

**Anffas 60 anni di futuro**  
Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

Nuova Fiera di Roma  
28, 29 e 30 novembre 2018



# La disabilità intellettiva e le neuroscienze

Filippo Manti, MD, PhD

Dipartimento di Neuroscienze Umane - Neuropsichiatra Infantile

Sapienza Università di Roma



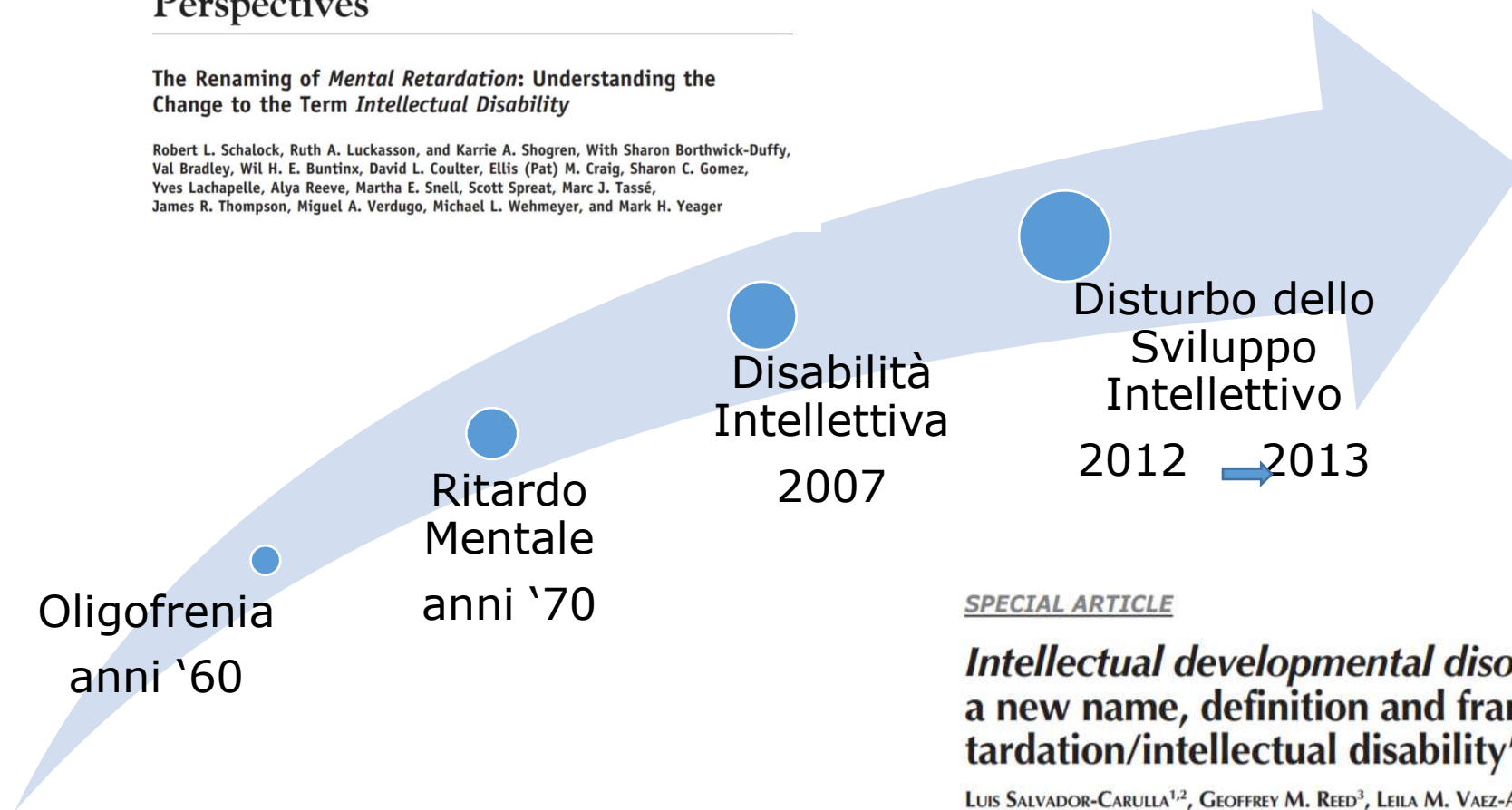
# Oligofrenia vs Disturbo dello Sviluppo Intellettivo

INTELLECTUAL AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES VOLUME 45, NUMBER 2: 116-124 | APRIL 2007

## Perspectives

### The Renaming of *Mental Retardation*: Understanding the Change to the Term *Intellectual Disability*

Robert L. Schalock, Ruth A. Luckasson, and Karrie A. Shogren, With Sharon Borthwick-Duffy, Val Bradley, Wil H. E. Buntinx, David L. Coulter, Ellis (Pat) M. Craig, Sharon C. Gomez, Yves Lachapelle, Alya Reeve, Martha E. Snell, Scott Spreat, Marc J. Tassé, James R. Thompson, Miguel A. Verdugo, Michael L. Wehmeyer, and Mark H. Yeager



### SPECIAL ARTICLE

## ***Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for “mental retardation/intellectual disability” in ICD-11***

LUIS SALVADOR-CARULLA<sup>1,2</sup>, GEOFFREY M. REED<sup>3</sup>, LEILA M. VAEZ-AZIZI<sup>4,5</sup>, SALLY-ANN COOPER<sup>6</sup>, RAFAEL MARTINEZ-LEAL<sup>1</sup>, MARCO BERTELLI<sup>2,7,8</sup>, COLLEEN ADNAMS<sup>9</sup>, SHERVA COORAY<sup>10</sup>, SHOUMITRO D. LEYLA AKOURY-DIRANI<sup>12</sup>, SATISH CHANDRA GIRIMAJI<sup>13</sup>, GREGORIO KATZ<sup>14</sup>, HENRY KWOK<sup>2,15</sup>, RUTH L. RUNE SIMEONSSON<sup>17</sup>, CAROLYN WALSH<sup>4,5</sup>, KERIM MUNIR<sup>2,4,5</sup>, SHEKHAR SAXENA<sup>3</sup>

Defic. 1961 Jan;65:499-500.

changes in the manual on terminology and classification in mental retardation.

# Dal Ritardo Mentale alla Disabilità Intellettiva

1983

- Il ritardo mentale si riferisce a un funzionamento intellettuale globale significativamente al di sotto della media, risultante da o in associazione con concomitanti compromissioni nel comportamento adattivo, che si manifestano nel corso dello sviluppo (AAMR, Grossman, 1983)

1992

- Il ritardo mentale è caratterizzato da un funzionamento intellettuale significativamente al di sotto della media, che coesiste con concomitanti limitazioni in due o più delle seguenti aree di abilità adattive: comunicazione, cura di sé, abilità domestiche, abilità sociali, uso delle risorse della comunità, autodeterminazione, salute e sicurezza, capacità di funzionamento scolastico, tempo libero, lavoro. Il ritardo mentale si manifesta prima dei 18 anni (Luckasson et al., 1992)

2007

- La disabilità intellettiva è caratterizzata da limitazioni significative sia nel funzionamento intellettuale sia nel comportamento adattivo, che si manifestano nelle abilità adattive, concettuali, sociali e pratiche. Tale disabilità insorge prima dei 18 anni (Schalock et al., 2007)

CLASSIFICATION  
IN MENTAL  
RETARDATION

Editor: Herbert J. Grossman, M.D.

Contributors:

Michael J. Biegel, Ph.D.

Dennis P. Cantwell, M.D.

James D. Clements, M.D.

Richard K. Eymann, Ph.D.

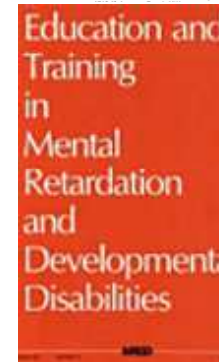
C. Edward Maynard, Ph.D.

George Tarjan, M.D.

Sue Allen Warren, Ph.D.

Production Editor:  
Yvette Taylor, M.A.

