



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione – DPSS**

**Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica dello Sviluppo**

**Tesi di laurea Magistrale**

**La Sindrome X Fragile: il funzionamento cognitivo e adattivo  
nel campione pediatrico di Padova**

**Fragile X syndrome: cognitive and adaptive functioning in the pediatric sample  
of Padua**

***Relatrice***

**Prof.ssa Elisa Di Giorgio**

***Laureanda:*** Beatrice Pavan

***Matricola:*** 2048615

Anno Accademico 2022-2023



INTRODUZIONE.....	3
<b>Capitolo 1: La Sindrome X Fragile.....</b>	<b>4</b>
1.1 Prevalenza.....	6
1.2 Diagnosi.....	7
1.3 Caratteristiche cliniche della Sindrome X Fragile in infanzia.....	8
1.4 Sindrome X Fragile e Autismo.....	12
1.5 Patologie associate alla Sindrome X Fragile.....	14
1.5.1 Insufficienza ovarica primitiva associata a X Fragile (FXPOI).....	14
1.5.2 Sindrome caratterizzata da tremore e atassia associata a X Fragile (FXTAS).....	16
1.5.3 Disturbi Neuropsichiatrici associati a X Fragile (FXAND).....	17
<b>Capitolo 2: Il funzionamento cognitivo e adattivo della Sindrome X Fragile secondo la letteratura.....</b>	<b>18</b>
2.1 I test di intelligenza e le scale di comportamento adattivo.....	18
2.2 Il profilo cognitivo nei bambini FXS.....	21
2.3 Il funzionamento adattivo nei bambini X Fragile.....	22
2.3.1 Il profilo di funzionamento adattivo nei bambini X Fragile.....	26
2.3.2 Funzionamento adattivo in FXS e ASD.....	27
2.4 Relazione tra intelligenza e comportamento adattivo.....	32
2.5 La condizione di diagnosi di mutazione completa con mosaicismo.....	35
2.6 Le femmine X Fragile.....	36

<b>Capitolo 3: La ricerca</b> .....	41
3.1 <i>Presentazione e ipotesi di ricerca</i> .....	41
3.2 <i>Metodo</i> .....	43
3.2.1 <i>Partecipanti</i> .....	43
3.2.2 <i>Strumenti e procedura</i> .....	43
3.3 <i>Risultati</i> .....	45
3.4 <i>Discussione</i> .....	60
CONCLUSIONI.....	63
BIBLIOGRAFIA .....	67

## INTRODUZIONE

La Sindrome X Fragile è un disordine del neurosviluppo che ha manifestazioni importanti in almeno tre domini: cognitivo, comportamentale e adattivo.

La presente tesi vuole essere un contributo ad una migliore conoscenza circa il profilo di funzionamento cognitivo, adattivo, e la relazione tra di essi in bambini e adolescenti con FXS che vengono seguiti dal Centro di riferimento nazionale Sindrome X Fragile di Padova.

In particolare, sulla base della letteratura internazionale riportata nei primi capitoli, verranno formulate e verificate delle ipotesi specifiche analizzando i dati del funzionamento cognitivo e adattivo del campione italiano FXS.

Il primo capitolo approfondisce le caratteristiche cliniche utili per porre la diagnosi e il tipico fenotipo della Sindrome X Fragile che si può osservare già dai primi mesi di vita; viene indagata, inoltre, la comorbidità spesso presente tra la sindrome e la diagnosi di autismo.

Nel secondo capitolo, invece, vengono riportati i risultati della letteratura riguardanti nello specifico il funzionamento cognitivo e adattivo della Sindrome X Fragile, al fine di individuare l'esistenza di una relazione tra questi due costrutti. Dopo un breve excursus sugli strumenti utilizzati per valutare l'intelligenza e il comportamento adattivo, si è delineato anche un profilo pressoché unico della sindrome, caratterizzato da alcuni punti di forza e di debolezza in ambito cognitivo e adattivo. In più, sono stati studiati ulteriori aspetti, tra i quali le differenze di genere, le traiettorie di sviluppo sia del QI sia delle abilità adattive in funzione dell'età e l'esistenza di differenze tra le diverse diagnosi molecolari (mutazione completa, premutazione, mosaicismo).

Infine, nel terzo e ultimo capitolo vengono presentati i dati raccolti dallo studio trasversale effettuato sul campione italiano di Padova e successivamente confrontati con quelli emersi dalla letteratura con il fine ultimo di rispondere alle ipotesi di ricerca di questo progetto di tesi.

## Capitolo 1: La Sindrome X Fragile

La Sindrome dell'X Fragile (FXS) è la causa monogenetica più frequente di disordini dello spettro autistico (ASD) e di disabilità intellettiva (ID).

Questa patologia è stata identificata per la prima volta nel 1943 da Martin e Bell, due medici che hanno seguito per oltre 17 anni una famiglia in cui 11 maschi erano affetti da disabilità intellettiva; i due medici, però, non riuscirono a capire l'eziologia di questa forma di disabilità intellettiva né il perché ne fossero affetti solo i componenti maschili. Solo nel 1969, il genetista Lubs notò che i maschi della stessa famiglia riportavano un sito fragile vicino alla porzione distale del braccio lungo del cromosoma X (Fig.1), per cui quella che un tempo veniva chiamata “Sindrome di Martin-Bell” diventò “Sindrome X Fragile” (Reches, 2019).

Ora sappiamo infatti che, in situazioni cliniche con queste caratteristiche, ossia quando sembrerebbe che la patologia colpisca solo gli individui di sesso maschile, l'origine biologica può essere legata al cromosoma X, in quanto i maschi ne posseggono soltanto uno mentre le femmine, avendo una coppia di cromosoma X, riescono a compensare il quadro clinico grazie, appunto, al cromosoma “funzionante”. Per tale motivo, solitamente, il quadro clinico femminile è più modesto in gravità rispetto a quello maschile (Hagerman et al., 2017).

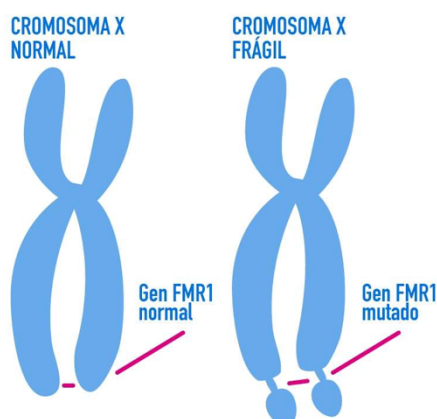


Fig. 1: Rappresentazione visiva del sito fragile nel braccio lungo del cromosoma X. Fonte: medimagazine.it

Nel 1991, infine, un grande passo nella scoperta genetica è stato fatto dal ricercatore Verkerk che, insieme ai suoi collaboratori, identificò il gene coinvolto nella FXS. Questa sindrome, infatti, è una malattia monogenetica e come tale è causata da un'alterazione di un singolo gene che si trova all'interno di uno specifico cromosoma. Nel caso della FXS, la mutazione è presente nel gene FMR1 (Fragile Mental Retardation) situato nella regione terminale del cromosoma X: tale gene ha una funzione "regolativa", aiuta cioè altri geni a organizzare la propria attività e questo avviene attraverso la produzione della proteina FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Attraverso le molteplici interazioni che la FMRP ha con proteine e RNA messaggeri, essa prende parte a importanti processi neuronali, quali il trasporto dei messaggeri e la regolazione della traduzione nelle sinapsi. Ed è proprio l'assenza di questa proteina FMRP, dovuta a un'alterazione del gene FMR1, a provocare la FXS (Hagerman et al., 2017).

In particolare, la mutazione del gene FMR1 è provocata dall'espansione della tripletta CGG. Negli individui normali il numero di triplette CGG varia da 6 a 54 e, in questo caso, la proteina FMRP viene prodotta normalmente; tuttavia, superato questo limite, si possono osservare due mutazioni specifiche:

- nel caso in cui il numero di triplette CGG vari tra 50 fino a un massimo di 200, si ha una *premutazione* che non comporta le manifestazioni fenotipiche cliniche della FXS, ma aumenta il rischio di patologie associate quali la Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS, Salcedo-Arellano, Dufour, McLennan, Martinez-Cerdeno & Hagerman, 2020,) e la Fragile X-associated primary ovarian insufficiency syndrome (FXPOI, Fink et al., 2018), di cui si parlerà più avanti, in quanto il gene viene espanso e di conseguenza anche la sua funzione. Gli individui con premutazione sono di fatto portatori sani della malattia (Hagerman et al., 2017);

- quando il numero di triplette supera 200, invece, si ha una mutazione completa che provoca il silenziamento totale del gene FMR1 e, di conseguenza, la non produzione della proteina FMRP, fino allo sviluppo della FXS (Hagerman et al., 2017).

Tuttavia, si può anche osservare un pattern genotipico misto di alleli con mutazione completa e altri con premutazione; ciò significa che oltre alle due mutazioni precedentemente descritte, ne esiste anche una terza caratterizzata sia da cellule che portano una ripetizione completamente espansa, quindi con più di 200 copie (mutazione completa), sia da cellule che portano una ripetizione parzialmente espansa (premutazione). Di conseguenza, l'alterazione è presente ma non in tutti i geni, motivo per cui si osserva un quadro clinico tipicamente più attenuato (Hagerman et al., 2017). Tale mutazione viene definita "*a mosaico*" e la sua frequenza è, come per le altre due mutazioni, maggiore nei maschi rispetto alle femmine (34% nei maschi e 10% nelle femmine) (Baker et al., 2019).

### *1.1 Prevalenza*

Nelle femmine la frequenza FXS è di 1:6000, mentre nei maschi è di 1:4000, quindi sembrerebbe che questa condizione clinica colpisca entrambi i sessi ma più frequentemente i maschi. Le femmine tendono anche a mostrare un quadro clinico meno grave grazie alla compensazione da parte di un normale cromosoma X: infatti, il 44% delle femmine con diagnosi di FXS è in grado di vivere in modo indipendente rispetto al 10% dei maschi (Hunter, Rivero-Arias, Angelov, Kim, Fotheringham & Leal, 2014). Tuttavia, per quanto riguarda la premutazione, la prevalenza si inverte: infatti, la popolazione femminile generale caucasica è colpita maggiormente rispetto a quella maschile. Inoltre, una madre con premutazione ha il rischio del 50% di trasmettere la malattia ai figli di entrambi i generi, mentre un padre ha il rischio di trasmetterla solo alle figlie femmine.



È bene specificare che, nonostante le femmine FXS abbiano un quadro clinico tipicamente più lieve rispetto ai maschi, e quindi hanno maggiori probabilità di raggiungere una vita indipendente di buona qualità, devono fare comunque i conti con una costellazione di problemi che possono rappresentare nel corso della vita degli ostacoli molto importanti, quali disturbi dell'apprendimento, difficoltà sociali ed emotive e, con l'avanzare dell'età, anche problematiche internalizzanti di tipo psichiatrico, come ansia e depressione.

## *1.2 Diagnosi*

Un tempo per poter fare diagnosi si doveva osservare la “tipica triade clinica”, ossia la presenza di disabilità intellettiva, dismorfismi facciali e macroorchidismo; il limite di questa triade di caratteristiche, però, era che per poterla osservare era necessario aspettare che il bambino crescesse, almeno fino alla pubertà. Poiché clinicamente sappiamo che diagnosticare precocemente una condizione clinica, e quindi intervenire il prima possibile, permette di ottenere maggiori miglioramenti, è necessario intervenire precocemente anche nella diagnosi di FXS e ciò è possibile perché i bambini con FXS hanno delle traiettorie di sviluppo che divergono dai bambini a sviluppo tipico già nelle prime fasi di vita. Come nella maggior parte dei disordini del neurosviluppo, anche per la FXS l'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio viene riferita non in epoca: tuttavia, a causa probabilmente di una scarsa conoscenza della sindrome e per la mancanza spesso di dismorfismi peculiari nella prima infanzia, a livello clinico la diagnosi precoce è ancora un obiettivo a cui clinici e ricercatori mirano.

Oltre a fare una valutazione neuropsicologica e clinica, è possibile effettuare anche delle indagini genetiche: le più accreditate per la FXS sono l'Array CGH, che consente di ottenere un'analisi cromosomica, e il Test X Fragile, fondamentale soprattutto nel momento in cui siamo a conoscenza di una familiarità.

### *1.3 Caratteristiche cliniche della Sindrome X Fragile in infanzia*

Il quadro clinico della FXS è complesso ed estremamente variabile. Molti neonati con FXS hanno una difficoltà nella suzione che provoca inevitabilmente anche una difficoltà nell'allattamento al seno; inoltre, poiché hanno un connettivo sottocutaneo alterato che facilita il reflusso gastro-esofageo, soffrono anche di ricorrenti rigurgiti e vomiti (Hagerman et al., 2017).

In più del 60% dei casi si osservano otiti medie frequenti nei primi 5 anni di vita causate dal fatto che la tuba di Eustachio è meno pervia e quindi favorisce il ristagno di muco a livello dell'orecchio medio che può portare anche a una transitoria perdita della funzione uditiva. A livello motorio, i bambini con FXS sono frequentemente ipotonicici a causa della lassità legamentosa dei tessuti, e mostrano quindi difficoltà sia nella motricità grossolana che in quella fine; inoltre, quando l'ipotonìa e la lassità legamentosa sono severe durante l'infanzia, si possono osservare anche gravi ritardi nello sviluppo motorio, con problemi nell'equilibrio che vanno a limitare di molto la deambulazione autonoma (per esempio non imparano ad andare in bicicletta).

Verso il secondo anno di vita possono emergere deficit sensoriali e comportamentali: nello specifico, si possono osservare comportamenti ossessivi-compulsivi soprattutto verso il cibo. Tale atteggiamento, nel 35% dei casi, rischia di portare l'individuo FXS verso una tendenza al sovrappeso che sicuramente in adolescenza andrà a incidere ancora di più sul sistema muscolo-scheletrico (Hagerman et al., 2017).

Nell'8-16% dei maschi e nel 3-7% delle femmine con FXS, nei primi 5 anni di vita, si possono anche verificare episodi critici e/o vere proprie crisi epilettiche, che tuttavia solitamente hanno prognosi benigna e risolvono spontaneamente durante lo sviluppo (Hagerman et al., 2017).

Inoltre, specialmente nei primi 3-4 anni di vita, individui con FXS possono avere disturbi del sonno, caratterizzati da frequenti risvegli notturni con successiva difficoltà di addormentamento, che vanno a rompere il ritmo sonno-veglia del bambino, oltre che la qualità della vita dell'intera famiglia (Hagerman et al., 2017).

Sintomi caratteristici dello spettro autistico (ASD), come scarso contatto oculare, ipersensorialità, comportamenti ripetitivi e stereotipie, possono svilupparsi durante la prima infanzia e, infatti, circa il 50-60% dei maschi e il 20% delle femmine con FXS hanno in comorbilità anche autismo (ricordiamo che FXS è la singola causa monogenetica più comune di disturbo dello spettro autistico). Tuttavia, a differenza dei bambini con diagnosi primaria di ASD, i bambini con FXS mostrano un'importante intenzionalità comunicativa che, però, a causa di una difficoltà di linguaggio, non riescono a esprimere e questo provoca in loro molta frustrazione che viene mostrata a livello comportamentale attraverso agiti aggressivi etero- ed auto-diretti. Nonostante la loro intenzionalità comunicativa e relazionale, mostrano anche elevati livelli di ansia sociale che li porta a paralizzarsi in contesti sociali e a manifestarla attraverso stereotipie di vario genere (tipicamente hand-flapping e body-stiffening).

La disabilità intellettiva è comune e caratterizzante soprattutto nei maschi con FXS, sebbene circa il 15% di loro, prevalentemente quelli con mosaicismo, e il 70% delle femmine abbiano un QI al limite del range normale; inoltre, nelle femmine i problemi più frequenti non sono la disabilità intellettiva ma problemi di apprendimento e problemi emotivi (Hagerman et al., 2017).

Molti dei sintomi iniziali, come l'impulsività, l'ansia e la scarsa attenzione, persistono in età adulta, e circa l'86% dei maschi e il 77% delle femmine con FXS vanno incontro ai criteri diagnostici per i disturbi d'ansia (Hagerman et al., 2017).

Infine, durante gli stadi finali dell'età adulta, il 17% dei pazienti con FXS può presentare sintomi parkinsoniani e un declino cognitivo (FXTAS) (Hagerman et al., 2017, Fig. 2).

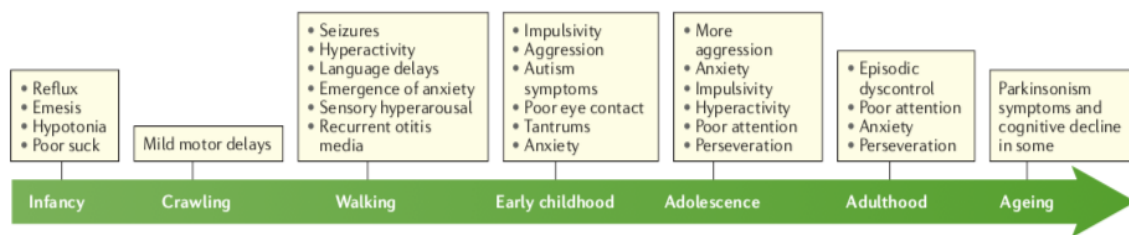


Fig. 2: Rappresentazione visiva delle principali e più comuni caratteristiche fenotipiche della FXS dall'infanzia alla terza età. Fonte: Hagerman et al., 2017

Le caratteristiche fisiche della FXS, invece, includono: una facies allungata con una fronte ampia e un palato alto, delle orecchie grandi e decollate, macrocefalia, articolazioni delle dita iperestendibili, piedi piatti e macroorchidismo, ossia un elevato volume testicolare (osservabile però solo durante e dopo la pubertà). Le classiche caratteristiche dismorfiche possono variare e differenziarsi in base all'età (solitamente aumentano all'aumentare dell'età) e alla etnia di appartenenza (Salcedo-Arellano et al., 2020, Fig. 3).

