

# Mettiamoci in moto



24.10.2023

**Paolo Alfieri**

U.O.C. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Responsabile Prof S. Vicari  
[www.specchioriflesso.net](http://www.specchioriflesso.net)

[paolo.alfieri@opbg.net](mailto:paolo.alfieri@opbg.net)

**Associazione Italiana  
Sindrome 'X-Fragile'**



# IL NOSTRO PROGETTO

in convenzione con l'Associazione Italiana Sindrome X Fragile

1. **Attivazione** di un nuovo **Ambulatorio** all'interno del DH di Disabilità Intellettive e Sindromi Genetiche dell'Ospedale dedicato alle **persone con Sindrome X Fragile in età pediatrica**, in grado di garantire un attento seguimiento delle problematiche cliniche collegate alla Sindrome X Fragile.
2. **Creazione di reti di collaborazioni e scambio di conoscenze** tra l'OPBG e i servizi socio-sanitari che seguono le persone con FXS e condizioni da espansione del gene FMR1 sui diversi territori.
3. **Formazione** - in presenza presso l'Associazione o da remoto – da parte dei Medici e dagli Operatori Socio-Sanitari dell'U.O.C. Neuropsichiatria dell'Ospedale in favore di insegnanti, genitori e operatori della riabilitazione che verranno coinvolti dall'Associazione.

# Cause più comuni di Disabilità intellettiva/Disturbo dello sviluppo intellettivo

- **Sindrome di DOWN**
- **Sindrome X-FRAGILE**
- **Sindrome FETO-ALCOLICA (FASD)**

# LE SINDROMI GENETICHE

Dette anche *sindromi dismorfico-genetiche*

Complesse condizioni caratterizzate dall'associazione di anomalie maggiori e minori (dismorfismi) spesso accompagnate da problemi di accrescimento staturico-ponderale e da ritardo dello sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva, disturbo del comportamento.

Specialisti di diverse discipline - Pediatri, Neonatologi, Genetisti, Neuropsichiatri Infantili- nella loro abituale attività possono trovarsi coinvolti nella valutazione del bambino con tali caratteristiche.

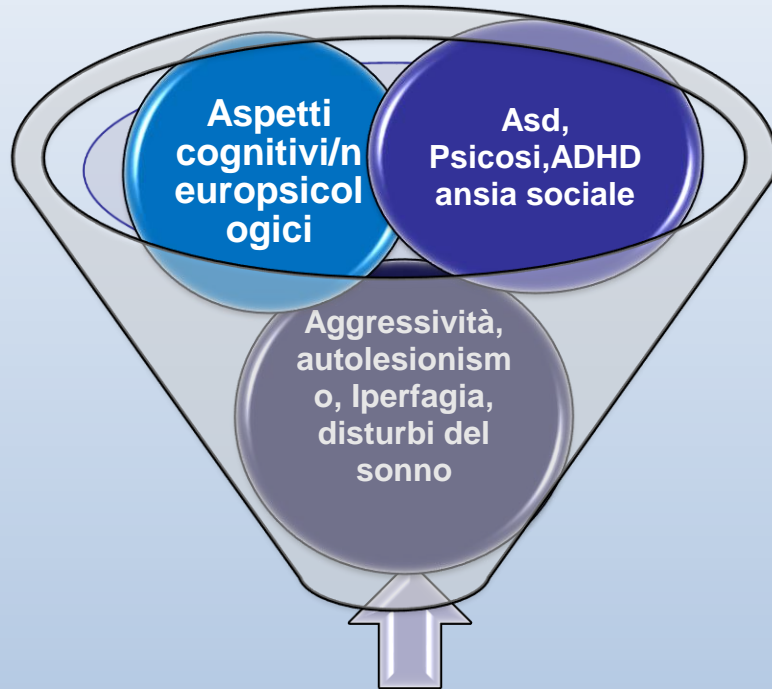
# Fenotipo cognitivo-comportamentale

- Lo sviluppo emotivo e cognitivo in tali condizioni può essere notevolmente diverso da sindrome a sindrome
- Espressione di differenze nello sviluppo cerebrale su base neurobiologica
- In soggetti con DI, non solo il profilo cognitivo/neuropsicologico ma anche quello psicopatologico potrebbe essere specifico in relazione all'eziologia e al peculiare sviluppo cerebrale (“ipotesi della specificità della sindrome” Atkinson et al., 2001; Vicari et al., 2001; Battaglia et al., 2001)
- Conoscere i profili ha ricadute diagnostiche cliniche e riabilitative significative

# Fenotipo comportamentale

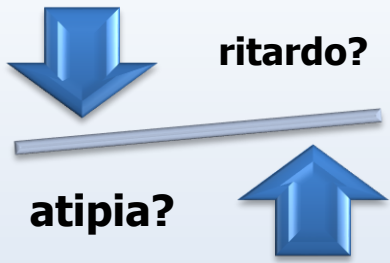
- Nel 1887 Down fu il primo ad ipotizzare che nella sindrome che successivamente prenderà il suo nome vi fossero specifici tratti di personalità e di temperamento
- Prima vera descrizione di un “fenotipo comportamentale” proposta da William Nyhan nel 1971 che descrisse nell’omonima sindrome (Lesch Nyhan) atti di autolesionismo caratteristici in tutti i pazienti osservati (Harris, 2010).

# FENOTIPI COGNITIVO - COMPORTAMENTALI



**COSA COMPRENDONO**

- ✓ **Caratteristici pattern di anomalie motorie, cognitive, linguistiche e sociali strettamente associate ad un disturbo biologico” (Flint and Yule, 1994)**
- ✓ “La maggiore possibilità che una persona con una determinata sindrome genetica possa mostrare determinate caratteristiche comportamentali o dello sviluppo rispetto ad una persona senza quella sindrome” (Dyckens e Cassidy, 1995 )
- ✓ Sebbene sia alto il rischio di presentare aspetti comportamentali peculiari, tuttavia non sempre tutti gli individui con quella sindrome presentano caratteristiche simili (Harris JC, 2010).
- ✓ Molti dei comportamenti distintivi non sono codificati nel DSM (Feinstein & Singh, 2007) ma sono ‘**intrinseci**’ alla sindrome



# Profili cognitivi e neuropsicologici specifici

## Sindrome di Down

- Capacità linguistiche con una produzione povera, poco fluente, una maggiore compromissione della morfosintassi ed un relativo risparmio del lessico.

