

DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO VS. DISTURBI GENETICI DEL NEUROSVILUPPO

Autism spectrum disorders vs genetic neurodevelopmental disorders

V. Leuzzi
A.M. Angelilli
V. Vitale
P. Bernabei

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'Età Evolutiva, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO

Numerosi studi mostrano con crescente chiarezza la difficoltà di identificare geni candidati per i disturbi dello spettro autistico (DSA) in pazienti arruolati sulla base di diagnosi categoriali, che sono basate, quasi esclusivamente, sui comportamenti osservabili. I disturbi genetici del neurosviluppo (DGNS) costituiscono un interessante terreno di studio per analizzare la validità di alcune diagnosi categoriali del DSM, e tra queste i DSA. Lo studio degli endofenotipi in queste condizioni sta evidenziando i limiti dell'approccio categoriale nel riflettere le differenze che vengono rilevate tra i diversi disturbi a livello neurocognitivo, neuroanatomico o delle neuroimmagini. In questa rassegna gli autori considerano il rapporto fra DGNS e DSA analizzando soprattutto quelle condizioni per le quali la comorbidità con il DSA è ben nota e la ricerca di tratti endofenotipici caratterizzanti più avanzata.

SUMMARY

Many studies have experienced difficulties in identifying candidate genes for autistic disorders (AD) through categorical diagnoses that are mainly based on observable behaviours. The association between autistic-like behaviours and genetic neurodevelopmental disorders (GNDDs) is an interesting research area to explore the validity of the DSM categorical based diagnosis for AD. The results of a growing number of studies focused on the characterization of endophenotypic traits support the view that the categorical classification of behavioural symptoms does not consistently reflect the differences detected in different conditions by neurocognitive, neuro-anatomical and neuroimaging examinations. In the present paper the authors review recent data on GNDDs for which comorbidity with autistic spectrum disorders has been more clearly evidenced and/or the endophenotypes of which have been more extensively studied.

Non risultano ancora completamente definite le cause all'origine dei disturbi dello spettro autistico (DSA) (sono attualmente indicati sotto questa definizione le categorie diagnostiche: autismo, disturbi pervasivi dello sviluppo non altrimenti specificati (DPSNAS) e sindrome di Asperger) il cui studio oggi, per la significativa mole degli studi clinico/neuropsicologici, genetici, neuroradiologici e biochimici disponibili, è concentrato su una patogenesi multifattoriale con un'importante componente genetica¹. Questa componente è stata inizialmente messa in luce dagli studi sui gemelli che hanno evidenziato un grado di concordanza del disturbo tra gemelli monozigoti del 64%, e del 9% nei gemelli dizigoti. La definizione kanneriana originale di "infantile" (nella maggior parte dei casi i sintomi compaiono prima dei due anni di età) non deve trarre in inganno: l'autismo è infatti un disturbo *long life*, con manifestazioni che interessano e compromettono per tutta la vita, anche se con diversi gradi di gravità, tre aree del comportamento²:

- interazioni sociali;
- comunicazione, linguaggio e attività immaginative;

PAROLE CHIAVE

Autismo - Comorbidità - Disturbi genetici del neurosviluppo

KEY WORDS

Autism - Comorbidity - Genetic neurodevelopmental disorders

- repertorio di attività ed interessi (che risultano anormali, ripetitivi e stereotipati).

Questa compromissione apparentemente sufficiente ad individuare un fenotipo comportamentale, si rivela nella pratica inadeguata a delineare una condizione unitaria che risulti utile ai fini della ricerca clinica (con ricadute epidemiologiche, di diagnosi, di intervento) e genetica (ricerca di geni candidati). La popolazione attualmente identificata dall'espressione categoriale DSA è talmente ampia, e ha differenze tali nella sintomatologia, nei gradi di gravità, nella compromissione neurologica, nella prognosi, che sia il clinico che il ricercatore riflettono da tempo sulla opportunità di modificare la attuale metodologia diagnostica o quantomeno di utilizzare paradigmi diversi in contesti diversi quali quelli clinici e di ricerca genetica (o comunque etiologica). Da un punto di vista epidemiologico l'enorme aumento nella prevalenza del disturbo viene attribuito ai cambiamenti nei criteri diagnostici, alle strategie di rilevamento, e, complessivamente, a un'abbassamento della soglia stabilita per la diagnosi³.

Attualmente la diagnosi clinica è basata sull'applicazione dei criteri del *Diagnostic and Statistical Manual*, DSM IV² adiuvata dall'uso degli strumenti che sono ora considerati il "gold standard" per la diagnosi di autismo, l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R)⁴ e l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS)⁵. L'ADI-R è un questionario di 93 item, che viene somministrato ai genitori. Misura tre domini: interazione sociale reciproca, la comunicazione e i comportamenti ristretti, ripetitivi e stereotipati. Dà luogo a due separati algoritmi. L'algoritmo diagnostico focalizza i comportamenti e le competenze presenti da sempre o presenti specificatamente tra i 4 e i 5 anni; l'algoritmo attuale focalizza i comportamenti e le competenze presenti al momento dell'intervista. L'ADOS è uno strumento semistrutturato costruito per valutare comportamenti presenti nei bambini con autismo, distingue tra autismo e spettro autistico. Per questi strumenti, è opportuno ricordare, i valori di *cut-off* sono stabiliti da differenze statisticamente significative di gruppo: tutti gli studiosi di questa patologia concordano sul fatto che questi strumenti non possono essere usati senza tenere nel giusto conto il giudizio clinico⁶. Si aggiunga che alcuni studi hanno evidenziato scarsa specificità per

ambidue gli strumenti nei casi di bambini piccoli e con età di sviluppo molto bassa^{7,8}. Non infrequentemente inoltre si ha l'impressione che se l'ADOS è sensibile e specifico per il disturbo autistico conclamato, la sua validità nel discriminare all'interno dei disturbi dello spettro autistico sia ancora da chiarire. Rientrano infatti in questa "categoria" soggetti con caratteristiche molto diverse tra loro, ancora più diverse di quelle presenti nel gruppo dei soggetti con autismo. Per fare solo un esempio, soggetti con X fragile sembrano frequentemente rientrare nella categoria dei DSA⁹, ma, come vedremo, in realtà del disturbo dell'interazione sociale che l'ADOS rileva in questi soggetti non sono colte le differenze che fanno sì che il disturbo comporti diversità, non irrilevanti, anche dal punto di vista dell'intervento. Moss e Howlin⁶ ritengono che strumenti quali l'ADI-R e l'ADOS non siano stati progettati per distinguere tra tipi diversi di disturbi del neurosviluppo (quale è appunto la sindrome dell'X fragile), e tra questi e il disturbo autistico: nei primi le difficoltà socio comunicative sono comuni, ma appaiono complesse e diverse da quelle presenti nell'autismo idiopatico, e gli strumenti non sembrano sensibili alle sottili differenze presenti tra questi gruppi.

Un contributo a una riflessione sulla individuazione di fenotipi clinici dell'autismo più specifici può essere dato proprio dallo studio di quelle sindromi neurogenetiche, per le quali nel corso degli ultimi venti anni è stata ipotizzata una comorbidità o una associazione con un disturbo autistico. In alcune di queste sindromi sono stati infatti osservati, oltre a manifestazioni specifiche della sindrome stessa (sia fisiche che comportamentali, che strettamente neurologiche), sintomi di tipo autistico, che spesso vengono definiti veri e propri DSA: tra queste la sindrome di Angelman, la sindrome dell'X fragile, la sclerosi tuberosa, la sindrome di Cornelia de Lange, la sindrome di Down, la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Rett. Sono queste le sindromi nelle quali lo studio dell'eventuale associazione con una sintomatologia autistica data da più tempo ed è più rappresentata in letteratura, pur ricordando che osservazioni sporadiche o comunque studi meno numerosi sono presenti anche per altre sindromi, quali la fenilchetonuria¹⁰.

Per una migliore comprensione del rapporto tra sintomatologia autistica e i disturbi genetici del neuro-

sviluppo (DGNS) Feinstein ed al.¹¹ sottolineano che i sistemi di classificazione diagnostica attualmente in uso (DSM e l'International Classification Diseases, ICD) individuano disturbi eterogenei, privi di validità biologica e con origine multifattoriale (quale è l'autismo, ma anche il disturbo di iperattività e inattenzione, la depressione, la schizofrenia ed altri ancora). Al contrario, nei DGNS l'espressione fenotipica sebbene influenzata da fattori ambientali, è riconducibile ad una disfunzione biologica nota che non solo funge da marker diagnostico, ma anche da organizzatore nell'interpretazione del fenotipo e della sua estensione, e punto di repera per lo studio della sua patogenesi. Si osserva altresì che molti dei DGNS soddisfano i criteri per più disturbi del DSM (per l'X fragile, oltre a sintomi autistici come vedremo successivamente, disturbo da deficit attentivo e iperattività (DDAI), fobia sociale, disturbi d'ansia, depressione, deficit cognitivi di varia entità) mentre, all'inverso, a diversi DGNS può essere applicato la stessa diagnosi psichiatrica (es. disturbi autistici, d'ansia). Peraltro, nel tentativo di applicare fenotipi psichiatrici del DSM ai DGNS, è emerso che molti dei più significativi e specifici comportamenti trovati in alcuni dei DGNS non sono rappresentati nel DSM, con la conseguenza che spesso i fenotipi comportamentali dei disturbi DGNS non sono individuabili in un approccio fenotipico. Ricordiamo che i fenotipi comportamentali sono pattern caratteristici di deficit motori, cognitivi, comunicativi e sociali che si associano costantemente a un disordine biologico¹². Un fenotipo comportamentale esprime la probabilità che individui con una data sindrome presentino determinati aspetti comportamentali in paragone ai soggetti che non presentano la sindrome. La nozione probabilistica di fenotipo comportamentale spiega la variabilità interindividuale nella frequenza, nell'intensità, e nell'insorgenza e nell'evoluzione degli aspetti comportamentali¹³.

