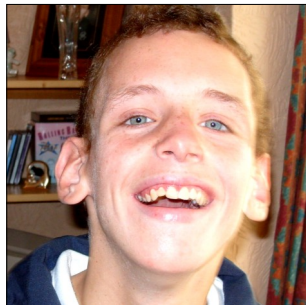
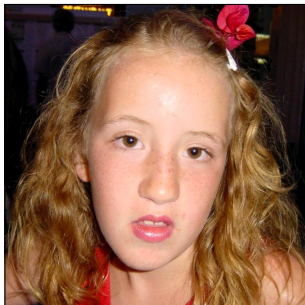


*Unique*TM

Idic(15)



Idic(15)

L'Idic(15) è una rara anomalia cromosomica, a causa della quale le persone hanno materiale genetico (DNA) in eccesso in uno dei loro cromosomi – il cromosoma 15. Ai fini di un sano sviluppo, i cromosomi dovrebbero contenere esattamente la giusta quantità di materiale genetico.

Come per la maggior parte delle altre malattie cromosomiche, avere materiale in più nel cromosoma 15 può aumentare il rischio di sviluppare ritardi psicomotori e difficoltà di apprendimento.

Informazioni sui cromosomi

I cromosomi sono strutture che si trovano nei nuclei delle cellule presenti nel nostro organismo.

Ogni cromosoma contiene migliaia di geni, che possono essere considerati come il libretto di istruzioni sul quale sono incluse tutte le informazioni genetiche che dicono al nostro organismo come svilupparsi, crescere e funzionare. I cromosomi e i geni generalmente sono presenti in coppie e ogni membro della coppia cromosomica viene ereditato da ciascun genitore. L'uomo ha 23 coppie di cromosomi, per un totale di 46. Di questi 46 cromosomi, due sono i cosiddetti cromosomi sessuali, che determinano il sesso (maschile o femminile).

Le femmine hanno due cromosomi X (XX) ed i maschi hanno un cromosoma X ed uno Y (XY).

I restanti 44 cromosomi sono raggruppati in 22 coppie, numerate da 1 a 22, approssimativamente dal più grande al più piccolo. Ogni cromosoma ha un braccio corto o piccolo (p) (come mostrato in cima alla figura) ed un braccio lungo (q) (la parte in basso del cromosoma).

Le persone affette da idic(15) hanno un piccolo cromosoma in più, derivato dal cromosoma 15, oltre ai due normali cromosomi 15. Questo significa che ci sono 47 cromosomi, invece dei normali 46. Il pezzo in più del cromosoma 15 è stato duplicato e unito all'estremità in modo invertito, come un'immagine vista allo specchio (vedi immagine) e viene denominato isodentrico 15, [idic(15)], duplicazione invertita 15 [inv dup(15)], tetrasomia 15q o marker soprannumerario 15 [SMC(15)].

Occasionalmente, una persona può avere due pezzi idic(15) in più (48 cromosomi), o tre pezzi idic(15) in più (49 cromosomi) in tutte o alcune delle sue cellule.

In alternativa, alcune persone non presentano un cromosoma extra, ma hanno un segmento di materiale duplicato, all'interno del cromosoma 15, chiamato duplicazione interstiziale [int dup(15)].

Questa corrisponde, spesso, alla stessa regione che costituisce il cromosoma extra nell'idic(15). Per tale motivo, le persone con int dup(15) e quelle con idic(15) spesso hanno caratteristiche simili e tali disturbi vengono denominati sindrome da duplicazione del cromosoma 15q.

Sebbene l'esatto numero e il tipo di geni duplicati siano spesso sconosciuti, i geni in eccesso possono creare problemi allo sviluppo fisico e all'apprendimento della persona. Si ritiene perciò che la maggior parte delle difficoltà cliniche siano probabilmente causate dal fatto di avere copie in più di alcuni geni. Si stanno ancora studiando le specifiche attività o le funzioni dei geni di queste regioni. E' inoltre importante tenere presente che gli altri geni del bambino, l'ambiente e l'unicità della personalità concorrono a determinare lo sviluppo, le necessità e le conquiste future.

La prima descrizione di una persona con idic(15) fu pubblicata nel 1977. Da allora, ci sono stati più di 160 casi riportati nella letteratura medica mondiale. Nessuno in realtà conosce quale sia la reale rilevanza di questa malattia, perché probabilmente in passato è stata sottodiagnosticata. Tuttavia, le stime più accreditate affermano che un bambino ogni 30.000 abbia questo cromosoma aggiuntivo. Tale anomalia cromosomica interessa tanto i maschi quanto le femmine (Van Dyke 1977; Battaglia 2008) extra chromosome. The disorder occurs as often in males as in females (Van Dyke 1977; Battaglia 2008).

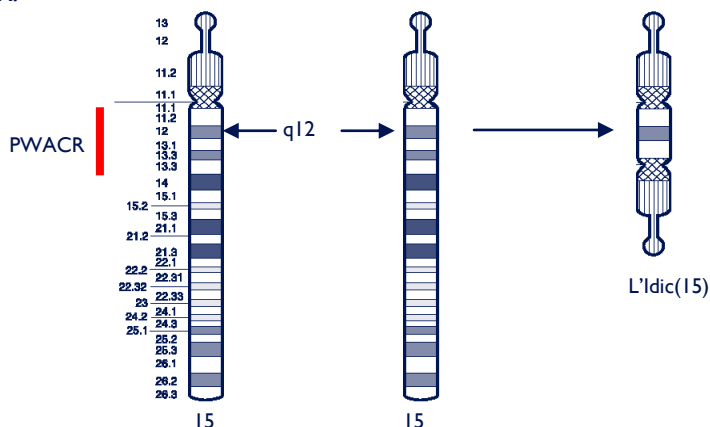
Osservando il cromosoma 15

I cromosomi non possono essere visti ad occhio nudo, ma se vengono colorati e ingranditi al microscopio è possibile vedere che ognuno ha un modello distintivo di bande chiare e scure orizzontali. Nel diagramma del cromosoma 15 della figura riportata sotto, le bande sono numerate a partire dal punto di unione tra il braccio lungo e il braccio corto (centromero) e procedendo verso le estremità. In questo modo, guardando i cromosomi del vostro bambino è generalmente possibile vedere il cromosoma aggiuntivo.

Ulteriori test genetici, quali la FISH (ibridazione fluorescente in situ) o l'array-CGH possono confermare l'idic(15), identificando il cromosoma aggiuntivo come derivato dal cromosoma 15 e indicando, con maggior precisione, i punti di rottura del cromosoma.

La regione critica Prader-Willi e Angelman (PWACR)

C'è una regione del cromosoma 15 vicino al centromero, in corrispondenza delle bande 15q11-q13, chiamata PWACR, che significa Regione Critica di Prader-Willi e Angelman (le sindromi di Prader-Willi e Angelman sono causate dalla perdita di una copia di questa regione, rispettivamente la copia paterna e la copia materna). Se le copie in eccesso del cromosoma 15 non includono questa regione [spesso chiamata piccola inv dup(15)], le persone raramente presentano problemi particolari ed il loro idic(15) è generalmente solo una caratteristica familiare innocua. L'idic(15) causa maggiori problemi quando il frammento duplicato contiene tutta o parte di questa regione critica. Il test FISH o l'analisi array-CGH rilevano se il cromosoma 15 in eccesso contiene una o, come avviene più frequentemente, due copie della regione PWACR.



Questo opuscolo intende descrivere gli effetti che le copie in eccesso del cromosoma 15 hanno sui bambini, sia se queste includono tutta la suddetta regione sia se ne includono solo una parte.

Le diagnosi ed i risultati del test cromosomico

Spesso i medici non considerano necessario né importante eseguire l'analisi cromosomica sui bambini che non hanno delle sembianze particolari. La maggior parte dei bambini con idic(15) non mostrano evidenti caratteristiche fisiche che facciano pensare ad un'anomalia cromosomica. Sebbene tali bambini abbiano un tono muscolare ridotto, soffrano di crisi epilettiche o abbiano caratteristiche facciali peculiari, ad esempio la presenza di cute in eccesso all'angolo dell'occhio (epicanto), raramente vengono sottoposti a test cromosomici nell'infanzia.

Le preoccupazioni generalmente insorgono soltanto dopo che le tappe dello sviluppo psicomotorio non sono state correttamente raggiunte nei tempi, e, anche allora, succede che tale ritardo venga spesso imputato ad altre cause. Ciò comporta che le famiglie riceveranno una diagnosi tardiva, in alcuni casi non prima dell'età di tre – quattro anni e a volte anche più tardi.

Quasi certamente verrà fornito ai genitori un cariotipo, cioè una nota stenografica della composizione cromosomica del bambino.

Il cariotipo mostrerà quanto materiale cromosomico in eccesso ha il bambino. Per una persona affetta da idic(15), i risultati saranno probabilmente simili ai seguenti:

47,XX, idic(15)(q11)dn

47	Il numero totale di cromosomi nelle cellule; 47 invece degli usuali 46
XX	I due cromosomi sessuali, XY per i maschi, XX per le femmine
idic(15)	Un cromosoma 15 isodentrico
(q11)	Entrambi i segmenti del cromosoma 15 che si sono rotti in q11
dn	Il nuovo assetto cromosomico comparso <i>de novo</i> (o come nuovo evento). I cromosomi dei genitori sono stati analizzati e non è stato trovato nessun cromosoma 15 in eccesso. E' molto improbabile che sia stato ereditato l'idic(15) ed è quasi certamente capitato per la prima volta in questa famiglia con questo bambino.

Fonti

Le informazioni presenti in questo opuscolo sono tratte in parte dalla letteratura medica pubblicata. Il nome dell'autore e la data di pubblicazione vengono indicate, per permettervi di cercare gli estratti o gli articoli originali su Internet in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Se lo desiderate, potete ottenere diversi articoli da *Unique*. Questo opuscolo attinge inoltre le informazioni anche da due ricerche condotte sui membri di *Unique*, nel 2004 e nel 2009 e fornite dall'Associazione *Unique*. Quando questo opuscolo fu scritto, *Unique* contava 134 membri con idic(15), con un'età compresa tra 1 e 37 anni.

