

## ***Disturbo del neurosviluppo correlato al DDX3X***

Bethany Johnson-Kerner,MD, PhD, Lot Snijders Blok,MD, Lindsey Suit,BA, Julian Thomas,MD, Tjitske Kleefstra,MD, PhD ed Elliott H Sherr,MD, PhD.

Informazioni sull'autore

Registrazione iniziale: 27 agosto 2020.

Tempo di lettura stimato: 23 minuti

### **Riepilogo**

---

**Caratteristiche cliniche.** *Il disturbo neurosviluppo correlato al DDX3X(DDX3X-NDD) si verifica tipicamente nelle femmine e molto raramente nei maschi. Tutte le persone colpite segnalate fino ad oggi hanno un ritardo dello sviluppo / disabilità intellettiva (ID) che va da lieve a grave; circa il 50% delle ragazze colpite rimane non verbale dopo i cinque anni di età. L'ipotonìa, una scoperta comune, può essere associata a difficoltà di alimentazione durante l'infanzia. I problemi comportamentali possono includere disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione / iperattività e iperattività, comportamento autolesivo, scarso controllo degli impulsi e aggressività. Altri risultati possono includere convulsioni, disturbi del movimento (discinesia, spasticità, andatura anomala), compromissione della vista e dell'udito, difetti cardiaci congeniti, difficoltà respiratorie, lassismo articolare e scoliosi. Il neuroblastoma è stato osservato in tre individui.*

**Diagnosi/test.** *La diagnosi di DDX3X-NDD è stabilita in una proband femminile con risultati suggestivi e una variante patogena eterozigote de novo DDX3X identificata dai test genetici molecolari e in una fascia maschile con risultati suggestivi e una variante patogena Emizygous DDX3X.*

**Gestione.** *Trattamento delle manifestazioni:* Il trattamento è sintomatico e si concentra sull'ottimizzazione delle capacità dell'individuo utilizzando un approccio multidisciplinare che dovrebbe includere anche il supporto psicosociale per i membri della famiglia. Gestione della difficoltà alimentare, ID, problemi comportamentali, convulsioni, spasticità e altri disturbi del movimento, compromissione della vista e dell'udito, difetti cardiaci congeniti, difficoltà respiratorie, lassismo articolare e scoliosi secondo le cure standard.

*Sorveglianza:* Valutazione periodica da parte del team multidisciplinare per quanto riguarda la crescita, il progresso dello sviluppo e le esigenze educative, e le questioni psichiatriche/comportamentali; valutazione regolare della vista e dell'udito, della colonna vertebrale per la scoliosi, per il controllo delle convulsioni (se del caso) e per problemi cardiaci e respiratori. A partire dall'età di otto anni, valuta le ragazze per le prove di pubertà precoce.

**Consulenza genetica.** *DDX3X-NDD è un disturbo legato all'X.*

- **Le femmine.** *La maggior parte delle bande femminili rappresentano casi simplex (cioè un singolo evento in una famiglia) e hanno il disturbo come risultato di una variante patogena de novo.*
- **I maschi.** *DDX3X-NDD nei maschi è causato da una variante patogena ereditata da una madre eterozigote inalterata o da una variante patogena de novo. Se la madre di un maschio affetto ha una variante patogena DDX3X, la possibilità di trasmetterlo in ogni gravidanza è del 50%. I maschi che ereditano la variante patogena saranno colpiti; le femmine che ereditano la variante patogena saranno eterozigoti e non dovrebbero manifestare un fenotipo del neurosviluppo.*

Se la proband è femmina e rappresenta un caso simplex e se la variante patogena *DDX3X* non può essere rilevata nel DNA leucocita di uno dei due genitori - o la proband è maschile e la variante patogena *DDX3X* non può essere rilevata nel DNA leucocitale della madre - il rischio di sib è leggermente superiore a quello della popolazione generale (anche se ancora <1%) a causa della possibilità di mosaicismo germinale parentale.

Una volta identificata la variante patogena *DDX3X* in un membro della famiglia affetto, sono possibili test prenatali per una gravidanza a maggior rischio e test genetici di preimpianto.

## Diagnosi

---

Non sono stati stabiliti criteri diagnostici formali per il disturbo del neurosviluppo correlato al *DDX3X(DDX3X-NDD)*.

### Risultati suggestivi

*DDX3X-NDD* può essere considerato in un individuo con diversi dei seguenti risultati di imaging clinico e cerebrale [Snijders Blok et al 2015, Lennox et al 2020].

### Risultati clinici

- Ritardo dello sviluppo (DD) o disabilità intellettiva da lieve a grave (ID)
- Ipotonia (principalmente tronca)
- Problemi di comportamento: disturbo dello spettro autistico (ASD), disturbo da deficit di attenzione / iperattività (ADHD), comportamento inappropriato, comportamento autolesivo, scarso controllo degli impulsi e aggressività
- Menomazione del linguaggio, spesso con significativa disprassia verbale
- Microcefalia borderline
- Tratti facciali dismorfici. Sebbene non vi siano caratteristiche dismorfiche, si osservano frequentemente un viso lungo e/o ipotonico, una fronte alta e/o larga e un ampio ponte nasale e/o una punta nasale rialzata bulbosa (Figura 1) [Snijders Blok et al 2015, Fieremans et al 2016].



**Figura 1.**

Profili facciali delle femmine eterozigoti per una variante patogena *de novo DDX3X*. Caratteristiche facciali di 30 delle 38 femmine con *una variante patogena de novo DDX3X*. Le caratteristiche facciali comuni includono un viso lungo e / o ipotonico, una fronte alta e / o ampia, un ampio (altro ...)

### Risultati della risonanza prima del cervello in ordine decrescente di frequenza:

- Ipoplasi del corpo calloso che va dall'agenesia completa (rara) a una malformazione più lieve con solo un corpo posteriore sottile e uno splendido (comune)
- Ingrossamento ventricolare e/o corna temporali a forma di buco della serratura dei ventricoli laterali
- Polimicroginia
- Altro. Diminuzione del volume di materia bianca, diminuzione della densità del fascio di cingulum, diminuzione della commissure anteriori, piccoli pons e piccoli vermi cerebellari inferiori

### Stabilire la diagnosi

**Fascia femminile.** La diagnosi di *DDX3X*-NDD è **solitamente stabilita** in una proband femminile con risultati suggestivi e una variante patogena eterozigote *de novo DDX3X* identificata da test genetici molecolari (vedi tabella 1).

**Fascia maschile.** La diagnosi di *DDX3X*-NDD è **stabilita** in una fascia maschile con risultati suggestivi e una variante patogena Emizygotica *DDX3X* ereditata da una femmina eterozigote non influenzata o da una variante emizigota *DDX3X de novo* identificata dai test genetici molecolari (vedi tabella 1).

Nota: L'identificazione di una variante eterozigote *DDX3X* di significato incerto in una femmina o in una variante emizigota *DDX3X* di incertezza significativa in un maschio non stabilisce o esclude una diagnosi di *DDX3X*-NDD.

### Test genetici molecolari

Poiché il fenotipo di *DDX3X*-NDD è indistinguibile da molti altri disturbi genetici con disabilità intellettiva, gli approcci di test genetici molecolari raccomandati includono l'uso di un **pannello multigene** o test **genomici completi**.

Nota: il test genetico singolo (analisi sequenziale di *DDX3X*, seguita da analisi di eliminazione/duplicazione mirata al gene) è raramente utile e in genere NON raccomandato.

- Un **pannello multigene** di disabilità intellettiva (**ID**) o **ipotonia** (per bambini piccoli) che include *DDX3X* e altri geni di interesse (vedi Diagnosi Differenziale) è più probabile che identifichi la causa genetica della condizione al costo più ragionevole limitando al contempo l'identificazione di varianti di significato incerto e varianti patologiche nei geni che non spiegano il fenotipo sottostante. Nota: (1) I geni inclusi nel pannello e la sensibilità diagnostica dei test utilizzati per ciascun gene variano in base al laboratorio e possono cambiare nel tempo. (2) Alcuni pannelli multigeni possono includere geni non associati alla condizione discussa in questo *GeneReview*. Naturalmente, alcuni pannelli per l'ID potrebbero non includere (ancora) questo gene. (3) In alcuni laboratori, le opzioni del pannello possono includere un pannello personalizzato progettato in laboratorio e/o un'analisi dell'esoma personalizzata incentrata sul fenotipo che includa i geni specificati dal clinico. (4) I metodi utilizzati in un pannello possono includere l'analisi delle sequenze, l'analisi di eliminazione/duplicazione e/o altri test non basati sul sequenziamento.

