



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di psicologia generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Elaborato finale**

**La Sindrome X Fragile nelle donne:  
caratteristiche comportamentali e abilità sociali**

**X Fragile Syndrome in women:  
behavioral characteristics and social skills**

***Relatore:***

**Prof.ssa Elisa Di Giorgio**

***Laureanda:*** Caterina Affini

***Matricola:*** 1234884

Anno Accademico 2021/2022



# Indice

<b>Abstract</b> .....	
<b>Introduzione</b>	
1.1 La testimonianza di Paula, affetta da FXS.....	
1.2 Definizione.....	
1.3 Basi genetiche.....	
1.4 Scopo della revisione.....	
<b>Metodo</b>	
2.1 Tipologia di ricerca.....	
2.2 Esempi di parole-chiave utilizzate.....	
2.3 Studio di riferimento ed ipotesi di ricerca.....	
2.4 Fattori analizzati.....	
<b>Risultati di ricerca</b>	
3.1 Elaborazione dei volti ed <i>eye-gaze</i> .....	
3.2 Disturbi d'ansia ed evitamento sociale.....	
3.3 Abilità linguistiche e comportamento adattivo.....	
3.4 Le funzioni esecutive (EF).....	
3.5 Comorbidità con ASD,ADHD, RBB e dolori muscolari cronici.....	
3.6 L'ambiente familiare.....	
<b>Discussione</b>	
4.1 Anomalie nell'attivazione neurale indicano una differente modalità di elaborazione dei <i>social-cue</i> .....	
4.2 Deficit linguistici compromettono il funzionamento del comportamento adattivo.....	
4.3 I sintomi d'ansia sociale potrebbero essere dovuti all'aspetto multi-sensoriale della conversazione frontale.....	
4.4 I dati visionati confermano i deficit attentivi ed il loro impatto sull'adattamento sociale.....	
4.5 La doppia diagnosi FXS-ASD peggiora il quadro di funzionamento cognitivo ed adattivo.....	
4.6 Le variabili materne sono significative per lo sviluppo delle abilità di adattamento.....	
<b>Conclusioni</b> .....	
<b>Limiti di ricerca</b> .....	
<b>Bibliografia</b> .....	

## Abstract

La Sindrome dell'X Fragile è la principale causa genetica ereditaria di autismo e disabilità intellettiva. Nel seguente elaborato verrà approfondita, attraverso una revisione della letteratura più recente, la condizione delle donne affette da tale sindrome, soprattutto in termini di problematiche comportamentali e di adattamento sociale.

## Introduzione

### 1.1 La testimonianza di Paula, affetta dalla FXS

Paula è una donna nata nel 1991, che scrive articoli per la *Fragile X society*. Le è stata diagnosticata la Sindrome dell'X Fragile (FXS) all'età di 6 anni quando, viste le difficoltà d'apprendimento che stava riscontrando quell'anno (di cui fino ai 5 anni non ha manifestato alcun segno), sua madre decide di farle fare dei test. Ciò avviene dopo che al cugino di Paula, a seguito di un'operazione in ospedale, viene diagnosticata la FXS. Scoprirà in seguito che anche la sorella ha la FXS, mentre la madre è portatrice della premutazione. Inoltre, altri 4 membri della famiglia sono affetti da FXS. Paula scrive questa sua testimonianza all'età di 27 anni, di cui verranno citate alcune parti. Paula, afferma che *“Throughout my childhood and till the present day, the majority of doctors and consultants I have seen have no knowledge of what Fragile X syndrome is. According to Marc et al, ‘it is the leading syndrome causing mental retardation, after Down syndrome’. Most people in today’s society have heard of Down syndrome. Therefore, if Fragile X syndrome is one of the leading causes of mental retardation, how is it that the majority of doctors and people in society have not heard of Fragile X syndrome?”*. Aggiunge inoltre che *“When the health professional has been notified of my condition prior to the appointment, the information is often not relayed to the supporting healthcare staff. [...] The reason for this is because my disability is not visible and healthcare professionals often forget that I have Fragile X syndrome”*, e che *“Overall my experiences with child health professionals have been positive; however, in terms of their awareness of my condition this has been a rather frustrating and negative experience”* (Fragile, X. 2021).

Questa testimonianza mette in luce due elementi fondamentali: la frequenza con cui questa sindrome ereditabile può colpire la popolazione e la grave mancanza di conoscenza da parte dei professionisti. Nonostante si tratti dell'esperienza di una singola persona, essa offre

l'occasione di indagare ulteriormente e di diffondere una maggiore consapevolezza al riguardo.

## **1.2 Definizione**

La FXS è la condizione genetica ereditaria, causa principale di autismo e disabilità intellettiva, di cui soffre un individuo ogni circa 2500-7000 uomini, e di cui soffre un individuo ogni circa 2500-11000 donne. Dal momento che gli uomini manifestano comunemente una disabilità intellettiva e comportamenti disfunzionali sensibilmente più gravi rispetto alle donne, la quantità di portatrici di tale sindrome è stata sottostimata in modo significativo nel corso degli anni. Questo avviene perché il potenziale gene portatore della sindrome è localizzato sul cromosoma X, di cui le donne sono provviste il doppio rispetto agli uomini, facendo sì che solo il 50% dei loro cromosomi siano alterati. Le femmine con FXS presentano dunque segni meno evidenti rispetto alla loro controparte maschile, rendendone più difficile il riconoscimento da parte dei professionisti sanitari (Bartholomay & Reiss, 2019). Il fenotipo della FXS più generalmente associato alle donne, infatti, risulta nelle difficoltà di tipo socio-emotivo, quali alti livelli di ansia sociale e comportamenti di evitamento, in deficit delle funzioni esecutive e di apprendimento (K. L., ... & Reiss, 2021). Inoltre, tra le donne esiste una rilevante varietà fenotipica, dovuta al processo di *X inactivation*, fenomeno per cui, durante lo sviluppo embrionale della donna, circa metà dei cromosomi X, presenti in ogni cellula, viene silenziata secondo un criterio random. Dal momento che solo una piccola quantità di cellule si appresta a formare il cervello, l'influenza che le cellule anomale hanno sullo sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC) è davvero considerevole. La variabilità di tale ratio rispecchia dunque la variabilità fenotipica che caratterizza le donne affette da FXS, (Bartholomay & Reiss, 2019) aggiungendo ulteriore difficoltà nell'identificare un profilo preciso e standardizzato per il riconoscimento della sindrome in una donna.

## **1.3 Basi genetiche**

La FXS è dovuta alla ripetizione eccedente della tripletta trinucleotidica CGG, situata sul gene FMR1 (*Fragil x Mental Retardation*). Tale gene si trova sul cromosoma X e codifica la proteina FMRP, presente negli spazi sinaptici, che ha una funzione regolativa: essa infatti interagisce con altre proteine e con l'RNA messaggero, regolando dunque la sintesi proteica

locale. Nel caso della mutazione completa del gene FMR1, l'area trinucleotidica alterata è ipermetilata, causa per la quale la trascrizione del gene risulta essere silenziata e motivo per cui avviene una forte riduzione, o totale assenza, della produzione di FMRP (Bartholomay & Reiss, 2019). Di conseguenza, senza FMRP (o con una quantità insufficiente) accadono delle alterazioni nella connettività sinaptica tra i neuroni, da cui poi derivano i sintomi specifici della sindrome. Tuttavia, il meccanismo biologico responsabile non è stato ancora pienamente compreso (Salcedo-Arellano & Martínez-Cerdeño, 2020).

È fondamentale chiarire che, perché vi sia la mutazione completa del gene, è necessario che la tripletta CGG superi le 200 ripetizioni; se invece queste ultime si trovano comprese in un intervallo di 55-200 ripetizioni, allora si tratta di premutazione del gene, la quale presenta un proprio distinto fenotipo. Non esiste alcuna anomalia se la tripletta non supera le 55 ripetizioni (Bartholomay & Reiss, 2019).

#### **1.4 Scopo della revisione**

Il fine di questa revisione è quello compiere un percorso che porti ad una maggiore consapevolezza sulla condizione in cui riversano le donne affette dalla FXS, analizzando alcuni degli aspetti più critici che ne caratterizzano il fenotipo. Dal momento che i casi di FXS femminili sono stati storicamente più trascurati dagli studi scientifici rispetto a quelli maschili (Bartholomay & Reiss, 2019), è stato ritenuto doveroso bilanciare tale situazione nel tentativo di contribuire ad un futuro incremento di considerazione, nonostante si possa notare già una crescita di attenzione in favore delle donne affette da FXS recentemente. Nello specifico, in questa revisione, si intende approfondire la condizione di autonomia e indipendenza raggiungibile dalle donne in età adulta, prendendo in esame alcune delle abilità necessarie per lo sviluppo delle *life-skills* e per costruire e mantenere rapporti interpersonali funzionali.

## **Metodo**

### **2.1 Tipologia di ricerca**

Questa è una ricerca bibliografica e gli articoli presi in considerazione e citati sono stati consultati principalmente tramite il motore di ricerca “Google scholar”, con qualche eccezione avvenuta tramite il sito “PubMed”. Per la ricerca si è voluto mantenere il focus temporale delle pubblicazioni tra il 2016-2022, per avere dati il più possibile recenti, ma sono stati inclusi anche articoli degli anni precedenti, compresi tra il 2000 ed il 2015.

### **2.2 Esempi di parole-chiave utilizzate**

Vengono riportate di seguito alcune delle parole-chiave utilizzate: “FXS AND females”, “FXS AND interpersonal skills”, “FXS AND independency skills”, “FXS AND emotional recognition”, “FXS AND verbal skills”, “FXS AND orbitofrontal cortex”, “FXS AND anxiety”, “FXS AND depression”, “FXS AND developmental trajectory”, “FXS AND social adaptation”. Tali parole sono state scritte in lingua inglese con l'intenzione di poter raggiungere e studiare un maggior numero di articoli scientifici.

