

PREMUTAZIONE DEL GENE *FMR1*

GLI STUDI SULLE FAMIGLIE

Diagnosi e trattamento

27.02.2024

Paolo Alfieri

U.O.C. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù

paolo.alfieri@opbg.net

Associazione Italiana
Sindrome 'X-Fragile'

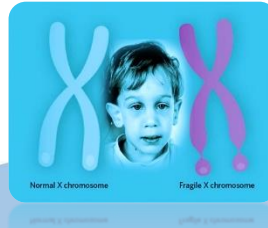



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO



SINDROME X FRAGILE: RIPARTIAMO DALLA DEFINIZIONE

- ❖ La **Sindrome X Fragile (FXS)** 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; 1/400-1/800 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

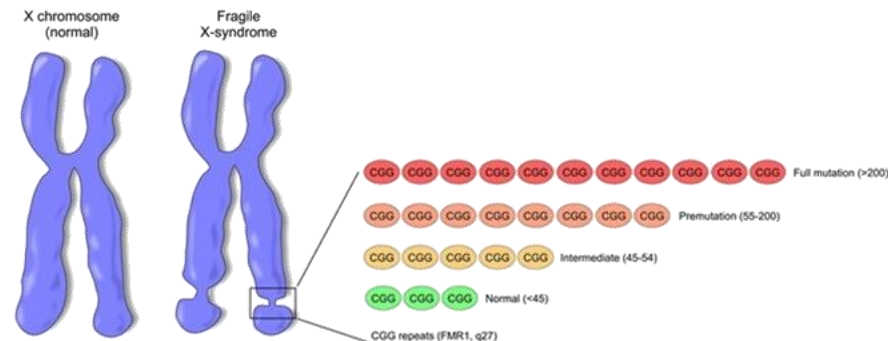


SINDROME X FRAGILE: PREMUTAZIONE E MUTAZIONE COMPLETA

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* e altre problematiche NPI.

❖ **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 36 mesi



SINDROME 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, in particolare sopra 120 ripetizioni
- ❖ Proteina in grado di instaurare legami regolatori con l'm-RNA di altre proteine, soprattutto nei testicoli e nel cervello [Salcedo-Arellano et al., 2019]



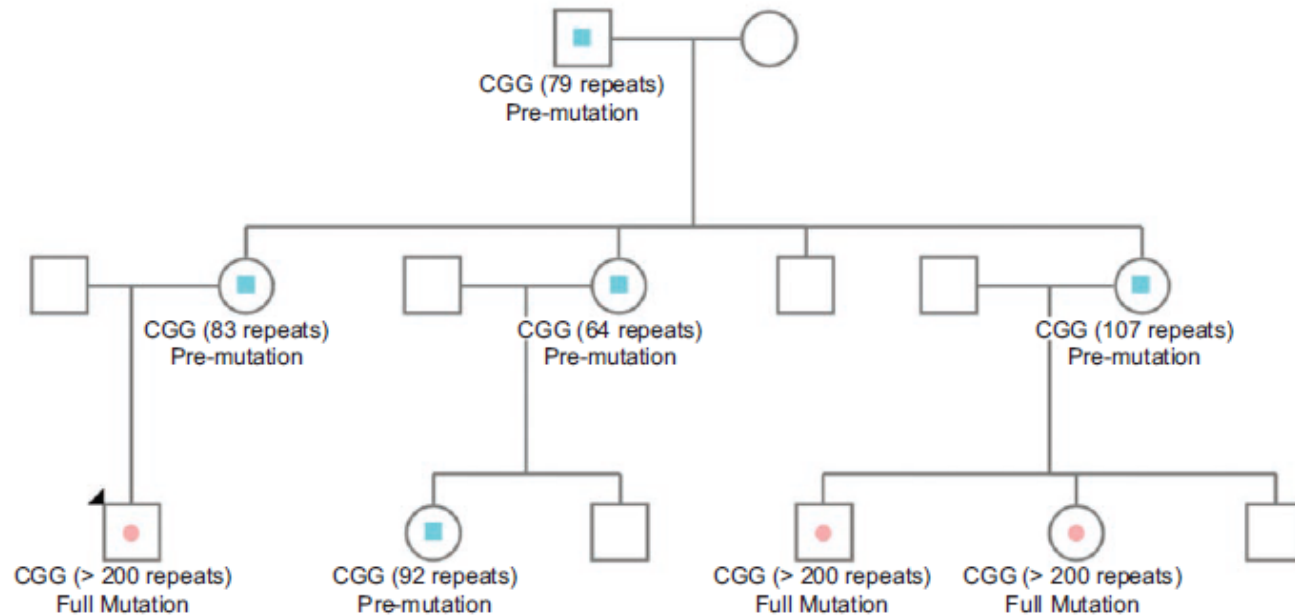
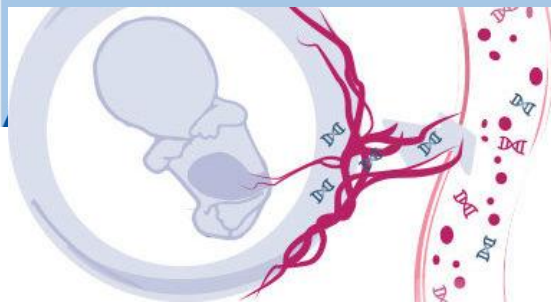