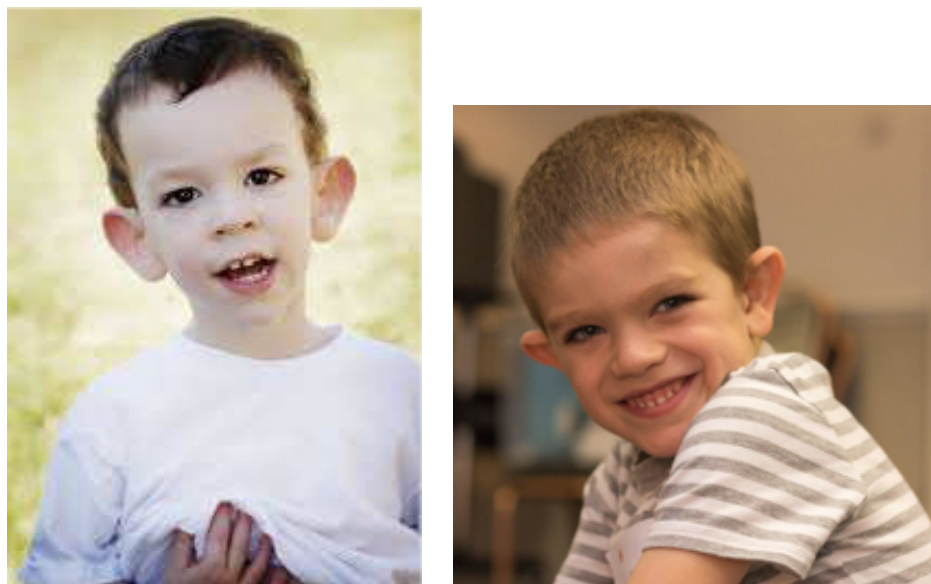


Fig. 3: Rappresentazione visiva delle più tipiche e comuni caratteristiche dismorfiche della FXS.

Fonte: Wikipedia

Riassumendo, come si vede nella Tabella 1, il fenotipo FXS si caratterizza per:

- Caratteristiche evolutive: disabilità intellettiva, disturbo specifico dell'apprendimento (DSA), ritardo psicomotorio con difficoltà di coordinazione e difficoltà nella motricità grossolana e fine e, infine, difficoltà di comunicazione e ritardo/difficoltà di linguaggio
- Caratteristiche psicologiche: ansia sociale e timidezza, ADHD, comportamenti e caratteristiche di tipo autistico quali l'evitamento del contatto visivo, l'ipersensorialità tattile e uditiva, le stereotipie, la ripetitività nell'eloquio; in compenso, però, questi bambini mostrano delle buone capacità imitative e un'intenzionalità comunicativa anche se quest'ultima provoca frustrazione e conseguenti difficoltà comportamentali
- Caratteristiche fisiche: ipotonia muscolare e lassità legamentosa, facies allungata, macrocefalia, orecchie grandi e decollate, palato ad arco alto, piedi piatti e macroorchidismo (Salcedo-Arellano et al., 2020)
- Condizioni mediche associate: otiti medie che possono portare a ipoacusia e a problemi nel linguaggio e nell'articolazione; epilessia; disturbi del sonno; rischio di obesità; reflusso gastro-esofageo che causa frequenti vomiti e rigurgiti; strabismo; alto rischio di sviluppare in comorbidità disturbi psichiatrici come ansia, depressione, deficit attentivi e iperattività (Gabis, Baruch, Jokel & Raz, 2011).

**Table 1. Clinical features of fragile X syndrome.**

	Clinical characteristics	Prevalence
Physical	Long face	83%; occurs more commonly in adults
	Macrocephaly	50–81%
	Prominent ears	75%
	Prominent jaw	80%; occurs in adults only
	Flat feet	29–69%
	Joint hypermobility	50–70%; occurs less commonly in adults
	Macroorchidism	95%; occurs in adolescents and adults
Psychological	Attention-deficit hyperactivity disorder	80% of boys and 40% of girls
	Anxiety	58–86%
	Autism spectrum disorder	30–60%
Developmental	Intellectual disability	85% of boys and 25–30% of girls
	Language deficits	~100% of boys and 60–75% of girls
Other	Strabismus	8–30%
	Recurrent otitis	47–75%; occurs in the first 5 years of life
	Gastrointestinal complaints	31%
	Obesity	30–61%
	Seizures	15–20%

Tabella 1: Caratteristiche cliniche della Sindrome X Fragile. Fonte: Rajaratnam et al., 2017

#### 1.4 Sindrome X Fragile e Autismo

Come già detto più volte, la FXS è la causa monogenetica più comune di Autismo (ASD) e, come tale, può essere caratterizzata da un ampio quadro clinico autistico: infatti, circa il 60% di tutti i pazienti con FXS soddisfa anche i criteri per ASD, sebbene FXS rappresenti solo dal 2% al 6% di tutti i casi di ASD (Rajaratnam, Shergill, Salcedo-Arellano, Saldarriaga, Duan & Hagerman, 2017).

Proprio come l'autismo è più frequente nei maschi rispetto alle femmine, anche il 60%-80% dei maschi e il 20%-40% delle femmine con FXS incontrano i criteri clinici per ASD (Rajaratnam et al., 2017).

A livello funzionale, gli individui FXS possono avere un gravissimo deficit intellettivo, ipersensorialità ed elevata ansia sociale che provoca uno scarso contatto oculare nonostante, spesso, si distinguano gli individui con autismo per la loro intenzionalità comunicativa.

Infatti, il tipo di contatto visivo è sostanzialmente diverso tra FXS e ASD: le persone con

FXS tendono a evitare volontariamente il contatto visivo guardando in un'altra direzione per far fronte alla loro ansia sociale, mentre le persone con ASD non sono consapevoli del motivo per cui dovrebbero usare il contatto visivo come fonte di informazioni o interazione con l'altro. Anche quando evitano il contatto visivo, le persone con FXS tendono ad essere profondamente consapevoli di ciò che li circonda e vogliono essere all'interno di una cerchia sociale, ma in genere hanno bisogno di molta accettazione e fiducia per riuscirci: spesso, tendono a guardare l'altro ma solo nel momento in cui questo non lo sta osservando. Al contrario, le persone con ASD più spesso vogliono davvero essere lasciate sole e non interagire con nessuno.

Ciò che distinguono i FXS dai ASD è anche la loro capacità imitativa che non si osserva spesso nelle persone ASD: è quindi importante e fondamentale accertarsi che le persone con FXS siano inseriti in contesti sociali adeguati, in cui siano presenti molti stimoli positivi da poter imitare.

Inoltre, come accade nei pazienti ASD, anche FXS manifestano comportamenti ripetitivi e stereotipie, più comunemente hand-flapping e body-stiffening (irrigidimento del corpo), a causa della troppa eccitazione, ansia o difficoltà a inibire il loro comportamento. Anche le difficoltà comportamentali di FXS sono riconducibili alla gestione dell'ansia e dell'ipereccitazione mentre quelle di ASD sono più complesse da delineare.

Sebbene la prevalenza di ASD negli individui FXS sia stata stimata tra il 7% e il 25%, la relazione tra queste due condizioni è stata oggetto di molti studi. In generale, gli individui con sia FXS sia ASD raggiungono livelli di sviluppo significativamente inferiori e hanno traiettorie di crescita più lente rispetto a coloro che sono affetti solo da FXS (Gabis et al., 2011). Nello specifico, i ragazzi FXS+ASD riflettono una maggiore compromissione nel gioco immaginativo, nell'interazione tra pari, nelle relazioni, nella reciprocità socio-emotiva e nella comunicazione verbale e non verbale. Inoltre, è stato anche confermato che ragazzi con

FXS+ASD hanno livelli di QI più bassi e mostrano una maggiore compromissione nei comportamenti adattivi e sociali rispetto ai ragazzi con solo FXS (Gabis et al., 2011).

Alla luce di queste considerazioni, la letteratura internazionale oggi concorda nel ritenere che *“data la possibilità di un legame tra FXS e ASD si raccomanda che tutti i bambini con ASD vengano inviati ad una valutazione genetica e a un test X Fragile per accertarsi ed escludere la comorbidità tra queste due condizioni cliniche”* (Hagerman et al., 2017).

### *1.5 Patologie associate alla Sindrome X Fragile*

Come già accennato, l’espansione della tripletta CGG può condurre alla manifestazione di due mutazioni specifiche: se le triplette sono in numero >200, la diagnosi è di mutazione completa; se invece l’espansione varia tra 50 e 200, si ha una premutazione, che non causa la sindrome ma patologie associate, come l’insufficienza ovarica primitiva (FXPOI, primary ovarian insufficiency) nelle donne e la sindrome con tremore e atassia (FXTAS, tremor/ataxia syndrome) (Hagerman et al. 2017). Le patologie associate a premutazione FMR1 sono ancora troppo spesso misconosciute o trascurate perché caratterizzate da manifestazioni cliniche considerate “aspecifiche” e vengono ancora prevalentemente inquadrare come altre patologie.

#### *1.5.1 Insufficienza ovarica primitiva associata a X Fragile (FXPOI)*

L’insufficienza ovarica primitiva associata a X Fragile è la più frequente causa genetica di insufficienza ovarica primitiva (FXPOI).

Prevalenza:

- circa il 20% nelle femmine portatrici di premutazione FMR1
- circa l’1% nella popolazione generale
- circa 2-3% in donne portatrici di premutazione FMR1 senza familiarità
- circa 11% in donne portatrici di premutazione FMR1 con familiarità



È una malattia cronica caratterizzata da oligo/amenorrea e ipogonadismo ipergonadotropo prima dei 40 anni (Fink et al., 2018): ciò significa che la funzione dell'ovaia diminuisce mentre aumentano, per compensare, gli ormoni a monte di tale funzione; inoltre, queste donne hanno anche una ridotta riserva ovarica che dovrebbe diminuire con l'aumentare dell'età.

Solitamente, l'età alla menopausa per le donne portatrici di premutazione FMR1 è di circa 5 anni più precoce rispetto all'età per le donne senza premutazione (Allen, Grus, Narayan, Espinel & Sherman, 2014).

Le condizioni per diagnosticare FXPOI sono:

1. Se la donna ha sperimentato almeno 4 mesi di periodi mestruali imprevedibili o assenti prima dei 40 anni (Fink et al., 2018)
2. Se ha due livelli sierici di FSH (ormone follicolo-stimolante) nel range della menopausa (Fink et al., 2018)

Quando una donna è portatrice di premutazione, è fondamentale effettuare una consulenza genetica perché, oltre al rischio di FXPOI e alle sue condizioni cliniche, c'è anche il rischio di poter trasmettere ai figli la sindrome. È evidente quindi che, a livello emotivo, una diagnosi di FXPOI per una donna ha un notevole impatto a livello emotivo e di qualità della vita: è stato osservato, infatti, che le donne con diagnosi di FXPOI sono spesso soggette a esprimere sentimenti connotati da affettività negativa, depressione e ansia. È compito dei medici aiutare queste donne a migliorare la qualità della loro vita, informandole adeguatamente nel momento della comunicazione della diagnosi e rassicurandole per alleviare in loro il senso di stigmatizzazione e di colpa (Fink et al., 2018).

### *1.5.2 Sindrome caratterizzata da tremore e atassia associata a X Fragile (FXTAS)*

FXTAS è una condizione ad esordio tardivo caratterizzata da tremore intenzionale, atassia cerebellare che porta a frequenti cadute, neuropatia, caratteristiche parkinsoniane, disfunzione autonoma e declino cognitivo. È il fenotipo più grave dei disturbi associati alla premutazione (Rajaratnam et al., 2017).

È una malattia neurodegenerativa che si sviluppa nel 40% dei portatori maschi di premutazione e nel 16% delle portatrici femmine di età superiore ai 50 anni. Il rischio di sviluppare sintomi caratteristici di FXTAS aumenta con l'età, secondo le seguenti stime:

- dai 50-59 anni di circa il 17%
- dai 60-69 anni di circa il 38%
- dai 70-79 di circa il 47%
- oltre gli 80 anni, di circa il 75%

Una diagnosi definitiva di FXTAS viene data se il portatore di premutazione FMR1 presenta almeno un segno radiologico principale tra atrofia cerebrale e malattia della sostanza bianca in specifiche regioni del cervello, insieme ad almeno un sintomo clinico principale (Salcedo-Arellano et al., 2020). Il fenotipo clinico di FXTAS alla presentazione può variare e comprendere: tremore intenzionale, atassia cerebellare, dolore neuropatico, deficit della memoria e/o delle funzioni esecutive da moderati a gravi, segni parkinsoniani (bradicinesia, rigidità muscolare, facies mascherata e linguaggio rallentato) e disturbi psicologici, come depressione, ansia e/o apatia (Salcedo-Arellano et al., 2020).

Altre comorbilità osservate nei portatori di premutazione con FXTAS includono disfunzione autonoma, malattia tiroidea, neuropatia periferica inclusi sintomi di intorpidimento, formicolio e dolore, fibromialgia, emicrania, ipertensione, bradicardia, apnea notturna e irritabilità o depressione (Salcedo-Arellano et al., 2020).

Attualmente non esiste una cura per FXTAS e il trattamento si basa sull'attenuazione dei sintomi, come l'uso di primidone o beta-bloccanti per il tremore e SSRI per l'irritabilità o la depressione (Salcedo-Arellano et al., 2020).

### *1.5.3 Disturbi Neuropsichiatrici associati a X Fragile (FXAND)*

Soprattutto le donne portatrici di premutazione riportano tassi più elevati di sintomi psichiatrici tra cui ansia, ADHD, depressione, insonnia, stanchezza cronica e dolore cronico. Tutti questi sintomi rientrano nel termine generico di “Fragile X-associated Neuropsychiatric Disorders” (FXAND).

I disturbi neuropsichiatrici sono i problemi più comuni associati alla premutazione e colpiscono circa il 50% degli individui con 55-200 ripetizioni CGG nel gene FMR1 (Hagerman, Protic, Rajaratnam, Salcedo-Arellano, Aydin & Schneider, 2018).

Nello specifico, i disturbi neuropsichiatrici nei bambini con premutazione includono: ansia, ADHD, problemi di comunicazione, deficit sociali o disturbi dello spettro autistico (ASD); mentre, negli adulti ansia e depressione sono i problemi più comuni, sebbene siano comuni anche il disturbo ossessivo compulsivo (DOC), l'ADHD e l'abuso di sostanze (Hagerman et al., 2018). Questi problemi sono spesso esacerbati da affaticamento cronico, dolore cronico, fibromialgia, disturbi autoimmuni e problemi del sonno, anch'essi associati alla premutazione (Hagerman, et al., 2018).

## **Capitolo 2: Il funzionamento cognitivo e adattivo della Sindrome X Fragile secondo la letteratura**

Uno degli scopi principali di questa ricerca è quello di indagare ciò che la letteratura riporta nello specifico sul funzionamento cognitivo e adattivo della FXS. Studiare questi due aspetti, come in qualunque disordine dello sviluppo, è di rilevante importanza perché, dato che non si può intervenire in modo massiccio né sul QI, perché stabile, né sulla diagnosi molecolare, perché rappresenta la parte genetica della sindrome, per ottenere maggiore beneficio dagli interventi è necessario lavorare sulle competenze adattive.

Per questo motivo, si è tentato di verificare se tra funzionamento cognitivo e adattivo della FXS sussiste una relazione, adottando un'ottica dimensionale, integrata, secondo cui lo scopo ultimo è quello di identificare i costrutti di sviluppo di base e il modo in cui si influenzano a vicenda durante lo sviluppo (Vio & Olla, 2022).

Diversi sono gli studi in letteratura che hanno indagato il profilo cognitivo, il profilo adattivo e in modo importante la relazione tra i due nella FXS (Huddleston, Visootsak & Sherman, 2014; Glaser et al., 2003; Klaiman et al., 2014; Hatton et al., 2003). Da tali studi emerge un profilo pressoché unico della FXS, caratterizzato da alcuni punti di forza e di debolezza sia in ambito cognitivo sia adattivo, nonostante la presenza di un'ampia variabilità che dipende maggiormente dalle variabili di genere e di comorbidità della sindrome con la diagnosi di autismo. Il presente capitolo prenderà in considerazione questa letteratura al fine di comprendere tale profilo.

### *2.1 I test di intelligenza e le scale di comportamento adattivo*

Come abbiamo già detto, la FXS è la principale causa ereditaria di disabilità intellettiva (ID).

