

Sindrome ATR-X: una scheda informativa ad uso delle famiglie

a cura di Alessandro Vaisfeld e Giovanni Neri
Istituto di Medicina Genomica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione

La prima descrizione della sindrome ATR-X risale al 1981, quando l'associazione tra ritardo dello sviluppo e alfa-talassemia in alcuni individui di sesso maschile venne riscontrata e proposta come entità clinica a sé stante [1]. Questa osservazione è stata confermata solo diversi anni dopo da un gruppo di ricercatori che ne hanno confermato la base molecolare comune individuando la causa in un gene localizzato sul cromosoma X [2]. Anche grazie a questi lavori, oggi sappiamo che la sindrome ATR-X è una condizione geneticamente determinata che si trasmette con modalità X-linked, causata da alterazioni del gene *ATRX*.

La frequenza esatta della condizione non è nota: sono descritti oltre 200 casi in letteratura, senza evidenti differenze tra le etnie; uno studio giapponese riporta un'incidenza stimata di 1/30.000-1/40.000 [3]. È caratterizzata da alcune manifestazioni cliniche che si presentano più frequentemente, come il ritardo dello sviluppo psicomotorio, alcuni tratti tipici del viso, l'ipotonia, le anomalie urogenitali e una forma lieve di alfa-talassemia, e da altre manifestazioni più rare, che è altrettanto importante conoscere e prendere in considerazione per programmare un follow-up mirato e cercare di prevenirne le complicanze.

Questo documento non si propone di fornire una panoramica ampia ed esauriente della sindrome ATR-X e dei meccanismi molecolari che ne sono alla base: è concepita piuttosto come supporto informativo per le famiglie e ausilio per i medici di riferimento nella complessa gestione di questa condizione rara.

Basi molecolari ed ereditarietà

Il gene *ATRX* codifica per una proteina omonima appartenente alla famiglia di proteine SNF2, il cui ruolo più noto è quello di regolatore epigenetico attraverso il rimodellamento della cromatina: senza entrare nel dettaglio del meccanismo molecolare (che peraltro è in larga parte noto, per chi volesse approfondire l'argomento [4]), modifiche di *ATRX* sono associate a difetti della regolazione genica tramite alterazioni di metilazione del DNA, di conformazione degli istoni e di localizzazione cromosomica in determinate fasi del ciclo cellulare. Il fenotipo variabile e complesso che ne deriva è in accordo con il ruolo della proteina *ATRX* nella trascrizione di una vasta gamma di geni.

Come accennato, la modalità di trasmissione è X-linked (cioè legata al cromosoma X). Questo significa che se il difetto è presente in un maschio, che possiede un unico cromosoma X e quindi una singola copia del gene *ATRX*, non vi potrà essere produzione di una proteina funzionante, con le conseguenze molecolari e cliniche sopra accennate.



Associazione ATRX-Italia

Via MARCELLO PROVENZALE n°9, 00168 ROMA - e-mail atrx.italia@gmail.com C.F. 96440270583

Nelle femmine, di norma, la presenza di un difetto genico X-linked non dà manifestazioni cliniche poiché le femmine possiedono due cromosomi X in ogni cellula dell'organismo, e quindi sono compensate dalla presenza di una copia normale del gene in grado di produrre una proteina funzionante. Per questo motivo vengono dette portatrici sane. In realtà a causa di un meccanismo di compensazione di dose dei geni presenti sul cromosoma X, uno solo dei due cromosomi presenti in ogni cellula è attivo, mentre l'altro risulta inattivato. Solitamente questa inattivazione è casuale, in quanto interessa l'uno o l'altro dei due cromosomi X con uguale probabilità.

Eccezionalmente, in caso di alterazione del gene *ATRX* in una femmina, l'inattivazione del cromosoma X non è casuale, in quanto viene preferenzialmente inattivato il cromosoma X con il gene *ATRX* alterato, così da privilegiare l'espressione della copia funzionante di esso [5]. La portatrice, per quanto sana, può tuttavia trasmettere il cromosoma con l'alterazione del gene *ATRX* ai suoi figli, con una probabilità del 50% per ogni concepimento.

In caso di figlie femmine, esse saranno al 50% portatrici sane (come le madri) e al 50% sane e non portatrici. In caso di figli maschi, questi saranno al 50% sani e al 50% affetti dalla sindrome ATR-X. Pertanto, quando viene fatta la diagnosi di sindrome ATR-X in un maschio, è importante estendere l'analisi alla madre per stabilire se è portatrice sana o se la sindrome è comparsa per effetto di una nuova mutazione. Nel primo caso l'analisi molecolare dovrà essere estesa alle altre donne della famiglia, soprattutto se in età fertile, così che esse siano consapevoli del proprio eventuale rischio riproduttivo.

