

Sindrome dell'X fragile e altri disordini legati all' FMR1

Il **gene FMR1**, situato sul cromosoma sessuale X, codifica per una proteina coinvolta nel trasporto nucleocitoplasmatico di RNA. I disordini correlati alle sue mutazioni sono di tipologia e gravità molto diverse. Le mutazioni consistono principalmente nell' espansione del numero di ripetizioni CGG, normalmente compreso tra 6 e 40. Un numero di ripetizioni compreso tra 35 e 60 può associarsi nelle donne a **insufficienza ovarica prematura (POF)**. Con 61-200 ripetizioni si parla di *premutazione*, condizione spesso associata a **sindrome da atassia e tremore da X fragile (FXTAS)**. L' aumento a 200 ed oltre delle triplette CGG, in genere accompagnata da ipermetilazione e conseguente inattivazione del promotore di FMR1, rappresenta la cosiddetta *full mutation* e causa la **sindrome da X fragile**.

SINDROME DELL' X FRAGILE

È la condizione più grave tra quelle legate alle mutazioni in FMR1 ed è una delle cause più diffuse di ritardo mentale ereditario. Il ritardo è moderato negli uomini (in cui è molto più frequente) e lieve nelle donne. La sindrome spesso si accompagna a basso tono muscolare ed a tratti caratteristici quali viso allungato, mento prominente e orecchie larghe ("a sventola"). Nella popolazione caucasica la sindrome da X fragile colpisce da 1 su 4000 a 1 su 9000 maschi. Per la popolazione femminile e relativamente alla full mutation non sono disponibili dati epidemiologici sufficienti.

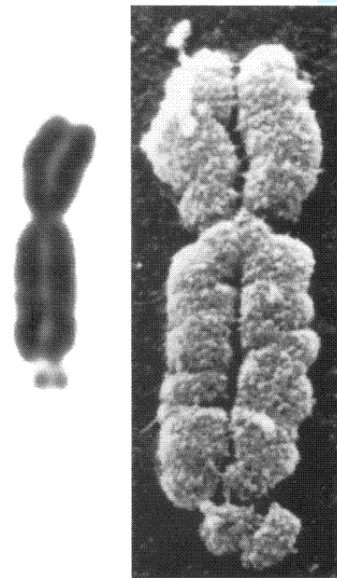


Immagine di cromosoma X full mutated

Il test ha valore diagnostico e può essere a scopo di analisi prenatale e per lo screening di soggetti portatori, oltre che per confermare un sospetto clinico.

INDICAZIONI TEST Diagnosi prenatale, conferma di diagnosi in soggetti con sospetto disordine da X fragile, Screening di portatori sani.

METODO ANALITICO Approccio combinato di QF-PCR e Southern blotting. Con la prima si valuta un numero di ripetizioni CGG entro l' alto intervallo di premutazione. Con il secondo si possono valutare espansioni caratteristiche della full mutation e determinare lo stato di metilazione del gene FMR1.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

Saul RA. FMR1-Related Disorders.GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, [updated 2010 May 18].

Lightbody AA, Reiss AL. Gene, brain, and behavior relationships in fragile X syndrome: evidence from neuroimaging studies. Dev Disabil Res Rev. 2009;15(4):343-52.

Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ. Fragile X: a family of disorders. Adv Pediatr. 2009;56:165-86.