Published by  
American Association on Mental Deficiency

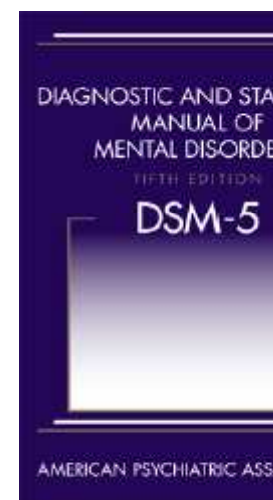


## DSM-5 Disabilità Intellettiva

La disabilità intellettiva (disturbo dello sviluppo intellettivo) è un disturbo con esordio nel periodo dello sviluppo che comprende deficit del funzionamento sia intellettivo che adattivo negli ambiti concettuali, sociali e pratici

Devono essere soddisfatti i seguenti 3 criteri:

- a) Deficit delle funzioni intellettive
- b) Deficit del funzionamento adattivo
- c) Esordio dei deficit intellettivi e adattivi durante il periodo di sviluppo (0-18 anni)



# Prevalenza della Disabilità Intellettiva

- ✓ Studi pubblicati dal 1980 al 2009
- ✓ Variabilità di prevalenza tra i diversi stati, fasce di età e metodologia di studio
- ✓ Prevalenza = **1.04** % (Maulik et al., 2011)

Dev Disord Rep (2016) 3:104–115  
0.1007/s40474-016-0085-7



INTELLECTUAL DISABILITY (J WEISS, SECTION EDITOR)

## Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues

Christine McKenzie<sup>1</sup> • Meagan Milton<sup>1</sup> • Glenys Smith<sup>1</sup> • Hélène Ouellette-Kuntz<sup>1,2</sup>

“...la prevalenza della disabilità intellettiva sembra essere **inferiore al 1 %**.  
**L’eterogeneità del disturbo non permette di trarre conclusioni definitive**”  
(McKenzie et al., 2016)

Research in Developmental Disabilities 32 (2011) 419–436



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Developmental Disabilities

Review article

Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies

Pallab K. Maulik<sup>a,b,\*</sup>, Maya N. Mascarenhas<sup>c,1</sup>, Colin D. Mathers<sup>c,2</sup>, Tarun Dua<sup>d,3</sup>, Shekhar Saxena<sup>e,4</sup>

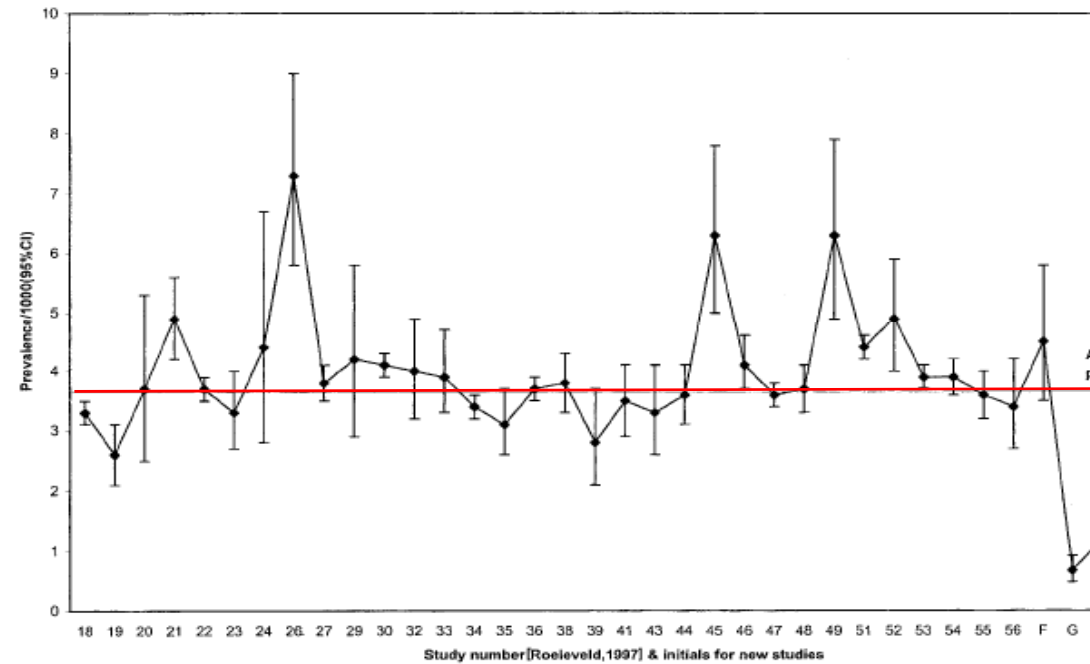
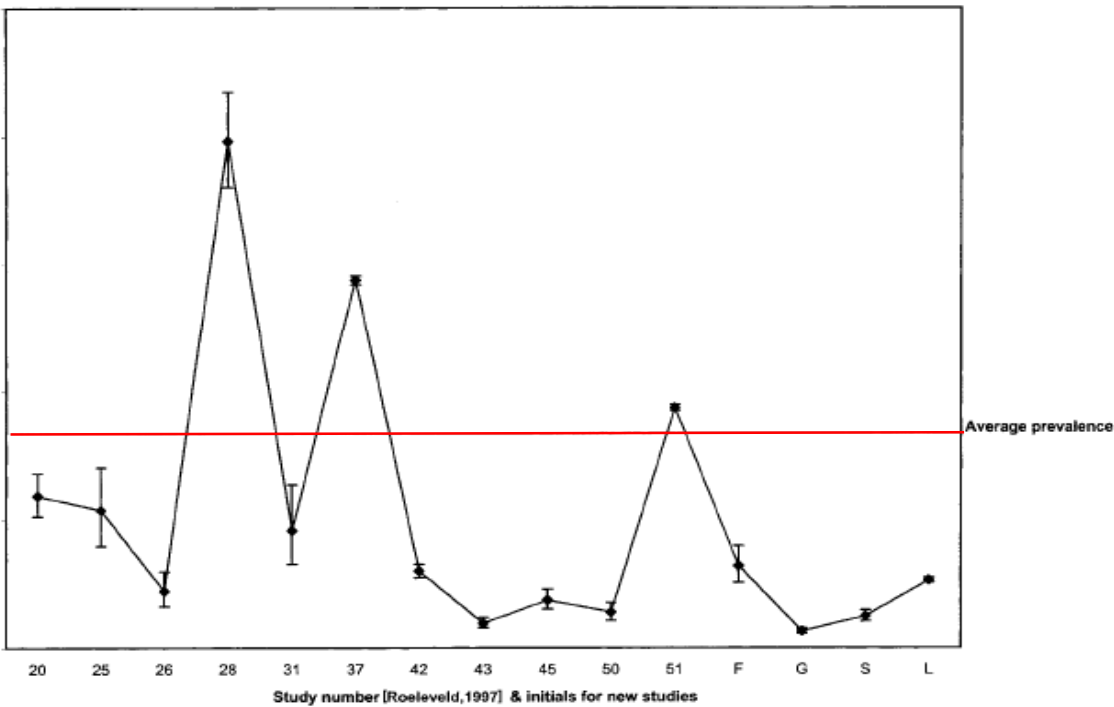
- ✓ Studi pubblicati dal 2010 al 2015
- ✓ Prevalenza nella popolazione: 0.05-1.55/100
- ✓ **Bambini e adolescenti**: 0.22-1.55/100
- ✓ **Adulti**: 0.05-0.08/100



# Prevalenza della DI

Prevalenza della DI lieve (QI= 50-70) in bambini in età scolare 1960-2002

Prevalenza della DI severa (IQ <35) in bambini in età scolare 1960-2002



**DI lieve → 5.4-10.6/1000**

**DI severa → 3-4/1000**

**M/F → 1.6:1**

**M/F → 1.2:1**

MENTAL RETARDATION AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES  
RESEARCH REVIEWS 8: 117-134 (2002)

**THE EPIDEMIOLOGY OF MENTAL RETARDATION:  
CHALLENGES AND OPPORTUNITIES  
IN THE NEW MILLENNIUM**

Helen Leonard<sup>\*1,2</sup> and Xingyan Wen<sup>3</sup>

# Eziopatogenesi della Disabilità Intellettiva

**Fattori genetici** (40%): Anomalie numeriche o strutturali del corredo cromosomico o mutazioni di singoli geni → **molteplici Sindromi**