Per quanto riguarda le difficoltà di interazione sociale nell'ambito dei DGNS, solo negli ultimi anni sono stati riconosciuti fenotipi sociali specifici, ad eccezione delle sindromi dell'X fragile e di Williams, nelle quali le difficoltà interattive sono state fin dall'inizio così evidenti da condurre da subito alla formulazione del fenotipo comportamentale.

Lo studio del fenotipo sociale, che dovrebbe esprimere il disturbo dell'interazione sociale, ha incontrato molte difficoltà nel suo percorso: le controversie nell'interpretare la presenza del deficit sociale, la frequente omissione di misure del comportamento adattivo nel definire i fenotipi comportamentali e il dubbio tutt'ora fortemente presente, che non tutti i deficit sociali significativi possano o debbano corrispondere ad una diagnosi di spettro autistico¹¹ hanno con certezza ritardato un valido approccio per la ricerca.

I disturbi dello spettro autistico sono per ora, condizioni cliniche definite, e diagnosticabili, sulla base di comportamenti in senso lato. Se è vero che molti di questi comportamenti possono essere studiati mediante un certo numero di questionari e strumenti per lo studio delle aree compromesse dal disturbo è pur vero che essenzialmente la metodologia di indagine è fondamentalmente di tipo osservativo e basata sui comportamenti.

Pur non essendo ancora stato identificato con certezza un marker biologico, il disturbo è tuttavia considerato da più di un decennio di origine genetica. Tale origine non è stata però identificata con un gene specifico dell'autismo, piuttosto sono stati ipotizzati geni (loci) multipli, possibili interazioni gene-gene e gene-ambiente, (nell'accezione di ambiente esterno ed interno)¹⁴. La ricerca di geni candidati è stata fin'ora resa complicata da diversi fattori: la notevole variabilità nella presentazione del disturbo (da casi con un funzionamento cognitivo fortemente deficitario a casi che si avvicinano a disturbi di personalità), nella evoluzione e prognosi del disturbo, nella presentazione dei cosiddetti "tratti autistici" nei familiari (*Broad Autism Phenotype* – BAP). E ancora la notevole variabilità nell'uso dei criteri diagnostici, la variabilità tra i diversi strumenti diagnostici, e le confusioni terminologiche tutt'ora esistenti nel linguaggio dei clinici. Inoltre una importante difficoltà è nell'identificare il percorso dal gene al comportamento; come già visto lo stesso genotipo può dar luogo a diversi fenotipi comportamentali, e lo stesso fenotipo può originarsi da diversi genotipi: i fenotipi comportamentali non appaiono dunque per ora utili per studiare l'origine genetica dei disturbi¹⁵. Skuse¹⁶ rileva che l'elenco dei DGNS con un'apparente associazione con i DSA è talmente estesa e con

così tante diversità dal punto di vista metodologico e fenomenologico che difficilmente potrà dare informazioni sul gene e sui circuiti neuronali coinvolti nel disturbo autistico. Secondo questo autore la presenza di sintomi di tipo autistico nelle sindromi neurogenetiche è dovuta alla presenza del deficit cognitivo che determina l'impossibilità di compensare eventuali tratti o fattori di rischio di tipo autistico. Il deficit cognitivo funzionerebbe quindi come un fattore "precipitante".

Un approccio diretto a semplificare le difficoltà insite nella ricerca genetica sull'autismo è quello, intrapreso negli ultimi anni, volto a studiare gli endofenotipi cioè tratti non immediatamente identificabili dal punto di vista fenomenologico, quali sono invece i comportamenti, ma che potrebbero essere considerati più stabili e prossimi al gene di questi ultimi. Gli endofenotipi sono tratti sufficientemente ereditabili, con buone possibilità di essere misurati, sono collegati al disturbo, sono stabili nel tempo, sono presenti nei familiari non affetti dal disturbo ed hanno origini genetiche comuni con il disturbo¹⁷. Un esempio di endofenotipo è la velocità nello *shifting* dell'attenzione che differenzia bambini con DDAI dalla popolazione con sviluppo tipico¹⁸. È tuttavia da ricordare che, a complicare le cose, questo endofenotipo non è specifico del DDAI, essendo presente anche in bambini con sindrome di Williams¹⁹.

La ricerca degli endofenotipi è ora applicata per molti disturbi psichiatrici e tra questi per l'autismo, e in particolare per il BAP, identificato nei familiari dei soggetti con autismo, con una prevalenza fino al 20%²⁰. Questo include una difficoltà nei rapporti interpersonali, con conseguenti scarse relazioni sociali, uno stile di personalità rigido con preferenza per le situazioni routinarie, un uso del linguaggio poco comunicativo nel suo uso pragmatico. Queste caratteristiche ripetono in piccolo le caratteristiche del disturbo autistico, nel quale le difficoltà nella competenza sociale sono sempre presenti, dai casi più lievi ai casi più gravi. Il deficit nel riconoscimento, nella rappresentazione e nell'espressione di pensieri ed emozioni identificati nei DSA inficiano la competenza sociale e hanno ovvie ripercussioni sulle competenze comunicative. Il riconoscimento degli endofenotipi dovrebbe quindi favorire

la ricerca dei geni candidati a conferire suscettibilità all'autismo²¹.

Uno degli endofenotipi più studiati nell'autismo è l'atipia nel processamento dei visi e nel riconoscimento delle emozioni da questi espresse. Losh and Piven²² hanno somministrato l'*Eye Test Task* a 48 genitori di soggetti con autismo dopo averne determinato la presenza o l'assenza dei tre elementi del BAP (scarsi rapporti sociali, rigidità e difficoltà pragmatiche del linguaggio). Il test consiste nel far identificare immagini di espressioni facciali esclusivamente attraverso gli occhi della figura. Il presupposto è che difficoltà nel riconoscimento e nella rappresentazione delle emozioni compromettano seriamente la competenza sociale: numerosi studi che hanno usato l'*Eye test* hanno evidenziato che i soggetti con autismo hanno difficoltà nell'individuare le espressioni emotive dallo sguardo della figura. Come ipotizzato, gli autori hanno trovato che la difficoltà al test correlava con la presenza nei familiari del tratto "scarse interazioni sociali": le difficoltà esplorate con l'*Eye test* potrebbero quindi costituire un *marker* endofenotipico. Questi risultati fanno ritenere che possa esistere un endofenotipo corrispondente alla tendenza all'isolamento: sorprendentemente questa strategia di processamento era presente anche nei genitori che non presentavano difficoltà nei rapporti sociali, anche se in misura minore. Tuttavia, è da sottolineare che non è ancora dimostrato che tra i due elementi, difficoltà sociali e atipie nel processamento dei volti vi sia una relazione causale²³. Studi di Risonanza Magnetica Funzionale (RMNf) hanno evidenziato che specifici circuiti neuronali sono coinvolti nella performance all'*Eye Test*²⁴ e specificatamente: l'amigdala, la corteccia mediale prefrontale, il giro temporale superiore. Questo test potrebbe quindi essere particolarmente utile per lo studio della base genetica del disturbo²². È da sottolineare tuttavia che la competenza sociale è un'area neuropsicologica complessa che coinvolge abilità socio-percettive e meta-cognitive, di cui l'*Eye Test* esplora solo alcuni aspetti. Ancora una volta notiamo la discrepanza tra la "semplicità" di ciò che viene definito disturbo dell'interazione sociale e la necessaria frammentazione delle componenti neuropsicologiche che lo costituiscono.

I DISTURBI GENETICI DEL NEURO SVILUPPO ASSOCIATI A SINTOMATOLOGIA AUTISTIC-LIKE

Saranno presi in considerazione nella rassegna quei disturbi la cui associazione con i DSA è stata studiata e confrontata da più tempo e/o quei disturbi nei quali è più presente lo studio degli endofenotipi, e cioè la sindrome dell'X fragile, la sindrome di Down, la sindrome di Prader-Willy, la sindrome di Angelman, e la sindrome velocardiofaciale.

Sindrome dell'X fragile

È la forma più comune di Ritardo Mentale (RM) ereditario con una prevalenza di 1/3600 nei maschi e di 1/8000 nelle femmine²⁵. La patologia è causata dal deficit della proteina *fragile mental retardation 1 (FMRP)*, un importante regolatore della sintesi di molteplici proteine implicate nello sviluppo del SNC. L'assenza di questa proteina è la conseguenza di una patologica espansione trinucleotidica (CGG) a livello della regione del *promoter* del gene *FMR1*, che pertanto viene metilato e quindi silenziato. La malattia è X-linked con variabile espressione nel sesso femminile. Il fenotipo comportamentale include deficit cognitivi, deficit nei processi visuo-spaziali e nei processi di memoria, deficit del contatto di sguardo, stereotipie, iperattività, inattenzione, ansia e ipereccitabilità²⁶⁻²⁸. L'evitamento dello sguardo unito alla tendenza all'isolamento e alle atipie nel linguaggio comunicativo, hanno indotto a considerare come frequente la coesistenza di un disturbo dello spettro autistico. Si parla di una frequenza che varia dal 25 al 47% (all'inverso, nel 2-6% dei casi di autismo è individuabile una sindrome dell'X fragile)²⁹. Uno studio piuttosto ampio di Loesch et. al.⁹ ha evidenziato che comportamenti autistici rilevati mediante l'ADOS sono presenti in percentuali rilevanti in una popolazione di soggetti con X fragile, anche se con variabilità quantitative; come in altri studi la presenza di sintomi autistici appare correlata al funzionamento cognitivo, e soprattutto alle competenze verbali: anche in questi casi quindi il deficit cognitivo sembrerebbe il precipitante di un tratto autistico che in assenza del deficit rimarrebbe misconosciuto.

