



La sindrome di Williams

Un pò di storia ...

1952 Il **primo paziente** affetto da Sindrome di Williams è stato descritto dal pediatra italo-svizzero Guido Fanconi.

1961 Il medico neozelandese J.C.P. Williams delinea le **caratteristiche cliniche** della sindrome.

1962 In Germania Beuren et al. descrivono parallelamente un quadro clinico simile, rivelatosi poi essere la stessa sindrome.



Incidenza

- ▶ Tra 1: 10.000 e 1:20.000
- ▶ Sembra essere la stima più realistica poiché solo da pochi anni viene diagnosticata con sicurezza grazie all'esame FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

FISH permette di eseguire studi citogenetici più approfonditi in quanto consente la localizzazione di una specifica sequenza di DNA su preparati fissati di cromosomi e sezioni di tessuto, ottenuti da qualsiasi tipo di materiale biologico (sangue, liquido amniotico)



La SW è causata da una microdelezione sul braccio lungo del cromosoma 7

ELASTINA

(importante componente dei tessuti connettivi e in particolare delle arterie)

Cute

Reni

Cuore e patologie vascolari

Dimorfismi Facciali

Voce roca

Iperlassità articolare



Caratteristiche somatiche

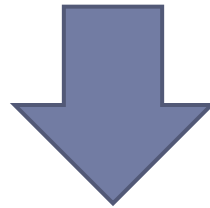
Caratteristiche facciali tipiche:

- Restringimento bitemporale;
- Sopracciglia rade;
- Iride a stella;
- Radice del naso infossata;
- Narici anteverse;
- Guance prominenti e cadenti;
- Labbra grosse;
- Macrostomia (bocca aperta);
- Anomalie dentarie.



-
- ▶ I tratti caratteristici della sindrome sono visibili verso i 18-24 mesi.
 - ▶ Questi tratti si accentuano con l'età: i lineamenti diventano più grossolani con viso più stretto, collo allungato e punta del naso più bulbosa.

DIAGNOSI TARDIVA



Caratteristiche mediche

Periodo neonatale e primi mesi di vita:

- **Parto** oltre il termine, con gravidanza regolare;
- Alta percentuale **basso peso** alla nascita;

Primi mesi:

- Vomito;
 - Difficoltà nell'alimentazione;
 - Stipsi;
 - Facile irritabilità.
 - Cause di scarso accrescimento
-



Caratteristiche della crescita:

- ▶ **Recupero del peso** fino al raggiungimento dei limiti inferiori dei parametri registrati nei normodotati;
- ▶ **50% bassa statura** (165 cm);
- ▶ In molti adulti c'è un arresto della crescita a un'altezza inferiore alla media.



Anomalie cardiache

È il disturbo più frequente (80% dei casi). Devono essere tenuti costantemente sotto controllo in tutto l'arco di vita.

Lesione più frequente SVAS (Stenosi Sopraaortica)

- Restringimento a livello del tratto di congiunzione tra il **ventricolo sinistro e aorta**
- Possibile completa **occlusione vascolare**.



Caratteristiche muscolo-scheletriche

- 1) Articolazioni ipersensibili;
- 2) Basso tono muscolare;
- 3) Ritardi nella deambulazione
 - Con la crescita si ha un **incremento del tono** muscolare;
 - Contratture **alle articolazioni** (polso, gomiti, mani, ginocchia, caviglie);
 - **Dolori alle gambe**, crampi, difficoltà di coordinazione motoria (grossa e fine).
- 3) Deviazioni della colonna vertebrale



Caratteristiche gastro-intestinali

- 15% Costipazione e dolori addominali;
- Coliche;
- Difficoltà di alimentazione;
- Reflusso;
- Vomito.
- Negli adulti c'è la predisposizione a dolori addominali, causati da *costipazione cronica*.



Caratteristiche renali (18%)

- ▶ Vescica deviata;
- ▶ Infezioni delle vie urinarie;
- ▶ Elevata frequenza urinaria ed enuresi (50%).



