

# Il ritardo mentale: cause, genetica, intervento

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

*Questo è un problema quasi quotidiano, delicato nella sua gestione, non sempre facile da diagnosticare tempestivamente, a volte legato a cause molto diverse, genetiche ma non solo. L'argomento è per sua natura centrale sia alla comprensione della genetica e dello sviluppo dell'intelligenza, sia alla professione. L'articolo ne dà solo un inquadramento, un'infarinatura, forse troppo scienziata; aiuta a non dimenticare.*

Il ritardo mentale (RM) secondo i criteri diagnostici del DSM-IV e dell'APA (*American Psychiatric Association*), dell'ICD-10 del *World Health Organization* (WHO) e del manuale dell'*American Association for Mental Retardation* (AAMR) consta: a) di un difetto intellettuale pari ad almeno -2 Deviazioni Standard (DS) rispetto alla norma (Quoziente di intelligenza, o  $QI < 70$ ); b) di un disturbo significativo delle capacità di adattamento a un ambiente sociale "normale"; c) di un'insorgenza nel corso dell'età dello sviluppo, cioè entro i 18 anni<sup>1-12</sup>.

In base alla definizione ( $QI < -2$  DS) il RM "deve" interessare una frangia di popolazione sottodotata, pari a circa il 3%. In verità, i dati epidemiologici oggettivi ci danno cifre sostanzialmente inferiori nei Paesi a sviluppo avanzato, e superiori nei Paesi in via di sviluppo, dove le cause acquisite di danno (malnutrizione, distocia, povertà, meningite, malaria cerebrale) sono più rilevanti. In realtà l'AAMR ha proposto (tenendo conto delle incertezze testologiche all'interno del range estremo della curva di Gauss delle funzioni cognitive) di spostare il limite superiore del RM a un  $QI$  di 75. In effetti, i problemi del bambino sottodotato non sono molto diversi per un bambino con un  $QI$  di 70 e per un bambino con un  $QI$  di 75 o anche superiore, nella fascia comunque del *borderline*.

Peraltro, questo spostamento raddoppia di fatto la prevalenza dei bambini con RM e l'impegno che ne deriva,

## MENTAL RETARDATION: CAUSES, GENETICS AND INTERVENTION

(*Medico e Bambino* 2011;30:520-525)

### Key words

*Mental retardation, Causes, Classification, Intervention*

### Summary

*Mental retardation (MR) consists of: a) a defect of IQ higher than 2 SD ( $<70$ ), b) a defect in the capacity of adaptation and c) an onset during puberty (18 years). In order to answer to the most mandatory of these three conditions, MR should represent 3% of the population ( $< 3rd$  centile). Actually, its prevalence is much higher than 3% in poor countries and sufficiently lower than 3% in rich countries. Because of the marginal rate, many acquired causes, from bad nutrition during pregnancy and afterwards, to infections and neglect, certainly play a marginal role especially for mild mental retardation. In order to understand these cases, the limit of IQ has been moved to 75. MR finds its *raison d'être* in: A) an unfavourable summation of QTL genes, namely of genes with a quantitative effect that pushes the unlucky possessors in the disadvantage corner of the bell curve that covers ALL the kinds of intelligence (non-syndromic, non-familial MR); B) the presence of a single mutated, destructive gene that not only alters the development of the brain but also the other organs and systems (syndromic MR, more than 1,290 "items"); C) the presence of single mutation, that affects only one function of the brain (familial, non-syndromic MR). In the cases of familial, non-syndromic MR studied up to now, only X-associated genes, which exert their specific function on the cytoskeleton or on the formation and transportation of the synaptic vesicles, have been recognized as the cause. Non-syndromic MR generally falls within the framework of mild mental retardation (IQ 50-75). By nature, the prevalence of mild MR and in particular of marginal MR (IQ 70-75) is very high in the paediatric population and each family paediatrician should take charge of more than one child affected by MR.*

innanzitutto per il medico di famiglia.

A sua volta, il RM viene sottoclassificato, in funzione della gravità, in lieve ( $QI$  55-70), medio ( $QI$  40-55), grave ( $QI$  25-40), profondo ( $QI < 25$ ). Il RM lieve è di gran lunga il più comune; a causa della sua (relativa) modestia esso è difficilmente riconoscibile nel primo o nei primi anni di vita e comincia a esprimersi e a poter essere ben misurato con l'ingresso nella scuola materna o anche più tardi, nella scuola dell'obbligo.