## Sindrome di Williams

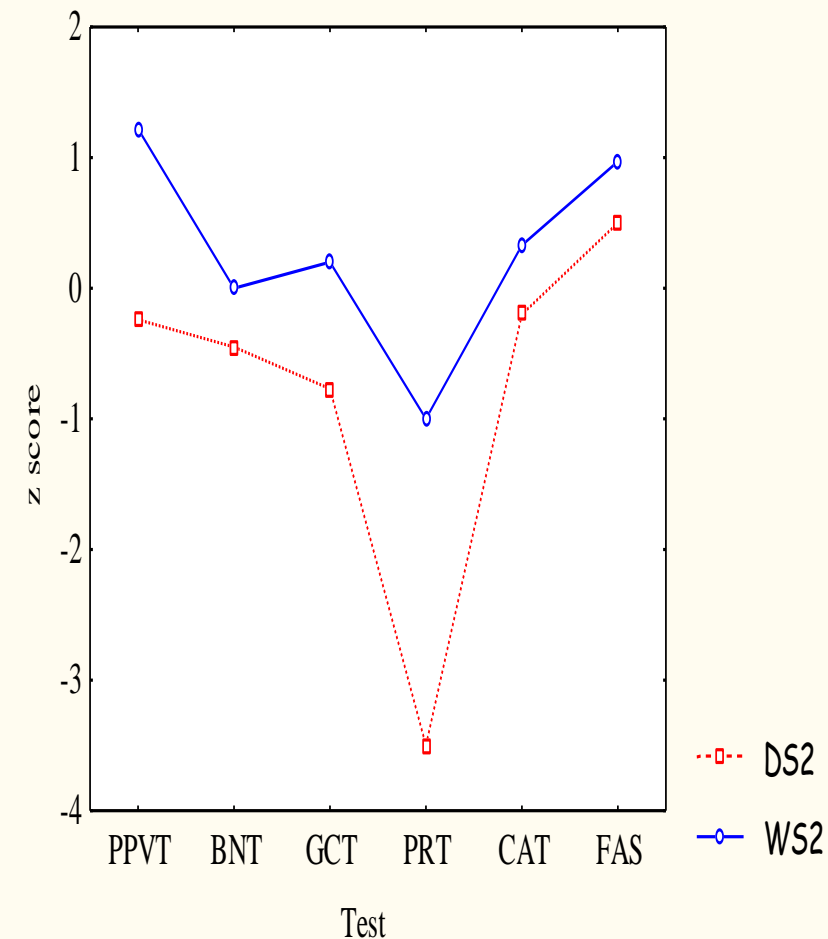
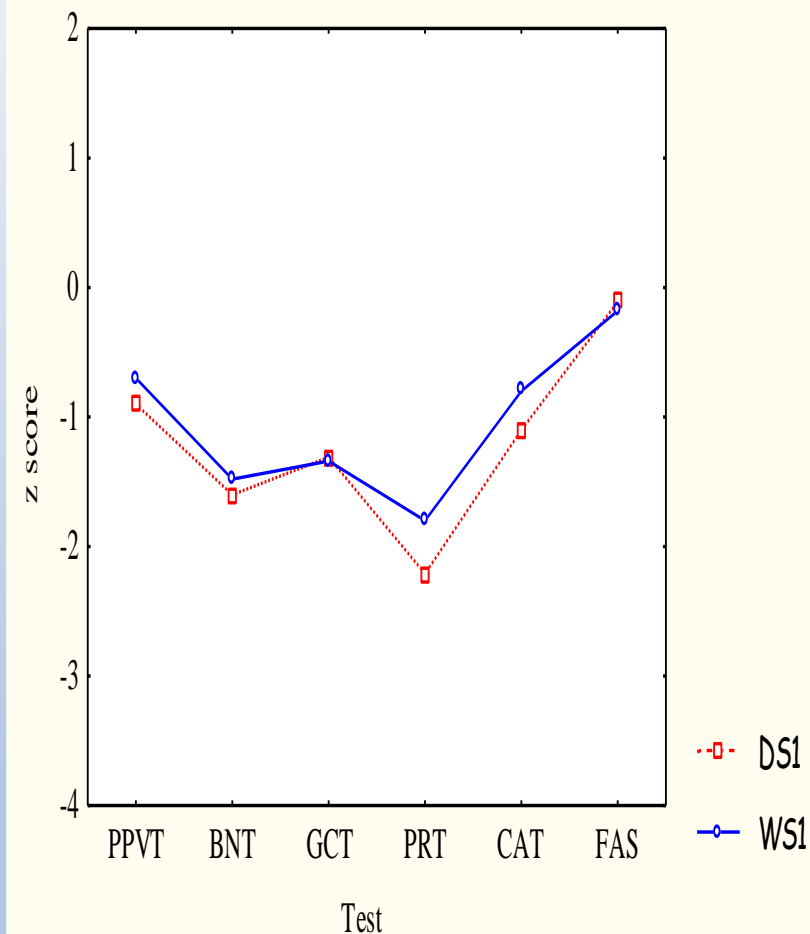
- Capacità linguistiche relativamente preservate e da capacità visuo-spaziali compromesse.
- Dissociazione tra abilità spaziali (ridotte) e visuo-percettive (preservate) è stata dimostrata.



# Il fenotipo cognitivo varia nel tempo

(Vicari et al. 2004)

Traiettorie evolutive nella  
syndrome di Down e di  
Williams





PubMed smith magenis syndrome

Search

Help



- PubMed
- GEO DataSets
- GEO Profiles
- GSS
- GTR
- HomoloGene
- MedGen
- MeSH
- NCBI Web Site
- NLM Catalog
- Nucleotide
- OMIM**
- PMC
- PopSet
- Probe
- Protein
- Protein Clusters
- PubChem BioAssay
- PubChem Compound
- PubChem Substance
- PubMed

prises more than 26 million citations for biomedical literature from e science journals, and online books. Citations may include links to nt from PubMed Central and publisher web sites.

### PubMed COMMONS



Featured comment - Jul 1

Nuclear receptor variant in MS? C Cotsapas/@ccots shares results of validation attempt with larger dataset.