Quando sussista una condizione di rischio riproduttivo, è possibile accedere alla diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi.

Diagnosi

Il quadro tipico al momento della diagnosi è quello di un bambino con ritardo dello sviluppo psicomotorio, assenza del linguaggio, ipotonia (e per questo spesso sono riferiti scarsi movimenti fetali in corso di gravidanza), microcefalia e tratti caratteristici del viso, in buona parte conseguenza dell'ipotonia, e bassa statura. Oltre a questi elementi, si osservano spesso anomalie genitali (le più frequenti ipospadia e criptorchidismo, ma in alcuni casi anche genitali ambigui) e anomalie minori dell'apparato scheletrico, le più rilevanti delle quali riguardano la gabbia toracica, la colonna vertebrale e i piedi (piede piatto, valgo o varo). Più raramente si osservano altre anomalie, tra cui difetti cardiaci, dell'apparato urinario, coloboma oculare, palatoschisi, ernia inguinale, asplenia.

Esiste un test rapido per evidenziare la presenza nei globuli rossi di corpi di Heinz (tetrameri di catene beta-globiniche presenti in caso di alfa-talassemia), che risulta positivo nell'85% circa dei casi ed era una volta utilizzato come ausilio diagnostico. Il riscontro di queste inclusioni in associazione agli altri elementi tipici della condizione determina un forte sospetto diagnostico, e può essere la situazione di partenza che pone l'indicazione al test genetico.

Il sequenziamento diretto del gene, eventualmente integrato con metodica MLPA, è la metodica di elezione in caso di test mirato, guidato da un sospetto diagnostico specifico. Tuttavia, con



Associazione ATRX-Italia

Via MARCELLO PROVENZALE n°9, 00168 ROMA - e-mail atrx.italia@gmail.com C.F. 96440270583

l'introduzione di metodiche di sequenziamento di nuova generazione (WGS, WES o multi-gene panels) è frequente che la diagnosi venga posta in assenza di un sospetto clinico specifico. Un'altra analisi che può riscontrare alterazioni di *ATRX* è l'array-CGH: questa metodica è usata per evidenziare alterazioni quantitative (delezioni o duplicazioni) del DNA. Sono segnalati alcuni casi in cui la diagnosi di sindrome ATR-X, dovuta a microduplicazione del gene *ATRX*, è stata posta con questa tecnica.

Problematiche cliniche e loro gestione

Come già ricordato, la sindrome ATR-X è caratterizzata da una serie di elementi clinici ricorrenti, che possono essere presenti in combinazione variabile. Questa variabilità non è imputabile al tipo di mutazione o al dominio proteico coinvolto, se non in misura limitata. Le mutazioni note si concentrano con maggiore frequenza in un dominio proteico denominato ADD (circa il 50% dei casi, a fronte di una sequenza codificante che costituisce solo il 4% del gene). Inoltre è segnalato un maggior grado di disabilità cognitiva nei casi in cui l'alterazione si trova in questo dominio, mentre è riportata una maggiore frequenza (e gravità) di anomalie uro-genitali nei casi in cui l'alterazione ricade nel dominio C-terminale, *helicase-like*, della proteina. Tuttavia ad oggi queste segnalazioni non hanno una ricaduta prognostica concreta per i pazienti.

- Ipotonia e ritardo di crescita

L'ipotonìa è una manifestazione estremamente comune nei bambini con sindrome ATR-X, associata di solito ad una difficoltà di alimentazione al seno e a ritardo di crescita. Pertanto, la capacità di alimentazione e i parametri di crescita devono essere sorvegliati con particolare attenzione. È opportuno consultare un nutrizionista per valutare la necessità, ed eventualmente la durata e il tipo, di nutrizione più adatta.

- Sviluppo psicomotorio e comportamento

L'acquisizione delle tappe motorie avviene di norma in ritardo. Per quanto riguarda il linguaggio verbale, esso è di solito molto limitato e la comunicazione avviene tramite gesti o un numero esiguo di parole. Su questi aspetti, come anche sulla capacità di comprensione e sul grado di dipendenza dai genitori per le comuni attività quotidiane, la variabilità è molto ampia. Da segnalare tuttavia che le tappe dello sviluppo, anche se raggiunte tardivamente, non si arrestano o regrediscono, ma continuano ad essere acquisite nel corso della crescita, anche se con grado inferiore alla norma.