PS. Qualche anno fa, l'AAMR ha proposto di classificare il RM basandosi, piuttosto che sulla misura del difetto cognitivo, sul bisogno di assistenza del paziente (discontinuo, limitato, estensivo, pervasivo). La nuova classificazione, che comporta un superamento della misura del danno, *beyond the disease*, presenta difficoltà di classificazione pre-arruolamento dei pazienti, e la classifica classica rimane largamente in uso.

## EZIOLOGIA: RM GENETICO E RM ACQUISITO

Il cervello umano è certamente la macchina più sofisticata che esista. È ovvio che alla sua complessità debbano corrispondere una delicatezza e una fragilità di funzionamento. In effetti, le cause di disfunzione, che per quel che riguarda la componente cognitiva si possono riassumere sotto la sigla di RM, sono numerose, e vanno dall'errore metabolico al difetto di formazione, all'errore molecolare, al parto pretermine, alla sofferenza anossico-ischemica, alla malnutrizione, all'infezione, al difetto di stimoli affettivi-cognitivi adeguati<sup>13-16</sup>.

Per circa 2/3 dei casi il RM è espressione di un'eziologia riconoscibile. Molto spesso questa è evidentemente di natura genetica, anzi, possiamo dire che le maggiori cause di RM corrispondono a sindromi genetiche ben conosciute (la trisomia 21 è al primo posto e la sindrome della X fragile al secondo) o abbastanza facilmente riconoscibili (sindrome di Williams, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Cornelia de Lange, sindrome di Rubinstein-Taybi ecc.).

In tutte queste sindromi il gene mutante, ovvero l'insieme dei geni squilibrati in eccesso o in difetto (come accade nelle trisomie, nelle delezioni, o nei riarrangiamenti cromosomici), produce disturbi a livello di più organi e apparati, dando luogo a quadri caratteristici, quasi di regola interessanti tipicamente la fisionomia. Più significativa, dal punto di vista della comprensione delle funzioni neurologiche superiori, sembra essere la conoscenza dei geni responsabili di RM isolato, il cosiddetto RM non sindromico. Come vedremo tra poco, tra il RM sindromico e il RM non sindromico, le differenze sono però spesso sottili e ingannevoli<sup>17</sup>.

## LA CURVA A CAMPANA DEL QI

In questa rassegna ci occuperemo prevalentemente del RM genetico, il meglio studiato, e quello dal quale si ritiene di poter ottenere, non oggi ma forse domani, qualche indicazione cir-

ca le basi molecolari della capacità cognitiva generale, il cosiddetto *fattore g*. Sebbene sia ovvio che al margine inferiore estremo della campana si possano collocare e si collochino i pazienti con danno "isolato", per così dire "accidentale" (monosomico, cromosomico, infettivo, tossico ecc.), la distribuzione a campana delle capacità cognitive dell'intera popolazione suggerisce fortemente che il *fattore g* sia legato a un'ereditarietà poligenica, oltre che al ruolo dei cosiddetti geni QTL (*Quantitative Trait Loci*) regolatori dell'espressione di altri geni. In punti diversi di questa campana si collocano i QI medi delle diverse sindromi note, per ciascuna delle quali la capacità cognitiva si estende in un'altra piccola "campana".

Un interesse a parte meritano i casi di RM familiare non sindromico. Questi costituiscono un gruppo consistente dei RM su base genetica, anche se (questo è un problema non del tutto marginale) non è automatico separare ciò che è genetico da ciò che è ambientale: nei casi in cui un bambino ritardato si trova ad avere, ad esempio, una madre ritardata, è certo che all'interno di questo gruppo si possono trovare dei RM a ereditarietà monosomica. Tuttavia, la spiegazione più ovvia del difetto cognitivo di questa categoria di pazienti, in cui l'ereditarietà non risponde statisticamente ai criteri mendeliani e su cui torneremo a parte, è che semplicemente esso sia dovuto all'accumulo di alleli svantaggiosi.

## IL RM GENETICO: RM SINDROMICO E RM NON SINDROMICO

Nella maggior parte dei casi il RM di origine genetica fa parte di una sindrome dismorfica complessa. Questa affermazione trova riscontro nei dati di *On-line Mendelian Inheritance in Men* (OMIM) in cui la ricerca del termine "Mental Retardation" seleziona più di 1290 voci dal database. È ovvio (la complessità funzionale del neurone e ancor più quella dell'insieme della rete neuronale ce ne danno immediatamente ragione) che il numero dei geni coinvolti nel controllo delle funzioni co-

gnitive superiori non può che essere molto alto. Questo spiega come mai non ci sia quasi sindrome polimalformativa e/o metabolica in cui le funzioni cerebrali superiori non siano compromesse.

