

Disturbo psicotico e caratteristiche del suo sviluppo nelle aneuploidie dei cromosomi del sesso

Caso clinico

Annapia Verri¹, Anna Cremante¹

Abstract

Sex chromosome anomalies have been associated with psychoses. We report a patient with XYY chromosome anomaly who developed a paranoid psychosis. The second case deal with a 51-year-old woman affected by Turner Syndrome and Psychotic Disorder, with a prevalent somatic and sexual focus.

Keywords: *chromosome anomalies, psychoses, Turner Syndrome
Psychotic disorder and its characteristics in sex chromosome aneuploidies
CMI 2009; 3(3): 123-132*

¹ Laboratorio di Psicologia Cognitivo Comportamentale IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C Mondino- Pavia

CASO CLINICO 1

Questo primo caso clinico riguarda PG, un giovane uomo di 33 anni, la cui storia illustra efficacemente l'associazione tra disturbo psicotico, epilessia focale e anomalia cromosomica XYY [1].

PG è nato a termine a seguito di gravidanza normodecorsa. Alla nascita presentava peso, altezza e circonferenza cranica nella norma. La raccolta anamnestica non ha evidenziato alcuna familiarità per epilessia e/o per disturbi psichiatrici. Il paziente ha presentato ritardo nello sviluppo psicomotorio; PG ha cominciato a pronunciare le prime parole comprensibili all'età di 20 mesi e a 30 mesi le prime frasi complete. È stato, inoltre, segnalato un isolato episodio di convulsioni febbrili all'età di 18 mesi. All'età di 2 anni gli è stato diagnosticato presso la Clinica Pediatrica di Pavia un deficit di IgA e carenza di linfociti T; in tale occasione il cariotogramma ha evidenziato la presenza dell'anomalia cromosomica 47 XYY [2]. All'età di 8 anni il paziente ha cominciato a sviluppare crisi epilettiche motorie focali, prevalentemente notturne, senza generalizzazione secondaria; le crisi hanno continuato a manifestarsi nel

corso degli anni, variando in frequenza da settimanali ad annuali, nonostante la terapia con fenobarbital, carbamazepina e, attualmente, con oxcarbamazepina.

Le crisi risultavano caratterizzate da parestesie (formicolii e sensazione di addormentamento), coinvolgenti la lingua, la parte sinistra delle labbra e il mento; sintomi somatosensoriali erano rapidamente seguiti da deviazione clonica sinistra della lingua e da ipersalivazione; erano presenti scosse cloniche a livello della spalla. La durata degli episodi era di circa 20-40 secondi. Durante

Perché descriviamo questo caso?

I casi clinici descritti evidenziano la possibilità di associazione tra disturbi psicotici e anomalie cromosomiche. I due casi clinici sottolineano inoltre la necessità di un adeguato approccio ai pazienti con psicosi, soprattutto se associata ad aneuploidia dei cromosomi del sesso in vista di una loro precoce diagnosi, al fine di salvaguardare lo stato di salute e la condizione psicosociale di tali soggetti

Corresponding author
annapia.verri@mondino.it

Che cosa si intende per “fenotipo comportamentale”?

Per fenotipo comportamentale si intende un pattern caratteristico di anomalie motorie-cognitive, linguistiche e sociali che è associato in modo stabile con un disturbo biologico. In alcuni casi, il fenotipo comportamentale può costituire un disturbo psichiatrico; in altri possono manifestarsi comportamenti che non sono generalmente considerati sintomi di disturbi psichiatrici [3].

La sindrome XYY ha un prevalenza di 1:1.000 e può essere associata a disturbi della coordinazione motoria e del linguaggio, problemi comportamentali e statura superiore alla norma. La sindrome di Turner – associata a monosomia completa o parziale – costituisce una delle più comuni anomalie dei cromosomi del sesso, con una prevalenza di circa 1:2.500 F. Il fenotipo clinico è associato ad anomalie somatiche (bassa statura, paramorfismi toracici, gomito valgo, pterigio del collo, nevi pigmentati); anomalie viscerali prevalentemente a carico dell'apparato cardiocircolatorio e urinario; disgenesia gonadica, responsabile della mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari e della sterilità.

gli attacchi il bambino presentava difficoltà nell'articolazione della parola, ma la coscienza era preservata. Le crisi occorrevano più di frequente al momento dell'addormentamento, durante il sonno (talora inducendo il paziente al risveglio) o in coincidenza con il momento del risveglio.

VALUTAZIONE CLINICA, RILIEVI NEUROFISIOLOGICI E NEURORADIOLOGICI

Al termine dello sviluppo, l'esame neurologico ha evidenziato un'altezza al di sopra della norma (1,85 m), costituzione corporea longilinea (peso: 75 kg), normale circonferenza cranica, riflessi nella norma, adeguato livello di coscienza, un globale e persistente impaccio associato a iperlassità legamentosa e presenza di scapole alate bilateralmente. La lateralità dominante risultava essere sinistra per mani e piedi, destra per gli occhi.