Per un'introduzione ai pannelli multigeni clicca [qui](#). Informazioni più dettagliate per i medici che ordinano test genetici sono disponibili [qui](#).

- I **test genomici** completi non richiedono al clinico di determinare quali geni sono probabilmente coinvolti. Il **sequenziamento dell'esoma** è più comunemente usato; è **anche possibile il sequenziamento** del genoma.

**L'array di esoma** (quando disponibile clinicamente) può essere considerato se il sequenziamento degli esomi non è diagnostico. La variazione del numero di copia in *DDX3X* non è stata studiata in dettaglio, ma le eliminazioni si trovano nelle femmine e duplicazioni in entrambi i sessi (vedere Decipher Database).

Per un'introduzione ai test genomici completi clicca [qui](#). Informazioni più dettagliate per i medici che ordinano test genomici sono disponibili [qui](#).

### La tabella 1.

Test genetici molecolari utilizzati nel disturbo del neurosviluppo correlato al *DDX3X*

Gene <sup>1</sup>	Metodo	Proporzione di proband con una variante patogena <sup>2</sup> Rilevabile per metodo
<i>DDX3X</i>	Analisi delle sequenze <sup>3,4</sup>	100% <sup>5</sup>

Gene <sup>1</sup>	Metodo	Proporzione di proband con una variante patogena <sup>2</sup> Rilevabile per metodo
	Analisi di eliminazione/duplicazione mirata al gene <sup>6</sup>	Sconosciuto <sup>7</sup>

1. Vedi tabella A. Geni e database per il locus cromosomico e le proteine.
2. Per informazioni sulle varianti rilevate in questo gene, vedere [Genetica molecolare](#).
3. L'analisi delle sequenze rileva varianti benigne, probabilmente benigne, di significato incerto, probabilmente patogene o patologiche. Le varianti possono includere piccole eliminazioni/inserimenti intragenici e varianti del sito missense, nonsense e splice; in genere, non vengono rilevate delezioni/duplicazioni di esoni o interi geni. Per i problemi da considerare nell'interpretazione dei risultati dell'analisi delle sequenze, fare clic [qui](#).
4. La mancanza di amplificazione da parte della PCR prima dell'analisi della sequenza può suggerire un esone putativo (multi) o una delezione genica intera sul cromosoma X nei maschi colpiti; la conferma richiede ulteriori test mediante analisi di eliminazione/duplicazione mirata al gene.
5. Snijders Blok et al [2015], Wang et al [2018], Beal et al [2019], Lennox et al [2020]
6. L'analisi di eliminazione/duplicazione mirata ai geni rileva eliminazioni o duplicazioni intrageniche. I metodi utilizzati possono includere PCR quantitativo, PCR a lungo raggio, amplificazione della sonda dipendente dalla legatura multiplex (MLPA) e un microarray mirato al gene progettato per rilevare eliminazioni o duplicazioni di esoni singoli.
7. Non sono disponibili dati sulle eliminazioni/duplicazioni mirate ai geni.

## Caratteristiche cliniche

### Descrizione clinica

Il disturbo neurosviluppo correlato al *DDX3X* (*DDX3X-NDD*) si verifica tipicamente nelle femmine e raramente nei maschi. *DDX3X-NDD* sia nelle femmine che nei maschi è associato a un ampio spettro di caratteristiche cliniche con espressione e gravità variabili. La tabella 2 presenta le caratteristiche cliniche più comuni osservate nelle tre più grandi coorti di femmine con *DDX3X-NDD* osservate fino ad oggi che comprendono un totale di 149 individui unici [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020]. Si noti che i dati delle persone incluse in più report sono stati rimossi. I dati di quattro rapporti più piccoli sono inclusi nella discussione a seguito della tabella 2 [Kellaris et al 2018, Beal et al 2019, Nicola et al 2019, Scala et al 2019].

Le caratteristiche tipicamente presenti sono disabilità intellettiva (ID), anomalie del tono e difficoltà di alimentazione associate, lassismo articolare e scoliosi. Altre caratteristiche comuni includono anomalie oftalmologiche, perdita dell'udito, difetti cardiaci congeniti e difficoltà respiratorie. Il neuroblastoma è stato osservato in tre individui, tutti presentati all'inizio della vita e che hanno risposto favorevolmente al trattamento.

**Table 2.**

Risultati clinici nelle femmine con disturbo del neurosviluppo correlato al *DDX3X*

Trovare	Relazione 1 [Snijders Blok et al 2015]	Rapporto 2 [Wang et al 2018]	Relazione 3 [Lennox et al 2020]
<b>DD/ID</b>	38/38 (100%)	28/28 (100%)	84/84 (100%)
<b>Problemi di comportamento</b>	20/38 (53%)	6/28 (21%)	Cfr. nota 1.
<b>Ipotonia</b>	29/38 (76%)	19/28 (68%)	66/83 (80%)
<b>Iper-tonia da sola o una miscela di iper- e ipotonia</b>	Cfr. nota 2.	2/12 (17%)	38/83 (46%)

Trovare	Relazione 1 [Snijders Blok et al 2015]	Rapporto 2 [Wang et al 2018]	Relazione 3 [Lennox et al 2020]
Epilessia/convulsioni	6/38 (16%)	Na	17/83 (20%)
Disturbi del movimento	17/38 (45%) <sup>2</sup>	17/28 (61%)	18/83 (22%)
Microcefalia	12/38 (32%)	7/28 (25%)	25/74 (34%)
Problemi di vista	13/38 (34%)	9/28 (32%)	32/82 (39%)
Respiratorio	N/D	5/28 (18%)	N/D
Anomalie cardiache congenite	N/D	5/7 <sup>3</sup> (71%)	11/82 (13%)
Scheletrico (scoliosi)	4/38 (11%)	N/D	8/82 (10%)
Udito	3/38 (8%)	N/D	4/78 (5%)
Pubertà precoce	5/38 (13%)	N/D	7/82 (9%)
Labbro spaccato/palato/ugola	3/38 (8%)	N/D	N/D

Nota: Alcune sovrapposizioni di partecipanti esistono nelle tre coorti segnalate; per affrontare la sovrapposizione, la coorte 1 è stata riportata nella sua interezza e le sovrapposizioni sottratte dalle coorti 2 e 3. Un maschio si sovrappone ai rapporti 1 e 2, ma (essendo maschio) non viene conteggiato nella tabella. Venti delle 104 donne del rapporto 3 sono state precedentemente segnalate.

DD = ritardo dello sviluppo; ID = disabilità intellettiva; NA = non applicabile (non specificato o riportato nello studio)

1. In Lennox et al [2020], 49 bambini sono stati valutati utilizzando l'elenco di controllo del comportamento infantile (CBCL) auto-segnalato dai genitori. Il CBCL medio era di 58,3, con un SD di 10 – significativamente diverso dai controlli neurotipici,  $p < 0.001$ .
2. In Snijders Blok et al [2015], i disturbi del movimento includono la spasticità.
3. Valutato dall'ecocardiogramma

### **Disturbo neurosviluppo correlato al DDX3X nelle femmine**

**Ritardo/disabilità dello sviluppo.** Tutte le femmine *con DDX3X-NDD* segnalate fino ad oggi (entro i limiti dell'accertamento) probabilmente soddisfano criteri di identificazione (o ritardi dello sviluppo quando sono troppo giovani per la diagnosi di una disabilità), che vanno da lievi a gravi [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020].

Il test sistematico del QI non è stato pubblicato per le femmine *con DDX3X-NDD*, quindi nella maggior parte dei casi il termine ID è inferenzialmente scelto tra le pietre miliari ritardate segnalate dai genitori. In un rapporto sono state identificate quattro categorie: 10/38 individui con ID lieve o moderato, 10/38 con ID da moderato o da moderato a grave, 15/38 con ID grave e 3/38 con ritardo dello sviluppo (DD) che avevano meno di cinque anni [Snijders Blok et al 2015].

In un altro studio, in cui i genitori di 53 ragazze colpite hanno utilizzato le Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) per auto-segnalare le abilità comportamentali adattive del loro bambino, il punteggio standard composito medio era 56.6, che è significativamente al di sotto del punteggio medio di 100 (SD 15) nella popolazione neurotipica.

Inoltre, gli individui affetti con polimicroginia (PMG) sono stati più ritardati nello sviluppo, con un VABS medio di 43,8 contro 57,5 in quelli senza PMG ( $p < 0,05$ ) [Lennox et al 2020].