Esiste però un gruppo significativo di casi di RM che risponde ai criteri della ereditarietà mendeliana e in cui il RM rappresenta l'unica manifestazione riconoscibile dell'errore genetico. Questi casi, di grande interesse concettuale, sono definiti come RM genetico non sindromico. In 7 di queste condizioni il gene relativo è stato mappato e in 6 è stato caratterizzato funzionalmente: in tutti questi casi il gene è collocato nel cromosoma X<sup>17</sup>.

## LA SINDROME DELLA X FRAGILE E L'INCERTA DISTINZIONE TRA RM SINDROMICO E RM NON SINDROMICO

In linea di principio, e nella maggior parte dei casi anche nei fatti, una distinzione tra RM sindromico e non sindromico è facile. Tuttavia, proprio la sindrome della X fragile è stata inizialmente descritta come un RM non sindromico: la prima descrizione di una famiglia con la sindrome (1943) affermava che "nessuno degli affetti aveva caratteristiche peculiari, sia mentali che fisiche, che potessero aiutare nella diagnosi"<sup>18</sup>; ma uno studio postumo (1981) dei soggetti appartenenti a quella famiglia poteva riconoscere in loro le caratteristiche fisionomiche, l'alta statura e il macrorchidismo, che nel frattempo erano stati descritti come elementi costitutivi della sindrome<sup>19</sup>. Questa, lo ricordiamo, è dovuta a inattivazione del gene FMR1 o FRAXA (locato in Xq27,3) a seguito di una mutazione dinamica (moltiplicazione di una tripletta CGG); nelle femmine portatrici (non nel maschio) il numero delle triplette può aumentare, di generazione in generazione, fino a 200 senza che ne risulti un'inattivazione del gene (premutazione) e oltre le 200, per lo più da 600 a 3000 (mutazione), con totale inattivazione del gene (metilazione delle sequenze CGG nel promotore). D'altronde, le non numerose femmine con RM ed espansione del gene FRAXA (la sindrome viene ereditata come carattere X-associato semi-dominante) presentano un fenotipo sostanzialmente normale. Ritorniamo poi con maggiore attenzione sugli effetti della inattivazione del gene FRAXA.

Per ora, ci interessa dire che spesso le alterazioni fenotipiche-fisiognomiche sono minori e, se limitate a una sola famiglia (come è avvenuto nel primo caso di sindrome della X fragile e come tuttora avviene in alcuni casi di RM da micro-riarrangiamenti cromosomici<sup>20</sup>), la distinzione tra forme sindromiche e non sindromiche ha la sua intrinseca fragilità<sup>17</sup>.

D'altra parte, anche il riconoscimento di anomalie fenotipiche dipende dallo strumento utilizzato. Una causa di RM (apparentemente) non sindromico è (era) rappresentata dalla lissencefalia, una grave condizione malformativa che interessa tuttavia solo la corteccia cerebrale e che si riconosce solo con la risonanza magnetica (oppure post-mortem). In questi casi la corteccia risulta "non girata" e la superficie non è moltiplicata dai solchi e dalle circonvoluzioni che caratterizzano la corteccia dell'uomo, quindi è sostanzialmente assai meno sviluppata in estensione rispetto alla norma. I geni riconosciuti sinora in causa nelle due principali forme di lissencefalia sono il gene LIS-1, sul cromosoma 17 (lissencefalia posteriore), e il gene X-LIS, sul cromosoma X (lissencefalia anteriore). Nelle femmine eterozigoti per X-LIS, anziché la lissencefalia, si osserva una eterotopia a banda sottocorticale. Ma è notevole, per il discorso che stiamo facendo, il fatto che una mutazione missenso a carico di X-LIS può presentare, nella femmina eterozigote, un RM senza lissencefalia, dunque un RM, per quanto oggi si possa valutare, da definire come non sindromico<sup>21</sup>.

### IL RITARDO MENTALE NON SINDROMICO X-ASSOCIATO

Un eccesso del 20-25% di maschi, all'interno della popolazione dei soggetti istituzionalizzati per RM, era stato segnalato già nella prima metà del secolo passato e attribuito, inizialmente, a un difetto di selezione<sup>22</sup>.