Figure 1. Family tree. When establishing the molecular diagnosis, diagnostic cascade testing of all members of the immediate family is suggested. The male carrying the first-generation pre-mutation passes the pre-mutation to 100 % of his daughters, while his sons will not be carriers of the pre-mutation 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:

GLI STUDI SULLA PREMUTAZIONE



Associazione Italiana
Sindrome 'X-Fragile'



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Table 2. Clinical involvement associated with the premutation.

Phenotype	Prevalence (premutation carriers versus general population)			
	Male carriers	Female carriers	Male non-carriers	Female non-carriers
FXTAS	40%	16%	N/A	N/A
Fragile X-associated primary ovarian insufficiency	N/A	16–20%	N/A	~1% (primary ovarian insufficiency)
Hypertension	57%	22%	~30%	~30%
Migraine	27%	54%	~12%	~20%
Neuropathy	62%	17%	<5%	<5%
Sleep apnea	32% with FXTAS	32% with FXTAS	~15%	~5%
Psychiatric problems	~50%	~50%	~ 3.6% (>45 years old)	~10.3% (>45 years old)

19,20,23–28 Abbreviations: FXTAS, fragile X-associated tremor ataxia syndrome; N/A, not applicable.

F1000research, 2017

- Fino a poco tempo fa → ipotesi che fragile X premutation carriers non mostrassero particolari problemi....
In realtà non è proprio così....
- Ad esempio → evidenza di **deficit delle funzioni esecutive** nei premutati, in particolare nei maschi
- **Donne più a rischio invece di disturbi psichiatrici – FXAND** (disturbi depressivi, ansiosi con attacchi di panico, agorafobia con o senza attacchi di panico, fobia sociale)
- Proposto dalle associazioni delle famiglie un termine generico FXPAC sopra FXTAS, FXPOI, FXAND (Richstein et al., 2020)



Premutazione: disturbi del neurosviluppo...e non solo

- Nei bambini Ritardo di sviluppo (32% maschi; 6% femmine); Disturbo d'attenzione (45% nei maschi; 14% femmine); ASD (19% nei maschi; 1% femmine); aggressività (19% maschi; 1% femmine); ansia (36% maschi; 31% femmine); depressione (13% maschi; 28% femmine)
- QI in genere nella norma in chi non presenta FXTAS
- Funzioni esecutive compromesse (controllo inibitorio e Working memory) rispetto ai controlli seppure lievemente e in pazienti anche senza FXTAS
- Non è chiaro se la compromissione delle funzioni esecutive sia un sintomo precoce di FXTAS o invece compatibile con la presenza di ADHD nei casi con premutazione
- Problemi neuropsichiatrici possono insorgere anche prima di avere un bimbo con FXS, peggiorano progressivamente con l'inizio di FXTAS nelle donne comparate a uomini (problemi motori peggiorano progressivamente più nei maschi che nelle femmine nelle FXTAS)
- Depressione più frequentemente associata a persone con 70-110 ripetizioni e legata ad altri fattori ambientali. Ansia molto frequente, in alcuni studi ALMENO il 70% di bambini adolescenti e giovani adulti mostrano un disturbo d'ansia (popolazione generale 8%)
- I livelli di mRNA nella premutazione sono elevati circa da 2 a 8 volte di più rispetto al normale dovuto alla incrementata trascrizione di FMR1 non seguita da un processo traslazionale efficiente, cioè comporta la produzione di FMRpolyG che è tossica per le cellule (all'aumento del mRNA si riduce FMRP)

