



INFORMAZIONI SUL TEST GENETICO PER SINDROME DELL'X FRAGILE (FRAXA)

Le seguenti note contengono informazioni per coloro che sono interessati al test molecolare in oggetto.

Quanto leggerete **NON** sostituisce la consulenza genetica, ma illustra brevemente le caratteristiche peculiari dell'esame.

COS'E' LA SINDROME DELL'X FRAGILE?

La Sindrome dell'X-fragile (FRAXA) o di **Martin Bell** è la più frequente causa ereditaria di ritardo mentale dopo la sindrome di Down. Colpisce circa 1: 4000 maschi, 1:8000 femmine.

La malattia è caratterizzata da ritardo mentale di grado variabile e caratteristiche fisiche tipiche che solitamente divengono evidenti dopo la pubertà. Il primo segno clinico di malattia è il ritardo dello sviluppo psicomotorio, successivamente compaiono i tratti somatici caratteristici: viso stretto ed allungato con fronte e mandibola prominenti, padiglioni auricolari ampi, aumentato volume testicolare nei maschi post puberi, iperlassità legamentosa, piede piatto. Il ritardo mentale è di grado variabile, spesso associato ad anomalie comportamentali quali irrequietezza, instabilità psicomotoria, incapacità a fissare l'attenzione, tratti autistici.

COME SI TRASMETTE?

La trasmissione della Sindrome dell'X Fragile è legata al cromosoma X (X linked): possono essere affetti sia i maschi sia le femmine ma, poiché queste possiedono due cromosomi X, manifestano la malattia in forma più lieve.

Responsabile dell' X fragile è un gene chiamato FMR1, localizzato sul cromosoma X. Il difetto (mutazione) che causa la malattia consiste nella espansione, attraverso le generazioni, di un tratto di DNA composto dalla tripletta CGG (tripletta). Nella popolazione che non ha la malattia il numero di triplette CGG nel gene FMR1 può variare da 6 a 50, nei soggetti con la mutazione il numero delle triplette è maggiore. In base al numero delle triplette CGG si distinguono due tipi di mutazioni:

- **Premutazione:** il numero di CGG varia da 50 a 200 ed è instabile, cioè tende ad aumentare con il passaggio alla generazione successiva. I portatori della premutazione generalmente non manifestano la sintomatologia clinica, la premutazione è però una condizione che aumenta la probabilità che nella prole il tratto di DNA instabile si amplifichi ulteriormente dando la malattia. La premutazione trasmessa per via materna ha una maggior tendenza all'espansione: le donne con premutazione hanno infatti un rischio del 50% di trasmettere il cromosoma X mutato. Al contrario, le dimensioni dell'amplificazione rimangono generalmente stabili se la premutazione viene trasmessa per via paterna.

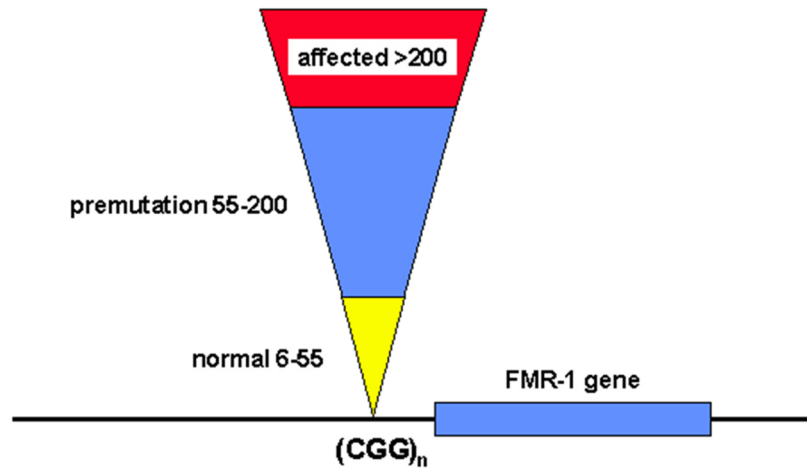
Dati recenti indicano che la premutazione X-fragile in una percentuale di maschi adulti può essere causa di una sindrome simil-Parkinson, mentre in una percentuale di donne adulte può essere causa di menopausa precoce

- **Mutazione Completa:** Il numero delle triplette CGG è superiore a 200. Il gene viene "spento" (metilato) completamente e si manifestano i sintomi della sindrome dell'X fragile

QUANDO E' CONSIGLIATA L'ANALISI?

Il test genetico per X-fragile è consigliato nei seguenti casi:

- Ritardo mentale, ritardo dello sviluppo psicomotorio, disturbi del linguaggio, del comportamento o dell'apprendimento a causa sconosciuta
- Autismo o comportamenti simil-autistici
- Nei familiari di affetti dalla malattia, in particolare fratelli, sorelle e figli
- Come indagine prenatale (su materiale ottenuto mediante amniocentesi o villocentesi), nel caso uno dei genitori sia affetto dalla malattia o abbia un numero di triplette CGG nell'ambito della premutazione



COME SI ESEGUE L'ANALISI GENETICA?

Per eseguire l'analisi genetica è necessario un prelievo di sangue venoso.

Dalle cellule del sangue, globuli bianchi, viene estratto il DNA, analizzato per identificare il numero di triplette ripetute presenti nel gene FMR1 attraverso con una metodica chiamata PCR (polimerase chain reaction).

In alcuni casi, oltre alla PCR (analisi di I livello), può rendersi necessaria la valutazione dello stato di inattivazione del gene (metilazione) mediante una metodica chiamata Southern Blotting (test di II livello).

In caso di diagnosi prenatale, il DNA può essere estratto dalle cellule fetali prelevate mediante villocentesi o amniocentesi.

Non è necessario il digiuno prima del prelievo

QUALI RISULTATI PUO' DARE?

Il test molecolare per FRAXA può dare 3 risultati

- **NEGATIVO:** presenza di numero di triplette CGG compreso tra 6 a 54: il soggetto non è affetto dalla sindrome dell'X-fragile
- **PREMUTAZIONE:** presenza di un numero di ripetizioni CGG tra 55 e 200; il soggetto è portatore della premutazione, condizione che aumenta la probabilità che nella prole il tratto di DNA instabile si amplifichi ulteriormente dando la malattia.
- **POSITIVO:** presenza di ripetizioni CGG in numero superiore a 200, questa condizione viene definita mutazione completa. Il gene è inattivo e il soggetto manifesta la malattia.

In considerazione della complessità nell'interpretazione dei risultati, il test deve essere offerto nell'ambito di un percorso di consulenza genetica.

I tempi di consegna del referto sono di circa 3 settimane.

In caso di positività (presenza di mutazione o premutazione) l'indicazione alla consulenza genetica sarà segnalata sul referto stesso.