Ma alcune osservazioni della seconda metà del secolo<sup>23-26</sup> misero in evidenza che, almeno in una parte dei casi, il carattere RM si trasmette come X-associato, e/o che le femmine colpite o portatrici presentavano quadri caratterizzati da una gravità nettamente minore. Un certo numero dei maschi con RM è certamente legato alla sindrome della X fragile, ma accanto a questo difetto (che ormai non fa più parte dei RM non sindromici)

altri ne sono stati riconosciuti in cui il substrato genetico è certo e il RM si presenta come unico segno di danno. Il fatto che la maggior parte dei geni sinora individuati siano collocati nel braccio lungo del cromosoma X potrebbe essere significativo di una particolare concentrazione in questo cromosoma di geni direttamente collegati a funzioni mentali superiori (la curva a campana delle capacità cognitive generali nella femmina ha, in effetti, una distribuzione meno dispersa rispetto a quella del maschio, segno possibile di un maggiore equilibrio dovuto alla situazione di eterozigosi anziché di emizigosi), ma può dipendere anche soltanto dalla maggiore individuabilità, nell'ambito di un singolo albero genealogico, di un disturbo X-associato, che si ripete di generazione in generazione piuttosto che di un disturbo autosomico recessivo, che si riscontra di fatto solo nelle fratrie.

Uno di questi geni è un "vicino" di FMR-1, il gene coinvolto nella classica sindrome della X fragile, di cui abbiamo già parlato. Solo che in questo caso, pure dovuto a una espansione di una tripletta CGG, con conseguente loro metilazione e inattivazione, il gene implicato è diverso, anche se molto vicino a FMR-1; è il gene FMR-2 o FRAXE, in posizione Xq-27/Xq28, e il suo effetto fenotipico, a parte il RM, sembra nullo. Il gene è un fattore trascrizionale, quindi implicato nell'espressione di altri messaggi genetici. Possiamo ricordare, per inciso, che mutazioni a carico di altri geni "regolatori della cromatina" (il gene ATR-X, responsabile della sindrome omonima, il gene MECP2, responsabile della sindrome di Rett, e il gene RSK2, responsabile della sindrome di Coffin-Lowry) possono dar luogo, per specifiche mutazioni puntiformi, oltre alle sindromi sopra nominate, tutte con RM, anche a RM "puri" non sindromici. Sempre per inciso, anche questi tre geni sono tutti locati nel cromosoma X<sup>27</sup>.

Gli altri geni responsabili di RM non sindromico sono innanzitutto tre geni, 4OPHN-1 (Xq12), PAK-3 (Xq22) e ARH-GEF-6 (Xq26), che codificano tutti per delle GTPasi della famiglia Rho; queste GTPasi, a loro volta, regolano il traffico di vescicole nel citoscheletro dei dendriti e dei neuroni, in sostanza la trasmissione del segnale intra- e inter-neuronale. Anche il gene GDI-1 (Xq28) esercita probabilmente il suo effetto nei riguardi della fusione o dell'endocitosi

delle vescicole sinaptiche, dunque ancora la trasmissione intra- e inter-neuronale dello stimolo, mentre il gene TM4SF-2 (Xq11,4) codifica per una proteina di membrana, anche questa possibile regolatore, del citoscheletro.

Resta sconosciuto l'effetto dell'ultimo tra i geni X-associati responsabili di RM non sindromico, cioè di IL-1RAPL-1 (Xq21,3).

In sostanza, i geni sinora riconosciuti come responsabili di RM non sindromico sono tutti locati nel cromosoma X, ed esercitano il loro effetto sul citoscheletro e/o sulla formazione e trasmissione delle vescicole sinaptiche implicate nella trasmissione inter- e intra-neuronale dello stimolo, oppure sulla regolazione della cromatina e della trascrizione del messaggio genetico.

È molto interessante, infine, sottolineare che per tutti i geni conosciuti associati a ritardo mentale non sindromico, l'espressione massima sia stata trovata a livello dell'ippocampo, il centro della memoria esplicita a lungo termine, memoria che, a sua volta, è lo strumento forse più immediato e indispensabile per la capacità cognitiva globale<sup>17,22,23</sup>.

