timpano.



## ■ Problemi cardiaci

Le condizioni cardiache non sembrano essere una caratteristica comune della duplicazione di Xq28. Solo un membro Unique (una femmina) ha riportato un problema cardiaco. Aveva un soffio al cuore, un ASD (difetto del setto atriale in cui il sangue scorre tra le camere superiori del cuore) e l'atrio destro e il ventricolo erano leggermente allargati. Due bambini nella letteratura medica avevano problemi associati alla loro aorta, che è l'arteria principale che fornisce sangue ossigenato al sistema circolatorio (Madrigal 2007).

## ■ Piedi

I piedi dei bambini con una duplicazione di Xq28 spesso non sono interessati. Tuttavia, alcune anomalie dei piedi sono state descritte sia in Unique che nella letteratura medica. Queste anomalie includono piedi cavi, piedi piatti, piedi gonfi e/o piedi che tendono verso l'interno. Alcuni bambini possono necessitare speciali solette o inserti nelle loro scarpe o speciali calzature di supporto (Friez 2006).

## ■ Denti

In generale, i bambini con disturbi cromosomici sembrano avere più problemi dentali rispetto ai loro coetanei, quindi si raccomanda un'ottima cura e frequenti visite dentistiche (del Gaudio 2006; Unique). Non ci sono state segnalazioni di specifiche anomalie dentali nei bambini con duplicazioni di Xq28.



## ■ Altri problemi

La scoliosi (curvatura della colonna vertebrale) è stata riportata in un bambino Unique e in una bambina nella letteratura medica. Tre bambini nella letteratura medica avevano ernie inguinali (quando un rigonfiamento di tessuto dell'intestino si trova nel basso addome, l'inguine). Un'ernia inguinale può richiedere un intervento chirurgico. Un bambino Unique presentava un reflusso renale (vescico-ureterale) (si ha quando l'urina scorre verso l'alto dalla vescica al rene, danneggiando potenzialmente i reni). Alcuni bambini nella letteratura medica soffrivano di frequenti infezioni del tratto urinario (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Friez 2006).

## Comportamento

I bambini con una duplicazione dell'Xq28 sono tipicamente piacevoli, calmi e socievoli. Tuttavia, sono inclini alla frustrazione come altri bambini che hanno difficoltà di comunicazione. Gli scatti d'ira e l'aggressività possono rappresentare una sfida per chi si prende cura di loro. Il comportamento all'interno dello spettro autistico è stato riportato sia nella letteratura medica pubblicata che in un certo numero di bambini Unique con una duplicazione dell'Xq28. Alcuni bambini non hanno una diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD), ma mostrano alcune tendenze o tratti autistici. Le tendenze autistiche che sono state notate includono una gamma limitata di espressioni facciali, diminuzione del contatto visivo, comportamento ripetitivo, comportamento auto-stimolante e movimenti ripetitivi come scuotere la testa o strizzare le dita. Un recente articolo che studia il comportamento di 10 bambini con una duplicazione dell'Xq28 che include il gene MECP2 (di età compresa tra 3 e 10 anni) afferma che una sovraespressione di questo gene (che si verifica comunemente quando il gene è duplicato) è legata alle caratteristiche principali del disturbo dello spettro autistico (Peters 2013). Questo articolo ha anche descritto 9 bambini su 10 con una ridotta reattività al dolore e alla temperatura (ipo-reattività sensoriale) e gli autori suggeriscono che questo possa essere una caratteristica comune. Una diagnosi di autismo può essere estremamente utile per accedere ai servizi e personalizzare la terapia educativa e comportamentale per soddisfare le esigenze specifiche di un bambino autistico (Meins 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006).

Il comportamento aggressivo o i disturbi dell'umore sono stati descritti in una piccola minoranza di bambini. Un bambino descritto nella letteratura medica ha mostrato caratteristiche autistiche all'età di 4 anni che sono scomparse due o tre anni dopo.

Tra i 15 e i 20 anni ha sviluppato un disturbo dell'umore e ha avuto comportamenti oppositivi, ma questi sono scomparsi all'età di 20 anni (Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Echenne 2009).