47,XX,+psu dic(15)(q11q13)

- 47 Il numero totale di cromosomi nelle cellule del bambino; 47 invece degli usuali 46
- XX I due cromosomi sessuali, XY per i maschi; XX per le femmine
- + C'è un cromosoma in più
- psu dic (15) Un cromosoma 15 pseudodicentrico (asimmetrico)
- (q11q13) Dei due segmenti asimmetrici del cromosoma 15, uno ha il punto di rottura nella banda q11 e l'altro nella banda q13

47,XY,+inv dup(15)(q13q13)

- 47 Il numero totale di cromosomi nelle cellule del bambino; 47 invece degli usuali 46
- XX I due cromosomi sessuali, XY per i maschi, XX per le femmine
- + C'è un cromosoma in più
- inv dup(15) C'è una duplicazione invertita del cromosoma 15 [che è la stessa dell'idic(15)]
- (q13q13) Entrambi i segmenti del cromosoma 15 hanno il punto di rottura nella banda q13

In aggiunta, o in sostituzione del cariotipo, potreste ricevere i risultati di analisi molecolari, quali la FISH, eseguita nel vostro bambino. In questo caso, i risultati saranno probabilmente come il seguente esempio:

47,XY.ish idic(15)(q13)(D15Z1x2,SNRPNx2,PML-)

- 47 Il numero totale di cromosomi nelle cellule del bambino;
- XY I due cromosomi sessuali, XY per i maschi, XX per le femmine
- + C'è un cromosoma in più
- ish L'analisi del cromosoma è stata eseguita mediante FISH
- idic (15) Un cromosoma 15 isodicentrico
- (q13) Entrambi i segmenti del cromosoma 15 hanno il punto di rottura in q13 (D15Z1x2,SNRPNx2,PML-)
- Il cromosoma 15 in eccesso contiene due copie dei markers D15Z1 e SNRPN, ma non contiene il marker PML. Un marker è un gene o un frammento di DNA, che ha una localizzazione nota su un cromosoma

I bambini con idic(15) mostrano un ampio spettro di abilità e conquiste. Conoscere il cariotipo del bambino può consentire di prevedere quale sarà il suo futuro? Questa è una domanda che si pongono sia le famiglie che i ricercatori ed è un'area di ricerca attiva e interessante.

Ad oggi, le cose certe sono tre:

- Se il materiale in eccesso del cromosoma 15 non contiene la regione critica 15q11q13 (PWACR), la duplicazione in genere non causa alcun problema.
- La maggioranza dei bambini con idic(15) ha quattro copie della regione critica 15q11q13. I bambini con tre copie [come una int dup(15)] mostrano effetti molto più lievi. Bambini con cinque o sei copie tendono ad avere problemi più gravi. (Robinson 1993; Browne 1997; Roberts 2002; Huang 2003).
- Anche i bambini che hanno il cromosoma 15 in eccesso solo in una porzione delle loro cellule [conosciuto come una forma mosaico di idic(15)] hanno effetti generalmente più lievi, pur se tali effetti possono variare da una completa normalità a problemi significativi. (Dennis 2006).
- Duplicazioni sul cromosoma di origine paterna spesso non sono associate a problemi nello sviluppo, a differenza di quelle sul cromosoma di origine materna, che invece ne causano.

Le persone con idic(15) hanno diversi punti di rottura ed il punto di rottura può essere diverso su ciascuna delle copie in eccesso della regione critica (vedi immagine pagina 3), pertanto essi hanno due copie in più della maggioranza dei geni presenti nella regione PWACR, ma una copia in eccesso di alcuni dei geni ancora più distali nel cromosoma. (Wang 2008). Questa variabilità può spiegare alcune delle notevoli differenze di abilità ravvisate nei bambini, ma non ne siamo certi.



3½ anni

Le principali caratteristiche comuni

Ogni persona con idic(15) è unica, pertanto ognuna di queste avrà diverse condizioni mediche e di sviluppo. Inoltre, questo opuscolo non elencherà ogni tipo di caratteristica possibile, sebbene ne siano state trovate alcune comuni in varie persone.

Le caratteristiche più comunemente incontrate in quasi tutti gli affetti da idic(15) sono le seguenti:

- Ipotonia (tono muscolare insolitamente diminuito) nei neonati;
- Ritardo nel conseguimento delle tappe dello sviluppo psicomotorio;
- Disabilità varie nello sviluppo motorio e cognitivo; i bambini spesso avranno bisogno di supporto per l'apprendimento, sebbene la quantità di supporto necessario varierà da bambino a bambino;
- Assenza o ritardo del linguaggio;
- Comportamento insolito, che spesso include comportamenti dello spettro autistico;
- Crisi epilettiche sono presenti nel 50% degli individui con una duplicazione 15q; l'esordio delle crisi, il tipo di crisi e la risposta al trattamento variano ampiamente da un individuo all'altro.

Quali prospettive?

La maggior parte dei bambini con idic(15) è nata in perfetta salute. L'organizzazione IDEAS [scambio, patrocinio e supporto per idic(15)] sta attualmente ricercando gli effetti dell'idic(15) sull'aspettativa di vita (per ulteriori informazioni vedere www.idic15.org). Gli effetti più comuni della malattia si determinano sul comportamento e l'apprendimento e le sole complicazioni mediche gravi sono le crisi epilettiche. Ci sono molti adulti riportati nella letteratura medica e *Unique* ha 14 membri adulti [vedi Adulti con idic(15) a pag 23].

Sebbene le prospettive di vita dipendano dai progressi individuali, è probabile che la maggior parte dei bambini con idic(15) continui ad avere bisogno di supporto per tutta la vita. Tuttavia, con il passar del tempo, sembra che tali bambini mostrino un miglioramento nell'interazione sociale ed una diminuzione del comportamento autistico; inoltre, sembra che migliorino anche la motricità complessiva e quella fine, insieme alle abilità linguistiche e alla comprensione del linguaggio (Battaglia 2008).

Gravidanza e nascita

Molte madri, durante la gravidanza ed il parto, non hanno avuto problemi ed hanno scoperto solo dopo la nascita che il loro bambino era malato. Delle 57 famiglie che ci hanno raccontato le loro esperienze durante la gravidanza, dodici hanno ricordato di aver percepito pochi movimenti del feto, mentre era nel grembo materno. Due bambini hanno avuto un ritardo di crescita intrauterina (IUGR), Tale termine viene usato per descrivere bambini la cui crescita nel grembo materno è rallentata e pertanto sono più piccoli della norma rispetto all'età gestazionale. In uno dei casi la placenta aveva smesso di funzionare regolarmente e la madre era stata ospedalizzata. In altri quattro bambini la crescita era rallentata nelle ultime due settimane di gravidanza. Due bambini mostravano anomalie cerebrali alla ventesima settimana.

Tre dei bambini che partecipavano alla ricerca di *Unique* sono nati prematuramente, ma questo è l'andamento che ci si aspetta prendendo in considerazione qualsiasi gruppo di bambini nella popolazione generale, non affetti da malattie in particolare (*Unique*)

Per quanto sappiamo, nessuna delle famiglie *Unique* ha scoperto che il proprio bambino era affetto da idic(15) prima della nascita. Ci sono due esempi nella letteratura medica di diagnosi di idic(15) prenatale. Nel primo caso, la diagnosi prenatale è stata eseguita a causa dell'età avanzata della madre. A 16 mesi il bambino presentava ritardo dello sviluppo psicomotorio e gravi difficoltà di apprendimento.

Nel secondo caso, la diagnosi prenatale è stata eseguita dopo riscontro ecografico di IUGR e polidramnios (un insolito aumento del liquido amniotico) alla trentesima settimana. (Miny 1986; Robinson 1993; *Unique*).

Neonati

In genere, i bambini con idic(15) sono ipotonici nel periodo neonatale. Ciò può comportare un ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo psicomotorio (come stare seduti, girarsi, gattonare e camminare) e può anche causare problemi di alimentazione. I bambini sono spesso molto placidi e assonnati e hanno spesso bisogno di essere svegliati per i pasti; possono anche essere meno reattivi rispetto agli altri bambini e non rispondere adeguatamente agli stimoli ambientali.

La crescita e l'alimentazione

Il peso alla nascita dei bambini riportato da *Unique*, mostra una variazione considerevole, con una media di 2,76 kg. Quattro dei 117 neonati presi in considerazione alla nascita aveva un peso piuttosto basso, inferiore a 2,6 kg a termine. (*Unique*).

Range del peso alla nascita dei bambini "*Unique*" a termine o quasi a termine

Da 2,438 kg a 4,649 kg.

Secondo l'esperienza *Unique*, questi bambini tendono a nutrirsi lentamente e l'allattamento al seno può essere difficile. L'ipotonìa, caratteristica comune nei bambini con idic(15), può portare a difficoltà di suzione, deglutizione e attaccamento al seno. Anche bambini con palatoschisi o palato alto possono trovare difficili il succhiare e inghiottire. Molti bambini hanno poco appetito e faticano a terminare una poppata. 31 madri, sulle 53 intervistate da *Unique*, hanno tentato di allattare al seno i loro bambini, sebbene circa solo la metà abbia avuto successo. Un certo numero di bambini sono stati allattati con il latte artificiale con il biberon. Quattro, dei 55 bambini che partecipavano alla ricerca di *Unique*, hanno dovuto utilizzare un sondino nasogastrico temporaneo. Quando alcuni di questi bambini sono cresciuti a sufficienza per succhiare in modo efficace, si è potuto rimuovere il sondino ed alimentarli al seno o con il biberon. Per quattro bambini, si è reso necessario l'uso di un sondino gastrico, per l'alimentazione direttamente nello stomaco (Dennis 2006; *Unique*).



4 anni

L'ipotonia può interferire anche con il passaggio degli alimenti e contribuire al reflusso gastro-esofageo, per cui il cibo ritorna facilmente su per l'esofago. Nel sondaggio di *Unique*, quasi un terzo dei bambini soffre di questo tipo di reflusso, problema che può essere generalmente controllato alimentandoli lentamente, sistemandoli in posizione semireclinata e, se necessario, sollevando la testata del letto per dormire. Anche addensanti e farmaci inibitori degli acidi gastrici possono controllare il reflusso. Se queste misure non sono sufficienti, qualche bambino può trarre beneficio da un intervento chirurgico, per migliorare l'azione della valvola, localizzata tra lo stomaco e l'esofago. Due bambini, come riportato da *Unique*, hanno optato per questa soluzione, traendone beneficio.



5 anni

L'ipotonia può anche avere un impatto sul tratto gastrointestinale, causando un rallentamento dei movimenti intestinali e conseguente stipsi. Quasi un terzo di coloro che hanno partecipato al sondaggio di *Unique* hanno sofferto di stitichezza, anche se la maggioranza, crescendo, ha risolto tale problema (*Unique*).

Molti bambini all'età di un anno o più con idic(15) hanno problemi di masticazione. Gli alimenti tagliati in pezzi più grandi possono provocare conati di vomito o soffocamento, per questo motivo, tali bambini possono continuare a mangiare cibo in purea più a lungo rispetto ai loro coetanei e l'inizio della somministrazione di cibo solido può essere ritardata. I genitori hanno scoperto che, modificando la consistenza degli alimenti, grattugiandoli, macinandoli, tagliandoli o aggiungendo sughi, possono ridurre o evitare questi problemi. I bambini col palato alto (circa un terzo degli intervistati) possono anche avere qualche difficoltà con il cibo solido, perché esso può fermarsi nel palato (*Unique*).

Secondo l'esperienza di *Unique*, i problemi di alimentazione migliorano con il passare del tempo e i bambini mostrano un buon appetito ed una dieta sana e varia. Tuttavia, ad alcuni bambini sembra mancare la sensazione di pienezza e tendono quindi a mangiare in continuazione. Alcuni bambini (7/55) si riempiono troppo la bocca fino ad avere senso di soffocamento; i genitori devono essere vigili mentre mangiano e il cibo deve essere misurato in piccole quantità (*Unique*).