### RM "PURO" AUTOSOMICO

Quanto si è detto appena sopra non esclude naturalmente che ci siano dei RM non sindromici, puri, autosomici, solo che è più difficile identificarli. Tra le cause note di ereditarietà autosomica dovremmo considerare i microarrangiamenti sub-telomerici, riconoscibili mediante la tecnica denominata FISH, che danno spiegazione del 6% circa di RM non spiegati. In realtà, questi casi non sono esattamente "non sindromici": sono, infatti, per lo più caratterizzati da modeste alterazioni fisiognomiche delle mani, dei piedi e dei genitali.

### RM FAMILIARE

In uno studio di popolazione, su 17.000 bambini caucasici<sup>28</sup> è stata trovata una prevalenza di 1,2% di RM lieve e di 0,5% di RM da moderato a grave (si trattava sempre di RM non sindromici)

co). Ora, il QI dei fratelli dei bambini con RM da medio a grave si collocava nella norma, con una media di 103 e con un range da 85 a 125, quindi con nessun fratello definibile come "ritardato". Al contrario, il QI dei fratelli di bambini con RM lieve è risultato significativamente deviato dalla norma, con un QI medio di 85, un range tra 55 e 125, e una prevalenza di RM di circa il 30%. La conclusione era che il RM grave non ha, per lo più, una base genetica, mentre quello lieve sì (evidentemente poligenico, fatto da un concorso di geni QTL svantaggiosi). Un altro studio, su 80.000 parenti di 289 individui ritardati, arriva a simili conclusioni: un genitore lievemente ritardato dà luogo a un 20% di figli con lieve ritardo; 2 genitori ritardati danno luogo a 50% di figli ritardati<sup>29</sup>. Questo non corrisponde alle regole di un'ereditarietà di tipo strettamente mendeliano e fa pensare a un'ereditarietà di tipo poligenico e/o all'effetto di geni regolatori, i geni QTL a cui abbiamo già fatto cenno.

Nello stesso senso parlano alcuni studi su gemelli<sup>30,32</sup> nei quali la concordanza per il RM lieve risulta essere del 75% per i gemelli monozigoti e del 46% per i gemelli eterozigoti (numeri non compatibili con una ereditarietà monogenica). Una ereditarietà poligenica si adatta naturalmente non solo al RM canonico (QI < 70) ma anche ai punteggi scadenti (normali-bassi) di QI, ai QI < 10° centile, per i quali, così come per i punteggi alti, si osserva comunque una buona correlazione tra gemelli monozigoti, ma anche tra fratelli.

A proposito dei geni QTL va detto che la maggior parte della genetica del comportamento (e in generale delle funzioni mentali) è una genetica "quantitativa". L'effetto di questi geni è usualmente non solo quantitativo, ma anche complesso (interferisce con diverse funzioni); la loro ereditarietà è di tipo mendeliano, ma il risultato sul fenotipo è sostanzialmente imprevedibile, essendo dovuto alla sommatoria di numerosi QT, e per così dire "morbido". La presenza di mutazioni a carico di questi QTL va considerata dunque, a differenza di quanto accade per le mutazioni a carico di geni strutturali, piuttosto come un fattore di rischio che non

come un fattore causale, perché è effetto della sommatoria di più QTL. È dalla conoscenza dei geni QTL che è nata la neurogenomica, cioè quella branca, al tempo stesso della genetica e delle neuroscienze, che tenta di risalire dal gene alla molecola e dalla molecola alla funzione, in modo per meglio comprendere il funzionamento del cervello. Dal gene alla molecola, alla mente.

In genetica sperimentale, lavorando su *Drosophila*, è stato possibile produrre e studiare numerosi mutanti che condizionano comportamenti bizzarri di corteggiamento, di apprendimento, di risposta allo stimolo, di ritmo circadiano, di sonno e di veglia<sup>33</sup>. In particolare è stato visto come una proteina-kinasi, attivata dal CAMP, regoli un gene (CRE o *Camp Responsive Element*) coinvolto nella stabilizzazione della memoria (passaggio progressivo dalla memoria a breve termine alla memoria a lungo termine), modificando l'espressione di un complesso di geni che a loro volta modificano la qualità della connessione sinaptica<sup>34,35</sup>.

Lavorando sul topo è stato altresì possibile, anzi facile, mediante accoppiamenti selettivi (*assortative matching*), dividere una popolazione "normale" in due popolazioni, una "ottusa" e una "pronta", valutabili in funzione della capacità di superare ostacoli o di andare incontro a errori. L'effetto di un "ambiente arricchito" ha in larga parte migliorato le performance dei topi "ottusi". Come nei casi di RM familiare di cui si è parlato, è difficile discriminare il ruolo rispetto della genetica e dell'ambiente.