Il termine “disabilità intellettiva” è cambiato nel tempo, ma le sue definizioni utilizzate negli ultimi sessant’anni dall’American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD) e dall’American Psychiatric Association (APA) sono rimaste coerenti: essa è definita come un disturbo con esordio nel periodo dello sviluppo che comprende deficit sia del funzionamento intellettivo sia del funzionamento adattivo, in particolare negli ambiti concettuali, sociali e pratici (Alexander & Reynolds, 2020). In sintesi, secondo il DSM-5, è necessario soddisfare tre criteri fondamentali per la diagnosi di disabilità intellettiva:

Criterio A: deficit delle funzioni intellettive che si valuta sulla base di test individuali standardizzati validati e quantificati;

Criterio B: deficit del funzionamento adattivo che porta al mancato raggiungimento degli standard di sviluppo e socioculturali di autonomia personale e responsabilità sociale;

Criterio C: esordio dei deficit intellettivi e adattivi durante il periodo del neurosviluppo

Per porre diagnosi di ID, quindi, sono due le componenti principali, ossia ci deve essere un funzionamento intellettivo ridotto rispetto alla media (fanno parte del funzionamento intellettivo le capacità di ragionamento, di problem solving, di pianificazione, il pensiero astratto, la capacità di giudizio, l’apprendimento scolastico) e una significativa riduzione del comportamento adattivo, ovvero gli individui con disabilità intellettiva mostrerebbero una compromissione nella capacità di essere autonomi nella vita quotidiana e in qualsiasi contesto sociale.

Nello specifico, nel DSM-5, il deficit del comportamento adattivo si definisce come tale se sussiste in almeno due delle seguenti aree: comunicazione (apprendimento del canale verbale di comunicazione del bambino); cura della propria persona; capacità sociali/interpersonali (interazione nel gruppo dei pari); impiego delle risorse della comunità; interesse per la

propria salute e sicurezza; performance scolastiche; autodeterminazione; vita in famiglia; lavoro e tempo libero.

Tale definizione di ID, comprendente quindi sia un deficit nel funzionamento intellettivo che in quello adattivo, nasce dalla necessità di valutare una persona non soltanto sulla base del suo quoziente intellettivo ma anche in funzione della sua personale capacità adattiva che potrebbe essere sufficiente a compensare i limiti cognitivi. Questa è la ragione per cui la definizione di ID pone queste due componenti sullo stesso piano, dandone la stessa importanza. I motivi per i quali la valutazione volta a individuare una disabilità intellettiva deve sempre considerare non solo il QI del soggetto ma anche le sue capacità adattive nei vari ambiti di vita sono comunque molteplici: innanzitutto, perché i soli punteggi del QI non sono sufficienti a definire i bisogni assistenziali dell'individuo nei vari contesti. In secondo luogo, perché il QI preso singolarmente è meno utile tanto più è inferiore alla media. Infine, perché sulla base del contributo del funzionamento adattivo, si riescono a definire i livelli di gravità della ID (lieve-moderato-grave-profondo).

Fondamentale per la definizione della diagnosi di ID è anche l'utilizzo di alcuni strumenti.

Per valutare la presenza di un deficit cognitivo è indispensabile somministrare dei test standardizzati che misurano il QI rispetto alla media (100) con deviazione standard di 15, per cui un QI compreso tra 70 e 85 è considerato borderline mentre un QI a partire da un valore inferiore o uguale a 70 indica una disabilità intellettiva. I test psicometrici più utilizzati tarati in base all'età sono:

- per gli individui al di sotto dei 4 anni le scale Bayley o Griffiths, le scale Leiter-R, che valutano un QI non verbale (Roid & Miller, 1997);
- a partire dai 4 anni si utilizzano la Leiter-R, le scale Wechsler, suddivise in WPPSI per bambini dai 4 ai 6 anni, WISC tra i 6 e i 16 anni e WAIS dai 16 anni (Wechsler, 2003; Orsini, Pezzuti & Picone, 2012).

Per quanto riguarda, invece, la misurazione del comportamento adattivo, vengono spesso somministrate le scale Vineland (Vineland Adaptive Behavior Scales, VABS-II) (Sparrow, Bolla, Cecchetti, 1984) e le ABAS-II (Adaptive Behavior Assessment System) (Harrison & Oakland, 2003). Nello specifico, le VABS-II permettono di valutare le capacità di autosufficienza personale e sociale nelle situazioni della vita reale e di osservare come le abilità cognitive si traducano nella pratica e nella gestione della propria autonomia in individui da 0 a 90 anni di età. Si tratta di un'intervista semistruutturata che viene somministrata a un genitore/caregiver per valutare il comportamento adattivo in quattro diversi ambiti di funzionamento: comunicazione, abilità del vivere quotidiano, socializzazione e abilità motorie (quest'ultimo ambito viene indagato solo in individui da 0 a 7 anni e da 56 a 90 anni). Un possibile limite di questo strumento riguarda il fatto che le domande vengono poste ad un genitore o ad un caregiver ed il rischio implica una sovra- o sottostima delle abilità adattive effettivamente presenti.

In generale, i test di intelligenza e le scale di comportamento adattivo misurano aspetti vitali della natura multidimensionale del funzionamento umano (Alexander & Reynolds, 2020).

## *2.2 Il profilo cognitivo nei bambini FXS*

Gli individui che presentano FXS manifestano quozienti intellettivi (QI) variabili con un range che può oscillare da un livello medio a uno più grave, soprattutto nei maschi, i quali presentano un quadro clinico più severo rispetto alle femmine (Huddleston et al., 2014).

Secondo la letteratura, la traiettoria di sviluppo del QI negli individui FXS è soggetta a un declino all'aumentare dell'età cronologica e tale declino sembra essere più significativo nei maschi rispetto alle femmine, coerentemente con il fatto che i maschi presentano un quadro clinico più severo rispetto al sesso opposto (Huddleston et al., 2014). Nello specifico, alcuni autori ritengono che il rallentamento dello sviluppo cognitivo avvenga principalmente tra i 10

e i 15 anni (Dykens, Hodapp, Ort, Finucane, Shapiro & Leckman, 1989): sono molti, infatti, gli studi in cui si è osservato come fino alla tarda infanzia o all'inizio dell'adolescenza il QI rimanga stabile nel tempo e aumenti anche l'età mentale degli individui; successivamente, però, durante il primo periodo puberale (10-15 anni), si assiste a un calo del QI e alla stabilizzazione dell'età mentale (Dykens et al., 1989). Inoltre, è stato notato come i maschi che avevano punteggi iniziali di QI più alti, avessero manifestato un calo del QI maggiore rispetto invece a coloro che avevano livelli inferiori iniziali di QI (Hodapp, Dykens, Hagerman, Schreiner, Lachiewicz & Leckman, 1990).

Diversi studi in letteratura indicano inoltre una relazione tra il QI e la quantità di proteina FMRP che viene prodotta in base alla diagnosi molecolare sottostante il quadro clinico FXS: è stato osservato che bassi livelli di FMRP corrispondono a un danneggiamento cognitivo più severo e, viceversa, una maggiore quantità di FMRP implica minori deficit cognitivi (Huddleston et al., 2014; Baker et al., 2019). Di conseguenza, si potrebbe affermare che nella FXS le condizioni di premutazione e di mosaicismo, in cui viene prodotta una piccola quantità di proteina, sono caratterizzate da un livello cognitivo migliore rispetto alla condizione di mutazione completa (Baker et al., 2019).

### *2.3 Il funzionamento adattivo nei bambini X Fragile*

Il comportamento adattivo è definito come lo svolgimento delle attività quotidiane necessarie al fine di raggiungere l'autonomia personale e sociale (Glaser et al., 2003). È una delle misure, insieme a quella del funzionamento cognitivo, più utile per valutare l'outcome nei bambini con disturbi del neurosviluppo perché rappresenta l'insieme delle abilità della vita reale in una varietà di contesti (concettuali, sociali e pratici). Inoltre, il comportamento adattivo è fondamentale in quanto permette di misurare quanto bene un individuo può funzionare in modo indipendente e autonomo, e quindi può essere un buon indicatore del



successo nella vita degli individui con disabilità intellettiva (Glaser et al., 2003). Il comportamento adattivo è quindi un costrutto evolutivo e sociale che descrive i modi funzionali in cui un individuo tipicamente risponde alle richieste ambientali (Hatton et al., 2003).

Glaser et al. (2003), hanno cercato di comprendere come le influenze sia biologiche che ambientali condizionino lo sviluppo del comportamento adattivo nei bambini FXS. In questo studio sono stati confrontati bambini FXS (80 maschi e 40 femmine) con un gruppo di controllo rappresentato dai fratelli non affetti, i cosiddetti “siblings” (58 maschi e 62 femmine). I bambini avevano un’età compresa tra i 6 e i 17 anni. Sono state considerate due variabili del comportamento adattivo: i fattori demografici o biologici specifici del bambino (età, sesso, FMRP e QI) e i fattori specifici del suo ambiente (ambiente familiare, stato socioeconomico, psicopatologia materna ed efficacia dei servizi educativi e terapeutici). I risultati hanno dimostrato che sia i fattori biologici sia quelli ambientali contribuiscono significativamente allo sviluppo del comportamento adattivo, sia nel gruppo di controllo sia nei bambini maschi FXS. Per quanto riguarda, invece, le femmine FXS, è stato osservato che il QI è il principale e unico fattore in grado di predire l’outcome del comportamento adattivo tant’è che emerge una chiara relazione positiva tra quest’ultimo e il livello cognitivo (Fig. 4).

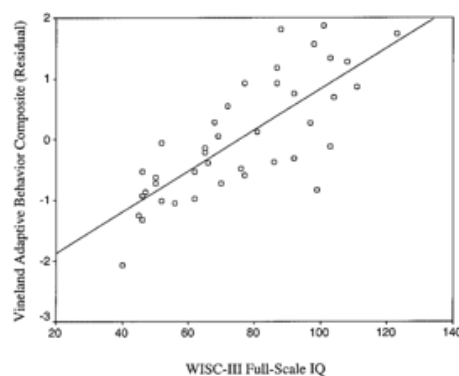


Fig. 4: Relazione tra QI e comportamento adattivo nelle femmine FXS. Fonte: Glaser et al., 2003

Infatti, una delle ipotesi di questo studio era proprio che il QI fosse predittivo del comportamento adattivo, poiché quest'ultimo e l'intelligenza risultano essere strettamente correlati tra loro: nello specifico, è emerso che, tra i domini del comportamento adattivo individuati dalle Scale Vineland, le abilità comunicative risultano essere quelle più fortemente correlate al QI, e questo risultato è stato osservato anche in altri studi (Di Nuovo & Buono, 2011). Non a caso, il profilo X Fragile è caratterizzato, oltre che da un ritardo nello sviluppo cognitivo, anche da importanti difficoltà e ritardi nello sviluppo del linguaggio (Finestack, Richmond & Abbeduto, 2009).

Altro risultato importante di questo studio è che non sono state osservate correlazioni significative tra il comportamento adattivo e la quantità di proteina FMRP né nei maschi né nelle femmine X Fragile. Studi precedenti che hanno confrontato ragazzi con diagnosi di mosaicismo con ragazzi con mutazione completa, hanno dimostrato tuttavia che la condizione a mosaico aveva livelli di comportamento adattivo più elevati. È stato ipotizzato che tale risultato fosse dovuto alle diverse quantità di proteina FMRP prodotta nelle diverse condizioni. Tuttavia, in questo studio, i pochi individui che presentavano una diagnosi di mosaicismo (9 maschi e 5 femmine), non hanno riportato alcuna correlazione diretta tra comportamento adattivo e FMRP. Gli autori propongono che ciò possa essere dovuto al fatto che la proteina FMRP influisce indirettamente sul comportamento adattivo attraverso i suoi effetti sulla cognizione, in quanto studi precedenti hanno dimostrato che le misure di FMRP sono maggiormente correlate alla funzione cognitiva negli individui FXS. Di conseguenza, gli effetti di FMRP potrebbero essere stati più difficili da rilevare perché il comportamento adattivo è un costrutto ampio influenzato da una maggior varietà di fattori diversi da quelli che influenzano la cognizione.

Come è stato osservato per il profilo cognitivo, anche il comportamento adattivo tende a diminuire all'aumentare dell'età e questo declino sembra essere dovuto all'incapacità dei

bambini FXS di sviluppare comportamenti adattivi a un ritmo commisurato alla progressione cronologica della loro età (Fig. 5).

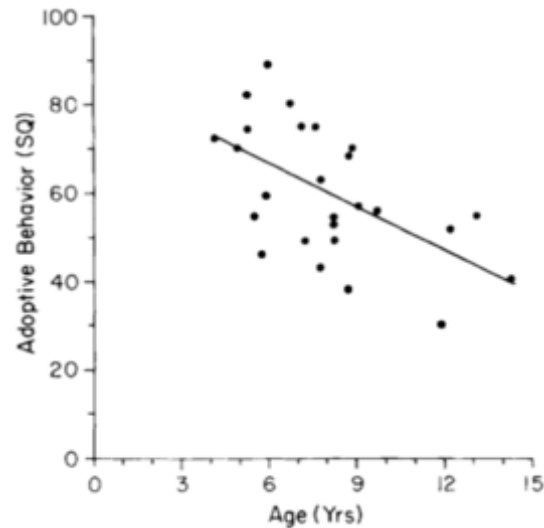


Fig. 5: Il comportamento adattivo in funzione dell'età in soggetti maschi FXS. Fonte: Fisch et al., 1994

Tale risultato è stato individuato anche per quanto riguarda il gruppo di controllo dei fratelli: è possibile che, crescendo, i siblings siano svantaggiati se la loro vita familiare è influenzata dalle difficoltà dei fratelli FXS. Nello specifico, la traiettoria del profilo di funzionamento adattivo negli individui FXS tende ad aumentare tra gli 1 e i 5 anni in modo notevole e tra i 6 e gli 11 anni circa in modo modesto, per successivamente raggiungere tra gli 11 e i 15 anni un plateau in cui o rimane stabile oppure inizia a declinare progressivamente (Klaiman et al., 2014). I maschi con FXS, quindi, cominciano a mostrare un calo delle capacità di adattamento nella tarda infanzia o nella prima adolescenza (Dykens, Hodapp, Walsh & Nash, 1992). Questi risultati sono stati confermati da ulteriori studi, i quali hanno osservato delle traiettorie “miste” del funzionamento adattivo in un campione di bambini di età dai 2 ai 18 anni. È emerso che circa metà del campione presentava un aumento delle capacità adattive

all'aumentare dell'età, mentre l'altra metà un declino (Hahn, Brady, Warren & Fleming, 2015; Klaiman et al., 2014).

Tuttavia, in uno studio in cui sono stati confrontati i fenotipi comportamentali di diverse sindromi genetiche associate a ID (Sindrome di Down, Sindrome di Williams, Sindrome di Angelman, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome X Fragile), tale declino dei livelli adattivi non è stato confermato per la Sindrome X Fragile che, al contrario, vedrebbe il dominio delle attività quotidiane delle VABS-II maggiormente correlato con l'età: questo risultato sembrerebbe essere dovuto al fatto che il dominio preso in considerazione fosse quello maggiormente stimolato dagli interventi riabilitativi, a indicare quindi quanto sia importante intervenire sulle capacità di adattamento per evitare lo stabilizzarsi delle difficoltà (Di Nuovo & Buono, 2011).

### *2.3.1 Il profilo di funzionamento adattivo nei bambini X Fragile*

Molti studi confermano l'esistenza di un unico profilo di funzionamento adattivo di FXS che vede soprattutto le abilità di vita quotidiana maggiormente sviluppate rispetto agli altri domini (Hatton et al., 2003; Dykens et al., 1996). In particolare, uno studio multicentrico ha individuato come punto di forza nei maschi con FXS proprio le abilità richieste dalla vita quotidiana e come punto di debolezza, invece, la comunicazione (Dykens et al., 1996).

L'ipotesi è che, tra tutti i domini delle scale VABS-II, quello della comunicazione, essendo il più legato all'aspetto cognitivo (Glaser et al., 2003; Di Nuovo & Buono, 2011), è di conseguenza anche il più compromesso in questa sindrome (Dykens et al., 1996).

In sintesi, quindi, delineando un profilo di funzionamento adattivo, possiamo affermare che, analizzando i domini delle VABS-II, quello delle abilità di vita quotidiana, che comprende le abilità personali, domestiche e di comunità, rappresenta una risorsa per gli individui FXS i quali, di conseguenza, sarebbero più in grado di prendersi cura autonomamente, di compiere

lavori domestici e di muoversi nella comunità seguendo le regole sociali ed esibendo comportamenti appropriati.

Tuttavia è stato osservato che, in base alla tipologia di punteggi che vengono presi in considerazione, le interpretazioni sono diverse: infatti, solo se vengono esaminati i punteggi età-equivalente, i risultati sopra descritti vengono confermati, ossia le abilità di vita quotidiana sono il punto di forza degli individui FXS mentre i punti di debolezza sono il dominio della comunicazione e della socializzazione; se invece vengono esaminati i punteggi standard, i punteggi del dominio della socializzazione risultano essere significativamente più alti rispetto ai domini della vita quotidiana o della comunicazione (Klaiman et al., 2014).

### *2.3.2 Funzionamento adattivo in FXS e ASD*

La FXS è la causa monogenetica più comune di ASD e, perciò, si possono osservare nel funzionamento adattivo dei bambini FXS delle caratteristiche che richiamano il tipico quadro clinico autistico (Rajaratnam et al., 2017).

La letteratura riporta uno studio in cui neonati maschi FXS, di età compresa tra i 6 e i 24 mesi, sono stati confrontati con fratelli di bambini con diagnosi di autismo (infant siblings of children diagnosed with autism, ASIB) e un gruppo di controllo (typical developmental, TD). È emerso che le traiettorie delle capacità adattive differiscono tra questi tre gruppi: in particolare, i neonati FXS hanno mostrato un comportamento adattivo iniziale inferiore in tutti i domini entro i 9 mesi di età, con tassi di crescita più lenti rispetto ai gruppi TD e ASIB (Caravella & Roberts, 2017, Fig. 6).