La crescita e l'altezza sono di solito normali nei bambini con idic(15); tuttavia, circa i tre quarti dei genitori descrivono i loro figli, indipendentemente dalla loro altezza, come snelli o magri, sebbene essi mangino normalmente. Al contrario, quelli che non hanno la sensazione di pienezza possono mangiare troppo e possono avere problemi di soprappeso (*Unique*).

“ Non si attaccava al seno; prendeva il biberon, ma aveva bisogno di molto tempo per bere. Ora segue una dieta varia ed ha imparato a masticare e a mangiare cibo solido - 1 anno

“ E' stata allattata al seno per 8 mesi senza problemi. Fatica ancora a masticare, pertanto il cibo deve essere relativamente morbido e in piccoli pezzi - 4 anni

“ Assume vitamine ogni giorno e ha una dieta priva di additivi artificiali; mangia frutta e verdura fresca quotidianamente. Tutto deve essere schiacciato e miscelato.” (5 anni e mezzo)

“ Ha impiegato un po' di tempo per imparare a masticare e a deglutire i cibi solidi, ma ora mangia quasi tutto.” (7 anni e mezzo)

“ Mangia in modo molto disordinato e non mastica; tutto il cibo deve essere ridotto in purè. Da quando è comparsa l'epilessia è meno interessata al cibo e quindi assume un integratore dietetico.” (15 anni)

“ Tende a mangiare troppo.” (17 anni)

L'apprendimento

Difficoltà di apprendimento e disabilità intellettive sono caratteristiche comuni a tutti i bambini con una duplicazione 15q [sia quelli con idic(15) che quelli con una duplicazione interstiziale], la maggior parte dei quali sono colpiti in modo moderatamente grave, sebbene esista una piccola minoranza che viene colpita molto gravemente. Come sempre, ciò varia da caso a caso; tuttavia, la maggior parte dei bambini avrà bisogno di sostegno e potrebbe trarre beneficio da programmi di intervento precoce, in modo da poter crescere meglio in un ambiente speciale di apprendimento. Infatti, la stragrande maggioranza dei bambini nella ricerca di *Unique* frequenta una scuola speciale, mentre un piccolo numero frequenta la scuola ordinaria, ricevendo spesso un sostegno 1 a 1 in classe. In un recente studio, dei 17 bambini di età compresa tra 5-16 anni, tre frequentavano scuole ordinarie con l'aiuto supplementare [uno con idic(15) a mosaico]. La maggior parte dei bambini con idic(15) ricevono anche una diagnosi di autismo o di disturbo dello spettro autistico (ASD) e alcuni hanno ottenuto ottimi risultati nelle scuole specializzate in programmi per persone autistiche. La maggior parte dei bambini traggono beneficio dall'avere accanto un insegnante di sostegno, con rapporto 1 a 1 a scuola, che li aiuta a concentrarsi e a comunicare le proprie esigenze (vedere “Comportamento”) (Rineer 1998; Dennis 2006, *Unique*).

Una piccola minoranza di bambini impara a disegnare in modo semplice, a scrivere il proprio nome e altre semplici parole. Tuttavia, l'ipotonia può rendere difficile scrivere o disegnare e molti bambini trovano più facile utilizzare una tastiera, ragion per cui i computer (compresi i computer touch-screen) sono utilizzati da molti bambini, sia a scuola che a casa. Alcuni di loro, che non padroneggiano la scrittura indipendente, apprendono la scrittura su traccia, imparando a scrivere parole seguendo i puntini. Alcuni bambini imparano a riconoscere il loro nome ed una piccola minoranza impara a leggere. Molti bambini, compresi quelli che non riescono a leggere, amano guardare i libri e ascoltare storie ed alcuni di essi gradiscono guardare le figure nei cataloghi.

I bambini hanno generalmente una buona memoria. Alcuni di loro sono iperattivi e si distraggono facilmente, o sono descritti con una capacità di attenzione così ridotta da

rendere l'insegnamento molto impegnativo. L'autismo, che è comune nei bambini con idic(15), può influire sul modo in cui essi imparano. Alcune famiglie utilizzano ABA (Analisi applicata del comportamento), un metodo di lavoro impiegato con i bambini affetti da autismo o altre difficoltà di apprendimento, che può aiutare a compensare le difficoltà di apprendimento del bambino attraverso l'analisi e il cambiamento del suo comportamento. Per la maggior parte dei bambini con idic(15) l'apprendimento è favorito in piccoli gruppi e in un ambiente strutturato, tranquillo e calmo (*Unique*). Molte famiglie riferiscono che il loro bambino ama particolarmente giocare con l'acqua e/o con la sabbia. I bambini con idic(15) sembrano condividere eccezionali capacità e amore per la musica e il canto; molte famiglie descrivono una perfetta intonazione dei propri figli o la capacità di riconoscere e/o canticchiare una melodia dopo averla udita solo una volta (*Unique*).

“ La sua memoria è molto buona in certi ambiti; è capace di ripetere melodie e canzoni molto velocemente e correttamente; non sa leggere, ma ama i libri - 4 anni

“ Ha moderata difficoltà di apprendimento. I suoi punti di forza sono la personalità, la musica, la disponibilità alla collaborazione e una straordinaria memoria. Ha imparato a leggere parole di 3-4 lettere - 5 anni

“ Al computer è in grado di riconoscere numeri e lettere, indicandoli quando gli viene richiesto - 5 anni e mezzo

“ Ama la musica ed è in grado di riprodurre delle canzoni, dopo averle ascoltate una volta. Ha una memoria molto buona ed è capace di disegnare cerchi e linee rette - 7 anni)

“ Ha un ottimo orecchio: è in grado di canticchiare melodie, che ha sentito solo una o due volte, e ha un'intonazione perfetta e precisa - 9 anni e mezzo)

“ Conosce alcune lettere ed ha una memoria molto buona per le cose e gli eventi, ma non è brava in matematica - 11 anni

“ Ama i giochi al computer e, nonostante la sua scarsa destrezza, sa utilizzare mouse e tastiera. Gli vengono proposti giochi, consigliati dalla scuola, per sviluppare le sue abilità e i giochi progettati per i bambini più piccoli, che coprono una vasta gamma di attività, le quali spaziano dal saper contare ad imparare a stare con gli amici. Risponde bene a questi giochi e il suo vocabolario e alcune competenze sono notevolmente migliorate grazie ad essi - 11 anni

“ Sa leggere ad un livello di un bambino di circa sette anni. Sa disegnare una persona stilizzata e copiare il proprio nome - 13 anni

“ Ricorda i brani di filastrocche. Apprende meglio quando la sua epilessia è sotto controllo - 14 anni e mezzo

“ Ha gravi e complesse difficoltà di apprendimento; ha una buona memoria, ricorda dove vive, sia lui che la nonna, e anche certi luoghi e persone - 15 anni

“ Ha gravi difficoltà di apprendimento, ma ha una memoria incredibile! Impara meglio in piccoli gruppi, con un maestro conosciuto, che abbia con lei un rapporto 1 a 1 - 18 anni

“ Ama la musica ed è in grado di intonare le canzoni molto facilmente - 18 anni

“ Ha una buona memoria per la musica e canta bene. Ha anche una buona memoria per i luoghi e non dimentica dove è stato - 19 anni

Linguaggio e comunicazione

I problemi del linguaggio sono comuni nei bambini con idic(15). L'acquisizione di questa forma comunicativa è molto spesso ritardata; i bambini con idic(15) presentano spesso un linguaggio ecolalico (ripetono parole o frasi pronunciate da un'altra persona) e spesso ripetono frasi o espressioni sentite, piuttosto che formulate di propria iniziativa. In uno studio sulle abilità del linguaggio di 33 persone, di età compresa tra 2 e 57 anni, i ricercatori hanno scoperto che tutti, tranne cinque bambini, utilizzano almeno alcune parole. L'età media in cui i bambini hanno iniziato a parlare è di 27 mesi. Un bambino con una forma di idic(15) a mosaico comprendeva la lingua e parlava normalmente mentre altri nove bambini erano in grado di condurre una semplice conversazione. Cinque bambini pronunciavano frasi brevi, sei solo brevi espressioni e altri sei solo singole parole. Un altro studio in corso negli Stati Uniti, effettuato su 41 bambini dalla dottoressa Carolyn Schanen, ha dimostrato che 14 bambini hanno pronunciato la loro prima parola all'età di 5 anni, due hanno iniziato a pronunciare parole tra i 5 e i 10 anni e uno ha iniziato dopo l'età di 10 anni (Battaglia 1997, Battaglia 2005; Dennis 2006, *Unique*).



6 anni

Lo studio di *Unique*, riguardante i membri di età superiore a 5 anni, documenta una serie di abilità varie. In media i bambini hanno parlato per la prima volta a 3 anni e 5 mesi. Diciassette bambini pronunciavano frasi, ma si trattava spesso di brevi espressioni e non sempre di chiara o facile comprensione per persone al di fuori della famiglia. Dieci bambini pronunciavano parole singole o qualche frase. Sette bambini non parlavano, ma padroneggiavano il linguaggio dei segni o Pecs (sistema di comunicazione con immagini). Tuttavia, questo livello non poteva essere raggiunto da tutti: quattordici bambini, infatti, non usavano il linguaggio parlato né quello dei segni. Questi bambini continuano ad usare i gesti, le espressioni facciali e i rumori vocali, per indicare le loro esigenze o esprimere i propri sentimenti. Essi spesso indicano o conducono l'adulto a quello che vogliono. Una piccola minoranza sembra avere scarsa necessità o intenzione di comunicare con gli altri (*Unique*).

Una bambina della ricerca di *Unique* parlava correntemente usando frasi, fino a quando, all'età di 7 anni, sono iniziati gli attacchi epilettici e il suo linguaggio è regredito; ora non parla più. Questa regressione del linguaggio è stata descritta in letteratura medica. (Battaglia 1997, *Unique*).

Testimonianze di *Unique* suggeriscono che alcuni bambini si riferiscono a sé stessi in terza persona, piuttosto che usare le parole "io" o "me". Anche se spesso i bambini imparano a comporre frasi semplici e a comunicare le loro esigenze e/o desideri, possono non avere la capacità di sostenere una conversazione o di reagire e rispondere alle domande. (*Unique*)

Alcuni bambini usano il linguaggio dei segni, Pecs e/o approcci basati sull'uso del computer, per comunicare i loro bisogni e desideri. In letteratura vi sono prove, sostenute anche da *Unique*, che molti bambini hanno un linguaggio recettivo, migliore di quello espressivo: essi capiscono più di quello che possono esprimere. La logopedia si è rivelata vantaggiosa per molti bambini (Battaglia 2008, *Unique*).

Ci sono molte ragioni che possono spiegare il ritardo del linguaggio, compreso il collegamento tra la capacità di apprendere e l'abilità nel parlare. L'ipotonia presentata da molti bambini comporta debolezza dei muscoli della bocca, causando difficoltà, oltre che per la suzione, anche per lo sviluppo del linguaggio. Quelli con palatoschisi o palato alto possono avere anche difficoltà specifiche con l'articolazione di certi suoni (*Unique*).

