



Regione Lombardia  
Sanità

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*

*Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:*

## **SINDROME DA X FRAGILE**

### **Codice esenzione RN1330**

#### **Definizione**

La sindrome da X fragile (FXS) è una patologia neuroevolutiva determinata da una espansione di triplette CGG >200.

La FXS (OMIM #300624) è la causa più comune di disabilità intellettiva familiare.

La base molecolare della patologia consiste nell'espansione delle triplette CGG nel 5'UTR del gene FMR1 (Fragile Mental Retardation 1) localizzato in Xq27.3. Nella popolazione generale il numero di triplette varia tra 6 e 54 CGG, negli individui portatori/portatrici della malattia il numero di triplette è compreso fra 55 e 200 CGG ed è associato ad un'instabilità che predispone all'espansione del numero di triplette qualora trasmesse dalla madre alla prole. Si parla in tal caso di allele premutato. Il riscontro di un allele che contenga un numero di ripetizioni superiore alle 200 CGG (mutazione completa) è associato, salvo rare eccezioni, alla metilazione delle citosine del promotore che inattiva la sintesi della proteina FMRP. L'assenza della proteina, coinvolta nel trasporto dendritico di mRNAs, nella regolazione della traduzione e nella plasticità sinaptica determina l'insorgenza della patologia (vedi figura in Appendice I). Esistono rari casi in cui la mutazione completa non si associa alla ipermetilazione del 5'UTR; tali soggetti non manifestano disabilità intellettiva e vengono definiti high functioning.

L'espansione delle triplette è responsabile della FXS nella quasi totalità dei pazienti che la manifestano; è descritto in letteratura il riscontro di una mutazione puntiforme in un solo paziente con un quadro clinico molto severo.

#### **PREVALENZA**

La FXS è la più comune forma di disabilità intellettiva di tipo ereditario e si manifesta in 1 su 3.600 maschi e 1 su 4.000 femmine. La sindrome presenta un'ereditarietà dominante associata al cromosoma X e ha penetranza ridotta, dell'80% nei maschi e del 30% nelle femmine.

La prevalenza della FXS nella popolazione giapponese è di 1 caso su 10.000, significativamente inferiore a quella stimata per le popolazioni caucasiche e nei sottoinsiemi delle popolazioni Mediterranee e Pakistane (1 in 4.000 maschi) (Otsuka, 2008).

La mutazione completa del gene FMR1 (FXS) può causare diversi tipi di disabilità, fra cui deficit cognitivi, il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività, autismo e altri problemi di carattere socio-emozionale.

#### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)**

La diagnosi clinica di FXS può essere sospettata:

A) in età pediatrica di fronte a pazienti che presentino:

- ritardo psicomotorio aspecifico e/o associato a

- ritardo del linguaggio
- autismo
- disturbi comportamentali soprattutto ritiro-disturbi della relazione
- familiarità per disabilità intellettiva
- funzionamento cognitivo ai limiti inferiori della norma associato a tratti di isolamento

B) in età adulta possono giungere alla diagnosi di FXS pazienti non valutati o mal valutati nel passato che presentano:

- disabilità intellettiva aspecifico
- disabilità intellettiva associata a dimorfismi facciali e/o macroorchidismo
- familiarità per disabilità intellettiva
- disabilità intellettiva associata ad ADHD
- difficoltà di apprendimento negli individui di sesso femminile

### CRITERI DIAGNOSTICI

La caratteristica principale nei soggetti con FXS è senza dubbio rappresentata dalla disabilità intellettiva. Tutti i pazienti mostrano ritardo nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio; nella maggior parte il ritardo è di grado moderato/severo.

In particolare si segnala:

- Disabilità intellettiva (DI) da lieve a severa

DI lieve 15% dei casi

DI media 49% dei casi

DI severa 26% dei casi

QI nella norma nel 13% dei casi

DI generalmente compresa tra 30 e 50

- Disturbi dell'apprendimento

Specifici problemi nell'ambito del ragionamento matematico e astratto

Discrepanza tra le competenze verbali e di performance, a favore di queste ultime

Problemi di memoria a breve termine

Deficit delle funzioni esecutive

Difficoltà di pianificazione motoria fine

Ad essi possono essere associate le seguenti caratteristiche:

- Anomalie dei tratti somatici

I pazienti presentano un fenotipo caratteristico che diventa più evidente negli anni:

Macrocefalia

Viso stretto e allungato

Fronte alta e prominente

Mandibola prominente

Orecchie ampie e sporgenti

Macroorchidismo

Strabismo

Palato ogivale

- Problemi neurologici

Ipotonia e disprassia motoria

Epilessia (13-18% dei pazienti) (vedi Nota 1)

Eterotopia periventricolare

- Fenotipo comportamentale

Iperattività/impulsività, scarsa concentrazione, irrequietezza, instabilità motoria (ADHD 70% - vedi Nota 2)  
Ipereccitabilità sensoriale e difficoltà a discriminare le informazioni sensoriali importanti da quelle non essenziali

Comportamento caotico

Difficoltà emotive (umore positivo, irritabilità, timidezza e ritiro)

Ansia generalizzata e fobia sociale (58%)

Eccesso di disponibilità

Tendenza all'evitamento dei conflitti

Atteggiamento fobico

Comportamenti etero ed auto aggressivi (in particolare "biting": morsicatura delle mani)

Nell'adolescente e giovane adulto:

Eccessiva timidezza con inibizione relazionale

Autismo

Tratti schizoidi con bizzarrie comunicative, cognitive e posturali

Disturbi affettivi maggiori

- Ritardo nello sviluppo del linguaggio

Prime parole: 20 mesi

Parola-frase: 30-36 mesi

Frase bitermine: 36 mesi - 4 anni

Frase grammaticale: 5 anni

- Caratteristiche del linguaggio

Il ritardo migliora con l'età ma diventa peculiare in età scolare:

Produzione accelerata con eloquio impulsivo

Pluridislalie

Perseverazione verbale

Difficoltà ad utilizzare il linguaggio nelle situazioni sociali

Comprensione migliore dell'espressione

- Modalità comunicative inusuali

Eloquio accelerato e impulsivo, mancanza di fluidità e ritmo, stile tangenziale della conversazione, difficoltà ad utilizzare il linguaggio nelle situazioni sociali, presenza di ripetizioni inappropriate, ecolalie, perseverazioni, pluridislalie, inappropriate o limitate espressioni non verbali, comprensione migliore dell'espressione

- Disturbi dello spettro autistico (dal 25 al 30% dei casi) (vedi Nota 3)

Evitamento dello sguardo, comportamento sociale atipico di "voltare le spalle", comportamenti ripetitivi, stereotipie delle mani, autolesionismo, evitamento del contatto, ipersensibilità per i cambiamenti, per la consistenza dei cibi e per i diversi tessuti degli abiti

- Compromissioni psichiatriche

Depressione, schizofrenia, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo schizoaffettivo,

personalità schizoide

- Malformazioni maggiori/problematiche mediche associate

Raramente si osservano malformazioni maggiori o complicanze mediche gravi. Si può osservare occasionale associazione con reflusso gastroesofageo, otiti medie e sinusiti ricorrenti nell'infanzia, iperlassità legamentosa, piattismo dei piedi e prolasso della valvola mitralica.

In sintesi

I soggetti affetti da FXS possono presentare un quadro clinico che comporti una o più delle seguenti caratteristiche:

#### 1. Caratteristiche cliniche

- Anomalie dei tratti somatici
- Viso allungato
- Fronte prominente
- Palato ogivale
- Orecchie ampie/anteverse
- Prognatismo
- Prolasso della valvola mitrale
- Macroorchidismo
- Disturbi del visus
- Iperlassità legamentosa
- Piattismo dei piedi

#### 2. Problemi neurologici/comportamentali

- Ritardo dello sviluppo
- Disabilità intellettiva
- Disturbi dell'apprendimento
- Ridotto span di attenzione
- Iperattività
- Tratti autistici: evitamento del contatto fisico, stereotipie ed autolesionismo, scarso contatto oculare, linguaggio perseverativo
- Timidezza, ansia sociale
- Disturbi psichici
- Anomalie del linguaggio
- Ipotonia muscolare
- Epilessia

#### NOTA 1: Epilessia

La prevalenza di crisi epilettiche nella FXS è inferiore rispetto ad altri disturbi dello sviluppo ma maggiore rispetto alla popolazione generale. La prevalenza riportata varia dal 14% al 50% con una media che si aggira intorno al 22% (Hagerman RJ et al., Pediatrics, 2009).

La storia naturale dell'epilessia nella FXS viene descritta come favorevole, con esordio delle crisi prima dei 15 anni, buona risposta alla terapia e scomparsa delle crisi dopo l'adolescenza. Tuttavia, sono descritti casi di epilessia che si protrae fino all'età adulta con una percentuale che arriva al 25% dei soggetti con crisi (Hagerman R et al. In: A. Verri: Life span development in genetic disorders: behavioral and neurobiological aspects, Nova Science Publisher, 2008; Berry-Kravis E et al., Mov Disord, 2007).