[1.usa.gov/295dw3W](http://1.usa.gov/295dw3W)

#### Using PubMed

[PubMed Quick Start Guide](#)

[Full Text Articles](#)

[PubMed FAQs](#)

[PubMed Tutorials](#)

#### PubMed Tools

[PubMed Mobile](#)

[Single Citation Matcher](#)

[Batch Citation Matcher](#)

[Clinical Queries](#)

#### More Resources

[MeSH Database](#)

[Journals in NCBI Databases](#)

[Clinical Trials](#)

[E-Utilities \(API\)](#)

#182290

SMITH-MAGENIS SYNDROME; SMS

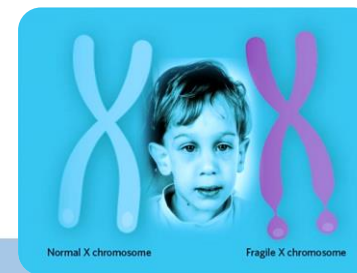
# Clinical synopsis

CATEGORY	SUBCATEGORY	FEATURES
Inheritance	-	Autosomal dominant Isolated cases
Head and Neck	Head	Brachycephaly [EoM image]
	Face	Midface hypoplasia [EoM image] Broad face [EoM image]
	Ears	Hearing loss (conductive and/or sensorineural)
	Nose	Broad nasal bridge [EoM image]
Cardiovascular	Heart	Congenital heart defect
Genitourinary	Kidneys	Structural renal anomalies
Skeletal	Spine	Scoliosis
	Hands	Brachydactyly [EoM image]
Neurologic	Central Nervous System	Speech delay Mental retardation (IQ 20-78) Sleep disturbance Structural brain abnormalities
	Behavioral Psychiatric Manifestations	Hyperactivity Polyembolokoilamania (insertion of foreign bodies into body orifices) Behavioral problems Self-destructive behavior Onychotillomania (pulling out nails) Wrist-biting Head-banging
Voice	-	Hoarse voice
Laboratory Abnormalities	-	Interstitial deletion of 17p11.2 (most common is 3.7Mb)
Miscellaneous	-	Most cases result from de novo mutation or deletion of RAI1 (607642)
Molecular Basis	-	Caused by mutation in the retinoic acid-induced gene 1 (RAI1, 607642.0004) Contiguous gene deletion syndrome caused by deletion (650kb-3.7Mb) of 17p11.2

# SINDROME X FRAGILE: DEFINIZIONE



- ❖ La **Sindrome X Fragile (XFS)** o **Sindrome di Martin-Bell** è una **condizione genetica rara** causata dalla mutazione di un gene, il **gene FMR1** (*Fragile X Mental Retardation 1*) posizionato sul *braccio lungo del cromosoma X* che presenta una rottura, da cui la definizione di “*X Fragile*”.
- ❖ Colpisce circa 1/4000 maschi ed 1/7000 femmine
- ❖ 1/150-1/250 donne è portatrice; 1/800 maschi è portatore
- ❖ E' considerata la principale causa ereditaria, derivante da un singolo gene, di **disabilità intellettiva (QI<70)**
- ❖ E' la principale *causa monogenica di autismo* → dal 2 al 6 % di tutte le diagnosi di autismo è dovuta ad XFS

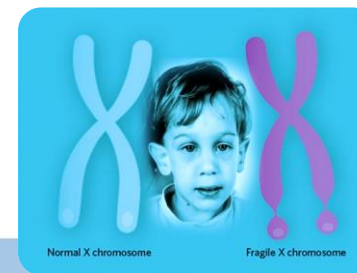


# SINDROME X FRAGILE: DIAGNOSI



Analisi molecolare del gene FMR1 è diventata oramai il test genetico di elezione per la conferma della sindrome e dello stato di portatore:

- ❖ Persone di entrambi i sessi con disabilità intellettiva, ritardo di sviluppo o autismo
- ❖ Persone che hanno storia familiare di sindrome X fragile
- ❖ Donne con una storia familiare di disturbi associati ad FMR1, incluso FXPOI, donne con problemi di fertilità/menopausa precoce
- ❖ Persone con esordio in tarda età di tremore o atassia di sconosciuta origine
- ❖ potenziali donatori di gameti data la relativa alta frequenza di premutazioni nella popolazione generale



# SINDROME X FRAGILE: STORIA



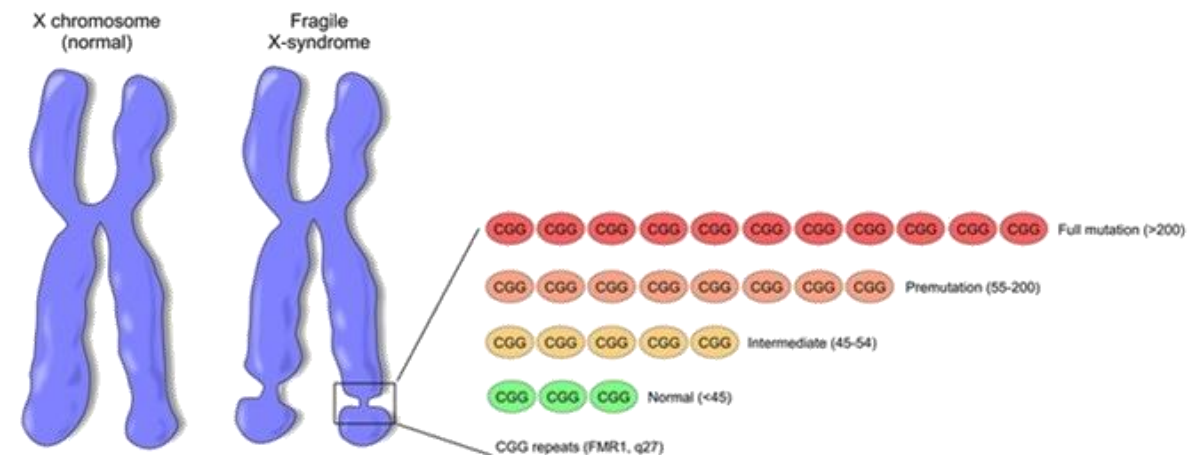
- ❖ Martin (neurologo) e Bell (genetista), nel 1943, descrissero per la prima volta tale condizione in un uomo con disabilità intellettiva e che mostrava anche aspetti dismorfici. Una famiglia con soli maschi affetti (pensarono a una forma X-linked)
- ❖ Nel 1969, Lubs associò un marcatore citogenetico a questa sindrome in una famiglia di 4 fratelli con disabilità intellettiva dimostrando una aberrazione cromosomica su Cr. X, una sorta di «fragilità» nella parte terminale del braccio lungo del cromosoma X portando al nome «Sindrome dell'X Fragile».
- ❖ Nel 1991 tre gruppi di clinici descrissero per la prima volta il gene FMR1 localizzato in corrispondenza del sito fragile individuato da Lubs e responsabile di una mutazione speciale chiamata «mutazione dinamica» che consisteva nell'espansione della tripletta CGG che va aumentando nelle generazioni, determinando assenza di fmrp.
- ❖ Dopo molti studi, Hagerman et al. descrissero delle problematiche neurologiche correlate alla mutazione del gene FMR1 che vennero classificate come sindrome da tremori/atassia associata alla Sindrome dell'X Fragile (FXTAS).



