

LA SINDROME ALFA-TALASSEMIA RITARDO MENTALE X-LINKED (ATR-X): DESCRIZIONE DI UN NUOVO CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability (ATRX) syndrome: case-report and literature review

A. Errani¹, S.C. Scaduto², M.R. Tedde², B. Bernardi³, M. Santucci^{2,4}

¹ ASL Ravenna, Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, UO Neuropsichiatria Infantile, Distretto di Lugo; ² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Azienda USL Bologna, Sezione di Neuropsichiatria Infantile; ³ UOC Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Pediatrico "Bambin Gesù", Roma; ⁴ DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

RIASSUNTO

La sindrome alfa-talassemia/ritardo mentale *X-linked* (ATR-X; OMIM #301040) è caratterizzata da un fenotipo complesso i cui elementi principali sono una gravissima compromissione dello sviluppo psicomotorio, dismorfismi facciali, anomalie dei genitali ed alfa talassemia.

La sindrome è una patologia genetica a trasmissione *X-linked*, causata da mutazione del gene ATRX (OMIM #300032), localizzato sul cromosoma Xq13. Problematiche gastrointestinali, epilessia, disturbi visivi e uditivi possono associarsi al quadro clinico richiedendo uno stretto monitoraggio dei pazienti ed un intervento multidisciplinare.

Riportiamo un nuovo caso di sindrome ATR-X giunto alla nostra osservazione nella prima infanzia e seguito fino all'età adolescenziale.

La discussione relativa a questo paziente, seguito in un lungo follow-up, permetterà una revisione dei principali dati della letteratura relativi alla sindrome.

SUMMARY

Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability (ATRX) syndrome is characterized by distinctive craniofacial features, genital anomalies, severe developmental delay, hypotonia, intellectual disability and mild-to-moderate anemia secondary to alpha-thalassemia.

This X-linked recessive syndrome results from mutations in the ATRX gene, located on Xq13, that encodes the widely expressed ATRX protein.

The management of the disease requires a multidisciplinary approach: gastrointestinal problems, seizures, visual and auditory impairment are frequently associated and young children must be carefully monitored.

We present a long-term follow-up of a male patient with diagnosis of ATRX who presents a de novo gene mutation and moreover we provide a review of the literature on this syndrome.

PAROLE CHIAVE

Alfa-talassemia - Ritardo mentale X-linked - Ritardo psicomotorio severo - Dismorfismi cranio-facciali

KEY WORDS

Alpha-thalassemia - X-linked intellectual disability - Severe developmental delays - Craniofacial features

INTRODUZIONE

La sindrome alfa-talassemia/ritardo mentale *X-linked* (ATR-X; OMIM #301040) è caratterizzata da un fenotipo complesso i cui elementi principali sono una gravissima compromissione dello sviluppo psicomotorio, dismorfismi facciali, anomalie dei genitali ed alfa talassemia¹.

Le caratteristiche del volto sono peculiari ed in molti casi il riconoscimento di queste orienta verso la diagnosi. La sindrome, descritta per la prima volta da Gibbons et al. nel 1995¹, è una patologia genetica a trasmissione *X-linked* causata da mutazione del gene ATRX (OMIM #300032), localizzato sul braccio lungo del cromosoma X.

Una review del 2006² riporta 168 casi certi di sindrome ATR-X identificati con diagnosi molecolare. Ad oggi risulta che il numero sia in espansione e che superi le 200 unità ma il dato complessivo non è stato ancora aggiornato³.

CASO CLINICO

Il paziente L.N., maschio, 18 anni, è giunto alla nostra osservazione all'età di 2 anni e mezzo per accertamenti in merito a grave ritardo psicomotorio a causa non definita.

Terzogenito, genitori non consanguinei, familiarità positiva per convulsioni febbrili in linea materna, epilessia parziale in paralisi cerebrale infantile e disturbo specifico dell'apprendimento nel ramo paterno. Gravidanza caratterizzata da movimenti fetali ipovalidi, nato a termine da parto indotto, peso kg 3,5, circonferenza cranica cm 35, lieve distress respiratorio (Apgar 6-7) e frattura della clavicola sinistra. Alla nascita erano evidenti dismorfismi cranio-facciali, ipospadia, ipotonia, torpore e difficoltà di suzione. A quindici giorni di vita la TC cranio evidenziava modesto diffuso aumento dell'ipodensità della sostanza bianca, lieve iperdensità ematica a livello della falce, modesta dilatazione degli spazi liquorali pericerebrali in regione frontale bilaterale.

