

SINDROME X FRAGILE: MODELLI E METODI DI LAVORO EFFICACI



7 INCONTRI

1- Le mutazioni del gene FMR1: caratteristiche genetiche e cliniche - *Dott.ssa Valentina Liani*

21 marzo 2025 dalle 15.00 alle 18.00

2- Il ruolo della diagnosi molecolare sulle traiettorie di sviluppo del profilo di funzionamento cognitivo, adattivo e comportamentale - *Prof.ssa Elisa di Giorgio*

28 marzo 2025 dalle 15.00 alle 18.00

3- Legge 170 e legge 104: piano didattico personalizzato (PDP), bisogni educativi speciali (BES) e piano educativo individualizzato (PEI) - *Dott. Marco Lunghi*

4 aprile 2025 dalle 15.00 alle 17.00

4- Motricità, prassie e cognitività - *Prof. Giuseppe Cossu*

11 aprile 2025 dalle 15.00 alle 18.00



5- Linguaggio e apprendimento della letto-scrittura - *Dott.ssa Silvia Gerola*

9 maggio 2025 dalle 15.00 alle 18.00

6- Far di conto – riconoscere e superare le difficoltà in matematica - *Dott.ssa Annamaria Porru*

23 maggio 2025 dalle 15.00 alle 18.00

7- Difficoltà emotiva e comportamentali – Strategie per la gestione scolastica - *Dott.ssa Valentina Colucci*

13 giugno 2025 dalle 15.00 alle 18.00



LE MUTAZIONI DEL GENE FMR1: CARATTERISTICHE GENETICHE E CLINICHE

Dott.ssa Valentina Liani
Centro Sindrome X Fragile
Dipartimento Salute Donna e Bambino
Università degli Studi di Padova



- **La Sindrome X Fragile: quando sospettarla e come diagnosticarla**
- **Le basi molecolari**
- **Quando sospettare una Sindrome X Fragile**
- **Basi molecolari**
- **Clinica**
- **Caso clinico**
- **Terapie**
- **Le patologie X Fragile**
- **Il follow-up**
- **Il Centro X Fragile di Padova**
- **Spazio alle domande**

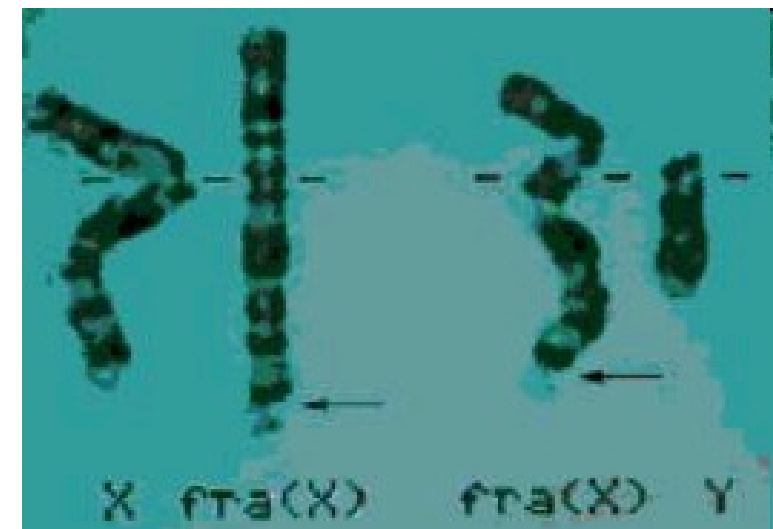


- Sono una specializzanda all'ultimo anno della Specializzazione Neuropsichiatria Infantile presso l'Azienda Ospedale - Università di Padova.
- Ho iniziato a lavorare nel campo dei disturbi del neurosviluppo fin dall'inizio della Specialità.
- La mia esperienza con i disturbi del neurosviluppo è soprattutto legata al Centro Sindrome X Fragile dell'Ospedale di Padova, con cui collaboro da quasi quattro anni, sotto la guida della Prof.ssa Alessandra Murgia.
- Ho frequentato il ITPND (Training Program in Neurodevelopmental Disabilities), presso UC Davis MIND di Sacramento, sotto la guida della Prof.ssa Randi Hagerman, esperta mondiale della Sindrome X Fragile.
- Contemporaneamente, seguo la Clinica per i Disturbi dello Spettro Autistico e il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD).





- La Sindrome X Fragile è la **forma più comune di disabilità intellettiva ereditaria** ed è la più comune **forma monogenica di patologia dello spettro autistico**.
- **Colpisce maschi e femmine.**
- E' stata descritta per la prima volta nel **1943** da Martin e Bell da qui il nome Sindrome di Martin-Bell. Solo negli anni '70 si correlò il fenotipo maschile alle difficoltà nell'apprendimento e si ipotizzò che potesse essere ereditaria. Le basi molecolari della sindrome furono scoperte solo nel **1991** quando Verkerk e i suoi collaboratori riuscirono a isolare il gene che viene colpito dalla mutazione, il **gene FMR1**.
- **Incidenza:** 1:5'000 maschi, 1:8'000 femmine
(incidenza premutazione: 1:800 maschi, 1:100-250 femmine)
- **Fenotipo molto variabile:** varia sia in base al sesso che all'età.