### **2.3 Studio di riferimento ed ipotesi di ricerca**

L'articolo che ha ispirato questa revisione, e da cui essa si sviluppa, è quello pubblicato da Hartley et al. nel 2011, in cui viene indagata la vita quotidiana di uomini e donne adulte in termini di autonomia e indipendenza, esplorandone i domini principali (residenza, assistenza necessaria nelle attività quotidiane, amicizia e attività di svago). Uno degli obiettivi che si erano imposti di raggiungere consisteva nel comprendere fino a che punto delle qualità individuali (quali il genere, le competenze adattive, l'abilità d'interagire in modo appropriato e la presenza di comorbidità con altri disturbi) potessero essere correlate al livello d'indipendenza nell'età adulta. Da questo studio è risultato che le donne, rispetto agli uomini, sono più propense a vivere in autonomia, ad avere un lavoro full-time o part-time, ad aver meno bisogno di assistenza, a stringere amicizie e ad avere più attività di svago. Infatti è stato verificato che circa il 43,8% delle donne di questa indagine ha raggiunto un livello d'indipendenza alto o molto alto, contro il 9,1% raggiunto dagli uomini (Hartley & Bailey Jr, 2011).

Le modalità di ricerca ed i risultati di questo studio hanno provocato una serie di quesiti

riguardanti, in primo luogo, i possibili fattori protettivi che possono aver comunque favorito una così alta discrepanza, in termini di autonomia, nonostante l'evidente svantaggio delle donne da parte dell'ambito medico-scientifico. Data la maggiore difficoltà riscontrata nella diagnosi della sindrome, il rischio che, rispetto ai soggetti maschi, i trattamenti necessari per mantenere sotto controllo i sintomi vengano effettuati molto tardi, è elevato. Ciò dovrebbe comportare un'esacerbazione della gravità dei sintomi nel corso del tempo. Invece da questo studio risulta che gli uomini, con molta più probabilità delle donne di ricevere trattamenti specifici in tempistiche immediate, non riescano comunque ad arginare l'impatto che la sindrome ha sulla loro vita quotidiana. In secondo luogo, data la natura del primo quesito, ci si è chiesto in quale modo, questi potenziali fattori protettivi, abbiano contenuto gli effetti della FXS nella vita di tutti i giorni.

A tal proposito, Hartley et al. hanno dichiarato che le abilità di interagire in modo appropriato nelle situazioni sociali sia il predittore d'indipendenza più importante per le donne con FXS. I dati infatti evidenziavano come le donne adulte, con minor numero di disturbi in comorbidità, migliori abilità interpersonali ed una migliore istruzione, avessero molte amicizie; erano state inoltre osservate delle correlazioni significative, ovvero residenza-assistenza necessaria-amicizia e amicizia-lavoro (Hartley & Bailey Jr, 2011).

Dunque, per questa indagine, si è deciso di verificare ulteriormente i risultati ottenuti da Harvey et al., andando ad analizzare nel dettaglio i potenziali aspetti che influiscono sulle sopracitate abilità interpersonali. Per cui viene supposta come vera l'affermazione secondo cui la capacità di interagire in modo appropriato in situazioni sociali, necessaria per stabilire e mantenere delle amicizie, svolga un ruolo chiave per lo sviluppo delle capacità adattive della donna, affetta da FXS, nella dimensione sociale.

## **2.4 Fattori analizzati**

Per l'analisi delle abilità di interazione appropriata in situazioni sociali, sono stati presi in considerazione i seguenti fattori: la capacità di elaborazione dei volti e di *eye-gaze*; i disturbi d'ansia e l'evitamento sociale; le abilità linguistiche ed il comportamento adattivo; le funzioni esecutive (EF); la presenza di comorbidità con altri disturbi di natura psico-fisica; l'ambiente familiare in cui la donna è stata cresciuta.



## Risultati di ricerca

### 3.1 Elaborazione dei volti ed *eye-gaze*

Innanzitutto, si è deciso di approfondire i sistemi neurali sottostanti la capacità di elaborazione dei volti, in stretta correlazione con la fissazione dello sguardo (*eye-gaze*), durante lo svolgimento di un'interazione sociale. Motivo di tale scelta è che il contatto visivo reciproco con l'Altro, in questa revisione, è stato considerato come lo stadio iniziale per la formazione di una qualsiasi relazione interpersonale in generale; dunque è stato ipotizzato che la presenza di deficit in questa prima fase possa potenzialmente nuocere allo sviluppo e al mantenimento di legami sociali.

Uno studio di Garrett et al. del 2004 riporta l'affermazione secondo cui è possibile che i sistemi cerebrali che processano gli stimoli socialmente rilevanti possano funzionare in modo diverso negli individui affetti da FXS, rispetto a quelli dallo sviluppo tipico (Garrett et al., 2004). A tal proposito, a due gruppi di donne sono state presentate 120 foto di volti, con espressioni neutre, differenziate secondo quattro tipologie di stimolo: volti *forward-facing* e volti *angled-facing*, ognuno con *direct gaze* oppure *averted gaze*. Il compito consisteva nel determinare dove fosse diretto lo sguardo per ogni fotografia. I risultati hanno mostrato che il gruppo di controllo ha svolto una prestazione significativamente migliore rispetto al gruppo con FXS. Sono emerse, infatti, differenze di attivazione cerebrale tra i due gruppi in relazione alla direzione dello sguardo e del volto nelle fotografie. Durante il *direct-gaze*, nel gruppo di controllo vi è stata un'attivazione massima soprattutto nel solco temporale superiore (STS), nel giro linguale e nel cervelletto, mentre nelle donne con FXS si sono attivate soprattutto l'insula destra ed il cervelletto. Inoltre, se per il gruppo di controllo è stata rilevata una netta differenza di attivazione nel giro fusiforme (FG) tra volti *forward-facing* e quelli *angled-facing*, per le donne FXS non risulta essercene nessuna. A tutti gli stimoli, il gruppo di controllo aveva il FG destro più attivato, mentre le donne FXS non presentavano alcuna differenza emisferica; l'attivazione emisferica sinistra non differiva molto tra i due gruppi. Per quanto riguarda il STS, per tutte le donne FXS c'era una maggiore attivazione nel STS destro (Garrett et al., 2004).

Durante un compito di abituazione svolto nel 2021 è stato invece evidenziato come, rispetto al gruppo di controllo, le donne con FXS mostrassero un incremento significativo dell'attivazione neurale rispetto a stimoli facciali ripetuti. Tale fenomeno di sensibilizzazione

aberrante è stato rilevato sia nella corteccia frontopolare, sia nella corteccia frontale dorsolaterale; al contrario, non è stata osservata alcuna attivazione anomala in risposta alla visione di oggetti privi di caratteristiche facciali, eccetto per l'area di Wernicke nell'emisfero destro (Li & Reiss, 2021). Tali risultati sono supportati da uno studio differenziale avuto luogo nel 2014, in cui è stata sottolineata la progressiva riduzione d'abituazione contemporaneamente alla sensibilizzazione dei sistemi neurali in regioni come il FG e la corteccia occipitale bilaterale, il giro cingolato ed il lobo frontale. È stata inoltre trovata una correlazione significativa tra i livelli di FMRP, abituazione del FG sinistro ed i punteggi ottenuti con l'ADOS (Bruno & Reiss, 2014).

Nel 2008 è stato invece indagato il legame tra l'elaborazione di volti emotivi e la memoria di essi, in relazione all'ansia sociale, negli uomini e donne affetti da FXS (Holsen et al., 2008). Il gruppo sperimentale, nel compito di riconoscimento, ha mostrato un'accuratezza notevolmente minore nel distinguere i volti visti in precedenza da quelli nuovi e ha avuto tempi di reazione più lunghi rispetto al gruppo di controllo. Inoltre ha speso molto meno tempo a guardare gli occhi ed il viso, anche se successivamente non è stata rilevata alcuna correlazione tra *gaze-fixation* e l'accuratezza della performance. Tuttavia è stato osservato che una corretta performance di riconoscimento fosse rapportata positivamente alla *gaze-fixation*. Per quanto concerne le aree cerebrali, gli individui con FXS hanno presentato una attivazione neurale ridotta nel giro frontale superiore e mediale sia per gli stimoli ricordati, che per quelli dimenticati; nel gruppo di controllo essa era completamente assente per i volti dimenticati.

### **3.2 Disturbi d'ansia ed evitamento sociale**

Una revisione del 2019 ha riportato come l'ansia sociale e la depressione, in aggiunta a deficit nelle abilità interpersonali, siano i disturbi di cui sono più propense a soffrire le donne con FXS (Bartholomay & Reiss, 2019). Per questo motivo è stato ritenuto opportuno approfondire gli effetti socio-emotivi che la sindrome può comportare, focalizzando l'attenzione sull'ansia, sull'evitamento sociale e sulle possibili anomalie nella sfera dell'empatia.

Il fatto che comportamenti di evitamento sociale, ansia e avversione al contatto visivo possano emergere già attorno ai 3-5 anni (Hoyo & Abbeduto, 2018), ha rafforzato tale scelta. Tuttavia, non è stato trovato molto materiale che descrivesse nel dettaglio la qualità dei sintomi di questi disturbi per quanto concerne le donne affette da FXS. Infatti, la maggior parte degli articoli trovati in proposito riguardavano ricerche avvenute tramite campioni di

soli uomini oppure di uomini e donne insieme, ma con un numero troppo esiguo di queste ultime. Quindi si è deciso di procedere estrapolando i dati d'interesse da indagini con un focus di ricerca che si avvicinasse il più possibile a quello desiderato.