## **Fattori acquisiti**

- Prenatali (esposizione a sostanze tossiche, quali alcool, farmaci, sostanze voluttuarie, metalli pesanti, radiazioni; malattie infettive (rosolia, citomegalovirus, toxoplasmosi); malattie metaboliche materne quali diabete, ipotiroidismo, anemia, ipertensione, cardiopatie ecc..; traumi; ritardo di crescita intrauterino)
- Perinatali (asfissia) → **Paralisi Cerebrali Infantili**
- Postnatali (infezioni, traumi, intossicazioni, disturbi metabolici, cause cerebrovascolari)

**Fattori Ambientali** (15-20%): contesti di deprivazione ed ipostimolazione

**Nel 30-40% dei casi non è possibile trovare una causa certa**

## Cause genetico-metaboliche

- Anomalie cromosomiche

- trisomie dei cromosomi non sessuali (la trisomia 21 o sindrome di Down, la trisomia 18 o sindrome di Edwards, la trisomia 13 o sindrome di Patau)

- delezioni (5p-o sindrome del "cri du chat", 7q-o sindrome di Williams)

- Sclerosi tuberosa

- Neurofibromatosi

- Fenilchetonuria (prevenibile con una apposita dieta fin dai primi mesi di vita)

- Galattosemia (incapacità del neonato di metabolizzare il galattosio)

- Malattia di Tay Sachs (accumulo di gangliosidi)

- Sindrome di Hurler (immagazzinamento nelle cellule di mucopolissaccaridi)

- Ipotiroidismo congenito (carenza dello sviluppo della ghiandola tiroidea)



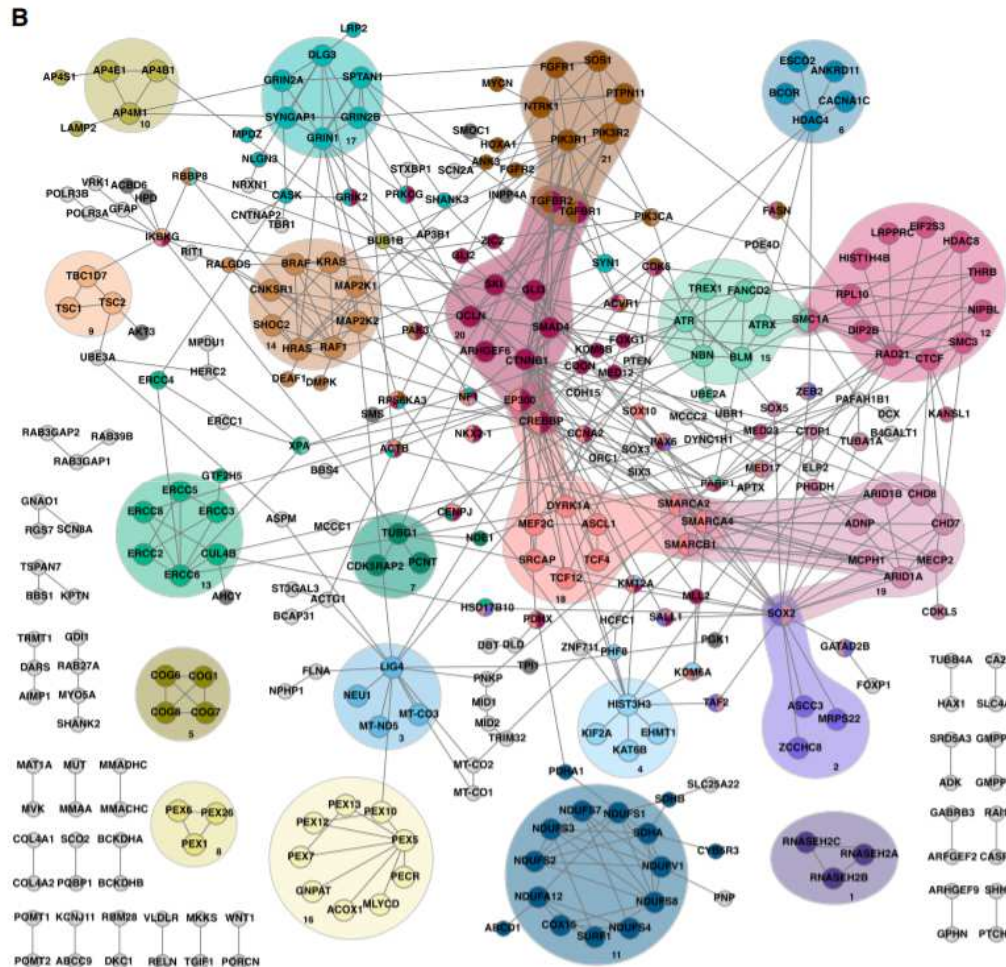
# Indagini diagnostiche in soggetti con DI



- **Studio citogenetico** → 9.5%  
DI severa > DI lieve (13.3% vs 4.1%)  
F > M (8.3% vs 6.7%)
- **Studi subtelomerici (FISH)** → 4.4%; F > M (3.6% vs 2.5%)
- **X-Fragile** → 5.4% (studi citogenetici); M > F (5.4% vs 1.4%)  
→ 2 % (studi molecolari); M > F (2% vs 0.2%)
- **Esame obiettivo dismorfológico** → 38-91%
- **Indagini metaboliche** → 1%
- **Esame neurologico** → 42.9%
- **Indagini neuroradiologiche** → 30%

(van Karnebeek et al, 2005; *Eur J Hum Genet*, 13: 6-25)

# Analisi sistematica dei geni implicati nella DI



*"...l'ampia eterogeneità delle disabilità intellettive comprende forme isolate e forme sindromiche associate a specifici fenotipi clinici o disturbi multisistemici..."*

## 650 geni

- ✓ 62% geni autosomici recessivi
- ✓ 22% geni autosomici dominanti
- ✓ 16% X-linked

[Am J Hum Genet. 2016 Jan 7;98\(1\):149-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.11.024.](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.024)

## Systematic Phenomics Analysis Deconvolutes Genes Mutated in Intellectual Disability into Biologically Coherent Modules.

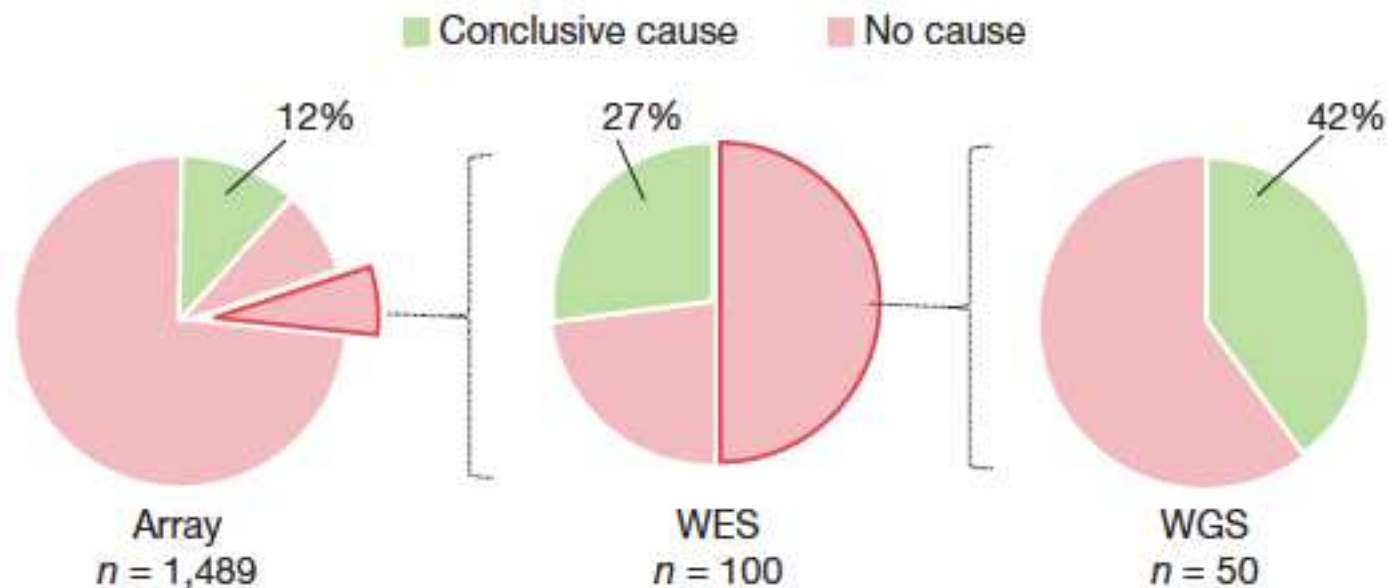
Kochinke K<sup>1</sup>, Zweier C<sup>2</sup>, Nijhof B<sup>1</sup>, Fenckova M<sup>1</sup>, Cizek P<sup>3</sup>, Honti F<sup>4</sup>, Keerthikumar S<sup>3</sup>, Oortveld MA<sup>1</sup>, Kleefstra T<sup>1</sup>, Kramer JM<sup>1</sup>, Webber C<sup>4</sup>, Huynen MA<sup>5</sup>, Schenck A<sup>6</sup>.