**“ È felice ma ha alcuni problemi di comportamento” - 4 anni e mezzo**

**“ Ha molti problemi di comportamento e per questo sta andando in una scuola speciale, ha anche un ritardo intellettivo da moderato a grave” - 10 anni e mezzo**

## Pubertà

Purtroppo, ci sono pochissime informazioni disponibili sulla pubertà nei bambini con una duplicazione Xq28, sia in Unique che nella letteratura medica. Un membro di Unique che ha risposto al nostro sondaggio ha detto di aver notato che suo figlio ha "più crolli" da quando è entrato nella pubertà (10 anni e mezzo). Un'altra madre ha detto che suo figlio era più aggressivo e frustrato (15 anni e mezzo). Due genitori di Unique hanno riferito che le crisi dei loro figli erano peggiori durante la pubertà. Una madre di una bambina Unique riporta che sua figlia ha attraversato i tipici cambiamenti femminili, ma è entrata presto nella pubertà e ha avuto le mestruazioni a partire dai 10 anni.

## Adulti con una duplicazione di Xq28

Non abbiamo molte informazioni sugli adulti con una duplicazione di Xq28. Questo è in parte dovuto al fatto che anni fa, le analisi cromosomiche non erano abbastanza precise per rilevare piccole duplicazioni e molte persone rimangono senza diagnosi. Per esempio, a due uomini di 40 anni è stata recentemente diagnosticata una duplicazione di Xq28, ed entrambi hanno gravi disabilità intellettuali (Prof. Van Esch, comunicazione personale). Un'altra ragione per la mancanza di informazioni può essere che non tutti sopravvivono fino all'età adulta.

Unique ha 7 membri adulti affetti dalla duplicazione Xq28 (3 maschi e 4 femmine). Il membro maschio più anziano ha ora 36 anni, ama la musica, ha una scarsa memoria e presenta ASD. Non parla, ha bisogno di assistenza a tempo pieno e usa una sedia a rotelle (*Unique*). Un altro membro ventenne è abbastanza gravemente colpito dalla sua duplicazione e ha gravi difficoltà di apprendimento. I due membri adulti più giovani hanno un ritardo nello sviluppo, uno ha difficoltà di apprendimento, problemi di vista e di udito, l'altro presenta epilessia. I due membri femminili più anziani sono madri con sintomi lievi.

Due fratelli di 25 e 33 anni sono stati descritti nella letteratura medica. Entrambi avevano difficoltà di deglutizione e uno aveva un tubo per l'alimentazione. A causa di una polmonite ricorrente, entrambi avevano subito una tracheostomia. È descritto in letteratura medica anche un uomo di 24 anni, che presenta una profonda disabilità di apprendimento.

Un uomo di 26 anni è stato descritto con un basso QI, ma la sua difficoltà di apprendimento non è peggiorata nel tempo. Gli è stato diagnosticato un ASD da bambino, ma queste caratteristiche le ha perse nel tempo. Ha imparato a camminare e l'atassia che aveva da giovane è poi diminuita. Ha inoltre l'epilessia. Anche suo nipote ventenne è descritto: non è affetto da autismo ma soffre di epilessia, anche se meno gravemente di suo zio (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).

## Perché è successo?

È necessario un esame del sangue per controllare i cromosomi di entrambi i genitori e scoprire perché si è verificata la duplicazione Xq28. Nella maggior parte dei casi un bambino eredita l'Xq28 da sua madre (portatrice) che non presenta sintomi o presenta solo leggeri sintomi dalla duplicazione. In alcuni casi la duplicazione dell'Xq28 si verifica quando entrambi i genitori hanno cromosomi normali. Il termine che i genetisti usano per questo è *de novo* (dn) che significa "nuovo". Si pensa che le duplicazioni *de novo* di Xq28 siano causate da un cambiamento avvenuto quando gli spermatozoi o le cellule uovo dei genitori si sono formati oppure durante la formazione e la copia delle prime cellule dopo che l'uovo e lo spermatozoo si sono uniti.

Alcune duplicazioni di Xq28 sono accompagnate da una perdita di materiale da un altro cromosoma, che può avvenire *de novo* o può essere il risultato di un riarrangiamento nei cromosomi di uno dei genitori. Questo è di solito un riarrangiamento noto come [traslocazione bilanciata](#) in cui il materiale si è scambiato

di posto tra i cromosomi. Poiché nessun materiale geneticamente importante è stato perso o guadagnato, il genitore di solito non ha problemi clinici o di sviluppo, anche se può avere difficoltà con la fertilità o la gravidanza.

In alcune persone, le cellule che contengono il cromosoma con una duplicazione Xq28 sono insieme a cellule con un numero e una disposizione cromosomica normale. Questo è noto come **mosaicismo** e in genere si verifica dopo la fecondazione. Il mosaicismo può ridurre l'impatto della duplicazione.