Secondo l'American Academy of Pediatrics ogni bambino con disturbo del neurosviluppo caratterizzato da disabilità intellettiva e/o disturbi dello spettro autistico in assenza di cause ovviamente rilevabili deve essere sottoposto a:



Disegno realizzato da GILP per www.cartiononline.com
Mickey Mouse © Walt Disney

- **Esami genetici di I livello:**
 - o **Analisi molecolare per gene FMR1 (Sindrome X Fragile)**
 - o CGH array (identificazione di alterazione di dose genica)
- **Esami genetici di II livello:**
 - o NGS analisi



- **Analisi molecolare del gene FMR1** per la valutazione del grado di **espansione della regione di ripetizioni CGG** (dimensioni), identificazione dello **stato di metilazione** della mutazione.
- In individui di **sexo femminile** è fondamentale lo **studio del pattern di inattivazione** fisiologica del **cromosoma X**.

Il test X Fragile può essere fatto in esenzione di ticket, il costo totale della prestazione è di circa 300 euro e il tempo di esecuzione può essere di meno di una settimana.



DNA

- Costituito due lunghe catene di nucleotidi che si avvolgono l'una intorno all'altra a formare una doppia spirale.
- ogni catena è costituita da una sequenza di nucleotidi
- ogni nucleotide è composto da tre elementi:



1- Un gruppo fosfato: Una molecola che contiene un atomo di fosforo.

2- Uno zucchero: Il DNA contiene un tipo di zucchero chiamato desossiribosio.

3- Una base azotata:

Esistono quattro tipi di **basi azotate**, che si legano in coppie:

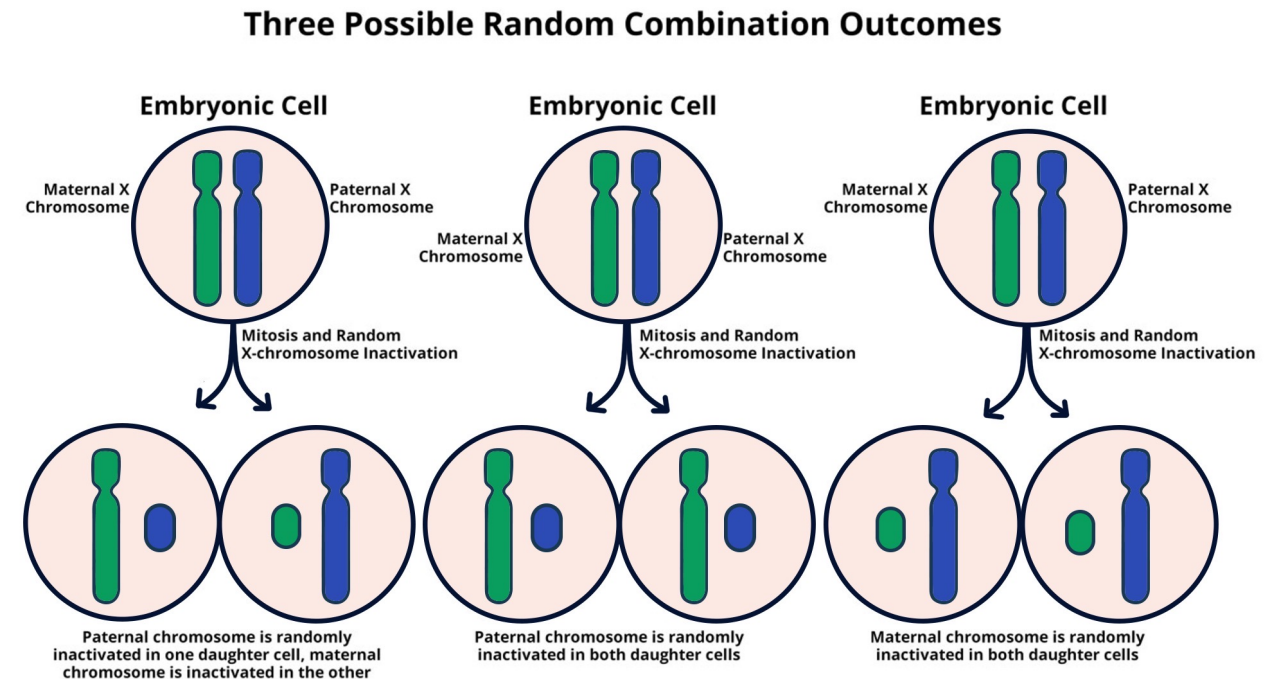
- **Adenina (A)** si lega con **Timina (T)**.
- **Citosina (C)** si lega con **Guanina (G)**.

Queste basi sono il "codice" genetico del DNA e determinano l'informazione biologica contenuta nel DNA.



INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X:

- Le donne hanno due cromosomi X (XX), mentre i maschi hanno un cromosoma X e uno Y (XY).
- Entrambe le copie del cromosoma X contengono una quantità simile di informazioni genetiche, ma per evitare che le femmine abbiano una doppia dose di geni X, uno dei due cromosomi X nelle cellule femminili viene inattivato in modo casuale durante lo sviluppo precoce dell'embrione.
- Questo processo di inattivazione avviene nelle cellule somatiche e si verifica in modo che metà delle cellule del corpo abbia un cromosoma X attivo dal padre e l'altra metà abbia un cromosoma X attivo dalla madre.