In uno studio longitudinale, ad esempio, è risultato che la ratio responsabile dell'inattivazione del gene X fosse strettamente correlata con i sintomi di ansia ed evitamento, i cui valori sono rimasti pressoché stabili lungo tutti i 3 anni dell'esperimento. È stato inoltre notato che la gravità dei comportamenti di evitamento dipendesse anche da elementi quali il livello di intimità percepita nella relazione madre-figlia e distress psicologico materno (Hoyo & Abbeduto, 2018). Un ulteriore predittore sottolineato da Joga-Elvira e Brun-Gasca è stato il Q.I. , il quale ha dimostrato di avere un'influenza positiva importante su comportamenti adattivi socialmente rilevanti come abilità comunicative, accademiche, di autoregolazione, di utilizzo di risorse comuni e di svago (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021).

In una indagine del 2022, su un campione di ragazze con FXS dai 6 ai 16 anni, è emerso invece che i livelli di depressione e di evitamento sociale fossero aumentati sensibilmente a partire dai 10 anni circa; nel gruppo di controllo, invece, non è stata osservata alcuna differenza di tali valori legata all'età (Cordeiro & Hessel, 2011).

Anche tra le persone non affette dalla sindrome sono state osservate correlazioni significative che potrebbero favorire la comprensione della questione attualmente trattata. In un articolo del 2008, infatti, viene riportata una correlazione positiva tra i punteggi SPAI (*Social Phobia and Anxiety Inventory*) ed i tempi di fissazione da parte degli osservatori del gruppo di controllo sulla bocca, con ulteriori tendenze positive relative alla fissazione di occhi e volto. Tale legame non è stato riscontrato tra gli individui con FXS (Holsen et al., 2008).

In una indagine del 2021, è risultato che ragazze dai 6 ai 16 anni con la sindrome presentassero, rispetto alle coetanee non portatrici, livelli superiori di empatia, sia cognitiva che affettiva, e di ansia generalizzata, sociale e da separazione. Da livelli inferiori di empatia cognitiva conseguivano livelli superiori di ansia da separazione; tale legame invece non è sussistito in caso di alti livelli della prima (Miller & Reiss 2021).

La capacità di riconoscere le emozioni rappresenta inoltre un precursore più influente dell'abilità di leadership, del livello di giovialità e di adattamento sociale (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021).

### 3.3 Abilità linguistiche e comportamento adattivo

È assodato quindi che i sintomi d'ansia sociale possono manifestarsi sin dalla giovane età. A questo proposito, le difficoltà nella comunicazione reciproca riscontrate nei primi anni d'infanzia sembrano rivestire un ruolo rilevante nello sviluppo di tali sintomi negli anni successivi; tuttavia si tratta di un rapporto che risulta privo di significanza se invertito. È stato dunque proposto che i deficit nell'ambito dell'interazione verbale durante l'infanzia rappresentino un potenziale e significativo fattore di rischio (Pickard & Mandy 2017).

Mantenendo la medesima chiave di lettura, per questa revisione è stato ipotizzato che la costante e precoce avversione al dialogo possa compromettere a lungo termine lo sviluppo delle abilità linguistiche, oltre che esacerbare i sintomi d'ansia sociale. Nello specifico, si è ritenuto che l'insufficiente messa in pratica degli aspetti verbali nella quotidianità possa deviare lo sviluppo tipico delle singole abilità linguistiche e, in secondo luogo, impedire l'apprendimento dei requisiti necessari per assumere comportamenti adatti nei contesti sociali. Nel 2017 è stato infatti riportato che le donne affette da FXS avessero più difficoltà nell'affrontare situazioni che richiedono capacità socio-linguistiche complesse come iniziare e sostenere una conversazione, gestire il proprio turno di esposizione in essa (*turn-taking*) e porre domande di chiarimento in caso di incomprensione (Martin & Losh, 2017).

Nel 2019, Kover ed Abbeduto hanno posto due gruppi di ragazze in 2 contesti distinti: la conversazione e la narrazione. Innanzitutto, le ragazze con FXS hanno mostrato di possedere una complessità sintattica inferiore rispetto alle bambine del gruppo di controllo. Inoltre la qualità della memoria di lavoro fonologica e verbale è risultata correlata al grado di complessità sintattica prodotta durante la narrazione; tale rapporto non è stato osservato durante la situazione di conversazione (Kover & Abbeduto, 2019).

Per quanto concerne invece l'apprendimento del vocabolario, in uno studio del 2020 è stato osservato come molte femmine durante l'infanzia mostrassero di conoscere un maggior numero di parole rispetto ai maschi, mentre negli anni successivi il livello delle loro prestazioni è risultato più vario e distribuito tra quelle maschili. In generale, è stato segnalato come per la maggior parte degli individui l'acquisizione di nuovi vocaboli procedesse regolarmente fino ai 10 anni, per poi arrestarsi e decrescere. Non sono state notate però differenze nella complessità sintattica tra l'infanzia e l'adolescenza. Inoltre, la responsività materna, intesa come l'atto della madre di prendere l'iniziativa interagendo col figlio con commenti spontanei, ha dimostrato di avere un impatto significativo sul profilo

dell'apprendimento lessicale che porta sino all'adolescenza. A tal proposito, i dati raccolti hanno evidenziato che le femmine, durante l'infanzia, hanno esperito più frequentemente tale responsabilità rispetto ai maschi (Brady & Warren, 2020).

### **3.4 Le funzioni esecutive (EF)**

Un profilo del funzionamento cognitivo delineato nel 2001 afferma che le EF costituiscono un punto debole per le donne affette da FXS (Bennetto et al., 2001). Dal momento che per vivere in autonomia è necessario attingere ad esse e metterle in pratica (Martin et al., 2016), e dal momento che le donne tendono ad essere indipendenti più di frequente rispetto agli uomini (Hartley & Bailey Jr, 2011), per l'attuale revisione è stato supposto che le donne preservino alcune EF intatte. Si è pensato in particolare alla flessibilità cognitiva ed al controllo inibitorio.

Nel 2019 Schmitt ed Erickson hanno pubblicato una revisione riguardante lo stato delle EF negli individui affetti da FXS. Nell'articolo è stato menzionato che alcuni studi ritengono che le donne abbiano la memoria di lavoro (ML) fonologica migliore rispetto alla ML non verbale, mentre per quanto concerne gli uomini risulta il contrario. È stata tuttavia sottolineata la quantità esigua di ricerche in proposito. Anche il campo della flessibilità cognitiva è stato poco approfondito nelle donne; tra i dati comunque registrati, alcuni indicano la presenza di errori di perseverazione. Per quanto concerne la funzione di controllo inibitorio, è stato riportato che l'inibizione di una risposta prepotente sembra essere una abilità intatta per le donne, mentre la soppressione dell'interferenza risulta che sia una condizione più eterogenea (Schmitt & Erickson, 2019). Quest'ultimo aspetto era stato indagato nel 2002, in cui le donne con la sindrome, sottoposte ad una variante del compito di Stroop, mostravano tempi di performance più lunghi rispetto al gruppo di controllo. Ciò era dovuto al fatto che adottassero la strategia di sacrificare la velocità di reazione per una migliore accuratezza. I risultati della fMRI avevano dimostrato inoltre delle differenze di attivazione cerebrale tra i gruppi durante la condizione di interferenza: le donne con la FXS avevano infatti attivato le regioni più anteriori della corteccia prefrontale bilaterale, mentre il giro orbitofrontale sinistro risultava tra le aree meno attivate (Tamm et al., 2002).

Inoltre, le abilità linguistiche hanno dimostrato di ricoprire un ruolo importante nei confronti delle EF. Infatti, il controllo inibitorio e la flessibilità cognitiva, insieme alla ML uditiva e alla velocità di elaborazione, sono risultati correlati sia alla produzione che alla comprensione del

linguaggio. Sono state rilevate delle connessioni anche rispetto agli ambiti della percezione sociale, comportamento adattivo, stile di socializzazione e ragionamento quantitativo. Nello specifico, le capacità di astrazione verbale, di linguaggio espressivo e conoscenza del vocabolario sono state associate alla teoria della mente. Nell'ambito del comportamento adattivo è stata rilevata invece maggiore importanza della comprensione di linguaggio, soprattutto delle istruzioni per quanto concerne specificamente la *self-directed ability*. Insieme all'abilità di *naming*, il linguaggio recettivo è stato correlato al grado di leadership relativo allo stile di socializzazione. Infine il ragionamento quantitativo si è dimostrato influenzato dalla capacità di astrazione verbale e di comprensione di linguaggio (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021).

### **3.5 Comorbidità con ASD, ADHD, RRB e dolori muscolari cronici**

L'autismo è un disturbo comunemente diagnosticato tra le persone affette da FXS, anche se non è ben chiaro il motivo per cui alcuni individui lo sviluppano insieme alla sindrome ed altri no. I sintomi riscontrati includono anomalie durante l'interazione sociale e comportamenti ripetitivi restrittivi (RRB), come *l'hand flapping*, scarso contatto visivo e *perservative speech*. I deficit cognitivi, comportamentali e di linguaggio ricettivo, in condizione di comorbidità, risultano più gravi rispetto a chi è affetto solo da FXS. È stato infatti riportato che mentre il 57% di questi ultimi possiede almeno un amico, solo il 32% di chi è stato diagnosticato con entrambi ha stretto dei legami d'amicizia (Niu & Hagerman, 2017).

Secondo una revisione del 2021, tra il 16% a 20% delle donne con la FXS presentano i criteri diagnostici per l'autismo, contro il 30%-54% degli uomini. In generale, vi si conferma che la doppia diagnosi implica un minore sviluppo delle abilità linguistiche, soprattutto ricettive, delle abilità di adattamento ed un IQ più basso; pare vi sia anche una maggior frequenza di problemi del sonno e di episodi epilettici. Relativamente ai comportamenti adattivi, è stato segnalato che la comorbidità con l'autismo comporta più irritabilità, ipersensibilità sensoriale, ed atti ossessivo-compulsivi, oltre che sintomi ADHD e di ansia (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017).

