

Argomenti Correlati : Amniocentesi, Villocentesi, Qf-PCR, Screening non invasivo.

- [I Cromosomi ed I Geni](#)
- [Il Cariotipo](#)
- [La Meiosi](#)
- [Le Cromosomopatie](#)
- [La Sindrome di Down](#)

- [La Trisomia 18](#)
- [La Trisomia 13](#)
- [La Sindrome di Turner](#)
- [La Sindrome di Klinefelter](#)
- [La Sindrome del X Fragile](#)

[Torna ad lndice di Fertility.it](#)

Premessa:

Cominciare con il piede giusto, quindi chiariamoci un pò le idee su alcuni Termini che, a volte, possono essere poco chiari.

Cromosoma: Struttura Intracellulare a forma di bastoncino, composta da DNA contenente i **Geni**.

Geni sono le Unità, contenute in ciascun cromosoma, che controllano i Diversi caratteri ereditari.

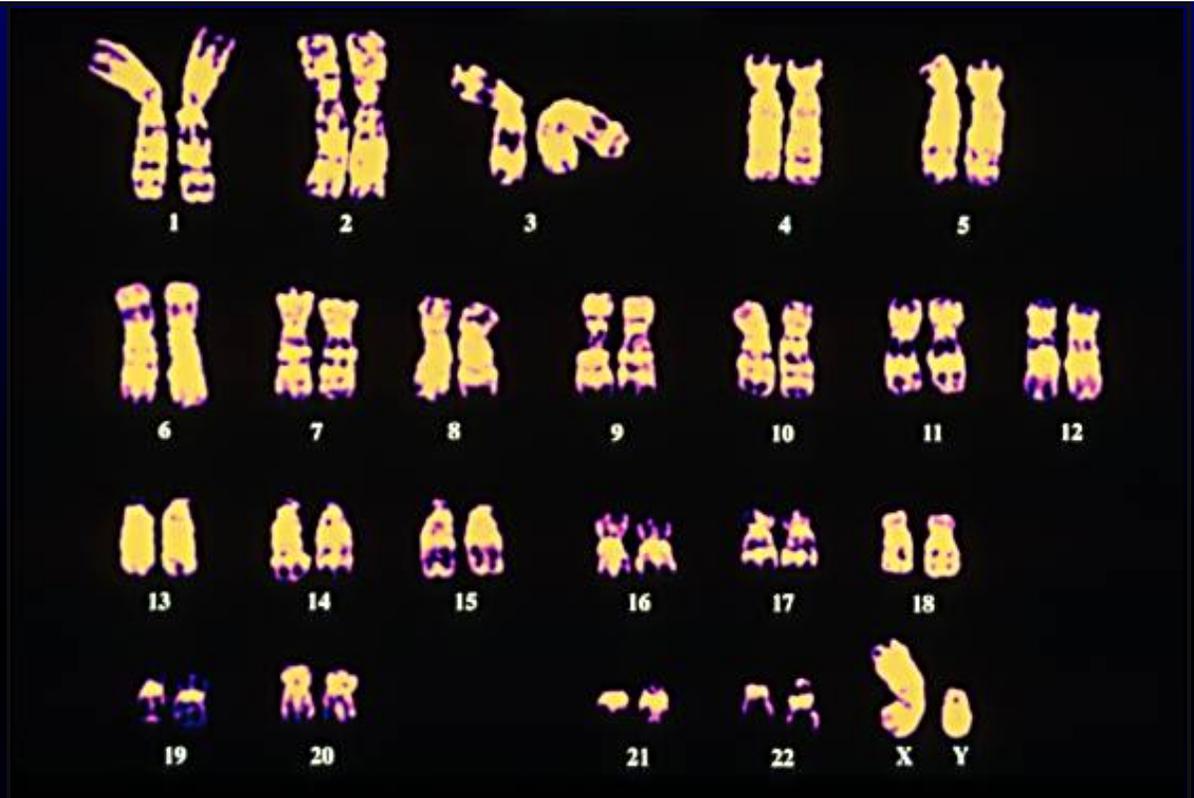
Nella Specie Umana Il Corredo Cromosomico è pari a 46. Ciascuno di questi elementi è caratterizzato da una sequenza di Geni.

Cromosomi Omologhi: Nella specie umana sono presenti due copie per ciascun cromosoma, pertanto i 46 cromosomi corrispondono a 23 coppie.

L'Ultima coppia di Cromosomi (23) Cromosomi Sessuali, determina il sesso dell'Individuo. La coppia XX determina la femmina, mentre la coppia XY determina il maschio.

I Cromosomi non sessuali, sono detti Autosomi.

Cariotipo: E' L'insieme dei cromosomi presenti in una cellula. In Pratica si tratta di un vetrino o una foto in cui i cromosomi appaiono disposti in ordine decrescente secondo una precisa sequenza.



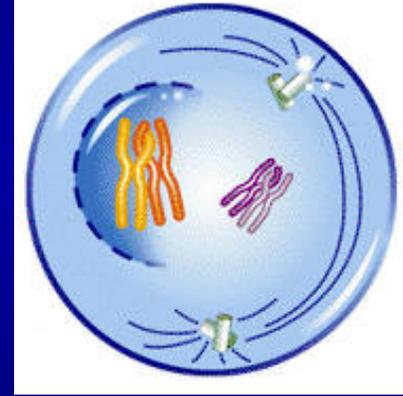
Tutte le cellule dell'organismo Umano contengono quindi 46 cromosomi, divisi in due coppie di 23 Cromosomi di cui 22 Autosomi e 1 di Cromosomi sessuali. Unica eccezione le cellule gonadiche (ovociti e spermatozoi) dette cellule aploidi che invece contengono solo 23 cromosomi singoli e non in coppia. In particolare ciascun Ovocita ha 22 autosomi ed 1 solo cromosoma sessuale che è sempre X. Mentre Lo spermatozoo, ha 22 autosomi ed un solo cromosoma sessuale che può essere o X o Y. Questo spiega perchè il sesso del nascituro è determinato dal maschio.