Anomalie oculari

- ▶ Iride stellata
- ▶ Strabismo;
- ▶ Ipermetropia;



Anomalie uditive:

- **Iperacusia (95%):** ipersensibilità delle capacità uditive, in presenza di una soglia uditiva normale, tale da rendere difficile o intollerabile sopportare suoni e rumori ambientali anche di normale intensità.
 - **Dispositivi elettrici** (aspirapolvere, lavatrice), traffico, campane, aeroplani, rumore di motori, rumori improvvisi.
 - Incremento della **reazione di trasalimento** e tendenza a sentire le cose meglio e prima degli altri.
-



Aspetti cognitivi e linguistici

- ▶ I soggetti con SW presentano un ritardo mentale lieve o moderato (QI: tra 50 e 60).
- ▶ Tipicamente il funzionamento linguistico e cognitivo viene descritto a “picchi e valli”.
- ▶ Per ogni area cognitiva esaminata si notano punti di forza e di debolezza



Profilo linguistico

Solitamente il linguaggio si sviluppa **più lentamente in età prescolare** con alcuni aspetti atipici e tipici.

I bambini con SW sono:

- **molto loquaci**
- nel contesto sociale hanno una buona capacità di **imitazione**
- buon **uso del linguaggio**.

Nell'età scolare e adulta in molti individui le capacità verbali superano quelle visuo-spaziali e motorie.



LINGUAGGIO

- Comprensione <
- Espressione + - grammaticalmente corretta;
- Fluente (a livello superficiale).
- Ben sviluppato;
- Aumenta con l'età.
- Prolisso;
- Uso eccessivo e inappropriato



Profilo visuo-spaziale

- I bambini con SW presentano scarsa capacità di elaborazione in **prove visuo-spaziali** con il risparmio del riconoscimento dei volti.
- Si possono vedere queste difficoltà nelle prove di costruzione, **puzzle e compiti di disegno**.
- Nel ricopiare e nel riprodurre a memoria delle figure, i soggetti con SW, dimostrano di percepirne gli **elementi costitutivi** ma non ne colgono *l'aspetto globale*.



Profilo visuo-spaziale: Il riconoscimento dei volti

- Come punto di forza tra le abilità visuo-spaziali risalta una notevole facilità nel *riconoscimento e nel richiamo alla memoria di visi, familiari e non*.
- I risultati nelle prestazioni in questo campo **sono superiori** rispetto ai soggetti di pari età mentale.
- Tutto questo sembra associato con le particolari **abilità sociali** dei soggetti con SW.



Caratteristiche comportamentali

Funzionamento adattivo:

Punti di forza

- Abilità di socializzazione;
- Comunicazione adattiva.

Punti di debolezza

- Abilità della **vita quotidiana**
 - Questa difficoltà è legata alle menomazioni del funzionamento **visuospatiale**, della pianificazione motoria e del controllo fine e grosso motorio.
 - Nell'età adulta vengono raggiunti alcuni gradi di **autonomia** (vestirsi, cucinare, pulire).
-



Aspetti sociali e di personalità

PUNTI DI FORZA

Tratti che derivano dai punti di forza della sindrome:

- Memoria per i **volti**;
- Abilità **nell'identificare le espressioni** emozionali altrui;
- Abilità nell'assumere la **prospettiva degli altri**.



Aspetti sociali e di personalità

PUNTI DI DEBOLEZZA

- Queste caratteristiche non sempre sono di carattere adattivo, poiché essendo così amichevoli con tutti, i soggetti SW risultano essere vulnerabili allo **sfruttamento**.
 - Fanno però fatica a stringere e mantenere legami d'amicizia, probabilmente a causa della **bassa tolleranza alla frustrazione**, forte impulsività e fatica a rispettare i turni di interazione.
 - Inoltre mostrano una **prolungata dipendenza dalle figure genitoriali**.
-



Comportamenti disadattivi e psicopatologie

Problemi nella regolazione delle funzioni corporee di base:

- ▶ Enuresi diurna e notturna (legata ai problemi renali);
- ▶ Difficoltà ad addormentarsi e mantenere il sonno;
- ▶ Problemi di alimentazione.



Problemi psichiatrici e comportamentali:

- ▶ Iperattività;
- ▶ Problemi di attenzione;
- ▶ Impulsività;
- ▶ Disobbedienza;
- ▶ Difficoltà di concentrazione;
- ▶ Sbalzi d'umore.



Problemi di interiorizzazione:

- Ansia;
- Ossessioni (dolore);
- Preoccupazioni;
- Paure (macchine, elicotteri, temporale)

Le paure e le ossessioni sono legate ad aspetti del fenotipo fisico della sindrome e alla storia personale dell'individuo.



Il caso di Elsa

- Nata prematura (38 settimane),
- basso peso alla nascita (2.050 g),
- STATUS SOCIO-ECONOMICO ALTO.
- Presenta il profilo clinico tipico della sindrome con i relativi sintomi fisici dei primi mesi.