A tal proposito, nel 2019 è stato osservato che i sintomi ADHD contribuiscono ad aumentare le difficoltà nell'interazione sociale ed a ridurre le abilità di socializzazione, incrementando le condizioni di rifiuto da parte dei coetanei e di isolamento da parte delle donne affette da FXS. Anche il livello del QI è parso esercitare la propria influenza sulle abilità interpersonali,

tuttavia solo i sintomi ADHD sono risultati precursori di problemi sociali futuri (Chromik & Reiss, 2019).

Riprendendo invece l'elemento di comorbidità con ASD, è stato notato che gli individui con la doppia diagnosi avessero esperito in quantità significativamente maggiore delle terapie specifiche ed un'istruzione speciale durante gli anni prescolari e scolari, rispetto alle persone affette dalla sola FXS (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017).

Un ulteriore aspetto recentemente approfondito nel campo della FXS è quello riguardante i RRB, tra cui il pattern degli Interessi Ristretti risulta come il più problematico, sia per i maschi che per le femmine. Nello specifico, le donne presentano per lo più RBB Compulsivi: le principali difficoltà riscontrate sono l'inflessibilità al cambiamento, l'interesse o preoccupazione per un singolo oggetto o attività, l'arrabbiarsi se interrotte durante un'azione, l'essere fortemente attaccate ad uno specifico oggetto, l'accumulare oggetti. Gli uomini invece presentano maggiormente RBB Sensoriali-Motori e livelli più alti nei RBB in generale rispetto alle donne.

La gravità dei RBB nella FXS pare raggiungere il suo apice tra i 7 e 12 anni, per poi tendere a decrescere e stabilizzarsi negli anni successivi, tranne per quanto riguarda i RBB Sensoriali-Motori, la cui severità tocca il suo massimo tra i 2 ed i 6 anni per poi diminuire e stazionarsi solo dopo i 12 anni. Inoltre è stato notato che la comorbidità degli individui con la sintomatologia ASD quasi raddoppia l'entità di tali RBB ed aumenta i comportamenti d'attaccamento verso uno specifico oggetto (Reisinger & Erickson, 2020).

Le ricerche di Moskowitz e Roberts, d'altra parte, segnalano la presenza della traiettoria decrescente solo nei RBB Sensoriali-Motori, mentre i comportamenti Compulsivi, Stereotipati e da Interessi Ristretti sono risultati stabili durante lo sviluppo sia dei maschi che delle femmine. È stato inoltre notato che gli atti di autolesionismo da parte dei ragazzi avessero un andamento crescente, al contrario delle ragazze che hanno fatto registrare un netto decremento (Moskowitz & Roberts, 2020).

Usufruendo di un punto di vista differente, nel 2016 uno studio ha scoperto che i comportamenti motori atipici, messi in atto dai bambini a circa 18 mesi d'età, hanno destato le prime preoccupazioni da parte dei genitori riguardo la salute dei propri figli; alcuni hanno riportato sintomi come disagio da parte del bambino quanto abbracciato, avversione al contatto visivo, iperattività e movimenti stereotipati delle mani, durante il primo anno di vita. Durante il secondo anno sono stati segnalati invece episodi di ansia, aggressività, ecolalia e

*self-biting*. Inoltre, sono state osservate delle correlazioni significative: la prima concerne il fatto che, maggiore è l'anticipo con cui si percepiscono dei comportamenti anomali, maggiore è l'anticipo con cui si presenta la preoccupazione; in secondo luogo, prima si preoccupano i genitori, prima la FXS viene diagnosticata (Zhang & Einspieler, 2017).

Infine si evidenzia che, durante le ricerche per l'attuale revisione, è stato trovato che la FXS si associ a condizioni patologiche come la fibromialgia, il cui sintomo principale è il dolore muscolare cronico diffuso. Le persone che soffrono di tale condizione accusano una scarsa qualità di vita ed un maggiore peso attribuito ai disturbi mentali, quali ansia e depressione (Mei & Feng, 2020).

### **3.6 L'ambiente familiare**

Uno studio longitudinale del 2016 ha sottolineato come un ambiente familiare tollerante ed accogliente nei confronti dell'individuo affetto da FXS favorisca maggiormente lo sviluppo di comportamenti adattivi e sintomi autistici meno severi. È stato inoltre messo in risalto lo stato psicologico della madre, che è risultato giocare un ruolo importante nello sviluppo della sintomatologia psicologica e comportamentale del figlio. Infatti, la responsività materna è stata associata a livelli superiori di comportamento adattivo ed a livelli inferiori di sintomi autistici, in aggiunta ad un decremento dei deficit comportamentali nel tempo. La presenza di depressione materna invece è risultata correlata a maggiori sintomi psicologici. Dal momento che le madri di figli affetti da FXS sono molto spesso portatrici della premutazione del gene FMR1 (Smith & Mailick, 2016), il rischio di contrarre disturbi come ansia e depressione è molto elevato. Una delle cause principali dei sintomi depressivi potrebbe essere proprio lo stress derivato dal dover crescere figli affetti dalla sindrome (Hagerman & Schneider, 2018).



## Discussione

### 4.1 Anomalie nell'attivazione neurale indicano una differente modalità di elaborazione dei *social-cue*

Grazie agli studi compiuti in merito all'elaborazione di volti, è stato possibile notare delle differenze di attivazione neurale tra le donne FXS e le donne non affette dalla sindrome. Innanzitutto, l'insula anteriore ricopre un ruolo rilevante nell'esperienza emotiva e nell'elaborazione delle *subjective feelings*: infatti, la rispettiva attivazione è correlata all'attenzione che l'individuo riserva nel sentire gli stati interni, viscerali del proprio corpo. L'insula svolge quindi da mediatore tra questi ultimi ed i processi cognitivi di ordine superiore, favorendo la formazione degli stati emotivi consci della persona (Uddin & Boucher, 2017 ; Molnar-Szakacs & Uddin , 2022). Il fatto che l'area destra si sia attivata durante la fissazione di volti con *direct-gaze* potrebbe significare che le donne con FXS esperiscono delle sensazioni viscerali molto intense, quando si trovano ad avere un contatto visivo diretto con qualcuno. Di conseguenza, da stimoli viscerali intensi potrebbero derivare stati emotivi altrettanto intensi che, esacerbati da un meccanismo di abitudine inefficace, potrebbero rappresentare il motivo primario dell'ansia sociale. La donna FXS potrebbe infatti sviluppare il comportamento d'avversione allo sguardo in quanto esso, fungendo da rinforzo negativo, allevierebbe lo stato d'arousal eccessivo e costante che la donna deve affrontare ogni qualvolta si presenti una situazione d'interazione sociale. Considerando che l'elevato grado d'intensità di questa esperienza possa risultare spiacevole sia a livello fisico che emotivo, l'anticipazione di tale condizione da parte della donna potrebbe causare ansia e quindi contribuire al mantenimento dell'atto di evitamento.

L'attivazione nell'insula infatti non si è verificata nelle donne senza FXS, avvenendo invece nel STS e nel giro linguale. Entrambe queste aree sono adibite all'elaborazione dei volti: il STS, soprattutto nell'area posteriore (pSTS), analizza i movimenti biologici, incluse le espressioni facciali (Patel & Corbetta, 2019), il giro linguale è coinvolto nel riconoscimento dei volti e nella codifica delle espressioni emotive (Palejwala & Sughrue, 2021).

Ciò, in aggiunta al fatto che la reazione del FG destro, atto ad elaborare il volto nella sua interezza (Garrett et al., 2004), risulta inferiore nelle donne FXS, suggerisce che le donne con la sindrome abbiano dei deficit nel riconoscere ed interpretare le espressioni facciali altrui. Si tratta di un requisito fondamentale per l'interazione tra due individui e diversi studi

confermano la presenza di queste difficoltà nella FXS (Shaw & Porter, 2013). Tuttavia sono stati riscontrati alti punteggi tra le ragazze FXS in empatia sia cognitiva che affettiva, dimostrando che la sindrome non è caratterizzata da deficit di riconoscimento emotivo o di Teoria della Mente (ToM)(Miller & Reiss, 2021). Inoltre il fenomeno di sensibilizzazione è stato riscontrato in regioni come la corteccia frontopolare, coinvolta in processi emotivo-cognitivi e sociali, e quella dorsolaterale, direttamente implicata nelle EF e nella cognizione sociale (Bartholomay & Reiss, 2021); sono stati trovati riscontri anche nel giro cingolato, anch'esso importante nell'ambito dell'elaborazione emotiva (Bruno & Reiss, 2014).

Alcune ricerche non hanno infatti trovato chiari deficit nel riconoscimento delle 6 emozioni di base universali (Shaw & Porter, 2013). È possibile quindi che le donne FXS sappiano riconoscere le emozioni dalle espressioni facciali altrui, ma che allo stesso tempo ne abbiano una percezione alterata in termini d'intensità. Lo stato di iper-arousal, che la donna potrebbe esperire in risposta al contatto visivo, potrebbe infatti influenzare significativamente l'elaborazione e l'interpretazione del volto emotivo, amplificandone il valore. Oppure è possibile che il riconoscimento delle espressioni facciali sia una abilità non appresa a causa del costante evitamento attuato sin dai primi anni di vita, senza però compromettere lo sviluppo dell'empatia. Infatti Li R. et al. hanno avanzato l'ipotesi secondo cui, data l'assenza di sensibilizzazione in reazione a stimoli privi di caratteristiche facciali, tale disfunzione socio-cognitiva sia specifica per l'elaborazione di volti (Bartholomay & Reiss, 2021). Quindi i deficit nelle abilità sociali potrebbero non essere radicati specificamente nella comprensione nel ragionamento riguardante l'emozione altrui (Miller & Reiss, 2021). Queste ipotesi non sono tuttavia esaustive. Infatti il contatto visivo, che nella condizione di FXS è gravemente ridotto, è un tassello importante nella formazione delle inferenze riguardanti proprio lo stato mentale altrui. In particolare, è stato teorizzato che il mancato apprendimento della relazione *eye-gaze*-stato affettivo, dovuto alla costante evitazione dello sguardo nel corso degli anni, possa contribuire alla menomazione di tale capacità deduttiva (McCrackin & Itier 2021). Anche la direzione dello sguardo è un *facial-cue* di fondamentale valenza comunicativa, che permette di modulare la percezione delle emozioni e la codifica degli stati mentali (Kesner & Horáček, 2018). Si ritiene quindi che ulteriori approfondimenti, in futuro, possano aiutare a fare maggior chiarezza in proposito. Detto ciò, risulta invece evidente come le difficoltà in questa prima fase possano andare ad incidere sullo sviluppo e mantenimento di legami interpersonali, dato l'elevato rischio di non cogliere determinate informazioni sociali o di

interpretarle erroneamente. Ne può infatti risentire il comportamento adattativo, non permettendo alla donna FXS di adeguarsi correttamente al contesto in cui si trova.