La Meiosi: Attraverso la meiosi, a partire da una cellula diploide (in cui vi sono due coppie di ciascun cromosoma) si formano cellule gonadiche, spermatozoi e ovociti, che sono cellule aploidi.

La Meiosi serve a migliorare la razza, ed a trasmettere le caratteristiche ereditarie di entrambi i genitori. permettendo il ricostruirsi di cellule diploidi nell'embrione che ereditano i caratteri sia paterni che materni.

Talvolta Questo Perfetto meccanismo della Meiosi può incorrere ad errori, ecco allora che si hanno le Cromosomopatie.

Se per esempio nel corso di una Meiosi non avviene la completa separazione delle due coppie cromosomi, in una delle due cellule figlie si sarà un cromosoma in più. Tale condizione rappresenta la causa per esempio della Sindrome di Down in cui ci sono tre cromosomi 21 anziché due. Ecco Perché la sindrome di Down viene chiamata anche Trisomia 21



La Meiosi

Rilfessione: Quindi La Cromosomopatie sono la conseguenza di un Errore della Meiosi !

Quali Sono le più importanti Cromosomopatie?

- La Sindrome di Down o Trisomia 21
- La Trisomia 18
- La Trisomia 13
- La Sindrome di Turner
- La Sindrome di Klenifelter
- La sindrome del X Fragile

Argomenti Correlati : Amniocentesi, Villocentesi, Qf-PCR, Screening non invasivo.

); //



fertility.it TorinoItaly per prenotazioni visite 334 5747534 petflo@iol.it

Questa pagina fa parte del sito fertility.it in internet dal 2002

Il materiale contenuto in queste pagine è soggetto a limitazioni di copyright tuttavia può essere copiato, riprodotto o duplicato, a patto che sia fatta la citazione della Fonte con Link al sito <http://digilander.libero.it/fertility.it>

Benché queste pagine siano state scritte con la massima attenzione, tuttavia è possibile che vi siano errori ed omissioni di cui non ci si assume alcuna responsabilità. Particolarmente gradite e-mail di utenti che vogliano segnalare eventuali errori od omissioni, il tutto al fine di rendere questo servizio sempre migliore.

Attenzione: La consultazione di queste pagine non sostituisce la visita medica inoltre se ne consiglia la consultazione esclusivamente ad un pubblico adulto

[Argomenti Correlati: Amniocentesi e La Villocentesi, Le Cromosomopatie, Lo Screening non invasivo,](#)

[Come fare la Diagnosi Prima della Nascita](#)

[F.A.Q. sulla sindrome di Down, Vai ad Indice di Fertility.it Vai ad Ecografia](#)

La Sindrome di DOWN Trisomia 21 o Mongolismo

L'Anomalia cromosomica responsabile della Trisomia 21, è la presenza di Tre cromosomi 21 anziché solo due.

Si Manifesta con Ritardo Mentale più o meno grave, Maggiore predisposizione alle Infezioni, particolare suscettibilità alla Leucemia, possibilità difetti cardiaci congeniti, molti dei quali possono essere corretti chirurgicamente.

Le Caratteristiche somatiche del Soggetto Mongoloide comprendono: Cranio Piccolo, con base appiattita, faccia rotonda con fronte bombata, naso piccolo con narici allargate.

Rischio di Avere un Figlio Down in base all'Età' materna

Il Rischio di partorire un Figlio Down non è uguale in tutte le donne ma aumenta con l'età

Età Materna al Parto in Anni	Rischio
25	1/1376
30	1/960
33	1/623
34	1/518
35	1/424



36	1/341
37	1/270
38	1/212
39	1/164
40	1/126
41	1/97
42	1/73
43	1/56
44	1/42
45	1/31
46	1/24
47	1/17
48	1/16
49	1/9,5

La Terapia

A tutt'oggi la Sindrome di Down non è curabile; tuttavia molte delle sue manifestazioni patologiche possono essere tenute sotto controllo, per cui l'aspettativa di vita dei soggetti che ne sono affetti è passata dai 9 anni del 1929 agli oltre 50 degli anni odierni. Diversamente che in passato quando la maggior parte dei soggetti Down veniva ricoverata in speciali Istituti, oggi la tendenza è di avviarli al trattamento riabilitativo ed inserirli in un normale corso di studi, finalizzato allo svolgimento in autonomia di alcune attività lavorative. I bambini down possono imparare, sia pure in misura che dipende dalla gravità della loro sintomatologia, ad effettuare le attività svolte normalmente dagli altri bambini, come giocare, parlare, costruire, praticare sport, anche se ciò richiede tempi di apprendimento più lunghi.

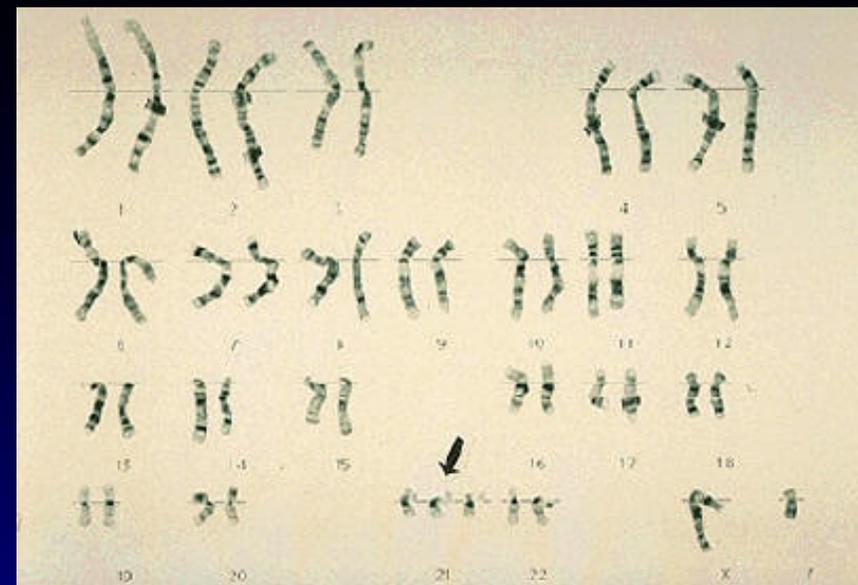
Incidenza della Sindrome

Parrebbe che una percentuale molto alta di embrioni portatori della Sindrome di Down vanno incontro, ad aborto spontaneo, in special modo entro il Primo Trimestre di Gravidanza.