# LETTER

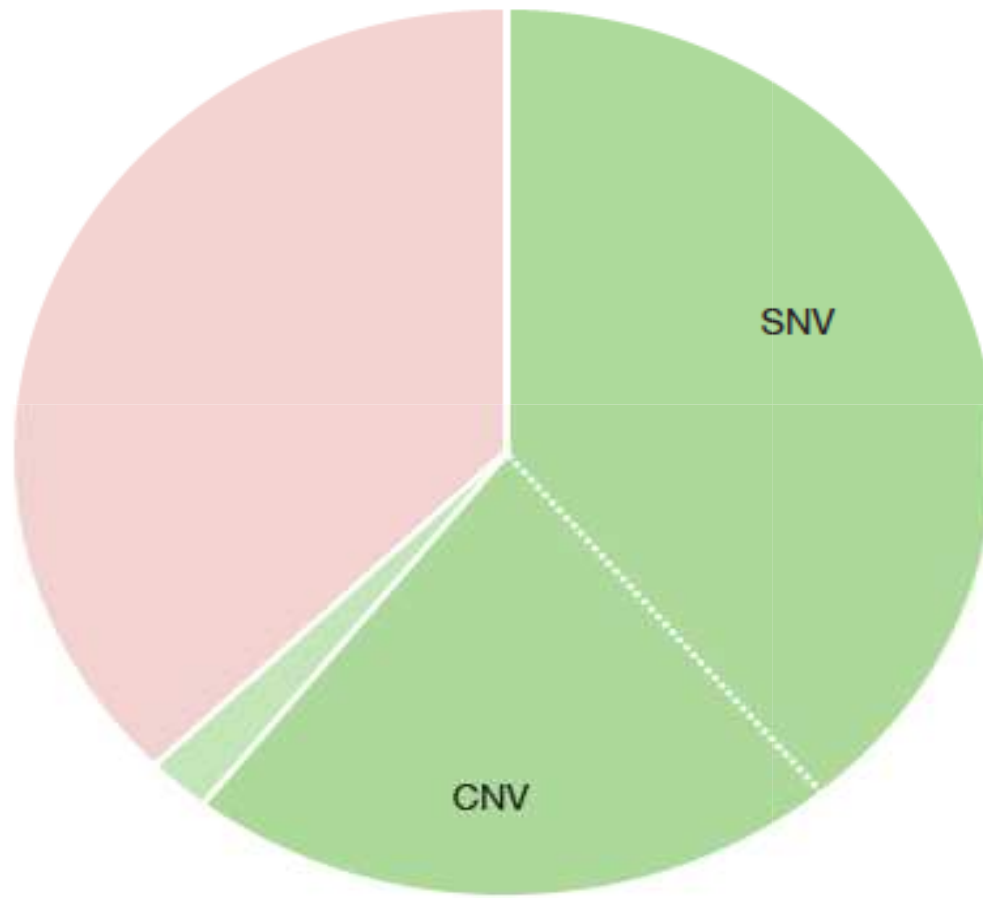
doi:10.1038/nature13394

## Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability

Christian Gilissen<sup>1\*</sup>, Jayne Y. Hehir-Kwa<sup>1\*</sup>, Djie Tjwan Thung<sup>1</sup>, Maartje van de Vorst<sup>1</sup>, Bregje W. M. van Bon<sup>1</sup>, Marjolein H. Willemsen<sup>1</sup>, Michael Kwint<sup>1</sup>, Irene M. Janssen<sup>1</sup>, Alexander Hoischen<sup>1</sup>, Annette Schenck<sup>1</sup>, Richard Leach<sup>2</sup>, Robert Klein<sup>2</sup>, Rick Tearle<sup>2</sup>, Tan Bo<sup>1,3</sup>, Rolph Pfundt<sup>1</sup>, Helger G. Yntema<sup>1</sup>, Bert B. A. de Vries<sup>1</sup>, Tjitske Kleefstra<sup>1</sup>, Han G. Brunner<sup>1,4\*</sup>, Lisenka E. L. M. Vissers<sup>1\*</sup> & Joris A. Veltman<sup>1,4\*</sup>



- Conclusive dominant *de novo* cause (60%)
- Conclusive inherited cause (2%)
- No cause (38%)



**CNV** =copy number variations

**SNV** =single nucleotide variations

Gilissen et al, 2014

# The Telethon Undiagnosed Diseases Program – TUDP

Il programma Telethon per le  
Malattie Senza Diagnosi

FONDAZIONE



# Programma Telethon per le Malattie Senza Diagnosi



**Progetto pilota** di 3 anni per l'analisi genetica di **bambini con malattie senza diagnosi**

Coordinato dal **Tigem** in collaborazione con una **rete di centri clinici**

Analisi genetica del **trio familiare**: figlio affetto e genitori

N° pazienti previsti: circa 350-400, per un **totale di 1200-1500 individui**

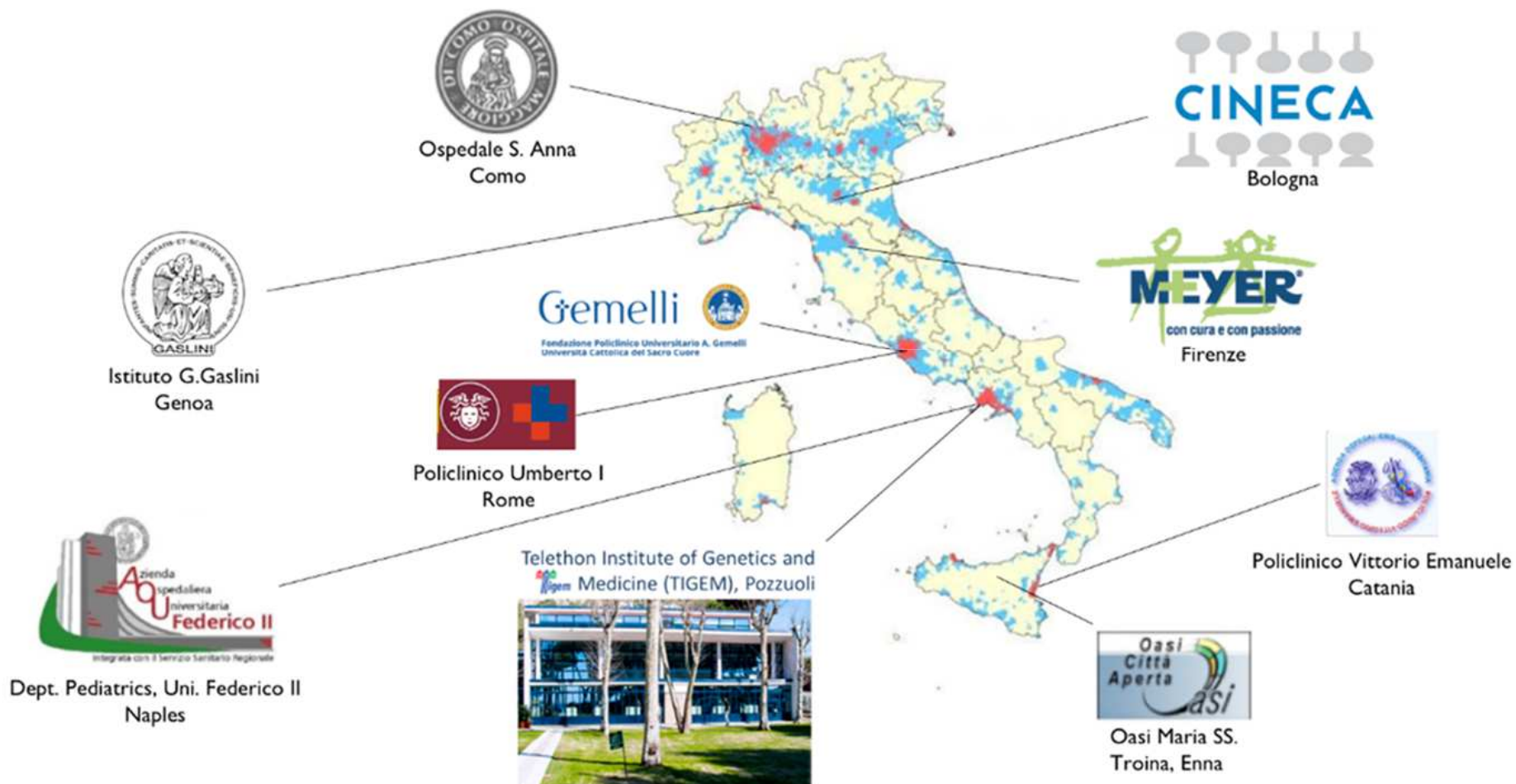
Identificazione di **varianti causative**: totale atteso di 100-120 casi risolti