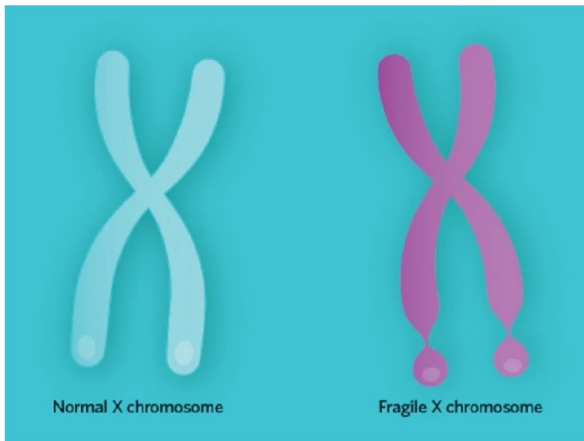


- La sindrome è causata dalla mutazione del **gene FMR1** (fragile-X mental retardation gene/Fragile X Messenger Ribonuclear 1), gene localizzato in **regione q27.3 del cromosoma X**, coinvolto nella plasticità neuronale e nella modulazione sinaptica cerebrale, attraverso la funzione regolativa svolta dal prodotto proteico FMRP da esso prodotta.
- Normalmente il gene FMR1 contiene da 5 a 45 (46-54 *zona grigia*) ripetizioni delle triplette nucleotidiche CGG localizzate a livello del promotore in regione non codificante del gene.
- Negli individui affetti dalla Sindrome X fragile, l'allele FMR1 ha più di 200 ripetizioni. Questo grado di espansione provoca la metilazione delle citosine nel promotore del gene FMR1, con conseguente silenziamento trascrizionale del gene FMR1.
- La metilazione del gene FMR1 è l'elemento responsabile della perdita di funzione della proteina e di conseguenza delle manifestazioni tipiche della Sindrome.



- In base al numero di triplette presenti è possibile riconoscere quattro categorie alleliche:
 - normale (5-45 ripetizioni)
 - intermedio (45-54 ripetizioni)
 - **premutazione (55-200 ripetizioni)**
 - **full mutazione (oltre 200 ripetizioni associata a ipermetilazione).**

- Le premutazioni sono instabili: tendono a espandere durante la trasmissione alla generazione successiva, particolarmente nella meiosi materna.



- I maschi con mutazione completa presentano i sintomi franchi della malattia.
- Le femmine affette tendono ad avere un fenotipo più modesto in ragione del possibile compenso funzionale da parte dell'allele normale.
- La base molecolare può essere complessa comprendendo nelle situazioni di mosaicismi che si possono declinare in:
 - Mosaicismo di dimensione
 - Mosaicismo di metilazioneIn cui linee cellulari possono avere diverse categorie mutazionali.



MOSAICISMO DI DIMENSIONE

- situazione in cui un individuo ha diverse lunghezze di ripetizioni CGG nel gene FMR1 in differenti cellule del corpo;
- alcune cellule avranno un numero di ripetizioni di CGG normale, altre cellule avranno un numero di ripetizioni elevato oppure nel range della premutazione;
- questo porta comunque alla metilazione e quindi all'inattivazione del gene FMR1, che impedisce la produzione della proteina FMRP, ma in modo disomogeneo;
- si spiega così una varietà di manifestazioni cliniche, poiché la percentuale di cellule con il gene FMR1 attivo rispetto a quelle con il gene silenziato (a causa della metilazione) può variare.
- In generale associato a forme meno gravi della sindrome, poiché non tutte le cellule sono silenziate.

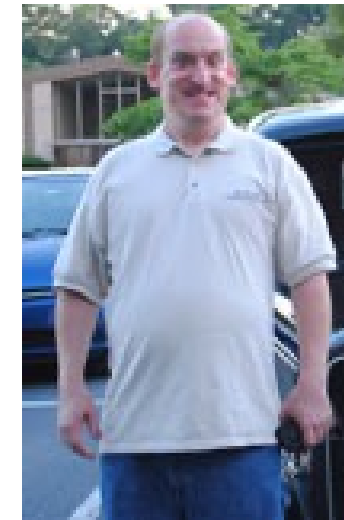
MOSAICISMO DI METILAZIONE

- situazione in cui un individuo ha contemporaneamente:
 - alcune cellule possono avere il gene metilato, quindi silenziato, e non produrre FMRP.
 - altre cellule potrebbero non avere il gene metilato, permettendo quindi la produzione di FMRP.
- Questo si riflette in una **maggiore variabilità nei sintomi**, con alcuni organi/tessuti/distretti che producono una maggiore quantità di FMRP rispetto ad altri.
- La compromissione del quadro può essere meno severa rispetto alla forma completamente metilata e mutata (dove tutte le cellule hanno il gene FMR1 metilato e silenziato).