Nel corso degli anni le registrazioni EEG hanno evidenziato attività di fondo a 8 Hz, 20-30 μ V di voltaggio, simmetrica, reagente all'apertura degli occhi, la presenza di ritmi rapidi di bassa ampiezza sulle derivazioni anteriori e ricorrenza di frequenze theta polimorfe, in gruppi o sequenze, limitate o prevalenti a destra sulle derivazioni fronto-centro-temporali, con componenti di punta o *sharp-waves* seguite da oscillazione lenta. Non emergevano reazioni abnormi all'iper-ventilazione e alla Stimolazione Luminosa Intermittente. La Risonanza Magnetica Funzionale documentava un'attivazione frontale destra durante l'esecuzione di un compito verbale anziché un'attivazione sinistra come nella popolazione generale.

VALUTAZIONE COGNITIVA E COMPORTAMENTALE

Durante l'età infantile, il paziente è stato descritto come un bambino iperattivo, e ha cominciato a presentare alcuni segni di disturbi della condotta già in epoca prescolare. PG era stato per un certo periodo isolato dai coetanei per il deficit immunologico, affinché fosse preservato dal contagio di infezioni, e sembra che questa fase di isolamento forzato abbia potuto influenzare il cristallizzarsi di uno stile relazionale improntato alla chiusura, al ritiro e alla povertà di competenze di natura sociale. Durante i primi anni scolastici sono state segnalate difficoltà di apprendimento, con componenti di dislessia e disortografia e con difficoltà nel linguaggio espressivo, soprattutto per quel che concerne il richiamo delle parole e la formulazione narrativa. Tali aspetti si sono precocemente tradotti nella presenza di difficoltà in ambito scolastico, caratterizzate dal mancato raggiungimento di un adeguato e soddisfacente profitto. Il quoziente intellettuale, valutato all'età di 10 anni mediante applicazione della batteria di prove *Wechsler Intelligence Scales for Children* (WISC), era risultato nella norma (QI totale 101). In relazione alle difficoltà presentate nell'apprendimento e nello studio, il paziente è stato inviato precocemente a un centro di salute mentale presso il quale è stato seguito durante tutta l'infanzia. Durante l'età adolescenziale persisteva la presenza delle difficoltà nella socializzazione. Dopo il diploma, il paziente è stato impiegato in una fabbrica come operaio.

Lo sviluppo sessuale è risultato influenzato marcatamente dalla tendenza a isolarsi

Che cosa misurano i test psicodiagnostici?

Le **Wechsler Adult Intelligence Scales (WAIS)** costituiscono una batteria di prove finalizzata alla valutazione del profilo cognitivo. Costano di 11 subtest, di cui 6 compongono la Scala Verbale (informazione, comprensione, ragionamento aritmetico, analogie, memoria di cifre e vocabolario) e 5 la Scala di Performance (Associazione simboli a numeri, completamento di figure, disegno con i cubi, riordinamento di storie figurate e ricostruzione di oggetti); insieme, gli 11 subtest costituiscono la Scala Totale.

Le **Matrici Progressive di Raven** sono state elaborate per poter esaminare la massima ampiezza delle abilità mentali e per poter essere somministrate a persone di qualsiasi età, indipendentemente dal livello culturale. La loro somministrazione fornisce una misura delle abilità di ragionamento analogico-deduttivo e di astrazione.

Il **Token Test** fornisce una misurazione delle abilità di seriazione e di discriminazione.

Il **Wisconsin Sorting Card Test (WCST)** è uno strumento pensato per valutare le abilità di ragionamento astratto e di cambiare strategie cognitive al mutare delle circostanze ambientali.

La **Brief Psychiatric Rating Scale** (versione 4.0 ampliata) è un'intervista semistrutturata; si tratta di una scala eterovalutativa per la valutazione psicopatologica globale (copre aree sintomatologiche relative ai disturbi affettivi, ansiosi e psicotici). La scala prevede la valutazione sia di sintomi soggettivi che di segni che l'esaminatore osserva.

Il **Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2)** è un questionario composto da 557 item che richiedono una risposta di tipo vero/falso e che serve per valutare le principali caratteristiche strutturali di personalità e i disordini di tipo emotivo.

Il **Personality Diagnostic Questionnaire-Revised (PDQ-R)** costituisce un questionario autocompilativo per la rilevazione di tratti della personalità eventualmente patologici, secondo i criteri del DSM IV TR [4].

e da tratti di rifiuto. All'età di 17 anni il paziente ha cominciato a manifestare pensieri intrusivi e ripetitivi di natura ossessiva, i cui temi prevalenti erano costituiti da fantasie e impulsi sessuali aggressivi, di abuso o di crimini sessuali. Già da allora il paziente aveva cominciato a presentare sintomi psicotici, quali allucinazioni uditive e deliri di omicidio. Tali contenuti del pensiero innescavano una notevole angoscia e sensi di colpa. La somministrazione dell'intervista semistrutturata basata sui criteri diagnostici del DSM-IV TR (SCID), effettuata nello stesso periodo, ha permesso di evidenziare la presenza di un disturbo d'ansia generalizzato e di un disturbo ossessivo-compulsivo associati a distimia. Da allora il paziente è stato seguito in maniera costante e continuativa presso il Laboratorio di Psicologia Cognitivo-comportamentale dell'IRCCS "Casimiro Mondino" di Pavia, per sottoporsi alle valutazioni mediche, alle cure (risperidone, 1 mg/die) e per ricevere supporto psicologico.