I bambini hanno solitamente un carattere dolce ed esprimono una varietà di emozioni appropriate al contesto; vi sono tuttavia segnalazioni di bambini con comportamento simil-autistico caratterizzato da scarso interesse verso gli altri, evitamento del contatto visivo e stereotipie motorie.

Per ottimizzare lo sviluppo, è molto importante l'inserimento precoce in programmi appropriati di abilitazione psicomotoria.

- Problematiche gastro-intestinali



Associazione ATRX-Italia

Via MARCELLO PROVENZALE n°9, 00168 ROMA - e-mail atrx.italia@gmail.com C.F. 96440270583

Rigurgito, vomito e/o reflusso gastro-esofageo fanno parte del quadro tipico della sindrome ATR-X. Sono inoltre descritti episodi di pseudo-ostruzione dello stomaco, dovuti in parte ad un'anomalia dei legamenti gastrici. La motilità gastro-esofagea va quindi attentamente valutata, dal momento che l'aspirazione da reflusso è tra le principali cause di decesso nei primi anni di vita. Anche la presenza di esofagiti o ulcere peptiche va indagata: questa complicanza infatti è stata descritta come probabile causa di manifestazioni quali pianto persistente non altrimenti motivato e rifiuto del cibo.

L'ipersalivazione, conseguenza diretta dell'ipotonia, è un'altra manifestazione molto comune, anche se poco rilevante. Un elemento che invece può costituire una problematica seria è la stipsi, conseguenza di una alterata motilità dell'intero intestino e che può sottendere un volvolo. In questi casi è molto importante un'idratazione adeguata, così come l'uso di una comune terapia per la stitichezza. In caso di ipogangliosi del colon, è necessario consultare il chirurgo per discutere le possibili opzioni terapeutiche, così come anche nei casi di reflusso gastro-esofageo grave.

- Anomalie genito-urinarie

Lo spettro di anomalie genitali, molto frequenti, è ampio: si può osservare criptorchidismo, ipospadia, micropene, genitali ambigui, e la pubertà inizia generalmente in ritardo.

Le anomalie delle vie urinarie, per quanto meno frequenti, vanno attentamente valutate poiché possono predisporre ad infezioni ricorrenti. È quindi indicato eseguire una valutazione ecografica del tratto urinario e valutare se fare un'urinocoltura in caso di febbre o dolore alla minzione.

Queste problematiche vanno affrontate con i normali protocolli di trattamento, prevalentemente chirurgici: ad esempio, se un testicolo non è disceso entro i 6 mesi di vita l'orchidopessi va programmata entro i 12 mesi successivi e comunque entro i 18 mesi di vita.

- Anemia

È possibile riscontrare l'anemia microcitica ipocromica tipica dell'alfa-talassemia, effetto della regolazione negativa del gene dell'alfa-globina. Tuttavia, nella maggior parte degli individui l'ematocrito è normale, e in quei casi in cui si osserva, questa anemia è di solito di lieve entità e non necessita di terapia.

- Problematiche muscolo-scheletriche

Verosimilmente legate all'ipotonia e alla scarsa mobilità articolare, le più comuni sono le contratture articolari e le deformità minori, quali brachidattilia, clinodattilia, sindattilia, anomalie della volta plantare e della curvatura della colonna vertebrale. È indicata una valutazione ortopedica iniziale, da ripetere durante lo sviluppo. Anche per queste condizioni la terapia, quando indicata, è tipicamente quella correttiva del difetto osservato.

- Epilessia

Circa 1/3 degli individui soffre di crisi epilettiche [5]. Queste sono solitamente tonico-cloniche o miocloniche e rispondono bene alla terapia.



Associazione ATRX-Italia

Via MARCELLO PROVENZALE n°9, 00168 ROMA - e-mail atrx.italia@gmail.com C.F. 96440270583

- Difetti cardiaci

Tra i più frequenti si annoverano le anomalie del setto e la persistenza del dotto di Botallo pervio; sono tuttavia descritte anche anomalie più complesse. È indicata una valutazione ecocardiografica nel momento in cui viene diagnosticata la sindrome.

- Anomalie oculari

Oltre alla miopia, sono descritte atrofia del disco ottico, strabismo, coloboma e, in rarissimi casi, cecità. La valutazione oftalmologica è indicata e va ripetuta nel corso dell'infanzia.