**Condivisione risultati** con la comunità scientifica internazionale

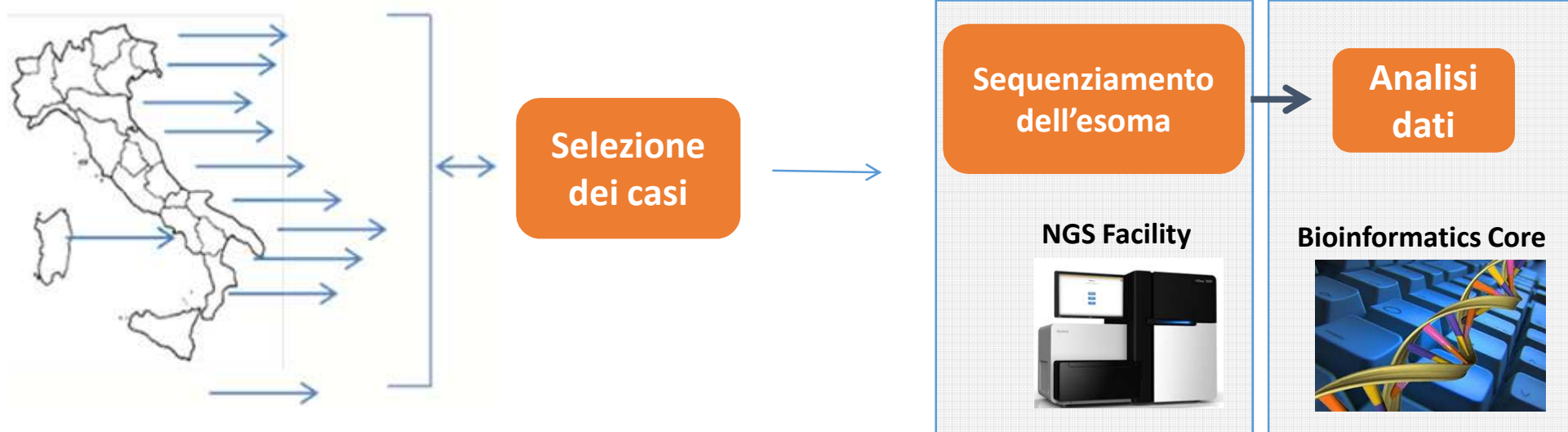




# La rete dei centri clinici



# Arruolamento dei casi senza diagnosi





# I risultati del Programma Malattie Senza Diagnosi



## risultati ad oggi:

circa **173 medici** iscritti al portale

circa **430 casi discussi**

circa **60 diagnosi** effettuate

## evata resa Diagnostica!

ca il 50% dei

si sequenziati, in linea

n i risultati di altri

ogrammi internazionali

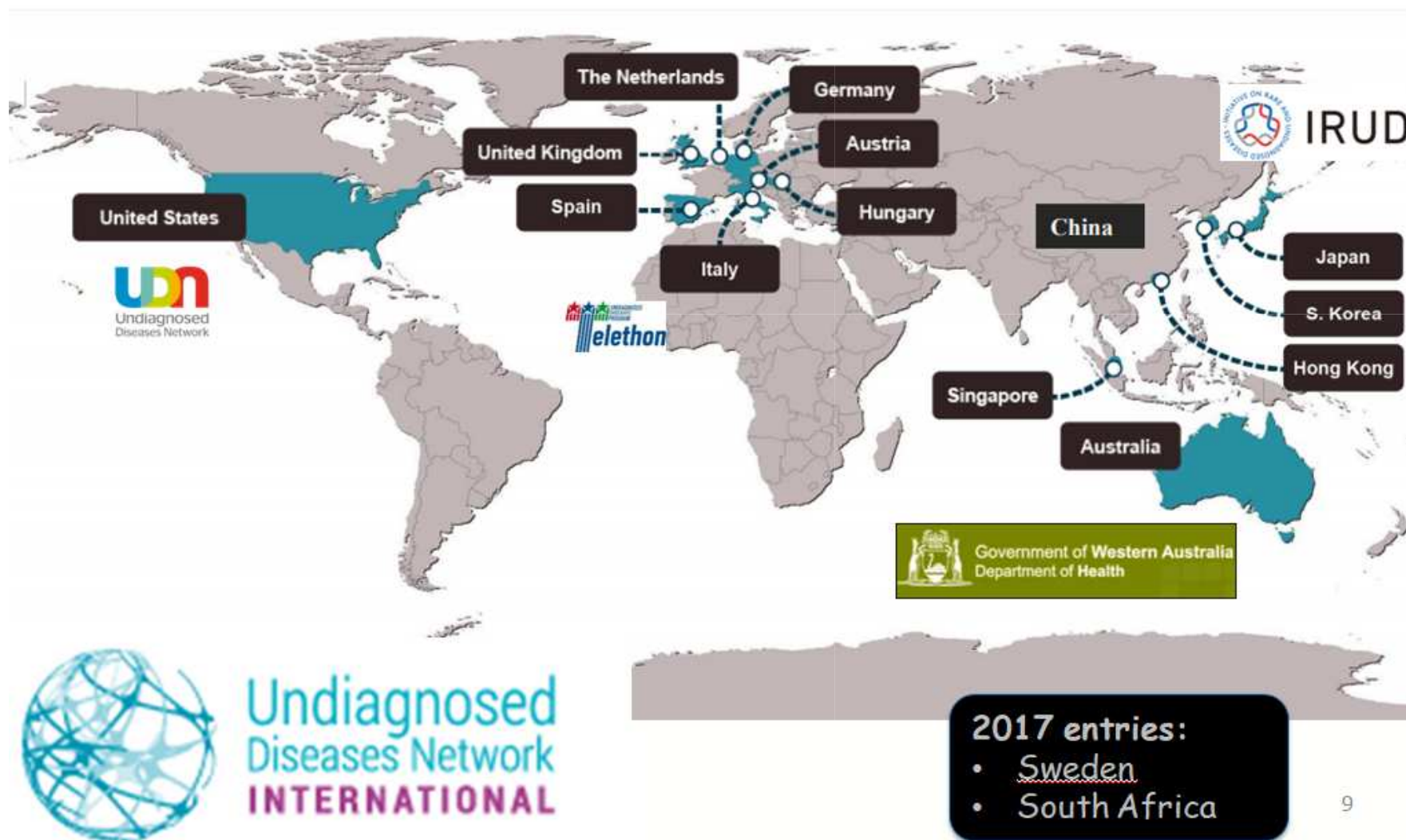


Undiagnosed  
Diseases Network  
INTERNATIONAL



CARE  
forRARE

# La rete Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)



## Condivisione dei risultati: MatchMaker Exchange

Un **consorzio internazionale** che mette in connessione database e repository di **dati genomici e clinici** di pazienti **rari e ultrarari** con l'obiettivo di identificare **"second case"** attraverso il **"match"** tra dati condivisi





