

La Rete Multidisciplinare

X fragile di Padova

Sommario

Le patologie dello spettro X Fragile	2
Sindrome X Fragile (FXS).....	2
Insufficienza Ovarica Primitiva (FXPOI) e fenotipo femminile	2
Sindrome con Tremore e Atassia associata ad X Fragile (FXTAS).....	3
Necessità di un approccio integrato e coordinato	4
I Punti della Rete	5
Il Centro X Fragile della Clinica Pediatrica	5
Il Team	5
Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo	5
Ambulatorio multidisciplinare pediatrico sindrome X Fragile.....	6
Consulenza Psicologica Individuale	6
Progetto “Genitori in Gruppo”	6
Consulenza specialistica coordinata.....	6
Attività di formazione, ricerca e coordinamento	7
Ambulatorio endocrinologia/medicina interna/immunologia: FXPOI e «fenotipo femminile» nelle portatrici di premutazioni	9
Ambulatorio neurologia/disturbi del movimento/ FXTAS	10

Le Patologie dello Spettro X Fragile

Un'ampia gamma di patologie sono state associate, negli ultimi vent'anni circa, a mutazioni del gene "Fragile X Mental Retardation 1" (*FMR1*) mappato a livello del braccio lungo del cromosoma X (Xq27.3).

Gli alleli normali del gene *FMR1* tipicamente contengono una regione polimorfica di trinucleotidi ripetuti (CGG)_n il cui numero può variare nella popolazione generale tra circa 5 e circa 55 (con una "zona grigia" di alleli considerati intermedi, fra 46 e 55 ripetizioni). Esistono due categorie di mutazioni dinamiche *FMR1* con espansione patologica del numero di ripetizioni: la cosiddetta "premutazione" con numero di ripetizioni compreso tra 55 e 200, associata ad aumento del livello di mRNA che causa tossicità cellulare, e la "mutazione completa" con espansione maggiore di 200 unità ripetute, che si associa a metilazione delle sequenze di DNA ed è responsabile dello "spegnimento funzionale" del gene. Quest'ultima mutazione è la causa della più nota Sindrome X Fragile (frequenza stimata in 1/4000-1/7000), mentre le "premutazioni" *FMR1* (frequenza 1/130-1/250 in femmine e 1/250-1/810 in maschi della popolazione generale) sono state riconosciute come responsabili di alcuni fenotipi associati ad X fragile: insufficienza ovarica primitiva, presente in circa il 30% delle donne portatrici di tali alterazioni, ed un quadro neurodegenerativo età-dipendente, che colpisce fino al 50% dei carrier maschi dopo i 60 anni di vita. Va detto che la prevalenza nettamente maggiore della premutazione *FMR1* rispetto alla mutazione completa rende l'impatto delle molteplici manifestazioni cliniche associate a premutazione *FMR1* un problema medico ancor più significativo rispetto alla Sindrome X Fragile per la popolazione generale adulta.

Il termine patologie dello spettro X Fragile (Fragile X Spectrum Disorders, FXSD) con cui si fa riferimento al complesso delle possibili condizioni cliniche sostenute da mutazioni del gene *FMR1*, vuole rappresentare ciò che emerge chiaramente dallo studio di queste patologie apparentemente distinte, cioè il continuum di manifestazioni cliniche che si associano alle mutazioni dinamiche *FMR1*, dalla "zona grigia" attraverso le premutazioni fino alla "mutazione completa".

Sindrome X Fragile (FXS)

FXS è la causa più comune di disabilità intellettiva familiare con fenotipo rappresentato da modesti tratti dismorfici presenti prevalentemente in individui di età post-pubere e, in modo molto più rilevante, da una gamma di manifestazioni del neurosviluppo che vanno da modesti disturbi dell'apprendimento a deficit cognitivo severo e disturbo comportamentale. FXS è anche la singola causa monogenica più comune di disturbo dello spettro autistico.