- Altre

Vi sono rare segnalazioni di famiglie con asplenia congenita e aumentata predisposizione allo sviluppo di tumori (in particolare osteosarcomi). In attesa che venga elucidato il reale ruolo causativo di ATRX in relazione a queste problematiche, non ci sono indicazioni particolari per la sorveglianza oncologica, mentre per prudenza è indicata una valutazione ecografica della milza. In caso di asplenia, è opportuno prevenire complicanze secondarie tramite profilassi antibiotica e un programma di vaccinazioni.

Bibliografia

1. Weatherall DJ, Higgs DR, Bunch C, Old JM, Hunt DM, Pressley L, Clegg JB, Bethlenfalvay NC, Sjolín S, Koler RD, Magenis E, Francis JL, Bebbington D; Hemoglobin H disease and mental retardation: a new syndrome or a remarkable coincidence? *The New English Journal of Medicine*, 1981, 10;305(11):607-12.

DOI: [10.1056/NEJM198109103051103](https://doi.org/10.1056/NEJM198109103051103)

2. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR; Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell*, 1995, 80(6):837-45.

DOI: [10.1016/0092-8674\(95\)90287-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90287-2)

3. Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K and Aida N; Neuroradiologic Features in X-linked α -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, 2013, 34 (10) 2034-2038.

DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3560>

4. Nguyen DTT, Voon HPJ, Xella B, Scott C, Clynes D, Babbs C, Ayyub H, Kerry J, Sharpe JA, Sloane-Stanley JA, Butler S, Fisher CA, Gray NE, Jenuwein T, Higgs DR and Gibbons RJ; The chromatin remodelling factor ATRX suppresses R-loops in transcribed telomeric repeats. *EMBO Reports*, 2017, 18: 914–928.

DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201643078>

5. Gibbons RJ and Higgs DR; Molecular–clinical spectrum of the ATR-X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 2000, 97:204–212.

DOI: [10.1002/1096-8628\(200023\)97:3<204::AID-AJMG1038>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1096-8628(200023)97:3<204::AID-AJMG1038>3.0.CO;2-X)

Glossario

Asplenia: assenza della milza, associata o meno a difetti di sviluppo di altri organi.

Brachidattilia: abnorme brevità delle dita delle mani e/o dei piedi.



Associazione ATRX-Italia

Via MARCELLO PROVENZALE n°9, 00168 ROMA - e-mail atrx.italia@gmail.com C.F. 96440270583

Clinodattilia: curvatura permanente di uno o più dita, che risultano oblique rispetto al loro normale asse.

Coloboma oculare: difetto di chiusura di una o più strutture dell'occhio durante l'embriogenesi, che esita nella presenza di una fessura di estensione variabile.

Criptorchidismo: anomala discesa dei testicoli nello scroto, che possono restare in addome o nel canale inguinale.

Dotto di Botallo: canale arterioso che durante la vita fetale mette in comunicazione l'aorta con l'arteria polmonare. Si chiude in maniera spontanea, di solito entro tre giorni dalla nascita.

Genitali ambigui: presenza di genitali esterni non chiaramente identificabili come maschili o femminili.

Ipogangliosi del colon: ridotto sviluppo del plesso nervoso mioenterico e sottomucoso a livello di uno o più segmenti del grosso intestino, che esita in una alterata motilità intestinale.

Ipospadi: malformazione dello sbocco uretrale, che non risulta posizionato all'apice del pene.

Anemia microcitica ipocromica: forma di anemia in cui i globuli rossi hanno dimensioni ridotte e il cui colore, conseguenza diretta della concentrazione emoglobinica corpuscolare media, risulta meno intenso del normale.

Microcefalia: riduzione significativa della circonferenza cranica.

Orchidopessi: trattamento chirurgico del criptorchidismo, ha come obiettivo portare entrambi i testicoli nello scroto.

Palatoschisi: malformazione congenita consistente in una fenditura più o meno estesa del palato duro.

Sindattilia: consiste nella fusione di due o più dita, conseguenza della mancata separazione di uno o più tessuti adiacenti (cute, grasso, vasi, legamenti).

Volvolo intestinale: anomala torsione di un tratto di intestino su se stesso, che determina compressione e sofferenza vascolare.



Associazione ATRX-Italia

Via MARCELLO PROVENZALE n°9, 00168 ROMA - e-mail atrx.italia@gmail.com C.F. 96440270583