**La sindrome dell'X fragile**

La sindrome dell'X fragile, o sindrome di Martin-Bell, è una **malattia genetica** causata dalla **mutazione del gene FMR1 sul cromosoma X**. Questa sindrome è la causa più frequente del ritardo mentale ereditario. Si accompagna normalmente a un lieve dimorfismo, disturbi del comportamento e macrorchidismo nei maschi. Si presenta sia nei maschi che nelle femmine e i sintomi si presentano in maniera più evidente nei maschi, avendo le femmine una X sana che può compensare. L’incidenza è stimata in 1 caso su 4000 maschi e 1 su 7000 femmine. Dal 2001 è inclusa nell’elenco delle **malattie rare** stilato dal Ministero della Salute, che secondo la definizione italiana ed europea indica quelle che si manifestano in meno di 5 casi ogni 10.000.

La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1943 da **Martin** e **Bell**, ma solo negli anni settanta divenne chiaro che la presenza di queste caratteristiche poteva essere ereditaria. Le basi molecolari della sindrome vennero scoperte solo nel **1991** quando un ricercatore di nome **Verkerk** e i suoi collaboratori riuscirono a isolare il gene che viene colpito dalla mutazione, il gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) posizionato sul braccio lungo del **cromosoma X che presenta una rottura**, da cui la definizione di “X Fragile”. La Sindrome è causata dall’espansione di una ripetizione trinucleotidica CGG (tripletta) all’interno del gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) posizionato sul cromosoma X. Quando il numero delle ripetizioni CGG supera 200 (mutazione completa) siamo in presenza della Sindrome (FXS). Il gene FMR1 ha una funzione che potrebbe essere definita “regolativa”, aiuta cioè altri geni a organizzare la propria attività e questo avviene attraverso la produzione di una proteina FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Attraverso le molteplici interazioni che FMRP contrae con proteine e RNA messaggeri, essa prende parte a importanti processi neuronali, quali il trasporto dei messaggeri e la regolazione della traduzione nelle sinapsi. Nel caso di mutazione completa il gene FMR1 non è più in grado di produrre la proteina FMRP e la sua mancanza influenza negativamente il funzionamento di altri geni. Si verifica in questo modo l’insorgenza della Sindrome.

Nella popolazione generale la ripetizione della tripletta è molto variabile in termini di composizione ed estensione.
In base al numero di triplette osservato è possibile distinguere il numero delle ripetizioni in quattro casistiche:

1. normale (5-45 ripetizioni)
2. intermedio (45-55 ripetizioni)
3. premutazione (55-200 ripetizioni)
4. mutazione piena (oltre 200 ripetizioni)

Per ragioni non ancora chiare, le ripetizioni di tipo intermedio e premutato tendono a espandersi durante la trasmissione alla generazione successiva e nella trasmissione per via materna possono espandersi fino alla condizione di mutazione piena.

**Sintomi e caratteristiche**

I sintomi e le caratteristiche delle persone con Sindrome X Fragile sono molto variabili.
Si possono suddividere in tre ambiti principali: cognitivo, comportamentale, fisico. Non tutte le persone presentano tutti i sintomi, ma solo alcuni di essi e di intensità variabile.

**Ambito cognitivo**

* Disabilità intellettiva
* Difficoltà di apprendimento
* Ritardo nello sviluppo del linguaggio
* Difficoltà di comunicazione
* Difficoltà ad organizzare le informazioni e a reagire ad esse in modo efficace
* Difficoltà con abilità motorie fini e grossolane

**Ambito comportamentale**

* Iperattività o disturbo dell’attenzione
* Ansia e timidezza
* Difficoltà a mantenere il contatto visivo
* Disturbo dello spettro autistico
* Discorsi ripetitivi
* Disagio ad essere toccati
* Scarso senso dell’equilibrio

**Ambito Fisico**

* Scarso tono muscolare
* Iperestensibilità delle giunture
* Viso stretto e allungato
* Fronte e mandibole prominenti
* Orecchie larghe e sporgenti
* Testicoli grandi nei maschi (macroorchidismo)
* Piedi piatti
* Frequenti otiti
* Prolasso della valvola mitrale

**La patologia caratterizzata come Sindrome X-Fragile non è l’unica patologia causata dalla espansione del gene FMR1 sul cromosoma X**. Infatti vi sono altri disturbi che sono tipici dei soggetti che presentano la premutazione.
Con il termine *premutazione*si intende una sequenza ripetuta di triplette CGG, in un numero compreso tra 55 e 200, localizzata nella regione trascritta ma non tradotta del gene FMR1 (fragile-X mental retardation gene). Tale sequenza è **instabile**e quando trasmessa alla prole può espandersi producendo una sequenza di oltre 200 CGG, definita mutazione completa, accompagnata da una metilazione della regione stessa che determina la mancata produzione della proteina FMRP (fragile-X mental retardation protein).**Gli individui portatori di mutazione completa manifestano la sindrome della X-fragile**.
Quando nel 1991 venne scoperto il meccanismo molecolare responsabile della sindrome della X-fragile si pensava che i portatori di premutazione non mostrassero nessun segno clinico, tanto che venne coniato il termine **NTM**, ossia *maschi trasmettitori normali*. Successivamente, con il diffondersi della diagnosi molecolare è stato possibile identificare i portatori e le portatrici di premutazione, dettagliando con precisione il numero di ripetizioni CGG. Diversi studi, volti a indagare eventuali anomalie dal punto di vista clinico, portarono al riconoscimento dell’esistenza di possibili fenotipi (come vengono definiti i quadri clinici associati a una data condizione genetica), associati alla presenza della premutazione in un individuo.
I quadri clinici finora identificati e descritti dalla letteratura possono essere schematicamente riassunti in:

* **manifestazione in forma lieve dei segni clinici della sindrome X-fragile**, quali la presenza di qualche tratto dismorfico o di lassità legamentosa, oppure di problemi emotivi e tendenza alla depressione, soprattutto in donne con un n° di CGG>100;
* **insufficienza ovarica precoce (FXPOI)** che interessa circa il 20% delle donne premutate con un’interruzione dei cicli mestruali prima dei 40 anni;
* **sindrome tremore/atassia (FXTAS)**, sindrome con atassia e tremore associata alla sindrome della X fragile. Questa forma clinica è stata descritta prevalentemente nei portatori di premutazione maschi, di età superiore ai 50 anni. Secondo gli studi attuali la percentuale di soggetti maschi portatori che possono essere interessati da questa patologia è pari al 30%.

Aggiornato al 01/07/2022.

Per i dettagli aggiornati sulle due patologie vedi il sito dell’Associazione Italiana Sindrome X Fragile: [www.xfragile.net](http://www.xfragile.net)