Le crisi vengono descritte come crisi generalizzate tonico-cloniche o come crisi focali a prevalente origine

temporale e/o frontale. In genere la frequenza delle crisi è scarsa. La maggior parte dei pazienti presenta un buon controllo delle crisi con i farmaci antiepilettici, che in alcuni casi, devono essere assunti anche in età adulta (Berry-Kravis E et al., Mov Disord, 2007).

L'incidenza di stato di male epilettico è molto bassa in questa popolazione (0.6% dei soggetti FXS) (Berry-Kravis E et al., Mov Disord, 2007).

Per quanto riguarda gli aspetti elettroencefalografici, i soggetti più giovani (<12 anni) presentano un tratto peculiare caratterizzato da anomalie parossistiche a tipo punta onda simili a quelle che si trovano nelle epilessie benigne con punte centrottemporali. Queste anomalie tendono a scomparire con l'età adulta, tuttavia possono persistere alterazioni elettroencefalografiche quali un rallentamento dell'attività di fondo o un eccesso di attività theta ritmica (Hagerman RJ et al., Pediatrics, 2009; Berry-Kravis E et al., Mov Disord, 2007).

Per quanto riguarda invece la popolazione femminile con FXS, i dati sono limitati ma viene riportata una minor prevalenza delle crisi rispetto ai soggetti maschi, correlata ad un fenotipo generalmente più lieve. Il pattern EEG è sovrapponibile a quello descritto nei soggetti di sesso maschile (Acharya K et al., Am J Med Genet A, 2009).

#### NOTA 2: ADHD

La prevalenza del disturbo da ADHD nella FXS è differente nei maschi (54,9 - 80%) e nelle femmine (35%). I sintomi di ADHD spiegano la maggior parte dei problemi comportamentali documentati in letteratura nei soggetti con FXS. In realtà, la prevalenza dei sintomi di ADHD nei bambini con FXS è superiore ai tassi trovati in individui con altre condizioni genetiche e in soggetti con disabilità intellettiva di eziologia non specificata. Diversi livelli di disattenzione, di inibizione/impulsività e iperattività sono stati ampiamente documentati in bambini FXS con mutazione piena. Gli individui con disabilità intellettiva e ADHD sono a lungo termine maggiormente esposti al rischio di manifestare problemi di istruzione, salute mentale e di avere problemi legali. Il metodo più usato in letteratura per valutare i sintomi di ADHD (attenzione, inibizione e impulsività) nella FXS è il report di genitori e insegnanti.

#### NOTA 3: FXS e autismo/disordini dello spettro autistico

Come si può vedere nel pedigree in Appendice II, lo spettro di manifestazioni cliniche dell'X-fragile comprende non solo la disabilità intellettiva, ma anche i disturbi dell'apprendimento, i deficit d'attenzione ed alcune malattie psichiatriche, come il disturbo d'ansia generalizzato, la fobia sociale, il mutismo selettivo o la sindrome di Asperger senza disabilità intellettiva. Le malattie psichiatriche sono più frequenti nelle femmine "full mutate" rispetto ai maschi "full mutati". Un disordine dello spettro autistico (DSA) viene diagnosticato nel 21-50% dei maschi affetti da FXS. La percentuale di comorbidità nelle femmine affette è più bassa, tra l'1-3%. D'altro canto, si stima che il 2-6% dei soggetti con diagnosi funzionale di autismo abbia la "full mutation". È più probabile identificare un DSA nei soggetti FXS in cui il deficit intellettivo sia di maggiore entità; in particolare, la correlazione più forte è con il deficit delle abilità verbali: i pazienti FXS più gravi sono di fatto quelli con autismo e assenza di linguaggio verbale. Il deficit delle abilità verbali, specie quelle recettive, sarebbe predittivo della comorbidità della FXS con l'autismo. La condizione di comorbidità sembra avere una prognosi peggiore in termini di abilità linguistiche, sia recettive che espressive, cognitive e di adattamento. Tuttavia, DSA sono stati identificati anche tra soggetti portatori della premutazione FXS con deficit cognitivo lieve o QI nel range normale. E in effetti, come si può osservare nel pedigree allegato, un nuovo gruppo emergente di individui coinvolti nella FXS comprende i portatori di premutazione che manifestano ADHD, disturbi dell'apprendimento, disabilità intellettiva o i DSA. Gli aspetti dell'autismo afferenti ai domini funzionali dell'interazione sociale reciproca e della comunicazione si distribuiscono in modo continuo tra il gruppo con la premutazione e quello con la FXS. Di solito l'autismo in comorbidità con la FXS ha caratteristiche più lievi; raramente è di tipo grave. Infatti, nei pazienti con sindrome mendeliana e tratti autistici di solito è alterato uno, o al massimo due, dei "core-domain" dell'autismo. Sono i deficit

nell'interazione sociale a contribuire maggiormente al raggiungimento dei cut off per la co-diagnosi con un DSA. Accanto ad una sensibilità emotiva conservata e al desiderio di interagire, i soggetti FXS mostrano ansia sociale, timidezza eccessiva ed evitamento dello sguardo. Quest'ultimo, ad esempio, nella FXS sarebbe una conseguenza dell'ipersensibilità agli stimoli sensoriali, dell'iperarousal e dell'ansia sociale, mentre nell'autismo idiopatico sarebbe perlopiù il risultato di un deficit più ampio nella comprensione dell'interazione sociale. L'evitamento dello sguardo e il linguaggio perseverativo nella FXS non sono correlati alle abilità verbali o all'età, a differenza di quanto accade nell'autismo idiopatico, e sono più marcati che nell'autismo e nel deficit cognitivo non specifico. Per quanto riguarda le differenti traiettorie nello sviluppo, è stato riportato che nella FXS il tasso di autismo e dei comportamenti di evitamento sociale aumentano con l'età. D'altra parte, in una percentuale abbastanza consistente di bimbi con la doppia diagnosi, l'autismo non è una condizione permanente, essendo le manifestazioni dell'autismo più prominenti nei primi anni di vita. Le differenze tra DSA idiopatici e in comorbidità con la FXS riguardano non solo il differente profilo nel comportamento, ma anche il livello socio-cognitivo. Gli individui affetti dalla FXS in comorbidità con l'autismo raggiungono dei punteggi significativamente più bassi nei test di performance e di QI verbale rispetto agli individui con DSA idiopatici. Ricerche sulle abilità nei compiti di teoria della mente (ToM) hanno dimostrato che gli individui affetti dalla FXS, con o senza comorbidità con l'autismo, hanno performance simili a quelle dei soggetti con deficit intellettivo; tuttavia, l'analisi delle differenze nei pattern degli errori suggeriscono che la base per questi deficit è sindrome specifica: nella FXS il deficit nel ragionamento delle false credenze è secondario a quello a monte che riguarda la "working memory", un'area particolarmente debole nella FXS. La co-presenza della sindrome da X fragile con altre condizioni genetiche, come la sindrome di Down, la paralisi cerebrale e le crisi epilettiche ricorrenti costituisce un fattore di rischio altamente predisponente lo sviluppo di autismo. Un altro sottogruppo di pazienti con FXS e autismo è costituito da quelli con il fenotipo Prader-Willi. Essi hanno sintomi della PWS, come l'iperfagia grave, l'obesità, l'assenza del senso di sazietà, e l'ipogenitalismo, incluso il pene piccolo, ma col tempo possono anche sviluppare macroorchidismo.

### **Criteri diagnostici**

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

#### **ELEMENTI CLINICI**

La valutazione clinica e psicométrica del funzionamento intellettivo è un elemento cardine del percorso diagnostico dei pazienti FXS, in quanto il 90% dei pazienti con FXS presentano una disabilità intellettiva da lieve a grave. Va considerato il problema del paziente con premutazione che, più raramente, può presentare una disabilità intellettiva.

E' indispensabile inoltre un accurato esame obiettivo neurologico e generale per riscontrare segni e sintomi compatibili con il fenotipo sindromico.

Nell'ambito della valutazione clinica ambulatoriale si ritiene indispensabile infine la raccolta di una anamnesi approfondita per evidenziare la presenza di familiarità per disabilità intellettiva.

#### **DATI LABORATORISTICI**

Non applicabile

#### **ELEMENTI STRUMENTALI**

Non applicabile

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La procedura diagnostica d'elezione per confermare o escludere la FXS consiste in un esame genetico molecolare che documenti la presenza di una mutazione del gene FMR1.

L'analisi molecolare del DNA permette di evidenziare direttamente il difetto genetico (l'espansione della tripletta CGG e la metilazione del DNA) e quindi di identificare i soggetti affetti e anche i portatori sani.

L'indagine molecolare è eseguibile anche in epoca prenatale (alla 12a settimana di gestazione) in gravidanze di donne portatrici di premutazione o di mutazione completa.

Utilizzando la tecnica della PCR (polymerase chain reaction) è possibile conteggiare il numero di triplette e di conseguenza porre la diagnosi di FXS.

La diagnosi della FXS avviene con un prelievo di sangue che può essere eseguito in strutture specializzate distribuite su tutto il territorio nazionale.

Al prelievo segue una consulenza genetica, rivolta al soggetto ed ai suoi genitori che consiste in una spiegazione della patologia e nell'indicazione dei membri della famiglia di origine di entrambi i genitori a cui far eseguire il test.