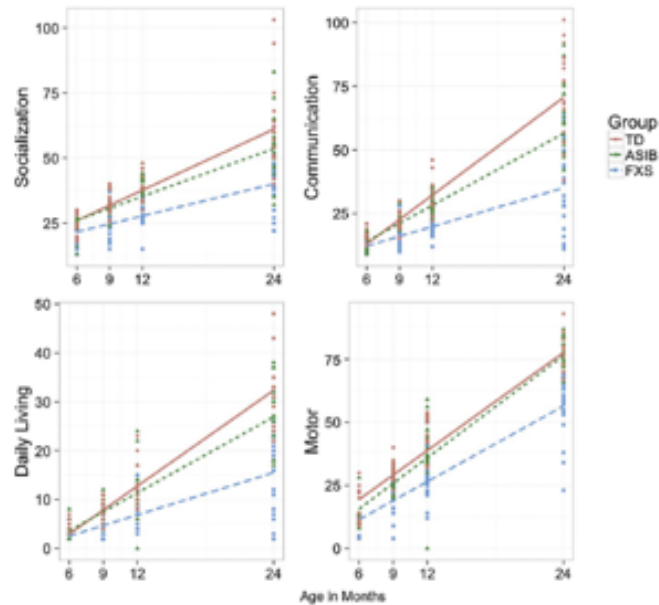


Fig. 6: Traiettorie di crescita dei punteggi di comportamento adattivo tra i 6 e i 24 mesi nei gruppi FXS, ASIB e TD. Fonte: Caravella & Roberts, 2017

Inoltre, è stato osservato che la gravità della sintomatologia ASD era correlata negativamente all'acquisizione delle capacità adattive nei primi due anni di vita, ossia a maggiori e più severi comportamenti dello spettro corrispondeva una maggiore probabilità che a 24 mesi le capacità di adattamento dei bambini si riducessero (Caravella & Roberts, 2017).

In un ulteriore studio vengono confrontati bambini FXS di età compresa tra 1 e 12 anni che presentano comorbidità più o meno marcata con il disordine dello spettro autistico (Hatton et al., 2003). Gli autori hanno riportato che gli individui con la FXS che avevano in comorbidità una diagnosi di autismo avevano punteggi nelle scale Vineland inferiori rispetto agli individui affetti solamente da FXS (Hatton et al., 2003). Tale dato dimostra che i bambini con FXS che manifestano anche un comportamento autistico sono più inclini a mostrare maggiori ritardi nello sviluppo adattivo rispetto a coloro che invece presentano solo la X Fragile o solo ASD. Questo risultato, che dimostra come la presenza di tratti autistici correla negativamente con le capacità adattive, è stato confermato ulteriormente anche da uno studio longitudinale che ha esaminato bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni. In tale studio è stata osservata

un'evoluzione maggiormente positiva e migliori capacità adattive nei bambini FXS che avevano meno comportamenti autistici (Hahn et al., 2015). Inoltre, esaminando il comportamento adattivo nei suoi domini specifici (comunicazione, abilità quotidiane, abilità motorie, socializzazione), è stato confermato che nei bambini senza comportamenti autistici, le capacità di vita quotidiana sono un punto di forza mentre sono più deboli le abilità sociali e comunicative (Hatton et al., 2003, Fig.7).

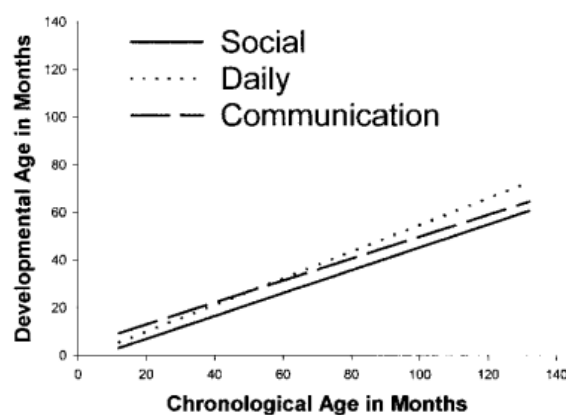


Fig. 7: Confronto tra i domini VABS-II per bambini senza comportamento autistico. Fonte: Hatton et al., 2003.

Allo stesso tempo, anche i bambini con comportamenti autistici mostrano delle difficoltà nel dominio della socializzazione e della comunicazione, tuttavia, sembrano avere punteggi più alti nelle abilità motorie (Hatton et al., 2003).

Questo profilo autistico senza FXS, caratterizzato da punteggi più bassi nei domini di socializzazione e comunicazione e da punteggi più alti nei domini delle abilità di vita quotidiana e delle abilità motorie, è emerso anche in altri studi (Perry, Flanagan, Dunn Geier & Freeman, 2009). Tuttavia, come per il profilo di funzionamento adattivo dei bambini FXS, anche nell'autismo tale profilo viene confermato solo nel caso in cui vengano considerati i punteggi età-equivalenti. Inoltre, sembrerebbe che il profilo autistico vari a seconda del

livello cognitivo che i bambini ASD presentano: infatti, è stato osservato che il QI è superiore al punteggio totale (scala composita) delle VABS-II solo nei bambini con autismo ad alto funzionamento (high functional autism, HFA), mentre lo schema opposto ( $QI < \text{punteggio totale VABS-II}$ ) è stato riscontrato negli individui a basso funzionamento (Perry et al., 2009). Infine, un ulteriore studio ha confrontato le traiettorie evolutive degli specifici domini del funzionamento adattivo nei bambini FXS e in quelli ASD di età compresa tra i 18 e gli 83 mesi (McCary, Machlin & Roberts, 2013). Come è possibile osservare nella Figura 8, emerge:

- che a 26 mesi di età, i bambini FXS e i bambini ASD hanno lo stesso punteggio nel dominio della comunicazione; tuttavia, i punteggi successivi mostrano una diminuzione delle capacità comunicative all'aumentare dell'età nei bambini FXS, ma un aumento delle stesse nei bambini ASD, e ciò è in contrasto con il fenotipo ASD e con la letteratura precedentemente riportata (Perry et al., 2009). Secondo gli autori, questa differenza può essere spiegata dal fatto che per i bambini ASD, una volta ricevuta la diagnosi, vengono messi in atto quasi immediatamente degli interventi mirati alla comunicazione in modo tale da acquisire il prima possibile maggiori abilità linguistiche;
- che l'età è significativamente correlata ai punteggi del dominio delle abilità quotidiane per entrambi i gruppi. Tuttavia, i bambini con ASD in età precoce mostrano punteggi superiori rispetto ai bambini FXS, tant'è che in queste abilità si osservano ritardi significativi entro i 18 mesi di vita per i bambini FXS, mentre i bambini ASD non mostrano deficit significativi fino ai 45 mesi. A 58 mesi, però, questo profilo si ribalta, vedendo i punteggi dei bambini FXS che superano quelli dei bambini ASD;



- che l'età è significativamente correlata al dominio della socializzazione solo per il gruppo FXS, nonostante si osservi una diminuzione dei punteggi in entrambi i gruppi. Ancora una volta, la maggiore compromissione delle abilità sociali nel gruppo FXS è in contrasto con la letteratura precedente sull'autismo che suggerisce che la socializzazione è una delle aree di maggiore compromissione (Perry et al., 2009). Questo risultato può essere sempre spiegato dall'attuazione di interventi più precoci per il gruppo ASD;
- non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il dominio delle abilità motorie. L'età era significativamente correlata ai punteggi delle abilità motorie sia per il gruppo FXS che per il gruppo ASD, mostrando una diminuzione nel gruppo FXS a partire dai 29 mesi ma non prima dei 65 mesi per il gruppo ASD.

Inoltre, prendendo in considerazione il punteggio totale delle VABS-II, entrambi i gruppi hanno mostrato un calo, seppur il gruppo FXS in maniera più significativa (Fig. 9) (McCary et al., 2013). Le diminuzioni nei punteggi totali, comunque, non indicano che questi bambini stanno perdendo capacità di sviluppo, ma piuttosto riflettono un comportamento adattivo non ottimale alla crescita.

In generale, da questo studio emerge che entrambi i profili di funzionamento adattivo della FXS e dell'ASD cambiano durante lo sviluppo: tuttavia, i bambini FXS risultano essere maggiormente in ritardo in tutti i domini e in tutte le età, tant'è che il punteggio totale VABS-II raggiunge una significatività clinica più precocemente nei bambini FXS (20 mesi) rispetto ai bambini ASD (41 mesi) (McCary et al., 2013).

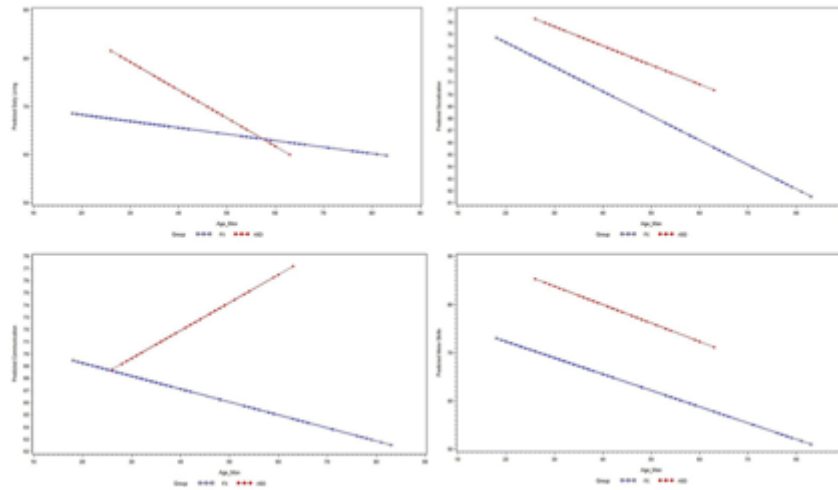


Fig. 8: Punteggi all'aumentare dell'età del dominio comunicazione, abilità di vita quotidiana, socializzazione e abilità motorie nel gruppo FXS e ASD. Fonte: McCary et al., 2013

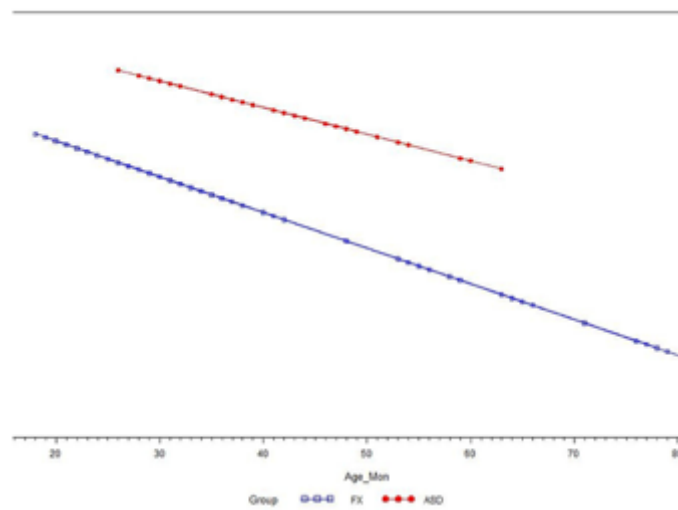


Fig. 9: Punteggi totali nelle scale VABS-II all'aumentare dell'età nel gruppo FXS e ASD. Fonte: McCary et al., 2013

#### 2.4 Relazione tra intelligenza e comportamento adattivo

Il QI è una misura oggettiva del funzionamento intellettuale dell'individuo, poiché viene misurato attraverso la somministrazione di test standardizzati validati e quantificati; il

funzionamento adattivo, invece, è una misura soggettiva e indiretta in quanto le scale Vineland vengono somministrate ai caregivers del soggetto e quindi c'è il rischio che il comportamento adattivo venga sovra- o sottostimato.

Nonostante ciò, alcuni autori ritengono che l'intelligenza e il comportamento adattivo risultino essere correlati nei maschi con FXS (Dykens, Hodapp, Walsh & Nash, 1992). In particolare, è stata osservata una correlazione negativa, in quanto i maschi FXS che presentano una disabilità intellettiva importante mostrano tuttavia dei livelli di comportamento adattivo superiori; ciò significa che, nonostante la presenza di disabilità intellettiva, le loro capacità di adattamento non sono così compromesse come le loro capacità cognitive, ma continuano invece ad aumentare nel corso dello sviluppo (Fisch et al., 1994). Tali risultati sono però in forte contraddizione con la maggior parte dei dati che emergono dalla letteratura: infatti, studi che sono andati a indagare la relazione tra il funzionamento cognitivo e adattivo nei bambini FXS di età compresa tra 1 e 12 anni, hanno osservato una correlazione positiva, ossia un peggioramento del comportamento adattivo a seguito del peggioramento delle capacità cognitive (Hatton et al., 2003). In particolare, è emerso che il funzionamento cognitivo fosse maggiormente correlato con il dominio della comunicazione. Come è stato accennato anche precedentemente, infatti, tra tutti e quattro i domini delle scale VABS-II, solo quello riguardante la comunicazione risulta essere correlato al QI. Sembra quindi esistere una relazione che però risulta essere specifica ed esclusiva perché riguarda soltanto il QI e il dominio della comunicazione nel funzionamento adattivo: perciò, maggiori saranno le difficoltà cognitive e maggiore sarà la probabilità di osservare un fenotipo FXS caratterizzato da difficoltà a livello comunicativo e linguistico. Questa correlazione positiva tra livello cognitivo e funzionamento adattivo, in particolare con il dominio della comunicazione, è stata confermata anche nei bambini ASD (Perry et al., 2009).

Inoltre, diversi autori hanno considerato il QI non verbale con lo stesso fine di verificare l'esistenza o meno di una relazione con il funzionamento adattivo. Da uno studio che ha considerato il QI non verbale attraverso la scala The Mullen Scales of Early Learning (MSEL), è emerso che i bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni e con capacità cognitive non verbali avanzate avevano punteggi più alti in tutte le sottoscale VABS-II (correlazione positiva), ad eccezione delle abilità di vita quotidiana, e, inoltre, avevano un ritmo di acquisizione delle abilità adattive più rapido nel dominio delle abilità di vita quotidiana e in quello delle abilità motorie (Hahn et al., 2015).

È stata indagata anche la relazione tra il QI non verbale, misurato attraverso la scala Leiter-R, e il punteggio totale alle VABS-II in funzione dell'età nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni: è emerso che il QI non verbale era superiore al punteggio del comportamento adattivo fino ai 10 anni, anche se il tasso di crescita previsto per il comportamento adattivo era più alto, suggerendo che a un certo punto i punteggi del comportamento adattivo supereranno quelli dello sviluppo cognitivo (Hatton et al., 2003, Fig. 10).

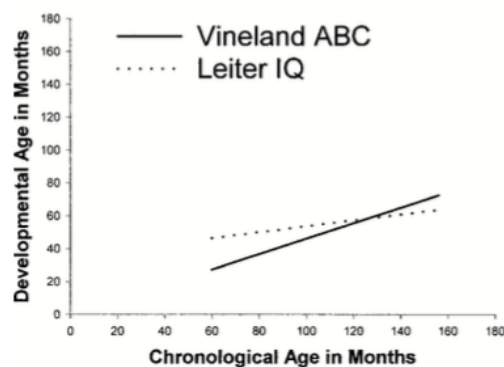


Fig. 10: Traiettorie del QI (Leiter-R) e del comportamento adattivo (Vineland) in funzione dell'età.

Fonte: Hatton et al., 2003

### *2.5 La condizione di diagnosi di mutazione completa con mosaicismo*

A differenza della mutazione completa, in cui il silenziamento del gene FMR1 è tale da non produrre la proteina FMRP, nella condizione di mosaicismo, dove vi è sia una premutazione che una mutazione completa delle cellule, viene prodotta anche la proteina FMRP: tuttavia, anche gli individui con mosaicismo presentano, seppur in maniera più attenuata, ritardi nello sviluppo e ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che la quantità di proteina prodotta risulta essere comunque insufficiente per consentire agli individui FXS uno sviluppo normale (Hagerman et al., 2017).

Sempre per il fatto che nella condizione a mosaico sono presenti sia cellule mutate completamente che cellule premutate, il mosaicismo è associato a un miglior funzionamento cognitivo, rispetto invece alla condizione di mutazione completa: tale differenza, però, è stata osservata maggiormente nei maschi piuttosto che nelle femmine, probabilmente perché molto spesso i campioni di individui femminili reclutati negli studi sono di dimensioni più piccole, e pertanto non rappresentativi (Baker et al., 2019).

Anche per quanto riguarda il funzionamento adattivo, i maschi FXS con diagnosi di mosaicismo mostrano punteggi superiori nelle scale VABS-II rispetto ai maschi con mutazione completa. Pertanto, in generale, il mosaicismo sembra essere associato a una prognosi migliore (Glaser et al., 2003; Hatton et al., 2003).