Che la duplicazione sia ereditata o de novo, quello che è certo è che come genitore non c'è nulla che tu abbia fatto o non abbia fatto per causare la duplicazione Xq28 e nulla che avresti potuto fare per evitare che si verificasse. Non sono noti fattori ambientali, alimentari, lavorativi o di stile di vita che possano causare questi cambiamenti cromosomici. Nessuno è da biasimare quando questo accade e non c'è motivo di sentirsi in colpa.

## Può accadere di nuovo?

La possibilità di avere un'altra gravidanza con una duplicazione di Xq28 dipende dai cromosomi dei genitori. Se nessuno dei due genitori risulta avere la duplicazione quando vengono testate le loro cellule del sangue, è molto improbabile che la duplicazione si ripeta. Tuttavia, se la madre è portatrice, il rischio in ogni gravidanza di avere un altro bambino affetto è del 25% e il rischio di avere una bambina portatrice è del 25%. Poiché le femmine portatrici hanno generalmente un'inattivazione sbilanciata che inattiva la duplicazione di Xq28, le bambine non sono in genere affette dalla duplicazione. Se un genitore ha un riarrangiamento cromosomico che coinvolge Xq28, la possibilità di avere altre gravidanze patologiche aumenta notevolmente. È molto improbabile che il padre sia portatore della duplicazione poiché, nella maggior parte dei casi, mostrerà i sintomi della sua duplicazione. Nel caso di duplicazioni *de novo*, esiste la possibilità che la madre possa avere un mosaicismo e quindi avere il cromosoma X duplicato solo nei suoi ovuli (o solo in alcune di queste cellule). Poiché questo tipo di mosaicismo non può essere escluso, il rischio per le gravidanze successive nei casi *de novo* è considerato tra l'uno e il due per cento. Fino ad oggi, non sono stati riportati casi di uomini che hanno trasmesso una duplicazione contenente il gene MECP2. Questo perché, per quanto ne sappiamo, tutti i bambini/uomini che hanno la duplicazione presentano la sindrome da duplicazione di MECP2.

I genitori dovrebbero avere l'opportunità di incontrare un genetista per discutere i loro specifici rischi di recidiva e le opzioni per la diagnosi genetica prenatale e preimpianto (PGD). La PGD richiede l'uso della fecondazione *in vitro* e della biopsia embrionale, e solo gli embrioni sani vengono trasferiti nell'utero della madre. Se i genitori scelgono di concepire naturalmente, le opzioni di diagnosi prenatale includono il prelievo dei villi coriali (CVS) e l'amniocentesi per testare i cromosomi del bambino. Per una duplicazione di Xq28 o MECP2 si può effettuare un test specifico noto come MLPA (amplificazione legatura-dipendente multipla della sonda) per determinare se il bambino è portatore della duplicazione. I test sono generalmente molto accurati, anche se non tutti sono disponibili in ogni parte del mondo.

## Studi in corso su Xq28

La regione q28 del cromosoma X è nota per la sua densità genica (contiene oltre 100 geni) ed è stata studiata per oltre 30 anni. Sono state mappate in questa regione un gran numero di sindromi X-linked (sindromi note per essere causate da un cambiamento nel contenuto di DNA del cromosoma X) e sono stati identificati i geni responsabili delle sindromi. L'uso di tecniche molecolari come l'array CGH e FISH ha permesso di rilevare microduplicazioni che non erano rilevabili con le tecniche precedenti. Questo ha permesso una definizione più accurata dei punti di rottura dei cromosomi (dove si è verificato il cambiamento del DNA) che a sua volta ha permesso ai ricercatori di identificare le regioni sul cromosoma correlate alle diverse caratteristiche cliniche delle varie malattie. La dimensione e la posizione dei pezzi di DNA duplicato di Xq28 identificati finora varia enormemente, da una piccola duplicazione di 4,88 kb (4880 paia di basi) a una regione duplicata più grande di 155,27 Mb (1Mb è equivalente a 1.000.000 paia di basi).

Guardando gli ultimi database del genoma, sono state identificate molte duplicazioni Xq28 diverse, oltre 100 delle quali contengono il gene **MECP2**.

Anche se sono state condotte molte ricerche in relazione al gene **MECP2**, ci sono un certo numero di altri geni inclusi in duplicazioni più grandi che possono contribuire a vari sintomi (vedi diagramma a pagina 24). La duplicazione del gene **RAB39B** è stata associata a difficoltà di apprendimento e/o disabilità intellettiva, nonché a difficoltà comportamentali (Vanmarsenille 2014; Giannandrea 2010; El-Hattab 2011 & 2015). Anche **GDI1** è stato identificato come un gene responsabile delle difficoltà di apprendimento (Bienvenu 1998; Clayton-Smith 2009; Vandewalle 2009), ma le conseguenze di una duplicazione di **GDI1** non sono ancora note. **IKBKG** è stato collegato a una varietà di sindromi distinte, tra cui l'immunodeficienza ma non la disabilità intellettiva. **L1CAM** (molecola di adesione cellulare L1) è stato identificato come un gene legato alla disabilità intellettiva e alla spasticità (un'insolita tensione dei muscoli; del Gaudio 2006; Stumpel 2015).