La variabilità nella frequenza di questa associazione testimonia la difficoltà di diagnosi di disturbi comportamentali. Da un punto di vista clinico molti dubbi

vengono avanzati sulla reale identità del disturbo autistico con la sintomatologia di tipo autistico presente nella sindrome. Ma si tratta di assumere un approccio al problema diverso. La sindrome dell'X fragile è un disturbo biologicamente validato, con un fenotipo comportamentale definito e specifico; l'autismo al contrario è un disturbo fenotipicamente eterogeneo che coinvolge con tutta probabilità molti geni e molte e diverse interazioni tra geni. Dai vari studi sembra emergere che se da un punto di vista fenomenologico, dei comportamenti osservabili, l'associazione tra X fragile e DSA sia evidenziabile, l'analisi delle diverse competenze e dei diversi deficit rivela che i circuiti coinvolti nei due disturbi sono probabilmente diversi²⁵. Questo appare suffragato da studi che hanno evidenziato che in questa sindrome l'evitamento dello sguardo segue in risposta all'ipersensibilità a stimoli sensoriali, all'ipereccitabilità agli stimoli e all'ansia sociale, mentre nei DSA l'evitamento dello sguardo è causato da una difficoltà nella comprensione delle regole sociali^{30 25}. I soggetti con X fragile anche se tendono ad evitare le interazioni sociali presentano ciò che è stato definito come "fragile X handshake": a un iniziale desiderio di comunicare socialmente, una stretta di mano e un iniziale breve contatto di sguardo segue un evitamento attivo di sguardo.

In parallelo, Grant et al.³¹, mettendo a confronto soggetti con X fragile, soggetti con X fragile e autismo e soggetti con deficit cognitivi di etiologia sconosciuta evidenziavano in tutti e tre i gruppi deficit della teoria della mente in linea con il deficit cognitivo. Ma nei soggetti con X fragile il deficit appariva dovuto a difficoltà gravi nel processamento delle informazioni che impatta sulle prestazioni della memoria di lavoro, piuttosto che a un deficit della teoria della mente. (Simili risultati sono stati visti nei casi di X fragile che presentano un'associazione con il DDAI). Anche in questo caso sembra che il ricorso allo studio degli endofenotipi sia l'approccio migliore per valutare la reale entità di questa apparente associazione.

Le neuroimmagini hanno evidenziato un certo numero di caratteristiche anatomiche e funzionali nel cervello di soggetti con X fragile. Il dato più costante sembra essere un aumento significativo del nucleo caudato nel contesto di un cervello di dimensioni normali o solo lievemente aumentato. Questo aumento è correlato

alle funzioni cognitive³² ed è associato con anomalie dell'attività neurale del circuito pre-frontale-caudato rilevata con la RMNf. È da notare che aumento del nucleo caudato e dell'intero cervello sono stati rilevati in un sottotipo clinico di autismo^{33 34}.

Sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi³⁶ è un raro disturbo (circa 1 bambino ogni 10000-15000 nati) caratterizzato da una disabilità cognitiva, da lieve a moderata, obesità, iperfagia, ipogonadismo e, nel periodo neonatale, difficoltà di suzione ed ipotonia. Bassa statura, mani e piedi piccoli, ipopigmentazione e caratteristiche del volto completano il quadro fenotipico somatico³⁵. A livello comportamentale sono possibili una varietà di disturbi: disturbo ossessivo-compulsivo, autismo, accessi di collera, impulsività, rituali comportamentali, auto aggressività e fluttuazioni dell'umore³⁶, così come depressione³⁷.

La SPW è il risultato della perdita di diversi geni contenuti nella regione 15q11-13, normalmente espressi dal cromosoma 15 di origine paterna.

La patologia è riconducibile a diversi possibili meccanismi genetici: 1) disomia uniparentale del cromosoma 15 materno (forma UPD), 2) delezione prossimale del braccio lungo, regione q11- q13 del cromosoma 15 paterno (forma DEL), 3) traslocazione bilanciata ereditata dalla linea paterna coinvolgente la regione q11-13 del cromosoma 15 e 4) mutazione o delezione della stessa regione del cromosoma paterno (SPW-IC).

I primi studi relativi ad una possibile correlazione tra assetto genetico e profilo fenotipico nella SPW³⁸ hanno evidenziato un fenotipo comportamentale, nella forma SPW-DEL, caratterizzato da comportamenti autoaggressivi e sintomatologia ossessivo-compulsiva. Mentre per altre caratteristiche cliniche, come l'iperfagia, l'obesità e il livello di disabilità cognitiva non sembrano esserci differenze di espressione statisticamente significative, tra la SPW-DEL e la SPW-UPD.

Altri studi sul fenotipo comportamentale dei bambini con SPW hanno sottolineato come disturbi psichiatrici siano possibili in entrambe le forme genetiche³⁹, mentre un quadro DSA sembra essere più comune nella forma UPD⁴⁰. Gli studi sulla correlazione genotipo-fenotipo nella SPW sono resi oltremodo complicati dalla

scoperta, nella forma con delezione, di due punti possibili di rottura prossimale del cromosoma 15, oltre alla rottura distale: una delezione più estesa (T1), che coinvolge un punto di rottura più prossimo al centromero (BP1) ed una delezione minore (TII), che coinvolge un punto più distale al centromero⁴¹. Sono quindi possibili due distinte forme di SPW da delezione.

Alla luce di queste scoperte, Milner et al.⁴² hanno tentato di valutare la possibile correlazione tra differenti sottotipi genetici della SPW e caratteristiche fenotipiche, coinvolgendo un ampio campione che includeva 49 soggetti con SPW-UPD e 46 soggetti con SPW-DEL, di cui 14 con delezione T1 e 32 con delezione TII. Tutti i soggetti sono stati testati, per la sintomatologia autistica, con l'ADI-R, l'ADOS e l'Autism Screening Questionnaire (ASQ). I risultati confermano il dato di una maggiore difficoltà nei tre domini (interazione sociale reciproca, comunicazione e comportamenti ripetitivi/ristretti) nei soggetti con SWP-UPD, soprattutto nella interazione sociale reciproca. Tuttavia questo dato non aveva un'equivalente corrispondenza nel dominio sociale della Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS), rispetto alla quale la forma UPD e i due sottotipi con delezione, non presentavano una differenza, statisticamente significativa. Ciò suggerisce che la differenza tra la forma UPD e quella con delezione sia rispetto al fenotipo autistico, non rispetto al funzionamento sociale nel suo complesso e che quindi la forma con UPD sia associata ad un rischio maggiore di sintomatologia 'autistic like'.

D'altra parte l'assenza, nello studio di Milner et al.⁴², di differenze, comportamentali e cognitive, statisticamente significative, tra i soggetti con SPW con le due distinte forme di delezione, unitamente alla scoperta⁴³ di quattro geni altamente conservati (NIPA1 NIPA2 CYFIP1 e GCP5), nella regione compresa tra i due punti di rottura BP1 e BP2, lascia aperte le considerazioni relative alle reciproche influenze tra eventi genetici e modificazioni epigenetiche nel determinare il fenotipo nella SPW.

Sindrome di Angelman (SA)

Nel 70% dei casi la SA è dovuta ad una delezione interstiziale (o anche traslocazione o delezione parziale) *de novo* della regione 15q11-q13 di origine materna; nel 15% dei casi è invece legata a disomia

uniparentale paterna del cromosoma 15⁴⁴, in una minoranza di casi sono implicati altri meccanismi genetici noti (alterazioni del centro per *l'imprinting*, mutazioni del gene *UBE3A*), mentre circa il 10% dei bambini con tipico fenotipo Angelman, sia sporadici che familiari, resta senza una identificabile etiologia a livello molecolare⁴⁵.

Argomento di discussione rimane l'associazione tra SA e Autismo. Le caratteristiche cliniche di pazienti affetti da SA sono: il linguaggio gravemente compromesso o assente, l'ipereccitabilità, l'iperattività e la scarsa attenzione, il ritardo mentale grave, il ritardo dello sviluppo psicomotorio (evidente già intorno ai 6 mesi di vita)⁴⁶. Anche il riso eccessivo e gli attacchi di collera immotivata possono essere considerati come tratti autistici se si verificano all'interno di un contesto inappropriato, come i fenomeni di automutilazione e la difficoltà ai cambiamenti⁴⁷. Esiste tuttavia una divergenza di opinioni nel ritenere il riso eccessivo come elemento patognomonico della sindrome. A tal proposito Pelc et al.¹³ riportano una serie di studi secondo i quali l'atteggiamento sorridente ed il riso eccessivo risultano essere, in alcuni, caratteristici della sindrome di Angelman, in altri, non mostrano differenze rispetto ad altri individui con ritardo mentale moderato/grave tali da poter essere considerati elementi distintivi della patologia in questione.