I ritardi o i disturbi del linguaggio/lingua sono comuni: dopo cinque anni, il 52% delle *femmine con DDX3X-NDD* non erano verbali [Lennox et al 2020]. Sebbene non sia stata riportata una revisione sistematica della progressione delle pietre miliari, in un rapporto è stato riferito che una donna di 47 anni ha imparato a sedersi all'età di due anni, camminare all'età di otto anni e dire

parole semplici [Wang et al 2018]. Non sono stati riportati dati sull'uso del linguaggio segni o di metodi di comunicazione alternativi.

**I problemi comportamentali** includono disturbo dello spettro autistico (ASD), disturbo da deficit di attenzione / iperattività (ADHD) e iperattività, comportamento autolesione, scarso controllo degli impulsi, aggressività e altri comportamenti inappropriati [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020]. In uno studio su 42 individui, i punteggi del questionario sulla comunicazione sociale compilato da genitori/caregiver hanno indicato che il 67% era al di sopra della soglia di rischio per l'ASD [Lennox et al 2020].

**Le anomalie tono** includevano ipotonia isolata o una miscela di ipertonia e ipotonia in cui il tono troncante è più basso e il tono degli arti è aumentato.

**I disturbi del movimento** sono presenti in giovane età e possono includere discinesia, atassia e distonia, a volte espressa come andatura a gambe rigide o a base larga. Una femmina è stata segnalata per avere episodi distonici sorprendenti [Beal et al 2019].

**I tipi di crisi epilettiche** includono convulsioni miocloniche-atoniche (episodi di brevi scatti shock di un muscolo o di un gruppo di muscoli, nonché attacchi di caduta), spasmi infantili, convulsioni parziali focali o incantesimi di assenza generalizzati. Le convulsioni sono più comuni nelle femmine con polimicrogyria [Lennox et al 2020].

**La microcefalia** è più frequente nelle persone con polimicroginia (6/9) [Lennox et al 2020], quasi tutte con una circonferenza frontale occipitale da 2 a 3 SD al di sotto della media.

**I problemi oftalmologici** includono errori di rifrazione, compromissione visiva corticale, atrofia ottica, coloboma (tipo non specificato in 4/92 individui in Lennox et al), nystagmus e strabismo (25/92, o 27%) [Wang et al 2018, Lennox et al 2020].

**I problemi respiratori** possono includere apnea ostruttiva del sonno, tachipnea e insufficienza respiratoria cronica [Wang et al 2018].

**Le anomalie cardiache**, oltre a quelle incluse nella tabella 2, includono il difetto del setto atriale (ASD), il ductus arteriosus brevettato (PDA) e il patent foramen ovale (PFO) [Nicola et al 2019], ASD e VSD (difetto del setto ventricolare) [Dikow et al 2017], e (in 1 di 6 femmine) un VSD [Beal et al 2019].

**Scheletrico.** La scoliosi è probabilmente secondaria all'ipotonia. In un rapporto il 37% (14/38) degli individui aveva un lassismo comune [Snijders Blok et al 2015].

**La compromissione dell'udito** può essere conduttiva, neurosensoriale o entrambe. L'età di esordio è sconosciuta; se la perdita dell'udito è progressiva o meno è sconosciuta.

**Pubertà precoce (definita come l'inizio dei cambiamenti puberali prima degli 8 anni nelle ragazze e dei 9 anni nei ragazzi).** Mentre osservato in una minoranza di femmine [Snijders Blok et al 2015, Lennox et al 2020], la frequenza reale può essere più alta, poiché entrambe le coorti includono femmine più giovani dell'età media in cui si osserva la pubertà precoce.

## Altro

- **Le manifestazioni gastrointestinali** riportate includono problemi di alimentazione, reflusso gastroesofageo e stitichezza. Ci sono casi isolati di atresia anale o stenosi, esofagite, volvolo intestinale e vomito ciclico [Dikow et al 2017; Lennox et al 2020].
- **Labbro latorino, palato o ugola** sono riportati in alcuni individui [Snijders Blok et al 2015, Fieremans et al 2016].
- **Malignità.** Al momento non è chiaro se il rischio di neoplasie maligne specifiche sia aumentato nei bambini con varianti patogene *DDX3X* germinali.

Il neuroblastoma è stato osservato in tre femmine di età compresa tra 4 e 7 mesi [Lennox et al 2020; Sherr, comunicazione personale]. In due dei tre, il neuroblastoma è stato rilevato

incidentalmente (mentre si ottengono risonanze spinali). Tutti e tre erano esenti da malattie durante i follow-up annuali [Sherr & Johnson-Kerner, comunicazione personale].

Un astrocitoma pilocitico, tra l'altro trovato sull'imaging della testa, è stato riportato in un'età femminile di otto anni [Scala et al 2019].

### **Disturbo neurosviluppo correlato al DDX3X nei maschi**

Ad oggi, maschi di almeno dieci famiglie diverse sono stati segnalati con una variante emizigota *DDX3X* [Snijders Blok et al 2015, Kellaris et al 2018, Wang et al 2018]. Mentre i dati sono insufficienti per caratterizzare un fenotipo dettagliato, tutti i maschi avevano disabilità intellettiva, che variava da lieve a grave.

In un rapporto, due maschi su cinque avevano una circonferenza della testa inferiore a 2 SD al di sotto della media [Snijders Blok et al 2015]. In un altro rapporto, due fratelli hanno avuto la macrocefalia – il cui significato è sconosciuto in quanto era presente anche nel padre e nella sorella altrimenti asintomatici [Kellaris et al 2018].

Ulteriori caratteristiche simili a quelle riportate nelle femmine colpite includevano problemi comportamentali, spasticità, tremore, ipotonia, problemi alla vista, malattie cardiache congenite e pubertà ritardata [Snijders Blok et al 2015, Nicola et al 2019]. Le anomalie della risonanza spettriale cerebrale includono anomalie del corpo calloso, ventriculomegalia e anomalie della materia bianca.

### **Correlazioni genotipo-fenotipo**

**Le femmine.** Le femmine colpite con un sottoinsieme di varianti di missense sono generalmente più gravemente colpite di quelle con varianti troncate [Lennox et al 2020].

La polimicroginia è stata associata a missense o cancellazioni in-frame [Lennox et al 2020].

**I maschi.** Mentre tutti i maschi colpiti hanno avuto varianti di *DDX3X* missense (vedi Tabella 6), i loro parenti femmine che sono eterozigoti per la stessa variante *DDX3X* non manifestano un fenotipo di neurosviluppo atipico.

### **Prevalenza**

Sebbene *DDX3X*-NDD sia raro, le varianti in *DDX3X* sono tra le cause più comunemente riportate nelle femmine con disturbi del neurosviluppo [Fitzgerald et al 2015]:

- In uno studio che includeva più di 6.000 individui, le varianti in *DDX3X* rappresentavano l'1%-3% della disabilità intellettuale inspiegabile nelle donne [Snijders Blok et al 2015].
- Un altro studio ha riportato che tra circa 450 geni, la presenza di varianti *de novo* si è classificata al terzo posto in *DDX3X*, dopo i geni *ARID1B* e *ANKRD11* [Wang et al 2018].

### **Disturbi geneticamente correlati (allelici)**

---

Nessun fenotipo diverso da quelli discussi in *questo GeneReview* è noto per essere associato a varianti patologiche germinali in *DDX3X*.

Tumori sporadici (tra cui medulloblastoma e linfoma [Jones et al 2012, Pugh et al 2012, Robinson et al 2012, Jiang et al 2015]) che si verificano in assenza di qualsiasi risultato di *DDX3X*-NDD spesso ospitano varianti somatiche in *DDX3X* che non sono presenti nella linea germinale. In queste circostanze la predisposizione a questi tumori non è considerata ereditaria. Da notare, in alcuni casi la stessa variante *DDX3X* è stata trovata come variante germinale in *DDX3X*-NDD e come variante somatica nel cancro.

### **Diagnosi differenziale**

---

Poiché le caratteristiche fenotipiche associate al disturbo del neurosviluppo correlato al *DDX3X* nelle femmine non sono sufficienti per diagnosticare questa condizione, molti disturbi

con disabilità intellettiva (ID) senza altri risultati chiaramente distintivi dovrebbero essere considerati nella diagnosi differenziale (incluso il disturbo dello spettro autistico e la paralisi cerebrale). Ad oggi sono stati identificati più di 180 disturbi di questo tipo con ID. Vedere OMIM Phenotypic Series: Autosomal dominant ID, Autosomal recessive ID, Nonsyndromic X-linked ID, Syndromic X-linked ID.