La storia clinica è caratterizzata da gravissimo ritardo psicomotorio: controllo del capo a 18 mesi, posizione seduta autonoma a 6 anni senza successive ulteriori acquisizioni posturali; nessuna manipolazione fina-

lizzata; completa assenza di acquisizioni linguistiche e di comunicazione gestuale; nessun apprendimento relativo a competenze relazionali/sociali.

Alle difficoltà di suzione e deglutizione presenti fin dalla nascita si sono associati rigurgiti e vomiti ripetuti nella prima infanzia, clinicamente riferibili a reflusso gastroesofageo (RGE); come probabile complicanza di questo nei primi anni di vita il bambino ha sofferto di frequenti episodi flogistici delle vie aeree.

Alla prima osservazione (2 anni e mezzo) l'esame obiettivo neurologico mostrava tratti peculiari del volto (ipertelorismo, epicanto, ponte nasale piatto, naso piccolo e triangolare con narici anteverse, bocca "a carpa", lieve micrognazia), cranio appiattito posteriormente, circonferenza cranica al 25° centile, capelli radi, nistagmo oculare, atrofia ottica bilaterale; disfagia, scialorrea; secchezza della cute con ittiosi volgare agli arti inferiori; altezza e peso al 10° centile; iperlassità diffusa ed ipotonia marcata, motilità ridotta; presente controllo del capo, non acquisita la posizione seduta autonoma. Presenti movimenti a "scatto" degli arti superiori. Il bambino mostrava reazioni verso stimoli uditivi e piacere all'accudimento e al contatto fisico.

Per i disturbi gastrici e le ricorrenti flogosi delle vie respiratorie sono stati effettuati esami specialistici mirati quali Eco-GER, Rx tubo digerente e pH-metria 24 ore con conferma di RGE, riscontro di esofagite e malrotazione gastrica con aspetto di pseudovolvolo assiale. All'età di 4 anni il bambino è stato sottoposto ad intervento di *funduplicatio gastrica sec. Toupet* in laparoscopia con miglioramento della sintomatologia digestiva (esclusa la disfagia) e netto miglioramento dei problemi respiratori.

Ai fini dell'inquadramento diagnostico sono state effettuate nel corso del follow-up diverse indagini:

- funzionalità epatica e renale, ormoni tiroidei, enzimi muscolari, ammonio, acido lattico e piruvico, equilibrio acido-base: nella norma;
- esame emocromocitometrico: incostante e lieve anemia microcitica;
- aminoacidi sierici e urinari, enzimi lisosomiali (arilsulfatasi A, esosaminidasi, beta-galattasidasi), oligosaccaridi e mucopolisaccaridi urinari, acidi organici urinari, VLCFA, acido fitanico, acido pipercolico, plasmalogeni su eritrociti: nella norma;

- acidi biliari sierici elevati;
- ECG ed ecocardiogramma, ecografia addome completo: nella norma;
- EMG e VDC: nella norma; biopsia muscolare: negativa;
- ERG: ipovoltato bilateralmente; PEV: marcatamente ipovoltati e con latenze aumentate bilateralmente;
- RX scheletro, torace, cranio ed età ossea (a 2 anni e 3 mesi): non rilievi patologici;
- indagini genetiche: cariotipo (450 bande) normale 46 XY; FISH per riarrangiamenti subtelomerici: negativa; ricerca FRAXA: negativa;
- EEG: attività di fondo lenta, monomorfa, scarsamente reattiva; anomalie parossistiche di tipo irritativo sulle regioni occipitali, accentuate dal sonno; ritmi rapidi inabituali diffusi, accentuati dalla sonnolenza. Negli ultimi controlli EEG all'età di 16-17 anni non più presenti le anomalie epilettiformi posteriori, permangono gli altri aspetti;
- risonanza magnetica cerebrale: ipoplasia cerebrale senza segni di displasia corticale; importante dilatazione degli spazi subaracnoidei in regione temporale e frontale con "insule" esposte; ampi spazi cisternali davanti al tronco; corpo calloso dismorfico, semicircolare con spessore uniforme; aspetto peculiare dell'osso sfenoide con mancata pneumatizzazione dei seni paranasali (invariata nei diversi controlli eseguiti a 4, 8 e 15 anni).