Gli studi effettuati sull'associazione SA e autismo hanno evidenziato una diversità di base nelle due sindromi. Peters et al.⁴⁸ hanno evidenziato la presenza di un forte deficit cognitivo nei soggetti che presentavano sintomi autistici, sostenendo che la presenza di questi fosse in realtà un artefatto. Sulla stessa linea Trillinggaard ed Ostergaard⁴⁹, pur evidenziando una sintomatologia di tipo autistico nel campione da loro preso in esame, rilevavano che i soggetti con SA e autismo differivano da soggetti con autismo idiopatico perché meno compromessi nel sorriso sociale, nella risposta al nome e nei comportamenti ripetitivi. Di contro, si evidenzia come alcuni pazienti affetti da SA, nonostante appaiano desiderosi di comunicare al di là della loro evidente compromissione verbale e non, abbiano un adattamento sociale nel suo complesso molto difficile. Due recenti studi, riportati da Pelc et al.¹³, evidenziano l'elevata incidenza di comportamenti di tipo autistico, nella maggior parte dei pazienti con SA esaminati,

costituiti soprattutto da stereotipie delle mani e manie-rismi del corpo. Le stereotipie possono essere focali (scuotere la testa, fare smorfie) o generalizzate con movimenti dell'intero corpo (dondolare, saltare, camminare avanti e dietro). Il pattern che più si riscontra è il battere le mani, evidenziato nel 73-74% dei casi. Altre stereotipie coinvolgono la bocca, spesso questi pazienti si ritrovano a masticare oggetti non commestibili, anche dannosi. Lo sfregamento compulsivo degli occhi, che può diventare importante nell'adolescenza o nell'età adulta, può indurre cheratocono.

Se la presenza di sintomatologia '*autistic like*' nella SA sembra essere molto correlata alla disabilità cognitiva, altre condizioni di alterazione a carico della regione 15q11-q13 (anomala metilazione, cromosoma soprannumerario, duplicazione interstiziale, micro delezioni/micro duplicazioni della regione compresa tra i punti BP1 e BP2), e che non esitano né in una SPV né in un SA sono associate ad autismo, senza una specifica correlazione tra tipo di alterazione e disabilità cognitiva⁵⁰. Dal momento che anomalie genetiche della regione 15q11-q13 sono stimate essere presenti in circa 1% dei casi di DSA, di fronte ad un autismo con una severa disabilità cognitiva, sarebbe sempre importante valutare eventuali anomalie a carico del cromosoma 15.

Sindrome di Down (SD)

È la causa più frequente di Ritardo Mentale (10/10.000). L'associazione tra SD e sintomi autistici è stata misconosciuta fino a una decina di anni fa, ma ricerche recenti indicano una prevalenza che oscilla tra 5 e 39% a seconda dei diversi studi⁵¹. L'osservazione che quadri cognitivi e comportamentali variabili possono presentarsi all'interno della SD configura la variabilità clinica, spesso evidenziata, dei disordini neurogenetici. In uno studio recente, Capone et al.⁵² hanno definito dei *patterns* neurocomportamentali che sembrano differenziare i soggetti con SD da quelli che presentano una SD in condizione di comorbidità rispettivamente con un DSA e con un disturbo da movimenti stereotipati (DMS). La condizione di comorbidità SD ed DSA è risultata essere legata al grado di funzionamento cognitivo; i soggetti che la presentavano, evidenziavano: un grado più severo di deficit cognitivo, di comportamenti stereotipati, di iperattività e di lin-

guaggio atipico, rispetto sia ai soggetti con SD senza DSA sia ai soggetti in cui era presente il DMS. Nello stesso studio, gli autori hanno differenziato, nel gruppo SD con DSA, tre sottogruppi, rispetto al comportamento: uno, in cui prevaleva l'iperattività; un secondo, in cui prevaleva l'isolamento socio-emozionale; un terzo in cui entrambi gli aspetti erano presenti.

In una successiva rassegna, Capone et al.⁵³, nel differenziare i profili neuro comportamentali dei soggetti con SD in età prepuberale e post-puberale, sottolineano come i sintomi *autistic like* possono comparire precocemente, soprattutto i comportamenti ristretti e stereotipati. In questi casi si pone, quindi, la diagnosi differenziale tra una condizione di comorbidità con DMS o con DSA: il mantenimento delle funzioni sociali e comunicative consente in genere di escludere un DSA; mentre, un quadro di disinteresse sociale, mancanza di attenzione sostenuta, povertà nella comunicazione gestuale, contatto di sguardo incostante, atipicità nel gioco suggerisce una comorbidità con un quadro DSA. In alcuni casi, la sintomatologia '*autistic like*' può esordire più tardivamente, tra i tre ed i sei anni, e caratterizzarsi soprattutto per un impoverimento delle competenze linguistiche e sociali. Al pari dei soggetti con autismo idiopatico, i bambini con SD ed DSA possono presentare risposte sensoriali anomale e disturbi del sonno. Il grado di disabilità cognitiva influenza il fenotipo in età post-puberale con la possibile comparsa di crisi di agitazione psicomotoria e comportamenti auto- ed etero- aggressivi; inoltre, nel tempo, i comportamenti stereotipati ed i livelli di ansia tendono ad intensificarsi.

In uno studio successivo Carter et al.⁵⁴, hanno cercato di caratterizzare meglio il profilo fenotipico dei soggetti con SD e DSA, individuando non solo una maggiore presenza di stereotipie, ma anche specifici *patterns* di comportamenti stereotipati rispetto ai soggetti con autismo idiopatico: i soggetti con SD ed autismo presentavano in maggior quantità movimenti ripetitivi stereotipati, quali movimenti di scuotimento del capo, avanti ed indietro, unitamente a comportamenti bizzarri. Rispetto ad altre aree di funzionamento, presentavano: un comportamento di maggiore chiusura sociale, tendenza all'indifferenza e all'assenza di reazione alla presenza degli altri; coesistevano, come evidenziato in precedenza^{52 53} iperattività e un

linguaggio atipico. Ansia e comportamenti di tipo ansioso contribuivano a definire, all'interno dei soggetti con SD ed autismo, un ulteriore sottogruppo, che si caratterizzava per minore compromissione cognitiva, ma maggiore compromissione qualitativa e quantitativa dell'interazione sociale. Quindi livelli di isolamento sociale e comportamenti ansiosi risultano essere correlati e l'ansia potrebbe giocare un ruolo nel determinare la chiusura sociale, come evidenziato, per lo stesso fenomeno, nell'X fragile in comorbidità con i DSA⁵⁵. Lo studio di Carter, da un lato, conferma l'associazione tra severità della compromissione cognitiva e severità di comportamenti '*autistic-like*'; dall'altro, sottolinea la presenza, nei soggetti con SD ed DSA, di un ulteriore profilo fenotipico, a minore severità cognitiva, caratterizzato da stereotipie complesse, inusuali e bizzarre, rispetto ai soggetti con SD soltanto, ed isolamento sociale e comportamenti ansiosi, rispetto ai soggetti con SD e SMD.

Se i due sottofenotipi comportamentali così caratterizzati, nell'associazione SD ed autismo, possono essere in parte determinati da processi neurobiologici riguardanti il cromosoma 21, è pur vero che questo cromosoma contiene circa 360 geni e quindi la trisomia 21 è probabilmente l'esito di più complesse determinanti neurobiologiche, che possono esitare in altrettanti più diversificabili fenotipi comportamentali.

Nella stessa direzione, altri autori hanno cercato di identificare le caratteristiche della trisomia 21, con e senza autismo, e di determinare l'entità con cui la disabilità cognitiva incide sulla eventuale espressività della sintomatologia autistica nei soggetti con SD. Nello studio di Molloy et al.⁵⁶ sono stati messi a confronto soggetti con SD ed autismo con soggetti con SD senza autismo, utilizzando l'ADI-R e l'ADOS; inoltre, i soggetti con SD ed autismo sono stati confrontati col gruppo di SD senza autismo, rispetto al funzionamento cognitivo ed adattivo e alla frequenza delle condizioni mediche generalmente associate alla SD. Relativamente ai domini della sintomatologia autistica, soggetti con SD ed autismo presentavano uno score superiore al *cut-off* per tutti e tre i domini, nell'algoritmo diagnostico e nell'algoritmo del comportamento attuale dell'ADI-R, riportando un punteggio più elevato soprattutto negli items relativi all'interazione sociale e ai comportamenti ristretti e stereotipati; tale risultato non risultava essere

correlato al grado di disabilità cognitiva dei soggetti. Rispetto agli altri parametri di confronto, lo studio conferma i dati precedenti di una più significativa disabilità cognitiva ed adattiva nei soggetti con SD ed autismo; al contrario, i due gruppi non differivano per la frequenza delle condizioni mediche generalmente associate alla SD, fatta eccezione per la frequenza di crisi epilettiche. Nel gruppo dei soggetti con SD ed autismo è stata riscontrata una storia clinica di crisi epilettiche, per lo più di tipo parziale. Questo dato è simile a quanto riportato per altre sindromi neurogenetiche, in cui la co-occorrenza di una sintomatologia autistica, si associa ad una maggiore frequenza di crisi epilettiche: per esempio nella sclerosi tuberosa con autismo^{57 58}.

Oltre agli studi attinenti le caratteristiche socio-comunicative presenti nei bambini con SD ed autismo, altri hanno cercato di individuare i correlati neuroanatomici, in presenza di tale associazione fenotipica. Studi recenti⁵⁹ hanno riportato risultati contrastanti rispetto alle modificazioni del volume dei lobi parietali, per lo più a carico della sostanza bianca; questi risultati contrastanti possono spiegarsi a seconda che le modificazioni di volume siano state considerate 'assolute' o 'relative' ad alterazioni morfologiche e volumetriche di altre strutture cerebrali. Meno contrastanti⁶⁰ i risultati relativi alla riduzione dei lobi frontali e l'iperplasia cerebellare, per lo più a carico della sostanza bianca. Questo ultimo dato è in linea con le evidenze di una riduzione di attività, documentata alla SPECT, del network fronto-striato-parietale e fronto-cerebellare⁶¹, documentato nell'autismo idiopatico.