#### **4.2 Deficit linguistici compromettono il funzionamento del comportamento adattivo**

Anche le abilità linguistiche e comunicative giocano un ruolo rilevante nel rapporto interpersonale. Durante un dialogo infatti è necessario per chi parla utilizzare un linguaggio chiaro e coerente, mentre chi ascolta deve saper elaborare costantemente le informazioni per comprendere il messaggio verbale. Quindi, oltre a possedere un buon livello delle abilità linguistiche di base, è molto importante avere la capacità di segnalare le eventuali incomprensioni che possono accadere in tale circostanza, affinché ci sia una ricezione del messaggio ottimale (Finestack & Abbeduto, 2009). Innanzitutto le ragazze FXS risultano avere dei ritardi significativi nella sintassi espressiva, mostrando una produzione di enunciati molto più brevi rispetto alla norma (Kover & Abbeduto, 2019), mentre per quanto concerne il linguaggio ricettivo vi sono dati contrastanti. Sebbene quest'ultimo subisca una traiettoria di sviluppo gravemente alterata secondo alcuni studi, secondo altri si tratta di un ambito linguistico che migliora lentamente nel tempo (Finestack & Abbeduto, 2009), rendendo il vocabolario ricettivo un relativo punto di forza nella popolazione FXS adulta (Hoffmann & Berry-Kravis, 2019). Per quanto concerne invece l'uso sociale del linguaggio, sono state rilevate difficoltà nel mantenere il discorso coerente durante una conversazione, ed in particolare è risultato che le donne FXS facessero meno domande che facilitassero la continuazione dell'argomento di discussione; la segnalazione di incomprensioni è risultata deficitaria (Finestack & Abbeduto, 2009; Martin & Losh, 2017). Dunque, in primo luogo, è possibile che le donne FXS esperiscano delle difficoltà nell'esprimersi adeguatamente e nel fornire informazioni sufficientemente complete e distinte, causando confusione in chi ascolta. In secondo luogo, il lento sviluppo delle abilità linguistiche ricettive potrebbe compromettere la comprensione di istruzioni e norme sociali, prevenendo un inserimento positivo della donna FXS nella comunità negli anni infantili e adolescenziali. Questi due aspetti, assieme, ridurrebbero così le possibilità di un incontro e condivisione di prospettive tra la donna FXS ed un altro individuo. Il tutto verrebbe aggravato dall'incapacità di mantenere viva una conversazione, non sapendo intervenire o intrattenere sufficientemente l'ascoltatore, diminuendo a sua volta le possibilità di stringere un rapporto di amicizia soddisfacente. A supporto di questa ipotesi, è stata documentata la rilevante influenza delle abilità linguistiche

sul comportamento adattivo, sulle EF, sullo stile di socializzazione e sulla percezione sociale. Ad esempio, il linguaggio ricettivo è stato ritenuto estremamente significativo nell'adattamento sociale, in particolare la comprensione delle istruzioni nella *self-directed ability*; inoltre, assieme alla produzione di linguaggio, pare svolga un compito importante nella regolazione inibitoria e nella flessibilità cognitiva. Allo stesso tempo, è stata trovata che un maggiore accesso al registro lessicale ed una maggiore comprensione del vocabolario siano fattori che agevolano lo scambio di comunicazione tra persone, contribuendo allo sviluppo dell'abilità di leadership. Invece il linguaggio espressivo e l'abilità d'astrazione verbale sono correlate alla ToM (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021). Quindi è probabile che la donna FXS, avendo evitato la situazione di dialogo interpersonale sin dall'infanzia, abbia chiari deficit linguistici e comunicativi che ricadono anche sullo sviluppo delle EF e sul comportamento adattivo.

#### **4.3 I sintomi d'ansia sociale potrebbero essere dovuti all'aspetto multi-sensoriale della conversazione frontale**

Deficit sopracitati sono aggravati anche dall'ansia sociale, disturbo ricorrente del fenotipo FXS, che tende infatti ad alterare lo sviluppo e la produzione del linguaggio pragmatico, quindi l'interazione sociale (Kover & Abbeduto, 2019). Alcuni dati indicano tuttavia che vi sia una stretta correlazione tra le difficoltà comunicative esperite durante i primi anni d'età e lo sviluppo successivo dei sintomi d'ansia (Pickard & Mandy 2017), suggerendo come questi ultimi siano una conseguenza che può essere contenuta, se presa per tempo. Infatti è stato consigliato di considerare una finestra temporale nella quale intervenire per migliorare le abilità di interazione sociale e, dunque, prevenire l'evitamento sociale ed i sintomi d'ansia e depressione (Lightbody & Reiss, 2022). Quindi è possibile che i bambini con gravi difficoltà nella comunicazione interpersonale rischiano maggiormente di sviluppare il disturbo d'ansia sociale (Pickard & Mandy, 2017). In tal caso, è possibile che dei trattamenti specifici atti a migliorare le abilità comunicative sin dall'infanzia possano limitare i sintomi di ansia sociale. A tal proposito, in uno studio è stato riportato che le terapie per le abilità sociali sono efficaci sia nel migliorare capacità comunicative, sia nell'alleviare indirettamente i sintomi d'ansia sociale (Pickard & Mandy, 2017). Per quanto concerne invece la relazione con l'attività di *eye-gaze*, è stato osservato come in un gruppo non affetto dalla sindrome vi fosse un legame significativo tra punteggi SPAI ed i tempi di fissazione sulla bocca, con tendenze di fissazione

anche su occhi e volto; il medesimo riscontro non si è tuttavia verificato nel gruppo FXS. Questi risultati hanno fatto supporre agli sperimentatori che l'ansia sociale in FXS non fosse relata alla quantità di tempo spesa a fissare tali caratteristiche facciali (Holsen et al., 2008). Potrebbe quindi trattarsi di una conseguenza legata all'aspetto dell'interazione *vis-à-vis* nella sua interezza, ovvero ai molteplici stimoli, sia interni che esterni, che la donna FXS deve elaborare simultaneamente durante una conversazione frontale, piuttosto che al singolo comportamento di *eye-gaze*. Questa ipotesi potrebbe non essere del tutto fuori luogo considerando che, secondo una indagine del 2022, la corteccia prefrontale (direttamente coinvolta nel funzionamento esecutivo) e la regione temporale (coinvolta nella percezione emotiva degli stimoli facciali) delle donne FXS sono risultate iperattivate durante una condizione di dialogo frontale (Li & Reiss, 2022).

#### **4.4 I dati visionati confermano i deficit attentivi ed il loro impatto sull'adattamento sociale**

Le EF fanno riferimento a quei processi cognitivi che, oltre ad essere responsabili del controllo e della regolazione di pensieri, emozioni e comportamenti, permettono l'adattamento a nuovi contesti e situazioni (Aken & Egger, 2016). La maggioranza degli studiosi concorda sul fatto che le dimensioni principali delle EF consistano in controllo inibitorio, ML e flessibilità cognitiva (Memisevic & Biscevic, 2018) e, secondo i dati riportati dagli studi consultati per la revisione, rappresentano un punto debole per le donne FXS (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021; Bennetto et al., 2001).

In un esperimento, l'area orbitofrontale (OFC) delle donne FXS è risultata tra le meno attivate durante un compito di Stroop (Tamm et al., 2002). La OFC riceve diversi input sensoriali e proietta afferenze verso le aree prefrontali dorsali, che regolano il comportamento; in particolare, i suoi neuroni trasmettono il segnale che precede la decisione di arrestare una determinata azione, implicando un possibile coinvolgimento della OFC nel controllo inibitorio (Balasubramani & Hayden, 2020). A tal proposito, i dati riportati da Schmitt ed Erickson indicano che l'abilità inibitoria di risposta automatica o prepotente potrebbe essere relativamente intatta, mentre la soppressione dell'interferenza risulta avere una condizione distribuita in modo più eterogeneo (Schmitt & Erickson, 2019). Questo potrebbe significare una maggiore frequenza di anomalie relative alla ML ed ai processi di *decision-making*: la OFC infatti è strettamente coinvolta nel funzionamento di tali EF (Tamm et al., 2002) e nella