Cosicché la percentuale dei nati vivi, con sindrome di Down è solo dello 0,6% circa.

L'incidenza della sindrome di Down non risulta essere particolarmente legata a particolari regioni o popolazioni, mentre esiste una relazione molto evidente tra l'età della madre e la possibilità di concepire un figlio Down.

Esiste un Fattore rischio aggiuntivo l'aver già dato alla luce un bambino affetto dalla sindrome.



La Diagnosi

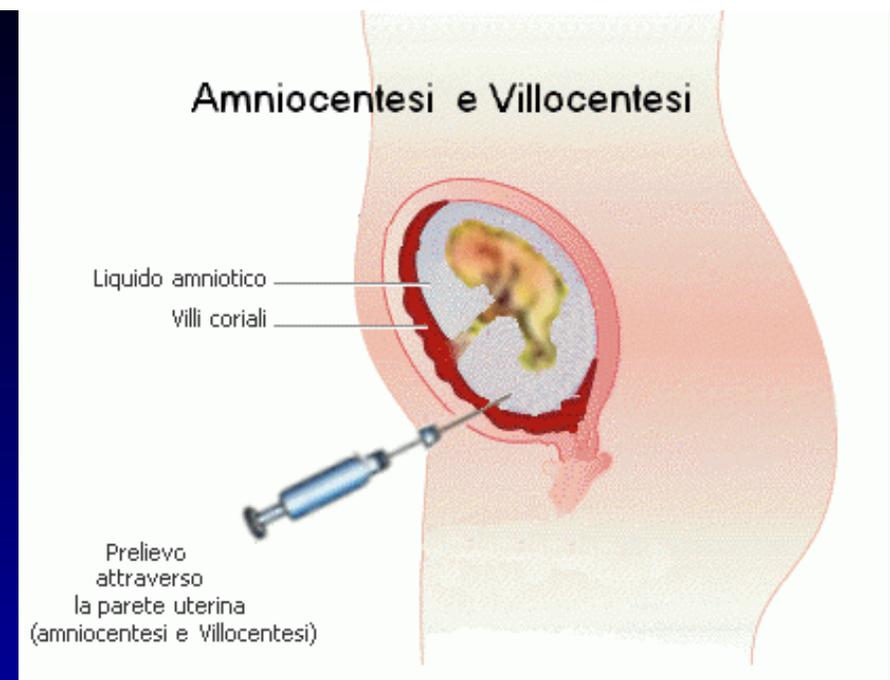


E' possibile diagnosticare la Sindrome di Down in Epoca prenatale mediante l'esame dei cromosomi del Feto eseguito su materiale da Villocentesi, Amniocentesi, e recentemente anche da QF-PCR (Cosidetto Test Rapido).

Queste Procedure, sono invasive, e sono associate ad un rischio di aborto di circa 1,5 % per il prelievo dei villi e di 0,8% per l'amniocentesi. Per quanto riguarda il Test rapido, al momento, della stesura di questo articolo non siamo in grado di quantificare il suo rischio, che tuttavia parrebbe essere leggermente inferiore a quello dell'amniocentesi.

N.B. I Test di Screening, quali ad esempio Il Test di Wald o Tri-Test, La Traslucenza Nucale, Ultrascreening o Test Combinato ecc.

Queste tecniche non sono in grado di fare la diagnosi di Cromosomopatie, servono solo a selezionare i soggetti a rischio, a cui consigliare l'esecuzione di suddette Tecniche Invasive.



Argomenti Correlati: Amniocentesi e La Villocentesi, Le Cromosomopatie, Lo Screening non invasivo,

Come fare la Diagnosi Prima della Nascita



fertility.it Torino Italy per prenotazioni visite 334 5747534 petflo@iol.it

Questa pagina fa parte del sito fertility.it in internet dal 2002

Il materiale contenuto in queste pagine è soggetto a limitazioni di copyright tuttavia può essere copiato, riprodotto o duplicato, a patto che sia fatta la citazione della Fonte con Link al sito <http://digilander.libero.it/fertility.it>

Benché queste pagine siano state scritte con la massima attenzione, tuttavia è possibile che vi siano errori ed omissioni di cui non ci si assume alcuna responsabilità. Particolarmente gradite e-mail di utenti che vogliano segnalare eventuali errori od omissioni, il tutto al fine di rendere questo servizio sempre migliore.

Attenzione: La consultazione di queste pagine non sostituisce la visita medica inoltre se ne consiglia la consultazione esclusivamente ad un pubblico adulto

); //

- [La Sindrome di Down o Trisomia 21](#)
- [La Trisomia 18](#)
- [La Trisomia 13](#)
- [La Sindrome di Turner](#)
- [La Sindrome di Klinefelter](#)
- [La sindrome del X Fragile](#)

[Argomenti Correlati : Le Comosomopatie, L'Amniocentesi, Lo screening non invasivo.](#)

[Torna ad lndice di Fertility.it](#)

Trisomia 18 o Sindrome di Edwards

In Cosa consiste?

La Trisomia 18 è dovuta alla presenza di un cromosoma supplementare 18. (tre cromosomi 18 anzicchè 2)

Si presenta in circa 1 in 6.000 neonati. Più di 90% dei nati con Trisomia 18 è completo, mentre il resto avrà un mosaicismo (due linee differenti delle cellule, una sana ed una affetta da trisomia).