Due femmine con caratteristiche della sindrome di Toriello-Carey (T-CS) (atresia anale, difetti cardiaci congeniti, anomalie del corpo calloso, ipotonia e ritardo dello sviluppo) (OMIM 217980) hanno una *variante DDX3X* [Dikow et al 2017]. T-CS, un disturbo con significativa variabilità fenotipica [Toriello et al 2003], è stato descritto per la prima volta come ritardo della crescita postnatale e microcefalia, disabilità intellettiva, corpo calloso anomalo, sequenza Robin, anomalie laringee, difetti cardiaci, caratteristiche facciali tipiche e altre anomalie [Toriello & Carey 1988]. T-CS è geneticamente eterogeneo, poiché vari cambiamenti citogenetici e varianti UBE3B sono stati segnalati come causali [Toriello & Hatchwell 2008, McGoey et al 2010, Basilea-Vanagaite et al 2014].

## Gestione

### Valutazioni dopo la diagnosi iniziale

Per stabilire l'entità della malattia e delle esigenze in un individuo a cui è stato diagnosticato il disturbo del neurosviluppo correlato alla *DDX3X(DDX3X-NDD)*, si raccomandano le valutazioni riassunte nella tabella 3 (se non eseguite come parte della valutazione che ha portato alla diagnosi).

**Table 3.**

Valutazioni raccomandate dopo la diagnosi iniziale in individui con disturbo del neurosviluppo correlato alla *DDX3X*

Sistema/Preoccupazione	Valutazione	Commento
<b>Costituzionale</b>	Valutare l'altezza, il peso e la circonferenza della testa.	Verificare la presenza di prove di FTT.
<b>Neurosviluppo</b>	Valutazione del neurosviluppo per individuare i ritardi	Per la capacità motorie, di linguaggio/linguaggio, cognitive generali e adattive da parte dei servizi disponibili e appropriati (ad esempio, valutazione mediante programma di intervento precoce (età 0-3 anni), distretto scolastico pubblico (età 3-21 anni) o eventualmente da pediatra di sviluppo / comportamentale
<b>Riconoscimento vocale e lingua</b>	Eval per patologo vocale e linguistico	Valutazione delle capacità vocali, linguistiche e comunicative
<b>Neurologici</b>	Valutazione neurologica per ipotonia, disturbo del movimento, spasticità	Se si sospettano convulsioni: EEG e considerazione della risonanza prima del cervello



<b>Sistema/Preoccupazione</b>	<b>Valutazione</b>	<b>Commento</b>
<b>Psichiatrico/ Comportamentale</b>	Prendere in considerazione la valutazione da parte del pediatra comportamentale per valutare i comportamenti disadattivi o dello psichiatra per problemi comportamentali più gravi.	Persone di età >12 mos: incluso lo screening per problemi comportamentali, ad esempio disturbi del sonno, ADHD, ansia e /o tratti suggestivi dell'ASD.
<b>Cardiovascolare</b>	Eval da cardiologo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soprattutto quelli con FTT e difficoltà di alimentazione</li> <li>• Considera l'instabilità autonoma in quelle con ipotensione p/sincope, tachicardia, &amp;/o ortostatica</li> </ul>
<b>Respiratorio</b>	Eval del pneumologo	Pazienti con apnea, tachipnea, altre manifestazioni respiratorie e/o insufficienza respiratoria
<b>Gastrointestinale/ Alimentazione</b>	Gastroenterologia / nutrizione / valutazione del team di alimentazione	<p>Se sono presenti difficoltà di alimentazione, GERD, &amp;/o FTT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deglutizione, alimentazione e valutazione dello stato nutrizionale per determinare la sicurezza dell'alimentazione orale vs gastrostomia</li> <li>• Mgmt di stitichezza, se presente</li> </ul>
<b>Muscoloscheletrici</b>	Ortopedia / fisioterapia / PT / OT eval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eval per scoliosi se riferita da pediatra</li> <li>• Determinazione delle esigenze di DME</li> </ul>
<b>Occhi/Visione</b>	Esame oftalmologico	Esame per errori di rifrazione, compromissione visiva corticale, atrofia ottica, coloboma, nystagmus e strabismo
<b>Ipoacusia</b>	Valutazione audiologica	Per SNHL, HL conduttiva o entrambi
<b>Consulenza genetica</b>	Dai professionisti della genetica <sup>1</sup>	Informare le persone e le famiglie colpite in relazione alla natura, al MOI e alle implicazioni di <i>DDX3X</i> -NDD al fine di facilitare il processo decisionale medico e personale

Sistema/Preoccupazione	Valutazione	Commento
<b>Sostegno/risorse familiari</b>	Valutare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzo di risorse della community o <u>online</u> come da genitore a genitore;</li> <li>• Necessità di coinvolgimento del lavoro sociale per il sostegno dei genitori.</li> </ul>	

ADHD = disturbo da deficit di attenzione/iperattività; ASD = disturbo dello spettro autistico; DME = apparecchiature mediche durevoli; FTT = incapacità di prosperare; GERD = malattia da reflusso gastroesofageo; MOI = modalità di ereditarietà; OT = terapia occupazionale; PT = fisioterapia; SNHL = perdita dell'udito neurosensoriale

1. Genetista medico, consulente genetico certificato, infermiere genetico avanzato certificato

### Trattamento delle manifestazioni

Il trattamento dovrebbe essere mirato alle esigenze del paziente.

#### Table 4.

Trattamento delle manifestazioni in individui con *disturbo del neurosviluppo correlato alla DDX3X*

Manifestazione/Preoccupazione	Trattamento	Considerazioni/Altri
<b>DD/ID</b>	Vedi Ritardo dello sviluppo / <u>Problemi educativi relativi alla disabilità intellettuale.</u>	
<b>Riconoscimento vocale e lingua</b>	Per patologo del linguaggio e del linguaggio	Uso di strategie di comunicazione <u>aumentare e alternative in base alle esigenze</u>

<b>Manifestazione/ Preoccupazione</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Considerazioni/Altri</b>
<b>Muscoloscheletrici</b>	Ortopedica / medicina fisica e riabilitazione / PT / OT incluso lo stretching per aiutare a evitare contratture e cadute	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per quelli con scoliosi: prendere in considerazione il rinforzo per prevenire la progressione e la morbilità secondaria (ad esempio, dolore, ambulation alterata, malattia polmonare restrittiva).</li> <li>• Per quelli con ipotonia/ipertonia: considera le ortosi caviglia-piede. Se è presente ipertonia valutare la necessità di trattamento della spasticità (ad esempio baclofen, Botox).<sup>®</sup></li> <li>• Considera la necessità di dispositivi di posizionamento e mobilità, cartello del parcheggio per disabili.</li> </ul>
<b>convulsioni</b>	Trattamento standardizzato con AED da neurologo esperto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molti AED possono essere efficaci; nessuno è stato dimostrato efficace specificamente per <i>DDX3X-NDD</i>.</li> <li>• Educazione dei genitori/caregiver <sup>1</sup></li> </ul>
<b>Psichiatrico/ Comportamentale</b>	Vedi <u>Ritardo dello sviluppo / Problemi educativi relativi alla disabilità intellettuale.</u>	
<b>Scarso aumento di peso / Incapacità di prosperare</b>	Terapia alimentare; il posizionamento del tubo di gastrostomia può essere richiesto per problemi di alimentazione persistente.	
<b>Disfunzione intestinale</b>	Per stitichezza	Ammorbidenti per feci, procinetici, agenti osmotici o lassativi se necessario
<b>Visione anomala</b>	Trattamenti standard come raccomandato dall'oftalmologo	Servizi di visione comunitaria attraverso interventi precoci o distretto scolastico
<b>Sentire</b>	Gli apparecchi acustici possono essere utili come da audiologo	Servizi udiuditi comunitari attraverso interventi precoci o distretto scolastico
<b>Cardiovascolare</b>	Assistenza standard per cardiologo cura	
<b>Respiratorio</b>	Cura standard per pulmonologo curante	
<b>Pubertà precoce</b>	Cure standard per endocrinologo che tratta	

Manifestazione/ Preoccupazione	Trattamento	Considerazioni/Altri
Famiglia/Comunità	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantire un coinvolgimento adeguato del lavoro sociale per connettere le famiglie con risorse locali, tregua e supporto.</li> <li>• Coordina l'assistenza per gestire più appuntamenti, attrezzature, farmaci e forniture di sottospecialità.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione continua per necessità di assistenza da a domicilio</li> <li>• Prendi in considerazione il coinvolgimento negli sport adattivi.</li> </ul>

AED = farmaco antiepilettico; DD = ritardo dello sviluppo; ID = disabilità intellettiva

1. L'educazione dei genitori/caregiver in merito alle presentazioni di crisi epilettiche comuni è appropriata. Per informazioni sugli interventi non medici e sulle strategie di coping per i bambini a cui è stata diagnosticata l'epilessia, vedere [Epilepsy & My Child Toolkit](#).