La somministrazione del questionario *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) ha evidenziato elevazione dell'area psicotica. Lo stesso questionario, ripetuto all'età di 30 anni, ha documentato un peggioramento del profilo, con presenza di ansia marcata e tratti depressivi associati

a segni psicotici, ostilità sociale, tendenza all'isolamento, presenza di pensieri ossessivi con spunti persecutori e ideazione bizzarra. All'età di 32 anni, l'assessment psicologico ha evidenziato la presenza di un profilo cognitivo caratterizzato da un Quoziente Intellettivo totale di 115 (QI verbale = 112, QI performance = 116), da buone abilità di ragionamento (36/36 alle Matrici progressive di Raven, CPM), da adeguate abilità di seriazione e di discriminazione (Token Test 36/36). Anche le abilità di organizzazione visuo-spaziale e di recupero mnestico sono risultate normali. La valutazione delle funzioni esecutive, mediante applicazione del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), ha documentato la presenza di adeguate capacità di pianificazione.

La valutazione mediante l'intervista semistrutturata BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*, versione 4.0 ampliata) ha permesso di rilevare la presenza di stato ansioso-depressivo, caratterizzato da persistenti sensi di apprensione e preoccupazione, da sensi di tristezza e anedonia con polarizzazioni pessimistiche del pensiero. Si rilevava, inoltre, marcata oppositività. L'uomo mostrava un atteggiamento oppositivo e segni di ostilità, motivati da una tendenza pronunciata alla sospettosità e alla diffidenza. Tra i contenuti

Psicosi

Questo termine ha ricevuto nella storia un gran numero di definizioni diverse, nessuna delle quali gode di accettazione universale. La definizione più restrittiva di "psicotico" si riferisce ai deliri o alle allucinazioni rilevanti, che si manifestano in assenza di consapevolezza della loro natura patologica. Una definizione lievemente meno restrittiva comprenderebbe anche le allucinazioni conclamate in cui il soggetto si rende conto della loro natura allucinatoria. Più ampia ancora è la definizione che include anche gli altri sintomi positivi della Schizofrenia (cioè la disorganizzazione dell'eloquio, e il comportamento catatonico o grossolanamente disorganizzato). A differenza di queste definizioni, basate sui sintomi, la definizione utilizzata nel DSM-II e nell'ICD-9 era probabilmente troppo inclusiva, e troppo basata sulla gravità della menomazione funzionale, cosicché un disturbo mentale veniva denominato psicotico se causava "una menomazione che interferisse grossolanamente con le capacità di affrontare le ordinarie necessità della vita". Infine il termine è stato anche definito concettualmente come perdita dei confini dell'Io, o ancora come compromissione grossolana del test di realtà. A seconda delle loro manifestazioni più caratteristiche, i diversi disturbi del DSM-IV mettono in rilievo i differenti aspetti delle varie definizioni di psicotico [4].

ideativi dominanti era rilevabile il convincimento che altre persone, specie sul luogo di lavoro, agissero con intenti discriminatori e malevoli nei suoi confronti. Il paziente riportava ancora esperienze percettive insolite in assenza di stimoli esterni corrispondenti; si trattava, prevalentemente, di pseudoallucinazioni uditive con caratteristiche di voce (voci interne) e di allucinazioni di natura visiva. Erano presenti contenuti insoliti del pensiero, pur in assenza di un vero e proprio delirio strutturato, che si esprimevano attraverso la formulazione di discorsi confusi, disorganizzati, vaghi, sconnessi, densi di neologismi. La capacità di esprimere le proprie emozioni attraverso la mimica e la gestualità appariva oltremodo ridotta. A tratti emergevano segni di isolamento emotivo e il contatto oculare appariva sfuggente. Il paziente si mostrava inquieto e poco collaborativo.

La somministrazione del questionario auto compilativo *Personality Disorder Questionnaire* (PDQ-R) ha evidenziato la presenza di un disturbo di personalità di Cluster 3. Allo stesso periodo risale la formulazione diagnostica di psicosi paranoidea.

In una intervista clinica più recente, effettuata all'età di 33 anni, PG ha riferito la presenza di fantasie e pensieri intrusivi di omicidio e ha descritto la presenza di comportamenti aggressivi, soprattutto nei confronti delle donne dalle quali era attratto. Appariva costantemente ossessionato dal pensiero di poter commettere un omicidio. Lo scardinamento delle capacità di mantenere un adeguato esame critico della realtà si è reso evidente anche in un episodio, nel

corso del quale l'angoscioso timore prodotto dalle proprie fantasie e dai propri impulsi etero-aggressivi ha indotto il paziente a recarsi al Servizio di Polizia confessando di aver ucciso una donna. Il paziente, in stato confusionale, appariva incapace di fornire i dettagli di questo atto, che in realtà non era mai stato perpetrato. PG, nel corso della medesima intervista, esprimeva il timore di poter causare danno alla propria persona, così come idee di contaminazione (ad esempio di poter ammalarsi di AIDS pur non avendo mai avuto rapporti sessuali o sentimentali). Continuavano a prevalere sensi di inadeguatezza nei confronti delle altre persone e sentimenti di paura del giudizio altrui: PG esprimeva il dubbio di poter essere considerato dalle donne omosessuale, soprattutto a seguito di un episodio in cui una prostituta lo aveva rifiutato dopo essere stata fisicamente aggredita da lui.