Questi aspetti sembrano suggerire un comune meccanismo neurobiologico all'autismo idiopatico e alla SD con autismo e potrebbero essere alla base dello specifico *pattern* comportamentale dei soggetti con SD ed autismo.

L'associazione autismo e SD ha portato ad investigare anche la possibile comparsa di regressione nella SD con autismo, al pari di quanto può accadere nell'autismo idiopatico⁶²⁻⁶⁵. Gli studi più recenti confermano che il fenomeno della regressione può verificarsi con le stesse caratteristiche cliniche dell'autismo idiopatico, ma significativamente più tardi, suggerendo che, indipendentemente dai quadri clinici in cui risulta inserita la regressione, la sottostante traiettoria evolutiva dello

sviluppo cerebrale è importante nel determinare l'esordio o meno di una regressione e la sua temporalità.

Un ulteriore e recente filone di ricerca riguarda il riconoscimento e processamento delle espressioni facciali, nel tentativo di definire se ed in quale misura tale processo possa risultare compromesso nelle patologie neurogenetiche associate alla presenza di tratti autistici. I primi studi⁶⁶ hanno evidenziato come i bambini con SD siano più lenti nei compiti di identificazione delle emozioni primarie, in particolare le emozioni di sorpresa e paura⁶⁶. Gli studi successivi hanno evidenziato che, a differenza del gruppo di controllo con sviluppo neuropsicologico adeguato e di pari età mentale, i bambini con SD presentano una risposta meno accurata e non sensibile ai cambiamenti di orientamento dei visi⁶⁷.

Annaz et al.⁶⁸ hanno evidenziato come i soggetti con SD riconoscano parti del volto quando presentate nel contesto di un volto intero (p.e. di questi due visi, quale è uguale a quello di sopra), ma non quando presentate come dettagli al di fuori di esso (p.e. di questi due nasi, quale appartiene al volto). Lo studio di Annaz et al. ha confermato come il pattern di riconoscimento facciale riscontrato nei soggetti con SD sia diverso da quello dei soggetti con autismo idiopatico^{69 70} e da quello presente in altre sindromi neurogenetiche, come la sindrome di Williams⁷¹. Tuttavia, in che misura l'atipicità del processamento delle espressioni facciali, presente nei soggetti con SD possa contribuire a peggiorare il funzionamento sociale dei soggetti con SD, costituisce un ambito di ricerca ancora da approfondire.

Sindrome velocardiofaciale (SVCF)

La sindrome velocardiofaciale, definita anche sindrome di DiGeorge o sindrome di Shprintzen, fu documentata per la prima volta da Di George nel 1968, il quale descrisse una sindrome caratterizzata da deficit immunologici, ipocalcemia ed anomalie cardiache congenite. Successivamente Shprintzen definì la sindrome, da cui il termine *sindrome di Shprintzen*, come un quadro associato di anomalie del palato, difetti cardiovascolari congeniti e dismorfismi facciali⁷². Nei primi anni '90 i ricercatori scoprirono che entrambe le due sindromi, clinicamente definite, erano riconducibili alla stessa alterazione genetica, consistente in una

microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22 in corrispondenza della banda q11.2⁷³. Da allora la sindrome viene definita come sindrome da delezione 22q11.2 o sindrome velocardiofaciale (SVCF). Nelle prime descrizioni delle manifestazioni cliniche, venivano menzionate anche: difficoltà di apprendimento⁷⁴ e, in un lavoro del 1992, Shprintzen et al. riportavano anche un'alta prevalenza di disturbi psichiatrici, il più frequente dei quali risultava essere la schizofrenia⁷⁵. In realtà, lo spettro fenotipico della SVCF è estremamente ampio e comprende oltre 180 possibili manifestazioni cliniche tra anomalie congenite, quadri di disabilità negli apprendimenti e sintomi psichiatrici associati⁷⁶. La prevalenza della sindrome è stimata approssimativamente di 1 ogni 4000-5000 nati, egualmente distribuita tra maschi e femmine, l'incidenza risulta essere più elevata se si considera una popolazione clinica: ad esempio, rispettivamente il 20% e 53% di pazienti schizofrenici presenta una o due manifestazioni fisiche tipiche della SVCF, come anomalie cardiache e palatoschisi, rispetto ad una popolazione non clinica⁷⁷. Dal momento che i sintomi psichiatrici risultavano essere comuni nella sindrome, i primi studi sul fenotipo comportamentale hanno posto l'accento proprio sulla possibile comorbidità tra SVCF e disturbi psichiatrici. In diversi studi condotti su adulti, viene riferita la presenza di disturbi psicotici in una percentuale compresa tra il 20% e 30%^{78,79}; inoltre anche nei soggetti non psicotici, sono stati riscontrati tratti schizotipici, prodromici ad un esordio psicotico. La prevalenza dei disturbi dell'umore, depressione maggiore e distimia, in pazienti, bambini ed adulti, con SVCF è stimata tra l'11,5% e il 40%⁸⁰. La percentuale di comorbidità con il DDAI viene riportata tra il 35% e 46%⁸¹. Il disturbo ossessivo-compulsivo risulta essere presente in una percentuale compresa tra l'8% e il 33%⁸². I disturbi d'ansia e il DDAI risultano essere presenti in percentuale più alta nei bambini e negli adolescenti con SVCF⁸⁰, mentre quadri schizofrenici sono presenti per lo più in adulti con SVCF^{83,84}. L'ampio range di comorbidità, riportato per ciascun disturbo psichiatrico, negli studi menzionati, è probabilmente ascrivibile alle differenti età dei campioni presi in esame, per cui si registra: un'alta prevalenza di quadri psicotici nella popolazione adulta⁸⁵, sintomi 'psychosis-like' in adolescenti e giovani adulti⁸⁶, quadri psi-

chiatrici eterogenei (disturbi affettivi, DDAI, DSA) ma non quadri psicotici⁸⁷ nell'infanzia. Uno studio recente⁸⁸, che ha valutato, su un campione di 100 individui, la prevalenza di autismo, DDAI e ritardo mentale, in bambini ed adulti con delezione 22q11.2, ha evidenziato: una maggiore prevalenza della comorbidità per DDAI o DDAI con Autismo (44%), quindi solo DSA (23%); oltre la metà del campione presentava una disabilità cognitiva, per lo più di grado lieve (per lo più nei soggetti più giovani e di sesso femminile). Per quanto non siano ancora disponibili risultati relativi alle traiettorie longitudinali, dall'infanzia all'età adulta, dei quadri psicopatologici presenti nella SVCF, tuttavia, la presenza di quadri psichiatrici distinti nelle diverse età, lascia aperto l'interrogativo sulla relazione tra la sintomatologia psichiatrica presente nei bambini con SVCF e quella presente negli adulti⁷⁹. Un recente studio longitudinale⁸³ suggerisce che bambini con SVCF e alti livelli di sintomi internalizzanti e una differenza statisticamente significativa tra QIV e QIP (QIV < QIP) siano a rischio di sviluppare sintomi psicotici nella tarda adolescenza e nella prima età adulta. Similmente, esordi psicotici nella tarda infanzia e media adolescenza si sono riscontrati in bambini con SVCF, che presentavano: un basso QIV, minori capacità di adattamento sociale e un progressivo declino delle competenze verbali⁸⁷. L'osservazione che le competenze sociali incidono sul percorso evolutivo dei bambini con SVCF, ha sollecitato anche la ricerca rispetto alla possibile comorbidità tra SVCF e spettro autistico. Studi relativi alla prevalenza di un DSA in bambini con SVCF riportano percentuali variabili dal 14%⁸⁹ al 30%⁸¹. In uno studio recente⁷⁸, la percentuale di bambini con SVCF e che presentava una comorbidità per un DSA era del 50% del campione esaminato. Non risultavano differenze statisticamente significative nel QI dei soggetti con e senza DSA, mentre i soggetti che avevano ricevuto la diagnosi di disturbo psicotico (circa il 26% del campione) presentavano QI più bassi. I pazienti con SVCF che non rientravano né nei criteri per un DSA né per un quadro psicotico, tuttavia, presentavano sintomi riconducibili ad uno dei tre domini della sintomatologia autistica, cioè presentavano un 'tratto autistico'. La distribuzione dei quadri DSA era in rapporto di 1:1 tra maschi e femmine, a differenza di quanto accade nell'autismo

idiopatico e similmente a quanto accade, invece, nella schizofrenia; questa osservazione poneva l'interrogativo se la sintomatologia autistica presente nei bambini esaminati potesse essere considerata una caratteristica prodromica allo sviluppo di un quadro psicotico. Inoltre, la maggior parte dei bambini con DSA o tratti autistici presentavano propensione all'interazione sociale, che, però, risultava essere inappropriata al contesto o bizzarra; veniva anche riportata una maggiore iniziativa sociale verso gli adulti piuttosto che verso i coetanei. Questa particolare attitudine sociale, definiva i soggetti con SVCF e DSA 'active but odd': non erano in difficoltà nell'iniziativa comunicativa verso l'altro, ma nel mantenere la comunicazione. La peculiarità del fenotipo presente nei bambini con SVCF, unitamente alla presenza di discrete competenze verbali, può portare, quindi a sovrastimare le competenze sociali di questi bambini e quindi ad esporli a stimoli sociali rispetto ai quali non sono attrezzati e che possono configurarsi come un fattore scatenante un conseguente quadro psicopatologico. Inoltre, il livello cognitivo non sembra incidere sulla severità della sintomatologia autistica, mentre soggetti con un quadro psicotico presentavano un funzionamento cognitivo più basso dei soggetti senza psicosi. Questo risultato è parzialmente in linea con quanto emerso dal lavoro di Baker & Skuse⁸⁰, su un gruppo di età più avanzata, cioè adolescenti con delezione 22q11.2: il campione in esame mostrava una più alta percentuale di morbidità psichiatrica rispetto al gruppo di controllo, senza associazione tra il livello cognitivo e la severità del quadro psicopatologico. Un ulteriore studio ha cercato di definire ulteriormente la comorbidità tra DSA e SVCF⁹⁰, mettendo a confronto un gruppo di bambini che avevano ricevuto diagnosi di SVCF in comorbidità con un DSA con un gruppo che presentava solo diagnosi di SVCF; il confronto era volto a valutare se e quanto la presenza di un DSA incidesse sulla SVCF in termini di correlati neuroanatomici, di morbidità psichiatrica e di profilo neuropsicologico. Similmente ai bambini con autismo idiopatico⁹¹, i bambini con SVCF ed DSA presentano una maggiore volume dell'amigdala a destra. Per quanto riguarda la comorbidità psichiatrica i bambini con SVCF ed DSA presentavano un maggior rischio di sviluppare fobie specifiche e sintomi ipomaniacali/maniacali. Sul pia-