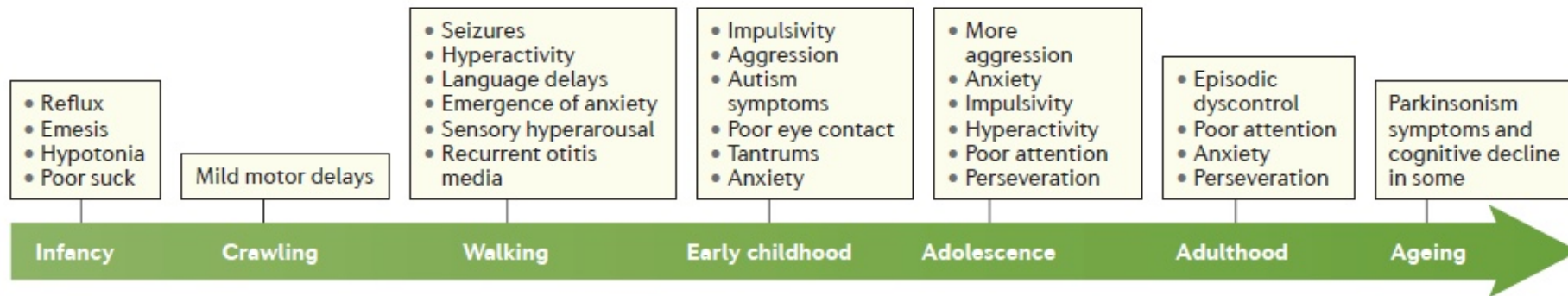
**Complessità delle mutazioni associata ad estrema variabilità
dei quadri clinici.**







Cronologia clinica nella Sindrome X Fragile



NASCITA-PRIMI MESI:

- storia di parto spesso distocito
- ipotonia
- difficoltà nella suzione e successivamente nello svezzamento
- anamnesi positiva per rigurgiti, vomiti e reflusso gastroesofageo
- iperlassità legamentosa
- macrocrania
- macrosomia nei primi mesi di vita
- Cute setosa



PRIMA INFANZIA:

Disturbo del neurosviluppo:

- **ritardo nell'acquisizione delle tappe psicomotorie** (già evidenziato nel primo anno di vita)
- **disabilità intellettiva** spesso di grado moderato
- ritardo dell'acquisizione e disturbo del linguaggio
- **iperattività e deficit di attenzione** (80% circa), disturbo d'ansia, impulsività, scarsa tolleranza alle frustrazioni con eventuali aspetti di etero ed autoaggressività
- **Ipersensorialità, manifestazioni dello spettro autistico** (fino all'80% nei maschi, fino al 40% nelle femmine)
- disturbi del sonno

L'ipotonia associata a disturbo di equilibrio può causare un significativo ritardo dello sviluppo motorio.

La componente motoria della Sindrome X Fragile è stata riconosciuta solo recentemente

DISMORFISMI ASSOCIATI:

- fronte alta con possibili bozze frontali
- facies allungata
- orecchie grandi tendenzialmente decollate
- mandibola prominente
- palato ogivale ed affollamento dentario



NB: In epoca pre-pubere queste manifestazioni, estremamente variabili, possono essere assenti.

NON si esclude una diagnosi di Sindrome X Fragile per assenza di tratti dismorfici in un bambino/a in epoca infantile.

COMORBIDITA' PEDIATRICHE:

La Sindrome X Fragile è caratterizzata da una **alterazione del tessuto connettivale** sottocutaneo responsabile di:

- **otiti frequenti** dovute per ristagno di muco dovuto a collasso della tuba di Eustachio;
- lassità legamentosa che può esitare in valgismo delle ginocchia ed **arco plantare piatto**;
- **insufficienza della valvola mitralica** ed eventuale alterazione dell'arco aortico;
- minore continenza della valvola del cardias con conseguente **reflusso gastro-esofageo** e tendenza a vomito frequente.



Altre comorbidità:

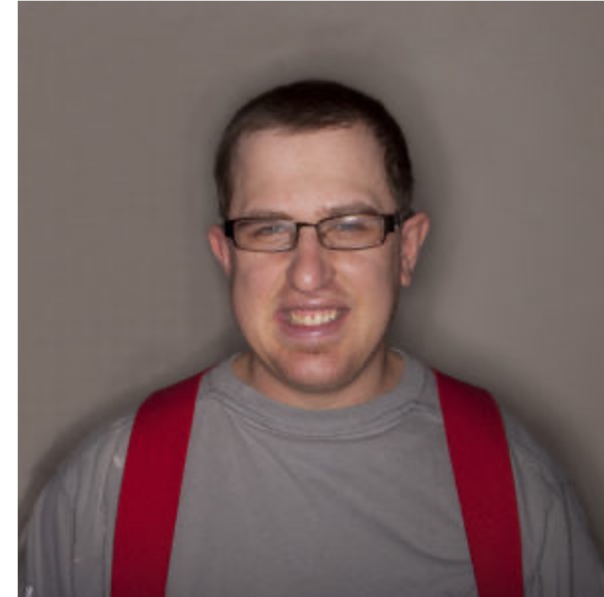
- predisposizione a **manifestazioni epilettiche** (circa 20%);
- **difetti di rifrazione**, con spesso strabismo associato;
- **iperfagia** con atteggiamento ossessivo/compulsivo nei confronti del cibo
- Alterazioni dell'alvo.