Nel corso degli ultimi anni lo stato ansioso e depressivo è andato progressivamente peggiorando e i genitori, che vivevano con lui, riferivano l'occorrere sempre più frequente di comportamenti ripetitivi finalizzati alla pulizia e al controllo.

Il paziente è di recente giunto all'attenzione in relazione a un importante e rapido peggioramento degli aspetti comportamentali. I genitori esprimevano ormai l'impossibilità di gestire i suoi accessi di rabbia e di contenere l'aggressività. In occasione di un recente ricovero il paziente si è mostrato assai poco collaborante e oppositivo, riluttante a sottoporsi alle indagini mediche. Il linguaggio, difficilmente comprensibile; il comporta-

mento disorganizzato. Durante il periodo della degenza PG ha manifestato condotte aggressive anche nei confronti dello staff medico e paramedico. Tale espressioni comportamentali hanno motivato il trasferimento presso una comunità psichiatrica.

CASO CLINICO 2

Questo secondo caso riguarda una donna di 51 anni, MT, affetta da sindrome di Turner e disturbo psicotico. È giunta all'attenzione in seguito a un progressivo grave peggioramento delle proprie condizioni di salute psichica.

Da circa un anno la paziente lamentava la presenza di difficoltà motorie, con conseguenti forti limitazioni nello svolgimento delle attività della vita quotidiana. La paziente, sposata e con una figlia adottiva, era tornata a vivere con la famiglia d'origine, e i genitori si prendevano cura di lei, fornendole un'assistenza continuativa anche nello svolgimento delle più semplici attività della vita quotidiana. MT presentava algie in diversi distretti corporei, pur in assenza di una condizione medica generale accertata che potesse giustificare tali sensazioni dolorifiche. Aveva inoltre sviluppato numerose fobie, e un marcato restringimento del campo di interessi e di attività condotte, limitando le relazioni sociali ai familiari più stretti. MT presentava allucinazioni di natura uditiva e visiva. Nelle settimane che avevano preceduto il ricovero, la paziente aveva cominciato a presentare comportamenti bizzarri e inappropriati, legati a scarso controllo degli impulsi (onanismo compulsivo) e disinibizione. Tali condotte causavano notevoli sensi di colpa e stato ansioso marcato. La paziente presentava anche delle importanti alterazioni del ritmo sonno-veglia, con problemi a mantenere il sonno per un tempo soddisfacente e difficoltà ad addormentarsi da sola, senza la madre accanto.

MT è l'ultimogenita di sei fratelli. È nata a termine da gravidanza fisiologica e parto eutocico. Il suo sviluppo linguistico e motorio è stato normale. La paziente ha frequentato regolarmente la scuola dell'obbligo e le sue relazioni interpersonali con i pari sono state descritte come adeguate e soddisfacenti.

MT ha conseguito il diploma magistrale a pieni voti e dopo aver conseguito il diploma di scuola superiore si è iscritta alla Facoltà di Psicologia, che ha abbandonato due anni più tardi per lavorare. La paziente ha lavo-

rato per 20 anni come insegnante di scuola elementare.

All'età di 14 anni, in relazione all'amenorrea primaria, è stata diagnosticata la sindrome di Turner (cariotipo 45,X). La paziente ha iniziato così una terapia ormonale sostitutiva che ha seguito con regolarità per anni.

Un primo scoppio psicotico si era verificato quando la paziente aveva 18 anni. MT riportava comparsa di allucinazioni di natura visiva e uditiva, caratterizzate da voci angosciose e dal suono delle campane. In relazione a questi sintomi la paziente era stata ricoverata per oltre un mese presso il reparto di Psichiatria. MT ha trascorso gli anni successivi riportando gravi difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e una significativa perdita delle proprie abilità di autonomia. La paziente non appariva infatti più in grado di prendersi cura della propria persona e delle cose, né di spostarsi autonomamente da un luogo all'altro. Progressivamente, grazie alle terapie farmacologiche, la qualità della vita di MT è migliorata, sino alla remissione dei sintomi.

All'età di 31 anni MT si è sposata e ha deciso con il marito di adottare una figlia da un Paese estero attraverso un programma di adozioni internazionali; la bambina aveva solo quaranta giorni al momento dell'adozione. La relazione coniugale, prima pacifica e serena, è poi divenuta particolarmente difficoltosa e tesa in seguito all'adozione, soprattutto a causa delle divergenze di opinione in merito all'educazione della figlia. Lo sviluppo della bambina si era precocemente rivelato problematico e quando la bambina ha iniziato a manifestare difficoltà di apprendimento e atteggiamenti di rifiuto per la scuola, MT si è dedicata completamente alla famiglia, rinunciando al lavoro di insegnante. All'età di 49 anni, MT ha cominciato a presentare inizialmente sintomatologia depressiva, anche in relazione alle difficoltà nella gestione della figlia adolescente e della conflittualità domestica. La paziente è andata poi rapidamente incontro a un marcato peggioramento comportamentale, caratterizzato da aggressività verbale etero-diretta, uso del turpiloquio, difficoltà nello svolgimento dei compiti quotidiani e ricorso al supporto costante della madre, nei confronti della quale aveva ricominciato a sviluppare una profonda dipendenza affettiva. Gradualmente la paziente ha perso la capacità di badare a se stessa e alla propria famiglia e ha così deciso di trasferirsi a casa della madre.