I bambini che hanno anche la duplicazione del gene **FLNA** (Filamina A) hanno mostrato di essere a rischio di pseudo-ostruzione intestinale (un disturbo del sistema digestivo che colpisce il movimento del cibo attraverso l'intestino).

È stata inoltre riportata una piccola duplicazione che comprende i geni **H2AFB**, **F8A**, **FUNDC2**, **MTCP1NB**, **MTCP1**, **BRCC3**, **VBP1**, **RAB39B** e **CLIC2** (ma non **MECP2**) identificata in maschi con difficoltà di apprendimento e/o disabilità intellettiva che condividono difficoltà comportamentali e tratti facciali caratteristici. Si pensa che le femmine siano colpite in misura minore (El-Hattab 2015).

**AFF2** e **FMR1** (un gene appena al confine di Xq28 all'interno della banda adiacente Xq27.3) sono entrambi associati alla sindrome dell'X fragile quando si verifica una mutazione in uno di questi geni. I bambini con la sindrome dell'X fragile possono avere difficoltà di apprendimento e/o disabilità intellettiva, autismo e in alcuni casi convulsioni. I possibili effetti di una duplicazione in uno di questi geni non sono ancora ben compresi.

Cromosoma X



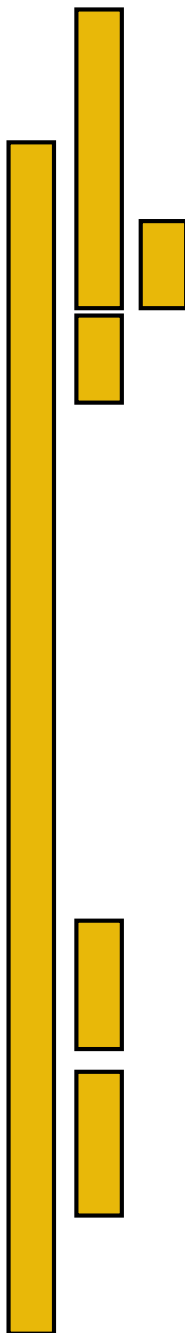
posizione bp

148 Mb  
149 Mb  
150 Mb  
151 Mb  
152 Mb  
153 Mb  
154 Mb  
155 Mb

geni

- FMR1
- AFF2
- IDS
- TMEM185A
- MAMLD1
- MTM1
- HMGB3
- VMA21
- NSDHL
- L1CAM
- MECP2**
- FLNA
- GDI1
- IKBKG
- DKC1
- H2AFB
- F8
- FUNDC2
- MTCP1
- BRCC3
- VBP1
- RAB39B
- CLIC2
- TMLHE

esempi di duplicazioni



Questo diagramma è stato generato utilizzando la build del genoma umano GRCh37/hg19 rilasciata nel febbraio 2009. Se il vostro referto genetico è stato rilasciato prima di questa (es. hg18) o dopo la pubblicazione di questa guida (es. hg38) la posizione della duplicazione potrebbe essere leggermente cambiata. Non tutti i geni sono mostrati.

È importante ricordare che mentre l'identificazione del gene responsabile di certe caratteristiche di una duplicazione dell'Xq28 è interessante e può aiutare a guidare gli studi futuri, non porta direttamente a un trattamento migliore. Inoltre, anche se il gene presumibilmente responsabile è presente in più copie rispetto al numero previsto, non sempre implica che la caratteristica associata sia presente. Altri fattori genetici e ambientali hanno spesso un ruolo nel determinare la presenza o l'assenza di una particolare caratteristica.

## Recenti progressi nella ricerca

Recentemente, è stato pubblicato un articolo di ricerca che descrive l'inversione della sindrome MECP2 in topi adulti sintomatici utilizzando la terapia genica (Sztainberg 2015). I topi hanno dimostrato di avere una riduzione della proteina MECP2 a livelli normali dopo il trattamento. Le convulsioni sono cessate e i sintomi di ipoattività (diminuzione dell'attività), ansia e comportamento sociale anormale sono stati risolti. Anche la terapia genica su cellule prelevate da pazienti con sindrome MECP2 ha corretto i livelli di MECP2. Questa ricerca ha mostrato primi passi promettenti verso la possibilità futura di invertire la disfunzione neurologica dopo l'insorgenza dei sintomi. In un altro studio molto recente, sono state coltivate e differenziate in neuroni cellule staminali derivate da campioni di pelle di pazienti con una duplicazione Xq28 che include MECP2. Queste cellule hanno mostrato chiare anomalie nel loro aspetto e nel loro comportamento funzionale. Le anomalie sono state invertite in seguito al trattamento con un composto in grado di alterare l'attività genica (Nageshappa 2016).