Come si Manifesta

I neonati affetti da trisomia 18 hanno solitamente ritardo di crescita alla nascita.

Carattersitiche tipiche della trisomia 18 sono:La protuberanza alla parte posteriore della testa, segno ecografico del cranio a limone, taglio corto delle palpebre, bocca e mascella piccole (micrognazia), variazioni di forma dell'orecchio, del pugno serrato segno del "clenched fist" con sovrapposizione sul 3rd dito da parte del secondo, 4th e 5th. di piccole unghie, dei pollici sottosviluppati o alterati, dello sterno corto (sterno), dei piedi a forma di randello con dorsiflessione dell'alluce, pelle ridondante nella parte posteriore del collo (Aumento della plica nucale) .



Più di 90% dei bambini con trisomia 18 avranno una malformazione congenita del cuore; tra cui: difetto septale ventricolare - difetto septale atriale - difetti arteriosi di duttali - In più, i bambini con trisomia 18 hanno solitamente un'alterazione di una delle quattro valvole del cuore. Questa combinazione si riferisce a come difetto septale ventricolare con displasia polivalvolare. Circa 10% dei bambini con trisomia 18 avrà un difetto grave del cuore Come ventricolo destro a doppia uscita o il cuore di sinistra ipoplasico.

Diagnosi

Si avvale delle varie Tecniche di diagnostica invasiva delle cromosomopatie: Ecografia **Amniocentesi** , **Villocentesi**, **Amniocentesi rapida**, **Villocentesi rapida QF-PCR**.





Segno ecografico del Cranio a Limone

Trisomia 13 o Sindrome di Patau

Che cosa significa?

Che esistono tre copie del cromosoma 13 invece di due, per un totale di 47 cromosomi invece di 46.

La condizione clinica che viene causata da questo squilibrio cromosomico, come ad esempio: scarso peso alla nascita uguale o inferiore al 10 percentile, malformazioni degli organi interni variabilmente gravi e notevole ritardo dello sviluppo.

Incidenza

La Trisomia 13 è una malattia rara, (fortunatamente) ad elevata mortalità, ha un'incidenza annuale di un bambino su 10000. In ogni caso, la Trisomia 13 rimane la causa cromosomica di numerosi casi di morte del feto, aborto e nascita di feto morto.

Sopravvivenza

La sopravvivenza è scarsa, varia a seconda del sesso, ed è più favorevole per le femmine. Ad un anno di età il 38% degli individui era vivente, a 5 anni il 13%, a 10 anni il 3%. Il più vecchio soggetto al momento della ricerca aveva 9 anni ed è vissuto fino ad 11.

La media di vita è stata di 12,8 mesi: nei maschi 3,6 mesi, nelle femmine 20,4 mesi.

Malformazioni Associate

Malformazioni cardiache	64%
Labbro leporino	39%
Palatoschisi	42%
Piede equino	9%
Ompalocele	6%
Polidattilia	67%
Difetti al cuoio capelluto	42%
Ipotelorismo / Ciclopia	64%
Vista rovinata	46%
Attacchi epilettici	42%
Problemi renali	6%
Infezioni urinarie	21%
Spina bifida	3%
Difetti cerebrali	18%

In aggiunta a questi difetti strutturali e complicanze mediche, sono segnalate anche contratture, genitali anormali, lussazioni, scoliosi e sindattilia.

Cause di morte

La più comune causa di morte è stata l'arresto Cardiopolmonare (69%), seguita dalle patologie congenite al cuore (13%) e da cause polmonari (4%).

Diagnosi

Si avvale delle varie Tecniche di diagnostica invasiva delle cromosomopatie: Ecografia **Amniocentesi**, **Villocentesi**, **Amniocentesi rapida**, **Villocentesi rapida QF-PCR**.



Quadro ecografico di Trisomia 13, in cui si osserva la presenza di naso a proboscide di elefante, nonché ipotelorismo che è la riduzione marcata del diametro interorbitale, in alcuni casi si può addirittura osservare la ciclopia che consiste in un unico occhio al livello facciale.

Altre malformazioni al livello dell'estremo cefalico, frequentemente associate alla Trisomia 13 sono: Holoprosencefalia, (ventricolo cerebrale unico, i due Talami uniti, nonché alterazioni strutturali/ assenza della linea mediana).



La Sindrome di Turner

Sindrome di Turner

Condizione caratterizzata dalla presenza di un unico cromosoma X nei soggetti di sesso femminile (normalmente caratterizzati da due cromosomi sessuali XX) che, pertanto, vengono indicati come XO. La sindrome di Turner ha una frequenza di circa un caso su 2000-2500 bambine nate vive; fu descritta nel 1938 dal medico Harry Turner. Una elevata percentuale di feti portatori dell'assetto cromosomico XO vengono abortiti spontaneamente.

Cause

La formazione di uno zigote con un solo cromosoma sessuale X, da cui si sviluppa un individuo portatore di sindrome di Turner, avviene se una cellula uovo normale, con corredo cromosomico X, viene fecondata da uno spermatozoo O, ovvero privo di cromosoma sessuale; oppure se uno spermatozoo portatore del cromosoma X si fonde con una cellula uovo priva di cromosoma sessuale. Le anomalie dei gameti sono causate da errori nel corso della meiosi, cioè durante il processo di formazione dei gameti. In particolare, la mancata disgiunzione della coppia di cromosomi sessuali può determinare la formazione di spermatozoi XY e O; oppure di cellule uovo XX e O.