rappresentazione di valori ed aspettative. La capacità di inibire ed impedire ad informazioni interferenti ,interne o esterne, di accedere alla ML è un aspetto fondamentale per evitare che l'attenzione sia deviata rispetto al compito in atto (Mansouri & Parkinson, 2016; Wang & Schweizer, 2021): se alla base di un'azione vi è la codifica e l'elaborazione di informazioni distraenti e non significative, forse i processi cognitivi che controllano il comportamento *goal-directed* sono compromessi. Quindi l'attivazione aberrante della OFC potrebbe riferirsi all'incapacità della donna FXS di fare inferenze efficaci rispetto a determinati stimoli e dunque la difficoltà di prendere delle decisioni al riguardo. Tuttavia la strategia compensatoria osservata in più indagini, ovvero quella di sacrificare la velocità di reazione per una migliore accuratezza (Schmitt & Erickson, 2019; Tamm et al., 2002), potrebbe contenere gli effetti di tale deficit. È da notare però che Schmitt L.M. et al. hanno riportato solo uno studio relativo all'inibizione di risposte prepotenti nelle donne FXS (Schmitt & Erickson, 2019), quindi non è possibile escludere eventuali anomalie in tale EF solo sulla base di questo studio. Sono state documentate infatti alcune ricerche in cui la flessibilità cognitiva è risultata deficitaria, manifestando errori di perseverazione (Schmitt & Erickson, 2019); la presenza di tale deficit, in almeno parte della popolazione delle donne FXS, potrebbe essere confermata dal fatto che, secondo gli studi di Brain Imaging strutturali, gli individui FXS generalmente mostrano volumi anomali del nucleo caudato (significativo per le azioni *goal-directed*),del verme cerebellare (coinvolto nella ML, flessibilità cognitiva e nell'abilità di pianificazione)(Schmitt & Erickson, 2019) e dei lobi frontali (Schmitt & Erickson, 2019; Martin et al., 2016); inoltre la stessa OFC è coinvolta nell'abilità di *set-shifting* (Balasubramani & Hayden, 2020; Tamm et al., 2002), caratteristica propria della flessibilità cognitiva (Wang & Schweizer, 2021). Quest'ultima consiste nel saper cambiare il focus attentivo per percepire, elaborare e rispondere a situazioni differenti in modi differenti (Memisevic & Bisevic, 2018) e dunque disfunzioni di tale EF porterebbero al mancato adattamento dell'individuo alle richieste dell'ambiente (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021; Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021). La ML, ovvero il sistema a capacità limitata responsabile simultaneamente del mantenimento e della manipolazione delle informazioni (Wang & Schweizer, 2021), influenza fortemente l'intelligenza fluida(Aken & Egger, 2016): il fatto che le donne FXS presentino difficoltà a gestire il focus attentivo potrebbe compromettere la funzionalità della ML, che potrebbe portare ad elaborare conclusioni scorrette. Infatti è stato considerato che il possibile legame tra EF e Q.I. possa essere rappresentato proprio dalla ML (Bennetto et al., 2001).

A conferma di ciò, uno studio di Joga-Elvira L. et al. ha registrato una forte correlazione tra Q.I., *self-direction ability* e adattamento sociale in un gruppo di donne FXS, che si è rivelata maggiormente significativa rispetto a quella riscontrata nel gruppo di controllo (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021). Quindi è possibile che un buon livello di Q.I. rappresenti un fattore protettivo nei confronti delle abilità adattive nelle donne FXS. L'intelligenza fluida, in particolare, si riferisce proprio alla capacità di risolvere problemi nuovi e complessi tramite i processi di ragionamento come l'individuazione di relazioni e la creazione di inferenze (Wang & Schweizer, 2021), ed è stata definita anche come un riflesso delle EF (Aken & Egger, 2016). Il fatto che, in alcune ricerche, la ML fonologica abbia registrato una ridotta quantità di deficit rispetto a quella non-verbale, al contrario di quanto risultato per gli uomini (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021; Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021; Schmitt & Erickson, 2019), potrebbe indicare che, nonostante le potenziali difficoltà di attenzione, le donne FXS siano avvantaggiate nell'adattarsi al contesto sociale, grazie ad una migliore comprensione di istruzioni e norme della comunità. Allo stesso tempo, tuttavia, è stato anche ipotizzato che le donne con una ML fonologica migliore, proprio perché più propense ad essere consapevoli di ciò che situazione richiede, tendano maggiormente a soffrire d'ansia sociale, che impatterebbe in modo significativo il linguaggio espressivo e pragmatico (Kover & Abbeduto, 2019).

#### **4.5 La doppia diagnosi FXS-ASD peggiora il quadro di funzionamento cognitivo ed adattivo**

La percezione di comportamenti anomali nel bambino e la conseguente preoccupazione da parte dei genitori assumono un valore di fondamentale importanza per la diagnosi di FXS (Zhang & Einspieler, 2017): infatti, l'apprensione destata dai genitori rappresenta il primo passo verso l'esecuzione di controlli clinici, che incrementano la possibilità di diagnosticare la FXS con sufficiente anticipo per poterne contenere gli effetti. Nello specifico i RBB sono un tratto deficitario centrale nel ASD, ma sono stati riscontrati anche in altri disturbi di neurosviluppo, tra cui la FXS; essi costituiscono un insieme di comportamenti caratterizzati da movimenti stereotipati o ripetitivi, mancata flessibilità nella routine, interessi ristretti e interessi sensoriali inusuali (Reisinger & Erickson, 2020). I maschi manifestano per lo più RBB Sensoriali-Motori e livelli superiori di RBB in generale (Reisinger & Erickson, 2020): questo potrebbe contribuire ad una maggiore visibilità dei sintomi rispetto alle femmine, le quali mostrano maggiormente RBB compulsivi (Reisinger & Erickson, 2020), che favorirebbe

dunque un miglior tempismo della diagnosi FXS. Inoltre tra i sintomi notati dai genitori durante i primi due anni d'età vi sono anche l'avversione al contatto visivo ed episodi di ansia (Zhang & Einspieler, 2017): questi dati confermerebbero i dati secondo cui comportamenti di evitamento sociale, ansia e avversione al contatto visivo possano emergere già durante i primi anni di vita (Hoyo Soriano & Abbeduto, 2018).

È stato sopraccitato il fatto che i RBB sono caratteristici del ASD: quest'ultimo è un disturbo comunemente diagnosticato in comorbidità con la FXS (Niu & Hagerman, 2017), e circa un quinto delle donne FXS soffre di entrambe le patologie, contro il 30%-54% degli uomini (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017). A tal proposito, è stato riportato che la doppia diagnosi comporti generalmente abilità linguistiche e adattive sottosviluppate ed un Q.I. più basso (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017). Tuttavia in uno studio di Hoffman e Berry-Kravis è risultato che la correlazione tra la gravità dei sintomi ASD in FXS e deficit linguistici non fosse significativa una volta estromessa la ML non-verbale. Questo risultato ha portato gli sperimentatori a supporre che una maggiore severità dei sintomi autistici fosse fortemente correlata con maggiori deficit cognitivi, ma non altrettanto con i deficit del linguaggio propri della FXS (Hoffmann & Berry-Kravis, 2019). Quindi è possibile che la comorbidità con ASD comporti direttamente ad un aggravamento dei deficit cognitivi, che abbasserebbe dunque ulteriormente il livello di funzionamento generale dell'individuo, rispetto a chi invece è affetto dalla sola FXS. È stato inoltre documentato che chi soffre sia di ASD che FXS presenti più irritabilità, ipersensibilità sensoriale, e più atti ossessivo-compulsivi, oltre che sintomi ADHD e di ansia (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017). Tutti questi risultati probabilmente rappresentano il motivo per cui chi è diagnosticato con entrambi i disturbi abbia difficoltà significativamente maggiori nel stringere amicizie (Niu & Hagerman, 2017). Ad esempio, i sintomi ADHD esperiti durante l'infanzia, nella donna FXS, hanno un valore predittivo per i problemi sociali futuri e lo sviluppo di abilità di socializzazione. Nello specifico, è stato osservato che sia i sintomi ADHD che un basso Q.I. contribuissero ad un livello inferiore delle abilità di socializzazione, mentre problemi interpersonali come il rifiuto da parte dei coetanei o l'isolamento sono stati predetti dai soli sintomi ADHD. È stato ipotizzato quindi che, seppur un Q.I. possa fungere da fattore protettivo per lo sviluppo di tali abilità, la comorbidità con ADHD abbia comunque un impatto significativo sulla loro qualità poi dimostrata nella quotidianità (Chromik & Reiss, 2019). Dunque, in base a questi risultati riscontrati nelle ricerche, si ipotizza che nel caso delle donne FXS la doppia diagnosi FXS-



ASD apporti un'esacerbazione dei deficit di adattamento sociale, dovuto a potenziali sintomi RBB, ADHD, ansia e ad un'ulteriore riduzione del funzionamento cognitivo in generale. È stato notato tuttavia che gli individui con comorbidità avessero maggiori possibilità di ricevere trattamenti specifici durante gli anni scolastici e prescolastici, rispetto a chi soffre della singola FXS (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017). Probabilmente è dovuto al fatto che la sintomatologia di queste persone risulta più facilmente individuabile e quindi verrebbero presi dei provvedimenti adeguati per una maggiore quantità di individui.

Infine si presume che, in base ai pochi studi visionati riguardanti patologie come la fibromialgia nella FXS, la condizione di dolore cronico diffuso non possa fare altro che aggravare la qualità di vita della donna FXS; difatti viene riportata una sintomatologia di depressione ed ansia ben marcata (Mei & Feng, 2020).

#### **4.6 Le variabili materne sono significative per lo sviluppo delle abilità di adattamento**

Anche i fattori materni risultano avere un determinato peso sullo sviluppo del comportamento adattivo e dei disturbi psicologici del figlio/a (Hoyo Soriano & Abbeduto, 2018): la salute mentale della madre sembra infatti essere essenziale per limitare i sintomi psicologici del figlio/a (Smith & Mailick, 2016), mentre l'intimità percepita nella relazione diadica madre-figlia pare incidere sui comportamenti d'evitamento (Hoyo Soriano & Abbeduto, 2018). Dal momento che spesso le madri di individui con la mutazione completa sono affette dalla premutazione del gene FMR1, quindi esposte ad un elevato rischio di disturbi d'ansia e depressivi (Smith & Mailick, 2016; Hagerman & Schneider, 2018), è possibile che, attuando degli interventi per promuovere il loro benessere psicologico, si possano contenere i deficit psicologici e comportamentali sviluppati dal figlio/a.