In seguito a un ulteriore peggioramento le è stata prescritta una terapia antidepressiva; ma presto la paziente ha manifestato iperattività, agitazione e disorientamento nel tempo e nello spazio.

In un secondo momento ha assunto aloperidolo, con beneficio: con il continuo supporto delle sorelle, sia per quanto riguarda la cura personale sia quella della casa, la paziente è tornata a vivere con la figlia e il marito. Nello stesso periodo MT ha intrapreso un percorso di psicoterapia, poi interrotto da lei spontaneamente.

VALUTAZIONE CLINICA, RILIEVI NEUROFISIOLOGICI E NEURORADIOLOGICI

La paziente presentava ipostaturalità (147 cm), peso di 40 kg. L'esame obiettivo al momento del ricovero è risultato nella norma. Alla valutazione neurologica si rilevavano bradicinesia, atassia e globale impaccio motorio. Durante il periodo della degenza è stata sottoposta a diversi accertamenti strumentali. L'esito dell'esame PEV (Potenziali Evocati Visivi) documentava una anomala morfologia bilaterale. I potenziali evocati uditivi risultavano inoltre bilateralmente alterati; alla valutazione audiometrica si rilevava una grave ipoacusia neuro-sensoriale. La TC cerebrale è risultata nella norma mentre la RMI mostrava un minimo ampliamento del sistema ventricolare della scissura di Silvio e dei solchi del verme cerebellare comunque compatibili con l'età della paziente.

VALUTAZIONE COGNITIVA E COMPORIMENTALE

Durante il periodo del ricovero necessitava di costante supervisione; emergevano, infatti, tratti di forte dipendenza dalle figure familiari di riferimento e dagli operatori, ai quali si rivolgeva costantemente, chiedendo loro supporto per lo svolgimento di attività anche semplici e ordinarie. Appariva in stato di trascuratezza personale. Frequenti erano gli episodi critici caratterizzati da profondo senso di confusione, appiattimento emotivo, pianto spontaneo e ricerca di figure familiari.

La valutazione psicodiagnostica effettuata durante la degenza è stata resa inizialmente difficoltosa a causa dei limitati livelli di collaboratività mostrati dalla pa-

ziente. MT ha partecipato ai colloqui limitandosi a rispondere alle domande in maniera sintetica e circoscritta, evitando di portare spontaneamente contributi personali all'interazione. I movimenti e l'eloquio apparivano notevolmente ridotti e rallentati ed emergeva povertà ideativa. Ridotta era anche la capacità di manifestare le proprie emozioni con l'espressione del volto, il tono della voce e la gestualità. Emergeva, a tratti, tendenza alla distraibilità. La paziente appariva comunque in grado di riferire i propri contenuti emotivi, riferendo la comparsa di sintomatologia ansioso-depressiva in relazione a problematiche in ambito familiare, a preoccupazioni per il rapporto con la figlia e per la propria salute. Emergevano alcune difficoltà di ordine mnemonico. MT mostrava, infatti, difficoltà nella corretta identificazione del luogo fisico in cui si trovava e nella collocazione temporale di eventi importanti della propria vita.

La somministrazione dell'intervista semistrutturata *Brief Psychiatric Rating Scale* (versione 4.0 ampliata) ha evidenziato un'ideazione caratterizzata dalla presenza di preoccupazioni somatiche, dalle quali appariva incapace di distrarsi e che causavano notevole compromissione del normale funzionamento. Esprimeva costantemente il timore che il proprio corpo potesse andare incontro a frammentazione/disgregazione e di perdere i genitali; si associavano allucinazioni di natura tattile e uditiva. Emergevano, inoltre, idee di riferimento: la paziente descriveva infatti il convincimento che persone non conosciute potessero nuocere alla sua salute fisica e punirla a causa dei comportamenti sessuali da lei giudicati inappropriati e vissuti con estremo senso di colpa.

La somministrazione della batteria di prove *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) ha evidenziato un livello cognitivo normale ($QI_{tot} = 96$; $QI_v = 110$; $QI_p = 78$), pur caratterizzato da una marcata discrepanza tra i punteggi ottenuti alle prove di natura verbale e a quelle di performance. La paziente ha collaborato alla somministrazione del test, mantenendo livelli di attenzione e concentrazione adeguati per tutta la durata delle prove.

La valutazione mediante *Token Test* ha documentato la presenza di abilità di seriazione e di discriminazione nella norma. La somministrazione delle *Coloured Progressive Matrices* (CPM) ha invece posto in luce difficoltà nel ragionamento analogico-deduttivo e di astrazione.

La valutazione per mezzo della Figura di Rey ha documentato la presenza di deficit a carico della memoria visuo-spaziale.

Le alterazioni comportamentali osservate nella paziente sono state ben evidenziate anche mediante la somministrazione del questionario eterocompilativo *Rating Scale* del comportamento (Aman-Singh), compilato per mezzo delle informazioni dei familiari e delle osservazioni rilevate durante l'arco della degenza. La paziente presentava forti oscillazioni del tono dell'umore, apparendo a tratti iperattiva e a tratti invece apatica, indolente e inattiva, insofferente alle attività del reparto. Necessitava dunque di continui solleciti per muoversi e svolgere le normali attività quotidiane. Emergeva inoltre scarso interesse per i contatti interpersonali. Erano infine presenti stereotipie motorie e verbali.