Alessio, 9 anni

Motivo dell'invio

**Disabilità Intellettiva** di tipo severo e condotte autolesive

Anamnesi familiare

- Primo di tre germani
- Familiarità nella linea paterna per epilessia
- Familiarità nella linea materna per m. di Perthes

Anamnesi fisiologica e di sviluppo

- Gravidanza normodecorsa
- Deambulazione autonoma ► 3 anni
- Assenza di linguaggio
- Condotte autolesive (rapidi colpi al capo e delle mani e piedi)

**Caratteristiche cliniche**

**Disabilità intellettiva** di grado severo

Condotte autolesive

Microcefalia

Lassità legamentosa

Ipotrofia muscolare

Assenza di linguaggio

Tratti autistici

**Indagini strumentali**

**EEG:** anomalie lente e puntute.

**RMN encefalo:** lieve assottigliamento della corteccia ippocampale sinistra con aumento di ampiezza del corno temporale del ventricolo laterale omologo

**MOC:** Z-score= -4DS

# Alessio, 9 anni

Ipotesi di un nuovo deficit di folato cerebrale



2012 Nov;101(11):e482-3. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02800.x. Epub 2012 Sep 13.

orm of cerebral folate deficiency with severe self-injurious behaviour.

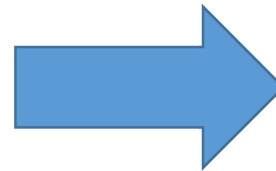
strangelo M, Celato A, Carducci C, Carducci C.

Esami effettuati	Risultato
Array CGH:	negativo
Ricerca mutazione <i>FMR1</i>	negativo
Ricerca mutazione <i>FOLR1</i>	assente
Ricerca mutazione <i>MECP2</i>	negativo
Ricerca mutazione <i>UBE3A</i>	negativo
Ricerca mutazione <i>FOXG1A e B</i>	negativo
Ricerca mutazione <i>FOLR1</i>	negativo
Biopterina liquorale	↑
Folati liquorali	<b>Non dosabili</b>
Acido omovanillico liquorale	↑
Acido 5-Idrossindolacetico liquorale	↑
Dosaggio purine e pirimidine	normale
Attività enzimatica DHPR	normale
Attività enzimatica HGPRT	normale

Alessio, 9 anni

Evoluzione clinica

- Persistenza di gravi condotte autolesive
- Scarsa risposta al trattamento con acido folico
- Non responsività a trattamenti farmacologici sintomatici (trazodone, risperidone, quietapina e miltrexone)



The Telethon  
Undiagnosed Diseases  
Program – TUDP

Il programma Telethon per le  
Malattie Senza Diagnosi



Sequenziamento  
dell'esoma

NGS Facility



Analisi  
dati

Bioinformatics Core







Alessio, 9 anni

Analisi genetica del **trio familiare**  
**WES**



Variante de novo gene *AP1S2*  
p.Gln73X (NM\_003916: c.217C>T,  
chrX:15864097G>A)

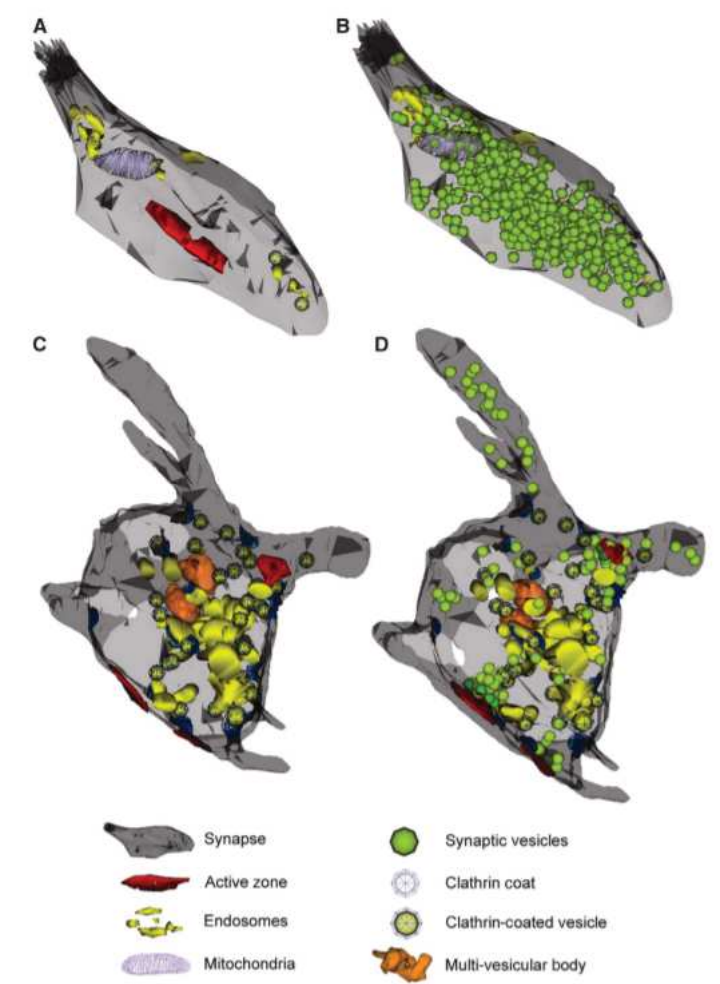
2018 Nov 1. doi: 10.1111/apa.14633. [Epub ahead of print]

**σ1B-truncating variant in a patient with severe neurodevelopmental disorder and cerebral folate deficiency.**

G<sup>1,2</sup>, Torella A<sup>2,3</sup>, Mastrangelo M<sup>4</sup>, Carducci C<sup>5</sup>, Nigro V<sup>2,3</sup>, Brunetti-Pierri N<sup>1,2</sup>, Leuzzi V<sup>4</sup>.

For information

Acta Paediatrica published our paper, which reported a possible new form of cerebral folate deficiency, with microcephaly, growth retardation, severe intellectual disability and compulsive self-harm behaviour (1). Our patient has now been included in the Telethon Undiagnosed Diseases Program, which aims at providing diagnoses for paediatric patients with an unnamed genetic disease. This article is protected by copyright. All rights reserved.



**Figure 7** Accumulation of endosome-like structures and clathrin coats. 3D-reconstruction of synapses from (A, B) wild type and (C, D)  $\sigma 1B$ -deficient synapses. In (A) and (C) synaptic vesicles are excluded (see also Supplementary Movies S1 and S2).

Glyvuk et al., 2010



Motivo dell'invio

**Disabilità Intellettiva** di tipo severo ed Epilessia farmaco-resistente

Anamnesi familiare

- Muta per patologie di interesse neuropsichiatrico

Anamnesi fisiologica e di sviluppo

- Gravidanza irregolare per minacce d'aborto all' VIII mese
- Sofferenza alla nascita, asfissia
- O2 terapia per 1 mese
- Controllo capo = 12 mesi; Controllo tronco=14 mesi
- Deambulazione autonoma ► 30 mesi
- Assenza di linguaggio
- Controllo sfinterico non raggiunto

Anamnesi patologica prossima

Epilessia farmacoresistente con crisi pluriquotidiane mioclono-astatiche, assenze e crisi di tipo versivo in sonno

Mario, 10 anni e 3 mesi

Caratteristiche cliniche

**Disabilità intellettiva** di grado severo

Difficoltà relazionali

Epilessia

Stereotipie motorie

Dismorfismi: volto allungato, ipertelorismo, ptosi palpebrale, ponte nasale allargato e padiglioni auricolari prominenti

Obiettività neurologica

Movimenti oscillatori del tronco che si accentuano durante la deambulazione autonoma, eseguita con base d'appoggio allargata. Goffaggine motoria