A 3 mesi scoperto il problema al cuore.

Inizio della terapia a 2 anni

Punto di vista cognitivo: ritardo nei giochi di routine (solo su imitazione), no gioco simbolico.

Punto di vista comunicativo e linguistico: no gesti deittici e referenziali, vocalizzazioni no comunicative (per esibirsi).



Scopi dell'intervento

1. Instaurare un rapporto di fiducia tra terapeuta, bambino e famiglia, coinvolgendo i genitori;
2. Stimolare e migliorare il livello di attenzione creando un ambiente adeguato al bambino (non ridondante), creazione di situazioni piacevoli e motivanti, uso della musica;
3. Intervenire sullo sviluppo fine e grosso-motorio;
4. Intervenire sugli aspetti cognitivi per raggiungere la soglia minima per la comparsa del linguaggio.



Fino ai 3 anni

- Punto di vista **motorio**: impaccio sia nella coordinazione globale che fine-motoria
 - Punto di vista **cognitivo**: classificazione per un criterio ed esecuzione di un compito alla volta;
 - Punto di vista **linguistico**: sviluppo ritardato; a 2 anni e 4 mesi sul piano vocale si hanno 35 parole in comprensione e 12 in produzione
 - 3 anni ulteriore arricchimento del vocabolario e migliore capacità di espressione;
 - Per un migliore sviluppo globale viene consigliato ai genitori di **inserire Elisa alla scuola materna** prima dei 3 anni.
-



Dopo i 3 anni

- Dai 3 ai 4 anni goffaggine nei movimenti (non riesce a saltare ed è lenta nell'esecuzione di comandi);
- Grossi deficit nel disegno;
- Piano linguistico:
 - arricchimento dell'espressione verbale ma uso del vocabolario atipico (anomie, sostituzioni);
 - produzione linguistica discontinua;
 - uso del linguaggio per risolvere problemi cognitivi che non riesce a superare



Dopo i 4 anni

- **Piano motorio: miglioramenti:**

Ha imparato a saltare, sale e scende le scale alternando i piedi,

Ha una certa autonomia nelle attività di vita quotidiana; progressi anche nella motricità fine (tagliare con le forbici, collane con perline).

Disegno libero: carente e con rare attribuzioni di significato, però è cosciente delle sue difficoltà e cancella quando sbaglia;

Verso i 5 anni inizia un miglioramento nel disegno.

Deficit prassie costruttive (puzzle, mattoncini).



OGGI (alla pubblicazione dei dati):

- all'età cronologica di 6 anni e un mese, Elisa presenta un QI di 94 con età mentale di 5 anni e 9 mesi;
- molto socievole con adulti e coetanei,
- fa molti sport, va in bici senza l'uso delle rotelle,
- segue lezioni di musica e canto che ama in modo particolare