# SINDROME X FRAGILE: CARATTERISTICHE CLINICHE

Le mutazioni relative al gene *FMR1* si manifestano sia durante l'infanzia ma anche con la crescita (neurodegenerativi). Normalmente n. di triplette CGG contenute nel tratto di DNA è compreso tra le 6 e le 50 copie; sono riconosciute due tipologie di mutazioni: la *premutazione* e la *mutazione completa*:

- ❖ **PREMUTAZIONE:** quando il trinucleotide si ripete tra **le 55 e 200 volte**. Mutazione non completa, la proteina FMRP non è totalmente assente, quindi non vi è manifestazione conclamata della sindrome. Possono tuttavia essere presenti altre condizioni cliniche come *insufficienza ovarica precoce* e *sindrome tremore/atassia*.
- ❖ **MUTAZIONE COMPLETA:** quando ci sono **più di 200 ripetizioni** del trinucleotide



## World statistics

### Fragile X premutation (number of carriers)

More common in men  
(approx. 1 in 468 men, 1 in 151 women)

### Fragile X full mutation (number of carriers)

approx. 1 in 4000 men, 1 in 6000 women

## FXS symptoms and physical traits

Long face, Large jaw  
Large, prominent ears  
High arched palate  
Macro-orchidism, macrocephaly  
Joint laxity  
Intellectual disability  
Autism  
ADHD  
Prader-Willi phenotype

La diagnosi avviene di solito intorno ai 32 mesi



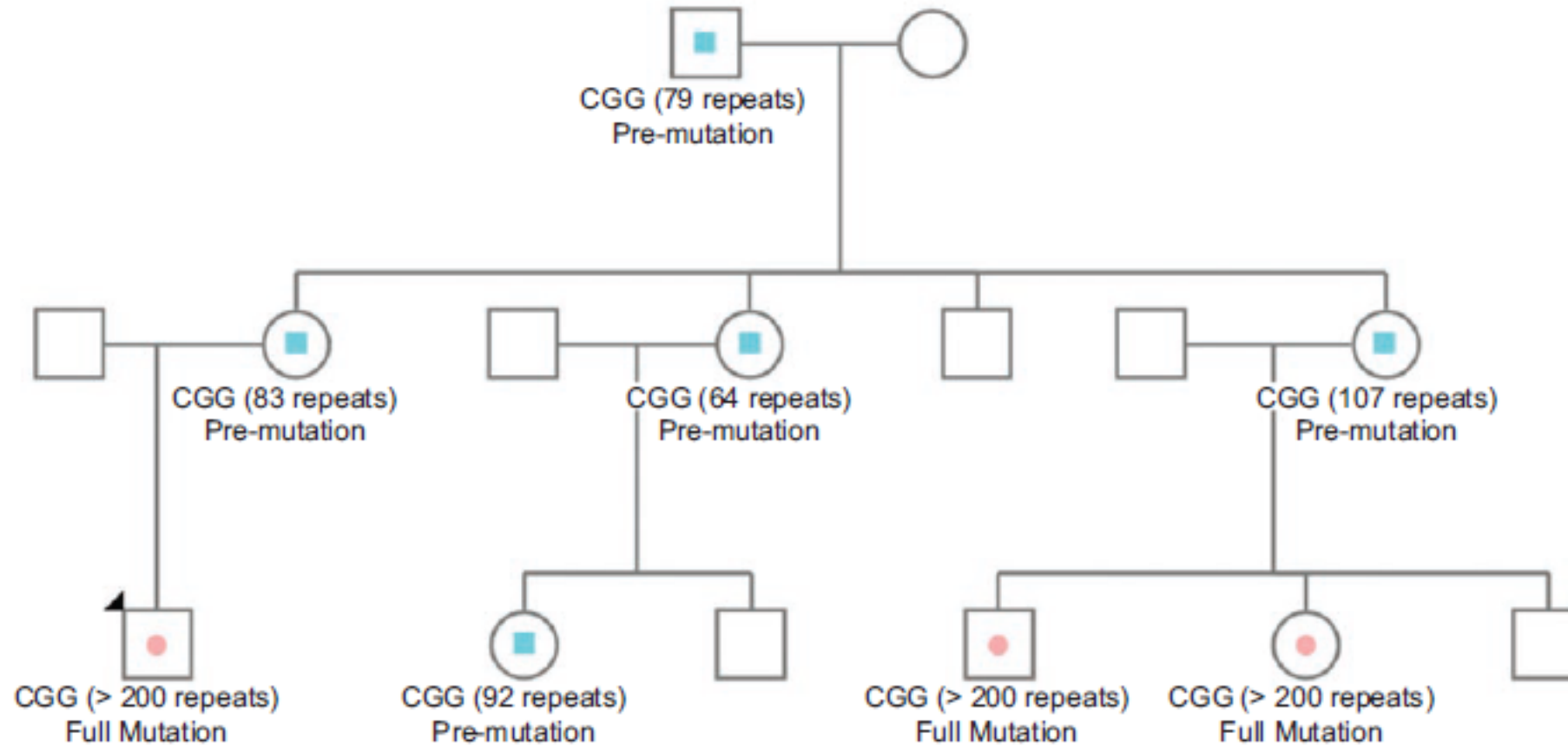


## NDROME X FRAGILE: EZIOPATOGENESI



- ❖ L'**espansione del trinucleotide CGG** (citosina-guanina-guanina) nella porzione 5 del **gene FMR1**, tende a modificarsi in ampiezza nel passaggio da una generazione all'altra [Nolin, 2003]
- ❖ La trasmissione può avvenire in maniera asintomatica (relativamente!!) oppure può innescare un'ulteriore espansione fino a raggiungere la mutazione completa, che associandosi a una metilazione del promotore del gene determina il silenziamento del gene e l'assenza della proteina FMRP
- ❖ Proteina in grado di instaurare legami regolatori con l'RNAm di altre proteine, soprattutto nei testicoli e nel cervello [Salcedo-Arellano et al., 2019]