ETA' ADULTA:

Le manifestazioni sindromiche si rendono evidenti:

- **classici dismorfismi facciali;**
- **macrorchidismo** nel 90% circa dei casi con esordio peri-puberale;
- **disabilità intellettiva** con associati **disturbi psichiatrici;**
- **obesità**
- OSAS.



Ad oggi la presa in carico si basa sui sintomi e richiede un approccio multidisciplinare, farmacologico e di supporto.

- **Presa in carico multidisciplinare**
- **Trattamento riabilitativo:**
 - Logopedia
 - psicomotricità
 - terapia psicoeducativa/comportamentale
 - terapia occupazionale

- **Trattamento farmacologico:**

- stimolanti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) per disturbi d'ansia e ossessivo-compulsivi: sertralina
- Terapia per deficit di attenzione: metilfenidato, anfetamine, destoanfetamine e atomoxetina
- Agenti antipsicotici atipici (per l'autolesionismo, il comportamento aggressivo e comorbidità dell'autismo): Risperidone e Aripiprazolo

Nuovi approcci terapeutici in fase di studio:

- metformina
- sertralina anche nella prima infanzia a basse dosi
- cannabidiolo
- antagonisti dei recettori mGluR5
- agonisti dei recettori GABA-A e GABA-B
- minociclina
- lovastatina

Nuove prospettive (vedi <https://clinicaltrials.gov>):

- Zyperba Study, Transdermal Cannabidiol Gel
- Zanolmilast, farmaco per os, inibisce selettivamente la fosfodiesterasi-4D





SOFIA, 11 anni

- **Anamnesi familiare:** madre con Tiroidite di Hashimoto, POI, e sindrome ansiosa; fratello di 4 anni con ritardo psicomotorio e tratti ASD. Nonna materna con riferito tremore insorto a circa 60 anni di età. Familiarità da parte di madre di POI e difficoltà di apprendimento;
- **Anamnesi fisiologica:** nata a termine da gravidanza normodecorsa. Perinatalità e sviluppo motorio riferiti nella norma.
- **Anamnesi patologica remota:** ritardo nell'acquisizione del linguaggio per cui in passato ha eseguito logopedia.

Seguita dal punto di vista fisiatrico per piede piatto bilaterale.
Seguita da Servizio di psicologia territoriale per disturbo di ansia.



- **Situazione attuale:** giunge alla nostra attenzione perché il fratello, di 6 anni più giovane, ha ricevuto una diagnosi di Sindrome X Fragile.
- **Diagnosi molecolare per segregazione familiare** rileva mutazione completa del gene FMR1, in eterozigosi. Pattern di inattivazione del cromosoma X sostanzialmente bilanciato.
- **La bambina è affetta da Sindrome X Fragile.**

Questa diagnosi, in una bambina, poteva essere posta anni prima della nascita del fratello.



- Le bambine hanno due cromosomi X, quindi se una è portatrice della sindrome dell'X fragile di solito i sintomi sono meno gravi rispetto ai maschi e più sfumati.
- **Spesso presente ritardo diagnostico**

Principali manifestazioni:

- **Difficoltà nell'apprendimento**
- Disturbi del linguaggio.
- Disabilità intellettiva variabile
- **Sintomatologia neuropsichiatrica: ansia**, iperattività, comportamenti ripetitivi o difficoltà nelle interazioni sociali. In particolare, l'isolamento sociale e la difficoltà a stabilire legami emotivi sono comuni.
- Impaccio grossomotorio
- Caratteristiche fenotipiche tipiche per sindrome molto più rare.



- **DISTURBI DEL COMPORTAMENTO**
 - **Disturbi della condotta**
 - Irritabilità e comportamenti auto ed eteroaggressivi
 - Comportamenti aggressivi, impulsivi e oppositivi
 - difficoltà nel controllo degli impulsi o nell'adattamento alle regole sociali.
 - **Disturbi oppositivi provocatori (DOP):**
 - comportamento di sfida verso figure di riferimento

- **DISTURBI D'ANSIA**
 - **Disturbi da ansia generalizzata**
 - **Fobie specifiche**
 - **Disturbi ossessivo-compulsivi (DOC):**
 - comportamenti compulsivi e ritualizzati.

- **DISTURBI PSICOTICI**

- **DISTURBI DELL'UMORE**
 - **Depressione**
 - **Disturbo bipolare**



- **DISTURBI DEL SONNO**
- **DISTURBI DELLA CONDOTTA ALIMENTARE**
 - comportamenti alimentari ristretti o selettivi
- **DISTURBI PSICOSOMATICI**
- **ADHD**
- **DISTURBI DEL LINGUAGGIO E DELLA COMUNICAZIONE**
- **DSA**
- **COMORBIDITA' NEUROLOGICHE:**
 - Epilessia
 - Disturbi del movimento

La **premutazione** (amplificazione inferiore alle 200 CGG, tipicamente non metilata) si associa a condizioni cliniche varie (**FXPAC**) quali:

- **insufficienza ovarica primitiva (FXPOI)**: la ridotta o anomala attività ovarica causa forme di infertilità o “subfertilità” con possibili cicli mestruali irregolari o assenti, POF con associata menopausa precoce e/o anomalie ormonali
- **disturbi dell’umore/psichiatrici (FXAND)**: ansia, depressione, ADHD, possibile abuso di sostanze (alcolici, sostanze tossiche)
- **condizioni varie associate (FXVAC)**: manifestazioni sistemiche, distiroidismi (soprattutto ipotiroidismo), fibromialgia, «dolore cronico», «fatigue syndrome», che possono avere un impatto duraturo sulla qualità di vita
- **patologie neurodegenerative dell’anziano (FXTAS)**: tremori “intenzionali”, atassia, neuropatia periferica, cambiamenti d’umore, irritabilità ed altre alterazioni della personalità, perdita della memoria a breve termine e progressivo declino intellettivo. Insorgenza fra i 50-80 anni, con maggiore frequenza nei maschi.