Si identificano pertanto le seguenti indagini da considerare essenziali per la diagnosi:

1. Indagine molecolare per X Fragile e consulenza genetica
2. Test psicodiagnostico (profilo cognitivo-comportamentale, profilo neuropsicologico) e visita neuropsichiatrica

### 1. Indagine Molecolare

La diagnosi molecolare della FXS è una diagnosi diretta.

Ha lo scopo di definire con accuratezza il numero di triplette ripetute CGG al 5' UTR del gene FMR1 e valutare lo stato di metilazione della regione e quindi lo stato funzionale del gene FMR1.

Si combina l'utilizzo di due tecniche quali:

- Amplificazione genica del locus FRAXA (Polymerase Chain Reaction PCR) della regione polimorfica contenente le triplette ripetute CGG. Questo approccio metodologico permette di dimensionare con precisione gli alleli normali e le premutazioni. Si rivela quindi particolarmente utile nel caso di donne premutate per valutare il rischio di espansione dell'allele premutato quando trasmesso alla prole. Alleli corrispondenti alla mutazione possono non venire amplificati, soprattutto in caso di mosaici, allele normale o premutato più allele con mutazione completa. Altro limite della metodica è l'impossibilità di stabilire lo stato di metilazione della regione.

Il riscontro di due alleli di diversa lunghezza nell'intervallo 6-55 CGG, consente di definire lo stato di non portatrice della sindrome di X fragile in soggetti di sesso femminile. Resta necessario procedere con il Southern blot in caso di un solo allele che non consente di discriminare tra omozigoti per un allele normale ed eterozigoti tra allele normale e allele premutato di lunghe dimensioni.

- Southern blot e ibridazione con sonda molecolare StB12.3: il DNA genomico dei pazienti viene sottoposto a digestione con enzimi di restrizione metilazione sensibile che consentono di stimare oltre alla dimensione degli alleli, piuttosto approssimativa nel dimensionamento degli alleli corrispondenti a piccole premutazioni, l'occorrenza di mosaicismi allele normale/mutazione completa oppure allele premutato/mutazione completa oppure mosaicismi di metilazione.

Flow-chart diagnostica proposta in Appendice III

Molti centri, a differenza della flow-chart proposta, utilizzano la PCR come metodo di screening per i maschi con disabilità intellettiva e applicano il southern blot solo in caso di assenza di amplificato.

Resta tuttavia il problema del mancato riconoscimento dei soggetti con mosaicismo allele

normale/mutazione completa.

Il rischio di espansione dell'allele premutato quando trasmesso alla prole è correlato con la dimensione dell'allele stesso. I rischi riportati per le piccole premutazioni variano leggermente nei diversi studi. Lo studio di Rifè M et al. (Mol Hum Repr, 2004) riferisce l'analisi di 398 alleli FRAXA, di cui il 90,2% mostra espansione (Appendice IV).

Come riportato in Appendice IV, il più piccolo allele espanso a mutazione completa e descritto in letteratura contiene 59 CGG. Nella zona grigia sono state riportate espansioni ma di poche triplette.

## 2. Valutazione Psicodiagnostica

Ai fini di un corretto approccio diagnostico è importante fornire una valutazione multidimensionale e interdisciplinare integrata degli aspetti medico sanitari, socio relazionali, affettivi, psicomotori, cognitivi della persona affetta da FXS, sia mediante strumenti di misura standardizzati (quantitativi), sia in termini descrittivi (qualitativi).

La storia naturale della malattia prevede che la semeiologia clinica muti con l'età del paziente e va tenuto in considerazione lo stile di adattamento individuale: per questo motivo è fondamentale che i percorsi diagnostici siano specifici e ad hoc a seconda delle età considerate.

Per la diagnosi di disabilità intellettiva è richiesta la determinazione del Q.I. e la valutazione del comportamento adattivo (capacità concettuali, sociali e pratiche) (American Association on Mental Retardation - AAMR 2005).

Il rilevamento di un funzionamento intellettivo significativamente inferiore alla media di norma avviene attraverso l'uso di test di efficienza intellettiva standardizzati, i quali devono rilevare un QI inferiore a 70, cioè due deviazioni standard al di sotto della media.

La disabilità intellettiva (DI) si configura dunque come una condizione eterogenea, all'interno della quale possono essere individuati livelli di gravità diversi, stabiliti sulla base dei risultati ottenuti ai test di sviluppo intellettivo:

- DI lieve (QI 50-70)
- DI moderata (QI 35-49)
- DI grave (QI 20-34)
- DI profonda (QI < 20)

Di seguito presentiamo una rassegna delle principali scale psicometriche utilizzate per la misurazione dei costrutti di intelligenza e comportamento adattivo.

### - Scale di intelligenza

Per la valutazione dell'efficienza intellettiva, a seconda dell'età del paziente vengono rispettivamente somministrate:

#### - Scale Wechsler:

1. (4-6 anni) WIPPSI - Wechsler Intelligence Preschool and Primary Scale (1973)
2. (6-16 anni) WISC-R - Wechsler Intelligence Scale For Children - Revised (1986)
3. (>16 anni) WAIS-R - Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (1997)

- Stanford Binet-IV (Terman e Merrill, 1986)

- Cognitive Assessment System (Naglieri e Das, 1997)

- Kaufman Assessment Battery for Children: K-ABC (Kaufman & Kaufman, 1983)

#### - Misure del comportamento adattivo:

1. Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) (Sparrow et al., 1984)
2. AAMR Adaptive Behavior Scales (ABS) (Lambert, Nihira e Leland, 1993; Nihira et al 1993)



3. Scales of Independent Behavior (SIB-R; Bruininks et al. 1991)
4. Comprehensive Test of Adaptive Behavior-Revised (CTAB-R) (Adams, 1999)
5. Adaptive Behavior Assessment System (ABAS) (Harrison e Oakland, 2000)
6. Adaptive Behavior Inventory (ABI) (Brown, Leigh, 1986)

Data la maggiore frequenza nella FXS di una disabilità intellettiva media (49%) e le difficoltà di espressione verbale e di alcune funzioni esecutive, e a fronte invece di un miglior funzionamento delle capacità visiva, sembrano poter essere preferibili e maggiormente utilizzati in letteratura i seguenti test per la definizione del funzionamento intellettivo:

1. LEITER INTERNATIONAL PERFORMANCE SCALE - REVISED (Roid GH and Miller LJ, 2002): test di misura del QI e della abilità cognitiva completamente non verbale.
2. MATRICI PROGRESSIVE DI RAVEN (COLOURED PROGRESSIVE MATRICES - CPM; Raven JC, 1984): elaborate per poter esaminare la massima ampiezza delle abilità mentali e per poter essere somministrate a persone di qualsiasi età, indipendentemente dal livello culturale.

Particolarmente critica risulta inoltre la valutazione dei pazienti con disabilità intellettiva severa e profonda (26%). La maggior parte dei test intellettivi e neuropsicologici sono infatti standardizzati su soggetti normali o con disabilità intellettiva lieve.

La valutazione del linguaggio è rilevante soprattutto nei primi anni per impostare l'eventuale modalità di approccio e la successiva riabilitazione, in particolare nel momento in cui vi sia il dubbio clinico che il deficit di comprensione linguistica possa essere più marcato del deficit cognitivo.

I test più utilizzati per l'inquadramento diagnostico e interfacciati con la problematica della disabilità intellettiva/ritardo mentale, divisi per età, sono i seguenti (vedi Appendice V):

- Questionario MacArthur per la valutazione della comunicazione e del linguaggio nei primi anni di vita (Caselli MC e Casadio P, 1995)
- TEST DI VALUTAZIONE DEL LINGUAGGIO (TVL 30-71 MESI) (Cianchetti C e Fancello S, 1997) (comprensione, produzione, prima grammatica)
- TEST DEL PRIMO LINGUAGGIO (TPL - Axia G, 1995) un metodo diretto di valutazione dello sviluppo linguistico il cui scopo è fornire una descrizione delle principali abilità linguistiche che emergono nei primi tre anni di vita, oltre a permettere la valutazione del singolo bambino rispetto al suo gruppo normativo di età.
- PEABODY - TEST DI VOCABOLARIO RECETTIVO (P.P.V.T.- R. - Dunn & Dunn (1997) (comprensione)
- TEST DI COMPrensione GRAMMATICALE PER BAMBINI (TCGB) permette di valutare la comprensione degli aspetti morfosintattici del linguaggio, dai 3 anni e mezzo agli 8 anni
- DEVELOPMENTAL TEST OF VISUAL-MOTOR INTEGRATION (VMI - Beery KE and Buktenica NA, 2000) per la valutazione del modo in cui gli individui dai 3 ai 18 anni integrano le loro abilità visive e motorie.
- Batteria di valutazione neuropsicologica (BVN 5-11) per l'età evolutiva (Tressoldi PE, Vio C, Gugliotta M, Bisiacchi PS, Cendron M, 2005) (comprensione e produzione)
- Scala GRIFFITHS' MENTAL DEVELOPMENT SCALES (GMDS) (Griffiths R, 1970)

Tra le scale consigliate per la valutazione dell'ADHD figurano:

- CBCL, Achenbach Child Behavior Checklist, TM Achenbach and C Edelbrock, 1983
- TRF, Teacher Report Form scale, Achenbach, 1991a, b, 1992; Achenbach e Rescorla, 2000, 2001

Tra le scale consigliate per la valutazione dell'autismo figurano:

- ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised, Rutter M et al., 2003
- ADOS, Autism Diagnostic Observation Schedule, Lord C et al., 2000

## ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Per precisare l'inquadramento diagnostico si identificano i seguenti esami collaterali:

1. Elettroencefalogramma (EEG) in veglia e/o in sonno
2. Risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale
3. Potenziali Evocati Visivi ed Acustici
4. Ecocardiografia
5. Visita oculistica
6. Audiometria
7. Valutazione ortopedica
8. Visita endocrinologica
9. Valutazione logopedia
10. Consulenza ginecologica

## CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Tra le condizioni cliniche correlate alla FXS si identificano quelle associate a premutazione:

1. Sindrome del Tremore e Atassia associata ad X Fragile (FXTAS)
2. Sindrome da Insufficienza Ovarica Prematura (POF) associata ad X fragile (FXPOI)

## NOTA

### - Premutazione

La patogenesi molecolare dei disturbi associati alla premutazione è differente da quella associata alla mutazione completa responsabile della FXS. La produzione di mRNA del gene FMR1 è aumentata nei casi di premutazione e la sintesi della proteina FMRP è quasi o del tutto normale (Hagerman R, 2008).

Premutazione: 1 su 700 maschi; 1 su 259 femmine.

Per la presenza di condizioni cliniche associate all'intervallo della premutazione, è possibile riscontrare un coinvolgimento familiare multigenerazionale quando viene identificato un probando caratterizzato dalla mutazione del gene FMRI (Hagerman R, 2008).

### 1. Sindrome del Tremore e Atassia associata ad X Fragile (FXTAS)

E' una condizione neurodegenerativa di cui sono affetti i soggetti anziani portatori sani della premutazione (55-200 CGG), maschi in modo predominante.

La prevalenza di FXTAS è del 40% nei maschi portatori; del 4-8 % nelle femmine portatrici (Berry-Kravis 2007) (Amiri, 2008) (Sherman S, 2005).

La sindrome è caratterizzata da comparsa tardiva di tremore o di atassia cerebellare di eziologia ignota e puo' essere associata a:

- storia familiare di disturbi motori
- storia familiare di FXS
- una storia familiare di disabilità intellettiva non diagnosticata
- precedente diagnosi di atrofia multisistemica, sottotipo cerebellare
- segni neuroradiologici specifici (aumentata intensità di segnale nei peduncoli cerebellari mediani)
- storia familiare o personale di infertilità o menopausa precoce in paziente con segni coerenti con FXTAS
- possibile declino cognitivo e in particolare deficit delle funzioni esecutive.

### 2. Insufficienza Ovarica Prematura associata ad FXS (FXPOI)

E' definita Insufficienza Ovarica Prematura (POI) la menopausa che si verifica prima dei 40 anni (Sherman S, 2005). Si parla invece di menopausa precoce per la menopausa che si verifica prima dei 45 anni.

Le femmine portatrici della premutazione FMR1 (55-200 ripetizioni CGG) sono a rischio per FXPOI,

menopausa precoce e disfunzione ovarica (calo della fertilità) in generale. Le femmine portatrici della mutazione completa non sembrano essere a rischio per queste condizioni.

L'incidenza della disfunzione ovarica prematura è del 20% nei soggetti di sesso femminile e portatori della premutazione FMR1 (Sherman S, 2005).

Dovrebbero essere indagate per la mutazione X Fragile le donne che stanno sperimentando problemi di fertilità riproduttiva o associati con elevati livelli di ormone follicolo stimolante (FSH), soprattutto se hanno:

- storia familiare di insufficienza ovarica prematura
- storia familiare di FXS
- familiari di sesso maschile o femminile con disabilità intellettiva non diagnosticata

## ***Criteria terapeutici***

### TERAPIE FARMACOLOGICHE

La disabilità complessa e le malattie rare richiedono un approccio terapeutico e riabilitativo su tre diversi livelli:

- specifico per ogni patologia
- trasversale alle diverse patologie
- personalizzato sui bisogni di ogni individuo

Gli aspetti di rarità e specificità della patologia richiedono certamente l'intervento e il supporto dei centri di riferimento dedicati, mentre molti degli aspetti connessi alla presa in carico sono trasversali e richiedono l'intervento dei servizi territoriali. Idealmente infatti la presa in carico e l'intervento riabilitativo devono avvenire il più possibile vicino ai luoghi di vita. Il raccordo stabile e costante tra centri di riferimento e servizi territoriali è fondamentale per garantire l'adeguatezza degli interventi.

Gli interventi devono inoltre sempre poter essere personalizzati in base alle caratteristiche dell'utente, della famiglia, dell'ambiente, dell'età, degli appuntamenti evolutivi e delle priorità conseguenti, in un'ottica di "anticipatory guidance" che non pretenda di intervenire massicciamente in tutte le aree in base ai problemi ma che guardi alle potenzialità e al mantenimento delle relazioni positive nei contesti di vita, e alla prevenzione delle sequele in base a quanto noto della storia naturale della patologia. L'obiettivo evolutivo non deve infatti essere la normalizzazione dei deficit esistenti, ma la qualità di vita del soggetto e dei familiari, la partecipazione e l'inclusione scolastica e sociale.

### Presa in carico neuropsichiatrica

Tutti gli utenti con FXS devono poter usufruire di una presa in carico multidisciplinare a lungo termine, all'interno della quale possono essere previsti, per periodi più o meno lunghi a secondo delle necessità, interventi riabilitativi ed interventi farmacologici. La disabilità presente nella persona FXS è infatti una disabilità dello sviluppo che perdurerà per tutta la vita e che va affrontata in una prospettiva "life span". In età evolutiva, le figure che possono essere coinvolte nella presa in carico sono il Neuropsichiatra dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPI), il Genetista, il Pediatra, lo Psicologo, il Fisiatra, il Logopedista, il Fisioterapista, il Terapista della Neuropsicomotricità dell'Età Evolutiva, l'Educatore Professionale e molti altri a secondo delle specifiche necessità del soggetto.

Una diagnosi ed un intervento precoce possono contribuire a ridurre significativamente la disabilità che la FXS può comportare per il soggetto e per la sua famiglia. Obiettivo dell'intervento riabilitativo è favorire il raggiungimento della maggiore performance, partecipazione, integrazione ed autonomia cioè del miglior benessere per il soggetto e la sua famiglia. Occorre individuare le competenze individuali e le risorse ambientali dei soggetti affetti da FXS per facilitare l'espressione del soggetto nel contesto di vita.

Nella presa in carico del paziente affetto da FXS è necessario dunque mettere in campo anche interventi

indirizzati alla trasmissione di competenze all'ambiente.

I Presidi di riferimento per i pazienti con FXS devono poter fornire direttamente disponibilità ad interventi usualmente previsti per questa patologia, ma soprattutto devono rappresentare un supporto per le altre agenzie coinvolte, con le quali devono poter lavorare stabilmente in rete.

Aspetti fondamentali della presa in carico in età evolutiva sono:

- sostegno al paziente e alla famiglia (NPI, Psicologo, Psichiatra, Terapisti della Riabilitazione)
- supporto all'integrazione scolastica e al percorso formativo
- empowerment della famiglia e facilitazione dei contatti con le associazioni dei familiari

Per i pazienti in età adolescenziale, è necessario curare in modo particolare il passaggio all'età adulta e l'individuazione di risorse adeguate all'eventuale collocamento lavorativo (transizione).

Importante considerare i punti di forza e di debolezza del paziente FXS.

- Punti di forza: memoria a lungo termine, memoria visiva, apprendimento simultaneo di integrazione di stimoli, ragionamento per analogie e somiglianze, compiti visuoperceptivi, imitazione verbale.
- Punti di debolezza: memoria a breve termine, funzioni esecutive, difficoltà a formulare una risposta verbale di fronte ad una domanda, aritmetica e compiti di ragionamento astratto (problem-solving), ipotonia, coordinazione visuomotoria, abilità motorie fini come scrivere, copiare dalla lavagna, disegnare (meglio l'utilizzo della tastiera)

Interventi usualmente opportuni:

#### A. Fisioterapia

Opportuna fin dai primi mesi di vita in presenza di ipotonia o di significativo ritardo nell'acquisizione delle normali tappe dello sviluppo. Possono inoltre essere fin da subito evidenti segni neurologici minori con impaccio motorio generalizzato e ritardo nei passaggi posturali che devono essere sostenuti da un lavoro fisioterapico precoce (RPM).

#### B. Terapia neuro psicomotoria

Nel momento in cui il bimbo è un po' più grande e/o l'impaccio psicomotorio globale e fine tende a prevalere così come il deficit della coordinazione occhio-mano, il deficit attentivo, l'iperattività, le stereotipie, l'autoaggressività (biting), l'ipersensibilità tattile e sensoriale. L'intervento va ad implementare le competenze motorie e comunicative, i tempi attentivi, la capacità di simbolizzazione attraverso l'utilizzo del materiale psicomotorio particolarmente adeguato al trattamento di pazienti che possono presentare anche ritardo intellettivo e deficit della comprensione e richiedere l'utilizzo di strumenti concreti e non strutturati.