no neuropsicologico, il deficit nelle funzioni esecutive non differiva tra i soggetti con SVCF ed DSA e quelli con sola SVCF. Per meglio valutare se l'autismo è semplicemente una condizione di comorbidità con SVCF o se la SVCF è eziologicamente rilevante per lo sviluppo di una sintomatologia autistica, Kates et al., in uno studio pubblicato nel 2007⁹², hanno messo a confronto il fenotipo di bambini con SVCF e con SVCF ed autismo, col fenotipo di un gruppo di controllo costituito da bambini con autismo idiopatico. La diagnosi di autismo è stata effettuata mediante il *gold standard* per l'autismo, ADI-R ed ADOS. Il fenotipo dei bambini con SVCF ed autismo sembrava differire da quello dell'autismo idiopatico. Alcune caratteristiche dell'autismo idiopatico, come il deficit nella reciprocità socio emotiva e la presenza di un linguaggio idiosincratico o stereotipato non risultavano presenti nei bambini con SVCF ed autismo; altre caratteristiche, come la presenza di interessi circoscritti, difficoltà nel sostenere una conversazione, un comportamento sociale poco adattato apparivano essere una espressione del fenotipo della SVCF indipendentemente dall'autismo. La difficoltà nell'attenzione condivisa costituiva una caratteristica comune alla SVCF e all'autismo idiopatico. Al contrario, il deficit nell'interazione sociale non verbale sembrava essere una componente del fenotipo della SVCF solo quando presente una condizione di comorbidità con l'autismo. La difficoltà nel 'far finta di' era la caratteristica clinica che maggiormente differenziava i soggetti con SVCF ed autismo, da quelli senza autismo; anzi, la valutazione di tale deficit in bambini con SVCF sembra più specifica nell'individuare la presenza di autismo nella SVCF infantile rispetto alla valutazione della capacità di iniziare e mantenere una conversazione. La presenza di rituali, stereotipie motorie, uso ripetitivo di oggetti erano parte del fenotipo della SVCF solo in comorbidità con l'autismo. Ne consegue che, se diversi aspetti fenotipici sono condivisi tra SVCF ed autismo idiopatico e quindi costituiscono una caratteristica del fenotipo della SVCF indipendentemente dall'autismo, altre lo sono solo nel contesto di una comorbidità con l'autismo. Quindi la diagnosi di autismo, nella SVCF dei bambini, rischia di essere sovrastimata; occorre considerare che la presenza di deficit nella comunicazione ed interazione reciproca sono necessari, ma non sufficienti a diagno-

sticare una comorbidità tra CVFS ed autismo. L'individuazione della comorbidità impone, dal momento che questa condizione è associata ad un più alto rischio schizofrenico, un follow up più serrato per cogliere precocemente sintomi prodromici di un esordio psicotico. La SVCF si pone come modello di ragionamento, rispetto ai *networks* implicati nella genesi dell'autismo idiopatico e sindromico, rispetto alle associazioni genotipo-fenotipo, rispetto alla caratterizzazione nell'autismo sindromico di sottofenotipi clinici. In tal senso, considerando la definizione di fenotipo comportamentale per determinare se un disturbo psichiatrico comune nella SVCF ne rappresenta un fenotipo comportamentale occorre comparare la frequenza con cui quel disturbo è presente in soggetti con altri disturbi di sviluppo e/o altre sindromi neurogenetiche. Alla luce di questa premessa, si può affermare, come riportato nella recente rassegna di Gothelf et al.³² che l'ADHD non è parte del fenotipo comportamentale della SVCF, poiché le percentuali di comorbidità riportate con la SVCF sono simili a quelle riferite in associazione con altre sindromi neurogenetiche, come la Prader-Willi⁹³, la sindrome di Williams⁹⁴, la sindrome dell'X fragile⁹⁵. Similmente, la comorbidità SVCF e DSA non è significativamente differente da quella presente in altre sindromi neurogenetiche⁹⁶. Questa osservazione, come riportata anche nella recente review di Shprintzen⁹⁷, impone di prestare estrema attenzione clinica ai sintomi presenti in tutte le sindromi neurogenetiche ed ancor più nella SVCF data l'estrema variabilità clinica in essa presente: occorre quindi distinguere se un comportamento è coerente con il contesto e il livello di sviluppo di quel bambino con SVCF o se assume espressività clinica oltre quanto atteso per il contesto evolutivo della sindrome. Le differenze di presentazione clinica in bambini ed adolescenti sono state studiate ricercando eventuali correlati neuroanatomici sottostanti ai diversi profili clinici della sindrome⁹²: gli studi di neuroimmagine hanno documentato, nei bambini con SVCF, il coinvolgimento di specifiche strutture del lobo temporale mesiale⁹⁸, del lobo parietale⁹⁹, secondo un gradiente di progressione delle alterazioni rostro-caudale⁹⁹, mentre il volume del lobo frontale appare indenne¹⁰⁰. Negli adulti, invece, i lobi frontali sono ridotti di volume e non si apprezza un gradiente di alterazione rostro-caudale, ma un'accelerata

neurodegenerazione dei lobi frontali e temporali, similmente a quanto accade nei soggetti adulti con schizofrenia non associata a SVCF¹⁰¹. Anche gli studi genetici hanno cercato di individuare un link tra variabilità clinica e genotipo, alla luce della considerazione che la SVCF è una patologia a penetranza assoluta ma ad espressività variabile; come riportato nella recente rassegna di Shprintzen⁹⁷; ciò è dovuto sia al fatto che la regione 22q11.2 è una regione del genoma umano altamente variabile (e quindi più facilmente soggetta a mutazioni e riarrangiamenti) sia perché l'entità della delezione può variare da 3Mb a 1,5Mb. Diversi sono i geni presenti nella regione 22q11.2 (COMT, PRODH, GNB1L, Tbx1, ZDHHC8), ma il loro ruolo nel definire la variabilità fenotipica della SVCF non è ancora del tutto chiaro, come sottolineano Prasad et al.¹⁰²; mentre una disregolazione del sistema dopaminergico, da delezione che coinvolge il gene COMT, sembra essere associata ad un maggior rischio di sviluppare una sintomatologia ansiosa o ossessivo-compulsiva¹⁰³, il deficit della prolina deidrogenasi codificata dal gene PRODH¹⁰⁴, e della proteina codificata dal gene GNB1L¹⁰⁵ sembrano associati ad un maggior rischio di un quadro simil-schizofrenico; meno chiaro è il ruolo degli altri geni.

CONCLUSIONI

L'analisi della letteratura presentata evidenzia che la sintomatologia simil-autistica presente in alcune sindromi neurogenetiche appare diversa da quella presente nel disturbo autistico idiopatico. L'individuazione di un disturbo autistico è particolarmente problematica nelle sindromi neurogenetiche nelle quali è presente un deficit cognitivo, più o meno grave, e disturbi di comunicazione e di competenza sociale che fanno parte del fenotipo comportamentale di quella determinata sindrome. Tenendo presente che i criteri diagnostici del DSM appaiono più adatti a bambini con un certo livello di sviluppo ne deriva che bambini con livello di sviluppo notevolmente bassi possono soddisfare questi criteri a causa del ritardo di sviluppo e non perché presentino una sintomatologia autistica. L'associazione della sintomatologia simil-autistica appare in gran parte quindi correlata al funzionamento cognitivo deficitario e ai deficit nel linguaggio verbale. Appare necessario

pertanto valutare quanto siano questi deficit che in qualche modo “precipitano” la sintomatologia autistica.

Le diversità nei deficit di interazione sociale presenti nelle sindromi neurogenetiche sollecitano ad un approccio meno *lumping*: sostenere che i soggetti con X fragile presentano, con frequenze variabili, un disturbo autistico non tiene conto delle diversità endofenotipiche presenti tra i due disturbi. Un approccio endofenotipico può essere utile anche per l'autismo cosiddetto idiopatico la cui omogeneità interna è tutta da rivedere, soprattutto, ma non solo, per quanto riguarda le diversità nel funzionamento cognitivo. In questo caso è sempre più vero che essere in grado di fare diagnosi di un disturbo non conferisce gli stessi meccanismi patogenetici o la stessa etiologia a tutti i disturbi con quella diagnosi, soprattutto quando i criteri diagnostici sono di tipo osservativo. La variabilità presentata nei deficit della competenza sociale analizzati mediante lo studio degli endofenotipi solleva il problema sull'interpretazione da dare agli strumenti attualmente in uso, quali l'ADOS, che sembrano evidenziare il deficit senza tener conto delle sue diverse componenti endofenotipiche. Gli studi effettuati sulla associazione di un disturbo autistico nell'X fragile, mediante ADOS, sembrano confermare questo dato.