Huddleston et al. (2014) hanno osservato che negli individui FXS il QI tende a diminuire all'aumentare dell'età. Uno studio che ha preso in considerazione maschi FXS premutati, con mosaicismo e con mutazione completa, ha dimostrato che nel gruppo di individui FXS con mosaicismo il declino cognitivo, in termini di perdita di punti di QI ad un test standardizzato, risulta maggiormente accentuato rispetto al gruppo di individui con FXS con mutazione completa. È stato infatti osservato che il QI diminuisce nel 33% dei maschi con mosaicismo e nel 32% di quelli con mutazione completa (Wright-Talamante et al., 1996). Gli autori hanno

ipotizzato che gli individui FXS con mosaicismo potrebbero avere maggiori probabilità di andare incontro a un declino del QI perché le loro capacità cognitive iniziali sono superiori a quelle degli individui con mutazione completa. I maschi FXS premutati, invece, rappresentavano la percentuale più bassa di individui con declino cognitivo (14%) rispetto agli altri due gruppi: in questo caso, l'ipotesi formulata dagli autori dello studio è che la produzione, anche se in minima parte, della proteina FMRP negli individui premutati permette di evitare un calo significativo di QI (Wright-Talamante et al., 1996). Tuttavia, se questa ipotesi fosse corretta, si dovrebbe osservare una percentuale inferiore anche nel campione con mosaicismo poiché, come è stato sottolineato più volte, tale mutazione presenta sia cellule mutate completamente che cellule premutate e quindi anche in questo caso c'è produzione di una piccola quantità di proteine FMRP.

Per concludere, un limite di questa condizione di mosaicismo è che, nonostante la letteratura la identifichi come meno frequente rispetto alle altre due mutazioni, gli individui che manifestano mosaicismo in realtà rappresentano un campione piuttosto ampio ma trascurato: infatti, molto spesso non vengono individuati tempestivamente perché le prime indagini genetiche vengono svolte in modo poco curato e poco preciso, sfuggendo così alla diagnosi.

## *2.6 Le femmine X Fragile*

In generale, la letteratura riporta che le femmine X Fragile presentano un quadro clinico meno grave rispetto ai maschi FXS grazie alla compensazione del loro secondo cromosoma X (Hunter et al., 2014). In particolare, confrontando il profilo cognitivo dei maschi e delle femmine con FXS, alcuni ricercatori, utilizzando la scala Stanford-Binet, hanno rilevato come punti di forza nei maschi le cosiddette “abilità cristallizzate”, con le abilità di ragionamento verbale significativamente migliori delle abilità di memoria a breve termine. Per quanto riguarda le femmine con FXS, invece, i risultati ottenuti sono stati inconcludenti.

Effettuando un'analisi esplorativa, le femmine hanno mostrato delle difficoltà nella memoria a breve termine per i compiti sequenziali non verbali ma una relativa forza nei compiti di memoria a breve termine basati sulla parola e su materiale sequenziale. Inoltre, al contrario di ciò che i ricercatori ipotizzavano, non sono state rilevate né nei maschi né nelle femmine delle difficoltà nel ragionamento quantitativo (Huddleston et al., 2014).

Per quanto concerne la traiettoria dello sviluppo cognitivo, viene confermato il risultato secondo cui i maschi presentano un quadro clinico più severo, in quanto è stato osservato un declino maggiore del QI rispetto alle femmine all'aumentare dell'età. La traiettoria del comportamento adattivo, invece, è contrassegnata per i maschi FXS da un calo significativo dei punteggi standard in tutti i domini (Fig. 11), mentre nelle femmine si osserva un declino solo nel dominio della comunicazione durante l'infanzia e l'adolescenza (Klaiman et al., 2014, Fig. 12).

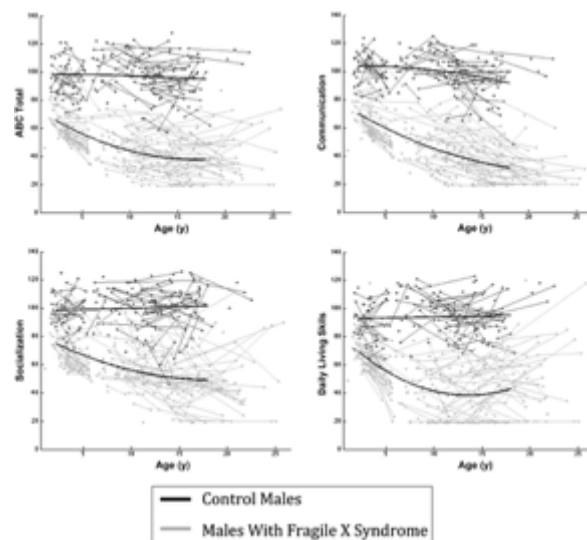


Fig. 11: Traiettorie dei domini del comportamento adattivo nei maschi con FXS (186 individui) e nei maschi di controllo (122 individui). Fonte: Klaiman et al., 2014

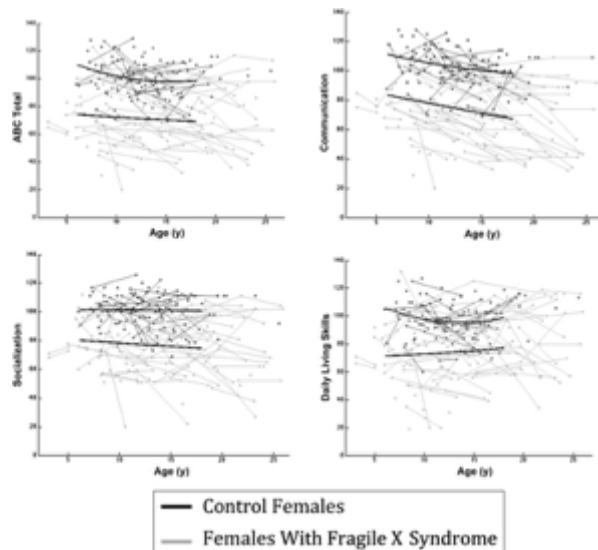


Fig. 12: Traiettorie dei domini del comportamento adattivo nelle femmine con FXS (89 individui) e nelle femmine di controllo (103 individui). Fonte: Klaiman et al., 2014

Per di più, le femmine FXS, oltre a presentare in generale difficoltà meno gravi nelle abilità adattive, mostrano anche un tasso di crescita del comportamento adattivo più rapido rispetto ai maschi FXS (Caravella & Roberts, 2017, Fig. 13).

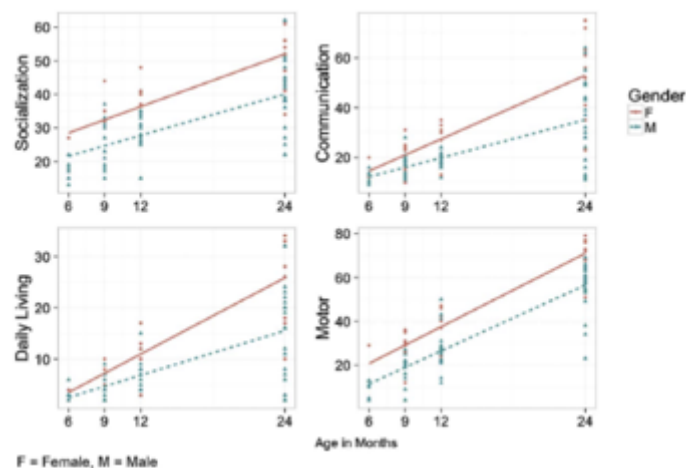


Fig. 13: Differenze di genere (25 maschi e 12 femmine FXS) nelle traiettorie di crescita dei punteggi di comportamento adattivo. Fonte: Caravella & Roberts, 2017



Un'altra differenza che contraddistingue le femmine FXS dai maschi FXS è che quest'ultimi mostrano una forza relativa durante lo sviluppo nel dominio della socializzazione rispetto al dominio della comunicazione e delle abilità di vita quotidiana. Nelle femmine FXS, invece, non è emerso un chiaro profilo di punti di forza e di debolezza tra i domini del funzionamento adattivo, ovvero le traiettorie risultano essere simili tra loro (Klaiman et al., 2014, Fig. 14).

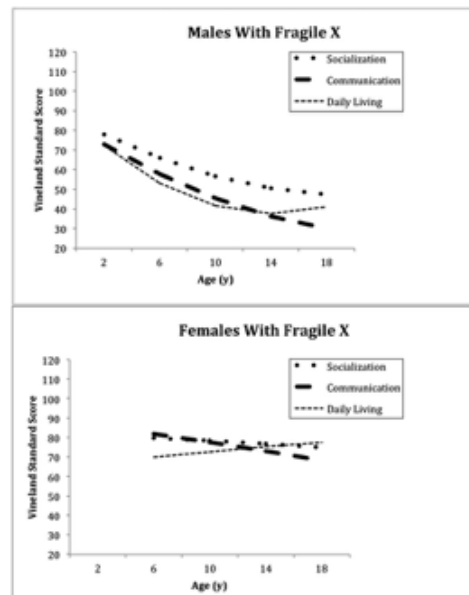


Fig. 14: Differenze tra i domini della Vineland per maschi e femmine con X fragile. Fonte: Klaiman et al., 2014

È importante specificare che, poiché la FXS colpisce maggiormente i maschi rispetto alle femmine (1:4000, 1:6000), dalla letteratura che ha indagato le differenze di genere nel profilo cognitivo e adattivo, è emerso che i campioni di femmine FXS erano sempre di minori dimensioni rispetto a quelli dei maschi.

Di seguito verranno presentati i dati che sono stati raccolti dal Centro X Fragile di Padova riguardanti un campione di 48 individui con FXS di età compresa tra l'anno e mezzo e i 17 anni. Il campione comprende sia maschi sia femmine con diagnosi di premutazione, di mutazione completa e di mosaicismo: di tutti gli individui sono stati esaminati il QI,

attraverso la somministrazione delle scale Wechsler, e il comportamento adattivo, attraverso i punteggi alle scale Vineland.

I risultati emersi dall'analisi del Centro X Fragile verranno successivamente confrontati con quelli emersi dalla letteratura sopra riportata per rispondere alle ipotesi di ricerca di questa tesi.

## Capitolo 3: La ricerca

### *3.1 Presentazione e ipotesi di ricerca*

Nei capitoli precedenti è stata riportata la letteratura riguardante nello specifico i profili di funzionamento cognitivo e adattivo della FXS, sottolineandone i punti di forza e di debolezza di ciascuno.

Un primo risultato ottenuto dalla ricerca bibliografica evidenzia una correlazione positiva tra il quoziente intellettivo (QI) e il comportamento adattivo: in particolare il QI, tra tutti e quattro i domini del funzionamento adattivo (comunicazione, abilità di vita quotidiana, socializzazione e abilità motorie), risulta essere maggiormente in relazione con il dominio della comunicazione, tant'è che molto spesso il fenotipo della FXS mostra importanti difficoltà e ritardi nello sviluppo del linguaggio (Glaser et al., 2003; Di Nuovo & Buono, 2011; Finestack et al., 2009).

Per quanto riguarda le traiettorie di sviluppo, la letteratura riporta che il QI degli individui X Fragile è soggetto a un declino all'aumentare dell'età cronologica, soprattutto durante il primo periodo puberale (tra i 10 e 15 anni) e in maniera più significativa nei maschi FXS rispetto alle femmine FXS (Huddleston et al., 2014; Dykens et al., 1989). Allo stesso modo, anche il comportamento adattivo tende a diminuire a mano a mano che gli individui FXS crescono: in particolare, si osserva un aumento nei primi cinque anni di vita fino a circa gli 11 anni; successivamente, tra gli 11 e i 15 anni tale aumento raggiunge un plateau in cui o rimane stabile oppure inizia a declinare progressivamente (Klaiman et al., 2014). Inoltre, nei maschi FXS la traiettoria del comportamento adattivo è contrassegnata da un calo significativo in tutti i domini, mentre nelle femmine FXS si osserva un declino solo nel dominio della comunicazione (Klaiman et al., 2014). In generale, infatti, la letteratura riporta

come tipicamente le femmine FXS, oltre a essere colpite meno frequentemente dalla sindrome, mostrano anche un quadro clinico meno severo rispetto ai maschi FXS.

I risultati sopra descritti delineano anche uno specifico profilo di funzionamento adattivo della sindrome, che vede come punto di forza le capacità di vita quotidiane mentre come punto di debolezza la comunicazione (Hatton et al., 2003; Dykens et al., 1996). Questo risultato riprende il dato secondo cui il dominio della comunicazione è maggiormente correlato con il QI (Glaser et al., 2003; Di Nuovo & Buono, 2011) e, di conseguenza, anche il più compromesso.

Infine, alcuni studi hanno considerato dei campioni di individui FXS con mosaicismi e hanno trovato come, in generale, rispetto agli individui con mutazione completa o premutazione, presentino un quadro clinico più attenuato con migliori capacità sia cognitive sia adattive.

L'ipotesi è stata che la produzione, seppur in minima quantità, della proteina FMRP permette all'individuo con mosaicismi di avere una prognosi migliore (Baker et al., 2019; Glaser et al., 2003; Hatton et al., 2003).

Alla luce di questa letteratura, la presente tesi ha avuto come scopo quello di indagare se anche nel campione italiano del Centro X Fragile di Padova, centro di riferimento nazionale per la diagnosi di tale sindrome, tali profili trovano conferma o meno. Le ipotesi, pertanto, che sono state avanzate e a cui si è cercato di dare risposta, sono le seguenti:

**IPOTESI 1:** esiste anche nel nostro campione, come riportato in letteratura, una relazione tra QI e FX adattivo? Tale relazione è vera per il QI e tutte le scale della Vineland o in particolare per la scala della comunicazione?

**IPOTESI 2:** anche nel nostro campione, come riportato in letteratura, vi è una diminuzione del QI in funzione dell'età?

**IPOTESI 3:** le abilità adattive subiscono un declino in funzione dell'età? Tale declino, se presente, è diverso per i tre domini considerati alle VABS-II?

**IPOTESI 4:** le abilità del vivere quotidiano (scala 2 VABS-II) sono un punto di forza rispetto alla comunicazione e alla socializzazione? Tale dato, se confermato, cambia nel tempo?

**IPOTESI 5:** a livello esplorativo, esistono delle differenze in base al tipo di diagnosi ricevuta, ossia mutazione completa, mutazione completa con mosaicismo e premutazione?

### *3.2 Metodo*

#### *3.2.1 Partecipanti*

Presso il Centro X Fragile di Padova sono stati valutati 62 bambini e adolescenti (14 F) con Sindrome dell'X Fragile. Tuttavia, per la presente ricerca, sono stati esclusi N = 14 per mancanza di dati relativi al profilo intellettivo, al profilo adattivo, o ad entrambi.

Pertanto, il campione finale comprende N = 48 (9 femmine) individui con FXS ( $M_{età} = 9,74$ ,  $DS = 3,78$ , range 1,50 -17 anni). Di questi, n = 34 (5 F) hanno ricevuto una diagnosi di mutazione completa, n = 11 di mutazione completa con mosaicismo di metilazione o dimensione (2 F), e n = 3 di premutazione (2 F).

I dati utilizzati per il presente progetto di tesi sono parte del protocollo di valutazione neuropsicologica standard utilizzata presso il Centro con tutti i bambini e le bambine con FXS.

#### *3.2.2 Strumenti e procedura*

Ad ogni bambino/a è stata somministrata una batteria di valutazione neuropsicologica che prende in considerazione diversi aspetti (attenzione, memoria, funzionamento esecutivo, ecc.). Il presente progetto di tesi si è tuttavia concentrato esclusivamente sulla valutazione del QI e sulla valutazione del comportamento adattivo. Il QI è stato misurato somministrando le scale Wechsler a bambini con sufficienti abilità verbali: la scala WPPSI-III per bambini dai 4 ai 6 anni e la scala WISC-IV per bambini dai 6 ai 16 anni. La WPPSI-III fornisce tre

punteggi: il quoziente intellettivo totale (QIT), il quoziente intellettivo verbale (QIV) e il quoziente intellettivo di performance (QIP). Con la WISC-IV, invece, si possono calcolare 5 punteggi compositi: un quoziente intellettivo totale (QIT) per rappresentare le capacità cognitive complesse del bambino, e 4 punteggi aggiuntivi: l'indice di Comprensione verbale (ICV), l'Indice di Ragionamento percettivo (IPR), l'Indice di Memoria di lavoro (IML), l'Indice di Velocità di elaborazione (IVE). La ricerca ha però considerato per entrambe le scale solo i punteggi QIT. Ai bambini con maggiori difficoltà verbali, invece, è stata somministrata la scala Leiter-3 che permette di raccogliere i punteggi del QI non verbale in individui dai 3 ai 75+ anni. Anche con questa scala si ottiene il punteggio del Quoziente Intellettivo non verbale Totale (QIT).

Il comportamento adattivo, invece, è stato valutato utilizzando le scale Vineland (Vineland Adaptive Behavior Scales, VABS-II), un'intervista semi-strutturata che viene somministrata a un caregiver e che individua quattro domini del funzionamento adattivo: le abilità di vita quotidiane, la comunicazione, la socializzazione e le abilità motorie. Tuttavia, non sono stati raccolti i punteggi riguardanti la scala delle abilità motorie in quanto questo dominio si può valutare solo in bambini di età compresa tra 0 e 7 anni, perciò non si sarebbe potuto includere l'intero campione. Ciascuna scala è suddivisa in subscale: in questo caso specifico sono state prese in considerazione 9 subscale. Gli item sono organizzati in cluster ed elencati in ordine evolutivo. Ad ogni item viene assegnato un punteggio da 0 a 2: si assegna 2 se il bambino svolge l'attività descritta abitualmente e in modo soddisfacente senza aiuto e senza che gli venga ricordato di farlo; 1 = se l'attività è svolta senza aiuto e senza che gli venga ricordato di farlo solo in parte o qualche volta; 0 = se l'attività non è mai messa in atto dal bambino senza aiuto e senza che gli venga ricordato di farlo. Ciascun dominio può generare un punteggio di area oppure si può ottenere un punteggio globale dato dalla scala composita.