#### C. Logopedia

L'intervento logopedico precoce (prima infanzia ed età scolare) è indicato per i bambini con sindrome da X fragile che presentano disturbi del linguaggio, in particolare quando è colpita la pragmatica della comunicazione (capacità di conversazione, produzione accelerata con eloquio impulsivo e racconto confuso per contenuti, pluridislalie, frasi automatiche con autoripetizioni e frequenti domande spesso con perseverazione verbale, problemi ad utilizzare il linguaggio nelle situazioni sociali). La Comprensione verbale è in genere migliore dell'espressione verbale, ma può comunque essere meno valida del livello cognitivo e anche per questo motivo è possibile che i soggetti FXS si confondano di fronte ad un linguaggio troppo prolisso. Hanno difficoltà a rispondere a domande troppo dirette, difficoltà ad usare il linguaggio nelle situazioni sociali ed è quindi necessario formare l'ambiente a utilizzare un linguaggio lineare.

Lo sviluppo dello speech è così descritto in letteratura:

- Prime parole: 20 mesi
- Parola-frase: 30 - 36 mesi
- Frase bitermine: 36 mesi - 4 anni
- Frase grammaticale: 5 anni

Nelle età successive lo speech migliora ma assume le caratteristiche molto specifiche già descritte.

Nei soggetti con FXS è importante contrastare farmacologicamente mediante la prescrizione di bassi dosaggi di antibiotici la predisposizione a sviluppare infezioni ricorrenti dell'orecchio, che può causare una perdita intermittente dell'udito che interferisce con un adeguato sviluppo del linguaggio.

Inoltre i frequenti problemi di attenzione possono interferire con lo sviluppo del linguaggio, in quanto i bambini non possono concentrarsi su ciò che viene detto, né seguire una conversazione. L'utilizzo di farmaci può contribuire ad aiutare i soggetti con FXS a controllare i loro ripetuti "self-talk", la loro ansia e alcuni dei problemi sociali.

#### D. Assistenza psicopedagogica

L'assistenza psicopedagogica da parte di educatori specializzati può migliorare sensibilmente le potenzialità del paziente e migliorare la partecipazione alla vita di comunità lavorando sulle autonomie personali e sociali con un approccio basato sul coinvolgimento della famiglia e del contesto di vita.

Trattamenti indicati, ove necessario, in base alle caratteristiche specifiche dell'utente, dell'ambiente e della fase evolutiva:

##### A. Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA)

L'intervento di CAA è indicato nei soggetti con FXS e deficit della comunicazione, in particolare in presenza di disabilità intellettiva moderata o grave. L'intervento di CAA può infatti avere un ruolo importante nel prevenire sia un ulteriore impoverimento simbolico e cognitivo che la comparsa di patologie psichiatriche secondarie.

Dopo molto dibattito, la letteratura è ormai concorde sul fatto che non vi siano prerequisiti minimi dell'utente necessari per poter attivare un intervento di CAA, mentre di particolare importanza in età evolutiva è la precocità dell'intervento, che deve prendere avvio non appena vi sia il sospetto di un possibile futuro disturbo di comunicazione, attraverso il sostegno alla "partner perceived communication", una delle prime forme di comunicazione del bambino, quella "percepita dal partner", dipendente soprattutto dalla capacità recettiva e di dare significato dell'adulto.

Un precoce intervento di CAA appare inoltre particolarmente rilevante a fronte di un disturbo linguistico recettivo, la cui presenza e impatto per la prognosi sono spesso non sufficientemente considerate nelle situazioni di DI moderata e grave. La presenza di strumenti di CAA in entrata appare infatti sostenere ed ampliare progressivamente la comprensione linguistica.

##### B. Riabilitazione neuropsicocognitiva (ad es. Metodo Feuerstein)

Sul piano cognitivo è indicato il trattamento con il metodo Feuerstein, un trattamento di riabilitazione cognitiva carta-matita indirizzato al potenziamento delle funzioni cognitive carenti o emergenti.

L'applicazione sistematica del metodo ha ricadute sul versante del controllo comportamentale e sulle prestazioni cognitive dei soggetti con disabilità intellettiva, in linea con le evidenze tratte dall'esperienza delle neuroscienze a sostegno della modificabilità cognitiva strutturale.

Operativamente, mettendo in atto strategie finalizzate a costruire abilità di controllo autonomo del comportamento, si possono ridurre le conseguenze negative dei disturbi di attenzione nei soggetti con FXS. Lo scopo è di promuovere un atteggiamento di controllo sui propri comportamenti e abituare ad adottare sistematicamente una procedura che preveda di stabilire obiettivi, considerare varie possibilità d'azione, fissare l'attenzione, scegliere una risposta e verificare il risultato. Parallelamente vengono suggeriti accorgimenti per contenere l'impulsività e l'incapacità di attendere, evitare la caduta dell'attenzione durante le attività, evitare la mancanza di partecipazione e l'incostanza nel terminare i compiti, completare in tempo i compiti assegnati, avviare ad una scarsa abilità manuale alla scrittura, migliorare la scarsa stima di sé.

##### C. Ludoterapia e terapia occupazionale

L'occupazione è il mezzo ed il fine per sperimentare, acquisire competenze, sostenere il desiderio di

autonomia, prevenire stati di malattia e facilitare lo sviluppo armonioso della persona.

Uno studio preliminare ha esaminato i correlati del processamento sensoriale nelle prestazioni occupazionali dei bambini con FXS, che presentano disturbi dell'integrazione sensoriale (cioè l'incapacità di organizzare le informazioni sensoriali percepite attraverso i sensi).

L'evitamento di esperienze sensoriali risulta associato a più bassi livelli di partecipazione scolastica, nella cura di sé e nel gioco. Nei soggetti cognitivamente più compromessi, specialmente quelli con difficoltà verbali, che sono quindi meno abili a trovare strategie valide di evitamento agli stimoli, si possono osservare addirittura reazioni "catastrofiche" con comportamenti aggressivi e distruttivi sia contro se stessi che gli altri. L'avversione al tatto da fonti controllate esternamente è stata associata con una tendenza verso una maggiore indipendenza nella cura di sé - contrariamente alle aspettative.

Esiste un collegamento tra le difficoltà di elaborazione sensoriale e le differenze individuali in termini di prestazioni occupazionali. L'utilizzo di comportamenti evitanti VS indipendenti da parte dei soggetti con FXS può rispecchiare le diverse strategie di autoregolamentazione o di coping che potenzialmente mediano il rapporto tra deficit di elaborazione sensoriale e comportamenti occupazionali.

L'intervento occupazionale, utilizzando attività espressive, manuali, rappresentative, ludiche, della vita quotidiana, incoraggia l'acquisizione dell'abilità di agire nel proprio ambiente e di partecipare ad attività soddisfacenti da un punto di vista personale e rilevanti rispetto al proprio ruolo, alla propria età e cultura.

#### D. Terapia comportamentale

L'approccio comportamentale è finalizzato ad aiutare il paziente a modificare i propri comportamenti/sintomi problematici, avvalendosi di tecniche d'intervento basate sul concetto di condizionamento e decondizionamento. Tali tecniche risultano appropriate al fine di ottenere l'estinzione o rimodulazione di risposte comportamentali e psicofisiologiche avversive. Un esempio consiste nell'applicazione della Token Economy (o economia simbolica) una forma di "contratto educativo", tramite il quale l'educatore/riabilitatore stipula un accordo con il soggetto affetto da disabilità cognitiva al fine di garantirgli l'accesso ad un determinato "rinforzo" materiale. Tale rinforzo sarà disponibile solo dopo il conseguimento di un determinato numero di gettoni, che nel corso della Token Economy vengono emessi come premio dopo ogni comportamento corretto e vengono invece ritirati dopo ogni infrazione del contratto educativo.