Il rapporto madre-figlio è infatti indirettamente legato ai comportamenti pro-sociali del bambino, come ad esempio gli atteggiamenti di aiuto, conforto e condivisione nei confronti di un altro individuo, che sono strettamente relati a condizioni quali l'accettazione sociale e l'amicizia. Nello specifico, è stato ipotizzato che tale rapporto svolga un ruolo chiave nel guidare il bambino nelle interazioni sociali con gli altri adulti, tra cui l'insegnante: sarebbe infatti la relazione instaurata con questa figura professionale a fare da ponte tra il rapporto madre-figlio ed i comportamenti pro-sociali, incentivati durante le lezioni (Ferreira & Matos, 2016). È dunque possibile che, migliorando la qualità della relazione madre-figlia durante l'infanzia, tramite interventi a favore del benessere psicologico materno, si possa contribuire

ad uno sviluppo più funzionale delle abilità adattive.

Un ulteriore elemento approfondito è stata la responsività materna: la frequenza di interazioni verbali tra madre e figlio/a, intese come commenti/osservazioni spontanee materne rivolte a quest'ultimo, ha un impatto di spessore sullo sviluppo delle abilità lessicali durante l'adolescenza. Ciò ha fatto supporre che, stimolando tale modalità comunicativa con diversi partner (ad esempio insegnanti e coetanei dallo sviluppo tipico), si possa favorire l'apprendimento del vocabolario durante gli anni adolescenziali (Brady & Warren, 2020), quindi influenzando probabilmente la *self-directed ability* in modo indiretto.

## Conclusioni

La FXS è la condizione genetica ereditaria, causa principale di autismo e disabilità intellettiva, di cui soffre un individuo ogni circa 2500-7000 uomini, e di cui soffre un individuo ogni circa 2500-11000 donne. Poiché gli uomini presentano un quadro clinico generalmente più grave, e quindi più facile da identificare, rispetto a quelli delle donne, la quantità di portatrici FXS è stata storicamente e significativamente sottostimata (Bartholomay & Reiss, 2019). Sulla base dell'ipotesi di Hartley e Bailey Jr (2011), secondo cui l'abilità di interazione appropriata in situazioni sociali rappresenta il predittore d'indipendenza più importante per le donne FXS, si è quindi deciso di compiere una revisione che analizzasse almeno alcuni dei fattori che influiscono su tali abilità. La descrizione fenotipica generalmente attribuita alle donne FXS consiste in deficit di tipo socio-emotivo, esecutivo e di apprendimento (K. L., ... & Reiss, 2021). I dati riscontrati durante la revisione sono in linea con tale affermazione.

In primo luogo, i dati relativi ai sistemi neurali che processano gli stimoli socialmente rilevanti suggeriscono una potenziale base cerebrale per i sintomi d'ansia ed i comportamenti di evitamento. In particolare ci si riferisce all'attivazione avvenuta in risposta al *direct-gaze* nell'insula destra (Garrett et al., 2004) : dato il coinvolgimento di questa regione cerebrale nell'elaborazione delle *subjective feelings* (Uddin & Boucher, 2017 ; Molnar-Szakacs & Uddin , 2022), si ipotizza che le donne FXS esperiscano delle sensazioni viscerali molto intense quando guardano qualcuno direttamente negli occhi. Queste, esacerbate da un meccanismo di abitudine inefficace, costringerebbero la donna in uno stato costante di iper-arousal ogni qualvolta vi sia un contatto visivo, favorendo dunque la messa in atto di comportamenti di evitamento per ovviare il problema. Tuttavia pare che i sintomi d'ansia non siano specificamente relati all'attività di *eye-gaze* (Holsen et al., 2008): pare bensì che si tratti, più probabilmente, di un iper-arousal dovuto alla quantità di stimoli e di elaborazioni che la donna deve compiere durante la conversazione con un'altra persona (Li & Reiss, 2022). Il ruolo significativo delle abilità di comunicazione interpersonale è infatti confermato dalla stretta correlazione osservata tra i deficit comunicativi dell'infanzia e lo sviluppo dell'ansia negli anni successivi (Pickard & Mandy 2017). Dunque è possibile che i sintomi d'ansia possano essere in parte limitati, se vengono attuate per tempo delle terapie per abilità sociali (Pickard & Mandy, 2017). Tuttavia, dal momento che ciò può non accadere, si ritiene le capacità comunicative disfunzionali possano scoraggiare la messa in pratica delle abilità linguistiche di

base, impattando negativamente le medesime. Il fatto che l'ansia sociale possa far sì che la donna FXS sopprima la propria complessità sintattica espressiva, durante un contesto di conversazione reciproca, potrebbe rappresentarne un esempio (Kover & Abbeduto, 2019). Mentre l'accordo sull'entità deficitaria nella produzione di linguaggio risulta unanime, la controparte ricettiva suscita pareri discordanti (Kover & Abbeduto, 2019), risultando così un relativo punto di forza nelle capacità verbali (Hoffmann & Berry-Kravis, 2019), su cui si potrebbe lavorare tramite il rafforzamento della responsività materna (Brady & Warren, 2020). Potenziare entrambe le aree del linguaggio avrebbe dei benefici sul comportamento adattivo, in quanto correlate ad EF come il controllo inibitorio, la flessibilità cognitiva e la ML (Joga-Elvira & Brun-Gasca, 2021), quindi anche sullo sviluppo di abilità interpersonali funzionali, essenziali secondo Hartley e Bailey Jr (2011) per un buon livello di indipendenza in età adulta. Nello specifico, potenziali deficit nella comprensione verbale e nell'inibizione di informazioni irrilevanti comprometterebbero il funzionamento della ML, impedendo alla donna FXS di confrontarsi e risolvere adeguatamente determinate situazioni, dunque di adattarsi alle richieste ambientali.

L'intero quadro sintomatologico generale delle donne FXS finora esposto, se in comorbidità con ASD, si aggrava. Vengono inoltre riportati maggiori livelli di irritabilità, ipersensibilità sensoriale e di atti ossessivo-compulsivi, oltre che sintomi ADHD (Kaufmann & Berry-Kravis, 2017), questi ultimi predittivi per il riscontro di problemi sociali come il rifiuto da parte dei coetanei e l'isolamento (Chromik & Reiss, 2019). Come sostenuto da Chromik & Reiss (2019), interventi mirati ai tratti ADHD potrebbero quindi minimizzare la frequenza con cui accadono tali situazioni.

Infine, un ambiente familiare tollerante e positivo è essenziale per il benessere psicologico dell'individuo FXS: in particolare, il benessere psicologico delle madri risulta correlato a quello dei figli ed è decisivo per lo sviluppo funzionale del comportamento adattivo (Smith & Mailick, 2016). Pertanto promuovere trattamenti psicologici a loro favore potrebbe contenere gli effetti della sindrome nelle donne FXS. Inoltre, dato il suo legame indiretto con lo sviluppo di comportamenti pro-sociali (Ferreira & Matos, 2016), si ritiene che una relazione madre-figlia sana e positiva possa incrementare la qualità dell'adattamento sociale sviluppato durante l'infanzia. Tale ipotesi potrebbe infatti spiegare il motivo per cui l'intimità percepita nel rapporto diadico incide sui comportamenti d'evitamento (Hoyo Soriano & Abbeduto, 2018).

## **Limiti di ricerca**

La presente revisione non comprende un sufficiente ed adeguato confronto tra la sintomatologia delle donne FXS e quella degli uomini FXS, ergo è probabile che molti dettagli rilevanti siano stati estromessi dalla stesura dell'elaborato. Un secondo limite è rappresentato inoltre dalla selezione di articoli pubblicati successivamente al 2000, dunque è possibile che molti aspetti storici e passaggi fondamentali per la raccolta dei dati e la formulazione delle ipotesi siano stati trascurati.

## Bibliografia

- Aita, S. L., Beach, J. D., Taylor, S. E., Borgogna, N. C., Harrell, M. N., & Hill, B. D. (2018). Executive, language, or both? An examination of the construct validity of verbal fluency measures. *Applied Neuropsychology: Adult*.
- Asher, M., Asnaani, A., & Aderka, I. M. (2017). Gender differences in social anxiety disorder: A review. *Clinical psychology review*, 56, 1-12.
- Baghel, M. S., Singh, P., Srivas, S., & Thakur, M. K. (2019). Cognitive changes with aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 89(3), 765-773.
- Balasubramani, P. P., Pesce, M. C., & Hayden, B. Y. (2020). Activity in orbitofrontal neuronal ensembles reflects inhibitory control. *European Journal of Neuroscience*, 51(10), 2033-2051.
- Bartholomay, K. L., Lee, C. H., Bruno, J. L., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2019). Closing the gender gap in fragile X syndrome: review of females with fragile X syndrome and preliminary research findings. *Brain sciences*, 9(1), 11.
- Bennetto L, Pennington BF, Porter D, Taylor AK, Hagerman RJ. Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. *Neuropsychology*. 2001 Apr;15(2):290-9
- Bodin, C., Takerkart, S., Belin, P., & Coulon, O. (2018). Anatomic-functional correspondence in the superior temporal sulcus. *Brain Structure and Function*, 223(1), 221-232.
- Brady, N. C., Fleming, K., Bredin-Oja, S. L., Fielding-Gebhardt, H., & Warren, S. F. (2020). Language development from early childhood to adolescence in youths with fragile X syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 63(11), 3727-3742.
- Bruno, J. L., Garrett, A. S., Quintin, E. M., Mazaika, P. K., & Reiss, A. L. (2014). Aberrant face and gaze habituation in fragile x syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 171(10), 1099-1106.