“ Comunica con la parola, spingendo/tirando ed emettendo rumori. E' in grado di formare frasi con un massimo di 6 parole. In seguito ad un'operazione all'anca, all'età di 2 anni e 8 mesi, ha trascorso due mesi ingessata, perciò a causa di questa immobilità il suo linguaggio è molto migliorato - 4 anni

“ Ha iniziato ad usare le parole a 2 anni e mezzo. Ha un ampio vocabolario e sa nominare molti oggetti. Copia molte parole che ascolta, ma non è in grado di sostenere una conversazione o rispondere alle domande. Ha imparato molte parole dai suoi giocattoli Vtech TM*, perché gli piace premere ripetutamente i tasti per sentire le parole molte volte - 4 anni e mezzo

* Vtech TM è una linea di giocattoli e giochi creati intorno al processo del apprendimento.



7 anni



22 mesi

“ Pronuncia una sola parola “dolcetto”, che egli ama! Usa il segno che significa “più” e sta cominciando a rispondere al metodo Pecs. Capisce più di quanto possa esprimere - 5 anni e mezzo

“ Usa parole e il linguaggio dei segni. Capisce bene, ma ha difficoltà ad esprimere i suoi bisogni, e pertanto, si sente frustrato. Usa un computer touch screen a scuola - 7 anni

“ Capisce semplici comandi e, sebbene non parli, emette dei suoni quando mangia qualcosa che gli piace! - 7 anni e mezzo

“ Ha pronunciato le prime parole a 3 anni e formula frasi da quando ha 5 anni; utilizza un computer touch screen - 10 anni

“ Parla normalmente.” [11 anni, idic(15) a mosaico]

“ Ha un vocabolario sempre più vasto, che utilizza in gran parte in modo appropriato. Il linguaggio è un

ambito in cui ha dimostrato grande miglioramento solo negli ultimi anni ed ora è in grado di esprimere semplici bisogni; tuttavia, non è capace di conversare e non risponde alle domande - 11 anni

“ Preferisce non impegnarsi in alcuna comunicazione - 15 anni

“ Ha iniziato ad utilizzare Pecs due anni fa ed ha reagito in modo così positivo, che non riuscivamo a crederci! - 15 anni

“ Parla, ma è molto ecolalica. Capisce un linguaggio semplice e necessita di molto tempo per usare parole, segni o simboli - 17 anni

“ Pronuncia frasi di 5-6 parole e parla molto. Usa inoltre “Makaton” (lingua dei segni) e Pecs. I computer vocali sono stati molto utili - 18 anni

“ Capisce quasi tutto, ma il suo discorso è confuso e trova difficile esprimersi - 26 anni

Sviluppo della capacità di sedersi, muoversi, camminare

I bambini con idic(15) sono generalmente lenti nel raggiungere le tappe dello sviluppo motorio. Segnalazioni nelle pubblicazioni di letteratura medica suggeriscono che la posizione seduta viene acquisita tra i 10 e i 20 mesi d'età e la deambulazione autonoma tra i 2 e i 3 anni. Secondo l'esperienza di *Unique*, i bambini iniziano a rotolarsi tra i 3 e i 30 mesi (in media 9 mesi); iniziano a stare seduti tra i 4 mesi e i 3 anni e mezzo (in media 13 mesi); iniziano a gattonare tra i 5 mesi e i 5 anni (in media 16 mesi); camminano autonomamente tra i 13 mesi e i 7 anni (3 anni e mezzo in media). Alcuni bambini hanno bisogno



5 anni

di un sostegno meccanico mentre imparano a camminare (ad esempio un'intelaiatura o un supporto per stare in piedi o camminare, stivali di sostegno, una tuta a pelle in lycra o tutori per le gambe). La maggior parte dei bambini continua a camminare, arrampicarsi e correre sebbene sia goffa, instabile, con scarso equilibrio e coordinazione. Molti bambini camminano con un'andatura goffa e a base allargata ed inciampano facilmente. La consapevolezza spaziale è un problema per alcuni bambini e si traduce nella difficoltà nel salire e scendere le scale (non riescono a giudicare la profondità dello scalino) e nel calpestare oggetti, che incontrano nel loro percorso. A causa di questa difficoltà, alcuni bambini della ricerca di *Unique* devono indossare il casco, per proteggere la testa quando cadono. Dalle testimonianze risulta che la goffaggine dei bambini si riduce nel tempo, in questo modo essi riescono meglio ad evitare di calpestare oggetti e di inciampare. Due bambini di *Unique* camminano sulle punte.



21 anni

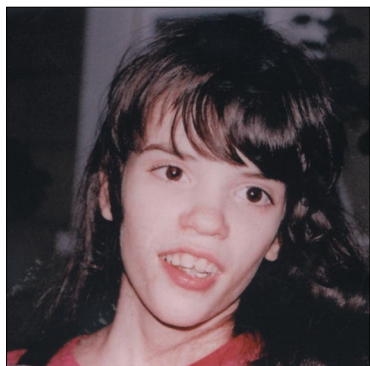
Molti bambini si stancano facilmente, per tale motivo per alcuni la sedia a rotelle può essere necessaria in alcuni occasioni o per i lunghi viaggi. Sebbene la maggioranza dei bambini con idic(15) cammini in modo autonomo, alcuni di essi trovano difficoltà (Robinson 1993; Battaglia 1997, *Unique*).

Ci sono diversi motivi alla base di tale ritardo motorio, tra cui l'ipotonìa che colpisce circa il 70% dei bambini con idic(15). L'ipotonìa migliora spesso quando i bambini crescono, ed è stato rilevato che la fisioterapia precoce e alcune terapie specifiche possono contribuire a superare le difficoltà di movimento. Anche l'epilessia, che è comune nei bambini con idic(15), può aggravare questo problema. Per i bambini con attacchi epilettici potrebbe essere necessario avere un supporto mentre camminano o utilizzare una sedia a rotelle. Problemi comportamentali, in particolare nei bambini che non hanno il senso del pericolo o in quelli che a volte "rifiutano" di camminare, possono rendere necessario l'uso di una sedia a rotelle quando si è fuori. Tuttavia, molti bambini con idic(15) sembrano sentire la necessità di muoversi di continuo e trovano difficoltà a rimanere fermi; molte famiglie riferiscono che i loro bambini corrono dappertutto, piuttosto che camminare, e amano arrampicarsi in continuazione.

Il nuoto sembra essere un'attività particolarmente diffusa e molti bambini amano qualsiasi tipo di gioco in acqua. Altre attività fisiche che piacciono ai bambini di *Unique* sono andare in triciclo, a cavallo, in bicicletta o scooter, pattinare, giocare a calcio, il trampolino e la danza (*Unique*).

“ Gattona bene in casa; è in ritardo nel camminare, perché non è in grado di sostenere il suo peso, a causa dell'ipotonìa - 2 anni

“ Aveva una mancanza di forza nel tronco; non ha mai gattonato né camminato fino ad un anno - 5 anni



15 anni

“ Si muove per lo più gattonando, ma è in grado di girare appoggiandosi ai mobili. Riesce a camminare con un deambulatore o aiutata e ha fatto alcuni passi da sola - 5 anni e mezzo

“ E' molto veloce e molto goffa; si arrampica su tutto - 10 anni

“ Ha una scarsa consapevolezza spaziale e stare seduto può essere un problema; ha bisogno di sedie con schienale e braccioli, in modo che non cada. Ha problemi sul terreno sconnesso e sulle scale, perché non riesce a giudicare la profondità delle scale. Inciampa nelle cose ed è molto goffo - 11 anni

“ Gattona o usa una sedia a rotelle - 12 anni

“ Non ha più alcun problema con le abilità motorie. Cammina per piacere ogni giorno e si innervosisce se nessuno va a fare una passeggiata con lui. Inoltre corre, si arrampica, va su e giù per le scale. Sembra che abbia bisogno di muoversi - 15 anni

“ Cammina in punta di piedi; è molto sbilanciato, cade regolarmente e non riesce a salire e scendere le scale in modo autonomo - 17 anni

“ Si muove bene. Nuota, va in bicicletta e corre, ma con un'andatura goffa - 18 anni

“ Ha buone capacità motorie - 22 anni

Sviluppo: coordinazione oculo-manuale - abilità motorie fini - cura di sé

L'ipotonìa può compromettere anche le capacità motorie fini nei bambini con idic(15); essi possono richiedere più tempo per raggiungere ed afferrare i giocattoli e tenere in mano un biberon o una tazza. Ciò può determinare un ritardo nell'abilità di mangiare da soli, vestirsi (cerniere e bottoni possono risultare particolarmente problematici), tenere in mano una penna per scrivere o disegnare. L'uso di posate speciali con l'impugnatura grande, di tazze con manici ed il cibo già tagliato è d'aiuto ad alcuni bambini. Per coloro che hanno problemi nell'afferrare e nel maneggiare uno strumento per scrivere, può spesso risultare più facile usare una tastiera o un computer touch screen. Molti bambini seguono una terapia professionale per migliorare questa abilità (*Unique*).

A causa di queste difficoltà, i bambini possono continuare ad aver bisogno d'aiuto per vestirsi e spogliarsi. Essi inoltre necessiteranno di assistenza per attività quali la pulizia dei denti, e lavarsi. Probabilmente, ciò influisce anche nella capacità di usare il bagno. Le informazioni di *Unique* dimostrano che la formazione all'uso della toilette si raggiunge



Un esempio per la capacità motoria fine di una ragazza quindicenne affetta da idic (15). Riesce a infilare le perline sul filo, ma non riesce a fare dei nodi

tra i 2 anni e mezzo e i 14 anni (in media poco più di 6 anni). Uno studio effettuato dal team di IDEAS (associazione internazionale per lo scambio, il patrocinio e il sostegno alle famiglie con persone affette da idic15) ha dimostrato che il controllo della vescica è stato raggiunto da 9 dei 41 bambini di età inferiore a 6 anni e mezzo, ed il controllo dell'intestino e della vescica è stato raggiunto da 8 su 41 bambini all'età di 7 anni. Tuttavia, non tutti i bambini hanno raggiunto questo livello di formazione (*Unique*).