#### IL RITARDO MENTALE ACQUISITO E IL RITARDO "BORDERLINE"

Un grave neurodanno (un idrocefalo, una meningite mal curata, un'encefalite, un episodio anossico), una severa malnutrizione prenatale, ma anche una severissima malnutrizione post-natale, o una nascita molto pretermine, attorno ai limiti delle 22-25 settimane, oppure l'esposizione all'alcol in utero (sindrome fetto-alcolica) o ad alte dosi di un inquinante ambientale come il mercurio, o ancora l'abbandono, come nei casi storici delle ragazze-lupo, o dei figli di psicopatici relegati e isolati in ambienti ristretti, o più banalmente nei brefotrofi del periodo post-bellico in Europa Centrale, possono produrre, a seconda dell'entità della causa, un RM

anche più severo rispetto al ritardo sindromico e più in generale rispetto al ritardo genetico, oppure, viceversa, un ritardo mentale lieve o addirittura borderline (QI >70 <80).

Ci sono poi cause di RM, come l'autismo, in cui la componente genetica è molto forte, ma che tuttavia non si verificano al di fuori di una componente "ambientale" o "acquisita"; anche per questo tipo di ritardo si va da un ritardo profondo a un ritardo borderline, quando non addirittura a un non ritardo (disturbo autistico ad alta efficienza, sindrome di Asperger).

Altri ritardi, pur di natura squisitamente genetica, quelli legati agli errori metabolici, possono essere evitati o almeno controllati da interventi dietetici di fondo (è il caso della "idiotia fenilpiruvica", oppure del "cretinismo ipotiroidico") oppure da interventi "una tantum" come il trapianto di midollo (è il caso di alcune mucopolisaccaridosi ma non solo), ma anche da interventi episodici ben condotti, collocati nei momenti critici, come può accadere, ad esempio, alle crisi iperammonemiche connesse agli errori del ciclo dell'urea.

#### L'INTERVENTO

I casi di cui si è appena parlato, messi in evidenza dagli screening neonatali o da un'oculata osservazione clinica, rappresentano esempi di RM "potenziale", riconosciuto in fase preclinica o, comunque, con tempestività sufficiente a intercettarne l'evoluzione e dunque a prevenirli mediante interventi medici specifici.

In tutti i casi, l'intercettazione, il sospetto e poi la diagnosi generica di RM e infine, dove è possibile e utile (e quando questo è desiderato dai genitori), l'identificazione della causa specifica, costituiscono uno degli impegni maggiori del cosiddetto "ambulatorio del bambino sano", e, più in generale, della pediatria di famiglia e di comunità.

Il sospetto e la diagnosi, peraltro, non sono sempre facili. Nel RM classificato come lieve il comportamento e le performance del piccolo possono ap-

parire non troppo diversi, per i primi mesi, rispetto a quelli di un bambino "normale", e spesso la diagnosi viene posta solo dopo l'anno o all'ingresso nella scuola materna o addirittura nella scuola dell'obbligo, per un ritardo del linguaggio o della motricità fine o per un comportamento inadeguato.

La domanda è se, e fino a che punto, una diagnosi precoce sia utile e desiderabile. Un'ovvia utilità è quella legata alla prevenzione della nascita di un secondo bambino affetto (consulenza genica, e, ove è possibile, diagnosi prenatale). Questa possibilità riguarda specialmente il ritardo mentale sindromico, che, come si è visto, appartiene, nella grande maggioranza dei casi, alla categoria del ritardo lieve e in cui la diagnosi clinica è in genere poco problematica e la diagnosi prenatale è quasi sempre possibile sulla base delle caratteristiche somatiche e genetiche legate alla sindrome. Nel ritardo mentale non sindromico lieve si accumulano, invece, sia le difficoltà della diagnosi sul caso, che quelle della consulenza genica, che, infine, quelle della diagnosi prenatale. Ma anche per il RM non sindromico, acquisito, lieve, una diagnosi non precipitosa ma nemmeno tardiva, preceduta da un cauto periodo di osservazione, scandito dai controlli di salute, appare doverosa, non soltanto per un generico dovere di "professionalità", ma anche e specialmente per poter mettere in opera tempestivamente, assieme alla famiglia, i non inefficaci strumenti disponibili per un recupero parziale e per una qualità accettabile della vita. Sta nella lunga fatica educativa e riabilitativa che oggi può essere migliorata, entro certi limiti, dagli ausili elettronici o meccanici. Il Quoziente Intellettivo, o meglio, poiché parliamo di un bambino, il Quoziente di Sviluppo, infatti, non è mai dovuto esclusivamente alla qualità della "macchina della mente", ma, per una componente, che nel soggetto non ritardato non è inferiore al 50% della componente ereditabile, è legato alla qualità dell'ambiente. Questo significa che una famiglia problematica, con scadenti capacità di interazione (o con basso livello culturale), aggrava