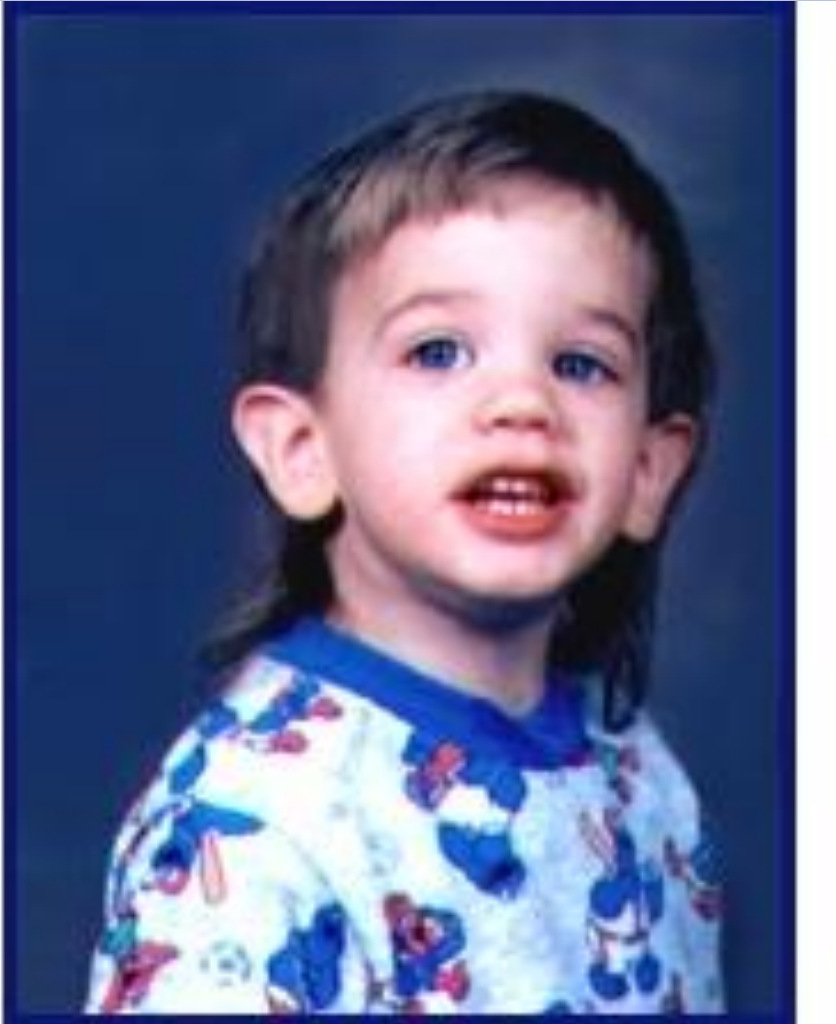


STRATEGIE D' INTERVENTO

- **Uso del computer** (come STRUMENTO);
 - Impiego di **vestiti idonei** alle difficoltà del bambino (es. scarpe con velcro).
 - Utilizzare **pagine più semplici**;
 - Utilizzo di **disegni o fotografie** con nomi degli oggetti.
 - Incoraggiare il bambino nel ricorrere alla **rappresentazione dell'oggetto** (forma e utilizzo)
 - **Orologi digitali**;
 - **Programmazione delle giornate** per insegnare il concetto di tempo.
-