I dati grezzi ottenuti nelle varie subscale dei seguenti test sono stati convertiti in punti z ( $M = 100$ ,  $DS = 15$ ) ed utilizzati poi per le analisi statistiche. Punteggi tra -1 e -2 ds indicano prestazioni nel range borderline o entro i limiti inferiori di norma, mentre da -2 ds indicano prestazioni o funzionamento deficitario.

In primo luogo, sono state eseguite delle analisi descrittive per esplorare al meglio il campione del Centro X Fragile di Padova.

In secondo luogo, per rispondere alle ipotesi 1-4 sono state eseguite delle analisi di regressione lineare al fine di indagare la presenza di relazioni funzionali tra le variabili misurate, ossia il QI e le varie sottoscale della VABS-II.

Infine, per rispondere all'ipotesi 5 sono state eseguite delle network analysis in quanto, poiché la Sindrome X Fragile è un disordine multicomponentiale, costituito quindi da più variabili che interagiscono tra loro, è necessario affrontare la complessità di tali variabili nel loro insieme e valutare il peso che ciascuna di essa ha all'interno del quadro clinico della sindrome.

Il software utilizzato per le analisi è R e il pacchetto di riferimento è tidygraph di Thomas Lin Pedersen (Sadler, 2018). Anche nel caso delle correlazioni delle network analysis è stata utilizzata la misura statistica di Spearman e un p-value pari o inferiore 0.05.

Sia per i p-value delle regressioni lineari, sia per quelli delle network analysis è stata applicata la correzione di Bonferroni per contrastare il problema dei confronti multipli.

### *3.3 Risultati*

#### *Statistiche descrittive*

Prima di procedere con le analisi di regressione, vengono presentate delle statistiche descrittive per esplorare al meglio il campione.

Una prima analisi ha riguardato il campione totale (N = 48) senza suddivisione per sesso e tipo di diagnosi (Tabella 2).

Descriptives						
	AGE	QIT_Z	COMUNIC_Z	ABQUOT_Z	SOCIALIZZ_Z	COMPOSITA_Z
N	48	48	48	48	48	48
Mean	9.74	-2.92	-2.02	-1.61	-1.79	-1.94
Median	9.05	-3.27	-1.87	-1.73	-1.77	-1.93
Standard deviation	3.78	1.15	1.05	0.947	0.966	0.926
Minimum	1.50	-4.33	-4.87	-3.40	-3.93	-3.87
Maximum	17.0	-0.200	0.267	0.867	2.40	1.07

Tabella 2: analisi descrittiva del campione (N = 48) senza suddivisione per sesso e tipo di diagnosi

Dalla tabella, mediamente si osserva un punteggio QIT= -2,92, con DS = 1,15, indicativo della presenza di deficit a livello di funzionamento cognitivo, in linea con il fenotipo FXS.

Per quanto riguarda il funzionamento adattivo, in media i soggetti mostrano deficit in tutte le sottoscale: in particolare, in linea con i risultati della letteratura, si osserva che il dominio più compromesso è quello della comunicazione ( $M_{comunic} = -2,02$ ;  $DS = 1,05$ ), a seguire la socializzazione ( $M_{socializz} = -1,79$ ;  $DS = 0,966$ ) e infine le abilità di vita quotidiana ( $M_{abquot} = -1,61$ ;  $DS = 0,947$ ). Anche il punteggio standard della scala composita risulta inferiore alla media ( $M_{composita} = -1,94$ ;  $DS = 0,926$ ).

#### *Differenze maschi e femmine*

È stata poi effettuata un'analisi riguardante l'intero campione (N = 48) ma suddividendolo per sesso (M = 39, F = 9) (Tabella 3), perché, come detto già diverse volte nella presente tesi, solitamente le femmine mostrano un profilo caratterizzato da minor compromissione.



Descriptives

	SEX	QIT_Z	COMUNIC_Z	ABQUOT_Z	SOCIALIZZ_Z	COMPOSITA_Z
N	F	9	9	9	9	9
	M	39	39	39	39	39
Missing	F	0	0	0	0	0
	M	0	0	0	0	0
Mean	F	-1.81	-0.844	-0.585	-0.689	-0.815
	M	-3.18	-2.30	-1.85	-2.04	-2.20
Median	F	-1.40	-1.27	-0.467	-1.00	-1.33
	M	-3.40	-2.20	-1.73	-1.93	-2.13
Standard deviation	F	1.39	0.863	0.872	1.31	1.04
	M	0.923	0.888	0.801	0.662	0.678
Minimum	F	-4.00	-1.87	-1.80	-2.07	-2.00
	M	-4.33	-4.87	-3.40	-3.93	-3.87
Maximum	F	-0.200	0.267	0.867	2.40	1.07
	M	-0.333	-0.800	-0.467	-1.00	-1.27

Tabella 3: analisi descrittiva del campione (N = 48) per suddivisione sesso (M = 39, F = 9)

Dalla tabella si osserva che, in linea con la letteratura, il campione maschile mostra in generale un quadro clinico più severo rispetto al campione femminile.

A livello di funzionamento cognitivo, si osservano deficit cognitivi in entrambi i campioni, ma il campione maschile supera in gravità quello femminile (Grafico 1). In particolare, i punteggi standardizzati medi delle femmine si collocano in un range borderline, mentre quelli dei maschi sono a un livello deficitario perché superano le -3 ds.

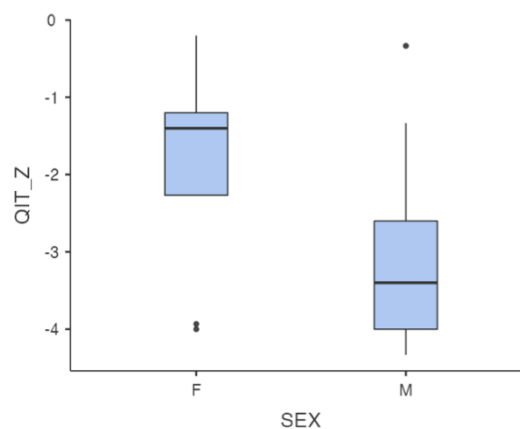


Grafico 1: punteggi standardizzati QI nei maschi FXS e nelle femmine FXS

Inoltre, i punteggi standardizzati delle singole sottoscale delle VABS-II e della composita nel campione femminile non risultano essere significativamente inferiori alla media, al contrario invece dei punteggi del campione maschile (Grafico 2, 3, 4, 5). Rispetto a ciò che riporta la letteratura, viene confermato che il dominio della comunicazione risulta essere il più compromesso nei maschi ma non nelle femmine. Le femmine, infatti, si collocano all'interno di un livello non clinico in tutti i livelli; mentre i maschi mostrano punteggi nella comunicazione e nella socializzazione che si collocano a un livello di interesse francamente clinico e le abilità di vita quotidiana nel range borderline. Tuttavia, tali dati devono essere interpretati con cautela data la piccola dimensione del campione femminile rispetto a quello maschile.

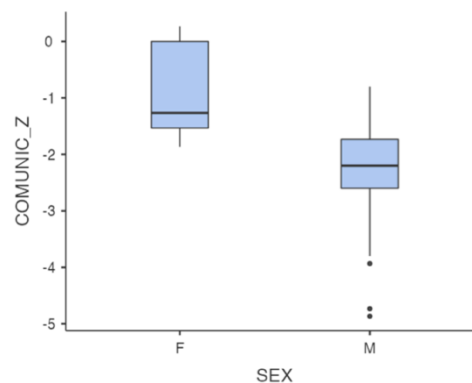


Grafico 2: punteggi standardizzati sottoscala comunicazione nei maschi FXS e nelle femmine FXS

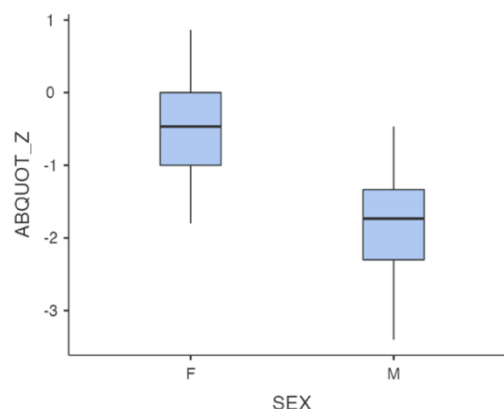


Grafico 3: punteggi standardizzati sottoscala abilità vita quotidiana nei maschi FXS e nelle femmine FXS

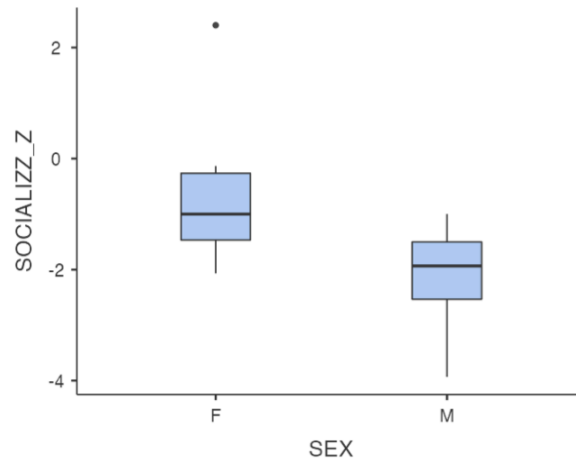


Grafico 4: punteggi standardizzati sottoscala socializzazione nei maschi FXS e nelle femmine FXS

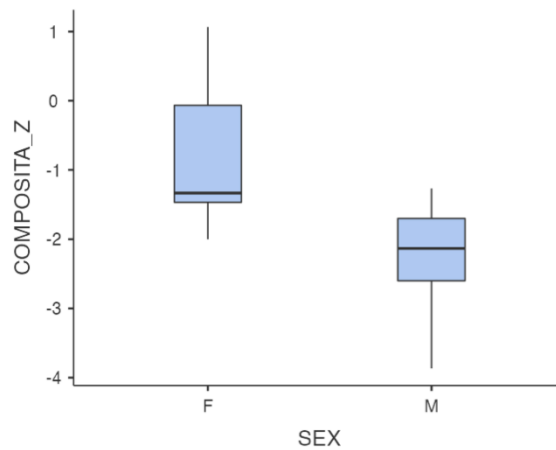


Grafico 5: punteggi standardizzati scala composta nei maschi FXS e nelle femmine FXS

### *Differenze per tipo di diagnosi*

Un'ultima analisi descrittiva ha considerato le diverse tipologie di diagnosi (1-mutazione completa, 2-mutazione completa con mosaicismo e 3-premutazione) (Tabella 4).

Descriptives						
	DIAGNOSI	QIT_Z	COMUNIC_Z	ABQUOT_Z	SOCIALIZZ_Z	COMPOSITA_Z
N	1	34	34	34	34	34
	2	11	11	11	11	11
	3	3	3	3	3	3
Mean	1	-3.23	-2.36	-1.88	-2.07	-2.26
	2	-2.50	-1.41	-1.16	-1.47	-1.45
	3	-0.956	-0.422	-0.244	0.244	-0.178
Median	1	-3.73	-2.27	-1.83	-2.07	-2.23
	2	-2.80	-1.73	-1.13	-1.60	-1.53
	3	-1.33	0.200	0.00	-0.267	-0.0667
Standard deviation	1	0.899	0.902	0.793	0.697	0.682
	2	1.32	0.787	1.04	0.633	0.789
	3	0.654	1.14	0.423	1.95	1.30
Minimum	1	-4.33	-4.87	-3.40	-3.93	-3.87
	2	-4.00	-2.73	-3.07	-2.60	-2.87
	3	-1.33	-1.73	-0.733	-1.40	-1.53
Maximum	1	-1.40	-1.07	-0.467	-0.867	-1.27
	2	-0.200	0.00	0.867	-0.133	0.267
	3	-0.200	0.267	0.00	2.40	1.07

Tabella 4: analisi descrittiva del campione (N = 48) per tipo di diagnosi

Tra i N = 48 individui con FXS, n = 34 hanno ricevuto una diagnosi di mutazione completa, n = 11 di mutazione completa con mosaicismo e solo n = 3 di premutazione. Dalla tabella si osserva che, in generale, in linea con la letteratura, gli individui con diagnosi di mutazione completa mostrano un quadro clinico più severo in gravità rispetto alle altre due diagnosi; infatti, i punteggi medi standardizzati degli individui con diagnosi di mutazione completa risultano essere significativamente inferiori alla media in tutti i livelli. Il quadro clinico di coloro che hanno ricevuto diagnosi di mutazione completa con mosaicismo appare più modesto, seppur inferiore alla media, soprattutto a livello cognitivo (QIT<sub>2</sub> = -2,50). Infine, gli individui con diagnosi di premutazione mostrano punteggi non significativamente inferiori alla media. Tale dato, comunque, andrebbe confermato con un numero maggiore di individui FXS.

Tra tutte le variabili considerate, il QI risulta essere il più compromesso nei tre campioni, ancora una volta in misura maggiore nel campione di individui con diagnosi di mutazione completa (QIT<sub>1</sub> = -3,23) (Grafico 6).

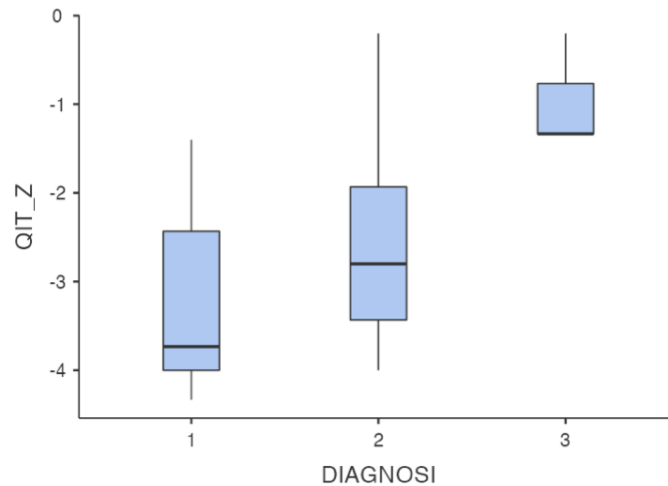


Grafico 6: punteggi standardizzati QI suddivisi per tipo di diagnosi

Per quanto riguarda il funzionamento adattivo, si osservano profili diversi in base alla diagnosi molecolare: infatti, in linea con i risultati della letteratura, gli individui con diagnosi di mutazione completa mostrano un profilo adattivo che vede in media come punto di debolezza il dominio della comunicazione ( $M_{comunic} = -2,36$ ). Anche il profilo del campione con diagnosi di mosaicismmo mostra come punto di debolezza il dominio della comunicazione ( $M_{comunic} = -1,41$ ) insieme a quello della socializzazione ( $M_{socializz} = -1,47$ ). Al contrario, invece, i punteggi standardizzati medi degli individui con diagnosi di premutazione risultano essere in norma nel dominio della socializzazione ( $M_{socializz} = 0,244$ ), rappresentando quindi il loro punto di forza (Grafici 7, 8). Quest'ultimo risultato non è confermato dalla letteratura che suggerisce come i domini di socializzazione e comunicazione risultano essere sempre quelli maggiormente compromessi, indipendentemente dal tipo di diagnosi molecolare.

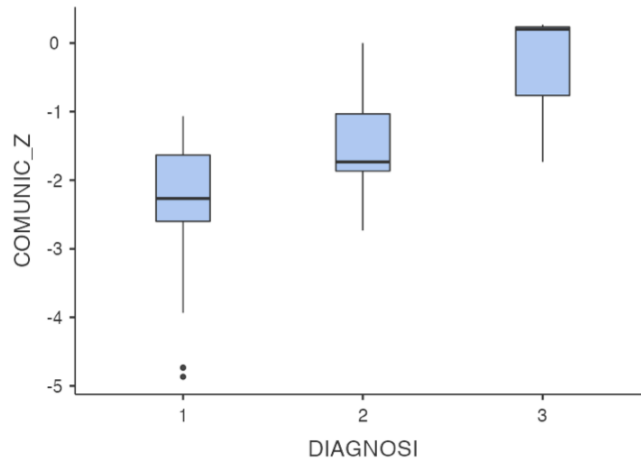


Grafico 7: punteggi standardizzati della sottoscala comunicazione suddivisi per tipo di diagnosi

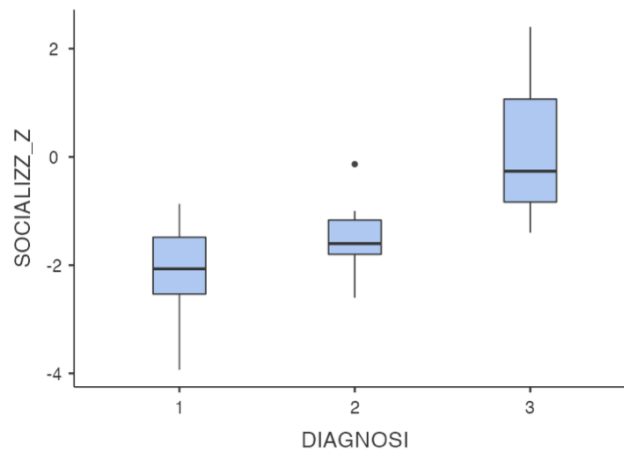


Grafico 8: punteggi standardizzati della sottoscala socializzazione suddivisi per tipo di diagnosi

Le abilità di vita quotidiana nel campione di individui con diagnosi di mutazione completa e di mosaicismo risultano essere quelle meno compromesse, seppur inferiori alla media. Nel campione rappresentante gli individui premutati, invece, le abilità di vita quotidiana sono le più compromesse dopo quelle comunicative, ma comunque non significativamente inferiori alla media (Grafico 9). A tal proposito, la letteratura riporta come le abilità di vita quotidiana rappresentino il punto di forza del tipico profilo adattivo degli individui FXS.

