

X - FRAGILE

Arianna Krachmalnicoff - Romeo Lucioni

Viene riferito da molti Autori che l'X-fragile rappresenta la seconda causa genetica più comune di ritardo mentale dopo la sindrome di Down, ma è la prima causa di ritardo mentale ereditario poiché solo rarissimamente la sindrome di Down è trasmessa di generazione in generazione.

EPIDEMIOLOGIA

Questa *malattia* si riscontra in tutte le razze; colpisce circa 1 soggetto maschio su 1250 e 1 femmina su 2500; i maschi affetti sono più gravi delle femmine ed inoltre, rappresenta il 20-50% dei casi di ritardo mentale causato da alterazione del cromosoma X.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Le caratteristiche cliniche della malattia variano a seconda dell'età, soprattutto se si *confrontano soggetti in età prepuberale con soggetti in età postpuberale*.

Per quel che riguarda le caratteristiche fisiche nei maschi si possono riscontrare:

- viso lungo e stretto
- orecchie larghe
- mento prominente
- ipotonia
- macrorchidismo
- testicoli grandi che comunque non compromettono la fertilità
- anomalie del tessuto connettivo
- solo due falangi nelle dita
- piedi piatti
- prollasso della valvola mitralica.

Circa l' 80% dei maschi adulti con X-fragile presenta uno o più di questi tratti, anche se non sono caratteristiche patognomiche e si possono riscontrate anche in soggetti con altri disturbi.

Queste caratteristiche sono tutte più facilmente rilevabili dopo la pubertà, mentre sono le caratteristiche comportamentali ad essere più utili per la diagnosi in età prepuberale.

Le femmine, solitamente, non presentano caratteristiche fisiche particolari, ma circa 1/3 è affetta da ritardo mentale moderato.

FENOTIPO e COMPORTAMENTALE

Il fenotipo comportamentale, solitamente più marcato nei maschi, comprende:

- ritardo mentale
- difficoltà di apprendimento
- disturbi nel linguaggio (sia per quel che riguarda l'emissione che per quel che riguarda la ricezione) ed ecolalia
- labilità del controllo e incontinenza emotivi
- difficoltà a mantenere rapporti affettivi validi
- manierismi e comportamenti ripetitivi
- tendenza a mordersi le mani ed anche la maglietta o la camicia

- disturbi neuropsichiatrici vari che accompagnano spesso disturbi dell'attenzione e ipermotricità
 - *hand flapping* (sfarfallamento delle mani)
 - in seguito a eccitazione o frustrazione possono comparire comportamenti autolesionistici.
 - un tratto molto comune è l'evitamento dello sguardo, ma è un evitamento dello sguardo diverso da quello riscontrato nei bambini autistici. Bisogna sottolineare infatti che nonostante questa avversione per il contatto oculare i bambini con X-fragile sono socialmente molto responsivi e possono essere molto affettuosi.
 - a volte hanno difficoltà nella memoria visiva a breve termine
- Tutte queste caratteristiche possono non comparire fino all'età scolare.

CARATTERISTICHE CLINICHE NEI MASCHI AFFETTI DA X-FRAGILE		
PREPUBERALI	POSTPUBERALI	TRATTI ADDIZIONALI
Ritardo nelle fasi di sviluppo	Ritardo mentale	Strabismo
Disattenzione, iperttività, fragilità emotiva, impulsività	Anomalie nel viso	Prolasso della valvola mitralica
Evitamento dello sguardo	Macro orchidismo	Pelle morbida e leggera

EZIOLOGIA

Il sito fragile, dato da una troppo elevata sequenza di triplette CGG è espresso solo in una minoranza di cellule, per questo la diagnosi spesso non è facile: la proporzione di cellule con sito fragile nei maschi sintomatici varia, infatti, da 5% a 40%.

Gli individui affetti presentano una sequenza di triplette CGG troppo elevata sul gene FMR-1 .

Il numero di triplette CGG su questo gene è correlato con l'espressione fenotipica:

- ✂ tra 6 e 50 volte = fenotipo normale
- ✂ entro le 200 volte = premutazione, soggetto portatore
- ✂ sopra le 200 volte = soggetto sintomatico

L'eccessivo numero di triplette CGG induce la metilazione che blocca la trascrizione e quindi provoca una riduzione dell'espressione del gene FMR-1. Ciò risulta nell'assenza della proteina FMRP (*fragil X mental retardation protein*) responsabile dei disturbi cognitivi che caratterizzano questa sindrome .

Quando la premutazione passa di padre in figlia questa non cambia, il numero di triplette rimane comunque sotto le 200.

Quando la premutazione passa dalla mamma alla figlia/o è probabile che questa diventi mutazione piena, che risulta in sindrome con caratteristiche gravi nel maschio e meno gravi nella femmina che ha ereditato anche un cromosoma X dal padre sano.

STUDI DI NEUROIMAGING

Sembra che i bambini affetti abbiano il verme del cervelletto più piccolo del normale, questa regione del cervelletto è coinvolta nell'integrazione e nella modulazione degli stimoli interni ed esterni; anomalie in questa regione possono quindi provocare i deficit sensoriali, linguistici e motori riscontrati in questi bambini. Si riscontrano inoltre anomalie nell'ippocampo, nel nucleo caudato e nell'amigdala.

TEST PSICOLOGICI E NEUROPSICOLOGICI

Questi soggetti mostrano un ritardo mentale che varia dal borderline al profondo, con un Q.I. medio che varia da 35 a 40.

Si riscontrano spesso problemi con il processamento di sequenze e con l'integrazione di stimoli diversi.

PROSPETTIVE DI SVILUPPO

Nelle fasi più tardive dell'infanzia (10-15 anni) si assiste ad un declino del Q.I. con un arresto dello sviluppo mentale, questa fase di arresto coincide con l'inizio dell'adolescenza.

ASPETTI PSICHIATRICI

Si sono rilevate somiglianze con il disturbo autistico: contatto oculare minimo, movimenti stereotipati. Ma questi bambini si differenziano da quelli autistici perché

cercano di mantenere la conversazione nonostante le difficoltà di linguaggio e mostrano comportamenti sociali.

Sono state rilevate anche somiglianze con l'ADHD come iperattività, aggressività, autolesionismo, queste caratteristiche si rilevano nel 75% dei maschi affetti ma tendono a scomparire con l'adolescenza

EVOLUZIONE DELLA MALATTIA

La prognosi è abbastanza buona soprattutto per quel che riguarda le abilità sociali, e bisogna tenere presente che questi bambini spesso presentano abilità specifiche in alcune aree.

Va sottolineata l'importanza di iniziare un trattamento specifico e modulato sulle rilevanze sintomatologiche e, soprattutto, sull'analisi dei meccanismi mentali che sottendono ai comportamenti, con il fine di ripristinare e di riorganizzare tutte le funzioni psico-mentali il più presto possibile, già ai due anni.