Nell'approccio ad alcuni pazienti con FXS risultano inoltre indicati interventi quali:

- Tecniche di rilassamento: utile nella gestione dei sintomi ansiosi l'insegnamento del rilassamento neuromuscolare e del controllo della respirazione.
- Interventi psicoeducativi: centrati sulla famiglia e sulla scuola. Tali interventi hanno lo scopo di modificare il comportamento ed insegnare l'autocontrollo e si basano sull'apprendimento di: 1) tecniche cognitive, metacognitive e comportamentali rivolte al minore; 2) strategie per la strutturazione dell'ambiente rivolte sia a genitori che ad insegnanti.
- La strutturazione di ambienti modificanti adeguati allo sviluppo dell'individuo, che stimolino ad applicare quanto appreso, suscitando il bisogno di attivare le risorse individuali e proponendo sempre nuovi traguardi verso il raggiungimento di una sempre maggiore autonomia.
- Gruppi di auto-mutuo-aiuto per genitori di soggetti affetti
- Interventi educativi domiciliari
- Interventi educativi extrascolastici

La terapia farmacologica nella FXS è rivolta:

#### A. Trattamento delle crisi epilettiche (per lo più crisi parziali)

- Carbamazepina
- Acido valproico
- Gabapentin
- Lamotrigina
- Topiramato

- Levetiracetam

## B. Disturbi del comportamento e delle emozioni

Deficit di attenzione ed iperattività, ADHD

- Metilfenidato e destroanfetamina

- Atomoxetina

- L-acetilcarnitina

- Venlafaxina

- Amantadina

- Bupropione

- Desipramina ed imipramina

- Acido Folico (più efficace nei maschi)

Trattamento dell'aggressività

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - SSRI (fluoxetina, sertralina, citalopram)

- Propanololo

## C. Disturbi d'alterato sviluppo psicologico

### 1. Trattamento dei sintomi psicotici/autismo

- Risperidone e Paliperidone

- Olanzepina e Quetiapina

- Aripiprazolo

### 2. Disturbi della regolazione

- disturbi del sonno: melatonina

- disturbi del controllo percettivo (ipersensibilità sensoriale):

Clonidina (Agonista alfa 2 adrenergico)

Noradrenalina e Serotonina (utili per il controllo del comportamento: l'aumento di serotonina incrementa il senso di sicurezza, riduce la sensibilità agli stimoli avversi, l'irritabilità e aggressività); la noradrenalina secreta dal locus ceruleo regola il livello di arousal e la suscettibilità agli stimoli.

## D. Disturbi degli affetti e delle emozioni

Ansia e fobia sociale

NOTA: sottolineiamo l'importanza dell'utilizzo del modello della farmacoterapia combinata. Vi è stata una tendenza emergente in psicofarmacologia negli ultimi anni a combinare diversi farmaci per diagnosi multiple in soggetti con condizioni di comorbilità ([www.fragilex.org](http://www.fragilex.org)). Il vantaggio di tale pratica è che ogni sintomo specifico può essere trattato con il farmaco più efficace, ma i rischi sono possibili effetti indesiderati di combinazione di farmaci, che non sono prevedibili dalla conoscenza degli effetti d'uso dei singoli farmaci, cioè il loro effetto additivo (Woolston JL 1999). Vi è una mancanza di controllo di ricerca sui singoli farmaci, tanto più sugli effetti di farmaci combinati.

Da un recente studio sugli agenti farmacologici attualmente utilizzati per FXS condotto tra il 1997 e il 2000 su bambini e adolescenti con FXS (140 maschi e 37 femmine) è emerso che (Amara et al. 2001):

- Maschi con FXS

9% nessun farmaco

26% farmaco unico (in genere stimolante)

65% due o più farmaci

La combinazione più frequente è stato uno stimolante, in genere metilfenidato, combinato con un SSRI

(inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina), in genere o fluoxetina (16%) o sertralina (18%). Risperidone è stato utilizzato nel 13% dei maschi ed era spesso in combinazione con uno stimolante e/o un SSRI.

- Femmine con FXS:  
19% nessun farmaco  
35% farmaco unico (stimolante o un agente SSRI)

L'ansia e fobia sociale è un problema frequente nelle femmine con FXS; il 27% sono state trattate con fluoxetina e il 16% con sertralina.

In generale, i problemi di comportamento quali ADHD grave o aggressività sono meno comuni nelle femmine con FXS e questo si riflette nell' utilizzo di farmaci.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
Carbamazepina	10-20 mg/Kg/die	Epilessia	Controllo delle crisi da almeno 2 anni
Oxcarbazepina	8-10 mg/Kg/die		
Acido valproico	15-40 mg/Kg/die	Epilessia/disforia	Controllo delle crisi da almeno 2 anni
Lamotrigina	5-15 mg/Kg/die		
Topiramato	4-6 mg/Kg/die		
Levetiracetam	20-40 mg/Kg/die		
Litio carbonato	300-900 mg/die per peso < 35 Kg	Disforia	Stabilizzazione dell'umore
Metilfenidato	0,2-0,6 mg/Kg/die	ADHD	Controllo del comportamento
Atomoxetina	0,5 mg/Kg/die nei bambini con età > 6 anni o in soggetti con peso corporeo > 70 Kg		
L-acetilcarnitina	500 mg x 2/die		
Venlafaxina	75 mg/die		
Amantadina	4,4-8,8 mg/Kg/die		
Bupropione orale	75 mg x 3/die		
Desipramina	10-100 mg/die		
Imipramina	20 mg x 3/die		
Clonidina orale	0,025-0,3 mg/die		
Acido folico (NB: non usare nei soggetti con crisi)	5-250 mg/die		
Fluoxetina	20 mg/die	Aggressività	Controllo del comportamento
Sertralina	50 mg/die		
Citalopram	10-20 mg/die		
Risperidone	1-3 mg/die	Autismo/psicosi	Controllo del comportamento
Paliperidone	3 mg/die		
Olanzepina	2,5-10 mg/die		



<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteria per iniziare la terapia</b>	<b>Criteria per terminare la terapia</b>
Quetiapina	200 mg/die	Autismo/psicosi	Controllo del comportamento
Aripiprazolo	10 mg/die		
Melatonina	3-5 mg/die	Disturbi del sonno	Normalizzazione ritmo sonno-veglia

#### NOTA

- Ove disponibile, nella tabella sopra riportata è stata indicata la posologia pro-chilo.

- Si propone un aggiornamento semestrale della tabella che riporta le indicazioni farmacologiche più attuali. Per esempio sono attualmente in corso trials per il Fenobam e per la Minociclina dei quali non è disponibile la valutazione conclusiva.

#### INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Non applicabile	

#### PIANO RIABILITATIVO

<b>Tipo intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Logopedia	L'intervento logopedico precoce (prima infanzia ed età scolare) è indicato per i bambini con sindrome da X fragile che presentano disturbi del linguaggio, in particolare quando è colpita la pragmatica della comunicazione (capacità di conversazione, produzione accelerata con eloquio impulsivo e racconto confuso per contenuti, pluridislalie, frasi automatiche con autoripetizioni e frequenti domande spesso con perseverazione verbale, problemi ad utilizzare il linguaggio nelle situazioni sociali). La comprensione verbale è in genere migliore dell'espressione verbale, ma può comunque essere meno valida del livello cognitivo e anche per questo motivo è possibile che i soggetti FXS si confondano di fronte ad un linguaggio troppo prolisso. Hanno difficoltà a rispondere a domande troppo dirette, difficoltà ad usare il linguaggio nelle situazioni sociali ed è quindi necessario formare l'ambiente a utilizzare un linguaggio lineare.
Terapia neuro-psicomotoria	Opportune nel momento in cui il bimbo è un pò più grande e/o l'impaccio psicomotorio globale e fine tende a prevalere così come il deficit della coordinazione occhio-mano, il deficit attentivo, l'iperattività, le stereotipie, l'autoaggressività (biting), l'ipersensibilità tattile e sensoriale. L'intervento va ad implementare le competenze motorie e comunicative, i tempi attentivi, la capacità di simbolizzazione attraverso l'utilizzo del materiale psicomotorio particolarmente adeguato al trattamento di pazienti che possono presentare anche ritardo intellettivo e deficit della comprensione e richiedere l'utilizzo di strumenti concreti e non strutturati.
Fisioterapia	Opportuna fin dai primi mesi di vita in presenza di ipotonia o di significativo ritardo nell'acquisizione delle normali tappe dello sviluppo. Possono inoltre

## **Tipo intervento**

## **Indicazioni**

essere fin da subito evidenti segni neurologici minori con impaccio motorio generalizzato e ritardo nei passaggi posturali che devono essere sostenuti da un lavoro fisioterapico precoce (RPM).

## **Aspetti assistenziali**

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Sul piano assistenziale devono inoltre essere previsti:

- esenzione
- eventuali altri benefici a norma della Legge 104/1992 (stato di gravità, supporto all'integrazione scolastica, ecc).

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: "**Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara**".

## **Monitoraggio**

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Il protocollo di follow-up persegue obiettivi diversi a seconda della fase del ciclo di vita del paziente e a seconda delle eventuali patologie associate.

- Alla diagnosi: screening clinico strumentale delle malformazioni maggiori e dei problemi funzionali associati
- Durante l'infanzia: monitoraggio dello sviluppo psicomotorio, del linguaggio e degli aspetti comportamentali
- In età prescolare: monitoraggio dello sviluppo psicomotorio, del linguaggio e degli aspetti comportamentali
- In età scolare: monitoraggio dell'apprendimento e degli aspetti comportamentali
- Durante la prima adolescenza: screening dello sviluppo psicosessuale e degli aspetti comportamentali
- In tarda adolescenza: monitoraggio del profilo di adattamento e degli aspetti comportamentali e psichici

Il protocollo del follow-up clinico per i soggetti con FXS è sintetizzato in Appendice VI e in Appendice VII.