Approfondimento: Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation [Farzin et al., 2006]

- **Obiettivo:** comprendere la prevalenza di ASD, ADHD e problemi comportamentali in 43 bambini/adolescenti/giovani adulti maschi di età 4-22 suddivisi in 3 gruppi: con problematiche di sviluppo e premutazione del gene *FMR1* (*primo gruppo*), senza problematiche di sviluppo ma con premutazione (*secondo gruppo*) ed in fratelli di bambini con FXS e premutazione (terzo gruppo).
- **Misure:** test cognivo (Weschler) + questionari (CPRS, SCQ, ADOS, ADI-R) + colloqui con i genitori
- **Risultati:** Primo gruppo: 93% con sintomi ADHD e 79% con ASD. Secondo gruppo: 38% con sintomi ADHD e 8% con ASD. Terzo gruppo: 13% con sintomi ADHD e nessuno con ASD. QI non differente nei 3 gruppi ($p = .13$), uso di farmaci per il comportamento significativamente più elevato in premutati con problematiche di sviluppo rispetto ai fratelli senza premutazione ($p < 0.0001$).
- **Conclusioni:** Significa che probabilmente esiste un fenotipo cognitivo-comportamentale anche nella premutazione e che necessita di maggiori studi (fattori mediatori e/o protettivi?)



Approfondimento: Neurodevelopmental Disabilities in Children With Intermediate and Premutation Range Fragile X Cytosine-Guanine-Guanine Expansions [Renda et al., 2014]

- **Obiettivo:** capire l'incidenza dei disturbi del neurosviluppo in individui con ripetizione della tripletta CGG a livello della zona intermedia (45-54 rip) o della premutazione (55-200 rip).
- **Metodo:** revisione retrospettiva delle cartelle cliniche dal 1996 al 2008 di bambini 0-18 anni
- **Risultati:** 29 bambini (20 M, 9 F) di cui 25 della zona intermedia e 4 con premutazione, 66% hanno ricevuto diagnosi di disturbi del neurosviluppo, quali ritardo dello sviluppo o disabilità intellettiva (52%), disturbi del linguaggio o dell'apprendimento (31%), ADHD (17%), epilessia (17%) e disturbi motori (41%).
- Questo significa che non solo i bambini con premutazione, ma anche i bambini che rientrano nel range della zona intermedia sono maggiormente a rischio di sviluppare disturbi rispetto ai bambini che rientrano in un range «nella norma». Batterie strutturate di tipo eziologico avevano escluso altre cause genetiche, metaboliche o cerebrali (RMN)
- Premutazione non solo importante da identificare per la potenziale trasmissibilità dell'X fragile. Premutazione suscettibilità ad altri processi, sia genetici che ambientali, che contribuiscono alla presenza di problematiche del neurosviluppo (vulnerabilità a insulti secondari che determina problemi contrariamente a bambini senza premutazione)



PREMUTAZIONE: ALTRE PROBLEMATICHE ASSOCIATE

- ❖ Disturbi del sonno fino a 3-4 volte più frequenti rispetto ai controlli → apnee portano a affaticamento cronico e ipossiemia, incremento del rischio di ipertensione, che possono velocizzare la comparsa di tremore/atassia
- ❖ Cefalea più frequente nelle donne portatrici (56% vs 26.8%)
- ❖ Disturbi tiroidei, mialgie e ipertensione sono riportati soprattutto nelle donne (20%; 16.4%;25%) → questa prevalenza aumenta in presenza di sindrome da atassia/tremore(i.e., 50%, 43%, 61%) che presenta anche alte percentuali di dolori muscolari fino al 72%
- ❖ Dolori cronici e problemi della salute mentale possono aumentare il rischio di assunzione di sostanze o di alcool e cio' porta ad un peggioramento della salute generale e della FXTAS
- ❖ Crisi convulsive frequenti nelle donne portatrici (si stima circa un 22%) e nei maschi con autismo/disturbi del neurosviluppo
- ❖ In alcuni casi viso allungato, orecchie prominenti e iperlassità in particolare alle dita delle mani come nell'X fragile

Tassanakijpanich et al.,2021

PREMUTAZIONE: INSUFFICIENZA OVARICA PRECOCE (FXPOI)