“ I movimenti delle sue mani sono goffi. È in grado di portarsi il cucchiaino alla bocca, ma non riesce a riempirlo da sola. Porta il pannolino giorno e notte e richiede aiuto per spazzolarsi i capelli e lavarsi i denti. Potrebbe cercare di lavarsi le mani, ma le serve aiuto. Non riesce a vestirsi, ma sa infilare un braccio in una T-shirt, quando richiesto. E' molto brava a togliersi le scarpe con elementi di fissaggio in velcro - 4 anni

“ Ha ancora una presa scadente, mancanza di coordinamento e difficoltà ad afferrare le piccole cose, come l'uva passa - 7 anni e mezzo

“ E' capace di fare quasi tutto per l'igiene personale, ma spesso preferisce non farle - 11 anni, idic(15) a mosaico

“ Ha un ritardo grave nelle capacità motorie. Ha solo una presa semplice, non a pinza - 15 anni

“ Di notte porta il pannolone, a causa dei movimenti intestinali. Ha bisogno di assistenza e di guida per vestirsi e per l'igiene personale - 18 anni

“ Ha scarse capacità motorie. Ha ancora molti problemi con l'uso di forchette e cucchiaini ed è capace soltanto di scribacchiare con una matita - 19 anni

Preoccupazioni di tipo medico

■ Crisi epilettiche

Le crisi epilettiche sono una caratteristica comune dell'idic(15), essendo infatti presenti in circa i tre quarti dei bambini compresi nell'indagine di *Unique*. Un recente articolo pubblicato nella letteratura medica riporta che le crisi epilettiche colpiscono i due terzi delle 33 persone con idic(15), considerate nello studio (Dennis 2006). L'evidenza dei casi riportati, sia da *Unique* che nella letteratura medica, suggerisce che tali bambini possono essere affetti da una grande varietà di crisi epilettiche e che ogni singolo bambino può presentare più di un tipo di crisi. Le crisi possono comparire in un'età compresa tra la nascita e i 18 anni, sebbene in più della metà dei bambini l'esordio si sia verificato prima del compimento di un anno. Le crisi possono essere occasionali o frequenti, brevi o prolungate. Gli spasmi infantili rappresentano il tipo più comune di convulsioni nell'ambito dei membri di *Unique*; tali crisi sono caratterizzate da una serie di scatti o scosse e sono più frequenti nei bambini di età compresa tra 3 e 10 mesi. Anche le crisi tipo assenza sono comuni; esse si manifestano con la presenza di sguardo fisso perso nel vuoto, con durata variabile tra i 5 secondi e i 2 minuti. Altri tipi di crisi epilettiche presenti nei soci di *Unique* (e nei casi riportati nella letteratura medica) includono brevi e ripetute scosse (crisi miocloniche), cadute improvvise a terra (“drop attacks” o crisi atoniche), irrigidimento (crisi toniche) e ripetute scosse (crisi cloniche). Le crisi del tipo “grande male”(crisi tonico-cloniche, in cui il bambino perde coscienza e cade a terra, con comparsa di scosse in tutto il corpo) si sono verificate solamente in due dei membri in età adolescenziale, sebbene in letteratura siano riportate in bambini di età inferiore. Un ridotto numero di bambini ha sperimentato strani episodi, che

potevano essere considerati convulsioni, tuttavia il loro elettroencefalogramma (EEG) risultava normale. Un EEG è un esame che fornisce un quadro della attività elettrica all'interno del cervello (Bingham 1996; Battaglia, 1997; Elia 1998; *Unique*). Le crisi epilettiche possono essere spesso ben controllate con i farmaci; tuttavia, cinque bambini su 67 hanno avuto crisi epilettiche non completamente controllate con la terapia farmacologica. In alcuni bambini, nei quali l'epilessia è stata difficile da controllare, i genitori hanno sperimentato una grande varietà di trattamenti alternativi, quali lo yoga, l'ossigenoterapia, la terapia cranio-sacrale (nota anche come osteopatia cranica) e l'omeopatia. Alcuni (3/35) dei bambini che sono affetti da epilessia farmaco-resistente sono stati sottoposti alla stimolazione del nervo vago (VNS). Il VNS è un trattamento per l'epilessia in cui un piccolo generatore viene impiantato sotto la cute in corrispondenza della clavicola sinistra ed è collegato ad un cavo con tre bobine ad una estremità. Tali bobine vengono avvolte intorno al nervo vago nel lato sinistro del collo mediante una piccola operazione chirurgica ed in questo modo il nervo vago viene stimolato, ad intervalli, per ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche (*Unique*).



10 anni

Due bambini di *Unique* e quattro riportati nella letteratura medica pubblicata hanno la sindrome di Lennox-Gastaut, un tipo di epilessia che spesso ha un esordio precoce ed è resistente ai farmaci. Nella letteratura medica sono descritte anche forme più lievi di epilessia ad esordio nell'adulto (Battaglia, 1997; Chifari 2002; Battaglia, 2008; *Unique*). L'epilessia disturba il sonno di molti bambini (14/35). Infatti, i bambini che sono affetti da convulsioni durante la notte, possono essere eccessivamente stanchi il giorno seguente e possono avvertire la necessità di dormire un po' durante la giornata. Alcune famiglie inoltre riferiscono che i farmaci contro l'epilessia possono provocare sonnolenza o rendere il bambino eccessivamente stanco (*Unique*).

I bambini che sono affetti da crisi epilettiche del tipo 'drop attacks' dovrebbero indossare un casco per proteggere il cranio, in caso di convulsioni.

Alcune famiglie riferiscono che il numero delle crisi aumenta con l'inizio della pubertà (*Unique*).

E' stata ipotizzata una correlazione tra le crisi e le difficoltà di apprendimento, tuttavia da un recente studio non è emerso alcun collegamento (Dennis 2006).

■ Problemi cardiaci

I problemi cardiaci sono rari negli individui affetti da idic(15). Solo 2 dei 53 bambini intervistati aveva un difetto cardiaco: uno aveva un soffio al cuore ed era in attesa di ulteriori accertamenti, mentre l'altro aveva un piccolo foro tra le due camere inferiori del cuore (un difetto del setto ventricolare o VSD), che si è risolto (si è chiuso) spontaneamente senza necessità di un intervento chirurgico. Non è noto se nei bambini o adulti con idic(15) siano presenti disturbi del ritmo cardiaco, pertanto si raccomanda l'esecuzione di un elettrocardiogramma in tali bambini per valutare il ritmo cardiaco (*Unique*).

■ Vista

Il problema oculare più comune è lo strabismo, in cui uno o entrambi gli occhi possono ruotare verso l'interno, verso l'esterno o verso l'alto. Lo strabismo è presente in circa un terzo delle famiglie di *Unique* ed è riportato nel 40 per cento dei casi di un recente studio pubblicato. In molti casi è presente strabismo convergente (occhi a croce), per il quale molti bambini necessitano della chirurgia per ri-allineare correttamente gli occhi (Dennis 2006; *Unique*).

Sono stati inoltre riportati presbiopia, miopia e astigmatismo (la cornea, il rivestimento trasparente sopra l'iride e la pupilla, è curva in modo anormale con conseguente visione sfocata). Questi problemi sono spesso lievi e possono essere corretti con gli occhiali. Cinque bambini di *Unique* sono affetti da deficit della visione centrale (il sistema visivo del cervello non sempre comprende o interpreta ciò che gli occhi vedono). La presenza di nistagmo (rapidi movimenti oculari incontrollati) è stata osservata sia nella letteratura medica pubblicata che presso *Unique* (Huang 2003; *Unique*).

Altri tipi di problemi oculari sono stati riscontrati in singoli bambini: un membro di *Unique* non possiede la percezione della profondità, mentre un altro presenta entropion (palpebre piegate verso l'interno), difetto che è stato corretto chirurgicamente (*Unique*).

■ Udito

I difetti dell'udito sono frequenti nei bambini con patologie cromosomiche e sono stati riscontrati in quasi un terzo dei bambini *Unique* con idic(15). La causa più comune del deficit uditivo è l'otite media sieromucosa, dovuta ad un accumulo di liquido nell'orecchio medio. L'otite media sieromucosa di solito si risolve con la crescita dei bambini, poichè il condotto uditivo si allarga e si verticalizza, con conseguente miglioramento del drenaggio dell'orecchio medio. Pertanto, la perdita di udito causata da questa patologia di solito è solo temporanea. Tuttavia, l'ipoacusia causata dalla persistenza di fluidi nell'orecchio medio, può ridurre l'udito del bambino in un periodo molto importante per lo sviluppo del linguaggio e delle capacità linguistico-vocali. Per tale motivo, se l'otite sieromucosa persiste, molti bambini necessitano di un anellino di gomma (un piccolo tubo di ventilazione) inserito nel timpano (Dennis 2006; *Unique*).

■ Lievi anomalie dei genitali

Lievi anomalie dei genitali sono presenti in 7 ragazzi (su 25) che hanno partecipato al sondaggio *Unique*. Quattro di loro presentavano criptorchidismo (testicoli ritenuti). In tal caso, la discesa dei testicoli, se non avviene spontaneamente, può essere ottenuta mediante una semplice operazione chirurgica. La presenza di criptorchidismo è stata riportata anche nella letteratura medica pubblicata. Inoltre, un bambino di *Unique* ha testicoli di dimensioni più piccole rispetto al normale, un altro presenta parafimosi (il prepuzio resta intrappolato dietro la 'testa' del pene) ed un altro ipospadia (il foro che di solito si trova all'estremità del pene è situato invece sul lato inferiore). Sia la parafimosi che l'ipospadia possono essere corrette con una semplice procedura chirurgica. Nella letteratura medica sono stati riportati anche casi di micropene (pene di piccole dimensioni) e di ano imperforato (un ano malformato), sebbene, per quanto ne sappiamo, tali anomalie non siano state notate in alcun bambino dello studio *Unique*. Per quanto riguarda le femmine, in un caso sono state identificate anomalie a carico dello sviluppo ovarico (Robinson, 1993; Grosso 2001; *Unique*).

■ Palato

La presenza di palatoschisi (apertura della parte superiore della bocca derivante dalla non corretta formazione del palato durante lo sviluppo) è stata riportata in alcuni bambini con idic(15), tuttavia nel sondaggio *Unique* tale anomalia è stata riscontrata in un solo bambino (su 55). La bassa incidenza della labiopalatoschisi nei bambini con idic(15) può indicare che le due patologie non siano necessariamente collegate (*Unique*).

Circa un terzo (16/53) dei bambini presentano inoltre un palato alto (*Unique*).

Sia la palatoschisi che il palato alto possono contribuire alle difficoltà di alimentazione nei bambini fin dai primi mesi di vita ed inoltre possono rendere più difficile l'articolazione del linguaggio.



5 anni

■ Denti

In generale, i bambini con difetti cromosomici sembrano avere più problemi a carico dei denti, rispetto agli alti bambini. A due bambini di *Unique* mancano uno o più denti, mentre in un bambino la dentizione è avvenuta in ritardo rispetto all'epoca fisiologica. Un ridotto numero di bambini soffre di ipersensibilità orale o di bocca ipersensibile, con conseguente avversione per la pulizia dei denti e continue visite dal dentista; un bambino ha avuto bisogno di un'anestesia generale per consentire il trattamento odontoiatrico. Nella letteratura medica pubblicata sono stati riportati casi di bambini con anomalie di forma o di posizione dei denti e con ipertrofia (crescita eccessiva) delle gengive (Robinson 1993; *Unique*).

■ Spina dorsale

Un ridotto numero di individui con idic(15) (circa il 20 per cento nel sondaggio *Unique*) è affetto da scoliosi (curvatura della colonna vertebrale), che nella maggior parte dei casi è lieve e non ha richiesto, allo stato attuale, un intervento chirurgico. Solamente due bambini *Unique* avevano una scoliosi grave, per la quale è stato necessario intervenire chirurgicamente (*Unique*).