In stazione eretta, habitus astenico  
Lieve ipertono generalizzato



Mario, 10 anni e 3 mesi



### Indagini strumentali

**EEG:** Anomalie parossistiche plurifocali tendenti alla diffusione, molto attive, anche in fase critica

**RMN encefalo:** negativa

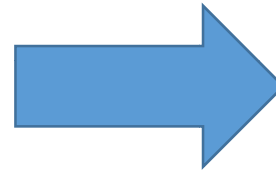
Esami effettuati	Risultato
Cariotipo:	normale
Array CGH:	negativo
Ricerca mutazione <i>FMR1</i>	negativo
Dosaggio omocisteina	normale
Determinazione acilcarnitine	normali
Determinazione aminoacidi plasmatici	normali
Cr/Crn nelle urine	↑
Acidi organici urinari	norma
Biopterina liquorale	norma
Glicemia/glicorracchia	↑
Acido omovanillico liquorale	↑
Acido 5-Idrossindolacetico liquorale	norma
Dosaggio glicosaminoglicani	norma
Ricerca mutazione <i>GLUT1</i>	negativa



Mario, 10 anni e 3 mesi

## Evoluzione clinica

- Iporessia
- Arresto dell'accrescimento staturale-ponderale
- Epilessia farmaco-resistente



### The Telethon Undiagnosed Diseases Program – TUDP

Il programma Telethon per le  
Malattie Senza Diagnosi

FONDAZIONE



Sequenziamento  
dell'esoma

NGS Facility



Analisi  
dati

Bioinformatics Core

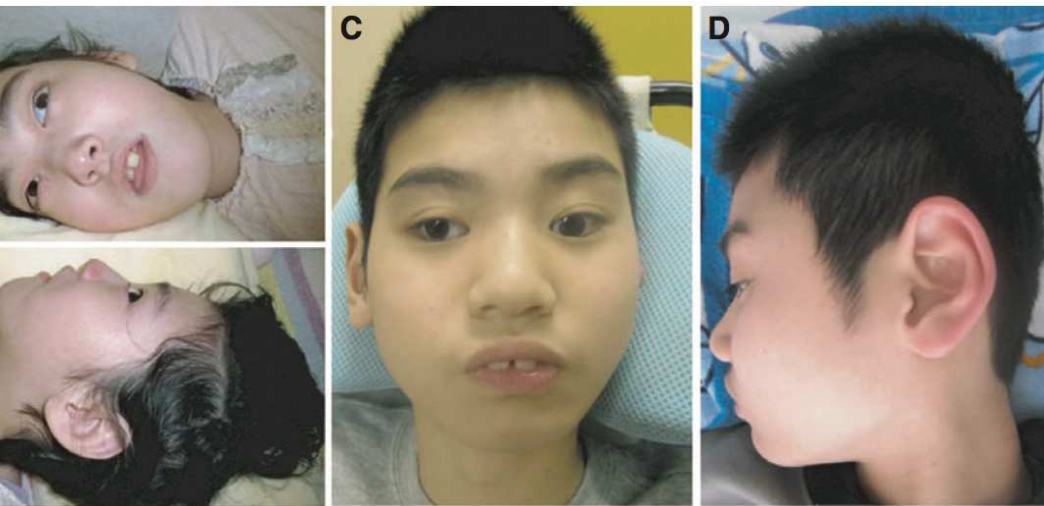


Mario, 10 anni e 3 mesi

Analisi genetica del **trio familiare**  
**WES**



Variante de novo gene *GRIN1*  
c.1643G>A, p.Arg548Gln



ba et al, 2015 Epilepsia)

Delineating the *GRIN1* phenotypic spectrum

A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy

OPEN

**DESCRITTI 23 PAZIENTI CON MUTAZIONI IN ETEROZIGOSI DI GRIN1**

- DI severa, esordio neonatale (22/23)
- Ipotonia truncale e appendicolare (15/21), che evolve in ipertonia e spasticità (6/21)
- Disturbi del movimento: distonici/discinetici(16/23)
- Stereotipie motorie (7/21)
- Epilessia (16/23): spasmi infantili, crisi atoniche, focali generalizzate, stato di male epilettico non responsivo ai comuni farmaci antiepilettici (esordio da 1 a 11 anni)
- Tratti autistici(8/23)
- MRI: atrofia non progressiva (11/19)
- Dismorfismi

(Lemke et al., 2016 Neurology)

### Motivo dell'invio

**Disabilità Intellettiva** di tipo moderato e  
disprassia verbale

### Anamnesi familiare

▪ Familiarità per SLA nella linea materna

### Anamnesi fisiologica e di sviluppo

- Gravidanza irregolare per invecchiamento  
placenta
- Controllo capo=14 mesi; Controllo tronco=18  
mesi
- Deambulazione autonoma ► 24 mesi
- Prime parole a 4 anni e 6 mesi

### Anamnesi patologica remota

A 5 anni primo episodio critico con retrovulsione  
dei globi oculari e perdita di coscienza

**Maya**, 11 anni e 11 mesi

### Caratteristiche cliniche

**Disabilità intellettiva** di grado moderato

Atassia cerebellare

Tremore terminale

Disprassia verbale

Dismorfismi del volto

### Obiettività neurologica

Atassia cerebellare con deambulazione  
possibile a base allargata e tremore  
terminale

Maya, 11 anni e 11 mesi



### Indagini strumentali

**EEG:** assenza di elementi di significato patologico

**RMN encefalo:** negativa

**RX mano:** grave e diffusa osteoporosi

Esami effettuati	risultato
<b>MLPA regione PWS/AS</b>	nella norma
<b>Array CGH:</b>	negativo
<b>Acidi organici urinari, aminoacidi plasmatici, acilcarnitine su spot, ammonio, lattato, GAA, creatina, rapporto creatina/creatinina, pterine urinarie</b>	nella norma
<b>Dosaggio cupremia, cupruria, ceruloplasmina</b>	Nella norma
<b>Pannello per emocromatosi (geni HFE, TRF2, SLC11A3)</b>	mutazione H63D su HFE in eterozigosi
<b>Ricerca mutazione <i>FMR1</i></b>	assente

aya, 11 anni e 11 mesi

Analisi genetica del **trio familiare**  
**WES**



Variante de novo gene *GATAD28*  
*c.770deIC, p.Pro257fs*

**4 individui descritti**

- DD → ID moderate to severe
- Neonatal hypotonia, history of IUGR
- Language more affected than motor skills
- Typical dysmorphisms
- In 1 case: epilepsy

*GATAD2B* loss-of-function mutations cause a recognisable syndrome with intellectual disability and are associated with learning deficits and synaptic undergrowth in *Drosophila*

Marjolein H Willemsen,<sup>1</sup> Bonnie Nijhof,<sup>1,2,3</sup> Michaela Fencikova,<sup>1,2,3</sup> Willy M Nillesen





Maya, 11 anni e 11 mesi

*GATAD2B* loss-of-function mutations cause a recognisable syndrome with intellectual disability and are associated with learning deficits and synaptic undergrowth in *Drosophila*

Marijolein H Willemsen,<sup>1</sup> Bonnie Nijhof,<sup>1,2,3</sup> Michaela Fenckova,<sup>1,2,3</sup> Willy M Nillesen,<sup>1</sup>

## **Sistema nervoso centrale**

- Ritardo psicomotorio
- DI
- Scarso linguaggio
- Iperattività
- Tics
- Facile irritabilità

## **Ereditarietà**

- Autosomica dominante

## **Faccia e collo**

- Fronte ampia
- Ridotta distanza tra naso e labbro superiore

## **Occhi**

- Strabismo
- Ipermetropia
- Fessure palpebrali strette
- Ipertelorismo

## **Naso**

- Naso tubulare
- Ponte nasale ampio

## **Bocca**

- Bocca larga
- Labbro superiore sottile

## **Scheletro**

- Dita lunghe

## **Tessuto muscolare**

- Ipotonia neonatale

SHORT COMMUNICATION

## **Novel *GATAD2B* loss-of-function mutations cause intellectual disability in two unrelated cases**

Xiaomei Luo<sup>1,3</sup>, Yongyi Zou<sup>1,3</sup>, Bo Tan<sup>1</sup>, Yue Zhang<sup>1</sup>, Jing Guo<sup>1</sup>, Lanlan Zeng<sup>1</sup>, Rui Zhang<sup>1</sup>, Hu Tan<sup>1</sup>, Xianda Wei<sup>1</sup>, Yiqiao Hu<sup>1</sup>, Yu Zheng<sup>1</sup>, Desheng Liang<sup>1,2</sup> and Lingqian Wu<sup>1,2</sup>