**Figure 1.** Family tree. When establishing the molecular diagnosis, diagnostic cascade testing of all members of the immediate family is suggested. The male carrying the first-generation pre-mutation passes the pre-mutation to 100 % of his daughters, while his sons will not be carriers of the pre-mutation or the full mutation. The sons and daughters of women in the second generation have a 50 % likelihood of having the pre-mutation or the full mutation. Only females with the pre-mutation have the capability to expand the full mutation to both their male and female children and they have the capability to develop FXS, as well as those affected in third generation.

# SINDROME X FRAGILE: CARATTERISTICHE CLINICHE



Le manifestazioni cliniche specifiche della sindrome possono essere distinte in: fisiche, psicologico-cognitive e comportamentali.

**Sul piano fisico**, la XFS è ad esempio caratterizzata da:

- Viso sottile e allungato
  - Orecchie lunghe e prominenti
  - Piedi piatti
  - Impaccio motorio
  - Macro-orchidismo nei maschi
- [Garber et al., 2008]

# SINDROME X FRAGILE: PROBLEMATICHE ASSOCIATE



Revisione del Database FXCRC (X fragile Clinical and Research Consortium) dal 2005 al 2011, circa 260 pazienti di cui 200 maschi e con range età da 0 a 55 anni (19.4 %  $\leq 4$  anni; 33.1% 5-9 anni; 25.3% 10-14 anni; 7.8% 15-19 anni, 8.9% 20-29 anni; 6.5%  $\geq 30$  anni)

- ❖ Dataset si basava su un set di informazioni standardizzate su vari aspetti medici e comportamentali
- ❖ Prima di questa raccolta di dati la maggior parte delle info provenivano da case series o campioni poco rappresentativi
- ❖ Accanto ad una valutazione del dataset gli autori effettuavano anche una revisione della letteratura
- ❖ Bambini con X fragile, che presentano disabilità intellettiva (e in diversi casi hanno competenze verbali ridotte) sono particolarmente a rischio per diagnosi tardiva di problematiche mediche dal momento che hanno forti difficoltà a comunicare dolore o altri sintomi



Kidd et al.2014 (American Academy of Pediatrics recommendation)



TABLE 1 Prevalence of Medical Problems by Comparison Group

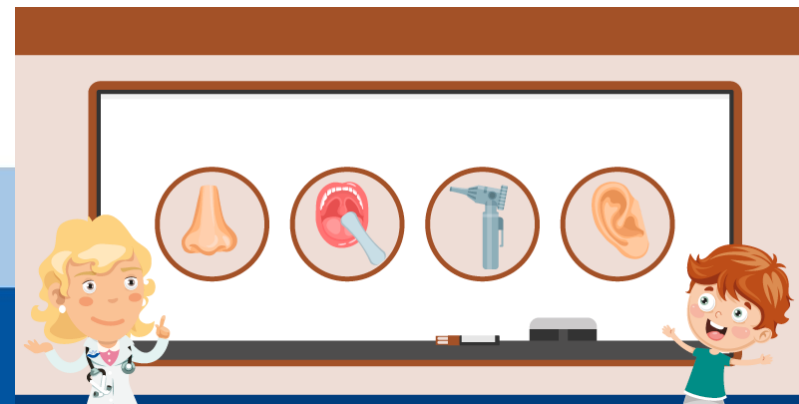
Medical Problem	FXS Males (N = 198) % (95% CI <sup>b</sup> )	FXS Females (N = 62) % (95% CI <sup>b</sup> )	FXS All (N = 260) % (95% CI <sup>b</sup> )	TYP <sup>a</sup> All
Mitral valve prolapse				
FXCRC	0.5 (0.0–1.6)	1.7 (0.0–5.0)	0.8 (0.0–1.9) 55 <sup>17</sup>	0.7 <sup>93</sup>
Other studies				
Recurrent otitis media <sup>c</sup>	54.7 (47.7–61.8)	45.8 (33.1–58.5)	52.6 (46.4–58.8)	12.6 <sup>20</sup>
FXCRC <sup>d</sup>	45–63 <sup>8,18,19</sup>			
Other studies				
GI problems <sup>c</sup>				
FXCRC	Loose stools 12.0 (7.3–16.7) GER 10.5 (6.1–14.8)	Loose stools 7.0 (0.4–13.7) GER 13.6 (4.8–22.3)	Loose stools 10.8 (6.9–14.8) GER 11.2 (7.3–15.1)	GER <sup>f</sup> 1.8–8.2 <sup>24</sup>
Other studies	31.8 <sup>23e</sup>	27.8 <sup>23e</sup>	30.6 <sup>23e</sup>	
Seizures <sup>c</sup>				
FXCRC	12.1 (7.6–16.7)	3.2 (0.0–7.6)	10.0 (6.4–13.7)	Epilepsy or other seizure disorder 1.2 <sup>94</sup>
Other studies	Seizures 13.3–18.2 <sup>29,44,45,47</sup>	4.8–7 <sup>29,44,47</sup>	12–16 <sup>29,44,47</sup>	
Motor tics				
FXCRC	5.4 (2.1–8.6)	6.7 (0.4–13.0)	5.7 (2.8–8.6)	Motor and vocal tics 4.2 <sup>54</sup>
Other studies	Motor tics 19 <sup>8</sup>		15.0 <sup>52</sup>	
Strabismus <sup>c</sup>				
FXCRC	17.5 (12.2–22.9)	12.9 (4.6–21.3)	16.4 (11.9–20.9)	2.6–4 <sup>60,61</sup>
Other studies	4.4–57 <sup>8,18,55–58</sup>			
Sleep problems <sup>c</sup>				
FXCRC	26.0 (19.6–32.4)	29.8 (18.0–41.7)	26.9 (21.3–32.5)	10–25 <sup>63,72</sup>
Other studies			32–47 <sup>70,71</sup>	
Obstructive sleep apnea				
FXCRC	7.2 (3.4–10.9)	7.1 (0.4–13.9)	7.2 (3.9–10.5)	Moderate sleep-disordered breathing 1.2 <sup>95</sup>
Other studies			34 <sup>71</sup>	