All'età di 10 anni, in considerazione della negatività delle indagini genetiche e metaboliche sopraindicate e in assenza di riscontri indicativi di specifica eziologia al neuroimaging, il bambino è stato indirizzato ad una ulteriore consulenza genetica. Sulla base della storia clinica, degli esami eseguiti e dell'aspetto peculiare del volto è stata ipotizzata la sindrome ATR-X o in alternativa la Sindrome di Coffin-Lowry. La ricerca di mutazioni del gene RSK2 della Coffin-Lowry è risultata negativa mentre l'analisi mutazionale del gene ATRX ha evidenziato la mutazione R246C (736C > T) riconosciuta causa molecolare di Sindrome ATR-X. L'indagine genetica è risultata negativa nella madre e nella sorella maggiore documentando una verosimile mutazione ex-novo, anche se non si può escludere un possibile mosaicismo germinale.

Nel corso del follow-up, fino all'età di 18 anni, non vi sono state variazioni cliniche di rilievo.

Il paziente non ha mai presentato crisi epilettiche franche e i movimenti "a scatto" degli arti superiori, presenti nella prima infanzia e nell'età scolare, documentati come di natura non epilettica, sono andati riducendosi in adolescenza. Lo sviluppo motorio si è arrestato all'acquisizione della posizione seduta, raggiungibile autonomamente; è presente un ritardo mentale profondo con nessuna strutturazione del linguaggio né acquisizione di gesti comunicativi; assente controllo sfinterico. Il ragazzo si mostra generalmente sorridente anche se sono possibili periodi di lamento prolungato, reagisce con manifestazioni di piacere al vezzeggio e a giochi di contatto fisico. La masticazione è assente con alimentazione semiliquida; nonostante il permanere di grave disfagia non vi è stata ricorrenza di focolai broncopulmonari dopo l'intervento per il reflusso; i genitori hanno per ora rifiutato il ricorso ad intervento di gastrostomia.

All'esame obiettivo neurologico nel corso dell'evoluzione è stata sempre evidente importante ipotonia con iperlassità (ricorrenti episodi di lussazione della rotula), ipotrofia ed ipostenia soprattutto agli arti inferiori, nistagmo oculare con atrofia ottica bilaterale. Sul piano auxologico la curva di crescita della circonferenza cranica ha subito un rallentamento passando dal 25° (a 6 anni) al 2° centile (a 14 anni); si è rilevato inoltre un ritardo di crescita staturponderale.

I tratti dismorfici peculiari del volto si sono mantenuti nel tempo sempre nettamente definiti.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

La Sindrome ATR-X è una rara malattia genetica *X-linked* la cui prevalenza non è conosciuta con precisione anche se si stima che possa aggirarsi intorno a 1-9 casi su 1.000.000; non sono note concentrazioni della sindrome in particolari gruppi etnici o razziali³. Tra le caratteristiche principali della sindrome vi è il deficit cognitivo (che nel 95% dei casi è severo o profondo) e i dismorfismi del volto. Altri segni sono anomalie genitali (80%), quadro ematologico di *alpha*-talassemia (90%), anomalie scheletriche (90%), microcefalia (75%), bassa statura (65%), crisi epilettiche (30%), difetti cardiaci (20%), anomalie renali/urinarie (15%)³.

L'ultima revisione dei dati di letteratura³ ha individuato le anomalie cranio-facciali tipiche della sindrome: microcrania, telecanto e/o ipertelorismo, naso piccolo triangolare con columella retratta e sviluppo irregolare delle pinne, labbro superiore "a tenda" e labbro inferiore prominente o everso; i denti spaziati e la protrusione costante della lingua sono elementi accessori che conferiscono al viso un aspetto grossolano, in modo particolare dopo il primo anno di vita. L'ipotonia generalizzata è in genere evidente fin dalla nascita e nei pazienti più gravi il cammino è acquisito tardivamente o mai raggiunto. Le funzioni visive e uditive sono di solito normali ma sono stati descritti casi di cecità e di sordità neurosensoriale. Le indagini di *neuroimaging* (TC e RM cerebrale) non mostrano segni specifici. Il dato più frequente è rappresentato dal riscontro di atrofia cerebrale di grado variabile, mentre in due soli casi sono state riportate alterazioni del corpo calloso². Le crisi epilettiche sono state riportate in circa un terzo dei casi; vengono descritti inoltre disturbi del movimento di natura non epilettica tipo movimenti "a scatto" e coreo-atectosici².