Motivo dell'invio

**Disabilità Intellettiva** di tipo moderato, steatosi epatica ed obesità

Anamnesi familiare

- Familiarità in linea paterna per epilessia

Anamnesi fisiologica e di sviluppo

- Gravidanza regolare
- Controllo tronco=18 mesi
- Deambulazione autonoma ► 36 mesi
- Linguaggio dislalico

Anamnesi patologica remota

Convulsioni febbrili

Stato di male epilettico all'età di 18 mesi

Dai 2 anni riferita insorgenza di gravi condotte auto ed eteroaggressive

Ridotta tolleranza ai rumori intensi



Maria, 11 anni

**Caratteristiche cliniche**

**Disabilità intellettiva** di grado moderato

Condotte autolesive

Contatto di sguardo assente

Tratti autistici

Steatosi epatica

Xantomi (cavo ascellare e mani)

Obesità e iperfagia

Anamnesi patologica prossima

Grave disturbo del comportamento con condotte autolesive farmacoresistenti



Maria, 11 anni



### Indagini strumentali

**EEG:** rare anomalie parossistiche

**RMN encefalo:** Modesta dilatazione degli spazi subaracnoidei del mantello in sede frontale polare e alla convessità con estensione mesiale anteriore per note atrofiche corticali con caratteristiche di lieve asimmetria in sviluppo per prevalenza destra rispetto al controlaterale.

**Ecografia addome:** Steatosi epatica di grado severo associata a lieve ingrandimento del fegato

Esami effettuati	Risultato
Cariotipo	negativo
Array CGH	negativo
Ricerca mutazione <i>FMR1</i>	negativo
Ricerca mutazione <i>MECP2</i>	negativo
Ricerca mutazione <i>CDKL5</i>	negativo
Fish regione 15q11.2-11.3	negativo
Sequenziamento ed MLPA gene <i>RAI1</i>	negativo
Acidi organici urinari, aminoacidi plasmatici, acilcarnitine, omocisteina, GAA, creatina, pterine urinarie	norma
GAG urinari	norma
Dosaggio purine e pirimidine	norma

Maria, 11 anni

Analisi genetica del **trio familiare**  
**WES**



Variante de novo gene *MYT1L*  
*c.1562A>G, p.Tyr521Cys*

CLINICAL REPORT

A novel *MYT1L* mutation in a patient with severe early-onset  
obesity and intellectual disability

Anna Loid<sup>1,2</sup> | Riikka Mäkitie<sup>1,2</sup> | Alice Costantini<sup>3</sup> | Heli Viljakainen<sup>2,4</sup> |  
Anna Pekkinen<sup>1,2</sup> | Outi Mäkitie<sup>1,2,3,5</sup>

*We report on a novel frameshift variant  
in MYT1L as the cause of early  
childhood-onset obesity with  
hyperphagia and intellectual disability*



RESEARCH ARTICLE

*MYT1L* mutations cause intellectual disability  
and variable obesity by dysregulating gene  
expression and development of the  
neuroendocrine hypothalamus

Patricia Blanchet<sup>1</sup>, Martina Bebin<sup>2</sup>, Shaam Bruet<sup>3</sup>, Gregory M. Cooper<sup>4</sup>, Michelle  
L. Thompson<sup>4</sup>, Benedicte Duban-Bedu<sup>5</sup>, Benedicte Gerard<sup>6</sup>, Amelie Piton<sup>7</sup>,  
Sylvie Suckno<sup>8</sup>, Charu Deshpande<sup>9</sup>, Virginia Clowes<sup>10</sup>, Julie Vogt<sup>11</sup>, Peter Turnpenny<sup>12</sup>,  
Michael P. Williamson<sup>13</sup>, Yves Alembik<sup>14</sup>, Clinical Sequencing Exploratory Research  
Study Consortium<sup>5†</sup>, Deciphering Developmental Disorders Consortium<sup>15†</sup>,  
Eric Glasgow<sup>16</sup>, Alisdair McNeill<sup>17,18\*</sup>

- Developmental delay → ID
- Obesity and hyperphagia
- ASD like features
- 1 case: cerebral atrophy
- 1 case: self-injurious behaviour
- In some: epilepsy

### Motivo dell'invio

**Disabilità Intellettiva** di grado moderato e  
sindrome rigido-ipocinetica

### Anamnesi familiare

▪ Familiarità in linea materna per disturbi d'ansia

### Anamnesi fisiologica e di sviluppo

- Gravidanza regolare
- Deambulazione autonoma ► 18 mesi
- Linguaggio dislalico

### Anamnesi patologica remota e prossima

Dai 4 anni notati tremori accessuali degli arti superiori accentuati dallo stress. Insorgenza di insonnia, allucinazioni visive, mutismo e parkinsonismo a giugno '17

**Carlo, 17 anni**

### Caratteristiche cliniche

**Disabilità intellettiva** di grado moderato

Tremore

Parkinsonismo

Allucinazioni visive

Mutismo

Mimica facciale ridotta

### OBIETTIVITA' NEUROLOGICA:

bradicinesia e bradipsichismo

Mimica facciale ridotta. Tremore a riposo e posturale prevalentemente distale. Alla mobilizzazione passiva degli arti si rileva rigidità di tipo plastico e fenomeno della troclea

Carlo, 17 anni

Esami effettuati	Esito
Cupremia, Cupruria e Ceruloplasmina	Nella norma
Aminoacidi plasma, acidi organici urinari, acilcarnitine su spot, pterine urinarie	Nella norma
Aminoacidi, Folati, Neurotrasmettitori liquorali	Nella norma
GAG; $\alpha$ -Fetoproteina; Chitotriosidasi; B-glucosidasi; B-galattosidasi; CLN1; CLN2; Ossisteroli	Nella norma
Determinazione omocisteina	Nella norma
RM encefalo	SV in asse asimmetrico in corrispondenza dei corni temporali dei ventricoli laterali sn>dx, sfumata alterazione in sede peritrigonale bilaterale, riferibili ad esiti di sofferenza perinatale, ipossico ischemica
DaT-SCAN	Negativo
Array-CGH	Negativo
NGS per distonie idiopatiche (34 geni), sequenziamento VMAT2	Negativo

Carlo, 17 anni

Analisi genetica del **trio familiare**  
**WES**



Variante de novo gene *MECP2*  
*c.503G>A, p.Arg168Gln*

**REVIEW**

*MECP2* mutations in males

Laurent Villard

.....

**Brief Communications**

**A novel familial  
*MECP2* mutation  
in a young boy:  
Clinical and  
molecular findings**

**Abstract**—We describe the clinical and molecular findings of a 6-year-old boy carrying a novel missense 964C>T mutation on the *MECP2* gene. The patient shows moderate mental retardation with autistic features and epilepsy. His mother is heterozygous for the same mutation.

NEUROLOGY 2006;67:867–868

P. Ventura, MD; R. Galluzzi, MD; S.M. Bacca, MD; R. Giorda, PhD; and A. Massagli, MD

---

# Conclusioni

- ✓ Maggiore comprensione dell'eziopatogenesi della Disabilità Intellettiva
- ✓ Riduzione dei tempi di attesa per condizioni cliniche complesse
- ✓ Approccio multidimensionale del disturbo
- ✓ Necessità di caratterizzare i profili clinici
- ✓ Valutare le eventuali comorbidità

# Conclusioni

- ✓ Algoritmi diagnostici orientati sui segni clinici sono stati proposti per indirizzare il work-up diagnostico: esiste una criticità fra spettro sintomatologico (ampio) e risorse diagnostiche (ristrette e dislocate)
- ✓ Il progressivo incremento delle condizioni trattabili richiede una particolare e precoce attenzione agli aspetti diagnostici
- ✓ CGH-array, pannelli NGS (WES, WGS) semplificheranno la diagnosi **se integrate con l'osservazione clinica**



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

**GRAZIE**

**PER L'ATTENZIONE**