DISCUSSIONE

La letteratura appare concorde nell'evidenziare una più alta incidenza di disturbi psichiatrici dello spettro psicotico nei pazienti portatori di anomalie cromosomiche coinvolgenti i cromosomi del sesso [5]. A titolo esemplificativo abbiamo riportato due casi clinici: il primo riguardava un paziente affetto da sindrome XYY con psicosi paranoidea; il secondo invece è quello di una donna affetta da sindrome di Turner e psicosi a prevalente tematica corporea.

La ricerca offre diverse prove della relazione tra l'anomalia cromosomica e l'adozione di condotte criminali. Schroeder e colleghi, ormai trent'anni fa, hanno descritto il rischio crescente di comportamenti impulsivi e antisociali nei pazienti con cariotipo XYY. Un recente lavoro retrospettivo sulla popolazione psichiatrica ha evidenziato una elevata frequenza rispetto a quella attesa di XYY nei pazienti che hanno commesso crimini a sfondo sessuale. Un limitato numero di lavori ha esplorato la relazione tra ormoni e comportamento criminale nei pazienti portatori di aneuploidia dei cromosomi sessuali, come la sindrome XYY [6].

Nonostante l'individuazione di elevati livelli di testosterone, ormone luteinizzante e ormone follicolo-stimolante nel sangue dei soggetti affetti da sindrome XYY, i risultati di questo studio non sembrano supportare l'ipotesi secondo cui gli ormoni sessuali avrebbero un ruolo significativo nello sviluppo di comportamenti anti-sociali e

criminali da parte di questi individui. Sembra che i fenomeni allucinatori caratteristici dei pazienti affetti da sindrome XYY possano determinare l'insorgere di disturbi comportamentali, incluse le condotte antisociali, le aggressioni a sfondo sessuale e i crimini violenti [7]. Questo tipo di ipotesi potrebbe rendere conto dei casi clinici precedentemente descritti in letteratura, i cui fenomeni allucinatori sono probabilmente stati sottovalutati a favore di teorie esplicative focalizzate sui fattori ormonali o sulla disabilità intellettiva.

Inoltre, nel nostro paziente abbiamo osservato la co-occorrenza fisiopatologica dell'epilessia focale e del genotipo XYY. Infatti, in accordo con studi precedenti, l'epilessia è una delle patologie più frequentemente associate all'aberrazione cromosomica [8,9].

La sindrome da immunodeficienza T, diagnosticata al paziente durante l'infanzia, supporta l'ipotesi di un'associazione tra i disturbi a carico del sistema immunitario e l'epilessia, già stata descritta in numerosi studi [10,11]. In particolare, il nostro caso sembra supportare l'ipotesi secondo cui i fattori immunitari avrebbero un ruolo significativo nei processi epilettogeni [12,13].

I risultati degli esami neuro-radiologici, avendo evidenziato un'anomala lateralizza-

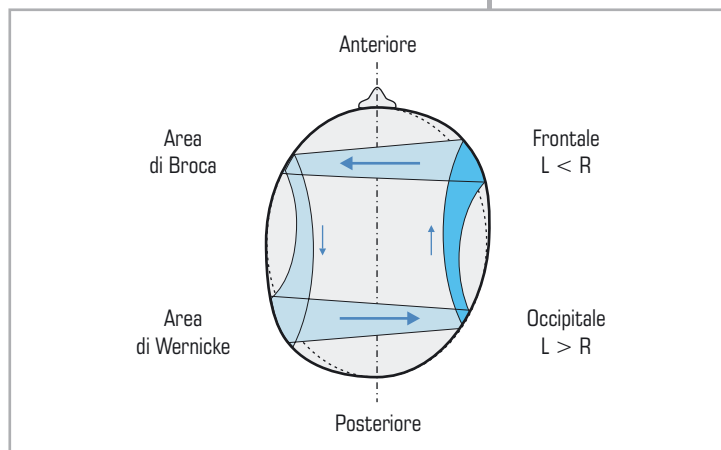


Figura 1
Asimmetria degli emisferi cerebrali. Le aree frontali destre nel soggetto sano sono più ampie delle regioni sinistre, e le regioni occipitali sinistre sono più ampie delle regioni destre [16]

so influenzerebbe lo sviluppo cerebrale e la differenziazione funzionale degli emisferi. Risulterebbe pertanto alterata la asimmetria cerebrale fisiologica che risulta critica per lo sviluppo di alcune funzioni mentali e per la lateralizzazione del linguaggio [5]. Infatti gli emisferi cerebrali sono asimmetrici: le regioni frontali destre sono più ampie delle regioni sinistre, e le regioni occipitali sinistre sono più ampie delle regioni destre [14,15] (Figura 1). Le alterazioni di queste asimmetrie sono considerate una delle possibili cause della schizofrenia.

Nelle pagine precedenti è stato descritto, inoltre, il caso clinico di una donna affetta da sindrome di Turner e disturbi psicotici con un livello intellettivo nella norma caratterizzato, tuttavia, da una significativa discrepanza tra il punteggio verbale e quello di performance.