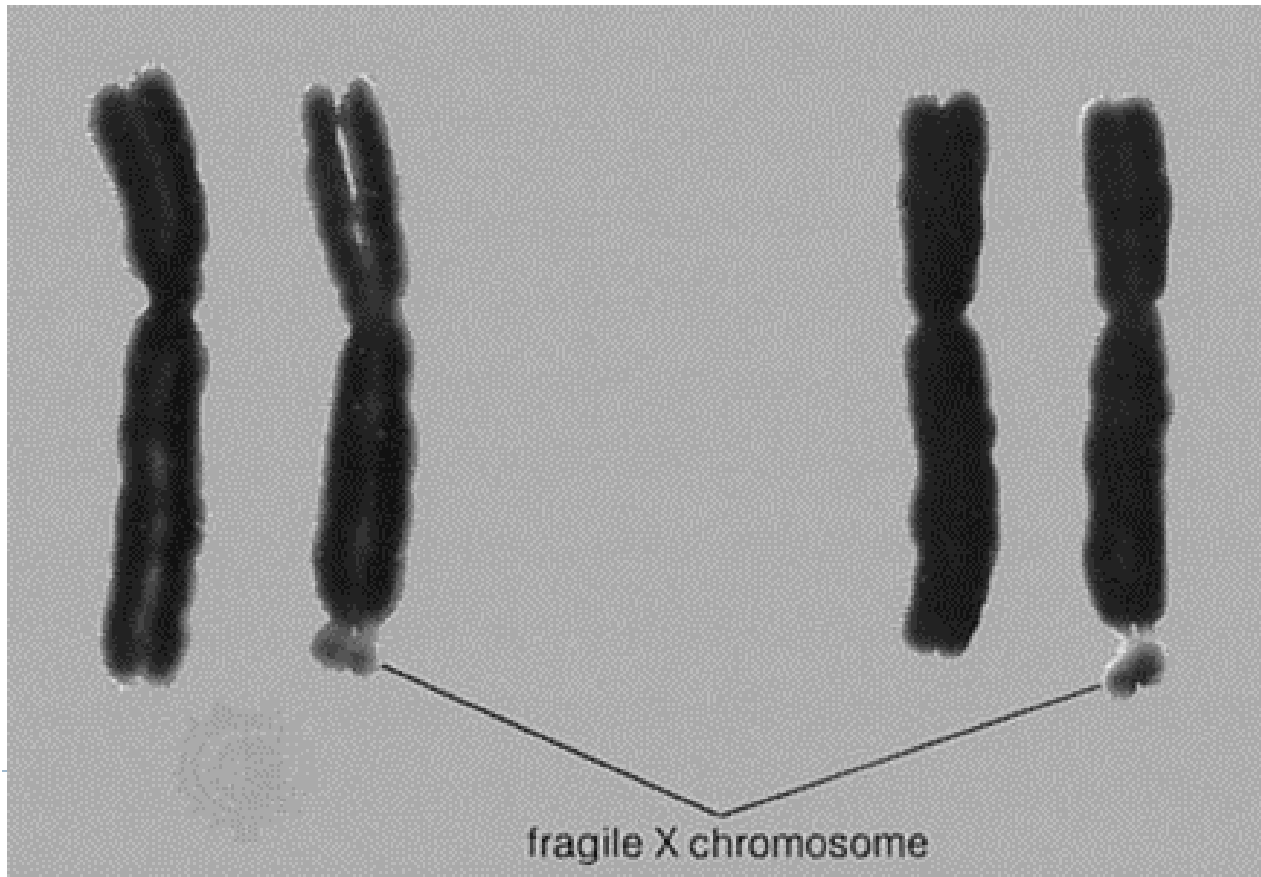


LA SINDROME DI X FRAGILE



DA COSA È CAUSATA

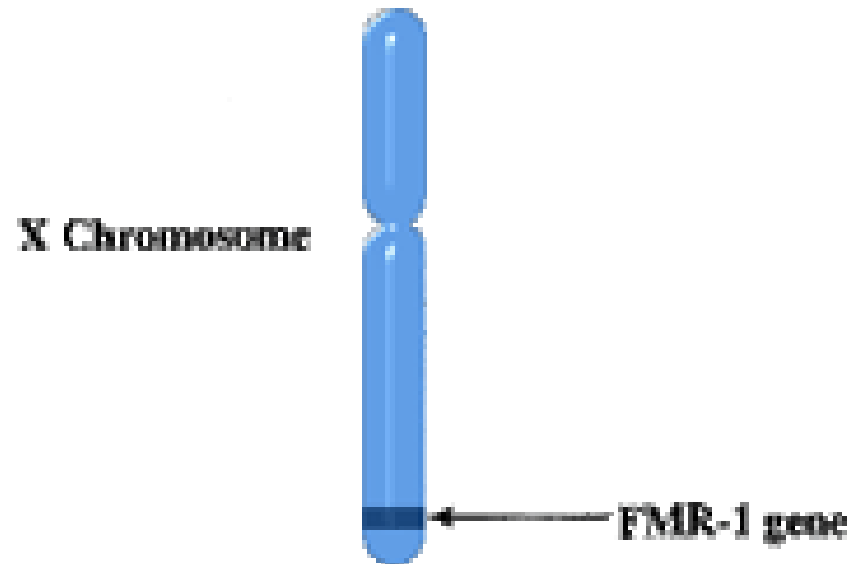
- ▶ Alterazione della struttura del cromosoma X, determinata dalla mutazione del gene FMR1, situato sull'estremità distale del braccio lungo del cromosoma



INCIDENZA

- ▶ Questa sindrome colpisce 1 su 4.000 maschi e 1 su 6.000 femmine.
- ▶ I portatori sani sono all'incirca tra 1 su 100 a 1 su 500 persone (circa 1 su 259 donne).

1991: il ricercatore Verkeek e i suoi collaboratori scoprirono il gene responsabile della sindrome di X fragile, gene Fragile X Mental Retardation- 1 (FMR1)



-
- ▶ Il gene FMR1 ha una funzione “regolativa” attraverso la produzione della proteina Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP).
 - ▶ Questo gene contiene una tripletta di basi nucleotidiche CGG che si ripete in sequenza:



dalle 6 alle 56 volte = indice di normale funzionamento

dalle 56 alle 200 volte = portatori non manifestano i sintomi della sindrome perché il gene funziona in maniera regolare nonostante il numero elevato di ripetizioni di CGG

più di 200 volte = mutazione completa che provoca la disfunzionale attività del gene FMR I

INSORGENZA DELLA SINDROME

Normal



FMR-1 gene

Premutation



FMR-1 gene



Ereditarietà

Questa sindrome si manifesta secondo modalità differenti nei due sessi in quanto il gene *FMRI*, responsabile dell'insorgenza, è localizzato sul cromosoma **X, presente insieme al cromosoma **Y** nei maschi e in duplice copia nelle femmine.**

Maschi e femmine aventi la *premutazione del gene *FMRI* con ripetizione* della tripletta da 56 a 200 = **PORTATORI SANI** della sindrome e clinicamente **NORMODOTATI**