gli effetti del neurodanno primario, e viceversa. L'esempio critico può essere quello di un RM familiare, in cui il lattante ritardato può trovarsi a essere allevato da una madre ritardata; oppure quello di un bambino con ritardo mentale con madre affetta da depressione post-partum, incapace di interagire con la sua creatura e a sua volta messa in difficoltà dall'handicap di quest'ultima. In questi casi un asilo nido di buona qualità potrà permettere consistenti progressi conoscitivi. In presenza invece di una famiglia ricca di risorse, queste potranno essere canalizzate e rinforzate dal sostegno quotidiano del pediatra di famiglia oltre che dalle competenze riabilitative specifiche dei Servizi.

Per il RM acquisito sono in gioco, o dovrebbero essere in gioco, intense e globalizzanti attività di prevenzione a cui è chiamata l'intera società: prevenzione dell'inquinamento ambientale (l'intossicazione da piombo è, o è stata, una delle cause più importanti, negli Stati Uniti, di neurodanno; l'intossicazione da mercurio veicolato dai tonni è stata la causa di una delle più importanti epidemie localizzate di neurodanno in Giappone; ma anche, molto più diffusamente e meno platealmente, l'inquinamento legato all'agricoltura è risultato essere causa di neurodanno, più diffuso e minore).

Un discorso a parte merita la prevenzione del danno da fumo e specialmente del danno da alcol in gravidanza (la sindrome feto-alcolica, che tipicamente si ripete, in assenza di diagnosi, nei fratelli, e che comunque richiede un intervento preventivo in TUTTE le gravidanze). Inoltre, e in questo dovrebbero essere impegnati i Servizi sociali, vanno considerate la possibilità di una prevenzione dell'abbandono culturale e affettivo nelle situazioni di rischio (ragazze madri teen-ager, situazioni di miseria, madri a loro volta ritardate, situazioni di abbandono o sequestro sociale) e una implementazione educativa mirata (asili nido e scuole materne per bambini con madre ritardata e/o culturalmente deprivata). Infine, e questo vale specialmente per i Paesi poveri, va costruito uno spazio per la prevenzione della malnu-

### MESSAGGI CHIAVE

- Il ritardo mentale (RM) consta: a) di un difetto intellettivo pari ad almeno 2 DS rispetto alla norma ( $QI < 70$ ); b) di un disturbo significativo delle capacità di adattamento a un ambiente sociale "normale"; c) di un'insorgenza nel corso dell'età dello sviluppo, cioè entro i 18 anni.
- La sua prevalenza nella popolazione pediatrica, all'età della scuola, risulta, nei Paesi occidentali, vicino al 2%, rappresentata per l'1,5% circa da un RM lieve ( $QI < 75 > 50$ ) e per lo 0,5% da un RM medio-grave ( $QI < 50$ ).
- Nella maggior parte dei casi di difetto classificato come lieve ( $< 70 > 50$ ) si tratta di RM "sindromico", cioè associato a sindromi polimalformative (nelle forme più comuni trisomia 21 o X-fragile).
- Un piccolo numero di casi di RM familiare "non sindromico", o puro, è monogenico, legato a mutazioni di geni contenuti nel cromosoma X.
- Molti casi di RM familiare "puro" sono invece legati a mutazioni a carico di più geni cosiddetti QTL (*Quantitative Trait Loci*), geni non strutturali, ma modulatori dell'effetto fenotipico di altri geni, e ad azione quantitativa piuttosto che qualitativa.

trizione specifica (iodio, ferro-zinco) o calorico-vitaminica (malnutrizione fetale e post-natale, pellagra).

### Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon  
e-mail: [franco@panizon.it](mailto:franco@panizon.it)

### Bibliografia

1. Sprent S, Conroy J, Fullerton A. A cost-benefit analysis of community and institutional placements for persons with mental retardation in Oklahoma. *Res Dev Disabil* 2005;26:17-31.
2. Accardo PJ, Capute AJ. Mental retardations. *Mental Retardation Develop Disabilities Res Rev* 1998;4:2-5.
3. Accardo PJ. Overview: Mental retardation. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1998;4:1.
4. Luckasson R, Reeve A. Naming, defining, and classifying in mental retardation. *Ment Retard* 2001;39:47-52.
5. Lin JD. Intellectual disability: definition, diagnosis and classification. *J Med Sci* 2003;23: 83-9.
6. American Association on Mental Retarda-

- tion. Mental retardation: definition, classification and systems of supports (9<sup>th</sup> edition). Washington, DC: American Association of Mental Retardation, 1992.
7. AAMR, American Academy of Mental Retardation. Mental Retardation Definition, Classification, and Systems of Supports, 10<sup>th</sup> Edition 2002.
8. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> release. Geneva, 1992.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1995.
10. World Health Organization (WHO). International Classification of Impairment, Disability and Handicap. Geneva, 1980.
11. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases - Clinical Modification 9<sup>th</sup> release. Geneva, 1979.
12. APA, American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. The Author, Washington DC, 1994.
13. Moog U. The outcome of diagnostic studies on the etiology of mental retardation: considerations on the classification of causes. *Am J Med Genet* 2005;137:228-31.
14. Wilska ML, Kaski MK. Why and how to assess the aetiological diagnosis of children with intellectual disability/mental retardation and other neurodevelopmental disorders: description of the Finnish approach. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5:7-13.
15. Perez-Arjona E, Dujovny M, DelProposto Z, et al. Late outcome following central nervous system injury in child abuse. *Child Nerv Syst* 2003;19:69-81.
16. Hildyard KL, Wolfe DA. Child neglect: developmental issues and outcomes. *Child Abuse Negl* 2002;26:679-95.
17. Guerrini R, Masi G, Toniolo D. Ritardo mentale non sindromico. In: Cao A, Dallapiccola B, Notarangelo LD (Eds). *Malattie genetiche. Molecole e geni. Diagnosi, prevenzione e terapia*. Padova: Piccin, 2004:651-62.
18. Martin J, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry* 1943;6:154-7.
19. Richards BW, Sylvester PE, Brooker C. Fragile X-linked mental retardation: the Martin-Bell syndrome. *J Ment Defic Res* 1981;25:253-6.
20. Knight SJ, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet* 2000;37:401-9.
21. Demelas L, Serra G, Conti M, et al. Incomplete penetrance with normal MRI in a woman with germline mutation of the DCX gene. *Neurology* 2001;57:327-30.
22. Penrose L. A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defects. London: Her Majesty Stationery Office, 1938.
23. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2001;2:669-80.
24. Lehrke R. Theory of X-linkage of major intellectual traits. *Am J Mental Defic* 1972;76: 611-9.
25. Morton NE, Rao DC, Lang-Brown H, Maclean CJ, Bart RD, Lew R. Colchester revisited: a genetic study of mental defect. *J Med Genet* 1977;14:1-9.
26. Toniolo D. In search of MRX genes. *Am J Med Gen* 2000;97:221-7.
27. Stevenson R, Schwartz C, Schoer P. X-linked mental retardation. Oxford: Oxford University Press, 2000.
28. Nichols PL. Familial mental retardation. *Behav Genet* 1984;14:161-70.
29. Reed EW, Reed SC. Mental retardation. A Family study. Philadelphia: Saunders, 1965.
30. Petrill SA. Molarity versus modularity of cognitive functioning? A behavioral genetic perspective. *Curr Dir Psychol Sci* 1997;6:96-9.
31. Petrill SA, Saudino KJ, Cherny SS, et al. Exploring the genetic etiology of low general cognitive ability from 14 to 36 months. *Dev Psychol* 1997;33:544-8.
32. Saudino KJ, Plomin R, Pedersen NL, McClearn GE. The etiology of high and low cognitive ability during the second half of the life span. *Intelligence* 1994;19:359-71.
33. Dubnau J, Tully T. Gene discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:407-44.
34. Mayford M, Kandel ER. Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 1999;15:463-70.
35. Plomin R, De Fries JC, McClearn GE, McGuffin P. *Genetica del comportamento*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2001.
-