■ Pelle

L'eczema è un tipo di reazione allergica che colpisce circa un quarto dei bambini con idic(15). Nelle forme lievi la pelle è secca, calda e pruriginosa, mentre nelle forme più gravi la pelle può anche mostrare segni di fissurazione, piaghe e sanguinamento. I genitori si sono accorti che le creme idratanti ed emollienti delicate possono aiutare a tenere sotto controllo l'eczema dei propri bambini, in particolare l'utilizzo di creme al cortisone nei casi più gravi. L'eczema spesso si aggrava durante i mesi estivi, ma in molti bambini scompare con la crescita. (*Unique*).



21 anni

Comportamento

I neonati e i bambini piccoli tendono ad essere calmi, poco esigenti e a non rispondere agli stimoli sociali, sebbene la loro capacità di rispondere generalmente aumenti con l'età. I bambini con idic(15) sono spesso felici, socievoli, pieni di entusiasmo ed amano la vita. Tuttavia, quando crescono e superano lo stadio passivo dell'infanzia, possono mostrare improvvisi ed estremi cambiamenti nel comportamento, con scatti di aggressività e condotte distruttive.

Tale comportamento può essere rivolto sia contro se stessi che verso gli altri e può comprendere azioni, quali tirare i capelli, colpire, mordere e dare calci. Una piccola minoranza di bambini mette in atto comportamenti auto-distruttivi o auto-lesionisti. Tali bambini possono facilmente essere frustrati ed impulsivi; essi tendono inoltre ad essere iperattivi e ad avere difficoltà di concentrazione, con brevi intervalli di attenzione, e a distrarsi facilmente, motivi che possono rendere difficile l'apprendimento. Tre dei 53 bambini che hanno preso parte alla ricerca (il 6%) hanno avuto la diagnosi di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), che è caratterizzato da irrequietezza e ridotta capacità di attenzione. Anche nella letteratura medica pubblicata sono stati descritti casi di ADHD.

Alcune famiglie riferiscono che i loro bambini si affeziono eccessivamente, mostrano un'affettuosità inappropriata e sono logorroici (parlano troppo).

Le strategie usate dalle famiglie per migliorare il comportamento includono disciplina ferrea e limiti molto chiari, ed il cercare di assicurarsi che i propri bambini non vengano troppo stimolati e, quando necessario, vengano spostati in un posto più tranquillo per farli calmare. Il canto e la musica sono spesso impiegati con successo per tranquillizzare e consolare i bambini. Alcune famiglie hanno avuto risultati positivi premiando il proprio bambino con il disegno di una stella su un cartellone ogni volta che si comportava bene. Le tecniche per il controllo del comportamento hanno aiutato molte famiglie, ma per alcuni bambini la terapia farmacologica è stata il solo trattamento efficace. Altre strategie usate dalle famiglie includono l'alimentazione, quali dieta senza glutine, dieta povera di zuccheri, con l'aggiunta di oli di pesce o priva di coloranti (vedi l'opuscolo di *Unique* sul comportamento) (Battaglia 1997; Maggouta 2003; *Unique*).

Al contrario, sensibilità, ansietà e insicurezza sono problemi sperimentati da altre

famiglie. Alcuni bambini possono manifestare un'estrema ansietà alla separazione ed essere facilmente "feriti" dagli altri bambini; altri diventano estremamente ansiosi quando vengono fatte loro richieste eccessive e conseguentemente possono ferire se stessi (generalmente mordendosi i polsi o le mani) (*Unique*).

Il comportamento dello spettro autistico è stato riportato in più di 20 articoli nella letteratura medica pubblicata ed in quasi la metà dei bambini di *Unique*.

Alcuni bambini non hanno la diagnosi di disturbo dello spettro autistico (ASD), ma mostrano comunque tratti autistici, che possono includere comportamento



4 anni

stereotipato (comportamento ripetitivo come torcersi le mani), assenza di linguaggio ed ecolalia. L'ecolalia è un comportamento verbale non convenzionale, che è comune tra i bambini con disturbi dello spettro autistico e consiste nel ripetere informazioni verbali espresse da altri (per esempio scambi di conversazioni, video, libri letti ad alta voce, canzoni, ecc.) (Vedi la sezione su Linguaggio e comunicazione di questo opuscolo).



14 anni

Altre caratteristiche del comportamento autistico nei bambini con idic(15) includono l'opposizione ai cambiamenti nella routine quotidiana, l'evitare il contatto oculare e la mancanza di interazioni sociali appropriate. Un significativo numero di bambini non ha consapevolezza del pericolo. I bambini con idic(15) sono generalmente più socievoli di quelli affetti da autismo, e molti imparano a rispondere più coerentemente al contatto oculare e alle relazioni sociali.

Le famiglie riferiscono che i bambini crescono meglio in un ambiente calmo e strutturato, mentre una forte routine li aiuta a sentirsi al sicuro. (Battaglia 1997; Rineer 1998; Wolpert 2000; Borgatti 2001; *Unique*).

Due dei bambini di *Unique* hanno ricevuto una diagnosi di "evitamento patologico di richiesta" (PDA), un disturbo correlato, ma separato dall'autismo e dalla sindrome di Asperger. Per maggiori informazioni, contattare il gruppo di riferimento della sindrome PDA (www.pdacontact.org.uk).

I disturbi sensoriali interessano più della metà di coloro che hanno preso parte alla ricerca di *Unique*. Un'altra pubblicazione suggerisce che quasi la metà dei bambini con idic(15) è ipersensibile ai rumori, e quasi i due terzi hanno ogni tanto altre avversioni sensoriali. Alcuni bambini possono presentare ipersensibilità tattile, mostrando di non amare il tocco di alcuni oggetti o materiali, e/o avere ipersensibilità orale; viceversa, altri possono non rispondere a input sensoriali o non avere consapevolezza delle sensazioni. Quasi tre quarti di coloro che hanno preso parte alla ricerca di *Unique* riferiscono che i loro bambini hanno un'augmentata tolleranza al dolore, spesso addirittura non accorgendosi quando si feriscono in



12 anni

modo grave. Ci sono molte attività e strategie che possono essere applicate per aumentare la consapevolezza del corpo e sviluppare una migliore consapevolezza sensoriale: pesi alle caviglie o ai polsi, o abiti e coperte con pesi, che aiutano ad aumentare la consapevolezza del corpo; attività di trazione/spinta come muovere mobili, portare libri, tiro alla fune; giochi per respingere, strisciare e rotolare; massaggio dei tessuti profondi, strofinamento del corpo con una spazzola, giochi di salti e cadute controllati, salire le scale e attività di irrobustimento generale per migliorare il tono muscolare (Rineer 1998; Schanen 2006; *Unique*).



13 anni

“ Si muove continuamente ed è necessaria una cintura di sicurezza supplementare per mantenerla seduta in auto. Ha una coperta appesantita per fare in modo che si calmi e limiti i suoi movimenti quando va a letto.” (4 anni)

“ Non ha il senso del pericolo – una volta si è bruciato sul piano di cottura e ancora non ha imparato a diffidarne. E’ affetto da autismo e dobbiamo scandire le parole quando gli parliamo. E’ importante accorgersi quando è stato esposto a troppi stimoli e ha bisogno di un proprio spazio. E’ davvero comico e affettuosissimo. E’ sempre in cerca dei nostri stimoli e non sa giocare da solo. Ha una forte ansia da separazione ed è estremamente amichevole con tutti.” (5 anni)

“ Odia i cibi freddi e non tollera il contatto tattile su mani e piedi. I suoi terapisti stanno lavorando per riuscire a fargli tenere in mano gli oggetti. - 5 anni

“ E’ una bambina molto contenta e calma e non piange spesso. E’ molto affettuosa, ma non ha il senso del pericolo - 5 anni

“ Ama giocare in giardino, soprattutto toccare le piante per osservare il loro movimento. Il suo comportamento è migliore durante il periodo scolastico quando è più stimolata, piuttosto che durante le vacanze. E’ positivo farle fare molto movimento (per esempio saltare sul tappeto elastico o uscire per una passeggiata - 5 anni

“ E’ agitatissima: si muove ininterrottamente ed è sempre impegnata a fare qualcosa - 6 anni

“ E’ agitatissima: si muove ininterrottamente ed è sempre impegnata a fare qualcosa. - 6 anni



16 anni



15 anni

“ Può essere felicissimo e poi sconvolto in rapida successione. A volte si dirige verso persone sconosciute e cinge con le braccia le loro gambe (ama le coccole). Non riesce a stare fermo - 7¹/₂ anni

“ E' felice e non ha disturbi del comportamento. Ha momenti infelici, come qualsiasi altro bambino. Adora fare il bagno. Intrattiene molto bene se stessa. Ama la musica – l'ha sempre confortata - 8 anni

“ E' affetta da ADHD (sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività), è spesso frustrata, - può colpire o dare spinte se qualcuno non l'ascolta o non la capisce. Ama avere intorno altri bambini, ma non capisce le esigenze personali di spazio. E' una ricercatrice di sensazioni – spesso ha bisogno di tenere in mano qualcosa da schiacciare o strofinare - 10 anni

“ E' un ometto dolcissimo che è generalmente felice e accomodante. A volte può essere un po' distante e assorto nel suo piccolo mondo. Ha un'alta soglia del dolore e non possiede il senso del pericolo. Ama arrampicarsi sui mobili ed è molto attratto dall'acqua. E' molto socievole e ama avere intorno tante persone, ma non gli piacciono gli ambienti rumorosi, a meno che non sia lui a produrre rumore - 11 anni

“ Può essere felicissimo e poi sconvolto in rapida successione. A volte si dirige verso persone sconosciute e cinge con le braccia le loro gambe (ama le coccole). Non riesce a stare fermo - 7¹/₂ anni

“ E' felice e non ha disturbi del comportamento. Ha momenti infelici, come qualsiasi altro bambino. Adora fare il bagno. Intrattiene molto bene se stessa. Ama la musica – l'ha sempre confortata - 8 anni

“ E' affetta da ADHD (sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività), è spesso frustrata, - può colpire o dare spinte se qualcuno non l'ascolta o non la capisce. Ama avere intorno altri bambini, ma non capisce le esigenze personali di spazio. E' una ricercatrice di sensazioni – spesso ha bisogno di tenere in mano qualcosa da schiacciare o strofinare - 10 anni

“ E' un ometto dolcissimo che è generalmente felice e accomodante. A volte può essere un po' distante e assorto nel suo piccolo mondo. Ha un'alta soglia del dolore e non possiede il senso del pericolo. Ama arrampicarsi sui mobili ed è molto attratto dall'acqua. E' molto socievole e ama avere intorno tante persone, ma non gli piacciono gli ambienti rumorosi, a meno che non sia lui a produrre rumore - 11 anni