### Ritardo dello sviluppo / Disabilità intellettiva Problemi educativi

Le seguenti informazioni rappresentano raccomandazioni di gestione tipiche per le persone con ritardo dello sviluppo / disabilità intellettiva negli Stati Uniti; raccomandazioni standard possono variare da paese a paese.

**Età 0-3 anni.** Il riferimento a un programma di intervento precoce è raccomandato per l'accesso alla terapia occupazionale, fisica, vocale e alimentare. Negli Stati Uniti, l'intervento precoce (chiamato anche Birth to Three) è un programma finanziato a livello federale disponibile in tutti gli stati. L'intervento precoce fornisce terapie nell'ambiente naturale (ad esempio, casa, asilo nido). La valutazione iniziale determinerà i servizi e le terapie necessari e verrà sviluppato un piano di assistenza familiare individualizzato (IFSP).

**Età 3-5 anni.** Negli Stati Uniti, si raccomanda la scuola materna di sviluppo attraverso il distretto scolastico pubblico locale. Prima del collocamento, viene completata una valutazione per determinare i servizi e le terapie necessari e viene sviluppato un piano educativo individualizzato (IEP).

### Età 5-21 anni

- Negli Stati Uniti, un IEP dovrebbe essere sviluppato dal distretto scolastico pubblico locale sulla base dei risultati della valutazione psicoeducativa e della presenza di una disabilità qualificante. Le rivalutazioni dell'IEP si verificheranno regolarmente. I bambini colpiti possono rimanere nel distretto scolastico pubblico fino all'età di 21 anni.
- La discussione sui piani di transizione, tra cui la vita finanziaria, residenziale, vocatrice/occupazione e le disposizioni mediche, dovrebbe iniziare all'età di 12 anni. I pediatri dello sviluppo possono fornire assistenza per la transizione verso l'età adulta.
- Le famiglie dovrebbero stabilire la tutela o la procura, a caso, quando il loro bambino raggiunge i 18 anni di età.

**Tutte le età.** Si raccomanda la consultazione con un pediatra dello sviluppo per garantire il coinvolgimento di agenzie comunitarie, statali ed educative appropriate e per supportare i genitori nella massimizzazione della qualità della vita. Alcuni problemi da considerare:

- Può essere preso in considerazione l'uso di terapie private di supporto basate sulle esigenze dell'individuo interessato. Raccomandazioni specifiche sul tipo di terapia possono essere fatte da un pediatra dello sviluppo.
- Negli Stati Uniti è consigliata l'iscrizione all'Amministrazione delle disabilità dello sviluppo (DDA). DDA è un'agenzia pubblica che fornisce servizi e supporto a persone qualificate indipendentemente dal reddito. L'idoneità differisce per stato, ma è in genere determinata dalla diagnosi e/o dalle disabilità cognitive/adattive associate.

Le famiglie con reddito e risorse limitate possono anche beneficiare di un reddito di sicurezza supplementare (SSI) e / o deroghe Medicaid per il loro bambino con disabilità.

### Preoccupazioni sociali/comportamentali

I bambini possono beneficiare e beneficiare di interventi utilizzati nel trattamento del disturbo dello spettro autistico, inclusa l'analisi del comportamento applicato (ABA). La terapia ABA è mirata ai punti di forza e di debolezza comportamentali, sociali e adattivi del singolo bambino e viene in genere eseguita uno contro uno con un analista del comportamento certificato dal consiglio di amministrazione. A seconda dello stato e del tipo di assicurazione, la terapia ABA può essere di difficile accesso senza una diagnosi di disturbo dello spettro autistico.

La consultazione con un pediatra dello sviluppo può essere utile per guidare i genitori attraverso strategie di gestione comportamentale appropriate o fornire farmaci da prescrizione, come i farmaci usati per trattare l'ADHD, quando necessario.

Il supporto sociale/emotivo e comportamentale all'interno della scuola può essere ottenuto attraverso l'IEP.

Le preoccupazioni su gravi comportamenti aggressivi o distruttivi possono essere affrontate da uno psichiatra pediatrico.

### Sorveglianza

**Table 5.**

Sorveglianza raccomandata per individui *con disturbo del neurosviluppo correlato a DDX3X*

Sistema/Preoccupazione	Valutazione	Frequenza
<b>Costituzionale</b>	Misurare l'altezza, il peso, l'IMC e la circonferenza della testa.	Ogni anno o più frequentemente se FTT
<b>Occhi</b>	Valutazione oftalmologia	Ogni anno o più frequentemente se necessario
<b>Sentire</b>	Valutazione dell'audiologia	Rivalutare se necessario per sospetta ipoacusia.
<b>Gastrointestinale/ Alimentazione</b>	Valuta lo stato nutrizionale e l'alimentazione con attenzione allo scarso aumento di peso, al soffocamento / imbavagliamento durante i mangimi e al rifiuto di alimentazione non altrimenti spiegato.	Ogni anno o più frequentemente se FTT

Sistema/Preoccupazione	Valutazione	Frequenza
<b>Muscoloscheletrici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eval per gli effetti dell'ipotonìa</li> <li>• Follow-up fisioterapica per anomalia dell'andatura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se sono presenti esigenze, si raccomanda la valutazione PT almeno 1x/mo</li> <li>• Una volta stabile, gradualmente - frequenza a 1x/anno.</li> </ul>
	Monitor per scoliosi.	Ogni anno o piú frequentemente se necessario
<b>Neurologici</b>	Follow-up per possibili convulsioni o per convulsioni mgmt	Ogni anno o piú frequentemente se necessario
	Monitorare la tà di movimenti anomali.	Ogni anno o piú frequentemente se necessario
<b>Sviluppo</b>	Monitora i progressi dello sviluppo e le esigenze educative.	Ogni 6 mos, poi ogni anno quando si invecchia a scuola
<b>Endocrino</b>	Monitorare la ricerca di prove di pubertà precoce.	A partire dall'età di 8 anni
<b>Psichiatrico/ Comportamentale</b>	Eval da psicologo dello sviluppo	Se necessario
<b>Varie/ Altre</b>	Valutare il bisogno familiare di sostegno al lavoro sociale, altre risorse locali.	Ogni anno o piú frequentemente se necessario

FTT = incapacità di prosperare; PT = fisioterapia

### Valutazione dei parenti a rischio

Vedi [Consulenza genetica](#) per le questioni relative ai test di parenti a rischio a scopo di consulenza genetica.

### Terapie in fase di indagine

Ricerca [ClinicalTrials.gov](#) negli Stati Uniti e nel registro delle sperimentazioni cliniche dell'UE in Europa per accedere alle informazioni sugli studi clinici per un'ampia gamma di malattie e condizioni. Nota: potrebbero non esserci studi clinici per questo disturbo.

### Consulenza genetica

*La consulenza genetica è il processo di fornire agli individui e alle famiglie informazioni sulla natura, l'eredità e le implicazioni dei disturbi genetici per aiutarli a prendere decisioni mediche*

e personali informate. La sezione seguente tratta della valutazione del rischio genetico e dell'uso della storia familiare e dei test genetici per chiarire lo stato genetico dei familiari. Questa sezione non ha lo scopo di affrontare tutte le questioni personali, culturali o etiche che gli individui possono affrontare o di sostituire la consultazione con un professionista della genetica.

— (DE) Signor Presidente, signor Presidente, signor

## Modalità ereditarietà

Il disturbo del neurosviluppo correlato al *DDX3X*(*DDX3X*-NDD) è un disturbo legato all'*X*.