Il meccanismo patogenetico alla base di tali condizioni è un aumento della trascrizione del gene con effetto citotossico.

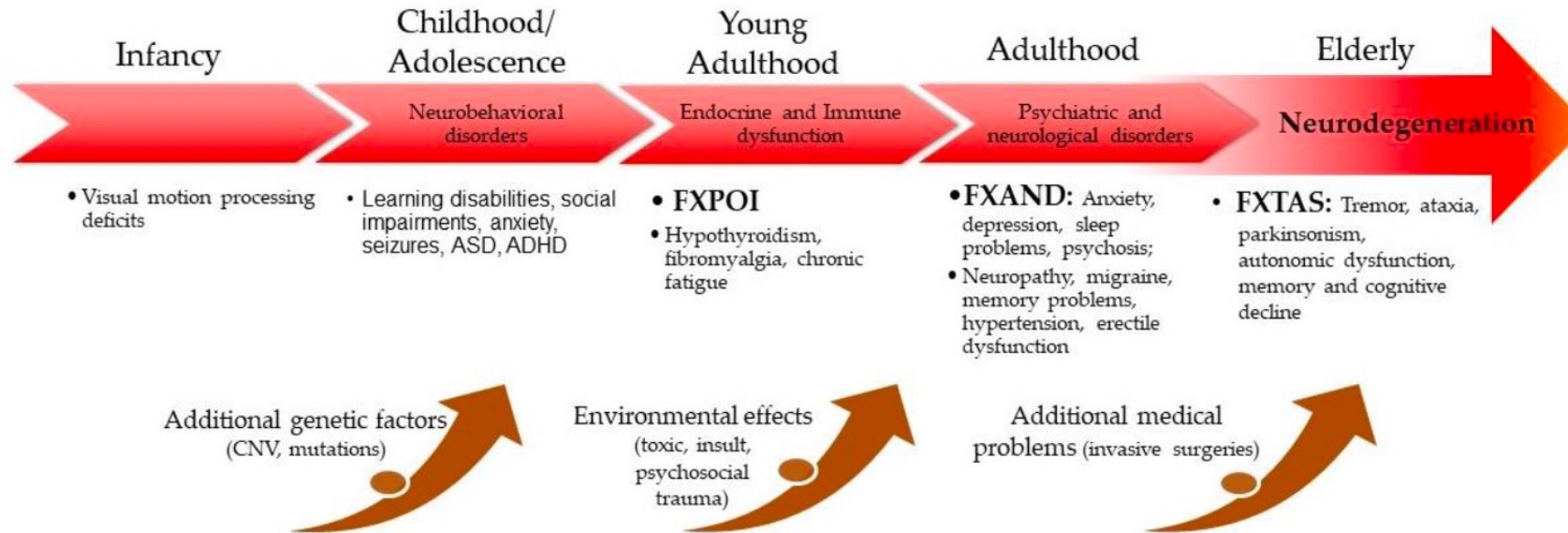
I bambini con permutazione del gene FMR1, pur non avendo la Sindrome X Fragile completa, possono presentare **difficoltà cognitive e problemi comportamentali**.

Questi possono includere:

- **Difficoltà nell'apprendimento:**
bassa capacità di attenzione, difficoltà a concentrarsi, problemi con la memoria a breve termine.
- **Disturbi comportamentali:**
alcuni bambini possono manifestare tratti autistici o comportamenti simili all'ADHD, con difficoltà di socializzazione, impulsività o iperattività.
- **Problemi linguistici:**
ritardi nel linguaggio o difficoltà a comunicare correttamente, anche se meno gravi rispetto a quelli osservati nella Sindrome X Fragile.