“ E' una ragazza generalmente felice e sana, che ama leggere, guardare video e fare shopping (sotto molti punti di vista una tipica teenager!), ma non ha episodi di alterazione del comportamento. Era molto sensibile al rumore (quale quello del falcia erba, dell'aspirapolvere, dell'aria condizionata), ma ha gradualmente superato la sua ansietà, dopo aver acquisito familiarità con tali apparecchiature - 14 ¹/₂ anni

“ E' estremamente passiva; non le piace confrontarsi con gli altri e va ovunque pur di stare da sola. Odia i camion, ma ama ascoltare la musica a volume alto! E' molto sensibile al tatto su mani, piedi e testa - 15 anni

“ Ama leccare le cose e toccare differenti superfici. Non ama i vestiti e le scarpe e se dipendesse da lui andrebbe in giro sempre nudo! - 15 anni

“ A volte è rumoroso, ma questo è il suo modo di parlare. E' affetto da picacismo (ingestione di cose non commestibili). E' sempre stato iperattivo, ma è migliorato alle soglie dell'adolescenza - 15 anni

“ Può avere difficoltà di fronte ai cambiamenti e spesso piange quando esce di casa. Tuttavia, usiamo gli oggetti PECs (comunicazione attraverso immagini) per farle capire dove andremo e in questo modo sta molto meglio - 15 1/2 anni

“ Da bambino era molto sensibile ai rumori e sobbalzava udendo rumori forti - 18 anni

“ E' gentile, premurosa e disponibile. A volte ha sbalzi d'umore - 26 anni

“ E' tranquillo e rimane in disparte - 37 anni



17 anni

Il sonno

I disturbi del sonno sono comuni nei bambini con idic(15), tuttavia la maggior parte delle famiglie riferisce che la situazione migliora progressivamente con l'età. Alcuni bambini trovano difficoltà a lasciarsi andare e, per potersi addormentare, hanno bisogno di avere qualcuno con loro. Le testimonianze di *Unique* sembrano suggerire che i bambini, crescendo, riescano a superare questo bisogno e alla fine imparino ad addormentarsi da soli. Alcune famiglie riferiscono che il proprio bambino dorme soltanto per brevi periodi di tempo e soffre di insonnia notturna, o in altri casi si sveglia presto al mattino.

Una famiglia mette gocce di camomilla nella bevanda del proprio figlio per calmarlo e aiutarlo a rilassarsi prima di andare a letto. Sette famiglie su 53 hanno usato la melatonina con qualche successo, sebbene per altri non è sembrata di alcun aiuto. Un bambino di *Unique* ha dei periodi nei quali, ad uno stato di agitazione frenetica, in cui non dorme per giorni, segue una fase di letargia (*Unique*).

“ Durante il giorno fa dei sonnellini di 10-15 minuti e poi si sveglia riposata. Si è sempre svegliata alle 4 del mattino e, dopo aver giocato per 2-3 ore, tornava a dormire. Le abbiamo appena regalato una coperta con i pesi e, per la prima volta, ha dormito per 12 ore continue! - 1 anno

“ Non ha mai avuto problemi per andare a dormire, ma combatte per restare sveglia. Ora che si muove di più, si stanca maggiormente, di conseguenza anche il sonno sta migliorando - 2 1/2 anni

“ Ha difficoltà ad addormentarsi. Non riesce a rilassarsi e a smettere di muoversi. La mamma si sdraia sul letto con lei e la tiene stretta per impedirle di muovere le gambe, ed in questo modo si addormenta, in genere in non più di 45 minuti - 4 anni

“ In passato ha avuto difficoltà ad addormentarsi. Ha bisogno di una stanza completamente buia, in modo che non ci siano distrazioni. Ora riesce a dormire, grazie al farmaco che assume per il controllo delle convulsioni - 7 ½ anni

“ Per molti anni, ha avuto notti disturbate, mentre ora , sebbene si svegli ancora durante la notte, tende a stare nella sua stanza e a trastullarsi, ma poi torna a letto - 14 ½ anni

Pubertà e fertilità

Si hanno poche informazioni riguardo alla pubertà, sia nei maschi che nelle femmine con idic(15); tuttavia, sembra che nella maggior parte dei casi la pubertà compaia alla stessa età degli altri ragazzi, sebbene siano riportati casi di pubertà precoce nelle ragazze.

Due ragazze di *Unique* hanno effettuato iniezioni ormonali per arrestare la pubertà prematura. Due ragazze in una recente pubblicazione e due ragazze di *Unique* inizialmente hanno avuto un ciclo mestruale regolare, ma in seguito si è ridotto o è addirittura cessato (Grosso 2001; Dennis 2006; *Unique*).

Per quanto sappiamo, fino ad ora i soli individui con idic(15) che sono riusciti ad avere dei bambini erano affetti da una forma a mosaico di idic(15).

Nella letteratura medica sono riportati molti casi di madri con una forma a mosaico di idic(15), lievemente affette, le quali hanno trasmesso il cromosoma 15 sovrannumerario ai figli, più gravemente affetti, per la presenza di forme non a mosaico di idic(15) (Van der Smagt 1996; Dennis 2006).

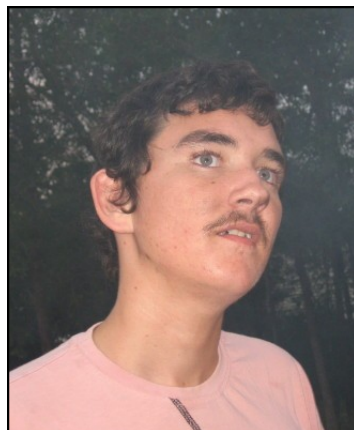
Adulti con idic(15)

Unique ha 14 membri adulti di età compresa tra i 18 e i 37 anni, sei dei quali hanno preso parte alla ricerca di *Unique*.

Un uomo di 37 anni ha difficoltà di apprendimento ed usa i gesti per comunicare; è calmo e non richiede attenzioni, ama la musica ed il nuoto, e vive a casa; è sano, ma ha bisogno di aiuto per la cura personale.

Una donna di 26 anni ama fare shopping ed avere i capelli e le unghie ben curati; ama la musica e, sebbene non sappia leggere e scrivere, sa trascrivere; sa parlare, seppur con pronuncia indistinta e a volte si esprime con fatica. Ha lasciato la scuola a 19 anni per frequentare un college (per studi comuni) e ora frequenta un centro diurno; vive in una casa famiglia con altre 5 persone.

Una donna di 22 anni ama andare sulla bicicletta tandem, nuotare e camminare; ama la musica, impara facilmente le melodie ed occasionalmente suona semplici brani al pianoforte. All'età di 3 anni le è stato diagnosticata una forma di autismo, ma con l'età è migliorata; usa un linguaggio semplice e gestuale per comunicare.



18 anni



21 anni

Un ragazzo di 19 anni ha difficoltà di apprendimento di grado moderato-grave, ma ama ascoltare la musica e cantare; non sa leggere e scrivere, ma è in grado di riconoscere alcune parole (come i nomi dei negozi); parla da quando aveva 6 anni ed usa anche il metodo PECs. È affetto da autismo e disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Frequenta un centro di attività diurno due volte a settimana e vive a casa. Una ragazza di 18 anni, con gravi difficoltà di apprendimento, ha una memoria stupefacente ed è in grado di usare un computer e trascrivere il suo nome, sebbene

non sappia leggere e scrivere; parla molto bene usando frasi brevi; ha scarse capacità di motricità fine, pertanto ha ancora bisogno che il cibo le venga tagliato. La sua famiglia la descrive come una ragazza molto amabile e con un gran senso dell'umorismo, ma talvolta imprevedibile nel comportamento. Ama stare all'aperto a giocare a football o sul tappeto elastico. Negli ultimi anni, il sonno è migliorato ed ora riesce a dormire tutta la notte. Di notte indossa il pannolone.

Un ragazzo di 18 anni ha difficoltà di apprendimento di grado moderato-grave e vive in una scuola-comunità.

Anche lui ha buona memoria e ama guardare le immagini nei libri, sebbene non sappia leggere; il suo linguaggio è fatto prevalentemente di singole parole e brevi frasi; sa vestirsi ma ha bisogno di un po' d'aiuto per lavarsi i denti. Ha tratti autistici; ama la musica e può fissare la propria attenzione su un punto molto facilmente; ama la routine ed un ambiente calmo e rilassato; ama il tappeto elastico, nuotare ed andare in bici. (Unique)

Alcuni adulti sono descritti anche nella letteratura medica pubblicata.

Una donna di 31 anni ha crisi epilettiche, non completamente controllate dalla terapia farmacologica, e gravi difficoltà di apprendimento; non ha mai acquisito il gioco sociale imitativo e il contatto oculare appropriato.

Un uomo di 18 anni ha comportamenti aggressivi ed è iperattivo; vive in un istituto per maschi con difficoltà di apprendimento e problemi comportamentali.

Una ragazza di 19 anni ha presentato crisi epilettiche, difficilmente controllate dalla terapia farmacologica, da quando aveva 12 anni (Robinson 1993; Battaglia 1997; Takeda 2000).

Ricerche in corso sull'idic 15

I cromosomi contengono geni che controllano lo sviluppo fisico ed il comportamento di ogni individuo. Le caratteristiche dell'idic(15) sono probabilmente il risultato della duplicazione di uno o più geni diversi, trovati nella regione duplicata del cromosoma 15. Il fatto che coloro che hanno quattro copie della regione PWACR (e perciò quattro copie di tutti i geni nella regione PWACR) siano generalmente colpiti più severamente

rispetto a coloro che hanno tre copie (come nella duplicazione interstiziale), suggerisce che c'è un effetto dose in uno o in più geni di questa regione.

I geni contengono le istruzioni per produrre le proteine richieste per la struttura, la funzione e la regolazione delle cellule, dei tessuti e degli organi presenti nel nostro organismo.

La regione PWACR è ricca di geni, che sono almeno 20. I geni, come i cromosomi, sono presenti in coppie, (una ereditata dalla madre ed una dal padre). Per la maggioranza dei geni, entrambe le copie sono attive o "esprese" e ciascuna copia del gene produce il prodotto proteico.

Tuttavia, per alcuni geni (e/o regioni del cromosoma), solo una copia è attiva (e perciò produce la proteina), mentre l'altra non viene espressa.

Per alcuni geni la copia attiva è quella presente sul cromosoma di origine paterna, mentre per altri geni, la copia attiva è quella presente sul cromosoma di origine materna.