Maschi aventi la *mutazione completa (più di 200 ripetizioni CGG + metilazione)* = sempre affetti dalla sindrome

Femmine aventi la *mutazione completa (più di 200 ripetizioni CGG)*
= solo circa la metà dei casi presenta la malattia



Caratteristiche fisiche

- ▶ viso stretto e allungato
- ▶ fronte e mandibole prominenti
- ▶ orecchie larghe e sporgenti
- ▶ piedi piatti
- ▶ palato alto
- ▶ ipersensibilità delle articolazioni
- ▶ basso tono muscolare
- ▶ frequenti otiti
- ▶ nei maschi > 8 anni “macroorchidismo”



-
- ▶ ampiezza dei padiglioni auricolari
 - ▶ crescita eccessiva nei primi anni di vita
 - ▶ precoce arresto della crescita
 - ▶ alto peso alla nascita
 - ▶ ipotonia generale
 - ▶ microcefalia
-



MASCHI (Livello di QI)

TIPOLOGIE GENETICAMENTE DISTINTE

Maschi con mutazione completa:

- disabilità intellettive

Sindrome di X fragile in forma mosaica:

- Punteggi QI > primo gruppo



PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA

DEBOLEZZA (WISC R)

- ▶ **Elaborazione** sequenziale dell'informazione
- ▶ **Imitazione** e immediata rievocazione di item presentati in ordine seriale e temporale
- ▶ Informazioni e **memoria di cifre**

FORZA

- ▶ **Completamento** figure
 - ▶ **Somiglianze**
 - ▶ **Ricostruzione** di figure
-



MEMORIA

- ▶ MENO COLPITE SONO LE CONOSCENZE ACQUISITE CON L'APPRENDIMENTO: **MEMORIA DICHIARATIVA**
- ▶ DIVERSI STUDI DESCRIVONO UN DEFICIT A CARICO DELLA **MEMORIA DI LAVORO** (LA COMPONENTE **VISUO-SPAZIALE**)
- ▶ IL PROFILO COGNITIVO DEGLI INDIVIDUI CON SINDROME DI X FRAGILE MANIFESTA RELATIVA FORZA IN PROVE VERBALI RISPETTO A **COMPITI VISUO-SPAZIALI**



ATTENZIONE

- ▶ FREQUENTEMENTE SI RISCOVTRANO DEFICIT DELL'ATTENZIONE INSIEME A **IPERATTIVITÀ E COMPORTAMENTI IMPULSIVI**

- ▶ DEFICITARI **TUTTI GLI ASPETTI DELL'ATTENZIONE:**
ATTENZIONE SELETTIVA,
SPOSTAMENTO DELL'ATTENZIONE,
ATTENZIONE SOSTENUTA,
INIBIZIONE E ORGANIZZAZIONE DELLE RISPOSTE



ABILITÀ VISUO-SPAZIALI

- ▶ DEFICIT SPECIFICO PER LE ABILITÀ CHE RICHIEDONO **ORIENTAMENTO VISUO-SPAZIALE E ABILITÀ DI COSTRUZIONE**
- ▶ RELATIVAMENTE INTATTE SEMBRANO ESSERE LE **ABILITÀ VISUO-PERCETTIVE**
- ▶ **INFLUENZA DEL MATERIALE CHE COSTITUISCE LE PROVE**



LINGUAGGIO

- ▶ CONSISTENTI RITARDI SIA NEL **LINGUAGGIO ESPRESSIVO CHE RECETTIVO**
- ▶ MAGGIORE RITARDO NELL'ACQUISIZIONE DEL **LINGUAGGIO ESPRESSIVO**
- ▶ SIA IL RITARDO CHE LA DISCREPANZA **AUMENTANO** MAN MANO CHE L'INDIVIDUO CRESCE
- ▶ CONSIDEREVOLI DIFFERENZE INDIVIDUALI CHE **VARIANO**: DALLA COMPLETA ASSENZA, A DISTURBI LIEVI DELLA COMUNCAZIONE VERBALE



Caratteristiche comportamentali

MASCHI

- ▶ timidezza
- ▶ forte ansia sociale
- ▶ bassa tolleranza alla frustrazione

MA

- ▶ affettuosità spiccata e interesse a stringere relazioni con gli altri

FEMMINE

Comportamenti emotivi e disadattivi simili
(anche se meno gravi e acuti rispetto ai maschi)

MA

presentano in maniera accentuata i disturbi dell'attenzione, rispetto all'iperattività motoria