## SINDROME X FRAGILE: problematiche cardiologiche e ORL

- ❖ Ipotesi che disordini cardiaci possano essere dovute alla lassità del tessuto connettivo che può portare a prolasso della mitrale o dilatazione aortica. Differenze tra studi e dataset molto elevate nelle percentuali (da chiarire in futuro)
- ❖ Circa 85% di bambini con X fragile ha almeno un episodio acuto di otite media. In Bambini X fragile tra il 45% e il 63% hanno episodi ricorrenti di otite media (contro il 15% dei fratelli a sviluppo tipico e il 38% di bambini con DI). Nel dataset FXCRC il 53.8% di bambini con episodi ricorrenti aveva tra gli 0 e i 3 anni, il 30% tra i 4 e i 5 anni. Alcuni necessitano di drenaggio, a causa di una conformazione specifica dell'orecchio medio che comporta stasi
- ❖ Bambini non verbali o con gravi ritardi fanno fatica a far capire i loro problemi. Possono inoltre avere una soglia elevata del dolore e/o possono presentare manifestazioni indirette come ad esempio irritabilità, perdita di appetito, disturbi del sonno vomito, disturbi dell'equilibrio, disturbi del comportamento fino a comportamenti autoaggressivi (battere la testa)
- ❖ Problematiche uditive come le otiti medie possono creare una ipoacusia trasmissiva che non aiuta in bambini con già gravi deficit linguistici e problemi comportamentali



# SINDROME X FRAGILE: problematiche gastroenterologiche e neurologiche



- ❖ In un grande studio (Utari et al., 2010) con 62 adulti il 31 % degli uomini e il 28% delle donne presentava RGE
- ❖ Nel dataset FXCRC problemi motilità intestinale e RGE nell'11% dei casi, differenze forse legate alla differenza di età nel campione. Valori più elevati rispetto ai controlli
- ❖ Parametri auxologici maschi in linea con la popolazione generale tranne per il peso più alto in media alla nascita (tra 3490 e 4046)
- ❖ Altezza nei maschi rimane in linea con andamento dei controlli fino alla pubertà, poi tende a ridursi, il peso invece rimane leggermente più alto fino all'età giovane adulta. Pochi dati sul sesso femminile.
- ❖ Nel dataset FXCRC prevalenza di crisi epilettiche è del 10% (maschi più frequentemente), crisi parziali in genere nel 48% dei pazienti che sviluppano epilessia
- ❖ EEG di screening comunque non raccomandati se non in presenza di dubbi episodi
- ❖ Crisi epilettiche più frequenti in chi ha X fragile e autismo
- ❖ Disturbi del movimento possono presentarsi. Ad esempio «hand flapping» mentre i tics non sono così frequenti (6% nel dataset FXCRC, in linea con la popolazione generale). Frequenze più elevate di tics in alcuni lavori americani (16% in Chonchaiya et al., 2010) può forse riflettere la difficoltà nel riconoscere fra stereotipie e tics



# Problematiche associate, management

**TABLE 2** Management and Follow-up of Medical Problems in FXS

Medical Problem
<p><b>Otitis media</b></p> <p>Because children with FXS often have expressive language delays, it is important that all OM and any other otologic problems be treated promptly and appropriately. Hearing testing may be considered if there is concern about a child's hearing.</p>
<p><b>GI problems</b></p> <p>If a child with FXS also has symptoms suggestive of GER, such as frequent vomiting, feeding difficulties, and failure to thrive, particularly if he or she also has hypotonia and oromotor problems, the child should be referred for appropriate medical evaluation and management. If a child presents with unexplained irritability or poor growth, then a diagnosis of FXS should be considered. Evaluation and treatment of loose bowel movements or constipation would be similar to that for a child without FXS.</p>
<p><b>Seizures</b></p> <p>For concerns about episodes that might be seizures, an EEG evaluation should be obtained along with neurology referral. Special attention should be given to children with FXS and ASD, because they seem to be particularly at risk for epilepsy. Ambulatory EEG can be used to distinguish behavioral spells from seizures. Typically, patients would be treated after 2 documented seizures with anticonvulsants that are least likely to cause sedation or behavioral aggravation, with a view to discontinuation of treatment after a person with FXS is seizure-free for 2 years.</p>
<p><b>Ocular disorders</b></p> <p>Because strabismus and other ocular disorders, such as refractive errors, are common in children with FXS, pediatricians should monitor these conditions and refer children during the first 3 y for evaluation by a pediatric ophthalmologist or optometrist. This should be followed by yearly eye examinations to continue to monitor for refractive errors.</p>
<p><b>Sleep problems</b></p> <p>The primary care physician should ask about potential sleep problems in children with FXS at every well child visit. Depending on the severity of the sleep problems, behavioral or medical treatment or a referral to a sleep specialist may be warranted. Sleep may also be affected by other environmental, health, and emotional factors, which should be addressed and treated accordingly.</p>
<p><b>Growth problems</b></p> <p>The growth findings from the FXCRC Database suggest that patients with FXS may be at an elevated risk for being overweight and for having somewhat diminished height in adulthood. We encourage healthful diets for our patients and exercise programs to minimize problems associated with increased weight.</p>

The conditions listed in this table were reported to be more common and clinically important in the FXS population. The pediatrician should look for and ask about symptoms that might be related to these problems at routine yearly well child visits and should refer to specialists for additional evaluation and management if needed. The type and timing of follow-up for these problems will depend on severity and whether medication intervention is implemented.