Il fenotipo cognitivo dei soggetti affetti da sindrome di Turner è tendenzialmente contraddistinto da normali abilità verbali, mentre risultano relativamente compromesse le abilità visuo-spaziali, le prestazioni attentive, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive spazio-dipendenti. La costellazione dei deficit neurocognitivi caratteristica della sindrome di Turner è tipicamente multifattoriale e legata alla complessa interazione tra le anomalie genetiche e le disfunzioni ormonali [17].

Le associazioni cliniche tra la sindrome di Turner e i disturbi psicotici sono state ampiamente descritte in letteratura. È stato ipotizzato che le perturbazioni dell'equilibrio genetico prodotte dall'anomalia dei cromosomi sessuali determinino una significativa vulnerabilità agli agenti esterni, favorendo così lo sviluppo di disturbi psicotici [18]. Numerosi lavori dedicati al profilo psicologico dei soggetti affetti da sindrome di Turner sono focalizzati sull'impatto delle caratteristiche fisiche (come l'ipostaturalità) sullo sviluppo psicologico di queste pazienti durante l'adolescenza. La personalità tipica delle pazienti affette da sindrome di Turner è caratterizzata da un'eccessiva dipendenza, immaturità, passività, distraibilità e docilità, come già suggerito da Nielsen e Thomsen [19].

È possibile rilevare alcuni di questi tratti anche nella struttura personologica della paziente precedentemente descritta. Per esempio, il personale di reparto ha rilevato che nel corso del ricovero MT era più tranquilla e collaborante quando erano presenti la compagna di stanza o i parenti, ed era

inoltre costantemente ansiosa e preoccupata di essere abbandonata dalle sorelle.

In effetti molto spesso i genitori delle bambine affette da sindrome di Turner tendono a essere iperprotettivi, favorendo in questo modo la loro dipendenza e immaturità [20,21].

Rispetto alla popolazione generale le donne con sindrome di Turner hanno le prime esperienze sessuali più tardi, sono meno sessualmente attive e tendono a non sposarsi [22-24]. La difficoltà nel raggiungere adeguati livelli di maturità è particolarmente evidente nella nostra paziente, che si è dimostrata incapace di gestire le problematiche della figlia e di prendersi cura della propria casa senza l'aiuto della sua famiglia di origine.

Melbin ha descritto quattro pazienti affette da ST [25]; due di loro soffrivano di disturbi psicotici: una aveva repentini e improvvisi attacchi di ilarità e crisi di pianto, mentre l'altra, che soffriva anche di epilessia, si era lentamente chiusa in se stessa e all'età di 23 anni aveva avuto la prima crisi psicotica, «sentiva che la sua morte era vicina e si rifiutava di mangiare», tuttavia la sua sintomatologia psicotica si era risolta durante un ricovero di poche settimane e il disturbo psichiatrico non si era più ripresentato. In un altro studio Nielsen [26] ha descritto due casi clinici di pazienti che mostravano reazioni psicotiche agli eventi emotivamente pregnanti, mentre un'altra paziente presentava una sindrome psichiatrica che era stata definita di natura organica, probabilmente erroneamente. Una delle due donne psicotiche era stata ricoverata per la prima volta all'età di 53 anni, dopo che alla madre era stata diagnosticata una demenza senile. L'altra paziente affetta da disturbi psicotici aveva mostrato i primi sintomi all'età di 42 anni dopo un ricovero per diabete mellito.

Anche Prior e colleghi hanno descritto due casi clinici. Una loro paziente aveva avuto la sua prima crisi psicotica all'età di 28 anni [27].

Trapet e collaboratori hanno descritto il caso di una paziente che era stata ricoverata intorno ai 20 anni e che presentava sintomi depressivi, di euforia, erotomania e saltuariamente stati di dissociazione [28]. La sua sindrome era inoltre caratterizzata da stati di agitazione, comportamenti bizzarri e deliri somatici. La psicosi era regredita con una terapia antipsicotica e a essa era subentrato uno stato di apatia.

Recentemente, numerose sostanze sono state identificate come “distruttori endocrini”, poiché l'esposizione a esse determinerebbe la distruzione del normale funzionamento endocrino. Alcuni lavori relativi a condizioni genetiche che determinano un anomalo funzionamento del metabolismo degli estrogeni hanno suggerito che proprio questi ormoni potrebbero essere coinvolti nello sviluppo della schizofrenia. La sindrome di Turner (XO) e la sindrome di Klinefelter (XXY) sono probabilmente modelli genetici di un anomalo funzionamento del sistema endocrino sebbene non siano direttamente comparabili all'esposizione chimica diretta, poiché interi cromosomi sono coinvolti nell'eziologia di queste stesse sindromi. La sindrome di Turner, caratterizzata da carenza di estrogeni durante il periodo prenatale e perinatale, è associata a disturbi cognitivi e psicotici [29,30]. Nello studio di Prior [27] è stato dimostrato che le pazienti con sindrome di Turner hanno un rischio tre volte maggiore rispetto alla popolazione normale di soffrire di schizofrenia. La sindrome di Klinefelter, associata a ipogonadismo, è stata proposta come un modello genetico dei disturbi psicotici [5].