Inoltre, il recente orientamento della ricerca sui processi di riconoscimento ed attribuzione delle emozioni, attraverso tecniche non solo qualitative ma anche quantitative, comincia a mettere in luce come il concetto di endofenotipo possa sottendere un modello neurobiologico²¹ a più sistemi, che mediano il comportamento sociale ed affettivo. Sistemi neurali multipli possono includere: il processamento delle espressioni facciali e delle emozioni (coinvolgente il giro fusiforme, il solco temporale superiore di destra, l'amigdala), i comportamenti di ricerca degli altri (corteccia prefrontale e ventromediale, amigdala nell'emisfero di destra), la memoria dichiarativa (ippocampo e corteccia prefrontale di destra), l'imitazione motoria (coinvolgente il solco temporale superiore di destra, l'area di Broca, la corteccia parietale inferiore di destra), il processamento fonologico (giro temporale superiore di destra, area di Broca, corteccia temporoparietale di destra), le funzioni esecutive (corteccia prefrontale). Ne consegue che un sistema a più livelli sostiene l'ipotesi che una vulnerabilità in uno dei differenti sotto-sistemi

offerenti al sistema socio-comportamentale, possa costituire fattore di rischio per un disturbo di sviluppo e tanto più numerosi sono i fattori di vulnerabilità, tanto più il complesso sistema socio-comportamentale non ha modo di svilupparsi lungo una linea di specializzazione funzionale. In questo sistema, la capacità di riconoscimento delle espressioni facciali si pone come uno degli aspetti di vulnerabilità all'autismo, secondo quanto emerso dal ricorso alle neuroimmagini, che documentano atipici pattern di attivazione neurofisiologica, di fronte a stimoli costituiti da volti, in genitori di bambini con autismo¹⁰⁶.

La diversità nella sintomatologia autistica delle sindromi neurogenetiche rispetto all'autismo idiopatico era stata già notata da Rutter nel 1994¹⁰⁷ in riferimento alla fenilchetonuria; da allora diverse ricerche hanno orientato sempre più l'idea di un disturbo autistico come triade, nella quale gli elementi potrebbero avere origini diverse (scarsa correlazione tra questi e differenti linee di sviluppo). Questa visione potrebbe essere invocata per spiegare i diversi autismi presenti nelle sindromi neurogenetiche.

Sta emergendo progressivamente che esistono autismi diversi, nei quali il deficit di competenza sociale va ricondotto a diversi meccanismi di base, e probabilmente a diversi circuiti neuronali. Ci si chiede quale sia il vantaggio di mettere tanti autismi diversi sotto la stessa definizione. Un problema simile nasce dalle considerazioni di Skuse sul fattore cognitivo “precipitante” una sintomatologia autistica. Se questo è valido per i DGNS perché non dovrebbe essere valido per i così detti autismi idiopatici nei quali è accertata una componente cognitiva nel 70% dei casi?

Una nota a parte merita la SVCF. Problemi di spazio non ci consentono di trattare con ampiezza l'argomento, ma la sindrome ripropone il problema della diversità/somiglianza tra l'autismo e la schizofrenia, soprattutto nella sua forma precoce. La diversità fu affermata nel 1980 con l'uscita del DSM III, in un'epoca in cui l'autismo era solo quello kanneriano; l'entrata in gioco della sindrome di Asperger, e degli autismi ad alto funzionamento dovuta all'ampliamento dei criteri diagnostici (vedi³) rimette in discussione le diversità/somiglianze e apre la strada a nuove ipotesi patogenetiche¹⁰⁸. Lo studio di Kates del 2007⁹² appare in questa direzione come uno dei più significativi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bailey A, Phillips W, Rutter M. *Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives*. J Child Psychol Psychiatry 1996;37:89-126.
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC 2000.
- 3 Wing L, Potter D. *The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?* Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:151-61.
- 4 Lord C, Pickles A, McLennan J, et al. *Diagnosing autism: analyses of data from the Autism Diagnostic Interview*. J Autism Dev Disord 1997;27:501-17.
- 5 Lord C, Rutter M, DiLavore PC, et al. *The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*. Los Angeles: Western Psychological Services 2000.
- 6 Moss J, Howlin P. *Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population*. J Intellect Disabil Res 2009;53:852-73.
- 7 Ventola PE, Kleinman J, Pandey J, et al. *Agreement among four diagnostic instruments for autism spectrum disorders in toddlers*. J Autism Dev Disord 2006;36:839-47.
- 8 Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ. *Using the Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule with young children with developmental delay: evaluating diagnostic validity*. J Autism Dev Disord 2008;38:657-67.
- 9 Loesch DZ, Bui QM, Dissanayake C, et al. *Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X*. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:315-26.
- 10 Baieli S, Pavone L, Meli C, et al. *Autism and phenylketonuria*. J Autism Dev Disord 2003;33:201-4.
- 11 Feinstein C, Singh S. *Social phenotypes in neurogenetic syndromes*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2007;16:631-47.
- 12 Flint J, Yule W. *Behavioural phenotypes*. In: Rutter M, Taylor E, Hersov, editors. *Child and Adolescent Psychiatry*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific 1994, pp. 666-687.
- 13 Pelc K, Cheron G, Dan B. *Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome*. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4:577-84.
- 14 Zhao X, Pak C, Smrt RD, et al. *Epigenetics and Neural developmental disorders*. Epigenetics 2007;2:126-34.
- 15 Levy Y, Ebstein R. *Research Review: Crossing syndrome boundaries in the search for brain endophenotypes*. J Child Psychol Psychiatry 2009;50:657-68.
- 16 Skuse DH. *Rethinking the nature of genetic vulnerability to autistic spectrum disorders*. Trends Genet 2007;23:387-95.
- 17 Goldberg TE, Weinberger DR. *Genes and the parsing of cognitive processes*. Trends. Cogn Sci 2004;8:325-35.
- 18 Waldman ID. *Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry 2005;57:1347-56.
- 19 Lincoln A, Lai Z, Jones W. *Shifting attention and joint attention dissociation in Williams syndrome: implications for the cerebellum and social deficits in autism*. Neurocase 2002;8:226-32.
- 20 Bolton P, Macdonald H, Pickles A, et al. *A case-control family history study of autism*. J Child Psychol Psychiatry 1994;35:877-900.
- 21 Dawson G, Carver L, Meltzoff AN, et al. *Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development*. Child Dev 2002;73:700-17.
- 22 Losh M, Piven J. *Social-cognition and the broad autism phenotype: identifying genetically meaningful phenotypes*. J Child Psychol Psychiatry 2007;48:105-12.
- 23 Pellicano E. *Autism: face-processing clues to inheritance*. Curr Biol 2008;18:R748-R750.
- 24 Stone WL, Coonrod EE, Pozdol SL, et al. *The Parent Interview for Autism-Clinical Version (PIA-CV): a measure of behavioral change for young children with autism*. Autism 2003;7:9-30.
- 25 Cornish K, Turk J, Hagerman R. *The fragile X continuum: new advances and perspectives*. J Intellect Disabil Res 2008;52:469-82.
- 26 Sullivan K, Hooper S, Hatton D. *Behavioural equivalents of anxiety in children with fragile X syndrome: parent and teacher report*. J Intellect Disabil Res 2007;51:54-65.
- 27 Hooper SR, Hatton D, Sideris J, et al. *Executive functions in young males with fragile X syndrome in comparison to mental age-matched controls: baseline findings from a longitudinal study*. Neuropsychology 2008;22:36-47.
- 28 Murphy MM. *A review of mathematical learning disabilities in children with fragile X syndrome*. Dev Disabil Res Rev 2009;15:21-7.
- 29 Reddy KS. *Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder*. BMC Med Genet 2005;6:3.
- 30 Cornish K, Scerif G, Karmiloff-Smith A. *Tracing syndrome-specific trajectories of attention across the lifespan*. Cortex 2007;43:672-85.
- 31 Grant CM, Apperly I, Oliver C. *Is theory of mind understanding impaired in males with fragile X syndrome?* J Abnorm Child Psychol 2007;35:17-28.
- 32 Gothelf D, Schaer M, Eliez S. *Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome*. Dev Disabil Res Rev 2008;14:59-68.