## Altre famiglie

Alcune famiglie trovano utile unirsi a gruppi di sostegno per ottenere informazioni e consigli o semplicemente per chiacchierare con altre famiglie che hanno un bambino con una duplicazione dell'Xq28 o simili problemi di apprendimento, sociali o medici. Troverete informazioni su questi gruppi sul retro di questo opuscolo. Unique gestisce anche un "caffè" privato su Facebook.

## Commenti e consigli dei nostri membri

“Rimanete positivi e concentratevi sui giorni buoni. Cercate di avere un po' di respiro per ricaricare le vostre batterie. ”

“È un viaggio molto lungo. Una persona non dovrà lavorare e dovrà prendersi cura del bambino 24 ore su 24, 7 giorni su 7 e andare dal medico o all'ospedale almeno una volta alla settimana. ”

“Può essere abbastanza spaventoso leggere tutte le informazioni e le storie e spesso ci si preoccupa di ciò che può o non può accadere a vostro figlio, ma è importante mantenere l'attenzione sui risultati che vostro figlio sta ottenendo e celebrarli. Ogni bambino è unico - anche se ha ricevuto una diagnosi. ”

“Le informazioni sono estremamente utili, ma soprattutto lasciatevi guidare dal vostro bambino. Mentre alcuni tratti sono associati, altri possono non esserlo. Il paragone può essere pericoloso. Non smettete mai di parlare per vostro figlio, i genitori sanno meglio di chiunque altro di cosa ha bisogno il loro bambino. Godetevi tutti i momenti grandi e piccoli, e cercate di non impantanarvi dal punto di vista medico. ”

## Supporto e informazioni



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

Understanding Chromosome & Gene Disorders

### Unisciti a Unique per collegamenti familiari, informazioni e supporto.

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

### Gruppi di sostegno e siti web

<https://mecp2duplicationuk.org.uk>

[www.mecp2duplication.com](http://www.mecp2duplication.com)

<https://mecp2d.org/>

Una fondazione statunitense fondata da una famiglia che fornisce supporto alla comunità della sindrome da duplicazione di MECP2 e un registro specifico della sindrome.

<https://www.facebook.com/groups/mecp2families>

Un gruppo Facebook MECP2 Duplication Syndrome Family Talk che collega centinaia di familiari di bambini e adulti con la sindrome da duplicazione di MECP2.

<https://mecp2.wordpress.com>

<http://www.facebook.com/Blake-McMillan-Mecp2-Duplication-Syndrome-226615617485039/>

[www.vanwrightfoundation.org](http://www.vanwrightfoundation.org)

<http://www.reverserett.org.uk> |

[www.rsrt.org](http://www.rsrt.org)

<https://curemds.com>

<http://www.duplication-mecp2.fr>

<http://duplicacionmecp2.es>



Unique cita bacheche e siti web di altre organizzazioni per aiutare le famiglie che cercano informazioni. Questo non implica che noi approviamo il loro contenuto o abbiamo alcuna responsabilità per esso. Questo opuscolo non sostituisce la consulenza medica personale. Le famiglie dovrebbero consultare un medico qualificato in tutte le questioni relative alla diagnosi genetica, alla gestione e alla salute. Si ritiene che le informazioni siano le migliori disponibili al momento della pubblicazione. Nel 2010 è stato compilato da Unique e rivisto dal dottor Damien Sanlaville, Hospices Civils de Lyon, Francia; dal professor Dian Donnai, Università di Manchester, Regno Unito e dal professor Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, professore di genetica riproduttiva, Università di Warwick, Regno Unito. Nel 2016 è stato aggiornato da Unique (AP) e rivisto dal professor Hilde Van Esch, Centre for Human Genetics, University Hospital Leuven, Belgio. La traduzione di questa guida è stata verificata da Fabiana Cro.

Versione 1 2010 (SW), versione 2 2016 (AP).

Copyright © Unique 2021

Gruppo di sostegno per i disordini cromosomici rari  
Registrato in Inghilterra e Galles

Numero di solidarietà 1110661  
Numero società 5460413