Sul piano comportamentale i dati di letteratura riportano un'attitudine allegra con manifestazioni di piacere al contatto fisico e reazioni di attaccamento appropriate agli stimoli, possibile presenza di instabilità emotiva con riso e pianto sostenuti, atteggiamenti di ritiro e tristezza. Sono descritti casi di comportamento simil-autistico, l'abitudine a portare le mani alla bocca (fino all'induzione del vomito), episodi di autoaggressività, stereotipie e trattenimento del respiro.

Oltre alla sintomatologia neurologica descritta la Sindrome ATR-X comprende numerosi segni e sintomi dovuti all'interessamento di altri organi ed apparati.

Le anomalie genitali sono frequenti e possono essere di variabile gravità da lieve (criptorchidismo, anomalie del prepuzio) a più grave (ipospadia, micropene, genitali esterni ambigui fino allo pseudoermafroditismo); la pubertà è spesso ritardata.

Diverse anomalie ossee, di solito minori, sono state descritte in una serie di pazienti affetti tipo deformità delle dita (clinodattilia, sindattilia cutanea, brachidattilia, dita a tamburo o assottigliate). Descritte inoltre cifosi, scoliosi ed anomalie toraciche. Molte delle deformità scheletriche sarebbero ascrivibili all'ipotonia grave ed all'immobilità. Tra i dati radiologici sono sta-

ti riscontrati ritardo dell'età ossea e *coxa valga*. Bassa statura e ritardo di crescita possono essere cronici o evidenziarsi soprattutto all'adolescenza.

Anomalie cardiache di diverso tipo sono state riportate in una minoranza di pazienti: difetti del setto, dotto arterioso pervio, stenosi polmonare o aortica, tetralogia di Fallot, trasposizione delle grosse arterie, destrocardia e rigurgito aortico².

Rare sono anche le anomalie renali (idronefrosi, reflusso vescico-ureterale, rene policistico, ipoplasia o agenesia renale), talora responsabili di infezioni ricorrenti delle vie urinarie.

Al contrario sono molto frequenti i problemi gastrointestinali soprattutto nella prima infanzia⁴: rigurgito, vomito e reflusso gastroesofageo (RGE), difficoltà e incoordinazione alla deglutizione. L'insieme di questi disturbi motiva il rischio di *ab-ingestis*, possibile causa di morte soprattutto nei primi anni di vita. Altre patologie gravi riportate sono pseudovolvolo gastrico, malattia di Hirschsprung/ipogangliosi del colon e propensione all'ulcera peptica. Frequenti sono eccessiva salivazione, eruttazioni e costipazione.

Le manifestazioni ematologiche associate con la sindrome ATR-X sono variabili e spesso i rilievi di laboratorio sono sorprendentemente normali, senza significativa variazione della concentrazione di emoglobina o del valore di MCHC⁵. Per rilevare l'alfa-talassemia il test più sensibile è l'esame al microscopio ottico dopo incubazione dei globuli rossi con *cresyl-blue* che evidenziano le inclusioni di emoglobina H, assumendo l'aspetto tipo "palle da golf".

GENETICA DELLA SINDROME ATR-X

La sindrome ATR-X è causata da una mutazione del gene ATRX, localizzato sul cromosoma X (Xq13), che codifica per la proteina ATRX, appartenente alla famiglia delle proteine rimodellanti la cromatina. La proteina ha due principali domini funzionali, il dominio ADD in N-terminale ed il dominio elicasi/adenosina trifosfatasi (ATPasi) nella metà C-terminale, dove sono localizzate la maggior parte delle mutazioni dei pazienti affetti. Si presume che la proteina sia coinvolta nei processi di metilazione del DNA, regolando quindi la trascrizione e l'espressione genica. Il fenotipico clinico, complesso e variabile, riflette probabilmente il

repertorio di geni che necessitano della proteina per la loro espressione anche se il preciso meccanismo non è stato ancora chiarito^{2,6}.