Come si Manifesta

La sindrome di Turner comprende un ampio spettro di caratteristiche che non si presentano necessariamente insieme; anche la gravità delle patologie non è la stessa per tutti i soggetti. I soggetti XO si distinguono in genere per la bassa statura (altezza media: 1,45 m) e ritardi nel processo di ossificazione dello scheletro; possiedono una gabbia toracica di forma anomala, piuttosto ampia e piatta (torace "a scudo"); vanno soggetti a osteoporosi più precocemente e in modo più grave rispetto alle donne XX. In questi individui, alcune ossa metacarpali (cioè le ossa localizzate nel palmo della mano), in particolare la quarta e la quinta, sono più corte del normale; in circa il 10% dei casi, sono presenti anche anomalie dell'apparato circolatorio, che nella maggior parte dei casi consistono nel restringimento di alcune arterie. Possono manifestarsi anche, in circa un terzo dei casi, anomalie nell'anatomia dei reni (rene con una forma "a zampa di cavallo" o bacinetto renale biforcuto in due estremità) e delle ovaie. Circa nella metà dei casi, durante lo sviluppo embrionale dei soggetti XO si sviluppa l'igroma cistico, patologia che comporta la formazione di una o due grosse cisti piene di linfa nella

regione posteriore del cranio; queste strutture disturbano la comunicazione tra il sistema linfatico e le vene. Le donne con sindrome di Turner in genere non hanno ciclo mestruale e sono sterili. La diagnosi della sindrome può avvenire mediante diagnosi prenatale, attraverso amniocentesi o esame dei villi coriali, o, al momento della nascita, dalla valutazione delle caratteristiche fisiche della neonata. In alcuni casi, la condizione XO può diventare evidente solo nel corso dell'infanzia, durante la quale lo sviluppo appare più lento rispetto a quello dei coetanei.

Terapia

Poiché la condizione XO si produce al momento della formazione dello zigote, e fa parte del corredo cromosomico dell'individuo, non vi sono cure che possano modificarla. E' possibile però intervenire in modo da ovviare ad alcune carenze associate alla sindrome di Turner. La somministrazione di ormone della crescita (Somatotropina), ed eventualmente di ormoni androgeni, può stimolare lo sviluppo corporeo. Le anomalie ovariche comportano una carente produzione di ormoni estrogeni, il che comporta disturbi nello sviluppo dei caratteri secondari femminili; una terapia ormonale dall'età di circa 12 anni può ovviare a tale carenza e permettere il raggiungimento di caratteristiche normali. L'infertilità delle donne XO può essere superata con tecniche di riproduzione assistita. Le patologie cardiovascolari e renali associate alla sindrome di Turner, nei soggetti che ne soffrono, rappresentano l'aspetto più delicato per la salute del paziente Turner, poiché possono dare luogo a complicazioni; pertanto, richiedono un costante controllo medico.



La Sindrome di KLINEFELTER - XXY - XXXY - XXXXY - XXYY

La sindrome consiste nella presenza di *un cromosoma in più nella coppia dei cromosomi sessuali* che quindi innalza a 47 (dai normali 46) il numero complessivo dei cromosomi.

Prende il nome dal dott. H.F. Klinefelter che nel 1942, medico statunitense, che descrisse per primo questa malattia.

La frequenza complessiva delle anomalie cromosomiche alla nascita è di circa 6 neonati affetti ogni mille nati vivi.

Il cariotipo più frequente è il 47, XXY (forma classica). In casi più rari vi è un *mosaicismo* 46, XY / 47, XXY.

La forma classica della sindrome di Klinefelter è dovuta alla *mancata disgiunzione meiotica* dei cromosomi durante la gametogenesi.

Circa il 60 % avviene durante l'ovogenesi ed è quindi di *origine materna* mentre il 40 % di questi errori avviene nel corso della spermatogenesi ed è quindi di *origine paterna*.

Uno dei principali fattori predisponenti è rappresentato pertanto dall'età avanzata della madre o del padre al momento

del concepimento.

Il quadro ormonale

- generalmente i tassi plasmatici di ormone *follicolo-stimolante* (FSH) e di ormone *luteinizzante* (LH), prodotti dall'ipofisi, sono elevati.
- La concentrazione del *testosterone* plasmatico prodotto dal testicolo è in genere ridotta.
- l'*estradiolo* plasmatico risulta invece inspiegabilmente aumentato.

Ne consegue che i soggetti affetti presentano una femminizzazione di grado variabile ed una insufficiente virilizzazione.

Le conseguenze più importanti delle alterazioni ormonali consistono in una *virilizzazione insufficiente* ed in una *femminizzazione* di grado variabile inclusa la ginecomastia.

Nel periodo prepuberale i testicoli sono piccoli ma per il resto appaiono normali. Dopo la pubertà la malattia si manifesta con insufficiente virilizzazione, ginecomastia e sterilità.

La diagnosi

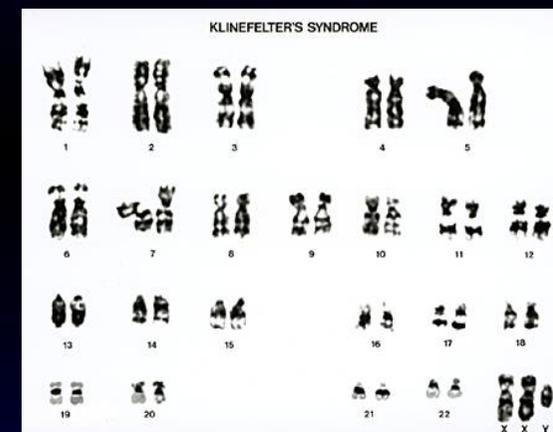
La sindrome di Klinefelter può essere definita con certezza solo dall'analisi citogenetica e cioè attraverso lo studio dei cromosomi.

1. Prima della nascita la diagnosi si può effettuare attraverso:
 - la villocentesi tradizionale e rapida mediante QF-PCR
 - l'amniocentesi tradizionale e rapida mediante QF-PCR
2. Dopo la nascita la diagnosi si effettua su coltura di linfociti del sangue periferico.

Terapia

Può essere utile la somministrazione di *androgeni* (ormoni di tipo maschile); tuttavia in alcuni casi, ciò può paradossalmente aggravare la ginecomastia probabilmente a causa dell'aumento del substrato androgenico per la sintesi periferica di estrogeni.