Se la sindrome di Turner è l'unica patologia presente, è importante identificarla immediatamente, allo scopo di evitare alle pazienti che ne sono affette diagnosi di patologie più gravi, per definire la sua frequenza ed epidemiologia, per comprenderne le basi biologiche e, cosa più importante, per definire una terapia adeguata. È inoltre particolarmente importante che alle pazienti affette da sindrome di Turner e ai loro familiari sia garantito un adeguato supporto psicologico per tutta la vita, sia attraverso figure professionali di riferimento sia con la terapia di gruppo. Nonostante la prevalenza di questa condizione cromosomica, le sfide che queste donne affrontano nel corso della loro vita non sono ancora del tutto comprese. Un adeguato approccio multidisciplinare sembra necessario allo scopo di salvaguardare lo stato di salute e la condizione psico-sociale di queste pazienti, anche oltre l'età evolutiva.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Verri AP, Galimberti CA, Perucca P, Cremante A, Vernice M, Uggetti A. Psychotic disorder and focal epilepsy in a left-handed patient with chromosome XYY abnormality. *Gen Couns* 2008; 19: 373-9
2. Verri AP, Monafo, A, Galimberti A, Mauri M, Ronchi G, Ruiz L. Sindrome XYY: associazione con epilessia parziale transitoria immunodeficienza cellulare e deficit di IgA. In Farabosco A, Andria G, Neri G, Sereni F (a cura di). *Genetica e ritardo mentale*. Milano: Monduzzi Editore, 1989
3. O'Brien G, Yule W (a cura di). *Behavioural phenotypes*. Clinics in developmental medicine No. 138. London: Mac Keith Press, 1995
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th. Edition, 2004. DSMIV TR
5. Delisi LE, Maurizio AM, Svetina C. Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135: 15-23
6. Schiavi RC, Theilgaard A, Owen DR, White D. Sex chromosome anomalies, hormones and sexuality. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 19-24
7. Verri A, Destefani V, Cremante A, Larizza D. Life span development in Turner syndrome. In Verri A: *Life span development in genetic disorders: behavioural and neurobiological aspects*. New York: Nova Science Publishers, 2008
8. Battaglia A, Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 181-92
9. Armfield K, Nelson R, Lubs HA, Hane B, Schroer RJ, Arena F et al. X-linked mental retardation syndrome with short stature, small hands and feet, seizures, cleft palate, and glaucoma is linked to Xq28. *Am J Med Genet* 1999; 85: 236-42
10. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993; 15: 41-9

11. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-43
12. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol* 2004; 5: 575-81
13. Mueller FJ, McKercher SR, Imitola J, Loring JF, Yip S., Khoury SJ et al. At the interface of the immune system and the nervous system: how neuroinflammation modulates the fate of neural progenitors in vivo. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005; 53: 83-114
14. Chance SA, Esiri MM, Crow TJ. Macroscopic brain asymmetry is changed along the antero-posterior axis in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 74: 163-70
15. Crow TJ. Cerebral asymmetry and the lateralization of language: core deficits in schizophrenia as pointers to the gene. *Curr Opin Psychiatry* 2004; 17: 97-106
16. Mitchell RLC, Crow TJ. Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere. *Brain* 2005; 128: 963-78
17. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res* 2006; 65: 47-56
18. Kumra S, Wiggs E, Krasnewich D, Meck J, Smith AC, Bedwell J et al. Brief report: association of sex chromosome anomalies with childhood-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 292-6
19. Nielsen J, Thomsen N. A psychiatric-cytogenetic study of a female patient with 45/46/47 chromosomes and sex chromosomes XO/XX/XXX. *Acta Psychiatr Scand* 1968; 44: 141-55
20. Nielsen J, Sillesen I. Turner syndrome in 115 Danish girls born between 1955 and 1966. *Acta Jutlandica LIV Medicine Series* 1981; 22
21. Nielsen J. What more can be done for girls and women with Turner syndrome? In: Hibi I, Takano K (a cura di). *Basical and clinical approach to Turner syndrome*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993; pp. 169-76
22. McCauley E, Sybert V, Ehrhardt AA. Psychosocial adjustment of adult women with Turner syndrome. *Clin Genet* 1986; 29: 284-90
23. McCauley E, Kay T, Ito J, Treder R. The Turner syndrome: cognitive deficits, affective discrimination, and behavior problems. *Child Dev* 1987; 58: 464-73
24. McCauley E, Feuillan P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial Development in adolescents with Turner Syndrome. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001; 22: 360-5
25. Melbin G. Neuropsychiatric Disorders in sex chromatin negative woman. *Br J Psychiatry* 1965; 112: 145-8
26. Nielsen J. Turner's syndrome in medical, neurological and psychiatric wards. A psychiatric cytogenetic and clinical study. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 46: 286-310
27. Prior TI, Chue PS, Tibbo P. Investigation of Turner Syndrome in schizophrenia. *Am J Med Genetics* 2000; 96: 373-8
28. Trapet P, Brenot M, Gisselmann A, Guillermet AM, Marin A. Syndrome de Turner, gémellité monozygote et psychose ou l'oeuf indivisible. *Annales medicopsychologiques. Ann Med Psychol (Paris)* 1981; 139 : 581-5
29. Kawanishi C, Kono M, Onishi H, Ishii N, Ishii K. A case of Turner syndrome with schizophrenia: genetic relationship between Turner syndrome and psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 83-5
30. Everhart DE, Shucard JL, Quatrin T, Shucard DW. Tone probe event-related potential differences during a face recognition task in prepubertal children and Turner syndrome girls. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1260-71