## *DDX3X*-NDD in una fascia femminile - Rischio per i membri della famiglia

### Genitori di una banda femminile

- Tutti i proband femminili riportati fino ad oggi con *DDX3X*-NDD i cui genitori sono stati sottoposti a test genetici molecolari hanno il disturbo a seguito di una variante patogenade novo *DDX3X*.
- Il test genetico molecolare è raccomandato per i genitori di una proband con un'apparente variante patogena de novo.
- Se la variante patogena trovata in una proband femminile non può essere rilevata nel DNA leucocita di entrambi i genitori, la variante patogena molto probabilmente si è verificata de novo nella proband. Un'altra possibile spiegazione è che il proband ha ereditato un'alterazione genetica da un genitore con mosaicismo germinale; presunto mosaicismo germinale parentale è stato riportato in una famiglia [Beal et al 2019].
- Se i genitori hanno più di un bambino affetto e se la variante patogena *DDX3X* non può essere rilevata nel DNA leucocita di un genitore, si può presumere che il padre o la madre abbia mosaicismo germinale.

**Sib di una proband femminile.** Il rischio per i sib di una fascia femminile dipende dallo stato genetico dei genitori: se il proband rappresenta un caso simplex (cioè un singolo evento in una famiglia) e se la variante patogena *DDX3X* non può essere rilevata nel DNA dei leucociti di entrambi i genitori, il rischio di recidiva per i sib è leggermente superiore a quello della popolazione generale (anche se ancora <1%) a causa della possibilità di mosaicismo germinale parentale [Beal et al 2019].

**Progenie di una proband femminile.** L'effetto del *DDX3X*-NDD sulla capacità riproduttiva nelle donne colpite non è ancora noto; se una donna con *DDX3X*-NDD dovesse avere figli, la possibilità di trasmettere una variante patogena *DDX3X* sarebbe del 50% in ogni gravidanza.

**Altri membri della famiglia di una proband femminile.** Dato che quasi tutti i proband femminili con *DDX3X*-NDD segnalati fino ad oggi hanno il disturbo come risultato di una variante patogena de novo, si presume che il rischio per gli altri membri della famiglia sia basso.

## *DDX3X*-NDD in una fascia maschile - Rischio per i membri della famiglia

### Genitori di una banda maschile

- Il padre di un maschio affetto non avrà il disturbo né sarà emizigote per la variante patogena *DDX3X*; pertanto, non richiede ulteriori valutazioni/test.
- Se un maschio è l'unico membro della famiglia interessato (cioè un caso simplex), la madre può essere un eterozigote asintomatico o il maschio colpito può avere una variante patogena de novo *DDX3X*, nel qual caso la madre non è un eterozigote [Nicola et al 2019].
- Se i genitori hanno più di un bambino affetto e se la variante patogena *DDX3X* non può essere rilevata nel DNA leucocita della madre, si può presumere che la madre abbia

mosaicismo germinale.

**Sib di una fascia maschile.** Il rischio per i sib dipende dallo stato genetico della madre:

- Se la madre di un maschio affetto ha una variante patogena DDX3X, la possibilità di trasmetterlo in ogni gravidanza è del 50%. I maschi che ereditano la variante patogena saranno colpiti; le femmine che ereditano la variante patogena saranno eterozigoti e non ci si aspetterebbe che manifestino un fenotipo del neurosviluppo (vedi Descrizione clinica, DDX3X-NDD nei maschi).
- Se una fascia maschile rappresenta un caso simplex e se la variante patogena DDX3X non può essere rilevata nel DNA leucocita della madre, il rischio di recidiva per i sib è leggermente superiore a quello della popolazione generale (anche se ancora <1%) a causa della possibilità di mosaicismo germinale materno.

**Progenie di una fascia maschile.** L'effetto *del DDX3X-NDD* sulla capacità riproduttiva negli uomini colpiti non è ancora noto; se un uomo con *DDX3X-NDD* dovesse avere figli, trasmetterebbe la variante patogena a tutte le sue figlie.

**Altri membri della famiglia di una banda maschile.** Il rischio per gli altri membri della famiglia dipende dallo stato genetico della madre del proband: se la madre ha una variante patogena DDX3X, altre femmine (non colpite) nella sua famiglia possono essere a rischio di essere eterozigoti per la variante patogena *DDX3X*.

### Rilevamento eterozigoti

Il test genetico molecolare di parenti femmine a rischio per determinarne lo stato genetico richiede l'identificazione preventiva della variante patogena DDX3X in famiglia.

### Problemi di consulenza genetica correlati

#### Pianificazione familiare

- Il tempo ottimale per la determinazione del rischio genetico e la discussione sulla disponibilità di test genetici prenatali/ preimpianto è prima della gravidanza.
- È opportuno offrire consulenza genetica (compresa la discussione dei potenziali rischi per la prole e le opzioni riproduttive) ai genitori di individui affetti.

**Il dna banking** è la conservazione del DNA (tipicamente estratto dai globuli bianchi) per un possibile uso futuro. Poiché è probabile che la metodologia di test e la nostra comprensione dei geni, delle varianti alleliche e delle malattie miglioreranno in futuro, si dovrebbe prendere in considerazione il DNA bancario degli individui colpiti.

### Test prenatali e test genetici preimpianto

Una volta identificata la variante patogena DDX3X in un membro della famiglia affetto, sono possibili test prenatali per una gravidanza a maggior rischio e test genetici di preimpianto.

Differenze di prospettiva possono esistere tra i professionisti medici e all'interno delle famiglie per quanto riguarda l'uso dei test prenatali. Mentre la maggior parte dei centri considererebbe l'uso dei test prenatali come una decisione personale, la discussione di questi problemi può essere utile.

### Risorse

---

*Il personale di GeneReviews ha selezionato le seguenti organizzazioni e/o registri di supporto specifico per la malattia e/o ombrello a beneficio degli individui con questo disturbo e delle loro famiglie. GeneReviews non è responsabile delle informazioni fornite da altre organizzazioni. Per informazioni sui criteri di selezione, clicca qui.*



- **Fondazione DDX3X**  
100 West 10th Street  
Suite 115  
Wilmington DE 19801  
[www.ddx3x.org](http://www.ddx3x.org)
- **Sindrome DDX3X**  
Gruppo di supporto unico per disturbi cromosomici rari  
[Una guida per le famiglie sul disturbo DDX3X](#)
- **Faro simons**  
[DDX3X](#)
- **American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD)**  
501 3rd Street Nord-Ovest  
Suite 200  
Washington DC 20001  
**Telefono:** 202-387-1968  
**Fax:** 202-387-2193  
**E-mail:** [sis@aaidd.org](mailto:sis@aaidd.org)  
[www.aaidd.org](http://www.aaidd.org)
- **Medline Plus**  
[Disabilità intellettiva](#)
- **Centro Nazionale sui difetti congeniti e le disabilità dello sviluppo**  
**Telefono:** 800-232-4636 (numero verde)  
**E-mail:** [cdcinfo@cdc.gov](mailto:cdcinfo@cdc.gov)  
[Fatti sulla disabilità intellettuale](#)
- **Organizzazione Nazionale per i Disturbi del Corpus Calloso**  
**E-mail:** [info@nodcc.org](mailto:info@nodcc.org)  
[www.nodcc.org](http://www.nodcc.org)
- **Unico: il gruppo di supporto per il disturbo cromosomico raro**  
G1 Le stalle  
Station Road Ovest  
Surrey ossidato RH8 9EE  
Regno Unito  
**Telefono:** +44 (0) 1883 723356  
**E-mail:** [info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org); [rarechromo@aol.com](mailto:rarechromo@aol.com)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)
- **VOR: Parlare a nome delle persone con disabilità intellettive e dello sviluppo**  
836 South Arlington Heights Road, #351  
Elk Grove Village IL 60007  
**Phone:** 877-399-4867  
**Fax:** 847-253-0675  
**E-mail:** [info@vor.net](mailto:info@vor.net)  
[www.vor.net](http://www.vor.net)

## Genetica molecolare

---

*Le informazioni contenute nelle tabelle Genetica Molecolare e OMIM possono differire da quella di altre tabelle del GeneReview: le tabelle possono contenere informazioni più recenti. La commissione per la prima volta è stata*

### Tabella A.

Disturbo neurosviluppo correlato al DDX3X: geni e database

Gene	Cromosoma Locus	Proteina	Database specifici di Locus	HGMD	ClinVar
<i>DDX3X</i>	Xp11.4	RNA dipendente da ATP elica <i>DDX3X</i>	<i>DDX3X @ LOVD</i>	<i>DDX3X</i>	<i>DDX3X</i>

I dati sono compilati sulla base dei seguenti riferimenti standard: gene dell'HGNC; locus cromosomico da OMIM; proteina di UniProt. Per una descrizione dei database (Locus Specific, HGMD, ClinVar) a cui vengono forniti i collegamenti, fare clic qui.