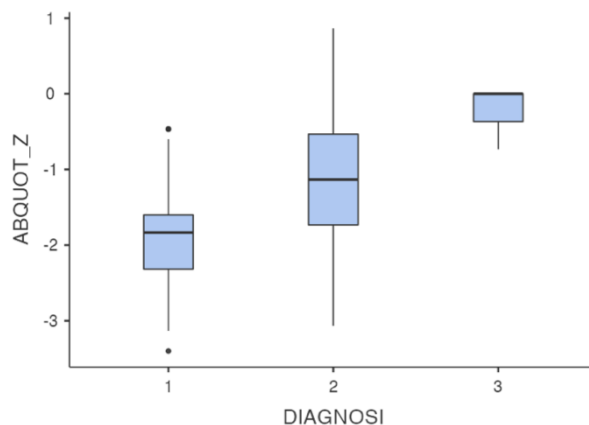


Grafico 9: punteggi standardizzati della sottoscala abilità di vita quotidiana suddivisi per tipo di diagnosi

Osservando globalmente i punteggi medi della scala composita delle VABS-II, si confermano come più compromessi gli individui con diagnosi di mutazione completa ( $M_{\text{composita}} = -2,26$ ), seguiti da quelli con diagnosi di mutazione completa con mosaicismo ( $M_{\text{composita}} = -1,45$ ) e, infine, a un livello non clinico, da quelli con diagnosi di premutazione ( $M_{\text{composita}} = -0,178$ ) (Grafico 10). Anche i risultati riportati dalla letteratura confermano come gli individui con diagnosi di mosaicismo presentino una prognosi migliore rispetto agli individui con diagnosi di mutazione completa.

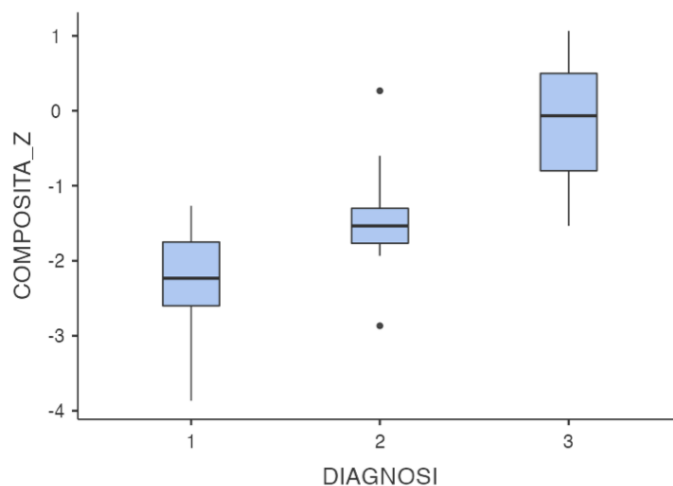


Grafico 10: punteggi standardizzati della scala composita suddivisi per tipo di diagnosi

### *Regressioni lineari*

Sono state eseguite delle regressioni per indagare in modo specifico le relazioni tra le variabili di interesse (QI, FX adattivo, tipo di diagnosi). Nello specifico, le analisi hanno cercato di confermare o meno le ipotesi della ricerca.

**IPOTESI 1:** *Esiste anche nel nostro campione, come riportato in letteratura, una relazione tra QI e FX adattivo? Tale relazione è vera per il QI e tutte le scale della Vineland o in particolare per la scala della comunicazione?*

Diversamente da quanto riportato in gran parte della letteratura (Dykens et al., 1992; Fisch et al., 1994; Hatton et al., 2003; Hahn et al., 2015), nei dati relativi al campione riportato nel presente progetto, non emerge alcun effetto principale che associ il QI a nessuna delle sottoscale della VABS-II ( $p > 0.05$ ). Di seguito vengono riportati i grafici che mettono in relazione i punteggi standardizzati relativi al QI con i punteggi standardizzati delle singole sottoscale delle VABS-II e la composita (Grafici 11, 12, 13, 14).

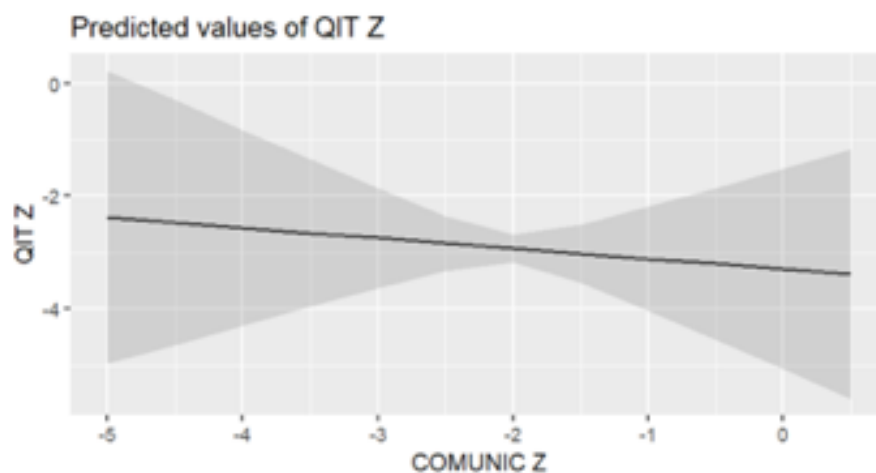


Grafico 11: relazione tra i punteggi standardizzati QI e i punteggi standardizzati della sottoscala comunicazione



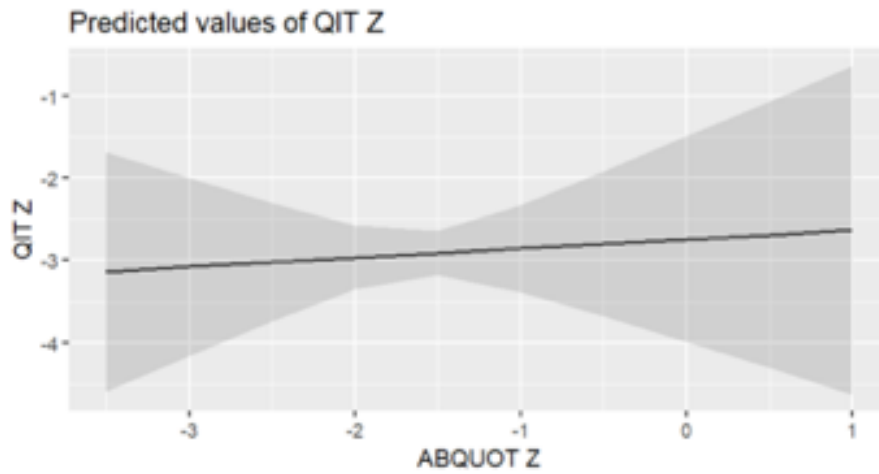


Grafico 12: relazione tra i punteggi standardizzati QI e i punteggi standardizzati della sottoscala abilità di vita quotidiana



Grafico 13: relazione tra i punteggi standardizzati QI e i punteggi standardizzati della sottoscala socializzazione

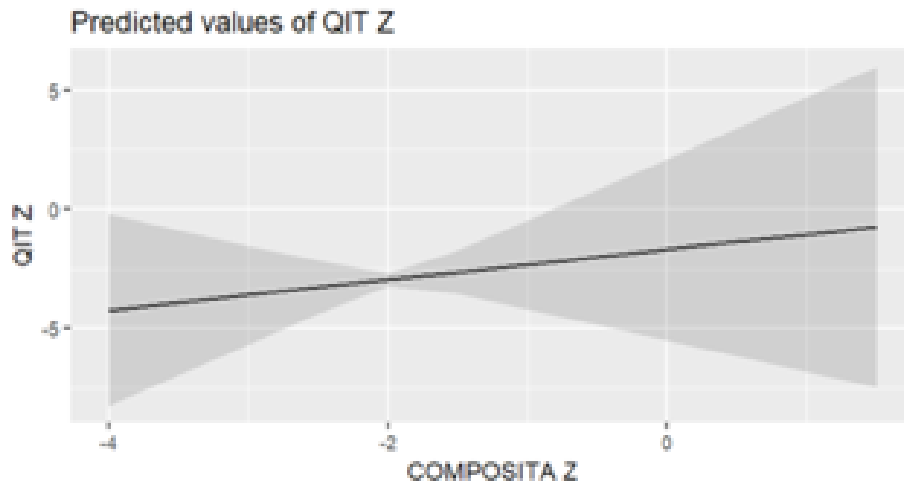


Grafico 14: relazione tra i punteggi standardizzati QI e i punteggi standardizzati della scala composita

***IPOTESI 2:*** *Anche nel nostro campione, come riportato in letteratura, vi è una diminuzione del QI in funzione dell'età?*

Tale ipotesi viene confermata anche nel campione presentato. Emerge infatti una relazione statisticamente significativa che dimostra come all'aumentare dell'età diminuisca il QI ( $b = -0.12940$ ,  $SE = 0.03655$ ,  $t = -3.540$ ,  $p = 0.000993$ ) (Grafico 15). Non è chiaro, però, se tale diminuzione sia una reale regressione dei punteggi del QI oppure se in realtà sia un rallentamento degli apprendimenti dovuto dal fatto che gli individui FXS non sono in grado di imparare a un ritmo commisurato alla progressione delle loro abilità adattive.



Grafico 15: relazione tra i punteggi standardizzati QI e l'età

**IPOTESI 3:** *Le abilità adattive subiscono un declino in funzione dell'età? Tale declino, se presente, è diverso per i tre domini considerati alle VABS-II?*

Le abilità adattive mostrano una relazione con l'età solo considerando la scala della socializzazione, che suggerisce una riduzione significativa dei punteggi all'aumentare dell'età ( $b = -2.4563$ ,  $SE = 1.03$ ,  $t = -2.38$ ,  $p = 0.04$ ) (Grafico 16). Questo risultato non è completamente in linea con i risultati riportati dalla letteratura, i quali suggeriscono come il comportamento adattivo tenda a diminuire all'aumentare dell'età in tutti i domini di funzionamento: in particolare, tale declino si osserverebbe in misura maggiore a partire dalla tarda infanzia o prima adolescenza.

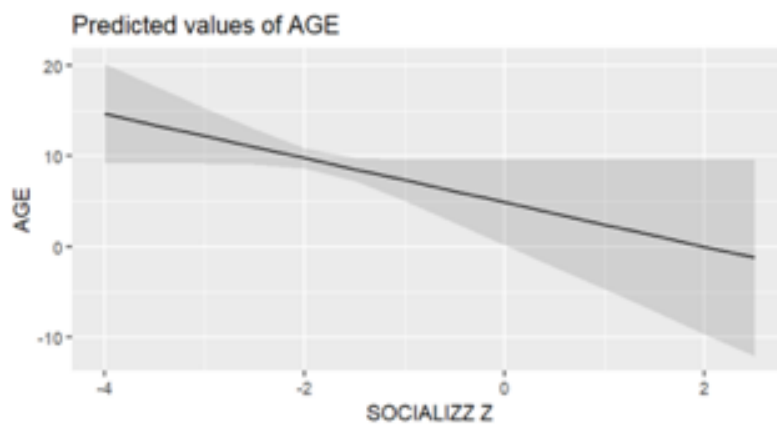


Grafico 16: relazione tra i punteggi standardizzati della sottoscala socializzazione con l'età

**IPOTESI 4:** *Le abilità del vivere quotidiano (scala 2 VABS-II) sono un punto di forza rispetto alla comunicazione e alla socializzazione? Tale dato, se confermato, cambia nel tempo?*

Tale ipotesi non sembra essere confermata dai dati. In particolare, la network analysis tra le scale delle VABS-II e l'età suggerisce che quest'ultima non ha un impatto diretto nella relazione tra i punteggi emersi nelle scale Vineland. Un dato importante riguarda invece il fatto che punteggi più alti nella scala della comunicazione sono associati al sesso femminile.

Tale risultato è coerente con il fatto che le femmine presentano un quadro clinico meno sfavorevole e anche un migliore QI.

***IPOTESI 5:** Esistono delle differenze in base al tipo di diagnosi ricevuta, ossia mutazione completa, mutazione completa con mosaicismo e premutazione?*

I dati sembrano suggerire che il tipo di diagnosi ha un peso notevole in relazione con gli altri fattori considerati e può avere degli effetti diversi, soprattutto per quanto riguarda il QI.

Nello specifico, relativamente al tipo di diagnosi (mutazione completa vs. mutazione completa con mosaicismo vs. premutazione), si osserva un aumento di diagnosi di mosaicismo e di premutazione all'aumentare dell'età. Questo dato può essere spiegato dal fatto che, poiché i segni clinici sono meno manifesti per la premutazione e meno conosciuti per il mosaicismo, la mutazione completa viene scoperta prima (diagnosi precoce più semplice), e solo dopo nel tempo avvengono le diagnosi di mosaicismo e di premutazione.

Inoltre, le analisi dimostrano una relazione tra QI e tipo di diagnosi: ancora una volta, i punteggi più bassi si osservano nella condizione di mutazione completa, a seguire nella condizione di mosaicismo, fino a punteggi migliori nella condizione di premutazione.

Tuttavia, tali dati devono tenere in considerazione la poca numerosità degli individui con premutazione e mosaicismo che fanno parte del presente campione. Infine, anche quando i dati vengono considerati separatamente per tipo di diagnosi, i punteggi di QI diminuiscono all'aumentare dell'età (Grafico 17).

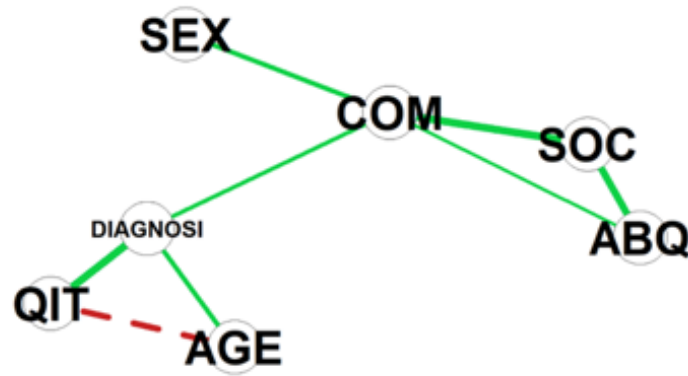


Grafico 17: network analysis dei collegamenti tra le principali variabili. Le linee verdi indicano la presenza di una correlazione direttamente proporzionale tra le variabili, mentre la linea rossa tratteggiata indica la presenza di una correlazione inversamente proporzionale. Lo spessore delle linee rappresenta il “peso” della relazione: maggiore è lo spessore, maggiore è il peso che le due variabili in relazione hanno sul quadro clinico generale.

Le network analysis definiscono “nodi” tutte le variabili considerate, in questo caso i punteggi alle VABS-II, il QI, l’età, il tipo di diagnosi ed il sesso. Dal grafico 17 emerge che la sottoscala delle VABS-II inerente la comunicazione è il “nodo” centrale del funzionamento generale dell’individuo FXS: ha quindi il maggior peso nel mantenere positiva la relazione statisticamente significativa ( $p > 0.001$ ) con le altre due sottoscale, ossia quella delle abilità quotidiane e della socializzazione, con il sesso e con il tipo di diagnosi. Inoltre, emerge come la comunicazione non sia relata in modo diretto con il QI, e tale risultato è stato confermato anche dalle regressioni lineari effettuate tra i punteggi standardizzati del QI e della comunicazione (Grafico 11). Un ulteriore dato che emerge dalla network analysis e che viene confermato anche dalle analisi di regressioni lineari è la correlazione negativa tra i punteggi del QI e l’età (Grafico 15).

Inoltre, all’interno delle network analysis tutte le variabili sono valutate in termini di “forza” ed “influenza attesa” (Grafico 18).

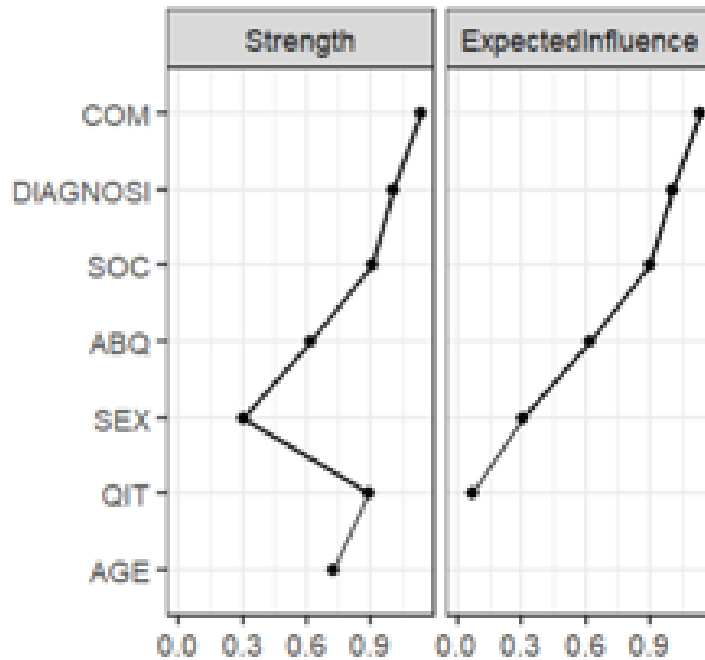


Grafico 18: rappresentazione delle variabili in termini di forza (a sx) ed influenza attesa (a dx)

La tabella più a destra del grafico 18 indica l'ipotetico peso di ciascuna variabile: in questo caso, si ipotizza che il QI abbia il peso più basso, seguito dal sesso, dalle abilità di vita quotidiana, dalla socializzazione, dalla diagnosi e infine dalla comunicazione che invece, come abbiamo riscontrato anche sopra, ha il peso maggiore. Dalle analisi "reali" (tabella di sinistra), si osserva come l'unica incongruenza, rispetto alla distribuzione ipotetica, riguardi il QI che risulta avere più peso del sesso; la comunicazione, comunque, rimane la variabile che ha il maggior peso sull'intero funzionamento dell'individuo con FXS.