L'*intervento chirurgico* rappresenta il trattamento principale per eliminare la ginecomastia mentre purtroppo non esistono a tutt'oggi rimedi per la sterilità.



fertility.it Torino Italy per prenotazioni visite 334 5747534 petflo@iol.it

Questa pagina fa parte del sito fertility.it in internet dal 2002

Il materiale contenuto in queste pagine è soggetto a limitazioni di copyright tuttavia può essere copiato, riprodotto o duplicato, a patto che sia fatta la citazione della Fonte con Link al sito <http://digilander.libero.it/fertility.it>

Benché queste pagine siano state scritte con la massima attenzione, tuttavia è possibile che vi siano errori ed omissioni di cui non ci si assume alcuna responsabilità. Particolarmente gradite e-mail di utenti che vogliano segnalare eventuali errori od omissioni, il tutto al fine di rendere questo servizio sempre migliore.

Attenzione: La consultazione di queste pagine non sostituisce la visita medica inoltre se ne consiglia la consultazione esclusivamente ad un pubblico adulto



); //

ASPETTI GENETICI DELLA SINDROME DELL'X-FRAGILE.

a cura del : laboratorio di Genetica Umana - E.O. Ospedali Galliera

Che cos'è la Sindrome dell'X-Fragile (FraX)

La Sindrome dell' X-Fragile (FraX) è la causa di ritardo mentale ereditario più frequente. Circa 1:4000 maschi nella popolazione generale sono affetti dalla sindrome. La malattia è dovuta all'alterazione (mutazione) di un gene situato sul cromosoma X.

Il nome "X-Fragile" deriva dal fatto che la mutazione del DNA provoca una modificazione della struttura del cromosoma X che visto al microscopio presenta una "strozzatura" nella regione terminale del cromosoma X (q27.3), dove è situato il gene FMR1.

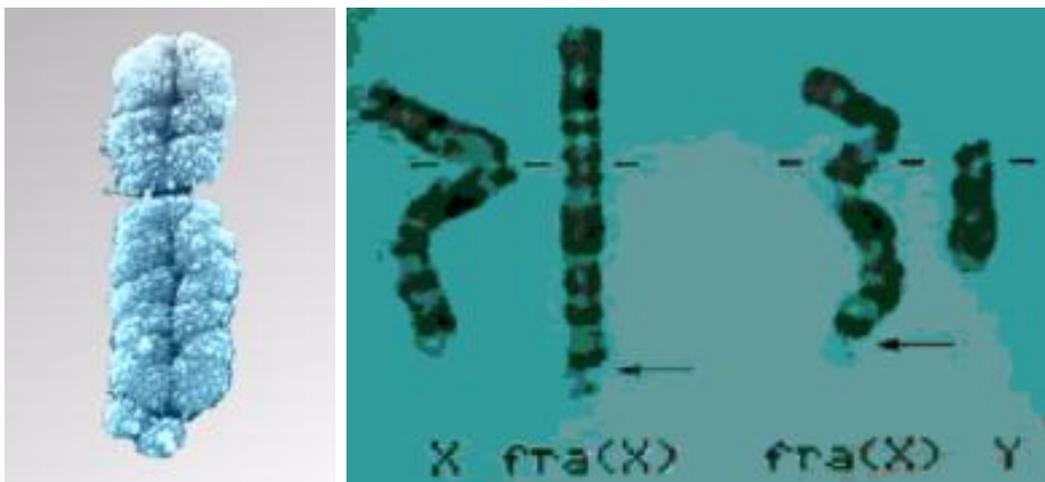


Fig. 1

Quali sono i sintomi della Sindrome dell' X-Fragile ?

La Sindrome dell'X Fragile colpisce molto più frequentemente i maschi rispetto alle femmine: infatti queste ultime possedendo 2 cromosomi X hanno anche una copia del gene che può funzionare correttamente. Lo sviluppo mentale delle persone affette da FraX è molto vario. Alcune mostrano capacità cognitive quasi normali, altre un lieve ritardo mentale, altre ancora un ritardo mentale più grave.

I sintomi qui descritti quindi possono essere presenti o meno, e presentarsi in forma variabile:

- **Ritardo cognitivo**

Il primo segno della malattia è il ritardo nello sviluppo psicomotorio, in particolare nell'apprendimento del linguaggio. Il ritardo mentale è di grado variabile e spesso si associa ad anomalie comportamentali come irrequietezza, instabilità psicomotoria e incapacità a fissare l'attenzione. Queste caratteristiche persistono con l'avanzare dell'età.

- **Anomalie nel comportamento**

Il comportamento delle persone affette da FraX può andare da un carattere estroverso e sociale a comportamenti simili all'autismo (iperattività, incapacità di fissare negli occhi gli altri, avversione all'essere toccati, comportamento stereotipato).

A volte possono manifestarsi anche episodi convulsivi.

- **Caratteristiche fisiche**

Molte persone affette da FraX hanno tratti somatici tipici: viso stretto e allungato con fronte e mandibola prominenti, orecchie più grandi e più basse della media e, nei maschi, ingrossamento dei testicoli (macrorchidismo). Le persone affette da FraX possono presentare anche altri sintomi, come l'iperestensibilità delle articolazioni, il piede piatto e il prolasso della valvola mitrale (un'anomalia di una valvola cardiaca).

Esiste un terapia per la FRAX?

Non esiste attualmente un trattamento specifico per la FraX. La terapia rimane quindi quella di tipo riabilitativo, sia motorio sia psicopedagogico. Una buona assistenza psicopedagogica da parte di educatori specializzati può migliorare sensibilmente le potenzialità del bambino e aiutarlo a vivere i rapporti con gli altri in modo più armonico.

Patologie associate quali epilessia, prolasso della valvola mitrale o altre, dovranno essere affrontate dal medico con adeguate terapie.

Quali sono le cause genetiche della FraX?

Nel 1991 è stato identificato un gene, chiamato FMR1, situato sul cromosoma X in corrispondenza del sito fragile, la cui funzione è ancora oggi oggetto di studio per molti ricercatori.