- Chromik, L. C., Quintin, E. M., Lepage, J. F., Hustyi, K. M., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2019). The influence of hyperactivity, impulsivity, and attention problems on social functioning in adolescents and young adults with fragile X syndrome. *Journal of attention disorders*, 23(2), 181-188.
- Cordeiro, L., Ballinger, E., Hagerman, R., & Hessel, D. (2011). Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 3(1), 57-67.
- DaWalt, L. S., Fielding-Gebhardt, H., Fleming, K. K., Warren, S. F., & Brady, N. (2021). Change in Behavior Problems from Childhood Through Adolescence for Children with Fragile X Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-11.
- del Hoyo Soriano, L., Thurman, A. J., Harvey, D. J., Brown, W. T., & Abbeduto, L. (2018). Genetic and maternal predictors of cognitive and behavioral trajectories in females with fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 10(1), 1-11.
- Ferreira, T., Cadima, J., Matias, M., Vieira, J. M., Leal, T., & Matos, P. M. (2016). Preschool children's prosocial behavior: The role of mother-child, father-child and teacher-child relationships. *Journal of Child and Family Studies*, 25(6), 1829-1839.
- Finestack, L. H., Richmond, E. K., & Abbeduto, L. (2009). Language development in individuals with fragile X syndrome. *Topics in language disorders*, 29(2), 133.
- Garrett AS, Menon V, MacKenzie K, Reiss AL: Here's looking at you, kid: neural systems underlying face and gaze processing in fragile X syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:281-288
- Hartley, S. L., Seltzer, M. M., Raspa, M., Olmstead, M., Bishop, E., & Bailey Jr, D. B. (2011). Exploring the adult life of men and women with fragile X syndrome: Results from a national survey. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, 116(1), 16-35.
- Hoffmann, A., Krause, S. E., Wu, J., Leurgans, S., Guter, S. J., Block, S. S., ... & Berry-Kravis, E. (2019). Vocabulary comprehension in adults with fragile X syndrome (FXS). *Journal of neurodevelopmental disorders*, 11(1), 1-9.

- Hoffmann, A., Wang, A., Berger, N., Cordeiro, L., Shaffer, R., Tartaglia, N., ... & Berry-Kravis, E. (2020). Language across the Lifespan in Fragile X Syndrome: Characteristics and Considerations for Assessment. *Brain sciences*, 10(4), 212.
- Holsen LM, Dalton KM, Johnstone T, Davidson RJ: Prefrontal social cognition network dysfunction underlying face encoding and social anxiety in fragile X syndrome. *Neuroimage* 2008; 43:592–604
- Joga-Elvira, L., Roche-Martínez, A., Joga, M. L., Jacas-Escarcelle, C., & Brun-Gasca, C. (2021). Language in young females with fragile X syndrome: Influence on the neurocognitive profile and adaptive behavior. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(5), 1448-1460.
- Joga-Elvira, L., Jacas, C., Joga, M. L., Roche-Martínez, A., & Brun-Gasca, C. (2021). Fragile X syndrome in young females: Influence of executive function on the neurocognitive profile and adaptive behavior. *Research in Developmental Disabilities*, 112, 103912.
- Joga-Elvira, L., Jacas, C., Joga, M. L., Roche-Martínez, A., & Brun-Gasca, C. (2021). Pilot study of socio-emotional factors and adaptive behavior in young females with fragile X syndrome. *Child Neuropsychology*, 27(7), 949-959.
- Kaufmann, W. E., Kidd, S. A., Andrews, H. F., Budimirovic, D. B., Esler, A., Haas-Givler, B., ... & Berry-Kravis, E. (2017). Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: cooccurring conditions and current treatment. *Pediatrics*, 139(Supplement\_3), S194-S206.
- Kesner, L., Grygarová, D., Fajnerová, I., Lukavský, J., Nekovářová, T., Tintěra, J., ... & Horáček, J. (2018). Perception of direct vs. averted gaze in portrait paintings: An fMRI and eye-tracking study. *Brain and cognition*, 125, 88-99.
- Kover, S. T., & Abbeduto, L. (2019). Syntactic ability of girls with fragile X syndrome: Phonological memory and discourse demands on complex sentence use. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 124(6), 511-534.



- Li, R., Bruno, J. L., Jordan, T., Miller, J. G., Lee, C. H., Bartholomay, K. L., ... & Reiss, A. L. (2021). Aberrant Neural Response During Face Processing in Girls With Fragile X Syndrome: Defining Potential Brain Biomarkers for Treatment Studies. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.
- Li, R., Bruno, J. L., Lee, C. H., Bartholomay, K. L., Sundstrom, J., Piccirilli, A., ... & Reiss, A. L. (2022). Aberrant brain network and eye gaze patterns during natural social interaction predict multi-domain social-cognitive behaviors in girls with fragile X syndrome. *Molecular Psychiatry*, 1-9.
- Lightbody, A. A., Bartholomay, K. L., Jordan, T. L., Lee, C. H., Miller, J. G., & Reiss, A. L. (2022). Anxiety, Depression, and Social Skills in Girls with Fragile X Syndrome: Understanding the Cycle to Improve Outcomes. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 10-1097.
- Mansouri, F. A., Fehring, D. J., Gaillard, A., Jaberzadeh, S., & Parkinson, H. (2016). Sex dependency of inhibitory control functions. *Biology of sex Differences*, 7(1), 1-13.
- Marlborough, M., Welham, A., Jones, C., Reckless, S., & Moss, J. (2021). Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1), 1-19.
- Martin, G. E., Barstein, J., Hornickel, J., Matherly, S., Durante, G., & Losh, M. (2017). Signaling of noncomprehension in communication breakdowns in fragile X syndrome, Down syndrome, and autism spectrum disorder. *Journal of Communication Disorders*, 65, 22-34.
- Martin, A.; Quintin, E.M.; Hall, S.S.; Reiss, A.L. The Role of Executive Function in Independent Living Skills in Female Adolescents and Young Adults With Fragile X Syndrome. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 2016, 121,448–460.
- McCrackin, S. D., & Itier, R. J. (2021). I can see it in your eyes: Perceived gaze direction impacts ERP and behavioural measures of affective theory of mind. *Cortex*, 143, 205-222.
- Mei, X., Yang, Y., Zhao, J., Wang, Y., Chen, Q., Qian, X., ... & Feng, Z. (2020). Role of fragile X mental retardation protein in chronic pain. *Molecular Pain*, 16, 1744806920928619.

- Memisevic, H., & Biscevic, I. (2018). Exploring the link between inhibitory control and cognitive flexibility in preschool children. *Cognition, Brain, Behavior*, 22(1), 1-11.
- Miller, J. G., Bartholomay, K. L., Lee, C. H., Bruno, J. L., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2021). Empathy and anxiety in young girls with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-11.
- Molnar-Szakacs, I., & Uddin, L. Q. (2022). Anterior insula as a gatekeeper of executive control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104736.
- Moskowitz, L. J., Will, E. A., Black, C. J., & Roberts, J. E. (2020). Restricted and repetitive behaviors in males and females with fragile x syndrome: Developmental trajectories in toddlers through young adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(11), 3957-3966.
- Niu, M., Han, Y., Dy, A. B. C., Du, J., Jin, H., Qin, J., ... & Hagerman, R. J. (2017). Autism symptoms in fragile X syndrome. *Journal of child neurology*, 32(10), 903-909.
- Palejwala, A. H., Dadario, N. B., Young, I. M., O'Connor, K., Briggs, R. G., Conner, A. K., ... & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and white matter connections of the lingual gyrus and cuneus. *World Neurosurgery*, 151, e426-e437.
- Patel, G. H., Sestieri, C., & Corbetta, M. (2019). The evolution of the temporoparietal junction and posterior superior temporal sulcus. *Cortex*, 118, 38-50.
- Pickard, H., Rijdsdijk, F., Happé, F., & Mandy, W. (2017). Are social and communication difficulties a risk factor for the development of social anxiety?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(4), 344-351.
- Raspa, M., Wheeler, A. C., & Riley, C. (2017). Public health literature review of fragile X syndrome. *Pediatrics*, 139(Supplement\_3), S153-S171.
- Fragile, X. (2021). Living with Fragile X syndrome. *Arch Dis Child*, 106, 204.

- Roberts, J. E., Tonnsen, B. L., McCary, L. M., Ford, A. L., Golden, R. N., & Bailey Jr, D. B. (2016). Trajectory and predictors of depression and anxiety disorders in mothers with the FMR1 premutation. *Biological psychiatry*, 79(10), 850-857.
- Schmitt, L. M., Shaffer, R. C., Hessler, D., & Erickson, C. (2019). Executive function in fragile X syndrome: a systematic review. *Brain Sciences*, 9(1), 15.
- Salcedo-Arellano, M. J., Hagerman, R. J., & Martínez-Cerdeño, V. (2020). Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gac Med Mex*, 156(1), 60-66.
- Shaw, T. A., & Porter, M. A. (2013). Emotion recognition and visual-scan paths in fragile X syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(5), 1119-1139.
- Smith, L. E., Hong, J., Greenberg, J. S., & Mailick, M. R. (2016). Change in the behavioral phenotype of adolescents and adults with FXS: Role of the family environment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1824-1833.
- Tamm, L.; Menon, V.; Johnston, C.K.; Hessler, D.R.; Reiss, A.L. fMRI study of cognitive interference processing in females with fragile X syndrome. *J. Cogn. Neurosci.* 2002, 14, 160–171
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 34(4), 300.
- van Aken, L., Kessels, R. P., Wingbermühle, E., van der Veld, W. M., & Egger, J. I. (2016). Fluid intelligence and executive functioning more alike than different?. *Acta neuropsychiatrica*, 28(1), 31-37.
- Zhang, D., Kaufmann, W. E., Sigafos, J., Bartl-Pokorny, K. D., Kriebler, M., Marschik, P. B., & Einspieler, C. (2017). Parents' initial concerns about the development of their children later diagnosed with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 42(2), 114-122.

- Wang, T., Li, C., Ren, X., & Schweizer, K. (2021). How executive processes explain the overlap between working memory capacity and fluid intelligence: A test of process overlap theory. *Journal of Intelligence*, 9(2), 21.