### 3.4 Discussione

Complessivamente, i risultati ottenuti confermano solo alcune delle ipotesi, e sono quindi in linea con la letteratura solo in parte. In primo luogo, non è stata trovata una relazione diretta tra QI e FX adattivo, tantomeno nello specifico tra il QI e la scala della comunicazione.

Quest'ultimo risultato in particolare potrebbe essere dovuto a più variabili: al fatto che negli

studi riportati in letteratura spesso il campione considerato era più piccolo rispetto a quello di Padova; inoltre, i trattamenti riabilitativi a cui gli individui sono stati sottoposti potrebbero essere diversi tra loro e di conseguenza portare a miglioramenti differenti. Infine, gli studi della letteratura non fanno differenze di diagnosi ma reclutano principalmente individui con diagnosi di mutazione completa. Tuttavia, dalle analisi di regressione lineare e dalla network analysis emerge come il dominio della comunicazione sia un nodo centrale dell'intero funzionamento dell'individuo FXS.

È stata confermata la seconda ipotesi in quanto si è osservata una diminuzione del QI in funzione dell'età, come riportato dalla letteratura (Dykens et al., 1989).

L'ipotesi 3, invece, è stata confermata in parte: infatti, le abilità adattive mostrano una relazione con l'età solo se si considera la scala della socializzazione, quindi non in tutti i domini come si afferma in letteratura (Klaiman et al., 2014; Dykens et al., 1992; Fisch et al., 1994).

Inoltre, per quanto riguarda la quarta ipotesi, non sembra trovare conferma dai risultati a disposizione in quanto non è stato osservato il dato riportato dalla letteratura (Hatton et al., 2003; Dykens et al., 1996) secondo cui le abilità di vita quotidiana rappresentano il punto di forza del funzionamento adattivo negli individui FXS rispetto alla comunicazione e alla socializzazione. In particolare, dalla network analysis tra le scale delle VABS-II e l'età è emerso che quest'ultima non ha un impatto diretto nella relazione tra i punteggi emersi nelle scale Vineland.

Infine, viene confermata l'esistenza di differenze in base al tipo di diagnosi ricevuta (mutazione completa vs. mutazione completa con mosaicismismo vs. premutazione), soprattutto per quanto riguarda il QI. In particolare, i punteggi più bassi si osservano nella condizione di mutazione completa, a seguire nella condizione di mosaicismismo, fino a punteggi migliori nella condizione di premutazione. Viene confermato anche il fatto che le femmine FXS presentano

un quadro clinico meno severo in gravità rispetto ai maschi FXS, nonostante il campione femminile fosse di piccole dimensioni.



Lo scopo principale di questa ricerca è stato quello di verificare se ciò che la letteratura internazionale riporta sul funzionamento cognitivo e adattivo della FXS si osserva anche nel campione afferente al Centro X Fragile di Padova. Complessivamente, i dati riportati nella presente tesi sono solo in parte in linea con tale letteratura.

Nello specifico, i dati qui riportati dimostrano che gli individui con diagnosi di mutazione completa del campione di Padova mostrano un quadro clinico più severo rispetto agli individui con diagnosi di mosaicismismo e premutazione. Allo stesso modo, i maschi FXS ottengono punteggi inferiori rispetto alle femmine FXS in tutte le variabili che sono state considerate. Inoltre, è stato osservato che solo il dominio della socializzazione e il QI sono in relazione con l'età, diminuendo al suo aumentare.

Invece, contrariamente a quanto osservato in letteratura, non è stata trovata alcuna relazione tra QI e FX adattivo, né è emerso che le abilità di vita quotidiana nel campione di Padova sono il punto di forza della Sindrome X Fragile. Tuttavia, sia le analisi di regressione lineare, sia la network analysis hanno dimostrato che il dominio della comunicazione ha il maggior peso nel momento in cui tutte le variabili vengono considerate simultaneamente.

L'ampio campione FXS di Padova, rappresentativo della popolazione FXS italiana, ci ha consentito di considerare validi i dati riguardanti il FX adattivo e il QI per tutti i bambini presi in esame. Inoltre, l'utilizzo della network analysis ci ha permesso di esaminare nello specifico la presenza di relazioni significative tra le principali variabili e di valutare il peso che ciascuna di esse ha sul quadro clinico generale.

Tuttavia, uno dei limiti di questo studio riguarda l'esiguità dei campioni di individui con diagnosi di mosaicismismo e di premutazione, nonché il campione femminile. Inoltre, è importante sottolineare che lo studio di Padova è uno studio cross-section (trasversale) e non longitudinale; perciò, gli individui non sono stati valutati ripetutamente per un certo periodo

di tempo ma i dati sono stati raccolti in un determinato momento. Ciò significa che è stata fornita una fotografia istantanea della popolazione poiché non sono state valutate le variabili nel corso dello sviluppo, a mano a mano che gli individui crescevano. Questo è da tenere a mente soprattutto per alcune variabili dello studio, per esempio le traiettorie di sviluppo delle abilità adattive, che nel tempo possono cambiare, essendo il comportamento adattivo un costrutto modificabile attraverso l'azione dell'ambiente e l'esperienza che fa l'individuo. A questo proposito, è bene specificare che, a differenze dei test che misurano i punteggi del QI, le VABS-II sono una misura indiretta, poiché vengono somministrate alla persona più vicina al bambino, che ha una certa familiarità per rispondere alle domande riguardanti il suo comportamento giornaliero. Per questo motivo, è possibile che i punteggi che ne derivino siano sovra- o sottostimati rispetto al reale profilo di adattamento del bambino preso in esame. Tuttavia, attualmente in Italia le scale VABS-II rappresentano uno degli strumenti diagnostici più utilizzati per la valutazione del funzionamento adattivo e questa soggettività delle abilità adattive, rispetto alla "rigidità" e stabilità dei punteggi di QI, implica dei vantaggi a livello di possibili interventi riabilitativi: infatti, come è stato accennato sopra, poiché il comportamento adattivo è influenzabile da diversi fattori, quali per esempio l'istruzione, la motivazione, le caratteristiche della personalità, le condizioni sociali e quelle mediche generali, è un costrutto da cui si possono ottenere maggiori benefici e miglioramenti. Un ulteriore limite della ricerca riguarda il fatto che non è stata considerata tra le variabili la misurazione dei tratti autistici dei bambini. In particolare, la letteratura internazionale indica che il 60-80% dei maschi FXS e il 20-40% delle femmine FXS incontrano i criteri per la diagnosi di autismo (Rajaratnam et al., 2017). La letteratura ha riportato che gli individui FXS che avevano in comorbidità una diagnosi di autismo avevano punteggi nelle scale Vineland inferiori rispetto agli individui FXS con pochi o assenti tratti autistici, dimostrando la presenza di una correlazione negativa tra i due aspetti (Hatton et al., 2003; Hahn et al.,

2015). Alla luce di ciò, ricerche future dovrebbero considerare la gravità dei tratti autistici come una importante variabile oggetto d'indagine.

La ricerca qui presentata si inserisce all'interno di tutti gli studi che, a livello internazionale e nazionale, cercano di ampliare la conoscenza circa la FXS. Tale conoscenza, oltre ad avere ricadute positive sul miglioramento della diagnosi, ha inevitabili effetti positivi anche a livello di proposta riabilitativa. A tal proposito, sulla base del dato ottenuto riguardante il ruolo importante della comunicazione, che risulta di fatto essere il nodo più importante, sarebbe opportuno effettuare delle valutazioni più oggettive, attraverso dei test mirati e diretti all'indagine del linguaggio nella sua componente espressiva e ricettiva, oltre che pragmatica, per valutare le reali capacità comunicative dell'individuo. Questo perché, come già detto in precedenza, nelle VABS-II il dato riguardante la comunicazione è di fatto un dato riferito e non un dato osservato. Ovviamente, è chiaro e fondamentale che questi percorsi riabilitativi debbano essere individualizzati per ciascun bambino in base all'età, alla gravità e alla complessità del quadro clinico.

Inoltre, la letteratura suggerisce che, oltre alla logopedia, risulta essere molto utile l'avvio di percorsi di psicomotricità, soprattutto nei bambini piccoli.

Opportuno è anche intervenire a livello comportamentale al fine di abbassare l'aggressività, che a volte viene esperita da questi individui in risposta all'eccessiva frustrazione, e per fornire ai genitori delle strategie utili ad affrontare le varie difficoltà comportamentali a cui possono incorrere (Ciaccio, Fontana, Milani, Tabano, Miozzo & Esposito, 2017). A volte, anche la terapia farmacologica può essere raccomandata per migliorare i problemi comportamentali (come aggressività, ansia, iperattività, problemi con il controllo degli impulsi e scarsa capacità di attenzione) e anche per trattare disturbi più gravi, come l'ADHD o la depressione (Ciaccio et al., 2017).

Oltre che per i pazienti FXS, è importante accertarsi anche del benessere di chi si occupa di loro: è stato dimostrato, infatti, che genitori e caregivers esperiscono una sofferenza psicologica a causa dello stress che il prendersi cura di una persona con FXS procura (Ciaccio et al., 2017). Sebbene ottenere una diagnosi di FXS sia vantaggioso per la famiglia per stabilire il motivo per cui un bambino ha deficit cognitivi e/o problemi comportamentali, tutti i membri della famiglia devono far fronte alla condizione clinica e allo stress che ne deriva. I problemi di salute mentale e fisica colpiscono soprattutto le famiglie con livelli di stress più elevati poiché spesso hanno una ridotta capacità di gestire i comportamenti difficili e i problemi fisici dei propri figli (Ciaccio et al., 2017). Questo porta indubbiamente ad una maggiore necessità di intervento con i caregivers a livello familiare dovuta anche dal fatto che hanno maggiori probabilità di sviluppare comorbidità come ansia, depressione, stress e disturbi del sonno rispetto ai caregivers di pazienti senza FXS (Ciaccio et al., 2017).

Per concludere, anche a livello scolastico è possibile fornire agli insegnanti alcune raccomandazioni volte a massimizzare la concentrazione e la collaborazione dei ragazzi con FXS e per diminuire i loro livelli di ansia e le reazioni sensoriali eccessive che li caratterizzano. Per esempio, come è stato già accennato, i ragazzi con FXS, come le persone affette da ASD, tendono ad evitare il contatto oculare ma, a differenza loro, esprimono un'intenzionalità comunicativa: per questo motivo è importante non forzare mai il contatto visivo con i bambini con FXS perché questo aumenterebbe in loro l'ansia sociale; il contatto oculare avverrà in maniera spontanea e naturale quando si sentiranno pronti e a loro agio per farlo. Inoltre, è importante preparare gli insegnanti riguardo il fatto che non otterranno mai dei risultati costanti e lineari da parte dei loro studenti con FXS: prepararli a questo li renderà meno frustrati ed eviterà nei bambini un aumento dell'ansia che può emergere a seguito della percezione della frustrazione dell'adulto.

- Alexander, R. M., & Reynolds, M. R. (2020). Intelligence and Adaptive Behavior: a meta-analysis. *School Psychology Review, 49*(2), 85-110.
- Baker, E. K., Arpone, M., Vera, S. A., Bretherton, L., Ure, A., Kraan, C. M., ... & Godler, D. E. (2019). Intellectual functioning and behavioural features associated with mosaicism in fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders, 11*(1), 1-15.
- Caravella, K. E., & Roberts, J. E. (2017). Adaptive skill trajectories in infants with fragile X syndrome contrasted to typical controls and infants at high risk for autism. *Research in autism spectrum disorders, 40*, 1-12.
- Ciaccio, C., Fontana, L., Milani, D., Tabano, S., Miozzo, M., & Esposito, S. (2017). Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. *Italian journal of pediatrics, 43*, 1-12.
- Di Nuovo, S., & Buono, S., (2011). Behavioral phenotypes of genetic syndromes with intellectual disability: Comparison of adaptive profiles. *Psychiatry Research, 189*(3), 440-445.
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., Ort, S., Finucane, B., Shapiro, L. R., & Leckman, J. F. (1989). The trajectory of cognitive development in males with fragile X syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 28*(3), 422-426.
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., Walsh, K., & Nash, L. J. (1992). Adaptive and maladaptive behavior in Prader-Willi syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 31*(6), 1131-1136.
- Dykens, E., Ort, S., Cohen, I., Finucane, B., Spiridigliozzi, G., Lachiewicz, A., ... & O'Connor, R. (1996). Trajectories and profiles of adaptive behavior in males with fragile X

syndrome: Multicenter studies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26(3), 287-301.

Finestack, L. H., Richmond, E. K., & Abbeduto, L. (2009). Language Development in Individuals with Fragile X Syndrome. *Topics in language disorders*, 29(2), 133.

Fink, D. A., Nelson, L. M., Pyeritz, R., Johnson, J., Sherman, S. L., Cohen, Y., & Elizur, S. E. (2018). Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI): Case Report and Literature Review. *Frontiers in genetics*, 9, 529.

Fisch, G. S., Holden, J. J., Simensen, R., Carpenter, N., Howard-Peebles, P. N., Maddalena, A., ... & McGann, B. (1994). Is fragile X syndrome a pervasive developmental disability? Cognitive ability and adaptive behavior in males with the full mutation. *American journal of medical genetics*, 51(4), 346-352.

Gabis, L. V., Baruch, Y. K., Jokel, A., & Raz, R. (2011). Psychiatric and Autistic Comorbidity in Fragile X Syndrome Across Ages. *Journal of Child Neurology*, 26(8), 940-948.

Glaser, B., Hessel, D., Dyer-Friedman, J., Johnston, C., Wisbeck, J., Taylor, A., & Reiss, A. (2003). Biological and environmental contributions to adaptive behavior in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 117(1), 21-29.

Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Hazlett, H. C., Bailey, D. B., Moine, H., Koov, R. F., ... & Hagerman, P. J. (2017). Fragile X Syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.

Hagerman, R. J., Protic, D., Rajaratnam, A., Salcedo-Arellano, M. J., Aydin, E.Y., & Schneider, A. (2018). Fragile X-associated neuropsychiatric disorders (FXAND). *Frontiers in Psychiatry*, 9, 564.

Hahn, L. J., Brady, N. C., Warren, S. F., & Fleming, K. K. (2015). Do children with fragile X syndrome show declines or plateaus in adaptive behavior?. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 120(5), 412-432.

Hatton, D. D., Wheeler, A. C., Skinner, M. L., Bailey, D. B., Sullivan, K. M., Roberts, J. E., ... & Clark, R. D. (2003). Adaptive behavior in children with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 108(6), 373-390.

Hodapp, R. M., Dykens, E. M., Hagerman, R. J., Schreiner, R., Lachiewicz, A. M., & Leckman, J. F. (1990). Developmental implications of changing trajectories of IQ in males with Fragile X Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 29(2), 214-219.

Huddleston, L. B., Visootsak, J., & Sherman, S. L (2014). Cognitive aspects of Fragile X syndrome. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 5(4), 501-508.

Hunter, J., Rivero-Arias, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, I., & Leal, J. (2014). Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis. *American journal of medical genetics Part A*, 164(7), 1648-1658.

Klaiman, C., Quintin, E. M., Jo, B., Lightbody, A. A., Hazlett, H. C., Piven, J., ... & Reiss, A. L. (2014). Longitudinal profiles of adaptive behavior in fragile X syndrome. *Pediatrics*, 134(2), 315-324.

McCary, L. M., Machlin, L., & Roberts, J. E. (2013). The development of adaptive behaviour in toddlers and preschoolers with fragile X versus autism. *International Journal of Developmental Disabilities*, 59(2), 67-79.

Perry, A., Flanagan, H. E., Dunn Geier, J., & Freeman, N. L. (2009). Brief report: The Vineland Adaptive Behavior Scales in young children with autism spectrum disorders at different cognitive levels. *Journal of autism and developmental disorders*, 39, 1066-1078.

Rajaratnam, A., Shergill, J., Salcedo-Arellano, M., Saldarriaga, W., Duan, X., & Hagerman, R. (2017). Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Research*, 6, 1-11.

Reches, A. (2019). Fragile X Syndrome: Introduction. *Fragile-X Syndrome: Methods and Protocols*, 3-10.

Sadler J. (2017), Introduction to Network Analysis with R. Jesse Sadler,

<https://www.jessesadler.com/>

Salcedo-Arellano, M. J., Dufour, B., McLennan, Y., Martinez-Cerdeno, V., & Hagerman, R.

(2020). Fragile X syndrome and associated disorders: Clinical aspects and pathology.

*Neurobiology of Disease*, 136, 104740.

Vio, C., & Olla, V. (2022). I disturbi del neurosviluppo: i limiti della diagnosi categoriale e la

ricerca dei costrutti di base del funzionamento. *Ricerche di Psicologia-Open Access*.

Wright-Talamante, C., Cheema, A., Riddle, J. E., Luckey, D. W., Taylor, A. K., &

Hagerman, R. J. (1996). A controlled study of longitudinal IQ changes in females and males

with fragile X syndrome. *American journal of medical genetics*, 64(2), 350-355.