# Importance of a Specialty Clinic for Individuals with Fragile X Syndrome



**Jeannie Visootsak,<sup>1</sup> Sharon A. Kidd,<sup>2\*</sup> Tovi Anderson,<sup>1</sup> Julia L. Bassell,<sup>1</sup> Stephanie L. Sherman,<sup>1</sup> and Elizabeth M. Berry-Kravis<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Human Genetics, Emory University, Atlanta, Georgia

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, University of California, San Francisco, California

<sup>3</sup>Departments of Pediatrics, Neurological Sciences, and Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

- ❖ «A multidisciplinary setting and approach, such as that offered by a Fragile X Clinic, is one method of treating the complex needs of patients with FXS»
- ❖ In risposta a cio' nel 2006 in America creazione di Fragile X Clinical and Research Consortium
- ❖ Revisione presso il centro di Emory University di 123 documentazioni cliniche (81 % diagnosticati in base al ritardo di sviluppo, 19% per la presenza di una storia familiare di FXS, età media 6.6 anni)
- ❖ Dall'analisi dei dati, dopo l'iniziale diagnosi del probando venivano identificati altri 242 familiari con premutazione e 103 familiari con mutazione completa
- ❖ Prima dell'accesso alla Clinica specializzata X fragile 43% con otiti medie, 7% con crisi epilettiche, 15% con pregressa adenotonsillectomia, 2 % con apnee ostruttive in sonno, 3% con RGE (dopo l'accesso in clinica nessun nuovo «medical issue»)
- ❖ Maschi ottenevano però un sostanziale incremento di diagnosi neuropsichiatriche (tra cui la piu' frequente è il disturbo d'ansia nel 62% dei casi). Maschi piu' frequentemente presentavano aggressività se confrontati alle femmine
- ❖ E notevole incremento di prescrizioni di farmaci psicotropi (soprattutto stimolanti nel 41% e SSRI nel 40% dei casi)





# Importance of a Specialty Clinic for Individuals with Fragile X Syndrome

Jeannie Visootsak,<sup>1</sup> Sharon A. Kidd,<sup>2\*</sup> Tovi Anderson,<sup>1</sup> Julia L. Bassell,<sup>1</sup> Stephanie L. Sherman,<sup>1</sup> and Elizabeth M. Berry-Kravis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Genetics, Emory University, Atlanta, Georgia

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, University of California, San Francisco, California

<sup>3</sup>Departments of Pediatrics, Neurological Sciences, and Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

TABLE II. Diagnosis of Behavioral and Comorbid Problems Prior to and After Clinic Visit, Emory Fragile X Clinic, 2005–2013

Diagnosis of behavioral and comorbid problems	Males			Females			
	Prior to clinic visit (N = 115)	After clinic visit (N = variable <sup>a</sup> )	Before-after clinic visit comparison, P-value <sup>b</sup>	Prior to clinic visit (N = 18)	After clinic visit (N = variable <sup>a</sup> )	Before-after clinic visit comparison, P-value <sup>b</sup>	After clinic visit comparison by gender, P-value <sup>c</sup>
ADHD	11 (9%)	53 (51%)	$P < 0.001$	1 (5%)	5 (29%)	$P = 0.06^d$	$P = 0.12$
Anxiety	6 (5%)	68 (62%)	$P < 0.001$	2 (11%)	14 (87%)	$P = 0.001^d$	$P = 0.05$
Aggression	5 (4%)	28 (25%)	$P < 0.001$	0	0	NC	$P = 0.01$
Sensory integration disorder	7 (6%)	61 (56%)	$P < 0.001$	0	8 (44%)	$P = 0.008^d$	$P = 0.44$
Autism	9 (7%)	32 (30%)	$P < 0.001$	1 (5%)	2 (12%)	$P = 0.50^d$	$P = 0.15$

NC, not calculated [no diagnoses in particular group].

<sup>a</sup>Number is variable depending on number diagnosed prior to clinic visit; all children diagnosed prior to clinic visit continued to be classified as such.

<sup>b</sup>Based on McNemar chi-squared test for paired data.

<sup>c</sup>Fisher's exact test.

<sup>d</sup>Number of discordant pairs is less than 20, so exact results were used.



# Importance of a Specialty Clinic for Individuals with Fragile X Syndrome

Jeannie Visootsak,<sup>1</sup> Sharon A. Kidd,<sup>2\*</sup> Tovi Anderson,<sup>1</sup> Julia L. Bassell,<sup>1</sup> Stephanie L. Sherman,<sup>1</sup> and Elizabeth M. Berry-Kravis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Genetics, Emory University, Atlanta, Georgia

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, University of California, San Francisco, California

<sup>3</sup>Departments of Pediatrics, Neurological Sciences, and Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

TABLE III. Prescription of Psychotropic Medications Prior to and After Clinic Visit, Emory Fragile X Clinic, 2005–2013

Prescribed psychotropic medications	Males			Females			After clinic visit comparison by gender, <i>P</i> -value <sup>e</sup>
	Prior to clinic visit (N = 115)	After clinic visit (N = variable <sup>a</sup> )	Before-after clinic visit comparison, <i>P</i> -value <sup>b</sup>	Prior to clinic visit (N = 18)	After clinic visit (N = variable <sup>a</sup> )	Before-after clinic visit comparison, <i>P</i> -value <sup>b</sup>	
Stimulants	4 (3%)	45 (41%)	<i>P</i> < 0.001	0	6 (33%)	<i>P</i> = 0.03 <sup>d</sup>	<i>P</i> = 0.61
SSRI	7 (6%)	43 (40%)	<i>P</i> < 0.001	0	8 (44%)	<i>P</i> = 0.008 <sup>d</sup>	<i>P</i> = 0.80
Anti-psychotic	8 (7%)	10 (9%)	<i>P</i> = 0.002 <sup>d</sup>	0	1 (5%)	<i>P</i> = 1.00 <sup>d</sup>	<i>P</i> = 1.00
Alpha agonist	5 (4%)	10 (9%)	<i>P</i> = 0.002 <sup>d</sup>	0	0	NC	<i>P</i> = 0.35