Sono state identificate un gran numero di mutazioni, la maggior parte delle quali *missense*, concentrate nei due domini sopra indicati; le più comuni mutazioni ritrovate in diversi gruppi familiari sono 536A > G (9 famiglie) e 736C > T (35 famiglie), entrambe nel dominio ADD.

A tutt'oggi non è stata stabilita una chiara correlazione genotipo-fenotipo anche se alcuni dati a riguardo cominciano ad essere disponibili. Mutazioni nel dominio ADD sarebbero in correlazione con una maggiore compromissione dello sviluppo psicomotorio mentre la maggior parte dei casi con ritardo mentale lieve/moderato hanno mutazioni nella regione dell'elicasi⁷. Una delle mutazioni più comuni è la 736C > T (presentata anche dal nostro paziente) correlata ad una frequenza tendenzialmente bassa di inclusioni HbH, segno di variabile influenza sulla sintesi di alfa-globina. Wada et al.⁸ nel 2005 hanno riportato il caso di una femmina portatrice con ritardo mentale moderato in assenza di altri elementi caratteristici, con inattivazione casuale del cromosoma X. L'anno successivo Badens et al.⁹ nel 2006 hanno descritto il caso di una bambina nata da fecondazione assistita con fenotipo caratteristico di Sindrome ATRX; le indagini molecolari hanno dimostrato una mutazione riconosciuta come patogena del gene ATRX in presenza di un'inattivazione selettiva del cromosoma X non mutato.

Riguardo al rischio di ricorrenza in una famiglia con più di un membro affetto, la madre di un maschio con ATRX è portatrice obbligatoria; nelle famiglie con un solo membro affetto la madre può essere portatrice o l'affetto può avere una mutazione *de novo*; non vi sono dati sulla frequenza delle mutazioni *de novo* in questa patologia. Data la possibilità di un mosaicismo germinale anche quando nel DNA di estrazione leucocitaria della madre di un affetto non sia stata identificata alcuna mutazione patogena vi è comunque un rischio aumentato di avere un altro figlio affetto¹⁰.

Sono da considerare come "gravidanze ad alto rischio" quelle in cui la madre è stata identificata come eterozigote per una mutazione patogena a carico del gene ATRX (a causa di un precedente caso in famiglia). In questi casi andrà identificato il sesso del feto

attraverso villocentesi oppure amniocentesi e, in presenza di sesso maschile, il DNA potrà essere analizzato per ricercare la presenza della mutazione familiare.

Quando la gravidanza è "a rischio indeterminato", ovvero quando la madre di un figlio affetto non è risultata portatrice della mutazione, si dovrebbe procedere come nei casi ad alto rischio, in considerazione di un possibile mosaicismo germinale.

DISCUSSIONE

Dalla revisione delle caratteristiche fondamentali della Sindrome ATR-X si rileva che il nostro paziente presenta la maggior parte dei segni principali: grave ritardo mentale, ipotonia generalizzata, tratti dismorfici del volto, ipospadia, disturbo di suzione/deglutizione. Come dato aggiuntivo e inabituale sottolineiamo la grave ipovisione accompagnata precocemente da atrofia ottica.

Il prolungato follow-up ha permesso di evidenziare un quadro clinico non evolutivo pur nella severità primariamente sul piano neurologico.

Complicanze relative al reflusso gastroesofageo sono state prevenute da una diagnosi precoce e dall'intervento chirurgico correttivo tempestivo.

La Risonanza Magnetica Cerebrale ha mostrato un quadro di grave ipoplasia cerebrale soprattutto a livello della corteccia anteriore e media con importante dilatazione degli spazi sub-aracnoidei e con aspetto dismorfico del corpo calloso; la ripetizione dell'esame in età adolescenziale (a distanza di più di dieci anni dal primo) non ha rilevato una progressività nel quadro neuroradiologico.