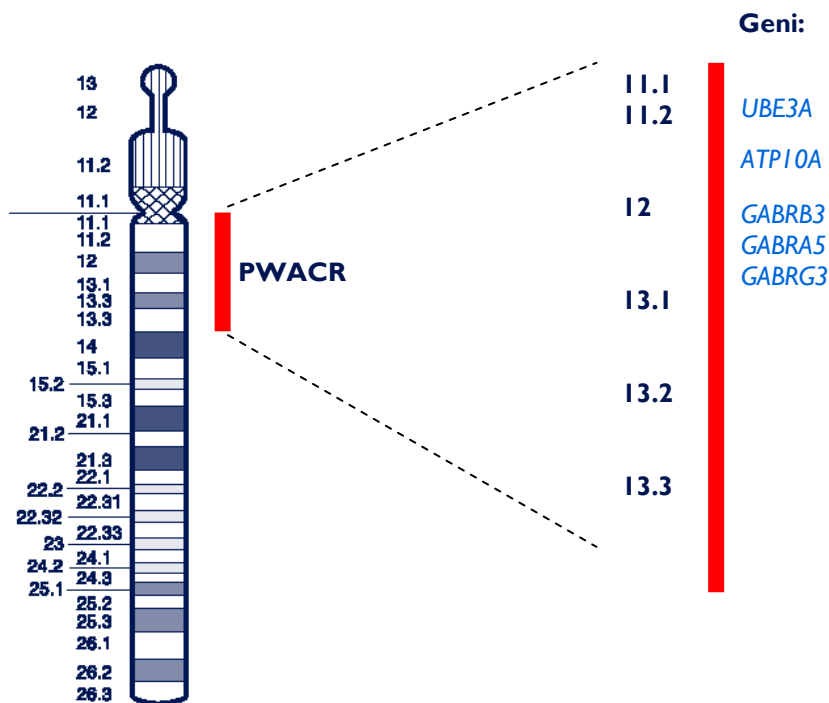
La regione PWACR include sia geni che sono espressi su entrambi i cromosomi, quello di origine paterna e quello di origine materna, che quelli espressi su un solo cromosoma, di origine paterna o materna.

La letteratura medica pubblicata suggerisce che coloro che hanno una duplicazione interstiziale sul cromosoma 15 di origine paterna non hanno problemi o, se presenti, sono molto lievi. Perciò, poiché le duplicazioni sul cromosoma 15 di origine materna sono associate a problemi di sviluppo, c'è un grande interesse scientifico nei confronti di due geni noti, ad espressione materna, chiamati *UBE3A* e *ATP10A*.

Il gene *UBE3A* fornisce informazioni per la produzione di una proteina, che ha la funzione di avere come bersaglio altre proteine all'interno delle cellule, che devono essere degradate. La degradazione delle proteine è un normale processo, che rimuove le proteine non necessarie o danneggiate ed aiuta a mantenere la normale funzione cellulare. Entrambe le copie del gene *UBE3A* sono attive nella maggior parte dei tessuti del nostro organismo. Nel cervello, tuttavia, solo la copia di origine materna è generalmente attiva. Questo gene è presente in quattro copie nella maggioranza dei bambini con idic(15). Per determinare l'implicazione di avere copie in eccesso di questo gene sono necessari ulteriori studi (Herzig 2002).

Il gene *ATP10A* (noto anche come *ATP10C*) produce una proteina, che si pensa sia coinvolta nel movimento delle molecole fuori e dentro le cellule. Tale proteina è espressa nel cervello, ma solo la copia materna è generalmente attiva. La maggior parte delle persone con idic(15) ha quattro copie di questo gene, invece delle solite due; tuttavia l'implicazione di avere queste copie in eccesso non è nota e pertanto sono necessari ulteriori studi. Ci sono due evidenze che indicano che la regione 15q11q13 sia un buon candidato a contenere un gene, coinvolto nell'epilessia. La prima evidenza è che la perdita della copia di questa regione ereditata dalla madre causa la sindrome di Angelman, nella quale è presente epilessia. La seconda evidenza è l'osservazione che copie in eccesso di questa stessa regione cromosomica, come nell'idic(15), sono spesso associate a crisi epilettiche. Altri fattori genetici e ambientali spesso hanno un ruolo nel determinare la presenza o l'assenza di una particolare caratteristica. Pertanto, sembra che un ridotto o un aumentato numero di copie di uno o più geni nella regione

15q11q13 sia implicato nell'epilessia. Il gene *GABA* (acido gamma-amino butirrico) produce proteine, che sono neurotrasmettitori nel cervello, ovvero portano messaggi tra le cellule nervose. L'effetto complessivo del *GABA* e dei recettori con i quali interagisce (recettori *GABA*) è quello di stabilizzare l'attività delle cellule nervose. La regione 15q11q13, che è duplicata in *idic(15)*, ospita tre geni dei recettori del *GABA*, noti come *GABRB3*, *GABRA5*, e *GABRG3*. Studi sui topi hanno mostrato che una sovraespressione di componenti individuali dei recettori *GABA* spesso causa epilessia. Essi sono pertanto buoni candidati ad esser correlati all'insorgenza di crisi epilettiche, a causa sia della loro posizione che della loro funzione; tuttavia sono necessari ulteriori studi. Il gene *GABA* è stato associato anche all'autismo (Cook 1998; Buxbaum 2002; Shao 2003; Ma 2005).



Recentemente è stato creato in laboratorio un topo con la duplicazione 15q. Questa ricerca è estremamente importante e promettente. (Nakatani 2009).

E' importante ricordare che, sebbene l'identificazione del gene o dei geni responsabili di alcune caratteristiche dell'*idic(15)* sia interessante e possa orientare gli studi futuri, non porta direttamente immediati miglioramenti nel campo del trattamento medico. Inoltre, anche ipotizzando che il presunto gene responsabile sia duplicato, ciò non significa che saranno presenti le caratteristiche associate.

Perché è successo?

Nella maggior parte dei casi l'idic(15) si verifica in modo sporadico, ovvero solitamente nessun altro membro della famiglia presenta tale anomalia cromosomica. Il termine che i genetisti usano per descrivere questo evento è *de novo* (dn), che significa “nuovo”.

L'idic(15) *de novo* è il risultato di un cambiamento, che si verifica quando vengono formate le cellule dello sperma o dell'ovulo dei genitori, o durante la formazione e la replicazione delle prime cellule, dopo che l'uovo e lo sperma si sono uniti.

Ci sono due regioni sul cromosoma 15, che sono state identificate come inclini alla rottura o all'instabilità genomica, dovuta alla presenza di elementi del DNA ripetuti nella regione: una regione più vicina al centromero produce piccoli inv dup(15) senza comprendere la regione PWACR (e senza caratteristiche cliniche) e l'altra più distale (piuttosto lontana dal centromero), crea un inv dup(15) più grande che include la regione PWACR; su quest'ultima si focalizza questo opuscolo.

Poiché ci sono così tante potenziali regioni che favoriscono un cambiamento, ci sono spesso sottili differenze a livello di DNA tra le persone con cromosoma idic(15) e int dup(15), che non possono essere valutate, semplicemente osservando i cromosomi al microscopio. Ciò può essere responsabile dell'ampia variabilità dei sintomi.

Si è scoperto che il cromosoma 15 in eccesso è presente in tutti i casi di origine materna, tranne uno, suggerendo che una copia in eccesso di origine paterna o è un evento raro, o interferisce con la funzione delle cellule spermatiche, facendo sì che non funzionino correttamente durante la fecondazione, o non ha alcun effetto e passa pertanto inosservata. Le duplicazioni sul cromosoma di origine materna sono associate all'epilessia, al ritardo del linguaggio e all'autismo [in modo simile all'idic(15)]; gli individui invece che presentano la stessa duplicazione, ma sul cromosoma di origine paterna, sembrano essere meno affetti dalla malattia o affetti in modo molto più lieve. L'età avanzata delle madri (come in altri difetti cromosomici, quale la sindrome di Down) può portare ad un rischio leggermente aumentato di avere un bambino con idic(15). (Browne 1997; Cook 1997; Mohandas 1999).

Ciò che è certo è che i genitori non hanno fatto nulla che potesse causare l'idic(15) nel proprio bambino e che nessuna azione avrebbe potuto prevenire la comparsa di tale evento. Ad oggi, non si conosce nessun fattore ambientale, alimentare o stile di vita che possa causare questi cambiamenti cromosomici. Nessuno è da biasimare quando questo capita, e nessuno ha colpa.

Può succedere di nuovo?

La possibilità di avere un'altra gravidanza con idic(15) dipende dall'assetto cromosomico dei genitori. Se entrambi hanno cromosomi normali, quando vengono analizzate le loro cellule del sangue, (come avviene nella maggior parte dei casi) è poco probabile che tale evento accada di nuovo.

Molto raramente, una madre, che non ha sperimentato nessuno dei problemi associati all'idic(15), può essere mosaico per l'idic(15) e allora la possibilità di avere un altro bambino affetto da tale patologia sarà significativamente più alta.

Il tipo di idic(15), in cui il materiale cromosomico in eccesso non contiene la regione critica 15q11q13, si è trasmesso attraverso le famiglie, spesso ignare, poiché non crea alcun problema. L'unico inconveniente noto è un possibile collegamento con l'infertilità maschile.

I genitori dovrebbero avere l'opportunità di incontrare un genetista per discutere il loro specifico rischio di ricorrenza e per essere informati riguardo alle opzioni di diagnosi prenatale e, ove possibile, di diagnosi pre-impianto (PGD). Una PGD richiede l'uso di fecondazione in vitro e una biopsia dell'embrione, con successivo trasferimento, nell'utero della madre, solo degli embrioni sani.* Se i genitori scelgono di concepire naturalmente, le opzioni di diagnosi prenatale includono il prelievo di villi coriali (CVS) e l'amniocentesi per poter analizzare, mediante un test genetico, i cromosomi del bambino. L'analisi è generalmente molto accurata, sebbene tutti questi test non siano disponibili in tutte le parti del mondo.

* Da paese a paese cambia la situazione legislativa riguardo alla possibilità di impianto del embrione. In questo momento in Italia non è permessa la selezione degli embrioni prima dell' impianto.

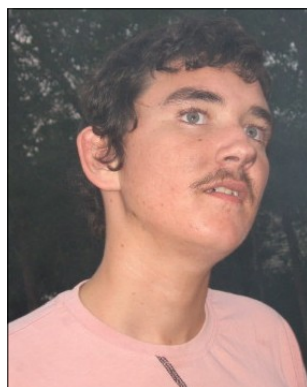
Crescendo con idic(15)



3 mesi



7 anni



18 anni



2 anni



5 anni



15 anni

Unique

Supporto e Informazioni

IDEAS

www.idic15.org

**Rare Chromosome Disorder Support
Group,
PO Box 2189,
Caterham,
Surrey CR3 5GN,
UK**

Tel/Fax: +44(0)1883 330766

info@rarechromo.org

www.rarechromo.org

Tradotto dal originale dall' associazione "nonsolo15"
Associazione per la ricerca e il sostegno di familiari e amici di persone
affette da sindrome invdup15 (idic15) onlus

www.idic15.it

info@idic15.it



Questo libretto non sostituisce la consulenza personale di un medico. Le famiglie dovrebbero consultare degli medici qualificati in tutte le questioni relative alla diagnosi genetica, la gestione e la salute. Le informazioni raccolte qui sono ritenute le migliori disponibili nel momento della pubblicazione. Il testo è stato fatto da Unique e revisionato da parte di Nicole Cleary, presidente di IDEAS, USA, Drssa. N Carolyn Schanen, Università di Delaware, USA, e dal professore Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, Professore di Genetica Riproduttiva, Università di Warwick, UK. 2005, 2009

Copyright © Unique 2005, 2009