- La prevalenza nella popolazione generale è 1.1% nelle donne sotto i 40 anni e 0.1% nelle donne sotto i 30 (**10-20% tra le portatrici di premutazione**); Associazione solo con premutazione, no full mutation né grey zone
- Può essere di origine iatrogena, autoimmune e genetica (ad es. anomalie del cromosoma X, la premutazione è la più frequente causa identificata tra le «single gene mutation»):
 - ✓ **Ciclo irregolare** per più di 4 mesi ed elevati livelli di gonadotropine FSH livelli tipici della menopausa
 - ✓ **Menopausa precoce** (in media 5 anni prima).
 - ✓ **Infertilità** nel 50% di casi di insufficienza ovarica primaria
 - ✓ **Correlazione genotipo-fenotipo** (più frequente in chi ha tra 80 e 100 ripetizioni)
 - ✓ Incremento di **rischio di osteoporosi (46% dei casi in FXPOI) e disturbi cardiovascolari**
 - ✓ **Rischio più elevato di ridotte aspettative di vita** rispetto a chi va in menopausa ad età maggiori
 - ✓ **Screening raccomandato** per premutazione in gravidanza con storia familiare di disturbi X fragile correlati e in caso di insufficienza ovarica non altrimenti spiegata o elevati livelli di FSH prima dei 40 anni
 - ✓ **Puo creare emotional distress con rischio di evoluzione in disturbi d'ansia o depressivi**

Tassanakijpanich et al.,2021



PREMUTAZIONE: SINDROME DA TREMORE/ATASSIA (FXTAS)

- ❑ Descritta per la prima volta nel 2001, caratterizzata da *tremore intenzionale e atassia progressivi, declino cognitivo, compromissioni funzioni esecutive, neuropatia, disfunzione autonoma e parkinsonismo*
- ❑ *Più comune in portatori con maggior numero di ripetizioni e negli uomini (40-50% vs 16%), rispetto all'età tasso del 17% nei maschi a 50 anni e del 75% nei maschi over 80*
- ❑ Segni alla RMN encefalo in T2 si evidenziano **ridotto volume cerebrale/cerebellare**, lesioni sostanza bianca e iper-intensità nei peduncoli cerebellari medi e nello splenio del corpo calloso
- ❑ In particolare le iper-intensità nei peduncoli cerebellari medi sono altamente specifiche e *associate con deficit cognitivi maggiori e una storia più lunga di sintomi*, anche se c'è da dire che possono essere presenti anche in portatori di mutazione senza FXTAS
- ❑ Sebbene questa condizione sia nota da più di 20 anni → *ipotesi che sia ancora sottodiagnosticata dal momento che i sintomi clinici mimano altre condizioni neurologiche* frequenti come il Parkinson e Alzheimer

Tassanakijpanich et al.,2021



Clinical	
Major signs	Intention tremor
	Gait ataxia
Minor signs	Parkinsonism
	Moderate to severe short term memory deficits
	Executive function deficits
Radiological	
Major signs	MRI white matter lesions in the middle cerebellar peduncle (MCP sign)
Minor signs	MRI white matter lesions in cerebral white matter
	Moderate to severe generalized atrophy
Diagnostic Categories	
Definite	Presence of one major radiological sign plus one major clinical symptom
Probable	Presence of either one major radiological sign plus one minor clinical symptom or has two major clinical symptoms
Possible	Presence of one minor radiological sign plus one major clinical symptom

La **FXTAS** in genere si manifesta tra i 50 e gli 80 anni. I sintomi che i familiari possono notare, purtroppo spesso attribuiti all'invecchiamento, sono:

- **tremori “intenzionali”**, ovvero tremori che intervengono durante un movimento volontario come il tentativo di afferrare un oggetto, versare da bere oppure scrivere;
- **problemi di equilibrio** (ataxia), che causano cadute o instabilità mentre si cammina;
- **addormentamento delle estremità** (neuropatia periferica);
- **cambiamenti d’umore**, irritabilità ed altre alterazioni della personalità;
- **perdita della memoria a breve termine e progressivo declino intellettuale**.