### La tabella B.

Voci OMIM per disturbo del neurosviluppo correlato a *DDX3X* (visualizza tutto in OMIM)

300160	SCATOLA MORTA HELICASE 3, X-LINKED; <i>DDX3X</i>
300958	DISTURBO DELLO SVILUPPO INTELLETTUALE, TIPO X-LINKED, SYNDROMIC, SNIJDERS BLOK; MRXSSB

### Patogenesi molecolare

*DDX3X* codifica con una proteina conservata a 662 aminoacidi *DDX3X* (DEAD-box RNA helicase 3) che è importante in diversi processi cellulari fondamentali, tra cui la regolazione traslazionale e il metabolismo dell'mRNA [Shih et al 2008, Li et al 2014, Sharma & Jankowsky 2014]. *DDX3X*, che si trova sul cromosoma X, si trova in una regione cromosomica che può sfuggire all'inattivazione del cromosoma X, sebbene questo sia probabilmente specifico del contesto [Carrel & Willard 2005, Garieri et al 2018]. *DDX3X* è un componente dei granuli RNA-protein, inclusi granuli di trasporto neuronali e granuli di stress citoplasmatico [Kanai et al 2004, Elvira et al 2006, Markmiller et al 2018]. *DDX3X* ha due domini funzionali, un dominio di associazione ATP elicase e un dominio C-terminale elicase.

Sebbene due studi suggerissero che le varianti di missense *DDX3X* possano funzionare tramite un meccanismo aploinsufficiente attraverso la segnalazione Wnt [Snijders Blok et al 2015, Kellaris et al 2018], osservazioni più recenti riportano un nuovo meccanismo in cui alcune varianti patogene inducono la formazione di granuli citoplasmatici RNA-proteina che, in modo dominante-negativo, interrompono la traduzione in progenitori neuronali e neuroni [Lennox et al 2020].

**Meccanismo di causalità della malattia.** La presenza di molte varianti troncate diverse (varianti nonsense e frameshift) in *DDX3X* suggerisce un meccanismo che causa la malattia attraverso l'aploinsufficienza. Mentre le varianti di missense potrebbero anche avere un effetto perdita di funzione, un meccanismo dominante-negativo può essere operativo. Da notare che quasi tutte le varianti di missense patogene si trovano all'interno dei domini di legame ATP elicase Elicase C-terminale.

Si pensa che le varianti di Missense identificate nelle bande maschili e nei parenti femminili eterozigoti non influenzati abbiano un effetto più lieve sulla funzione proteica *rispetto alle varianti de novo* presenti nelle bande femminili. Ad oggi, nessuna delle varianti *patogene di DDX3X de novo* nelle femmine è stata trovata nei maschi, indicando che queste varianti possono essere letali se presenti nello stato emizigotico in un maschio.

### Table 6.

Varianti *patogene DDX3X* degne di nota

Sequenze di riferimento	Cambiamento nucleotidico del DNA	Cambiamento proteico previsto	Commento [Riferimento]
-------------------------	----------------------------------	-------------------------------	------------------------

Sequenze di riferimento	Cambiamento nucleotidico del DNA	Cambiamento proteico previsto	Commento [Riferimento]
	c.236G>A	p.Arg79Lys	Osservato nello stato emizigoto in un maschio e nello stato eterozigote in un parente femminile inalterato [Snijders Blok et al 2015, Wang et al 2018, Lennox et al 2020]
	c.1084C>T	p.Val300Phe	
	c.1052G>A	p.Arg351Gln	
	c.898G>T	p.Arg362Cys	
	c.1399G>T	p.Ala467Ser	
NM_001356.4 NP_001347.3	c.1127G>A	p.Arg376His	Osservato nei maschi colpiti <i>conoccorrenza de novo</i> [ Wang et al2018, Nicola et al 2019]
	c.1486G>A	p.Val496Met	
	c.1702C>T	p.Pro568Ser	
	c.443+3A>T	P.?	
	c.1126C>T	p.Arg376Cys	Variante ricorrente, osservata <i>de novo</i> in 3 bande femminili [Snijders Blok et al 2015]
	c.1535_1536del	p.His512ArgfsTer5	Variante ricorrente, osservata <i>de novo</i> in 2 proband femminili [Snijders Blok et al 2015]

Le varianti elencate nella tabella sono state fornite dagli autori. *Il personale di GeneReviews* non ha verificato in modo indipendente la classificazione delle varianti.

*GeneReviews* segue le convenzioni di denominazione standard della Human Genome Variation Society ([varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org)). Per una spiegazione della nomenclatura, vedere [Quick Reference](#).

## Riferimenti

### Letteratura citata

Basilea-Vanagaite L, Yilmaz R, Tang S, Reuter MS, Rahner N, Grange DK, Mortenson M, Koty P, Feenstra H, Farwell Gonzalez KD, Sticht H, Boddaert N, Désir J, Anyane-Yeboah K, Zweier C, Reis A, Kubisch C, Jewett T, Zeng W, Borck G. Espandere lo spettro clinico e mutazionale della sindrome oculocerebrofaciale di Kaufman con mutazioni UBE3B bialleliche. *Hum Genet.* 2014; 133:939-49. [PubMed: 24615390]

Beal B, Hayes I, McGaughran J, Amor DJ, Miteff C, Jackson V, van Reyk O, Subramanian G, Hildebrand MS, Morgan AT, Goel H. Espansione del fenotipo della sindrome DDX3X: sei nuovi casi. *Clin Dysmorphol.* 2019; 28:169–174. [PubMed: 31274575]

Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile rivela un'ampia variabilità nell'espressione genica legata all'X nelle femmine. *La natura.* 2005; 434:400-4. [PubMed: 15772666]

Dikow N, Granzow M, Graul-Neumann LM, Karch S, Hinderhofer K, Paramasivam N, Behl LJ, Kaufmann L, Fischer C, Evers C, Schlesner M, Eils R, Borck G, Zweier C, Bartram CR, Carey JC, Moog U. DDX3X mutazioni in due ragazze con fenotipo che si sovrappone alla sindrome di Toriello-Carey. *Am J Med Genet A.* 2017; 173:1369–73. [PubMed: 28371085]

Elvira G, Wasiaik S, Blandford V, Tong XK, Serrano A, Fan X, del Rayo Sánchez-Carbente M, Servant F, Bell AW, Boismenu D, Lacaille JC, McPherson PS, DesGroseillers L, Sossin WS. Caratterizzazione di un granulo di RNA dal cervello in via di sviluppo. *Proteomica a cellule mol.* 2006; 5:635-51. [PubMed: 16352523]

Fieremans N, Van Esch H, Holvoet M, Van Goethem G, Devriendt K, Rosello M, Mayo S, Martinez F, Jhangiani S, Muzny DM, Gibbs RA, Lupski JR, Vermeesch JR, Marynen P, Froyen G. Identificazione dei geni della disabilità intellettuale nelle pazienti con un

modello di inattivazione X inclinato. *Hum Mutat.* 2016; 37:804-11. [Articolo gratuito pmc: PMC4940233] [Pubmed: 27159028]

Fitzgerald TW, Gerety SS, Jones WD, van Kogelenberg M, King DA, McRae J, Morley KI, Parthiban V, Al-Turki S, Ambridge K, et al. Scoperta su larga scala di nuove cause genetiche di disturbi dello sviluppo. *La natura.* 2015; 519:223-8.

