

COS'E' LA SINDROME DELL'X-FRAGILE?

La sindrome dell' X-Fragile è la causa più frequente di ritardo mentale ereditario e si manifesta in una persona ogni 4000 con differente gravità nel maschio e nella femmina. Il primo segno della malattia nel maschio è il ritardo dello sviluppo psicomotorio, in particolare dell'apprendimento del linguaggio. Il ritardo mentale è di grado variabile e spesso si associa a disturbi del comportamento fino all'autismo. La sindrome dell' X fragile non è facilmente diagnosticabile nella prima infanzia, in quanto le manifestazioni caratteristiche divengono evidenti solo dopo la pubertà.

Nelle femmine i disturbi cognitivi e del comportamento sono lievi e di solito consistono in disturbi emotivi e dell'apprendimento che sono presenti in circa il 30% delle portatrici.

LA CAUSA DELLA SINDROME DELL'X-FRAGILE

La causa della sindrome è una mutazione del gene FMR, localizzato sul cromosoma X. La mutazione consiste in una espansione anomala di tre lettere del codice genetico (tripletta CGG) che, nelle norma, sono di numero compreso tra le 6 e le 50 ripetizioni. La malattia è presente se l'espansione è superiore a 200 ripetizioni, quando la mutazione viene definita completa. Tra il numero normale di ripetizioni e la mutazione completa si trova una zona definita di "premutazione" con ripetizioni da 59 a 200, che non comporta la sindrome, ma costituisce un importante fattore di rischio riproduttivo in quanto può espandersi al momento del concepimento. Nella nostra popolazione si stima che i portatori di una premutazione siano circa 1/150-250. I portatori di una permutazione solitamente non hanno alcun sintomo. Una percentuale può presentare lievi disturbi del movimento in età adulta (Fragile X tremor ataxia o FXTAS, che si evidenzia negli uomini dopo i 50 anni) oppure, nelle donne, un'insufficienza ovarica precoce (POI) che comporta una menopausa prima dei 40 anni (10-15% dei casi).

COME SI TRASMETTE?

La sindrome dell' X-Fragile è una condizione genetica ereditaria a trasmissione dominante legata al cromosoma X. Pertanto, donne portatrici della premutazione hanno una probabilità del 50% a ogni concepimento di trasmettere il cromosoma X alterato e una probabilità del 50% di trasmettere il cromosoma X senza mutazione. Nel caso di un concepimento di sesso maschile che riceva la mutazione, la sindrome X-fragile si

manifesterà nel 100% dei casi, mentre nel caso di concepimento femminile, solo la metà delle bambine presenterà sintomi lievi della malattia. La premutazione è per definizione instabile e può espandersi nel passaggio generazionale. Una particolare instabilità si realizza nel passaggio dalla

madre al figlio/a. Non vi è invece solitamente espansione nel passaggio da parte della cellula germinale maschile.

Un esito di normalità del test genetico del gene FMR1 della donna consente di escludere con una probabilità di poco inferiore al 100%, la comparsa della sindrome dell'X Fragile nella sua prole.

IL TEST GENETICO

Il test si esegue analizzando il DNA estratto da un campione di sangue mediante tecniche di biologia molecolare. Il test molecolare del gene FMR1 consente di individuare senza ambiguità sia lo stato di premutazione sia di mutazione completa. Il test viene eseguito mediante Southern blot e PCR. I tempi di esecuzione sono di circa tre settimane.

LA DIAGNOSI PRENATALE

Se una donna scopre di essere portatrice sana della mutazione X-fragile, può chiedere di sottoporsi ad una diagnosi prenatale in occasione della gravidanza.

La diagnosi prenatale serve per determinare se il feto (maschio o femmina) abbia ereditato la mutazione e a definire l'entità dell'espansione, correlata con la gravità dei sintomi.

COME FISSARE UN APPUNTAMENTO

Prima di decidere se sottoporsi al test genetico è importante valutare la familiarità, cioè la presenza di malati o portatori sani della mutazione X-fragile nella propria famiglia. In questo caso il test è altamente raccomandato e coperto dal SSN. Alternativamente in assenza di familiarità chiunque può decidere di sottoporsi al test volontariamente, coprendo il costo dell'analisi. Il giorno dell'appuntamento verrà inizialmente offerta una consulenza preparatoria al test e, dopo la firma del consenso che riassume quanto le è stato spiegato, le verrà prelevato un campione di sangue (non è necessario il digiuno)



L'esito dell'analisi le verrà comunicato appena possibile considerando anche eventuali urgenze in gravidanza. Tempo previsto dalle due alle tre settimane.

In collaborazione con il [Centro Genetica e Gravidanza](#)