Tassanakijpanich et al.,2021



PREMUTAZIONE: PROBLEMATICHE NEUROCOGNITIVE E LINGUAGGIO

- **Disturbi della pragmatica del linguaggio:** le madri con premutazione possono manifestare disturbi della pragmatica come perseverazione, tangenzialità, logorrea, difficoltà di intonazione e prosodia. **Disturbi della pragmatica nelle madri** sono associati a vocabolario recettivo maggiormente ridotto, difficoltà espressive maggiori e maggiore sintomatologia autistica nei bambini
- **Difficoltà numeriche, di fluency verbale e di integrazione visuomotoria:** le persone con premutazione manifestano difficoltà di calcolo, enumerazione, disfluenza verbale (ripetitività di parole e frasi, pause) e di coordinazione occhio-mano maggiori rispetto alla popolazione generale

Tali difficoltà aumentano con l'età e i problemi di linguaggio sono presenti soprattutto nel midrange (80-110 ripetiz.)

Bangert et al.,2021

PREMUTAZIONE: PROBLEMATICHE NEUROCOGNITIVE ASSOCIATE

*Le persone che presentano premutazione potrebbero manifestare **difficoltà nell'ambito delle funzioni esecutive***

- **Memoria di lavoro:** quando viene richiesto loro di ripetere ad esempio informazioni di tipo verbale, la quantità di info che riescono a trattenere è minore rispetto ad altre persone → maggiori difficoltà a seguire le istruzioni e nell'automatizzare apprendimenti
- **Pianificazione, problem solving:** difficoltà nelle situazioni in cui è importante analizzare e selezionare le attività necessarie per un obiettivo, deciderne l'ordine e arrivare a creare un piano per la soluzione di un problema
- **Inibizione:** possono non riuscire a prevenire deliberatamente un atto, un comportamento o una risposta quando queste azioni non sono desiderate; possono non essere capaci di concentrarsi su attività rilevanti venendo distratti da stimoli di disturbo. La capacità di inibire una forte inclinazione comportamentale rende possibili la flessibilità e il cambiamento, così come l'essere in grado di comportarsi in modo appropriato in contesti sociali.
- **Multitasking:** svolgere più attività contemporaneamente



FACCIAMO IL PUNTO: PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE



Valutazione livello cognitivo e del funzionamento adattivo
Valutazione sviluppo psicomotorio



Valutazione delle condizioni mediche associate



Valutazione di eventuali problematiche psicopatologiche associate



Valutazione delle competenze comunicativo-linguistiche



Valutazione delle competenze accademiche

Poiché i sintomi cognitivi, psichiatrici e fisici sono presenti non solo nelle persone con FXS (**mutazione completa**), ma anche nelle persone con **premutazione** (es. genitori), uno screening medico e psicologico completo dovrebbe essere effettuato in tutte le circostanze



**Prevenzione
diagnosi genetica, clinica e
funzionale precoci
intervento precoce**



TRATTAMENTO

- **FXS:** trattamento farmacologico + terapia comportamentale /psicoterapia cognitivo-comportamentale + terapia occupazionale + terapia logopedica/psicomotoria, supporto scolastico (PEI, ecc)
- **FXTAS:** il trattamento e la tipologia di trattamento dipendono dallo stadio di malattia e vanno cuciti sul singolo. Beta-bloccanti per il tremore?
- **FXPOI:** supporto ginecologico/ congelamento degli ovuli/ fecondazione assistita/ diagnosi pre-impianto. Esercizio fisico. Vitamina D e Calcio
- **FXAND:** psicoterapia/ mindfulness + intervento farmacologico (SSRIs, SNRIs)

DA EVITARE!

- **FXTAS:** uso di alcool e di tutte i farmaci con effetti negativi cerebellari
- **FXPOI:** tabacco, alcool, alimentazione sbilanciata
- **FXAND:** stress eccessivo

Hunter et al 2021

Voce all'X Fragile: GLI STUDI SULLA FAMIGLIA

«Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: reports from a Survey on Treatment Priorities», Weber et al., 2019

- E' stata condotta una **indagine** su 467 partecipanti (genitori, caregivers, professionisti, persone con XFS), appartenenti all'Associazione Nazionale X Fragile (USA). L'indagine comprendeva domande a risposta multipla e a risposta aperta ed aveva l'obiettivo di indagare → *sintomatologia principale, sfide di vita quotidiana, impatto della XFS sulla famiglia, priorità di trattamento, ecc. nelle diverse fasce di età*
- **RISULTATI DELL'INDAGINE:**
 - **Preoccupazioni principali:** riguardavano i disturbi comportamentali nei bambini più piccoli (sia maschi che femmine), i deficit intellettivi principalmente nelle femmine e di età superiore.
 - **I sintomi ritenuti cardine** sia dai genitori che dai caregiver riguardavano: ansia, difficoltà di apprendimento, difficoltà linguistiche. L'ansia rappresentava sia per i maschi che per le femmine di tutte le fasce di età il problema principale!