- 33 Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, et al. *Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies.* *Eur Psychiatry* 2008;23:289-99.
- 34 Sacco R, Militerni R, Frolli A, et al. *Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism.* *Biol Psychiatry* 2007;62:1038-47.
- 35 Thompson T, Butler MG, MacLean WE, et al. *Prader-Willi syndrome: genetics and behavior.* *Peabody J Educ* 1996;71:187-212.
- 36 Clarke DJ, Boer H, Whittington J, et al. *Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey.* *Br J Psychiatry* 2002;180:358-62.
- 37 Boer H, Clarke D. *Development and behavior in genetic syndromes: Prader-Willi syndrome.* *J Appl Res Intellect Disabil* 1999;12:296-301.
- 38 Dykens EM, Cassidy SB, King BH. *Maladaptive behaviour differences in Prader-Willi syndrome due to parental deletion versus maternal uniparental disomy.* *Am J Ment Retard* 1999;104:67-77.
- 39 Descheemaeker MJ, Vogels A, Govers V, et al. *Prader-Willi syndrome: new insights in the behavioural and psychiatric spectrum.* *J Intellect Disabil Res* 2002;46:41-50.
- 40 Veltman MWM, Thompson RJ, Roberts SE, et al. *Prader-Willi syndrome: a study comparing deletion and uniparental disomy cases.* *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:42-50.
- 41 Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, et al. *Behavioural differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy.* *Pediatrics* 2004;113:565-73.
- 42 Milner KM, Craig EE, Thompson RK, et al. *Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype.* *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1089-96.
- 43 Chai JH, Locke DP, Grealley JM, et al. *Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi / Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons.* *Am J Hum Genet* 2003;73:898-925.
- 44 Moncla A, Malzac P, Livet MO, et al. *Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling.* *J Med Genet* 1999;36:554-60.
- 45 Williams CA, Lossie A, Driscoll D, et al. *Angelman Syndrome: Mimicking Conditions and Phenotypes.* *Am J Med Genet* 2001;101:59-64.
- 46 Horsler K, Oliver C. *The behavioural phenotype of Angelman syndrome.* *J Intellect Disabil Res* 2006;50:33-53.
- 47 Cohen D, Pichard N, Tordjman S, et al. *Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification.* *J Autism Dev Disord* 2005;35:103-16.
- 48 Peters SU, Beaudit AL, Madduri N, et al. *Autism in Angelman syndrome: implications for autism research.* *Clin Genet* 2004;66:530-6.
- 49 Trillingsgaard A, Østergaard JR. *Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity.* *Autism* 2004;8:163-74.
- 50 Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, et al. *Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11 - q13 region in autism spectrum disorders.* *Biol Psychiatry* 2009;66:349-59.
- 51 Lowenthal R, Paula CS, Schwartzman JS, et al. *Prevalence of pervasive developmental disorders in Down's syndrome.* *J Autism Dev Disord* 2007;37:1394-5.
- 52 Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, et al. *Down Syndrome and co-morbid autism-spectrum disorder: characterization using the aberrant behaviour checklist.* *Am J Med Genet A* 2005;134:373-80.
- 53 Capone G, Goyal P, Ares W, et al. *Neurobehavioural disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome.* *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:158-72.
- 54 Carter JC, Capone GT, Gray RM, et al. *Autistic-spectrum disorders in Down syndrome: further delineation and distinction from other behavioral abnormalities.* *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet* 2007;144B:87-94.
- 55 Budimirovic D, Bukelis I, Cox C, et al. *Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: differential contribution of adaptive socialization and social withdrawal.* *Am J Med Genet A* 2006;140A:1814-26.
- 56 Molloy CA, Murray DS, Kinsman A, et al. *Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism.* *J Intellect Disabil Res* 2009;53:143-51.
- 57 Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R, et al. *Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways.* *World J Pediatr* 2009;5:169-76.
- 58 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. *Tuberous sclerosis.* *Lancet* 2008;372:657-68.
- 59 Kates WR, Folley BS, Lanham DC, et al. *Cerebral growth in Fragile X syndrome: Review and comparison with Down syndrome.* *Microsc Res Tech* 2002;57:159-67.
- 60 Carter JC, Capone GT, Kaufmann WE. *Neuroanatomic correlates of autism and stereotypy in children with Down syndrome.* *Neuroreport* 2008;19:653-6.
- 61 McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al. *Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism.* *Brain* 2005;128:268-76.
- 62 Lord C, Shulman C, Di Lavore P. *Regression and word loss in autistic*

- spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:936-55.
- ⁶³ Maestro S, Muratori F, Barbieri F, et al. *Early behavioural development in autistic children: the first 2 years of life through home movies*. *Psychopathology* 2001;34:147-52.
- ⁶⁴ Bernabei P, Cerquiglini A, Cortesi F, et al. *Regression versus no regression in the autistic disorder: developmental trajectories*. *J Autism Dev Disord* 2007;37:580-8.
- ⁶⁵ Castillo H, Patterson B, Hickey F, et al. *Difference in age at regression in children with autism with and without Down Syndrome*. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29:89-93.
- ⁶⁶ Wishart JG, Pitcairn TK. *Recognition of identity and expression in faces by children with Down syndrome*. *Am J Mental Retard* 2000;105:466-79.
- ⁶⁷ Williams KR, Wishart JG, Pitcairn TK, et al. *Emotion recognition by children with Down syndrome: Investigation of specific impairments and error patterns*. *Am J Ment Retard* 2005;110:378-92.
- ⁶⁸ Annaz D, Karmiloff-Smith A, Johnson MH, et al. *A cross-syndrome study of the development of holistic face recognition in children with autism, Down syndrome and Williams syndrome*. *J Exp Child Psychol* 2009;102:456-86.
- ⁶⁹ Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. *Neural basis of eye gaze processing deficits in autism*. *Brain* 2005;128:1038-48.
- ⁷⁰ Koshino H, Kana RK, Keller TA, et al. *fMRI investigation of working memory for face in autism: Visual coding and underconnectivity with frontal areas*. *Cereb Cortex* 2008;18:289-300.
- ⁷¹ Tager-Flusberg H, Plesa-Skwerer D, Faja S, et al. *People with Williams syndrome process faces holistically*. *Cognition* 2003;89:11-24.
- ⁷² Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. *A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome*. *Cleft Palate J* 1978;15:56-62.
- ⁷³ Carlson C, Papolos D, Pandita RK, et al. *Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders*. *Am J Hum Genet* 1997;60:851-9.
- ⁷⁴ Goldberg R, Motzkin B, Marion R, et al. *Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients*. *Am J Med Genet* 1993;45:313-9.
- ⁷⁵ Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, et al. *Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome*. *Am J Med Genet* 1992;42:141-2.
- ⁷⁶ Shprintzen RJ. *Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioural phenotype*. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:142-7.
- ⁷⁷ Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. *Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden*. *Arch Dis Child* 2004;89:148-51.
- ⁷⁸ Vorstman JAS, Morcus MEJ, Duijff SN, et al. *The 22q11.2 Deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1104-13.
- ⁷⁹ Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. *Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1060-8.
- ⁸⁰ Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, et al. *ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:596-603.
- ⁸¹ Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, et al. *Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome*. *Genet Med* 2001;3:79-84.
- ⁸² Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, et al. *Obsessive-compulsive disorders in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;126B:99-105.
- ⁸³ Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, et al. *Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome*. *Am J Psychiatry* 2007;164:663-9.
- ⁸⁴ Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, et al. *Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome*. *Hum Mol Genet* 2008;17:4045-53.
- ⁸⁵ Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. *Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome*. *Am J Med Genet A* 2005;138:307-13.
- ⁸⁶ Baker KD, Skuse DH. *Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at risk group*. *Br J Psychiatry* 2005;186:115-20.
- ⁸⁷ Debbane M, Glaser B, David MK, et al. *Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: neuropsychological and behavioural implications*. *Schizophr Res* 2006;84:187-93.
- ⁸⁸ Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, et al. *Autism, ADHD, mental retardation and behaviour problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome*. *Res Dev Disabil* 2009;30:763-73.
- ⁸⁹ Fine SE, Weissman A, Gerdes M, et al. *Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome*. *J Autism Dev Disord* 2005;35:461-70.
- ⁹⁰ Antshel KM, Aneja A, Strunge L, et al. *Autistic spectrum disorders in velocardio facial syndrome (22q11.2 deletion)*. *J Autism Dev Disord* 2007;37:1776-86.
- ⁹¹ Pelphrey K, Adolphs R, Morris JP. *Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism*. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:259-71.

- ⁹² Kates WR. *Inroads to mechanisms of disease in child psychiatric disorders*. Am J Psychiatry 2007;164:547-51.
- ⁹³ Wigren M, Hanseu S. *ADHD symptoms and insistence on sameness in Prader-Willi syndrome*. J Intellect Disabil Res 2005;49:449-56.
- ⁹⁴ Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, et al. *Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141B:615-22.
- ⁹⁵ Sullivan K, Hatton D, Hammer J, et al. *ADHD symptoms in children with FXS*. Am J Med Genet A 2006;140:2275-88.
- ⁹⁶ Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. *Childhood autism and associated comorbidities*. Brain Dev 2007;29:257-72.
- ⁹⁷ Shprintzen RJ. *Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study*. Dev Disabil Res Rev 2008;14:3-10.
- ⁹⁸ Kates WR, Miller AM, Abdulsabur N, et al. *Temporal lobe anatomy and psychiatric symptoms in velocardiocardio-facial syndrome (22q11.2 deletion syndrome)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:587-95.
- ⁹⁹ Eliez S, Schmitt JE, White CD, et al. *Children and adolescents with velocardiocardio-facial syndrome: a volumetric MRI study*. Am J Psychiatry 2000;157:409-15.
- ¹⁰⁰ Kates WR, Burnette CP, Bessette BA, et al. *Frontal and caudate alterations in velocardiocardio-facial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2)*. J Child Neurol. 2004;19:337-42.
- ¹⁰¹ Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. *A review of MRI findings in schizophrenia*. Schizophr Res 2001;49:1-52.
- ¹⁰² Prasad SE, Howley S, Murphy KC. *Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome*. Dev Disabil Res Rev 2008;14:26-34.
- ¹⁰³ Gothelf D, Michaelovsky E, Frisch A, et al. *Association of the low-activity COMT 158 Met allele with ADHD and OCD in subjects with velocardiocardio-facial syndrome*. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:301-8.
- ¹⁰⁴ Liu H, Heath SC, Sobin C, et al. *Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:3717-22.
- ¹⁰⁵ Williams NM, Glaser B, Norton N, et al. *Strong evidence that GNB1L is associated with schizophrenia*. Hum Mol Genet 2008;17:555-66.
- ¹⁰⁶ Dawson G, Webb SJ, Wijsman E, et al. *Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism*. Dev Psychopathol 2005;17:679-97.
- ¹⁰⁷ Rutter M, Bailey A, Bolton P, et al. *Autism and known medical conditions: myth and substance*. J Child Psychol Psychiatry 1994;35:311-22.
- ¹⁰⁸ Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, et al. *Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48:10-8.

Corrispondenza: Vincenzo Leuzzi, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712282 - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it