Garieri M, Stamoulis G, Blanc X, Falconnet E, Ribaux P, Borel C, Santoni F, Antonarakis SE. Atti della National Academy of Sciences degli Stati Uniti d'America. 2018; 115:13015–20. [Articolo gratuito pmc: PMC6304968] [Pubmed: 30510006]

Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, Zhao X, Xie YY, Zhang ZG, Pan CM, Hu Y, Cai CP, Dong Y, et al. Il sequenziamento dell'esoma identifica mutazioni somatiche di DDX3X nel linfoma natural killer/cellule T. *Nat Genet.* 2015; 47:1061–6. [Pubmed: 26192917]

Jones DT, Jäger N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M, Cho YJ, Pugh TJ, Hovestadt V, Stütz AM, et al. Sezionando la complessità genomica alla base del medulloblastoma. *La natura.* 2012; 488:100-5. [Articolo gratuito pmc: PMC3662966] [Pubmed: 22832583]

Kanai Y, Dohmae N, Hirokawa N. Kinesin trasportano l'RNA: isolamento e caratterizzazione di un granulo che trasporta RNA. *Neurone.* 2004; 43:513-25. [Pubmed: 15312650]

Kellaris G, Khan K, Baig SM, Tsai IC, Zamora FM, Ruggieri P, Natowicz MR, Katsanis N. Una variante patogena ereditaria ipomorfica in DDX3X causa disabilità intellettiva maschile con ulteriori caratteristiche neurosviluppo e neurodegenerative. *Genomica Hum.* 2018; Ore12:11. [Articolo gratuito pmc: PMC5831694] [Pubmed: 29490693]

Lennox AL, Hoye ML, Jiang R, Johnson-Kerner BL, Suit LA, Venkataramanan S, Sheehan CJ, Alsina FC, Fregeau B, Aldinger KA, Moey C, Lobach I, Afenjar A, Babovic-Vuksanovic D, Bézieau S, Blackburn PR, Bunt J, Burglen L, Campeau PM, Charles P, Chung BHY, Cogné B, Curry C, D'Agostino MD, Di Donato N, Faivre L, Héron D, Innes AM, Isidor B, Keren B, Kimball A, Klee EW, Kuentz P, Küry S, Martin-Coignard D, Mirzaa G, Mignot C, Miyake N, Matsumoto N, Fujita A, Nava C, Nizon M, Rodriguez D, Blok LS, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Vincent M, Ziegler A, Dobyns W, Richards LJ, Barkovich AJ, Floor SN, Silver DL, Sherr EH. Le mutazioni patogene DDX3X compromettono il metabolismo dell'RNA e la neurogenesi durante lo sviluppo corticale fetale. *Neurone.* 2020; 106:404–20.e8. [Articolo gratuito pmc: PMC7331285] [Pubmed: 32135084]

Li Q, Zhang P, Zhang C, Wang Y, Wan R, Yang Y, Guo X, Huo R, Lin M, Zhou Z, Sha J. DDX3X regola la sopravvivenza cellulare e il ciclo cellulare durante lo sviluppo embrionale precoce del topo. *J Biomed Res.* 2014; 28:282-91. [Articolo gratuito pmc: PMC4102842] [Pubmed: 25050112]

Markmiller S, Soltanieh S, Server KL, Mak R, Jin W, Fang MY, Luo EC, Krach F, Yang D, Sen A, Fulzele A, Wozniak JM, Gonzalez DJ, Kankel MW, Gao FB, Bennett EJ, Lécuyer E, Yeo GW. Diversità dipendente dal contesto e specifica della malattia nelle interazioni proteiche all'interno dei granuli di stress. *Cella.* 2018; 172:590–604.e13. [Articolo gratuito pmc: PMC5969999] [Pubmed: 29373831]

McGoey R, Varma A, Lacassie Y. Fratelli con sovrapposizione fenotipica con sindrome di Toriello-Carey e complessi squilibri citogenetici tra cui microduplicazione 3q29 e microdelezione 6p25: revisione della letteratura e prove aggiuntive per l'eterogeneità genetica. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(3068-73). [Pubmed: 21108391]

Nicola P, Blackburn PR, Rasmussen KJ, Bertsch NL, Klee EW, Hasadsri L, Pichurin PN, Rankin J, Raymond FL, Clayton-Smith J, et al. Le varianti di missense De novo DDX3X nei maschi appaiono praticabili e contribuiscono alla disabilità intellettiva sindromica. *Am J Med Genet A.* 2019; 179:570-8. [Pubmed: 30734472]

Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, Pomeranz Krummel DA, Auclair D, Bochicchio J, Carneiro MO, Carter SL, Cibulskis K, Erlich RL, et al. Il sequenziamento dell'esome medulloblastoma scopre mutazioni somatiche specifiche del sottotipo. *La natura*. 2012; 488:106-10. [Articolo gratuito pmc: PMC3413789] [Pubmed: 22820256]

Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, Lu C, Chen X, Ding L, Phoenix TN, Hedlund E, Wei L, Zhu X, et al. Le nuove mutazioni prendono di mira sottogruppi distinti di medulloblastoma. *La natura*. 2012; 488(43-8). [Articolo gratuito pmc: PMC3412905] [Pubmed: 22722829]

Scala M, Torella A, Severino M, Morana G, Castello R, Accogli A, Verrico A, Vari MS, Cappuccio G, Pinelli M, Vitiello G, G, D'Amico A, Nigro V, Capra V, et al. Tre varianti de novo DDX3X associate a anomalie distintive dello sviluppo cerebrale e tumore al cervello nelle femmine intellettualmente disabili. *Eur J Hum Genet*. 2019; 27:1254-9. [Articolo gratuito pmc: PMC6777618] [Pubmed: 30936465]

Jankowsky E, Sharma D. La sottofamiglia Ded1/DDX3 di RNA dead-box elicasi. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014; 49:343-60. [Pubmed: 25039764]

Shih JW, Tsai TY, Chao CH, Wu Lee YH. Il soppressore tumorale candidato DDX3 RNA elicase reprime specificamente la traduzione dipendente dal cappuccio agendo come proteina inibitoria eIF4E. *Oncogene*. 2008; 27:700-14. [Pubmed: 17667941]

Snijders Blok L, Madsen E, Juusola J, Gilissen C, Baralle D, Reijnders MR, Venselaar H, Helsmoortel C, Cho MT, Hoischen A, et al. Le mutazioni in DDX3X sono una causa comune di disabilità intellettiva inspiegabile con effetti specifici del genere sulla segnalazione Wnt. *Am J Hum Genet*. 2015; 97:343-52. [Articolo gratuito pmc: PMC4573244] [Pubmed: 26235985]

Toriello HV, Carey JC. Agenesia del corpo calloso, anomalie facciali, sequenza Robin e altre anomalie: una nuova sindrome autosomica recessiva? *Am J Med Genet*. 1988; 31:17-23. [Pubmed: 3223497]

Toriello HV, Carey JC, Addor MC, Allen W, Burke L, Chun N, Dobyns W, Elias E, Gallagher R, Hordijk R, Hoyme G, Irons M, Jewett T, LeMerrer M, Lubinsky M, Martin R, McDonald-McGinn D, Neumann L, Newman W, Pauli R, Seaver L, Tsai A, Wargowsky D, Williams M, Zackai E. Toriello-Carey syndrome: delineazione e revisione. *Am J Med Genet A*. 2003; 123A(84-90). [Pubmed: 14556252]

Toriello HV, Hatchwell E. Sindrome di Toriello-Carey fenotipo e anomalie cromosomali. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A:116. [Pubmed: 18074373]

Wang X, Posey JE, Rosenfeld JA, Bacino CA, Scaglia F, Immken L, Harris JM, Hickey SE, Mosher TM, Slavotinek A, et al. Espansione fenotipico in DDX3X - una causa comune di disabilità intellettuale nelle femmine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018; 5:1277-85. [Articolo gratuito pmc: PMC6186933] [Pubmed: 30349862]

## Note capitolo

---

### Cronologia revisioni

- 27 agosto 2020 (bp) Recensione pubblicata in diretta
- 21 novembre 2018 (tk,es) Presentazione originale

Copyright © 1993-2021, Università di Washington, Seattle. GeneReviews è un marchio registrato dell'Università di Washington, Seattle. Tutti i diritti riservati.

GeneReviews® capitoli sono di proprietà dell'Università di Washington. È concessa l'autorizzazione a riprodurre, distribuire e tradurre copie di materiali di contenuto solo a fini di ricerca non commerciale, a condizione che (i) il credito per la fonte (<http://www.genereviews.org/>) e il diritto d'autore (© 1993-2021 University of Washington) siano inclusi in ogni copia; — un

collegamento al materiale originale viene fornito ogni volta che il materiale è pubblicato altrove sul Web; e (iii) riproduttori, distributori e/o traduttori sono conformi alla Dichiarazione di non responsabilità geneReviews® copyright e usage. Non sono consentite ulteriori modifiche. Per chiarezza, estratti dei capitoli di GeneReviews da utilizzare nei rapporti di laboratorio e nelle note della clinica sono un uso consentito.

Per ulteriori informazioni, vedere GeneReviews® Copyright Notice and Usage Disclaimer.

Per domande sulle autorizzazioni o sull'autorizzazione di un utilizzo specificato, contattare: [admasst@uw.edu](mailto:admasst@uw.edu).

ID libreria: NBK561282 PMID: 32852922