Weber et al.,2021

Voce all'X Fragile: GLI STUDI SULLA FAMIGLIA

«Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: reports from a Survey on Treatment Priorities», Weber et al., 2019

- **RISULTATI DELL'INDAGINE:**

- **Abilità di vita quotidiana maggiormente compromesse:** le abilità linguistiche e di comunicazione rappresentavano per tutti i partecipanti un motivo di forte preoccupazione nelle fasce di età inferiore; in età adulta invece erano le possibilità di vivere da soli ed in modo indipendente i punti di maggiore stress per familiari e caregivers.
- **Impatto sulla famiglia:** i genitori degli individui XFS soprattutto di fasce di età superiori si mostravano particolarmente preoccupati relativamente al futuro dei loro figli ed alle prospettive di vita/intervento
- **Priorità di trattamento:** la **sintomatologia ansiosa** rappresentava per genitori e caregiver di individui maschi e femmine di tutte le età la principale priorità di trattamento. All'indagine hanno preso parte anche 8 persone con XFS le quali hanno indicato che quelli d'ansia erano per loro i disturbi più invalidanti.

Voce all'X Fragile: GLI STUDI SULLA FAMIGLIA

«Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: reports from a Survey on Treatment Priorities», Weber et al., 2019

- **CONCLUSIONI DELLO STUDIO:**

- ❑ Indipendentemente dal fatto che l'indagine fosse compilata da genitori, caregivers, professionisti o portatori stessi, le preoccupazioni principali riguardavano i disturbi cognitivi, comportamentali e di apprendimento.
- ❑ **L'ansia** rappresenta la ragione di maggiore preoccupazione per tutti!

RIFLETTIAMO INSIEME: Alla luce di questi dati, è chiaro come gli interventi psicologico, neuro-cognitivo e linguistico siano fondamentali nella FXS. I trattamenti di tipo comportamentale dovrebbero essere sempre interventi di prima scelta nelle persone con FXS. Inoltre, date le forti difficoltà di apprendimento, la collaborazione docente-terapeuta-famiglia è indispensabile per un percorso cucito su misura di ogni ragazzo.



Voce all'X Fragile : SCREENING SINDROME X FRAGILE

- **Lo screening neonatale per la sindrome dell'X fragile è controverso**; la FXS non è stata raccomandata per l'inclusione nel pannello di condizioni per lo screening neonatale obbligatorio, come descritto nel rapporto dell'American College of Medical Genetics del 2006.
- **Studio pilota 2012 [Tassone et al.]**→ screening popolazione generale di bambini poi monitorata nel tempo = i neonati con premutazione presentano problemi di sviluppo precoci, in particolare nei domini sociali/emotivi e nel comportamento rispetto ai controlli corrispondenti per età, e mostrano evidenza di problemi di sviluppo nella percezione visiva. Anche se molto preliminari, questi dati sottolineano la grande necessità di studiare le traiettorie di sviluppo dei neonati e dei bambini portatori di una premutazione.
- Ad oggi la decisione è ancora difficile, perché se da una parte anche i portatori possono beneficiare di una diagnosi precoce, dall'altra bisogna considerare le conseguenze emotive di una diagnosi che può anche rimanere «silente».



RACCOMANDAZIONI SCREENING PREMUTAZIONE

- Lo screening per la premutazione dell'X fragile è consigliato alle donne con un'anamnesi familiare di disturbi legati all'X fragile o di disabilità intellettiva che sono in gravidanza o che stanno considerando una gravidanza.
- Se una donna presenta un'insufficienza ovarica inspiegabile o un livello elevato di ormone follicolo-stimolante prima dei 40 anni, si raccomanda di effettuare uno screening per la premutazione del gene *FMR1* per determinare se è portatrice di una premutazione.
- Tutti gli individui identificati con risultati intermedi e portatori di una premutazione o di una mutazione completa dell'X fragile devono ricevere una consulenza genetica di follow-up per discutere il rischio per la loro prole di ereditare un allele esteso dell'X fragile con una mutazione completa e per discutere i disturbi associati all'X fragile (insufficienza ovarica prematura e sindrome del tremore/atassia dell'X fragile).
- Il test diagnostico prenatale per la sindrome dell'X fragile deve essere offerto ai portatori noti della premutazione dell'X fragile o della mutazione completa.
- L'analisi molecolare basata sul DNA (ad esempio, l'analisi del Southern blot e la reazione a catena della polimerasi) è il metodo più appropriato per la diagnosi della sindrome dell'X fragile e per determinare il numero di triplette CGG sul gene *FMR1*. In rari casi, la dimensione della tripletta e lo stato di metilazione non sono correlati, il che rende difficile prevedere il fenotipo clinico. In caso di questa discordanza, il paziente deve essere indirizzato a un genetista.

Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions, 2017

TAKE HOME MESSAGES

- L'universo X non comprende solo l'X Fragile, ma una serie di altre condizioni come FXTAS, FXPOI, FXAND.
- La premutazione del gene *FMR1* può quindi associarsi a condizioni mediche. Per quanto non esista un trattamento, la conoscenza è la chiave della prevenzione e dell'intervento precoce.
- Lo screening alla nascita potrebbe potenzialmente permettere di identificare anche la premutazione.
- Lo screening dovrebbe sempre essere effettuato quando in famiglia c'è una persona con FXS
- Il trattamento dovrebbe essere MULTI-INTEGRATO e rivolto non solo alla persona con FXS ma a tutta la famiglia

Terapia Mediata dai Genitori

(esemplificazione del ruolo dei genitori come mediatori)

- **Parent Training sulle Abilità Socio-Communicative**
- **Parent Training sull' Attenzione Congiunta** *(La capacità di condividere l'attenzione con altre persone in modo coordinato (Scaife & Bruner, 1975). Si basa sulla percezione delle informazioni di natura sociale veicolate principalmente tramite il volto e soprattutto attraverso gli occhi; costituisce la base dell'intelligenza sociale: abilità come l'apprendimento del linguaggio e l'imitazione non potrebbero esistere senza l'attenzione congiunta)*
- **Il genitore** è **agente attivo** del cambiamento del proprio bambino in quanto *mediatore dell'intervento*
- **Il bambino** diventa così **beneficiario diretto** della terapia
- Mira alla formazione e quindi alla *trasmissione di competenze specifiche* dal terapeuta al genitore
- Può svolgersi al centro di riferimento o a casa



Article

Cooperative Parent-Mediated Therapy in Children with Fragile X Syndrome and Williams Beuren Syndrome: A Pilot RCT Study of a Transdiagnostic Intervention-Preliminary Data

Paolo Alfieri ^{1,*}, Francesco Scibelli ^{1,†}, Laura Casula ¹, Simone Piga ², Eleonora Napoli ¹, Giovanni Valeri ¹ and Stefano Vicari ^{1,3}

¹ Child and Adolescent Psychiatry Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy; francescoscibelli@gmail.com (F.S.); laura.casula@opbg.net (L.C.); eleonora.napoli@opbg.net (E.N.); giovanni.valeri@opbg.net (G.V.); stefano.vicari@opbg.net (S.V.)

² Clinical Epidemiology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy; simone.piga@opbg.net

³ Department of Life Sciences and Public Health, Catholic University, 00168 Rome, Italy

* Correspondence: paolo.alfieri@opbg.net; Tel.: +39-06698494721

† These authors contributed equally.

Abstract: Children with fragile X syndrome and William Beuren syndrome share several socio-communicative deficits. In both populations, around 30/35% of individuals meets criteria for autism spectrum disorder on gold standard instruments. Notwithstanding, few studies have explored feasibility and validity of therapy for socio-communicative deficits in individuals with these genetic conditions. In this study, we present preliminary data on a pilot RCT aimed to verify the effectiveness of cooperative parent-mediated therapy for socio-communicative deficits in a transdiagnostic perspective in a small sample of 12 participants. Our preliminary data showed that the experimental group had significant improvement in one socio-communicative skill (responsivity) and in clinical global impression, while the control group in an adaptive measure of socialization and word production. Implications of these results are then discussed.