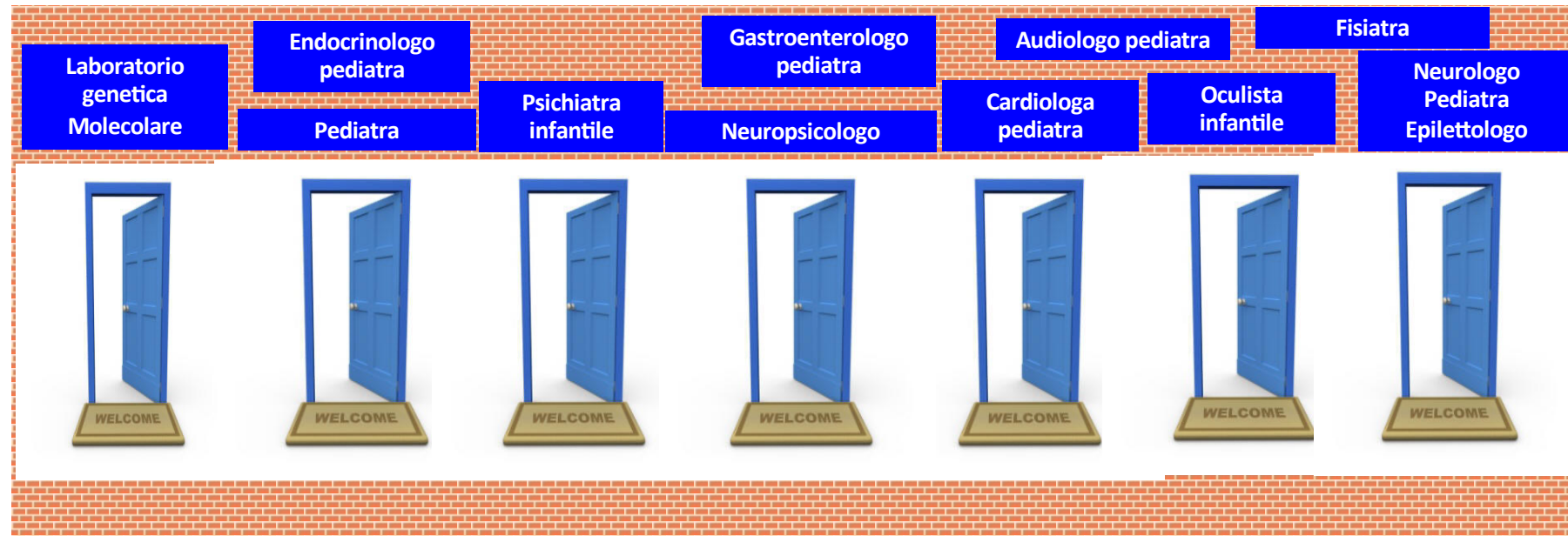
Cronologia clinica nella Condizioni associate a premutazione (FXPAC) in the lifespan



- **Neuropsichiatrico**
- **Neuropsicologico**
- **Neurofisiologico**
- **Audiologico**
- **Oculistico**
- **Gastroenterologico**
- **Cardiologico**
- **Fisiatrico**



Una diagnosi di Sindrome X Fragile: molti interrogativi diversi



**COMPETENZE SPECIFICHE E
PERCORSI DEDICATI ALLA
"PATOLOGIA RARA"**



UN LAVORO DI SQUADRA

- Modalità di accesso all'Ambulatorio Integrato (AI):
 - Nuova diagnosi → offerta di presa in carico alla famiglia;
 - Contatto diretto da parte della famiglia che ha ricevuto diagnosi presso altro Centro.
- Prima di accedere all'AI, studio di eventuale documentazione condivisa dalla famiglia e contatto telematico della stessa al fine di illustrare modalità e tempistiche di svolgimento.
- Circa due settimane prima, invio alle famiglie del programma dell'AI che si distribuisce su quattro giorni (dal lunedì al giovedì). Per i bambini provenienti dal territorio può essere prevista una modalità diversa, da condividere con la famiglia.
- Lunedì pomeriggio, è prevista:
 - **prima valutazione pediatrica** con inquadramento clinico complessivo comprendente:
 - raccolta anamnestica estesa/raccordo anamnestico;
 - esame obiettivo generale e neurologico;
 - eventuale visione di ulteriore documentazione clinica;
 - illustrazione alla famiglia del programma previsto per i successivi giorni.
 - **gait analysis** con valutazione cinematica e registrazione di elettromiografia di superficie.



- Dal lunedì al giovedì sono previste le seguenti valutazioni, al fine di indagare le manifestazioni caratterizzanti della Sindrome e le eventuali **comorbidità pediatriche**:
 - **valutazione oculistica** comprensiva di test acuità visiva, studio motilità oculare, fundus oculi ed esame parziale dell'occhio con eventuale prescrizione delle lenti;
 - **valutazione audiologica pediatrica** comprensiva di esame audiometrico condizionato infantile, emissioni otoacustiche e impedenziometria;
 - **valutazione cardiologica pediatrica** comprensiva di ecocardiodiogramma ed elettrocardiogramma;
 - **valutazione gastroenterologica pediatrica**;
 - **valutazione neuropsichiatrica infantile**;
 - **valutazione neuropsicologica**, che varia in base alla disponibilità all'interazione ed alla collaborazione dei piccoli pazienti (*si veda in seguito*).
 - *Eventuali ulteriori valutazioni cliniche mirate:*
 - *valutazione endocrinologica pediatrica*
 - *valutazione neurofisiologica al fine di escludere eventuali manifestazioni epilettiche*



Nella giornata di giovedì pomeriggio, visita conclusiva: **visita pediatrica multidisciplinare** con il team dell'ambulatorio.

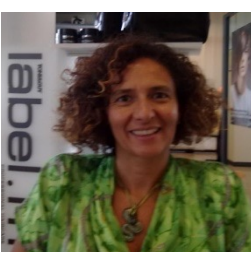
Viene fornita una restituzione di sintesi complessiva delle visite eseguite con le eventuali raccomandazioni cliniche emerse ed il programma di follow-up consigliato.

