

SCHEMA INFORMATIVA X-FRAGILE

La Sindrome da X-fragile (anche detta Sindrome di Martin-Bell) è la causa più comune di ritardo mentale ereditario con un'incidenza stimata di 1 su 4.000-9.000 maschi e 1 su 7.000-15.000 femmine. Nei ragazzi colpiti, i sintomi più comuni sono il ritardo nel linguaggio e/o problemi comportamentali. Oltre ai deficit cognitivi, possono essere presenti dismorfismi lievi e disturbi del comportamento come iperattività da deficit di attenzione o comportamento di tipo autistico. La patologia può colpire anche le femmine ma solo il 50-60% delle femmine portatrici della malattia possono presentare un ritardo mentale da lieve a moderato. La Sindrome da X-fragile è causata nella maggior parte dei casi (95%) da un'espansione di una regione del DNA (tripletta nucleotidica CGG presente nel 5'UTR) del gene FMR1 e sua successiva metilazione. Nel restante 5% dei casi la Sindrome è causata da mutazioni del gene FMR1. Questi fenomeni portano ad uno "spegnimento" del gene FMR1 e successiva perdita del prodotto proteico che ne deriva. Poiché la proteina è necessaria al normale sviluppo del sistema nervoso centrale, la mancanza della proteina è causa di ritardo mentale. La grandezza della espansione viene misurata mediante una elettroforesi capillare. Le pazienti di sesso femminile presenteranno due frammenti uno per ciascun cromosoma X che possiedono. I pazienti di sesso maschile invece avranno un solo frammento presente sull'unico cromosoma X. I frammenti possono risultare delle seguenti grandezze: da 6 a 44 triplette CGG: sono valori normali non soggetti ad instabilità. I pazienti che presentano questo numero di triplette non sono portatori di malattia e non hanno nessun rischio di trasmettere la malattia ai figli da 45 a 55 triplette CGG: sono valori intermedi con incerto significato. I pazienti che presentano questo numero di triplette non sono portatori di malattia ma è possibile che nelle successive generazioni la regione tenda ad espandersi fino a valori premutati da 56 a 200 triplette CGG: sono valori premutati. Tali frammenti sono solitamente non patologici ma altamente instabili e con forte tendenza ad espandersi fino a valori mutati nelle generazioni successive. Le pazienti di sesso femminile che presentano un allele premutato sono potenzialmente a rischio di avere un figlio maschio affetto. I pazienti di sesso maschile che presentano un allele premutato solitamente non manifestano patologia. maggiore di 200 triplette CGG: sono valori mutati. Pazienti di sesso femminile che presentano un frammento mutato hanno il 50-60% di probabilità di essere affette da Sindrome da X-fragile. Pazienti di sesso maschile sono nella maggior parte dei casi affetti da Sindrome da X-fragile.

- L'analisi viene eseguita su un campione di sangue venoso periferico in **due provette di EDTA** oppure da cellule fetali (amniociti o villi coriali) e prevede:
 - Compilazione accurata del CONSENSO INFORMATO
 - L'analisi Molecolare è eseguita su DNA, amplificazione con PCR, della regione 5' UTR del gene FMR1 (Locus Xq27.3) limitatamente alle ripetizioni trinucleotidiche CGG associate alla Sindrome di Martin Bell; rivelazione ad alta risoluzione in Elettroforesi Capillare e su gel di agarosio del prodotto amplificato.

➤ **Refertazione**

La refertazione è prevista entro:

- 10 giorni lavorativi

È possibile scaricare il referto collegandosi al sito www.lirspa.com e accedendo all'area Referti con le credenziali ricevute via sms/e-mail.

➤ **Limiti dell'indagine**

- Il presente test genetico non evidenzia mutazioni puntiformi e delezioni/duplicazioni coinvolgenti il gene FMR1
- Il presente test genetico non valuta lo stato di metilazione del promotore FMR1
- Il presente test genetico non valuta lo stato di mosaicismi
- Il risultato dell'analisi genetica può portare a considerare l'eventualità di diagnosi prenatale
- Nei casi che il test identifichi la presenza di frammenti con premutazione e mutazione viene consigliata consulenza genetica.

➤ **Esecuzione di ulteriori indagini di approfondimento**

- In alcuni casi, per una corretta/completa valutazione è necessario ricorrere ad ulteriori indagini di approfondimento;
- Il risultato dell'analisi genetica può condurre a consigliare analisi genetica a consanguinei e partner;
- Quando siano coinvolti più familiari, se i legami di parentela di coloro che si sottopongono al test sono diversi da quanto dichiarato, il test può identificare tale situazione (ad esempio quando il padre anagrafico non sia quello biologico);

➤ **Conservazione del materiale biologico**

Dopo l'esecuzione dei test molecolari il DNA e il materiale biologico verranno conservati, presso il Laboratorio almeno fino a 15 giorni dalla emissione del referto se il quesito diagnostico è stato risolto, per almeno 10 anni se si tratta di un caso non risolto. Possono fare eccezione campioni di interesse scientifico che, in caso di autorizzazione o anonimizzazione, possono venir conservati fino ad un massimo di 10 anni.

I risultati dell'analisi vanno valutati dal medico inviante in sede di consulenza genetica, contestualmente ai dati clinico-anamnestici del paziente.