Keywords: parent-mediated therapy; RCT; autism spectrum disorders; fragile X syndrome; William Beuren syndrome; transdiagnostic intervention



Citation: Alfieri, P.; Scibelli, F.; Casula, L.; Piga, S.; Napoli, E.; Valeri, G.; Vicari, S. Cooperative Parent-Mediated Therapy in Children with Fragile X Syndrome and Williams Beuren Syndrome: A Pilot RCT Study of a Transdiagnostic Intervention-Preliminary Data. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci1210008>

Academic Editors: Paola Venuti and Simona De Fazio

Received: 12 October 2021

Accepted: 17 December 2021

Published: 23 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

LA TERAPIA MEDIATA DAI GENITORI COOPERATIVA NELLA SINDROME DELL'X-FRAGILE PRESSO L'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

OBIETTIVO: valutare l'efficacia della TMGC nel migliorare le **abilità socio-comunicative e relazionali** (attenzione congiunta, assertività, responsività, vocabolario espressivo e recettivo) dei bambini con SXF. L'obiettivo primario sarà valutato sia tramite la diretta somministrazione di test al bambino sia tramite la compilazione di specifici questionari (tutti validati), da parte dei genitori.

Bambini da 1 a 7 anni con Sindrome dell'X-fragile.

15 incontri di Parent Coaching, durante i quali i genitori vengono coinvolti come parte attiva nel trattamento del loro bambino. In particolare, ci si propone di aiutare il genitore ad **interagire in maniera più efficace con il proprio bambino con difficoltà socio-comunicative.**



studies should carefully consider the use of a telehealth system to deliver this kind of treatment and avoid high rates of dropout.

5. Conclusions

There are only a few studies (often with low methodological quality) that have explored the feasibility and effectiveness of psychosocial interventions for social-emotional or behavioral problems in people with genetic conditions, such as FXS and WBS.

In this single-rater randomized controlled trial, preliminary data showed that children with FXS and WBS who received CPMT plus TAU presented with a significant improvement in some socio-communicative skills (conversational responsivity) and in clinical global impression.

We chose to adopt a dimensional and transdiagnostic perspective, similar to the dimensional systemic neuroscience framework developed by the NIH Research Domains Framework (RDoC) [66] because it allows a shift from a diagnosis-centered perspective to a child-centered one, with the possibility to identify effective therapeutic interventions on dimensions more than categories, such as socio-communicative difficulties, that most impair psychosocial functioning.

Subsequent studies with larger samples will allow us to confirm these preliminary data as well as to study more accurately specific mediators of the therapeutic response.

Author Contributions: Conceptualization, L.C. and G.V.; data curation, F.S. and S.P.; formal analysis, S.P.; funding acquisition, P.A.; investigation, P.A., F.S., L.C. and E.N.; methodology, P.A., L.C. and E.N.; project administration, P.A. and S.V.; resources, F.S., S.P., E.N. and S.V.; supervision, G.V. and S.V.; validation, L.C. and G.V.; writing—original draft, P.A. and F.S.; writing—review and editing, F.S., L.C., G.V. and S.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was founded by Association Autour des Williams, Association Francophone Du Syndrome De Williams and Beuren, and by ACEA S.P.A. Italia.

Institutional Review Board Statement: All procedures were in accordance with the Helsinki Declaration. Institutional review board statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by Ethics Committee of Bambino Gesù Children's Hospital, protocol number 1324_OPBG_2017.

Informed Consent Statement: All parents provided written informed consent.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restriction.

Acknowledgments: We also wish to thank “Associazione Italiana Sindrome X Fragile” and “Associazione Italiana Sindrome di Williams Onlus” for support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

La TMG-C, già dimostratasi efficace in bambini con disturbi dello spettro autistico, si struttura attraverso 15 incontri di Parent Coaching, durante i quali i genito rivengono coinvolti come parte attiva nel trattamento del loro bambino. In particolare, ci si propone di aiutare il genitore ad interagire in maniera più efficace con il proprio bambino con difficoltà socio-communicative, attraverso vere e proprie sedute familiari in cui è coinvolto anche il bambino. **E' pertanto un intervento sistematico che si propone di fornire al genitore tecniche e strategie per migliorare le abilità linguistiche e comunicative del proprio bambino.** Il coinvolgimento del genitore nelle terapie precoci sul linguaggio e la comunicazione ha molti benefici sugli esiti del lavoro stesso. **Le ricerche scientifiche evidenziano infatti che, quando i genitori interagiscono con i propri figli in modalità specifiche che motivano, incoraggiano e supportano la comunicazione, possono incrementare notevolmente lo sviluppo linguistico e comunicativo (Bearss et al., 2015; Bradshaw et al., 2017).**

I genitori sono agenti attivi, mediatori ma anche destinatari dell'intervento.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

Paolo Alfieri paolo.alfieri@opbg.net

U.O.C. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza –Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