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

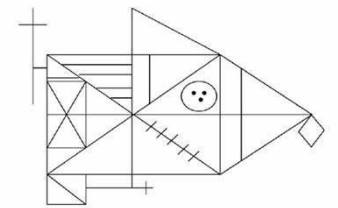
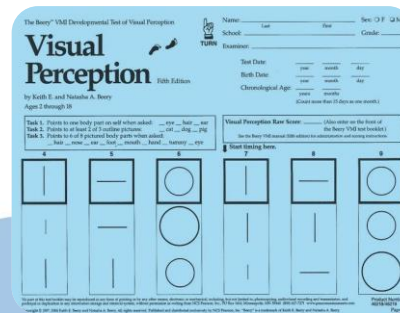
	Clinical characteristics	Prevalence
Physical	Long face	83%; occurs more commonly in adults
	Macrocephaly	50–81%
	Prominent ears	75%
	Prominent jaw	80%; occurs in adults only
	Flat feet	29–69%
	Joint hypermobility	50–70%; occurs less commonly in adults
	Macroorchidism	95%; occurs in adolescents and adults
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%

Clinical features of fragile X syndrome<sup>13,14,15</sup>



Sull'asse neuropsicologico-cognitivo, è stato invece osservato che:

- Circa il 60% dei soggetti presenta una **concomitante diagnosi di autismo** e circa il 70-80% manifesta una comorbidità con l'ADHD [Bailey et al., 2008].
- Possono essere presenti **disturbi psichiatrici concomitanti** come ansia, depressione, mutismo, disturbo ossessivo compulsivo
- L'85% dei maschi ed il 30% delle femmine presenta **disabilità intellettiva** in genere medio-grave nei maschi, mentre in circa il 25% delle femmine il quoziente intellettivo (Q.I.) è nella norma.
- **Competenze verbali** sono in genere migliori rispetto a quelle visuo-spaziali, nonostante il linguaggio delle persone con XFS si presenti come ripetitivo, tangenziale e perseverante [Abbeduto et al., 2016].

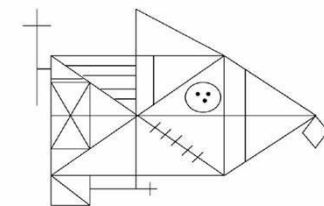




Sull'asse neuropsicologico-cognitivo, è stato invece osservato che:

Il **Linguaggio** spesso è *acquisito in ritardo* e può presentare caratteristiche specifiche:

- ripetizione di parole e frasi (ecolalia)
- una tendenza a passare rapidamente da un tema ad un altro durante una conversazione, scarso controllo del ritmo.
- Difficoltà nella comprensione del linguaggio parlato: tali difficoltà possono evolvere e comportare **difficoltà di comunicazione, difficoltà ad organizzare le informazioni** ed a reagire ad esse in modo contestuale ed inoltre difficoltà nella conversazione, confusione e disorganizzazione del discorso.



## **Ansia**

L'ansia molto frequente nella **Sindrome dell'X Fragile**.

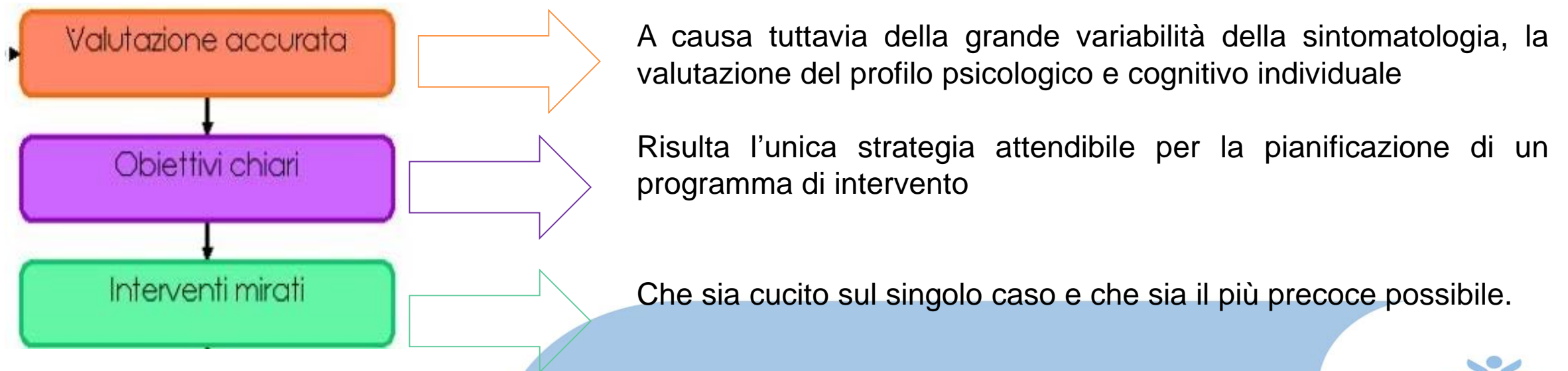
In età evolutiva identificare l'ansia non risulta sempre facile in quanto i bambini in generale, ed in particolare in questo specifico caso bambini con **Sindrome dell'X Fragile**, possono manifestare condotte differenti riferibili all'ansia. La paura è la risposta alla minaccia, l'ansia è l'anticipazione la preparazione alla minaccia. In caso di disturbi queste reazioni diventano eccessive, persistenti.

- L'Ansia nei bambini più piccoli può manifestarsi con differenti condotte tra cui ad esempio:
  1. Oppositività/Provocatorietà
  2. Ritiro
  3. Aggressività
- L'Ansia nei più grandi può manifestarsi in differenti modalità tra cui ad esempio:
  1. Ritiro sociale
  2. Evitamento delle situazioni sociali



**Sul piano comportamentale**, si evidenzia invece la presenza di:

- Comportamenti ripetitivi e stereotipati, interessi ristretti, comportamenti sensoriali, difficoltà a modificare la routine, scarso contatto oculare, sintomatologia condivisa con i disturbi dello spettro autistico [Corona et al., 2018]
- Deficit socio-relazionale, in particolare deficit nella iniziativa sociale, nella comunicazione pragmatica e nella regolazione emotiva che ostacolano la reciprocità dei rapporti interpersonali [Corona et al., 2018]
- Irritabilità, aggressività, discontrollo degli impulsi, comportamento fatuo e timidezza (soprattutto tra le donne) [Salcedo-Arellano et al., 2020].



---

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!!**