E' noto però che nella maggior parte dei casi di FraX, l'alterazione responsabile

della sindrome è l'espansione di una sequenza ripetuta di tre basi nucleotidiche (Citosina Guanina Guanina : tripletta CGG) a livello del gene FMR1. Tale sequenza è particolarmente instabile durante il passaggio da una generazione all'altra.

Nelle **persone normali** questa tripletta CGG è ripetuta un numero variabile di volte: da 6 a 55 e viene trasmessa stabilmente attraverso le generazioni;

Quando il numero di triplette CGG supera le 56 ripetizioni, la sequenza di DNA diventa instabile e nel passaggio alle generazioni successive si espande il numero di ripetizioni CGG.

In particolare le persone che possiedono un numero di ripetizioni comprese tra 56 e 200 CGG vengono definite **portatori sani** della premutazione. In questo intervallo l'espansione CGG consente al gene FMR1 di funzionare ancora e quindi non provoca alcun sintomo clinico della malattia.

Nelle **persone affette** il numero di ripetizioni CGG supera le 200 copie. L'espansione della tripletta CGG a cui si associa un'ulteriore modificazione del DNA, detta metilazione, provoca il mancato funzionamento del gene FMR1, e viene definita mutazione completa.

I maschi con la mutazione completa presentano ritardo mentale di grado variabile (da lieve a grave) e tratti fisici caratteristici, mentre solo la metà delle femmine con la mutazione completa presenta i sintomi della malattia.

Come si trasmette la FraX ?

La modalità di trasmissione della FraX presenta alcune caratteristiche peculiari. Infatti siccome il gene FMR1 è localizzato sul cromosoma X, la malattia si manifesta in modo diverso nei due sessi:

- I **maschi** con la mutazione completa sono affetti, mentre circa la **metà delle femmine** con la mutazione completa presenta i sintomi della malattia.
- **Maschi e femmine** portatori della premutazione sono clinicamente normali.

Nel passaggio alle generazioni successive la premutazione tende ad espandersi: le ripetizioni CGG aumentano di numero e quando superano le 200 copie diventano mutazione completa.

E' da sottolineare che la tendenza all'espansione della sequenza ripetuta CGG si verifica solo quando la premutazione è **trasmessa dalla madre**: pertanto, poichè

durante la maturazione dell'ovulo materno o nelle prime fasi della crescita embrionale, la *premutazione* può espandersi a *mutazione completa*, una madre portatrice sana avrà il rischio del 50% di avere dei figli maschi affetti e del 50% di avere delle femmine con la *mutazione completa* metà delle quali presenterà i sintomi della malattia.

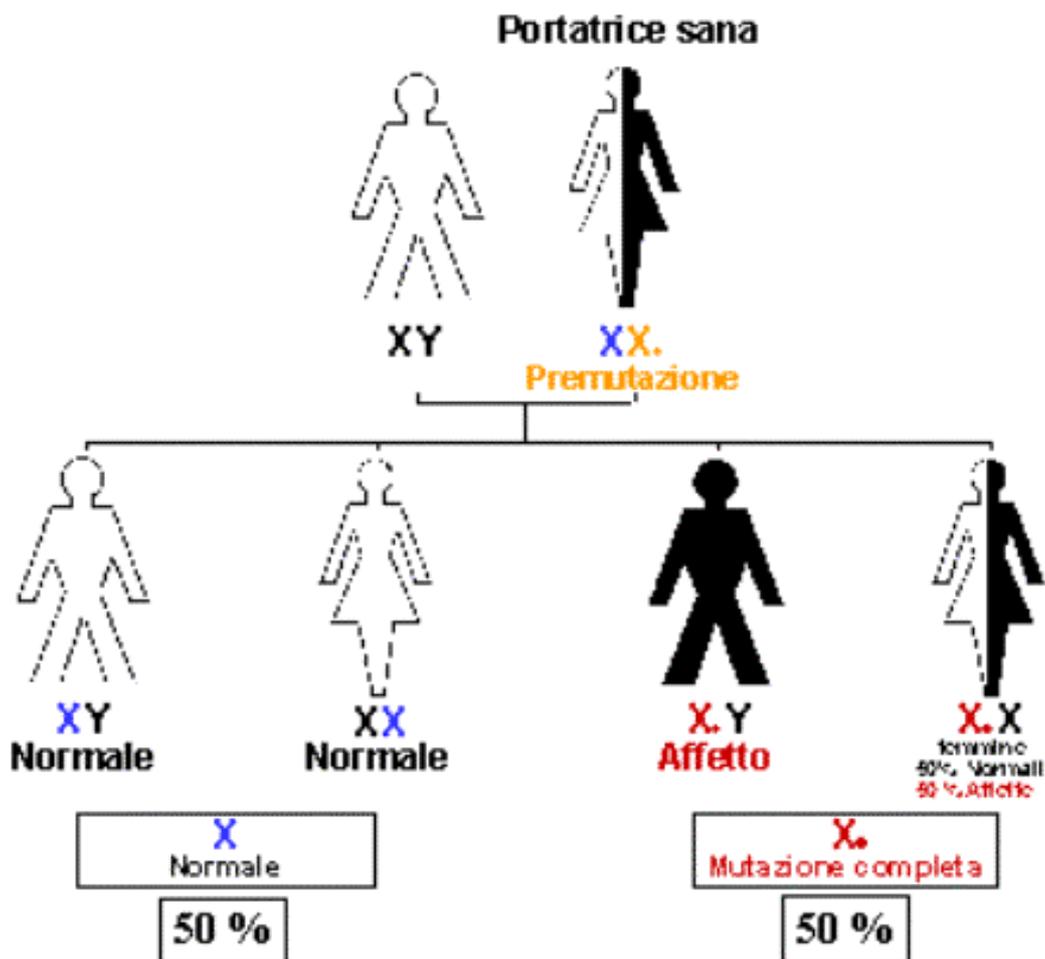


Fig. 2

Quando la *premutazione* è trasmessa dal padre rimane stabile quindi le figlie femmine riceveranno la *premutazione* senza che avvengano variazioni nel numero delle triplette CGG. I figli maschi, invece, ricevono dal padre il cromosoma Y pertanto non sono a rischio di ereditare la *premutazione*.