Nella storia clinica del ragazzo non si sono verificate crisi epilettiche certe; il quadro EEG ha mostrato precocemente anomalie parossistiche epilettiformi sulle regioni posteriori molto frequenti nel sonno; altra particolarità dell'EEG, oltre alla scarsa strutturazione dell'attività di fondo sia in veglia che in sonno, è stata il persistente riscontro di importanti ritmi rapidi inabituali. Si sono inoltre evidenziati ritardo di crescita staturale ed appiattimento della curva di crescita della circonferenza cranica. Anche nel nostro caso è stata importante per l'orientamento diagnostico verso la Sindrome ATR-X la *gestalt* del volto in un soggetto di sesso maschile; gli aspetti dismorfici cranio-facciali

congiuntamente alla presenza di una grave compromissione dello sviluppo psicomotorio ad eziologia non definita (nonostante le numerose indagini metaboliche, cromosomiche e di neuroimaging effettuate) hanno portato all'indagine genetica mirata che ha permesso l'inquadramento sindromico. L'indagine genetica, estesa ai membri di sesso femminile del nucleo familiare (madre e sorella maggiore), è risultata negativa. Questo dato orienta verso una mutazione de novo nel nostro paziente anche se non si può escludere un mosaicismo germinale nella madre. Il dato è fondamentale per consulenza genetica sia alla coppia genitoriale che alla sorella.

CONCLUSIONI

Appare molto importante riportare nuovi casi di sindromi genetiche rare per una maggiore conoscenza delle caratteristiche fenotipiche che orientano verso la diagnosi. Questo appare particolarmente utile per quelle sindromi in cui è conosciuta la mutazione genetica responsabile; l'identificazione rende possibile una

consulenza genetica mirata alla famiglia ed una eventuale diagnosi prenatale.

Una diagnosi sindromica precisa permette inoltre un intervento mirato ed un follow-up centrato sulle specifiche problematiche. Nella Sindrome ATR-X sono importanti gli interventi precoci di stimolazione, la ricerca di deficit sensoriali per un approccio riabilitativo utile, la terapia fisica per favorire le possibili acquisizioni e soprattutto per prevenire le complicanze, il monitoraggio e il trattamento adeguato nell'eventuale comparsa di epilessia.

È inoltre fondamentale, coinvolgendo diversi specialisti in un approccio multidisciplinare, rivolgere l'attenzione alle problematiche gastrointestinali e genitourinarie che se non riconosciute e trattate tempestivamente possono essere causa di grave morbidità e mortalità.

Riteniamo che segnalazioni anche di singoli casi di patologie rare contribuiscano ad aggiornare la reale numerosità, a fornire indicazioni agli specialisti sulle caratteristiche che devono orientare alla diagnosi ed a definire protocolli di esami appropriati da svolgere al momento della presa in carico e nel follow-up.

BIBLIOGRAFIA

- Gibbons RJ, Brueton L, Buckle VJ, et al. *Clinical and hematologic aspects of the Xlinked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X)*. Am J Med Genet 1995a;55:288-99.
- Gibbons RJ. *Alpha thalassaemia-mental retardation, X linked*. Orphanet J Rare Dis 2006;4:15Review.
- Stevenson RE, in: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al., eds. *Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome* [updated 2010 Jun 3] GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Martucciello G, Lombardi L, Savasta S, et al. *Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome*. Am J Med Genet A 2006;140:1172-6.
- Wilkie AOM, Zeitlin HC, Lindenbaum RH, et al. *Clinical features and molecular analysis of the alpha-thalassemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the alpha-globin complex*. Am J Hum Genet 1990;46:1127-40.

- Yntema HG, Poppelaars FA, Derksen E, et al. *Expanding phenotype of XNP mutations: mild to moderate mental retardation*. Am J Med Genet 2002;110:243-7.
- Ion A, Telvi L, Chaussain JL, et al. *A novel mutation in the putative DNA helicase XH2 is responsible for male-to-female sex reversal associated with an atypical form of the ATR-X syndrome*. Am J Hum Genet 1996;58:1185-91.
- Wada T, Sugie H, Fukushima Y, et al. *Non-skewed X-inactivation may cause mental retardation in a female carrier of X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X): X-inactivation study of nine female carriers of ATR-X*. Am J Med Genet A 2005;138:18-20.
- Badens C, Martini N, Courrier S, et al. *ATR-X syndrome in a girl with a heterozygous mutation in the ATRX Zn finger domain and a totally skewed X-inactivation pattern*. Am J Med Genet A 2006b;140:2212-5.
- Bachoo S, Gibbons RJ. *Germline and gonosomal mosaicism in the ATR-X syndrome*. Eur J Hum Genet 1999;7:933-6.

CORRISPONDENZA

Margherita Santucci, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Azienda USL Bologna; Ospedale "Bellaria", Padiglione G, via Altura 3, 40139 Bologna - Tel. +39 051 4966973 - E-mail: margherita.santucci@unibo.it