## **Esame/Procedura**

## **Indicazioni**

Audiometria	Annuale a partire dall'infanzia (0-3 anni) e fino all'età scolare (6-12 anni)
Ecocardiografia	Annuale a partire dall'infanzia (0-3 anni) e fino all'età scolare (6-12 anni)
Potenziali evocati visivi ed acustici	Annuale a partire dall'età prescolare (3-5 anni) e fino alla prima adolescenza (13-18 anni)
Elettroencefalogramma (EEG) in veglia e/o in sonno	Annuale a partire dall'età prescolare (3-5 anni)
Risonanza magnetica cerebrale (RMN)	Annuale in età scolare (6-12 anni) e in tarda adolescenza (> 18 anni)
Valutazione delle capacità di adattamento	Annuale a partire dall'età scolare (6-12 anni)
Test di sviluppo intellettivo Profilo neuropsicologico (linguaggio, attenzione)	Annuale a partire dall'età prescolare (3-5 anni)
Visita Neuropsichiatrica	Annuale nelle varie fasce d'età:

**Esame/Procedura****Indicazioni**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infanzia (0-3 anni)</li> <li>- età prescolare (3-5 anni)</li> <li>- prima adolescenza (13-18 anni)</li> <li>- tarda adolescenza (&gt; 18 anni)</li> </ul>
Indagine molecolare per X Fragile Assessment delle caratteristiche dell'alimentazione	Infanzia (0-3 anni): alla diagnosi

**ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE****Visita specialistica****Indicazioni**

Valutazione oncologica Valutazione chirurgica Valutazione psicologica	Età infantile/Età adulta In presenza di sintomi o segni
Valutazione cardiologica	Età infantile/Età adulta In presenza di sintomi o segni
Consulenza genetica	Età infantile - Ai genitori, alla diagnosi
	Età adulta - Ai soggetti affetti, alla diagnosi
Valutazione psichiatrica	Annuale a partire dalla tarda adolescenza (> 18 anni)
Consulenza ginecologica	Annuale a partire dalla prima adolescenza (13-18 anni)
Valutazione endocrinologica	Annuale a partire dall'età scolare (6-12 anni)
Valutazione ortopedica	Annuale in età prescolare (0-3 anni)
Visita oculistica	Annuale a partire dall'età prescolare (3-5 anni)
Valutazione logopedica	Annuale dall'infanzia (0-3 anni) e fino all'età scolare (6-12 anni)
Valutazione neurologica	Annuale a partire dall'infanzia (0-3 anni)

**SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI****Dati anamnestici e di base**

1. Età cronologica alla diagnosi
2. Numero di triplette
 

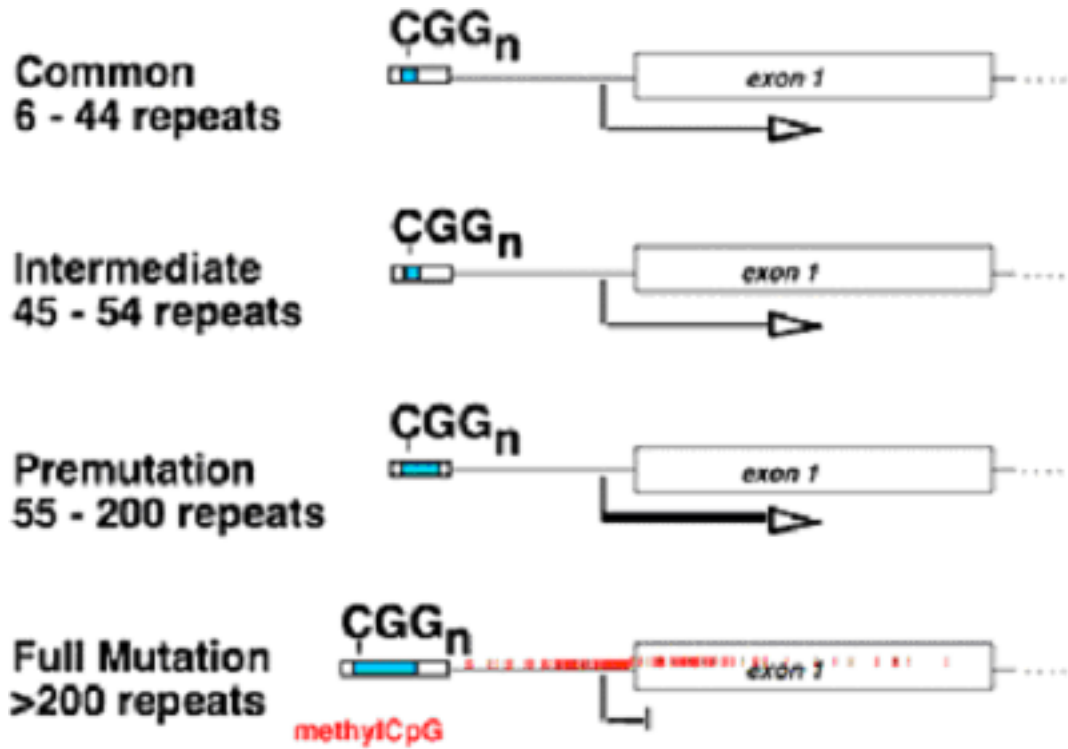
Se >200 CGG	metilazione sì	affetto
Se >200 CGG	metilazione no	non affetto
3. QI globale

**Dati legati al singolo controllo clinico****INDICI DI OUTCOME**

Come indicatori di outcome si propone l'utilizzo dei punteggi delle VINELAND ADAPTIVE BEHAVIOR SCALES (Sparrow SS, Balla DA e Cicchetti DV, 2003)

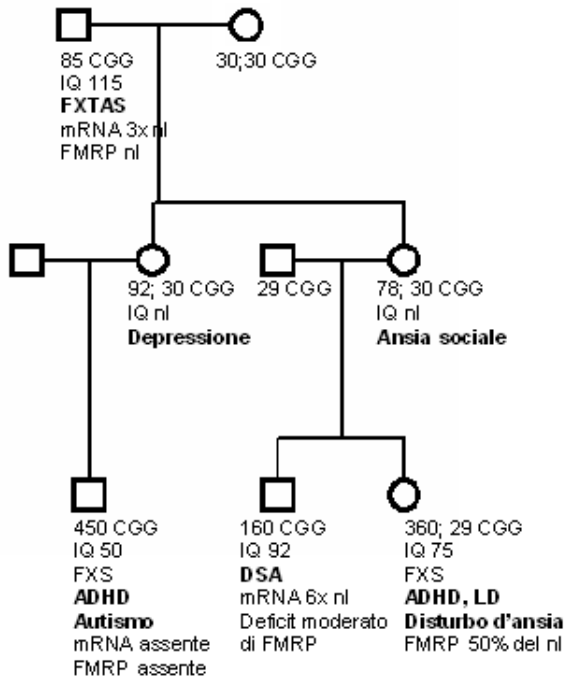
## Appendice I

FOUR ALLELIC CLASSES OF THE FMR1 GENE IN HUMANS (da: Garber KB et al., European Journal of Human Genetics, 2008)



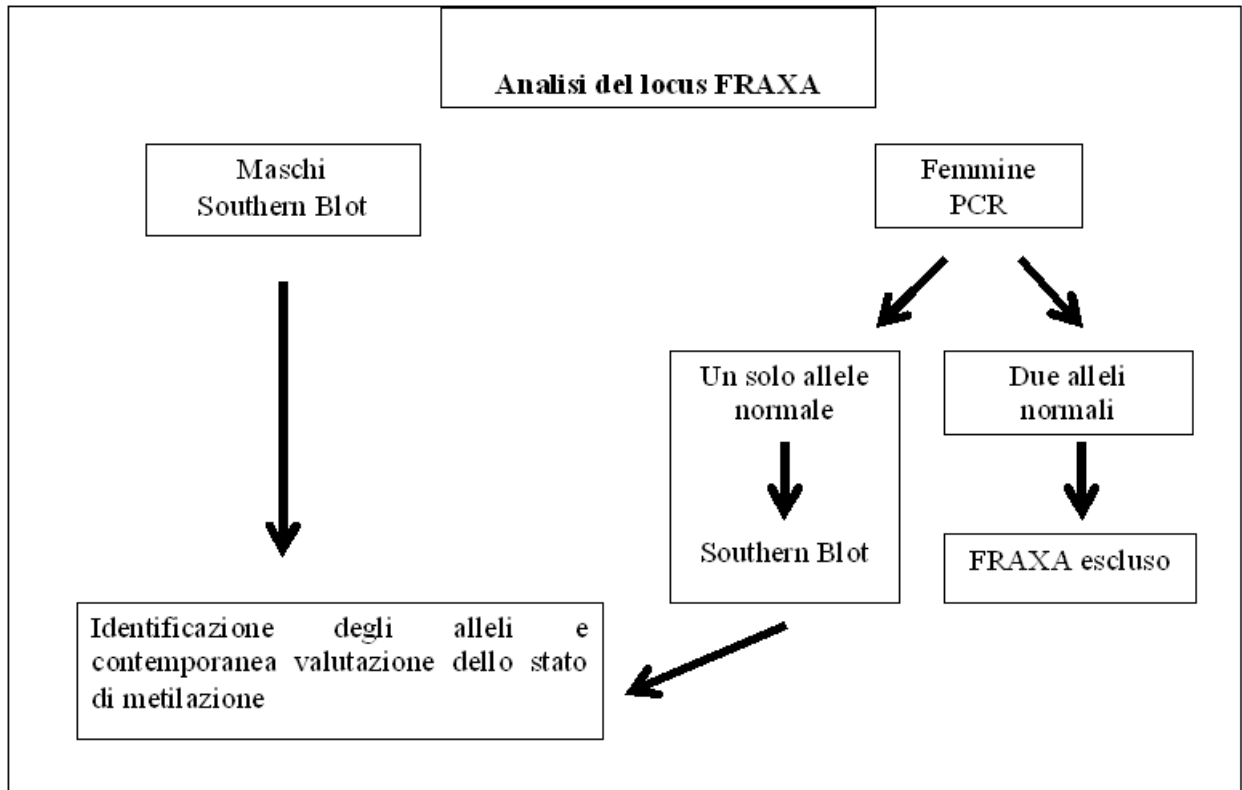
## Appendice II

FXS E AUTISMO/DISORDINI DELLO SPETTRO AUTISTICO. Pedigree di una famiglia FXS (modificato da Hagerman 2006)