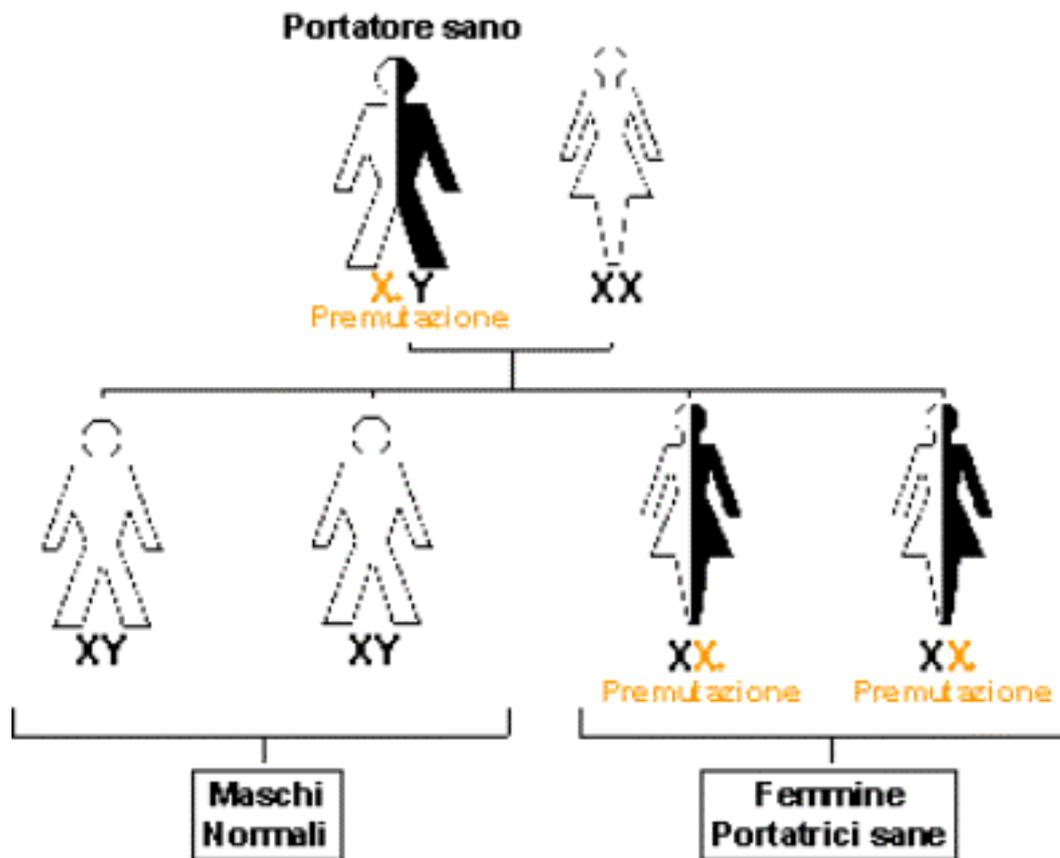


Fig. 3

Diagnosi della FraX

Purtroppo la FraX è ancora oggi sottodiagnosticata. Con il progredire delle conoscenze e della affidabilità delle tecniche diagnostiche, è auspicabile che sempre più persone affette da FRAX possano avere una diagnosi corretta e il più precoce possibile perché, anche se per ora non esiste una terapia specifica per la FRAX, una diagnosi tempestiva è utile per cominciare precocemente il percorso riabilitativo e per informare i genitori del rischio di avere figli affetti.

L'estrema variabilità fenotipica della sindrome preclude la possibilità di una diagnosi solo clinica e quindi, prima del 1991, la diagnosi si era basata su tecniche citogenetiche, cioè sull'induzione e la ricerca del sito fragile sul cromosoma X. La diagnosi citogenetica ha sempre presentato, comunque, alcuni limiti tra i quali l'impossibilità di identificare i portatori sani.

Attualmente questa indagine è stata sostituita da un esame più sensibile e specifico che si basa sull'**analisi molecolare del DNA**; questo test genetico permette di mettere in evidenza direttamente il difetto genetico (l'espansione della tripletta CGG e la metilazione del DNA) e quindi di **identificare i soggetti affetti e anche i portatori sani**.

L'indagine molecolare è eseguibile anche in epoca prenatale (alla 12a settimana di

gestazione) in gravidanze di donne portatrici di *premutazione* o di *mutazione completa*.

Chi sottoporre al Test genetico ?

Data la frequenza della sindrome (1:4000 maschi) è opportuno cercare la mutazione ogniqualvolta un soggetto presenti ritardo psicomotorio e del linguaggio, in particolare se esistono più individui affetti nell'ambito familiare.

Per i familiari di soggetti ai quali sia stata diagnosticata la malattia è consigliabile una consulenza genetica prima di sottoporsi al test genetico.

Come per tutte le malattie genetiche, è bene eseguire il test prima di decidere di avere un figlio, perché oltre ai tempi tecnici per l'esecuzione del test genetico (da 15 a 20 giorni), è meglio venire a conoscenza della propria condizione di portatrice/ore prima di una gravidanza poiché ciò consente di acquisire le informazioni necessarie sul proprio rischio procreativo e di fare quindi scelte più serene e consapevoli.

In ogni caso, è sempre possibile rivolgersi al genetista per una diagnosi prenatale anche se la gravidanza è già iniziata.

Recenti indagini epidemiologiche svolte nella popolazione generale hanno stimato la frequenza dei portatori sani variabile tra 1:100 e 1:500 persone. Tale frequenza giustifica la richiesta di una consulenza genetica anche a coppie che desiderano avere un figlio e che hanno parenti con un ritardo mentale non diagnosticato.