All'interno dell'Ambulatorio Integrato si può inoltre svolgere:

- **Aggiornamento ed integrazione dell'analisi molecolare per gene FMR1;**
- **Studio di segregazione familiare del gene FMR1;**
- **Counseling alla famiglia.**

Possibilità di attività di ricerca continua e costante multidisciplinare.





Roberta Biffanti
Ped. Cardiology



Mara Cananzi
Ped Gastroenterology



Elisa Di Giorgio
Neuropsychology

Carla Scaroni Chiara Sabbadin
Adult Endocrinology



Angelo Antonini Miryam Carecchio
Adult Neurology



Marco Lunghi
Neuropsychology



Monica Polese
Nurse

Unil
UNIL | Université de Lausanne
Département
des neurosciences
fondamentales



UC DAVIS SCHOOL OF
HEALTH MEDICINE



Prof. Flora Tassone



Pediatric
Audiology



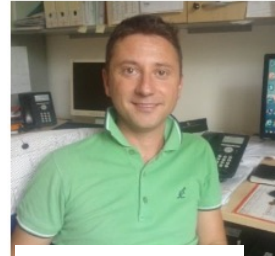
Elisa Zannin
Ped Ophthalmology



Valentina Liani
NPI



Angelo Antonini Miryam Carecchio
Adult Neurology



Stefano Sartori
Ped Neurology



Marina Giacon
Head Nurse



Prof. Claudia Bagni
Università di Roma
Tor Vergata



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Giuseppe Cossu
Centro Medico di
Foniatra



Prof. Nicola Elvassore



Silvia Zanato
Ped Psychiatrist



Elena Cavaliere Ped Neurology



**Fragile X
Padua Network**

Eleonora Lorenzon
Ped Neurology

Marta Magnolato
NPI



Alessandra Murgia
Pediatrics



Prof. Z. Sawacha



DEPARTMENT OF
INFORMATION
ENGINEERING
UNIVERSITY OF PADOVA



**AnnaMaria
Guiotto**
DEI



Fabiola Spolaor
DEI



Marilena Cameran
Molecular Diagnostics



Elisa Bettella
Molecular Diagnostics



Roberta Polli
Molecular Diagnostics

Our work is historically and functionally founded upon state of the art

FMR1 molecular diagnostics

but it is fed and keeps growing due to a **strong clinical program**

It is the combination of these two integral and inseparable components that continues to generate **research activity**



Clinical work: integrated
Multidisciplinary clinic

Research

Research

Research

Research

Molecular diagnostics
From 1992 to September 2023 ⇒ 7000 NDDs index cases
214 identified FX families: 879 tested subjects (579 mutations)

- In caso di **disturbo del neurosviluppo caratterizzato da disabilità intellettiva e/o disturbi dello spettro autistico** in assenza di cause ovviamente rilevabili il bambino deve essere sottoposto in prima battuta ad esami genetici di **analisi molecolare per gene FMR1 e CGH array**
- Eseguire **accurata anamnesi del paziente e della famiglia** (importante indagare le patologie associate alla premutazione ed ad eventuali disturbi del neurosviluppo presenti nella famiglia)
- Ampia **variabilità fenotipica**
- **NON** escludere una diagnosi di Sindrome X Fragile per assenza di tratti dismorfici in un bambino/a in epoca infantile
- **Diagnosi precoce** al fine di aver una tempestiva presa in carico
- Necessità di un approccio **multidisciplinare**.





- Associazione Italiana Sindrome X Fragile
- Centro X Fragile di Padova e la sua rete: soprattutto la mia mentore Prof.ssa A. Murgia
- Dipartimento Salute Donna e Bambino e Ospedale Pediatrico dell'Università di Padova



Recapiti: centroxfragile.padova@aopd.veneto.it



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 29;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65. PMID: 28960184.
- Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gac Med Mex*. 2020;156(1):60-66. English. doi: 10.24875/GMM.19005275. PMID: 32026885.
- Musumeci SA, Colognola RM, Ferri R, Gigli GL, Petrella MA, Sanfilippo S, Bergonzi P, Tassinari CA. Fragile-X syndrome: a particular epileptogenic EEG pattern. *Epilepsia*. 1988 Jan-Feb;29(1):41-7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb05096.x. PMID: 3338421.
- Carotenuto M, Roccella M, Pisani F, Matricardi S, Verrotti A, Farello G, Operto FF, Bitetti I, Precenzano F, Messina G, Ruberto M, Ciunfrini C, Riccardi M, Merolla E, Pastorino GMG, Polito AN, Marotta R. Polysomnographic Findings in Fragile X Syndrome Children with EEG Abnormalities. *Behav Neurol*. 2019 Dec 3;2019:5202808. doi: 10.1155/2019/5202808. PMID: 31885726; PMCID: PMC6915005.
- Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):e903-18. doi: 10.1542/peds.2014-1839. PMID: 25157020.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 29;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65. PMID: 28960184
- Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, Potter LA, Hagerman RJ. New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):251-258. doi: 10.2174/1573396315666190625110748. PMID: 31241016; PMCID: PMC6930353.