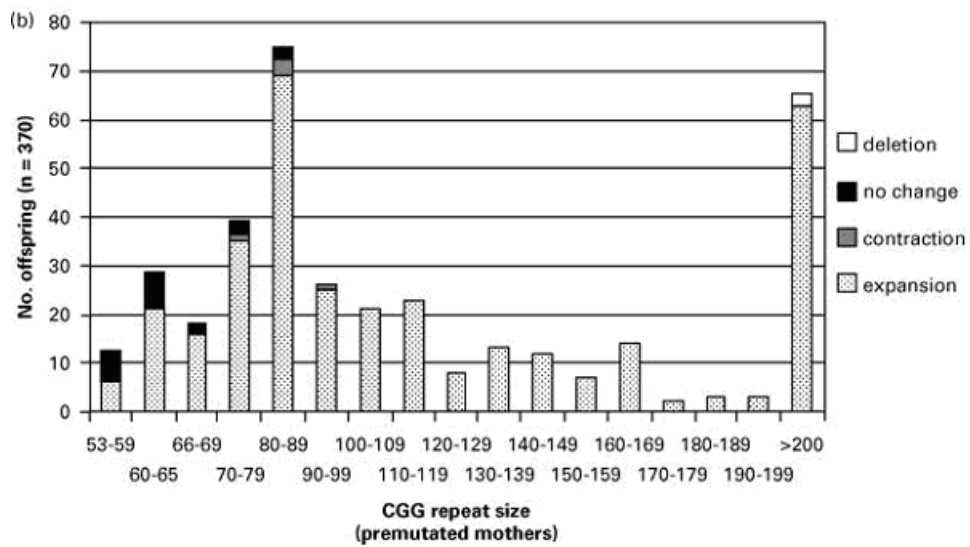
**Pedigree di una famiglia FXS**, che mostra uno spettro di manifestazioni cliniche che include le disabilità di apprendimento (LD), lo spettro dell'autismo (DSA), e il disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività. Il numero di triplette CGG ripetute nel gene FMR1 sono riportate sotto i cerchi per le femmine, sotto i quadrati per i maschi; nl = normale (modificato da Hagerman 2006).

FLOW-CHART DIAGNOSTICA- ANALISI DEL LOCUS FRAXA



## Appendice IV

CGG REPEAT SIZE (da Rifè M et al., Mol Hum Repr, 2004)



## Appendice V

### ASSESSMENT PSICODIAGNOSTICO

	QI nella norma			DI LIEVE			DI MEDIA			DI SEVERA		
	Prescolare	Scolare	> 11 aa	Prescolare	Scolare	> 11 aa	Prescolare	Scolare	> 11 aa	Prescolare	Scolare	> 11 aa
Mc Arthur	X			X			X			X		
TVL	X			X			X					
TPL	X			X			X					
Peabody	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X
TCGB	X	X		X	X		X	X	X		X	X
VMI	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
BVN		X	X		X	X		X	X			
Griffiths' U-L	X	X		X	X		X	X		X	X	



## Appendice VI

### COMPLICANZE MEDICHE

<b>PERIODO</b>	<b>COMPLICANZE MEDICHE</b>	<b>FOLLOW-UP CLINICO</b>
Infanzia	Anomalie del tessuto connettivo (iperlassità legamentosa, palatoschisi, piede torto, lussazione congenita delle anche)	Visita ortopedica
	Vomito e reflusso gastroesofageo	Visita gastroenterologica
	Otiti/Sinusiti	Visita ORL
	Prolasso della valvola mitrale	Visita cardiologica
	Sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS)	Visita pediatrica
Età prescolare	Epilessia/Convulsioni	Visita neurologica
	Problemi oftalmologici/disturbi del visus/strabismo	Visita oculistica
Età scolare	Displasia del tessuto connettivo (ipotonia muscolare e scoliosi, piattismo dei piedi, ernie)	Visita ortopedica
	Disturbi del sonno (apnee)	Visita NPI
	Enuresi	Visita NPI/urologica
	Reflusso uretrale	Visita urologica
Prima adolescenza	Macroorchidismo	Visita pediatrica/endocrinologica
Tarda adolescenza - Età adulta	Problemi oftalmologici/Disturbi del visus Monitoraggio parametri cardiovascolari, parametri di accrescimento, cambiamenti di peso, sintomi neurologici, sintomi psichiatrici	Visita oculistica Visita cardiologia Visita endocrinologica Visita dietologica Visita psichiatrica Visita neurologica

Molte complicanze mediche associate alla FXS, se non diagnosticate, possono essere causa o concausa di problematiche comportamentali.

## Appendice VII

### PROBLEMI NEUROLOGICI/COMPORAMENTALI

<b>PERIODO</b>	<b>PROBLEMI NEUROLOGICI/COMPORAME NTALI</b>	<b>RACCOMANDAZIONE</b>
0-3 anni	Ritardo dello sviluppo	Valutazione NPI Valutazione dello sviluppo (scale dopo i 6 mesi) Valutazione fisioterapica e psicomotoria
3-5 anni	- Disabilità intellettiva - Tratti autistici: evitamento del contatto fisico, stereotipie ed autolesionismo, scarso contatto oculare, linguaggio perseverativo	Valutazione NPI Valutazione competenze cognitive e adattive Valutazione psicomotoria
	Anomalie del linguaggio	Valutazione del linguaggio (comprensione, espressione: fonologia, morfosintassi e pragmatica)
6-12 anni	- Disturbi dell'apprendimento/ADHD (ridotto span di attenzione, iperattività) - Tratti autistici: evitamento del contatto fisico, stereotipie ed autolesionismo, scarso contatto oculare, linguaggio perseverativo	Valutazione NPI Valutazione neuropsicologica: valutazione clinica per aspetti spaziali, costruttivi e grafici, attenzione, competenze esecutive, integrazione scolastica ai sensi della Legge 104/1992
13-18 anni	- Tratti autistici: evitamento del contatto fisico, stereotipie ed autolesionismo, scarso contatto oculare, linguaggio perseverativo - Comportamenti aggressivi - Labilità affettiva	Valutazione NPI e psicologica
> 18 anni	- Abilità di adattamento - Disturbi psichici (ansia sociale)	Valutazione psichiatrica Valutazione del funzionamento adattivo

## ***Bibliografia essenziale***

---

Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, et al. Advances in the treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 2009; Volume 123(1): 377-391.

Otsuka S, Sakamoto Y, Siomi H, Itakura M, Yamamoto K, Matumoto H, et al. X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population. *Brain Dev.* 2009; 32(2): 110-4.

Acharya K, Ross LF. Fragile X screening: attitudes of genetic healthprofessionals. *Am J Med Genet A* 2009 Feb 15;149(4): 626-32.

Chitayat D, Wyatt PR, Wilson RD, Johnson JA, Audibert F, AllenV, et al. for Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) and Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists(CCMG). Fragile X testing in obstetrics and gynaecology in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Sep; 30(9): 837-46.

Hagerman R, Ono M. Neurobiological advances in the Fragile X family of disorders and targeted treatment. In: A. Verri : Life span development in genetic disorders: behavioral and neurobiological aspects, Nova Science Publisher, New York, 2008: 107-22.

Bailey DB, Skinner D, Davis AM, Whitmarsh I. Ethical, legal, and social concerns about expanded newborn screening: Fragile X Syndrome as a prototype for emerging issues. *Pediatrics* 2008 March; 121(3): e693-e704.

Tassone F, Pan R, Amiri K, Taylor AK, Hagerman PJ. Technical advance: a rapid polymerase chain reaction-based screening method for identification of all expanded alleles of the Fragile-X (FMR1) gene in newborn and high risk populations. *J Mol Diagn* 2008 Jan; 10(1): 43-9.

Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: Clinical Features, Genetics, and Testing Guidelines. *Movement Disorders* 2007; 22(14): 2018–30.

Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7(8): 584-7.

Sabaratham M, Vroegop PG, Gangadharan SK. Epilepsy and EEG findings in 18 males with fragile X syndrome. *Seizure* 2001; 10: 60-63.

*Il presente documento è stato sviluppato nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n.VII-9459 del 20/05/2009*

**Contenuti aggiornati a Dicembre 2010**  
**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*  
*"Composizione del gruppo di lavoro"*

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)  
Telefono: 035-4535304 - Fax: 035-4535373*

*Stampato il: 5/07/2011*



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*