Insufficienza Ovarica Primitiva (FXPOI) e fenotipo femminile

FXPOI è una condizione di progressiva riduzione della funzione ovarica che può condurre a menopausa precoce; colpisce il 30% circa delle donne carrier di premutazione *FMR1*. Nelle donne portatrici di premutazione tuttavia è anche possibile la presentazione di un quadro clinico caratterizzato da altri disturbi

endocrini e da manifestazioni di tipo autoimmunitario. Quadro quest'ultimo di emergente "fenotipo femminile" ancora largamente da inquadrare dal punto di vista clinico.

[Sindrome con Tremore e Atassia associata ad X Fragile \(FXTAS\)](#)

FXTAS è una nuova entità nosologica descritta per la prima volta nel 2001, una patologia neurodegenerativa che colpisce carrier di permutazioni FMR1 di età superiore ai 50-60 anni, con frequenza fino al 50% nel sesso maschile e di circa 16% in soggetti di sesso femminile. La patologia causa tremore intenzionale, atassia, disfunzioni autonome, decadimento delle funzioni cognitive. Il quadro neurodegenerativo associato a mutazioni X Fragile è tutt'ora poco noto e prevalentemente misdiagnosticato.

La necessità di un approccio integrato e coordinato

Le Patologie dello Spettro X Fragile sono malattie causate da un unico gene attraverso meccanismi patogenici biologicamente opposti che si esprimono clinicamente in un continuum fenotipico ancora solo parzialmente conosciuto. Tali patologie interessano un range di età estremamente ampio e coinvolgono ambiti della medicina molto diversi. Tutto ciò impone la messa in campo ed il coordinamento di competenze specifiche altamente specialistiche, in grado di integrarsi per ottenere, da una parte un accrescimento delle conoscenze scientifiche e cliniche su patologie ancora largamente sconosciute, e dall'altra i migliori livelli di assistenza che possano essere offerti ai soggetti affetti ed alle loro famiglie. Importante in questo senso è ricordare la documentata valenza della precocità della diagnosi e della riabilitazione nei soggetti affetti da Sindrome X Fragile e il ruolo fondamentale della consulenza per stabilire un rischio riproduttivo e poter attuare una pianificazione familiare per donne con alta probabilità di accorciamento del periodo di vita fertile.

I nodi della “Rete X Fragile”

Centro X Fragile della Clinica Pediatrica

Il Centro X-Fragile della Clinica Pediatrica, centro di riferimento per la diagnostica delle Patologie dello spettro X Fragile, fornisce attività clinica per soggetti in età evolutiva con Sindrome X Fragile ed è responsabile del coordinamento delle attività esterne alla Clinica Pediatrica che riguardano l’aspetto riabilitativo per i soggetti FXS ed il percorso di follow-up clinico per le patologie ad insorgenza adulta associate ad X Fragile.

L’attività del Centro si svolge in stretta collaborazione e con il supporto dell’associazione familiare di riferimento: *Associazione Italiana Sindrome X-Fragile*.

Team

<i>Alessandra Murgia</i>	Pediatra (Coordinatore della rete X Fragile e Direttore Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo; Ricercatore Universitario Confermato)
<i>Roberta Polli</i>	Biologa molecolare (Responsabile Tecnico Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo e responsabile diagnostica molecolare X Fragile; Tecnico Amministrativo)
<i>Stefano Sartori</i>	Neurologo Pediatra ed Epilettologo (Servizio di Neurologia Pediatrica; Dirigente medico di primo livello).
<i>Silvia Zanato</i>	Neuropsichiatra infantile (Servizio di Psichiatria Infantile e Psicologia Clinica; contratto libero-professionale AOP)
<i>Maria Elisabetta Zannin</i>	Oculista pediatra (Dirigente medico di primo livello)
<i>Marco Ricca</i>	Psicologo clinico e psicoterapeuta (contratto libero-professionale AOP)
<i>Monica Mantegazza</i>	Psicologo, Psicoterapeuta di gruppo (Specializzanda)

Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo

Laboratorio di diagnostica molecolare con esperienza pluriennale nello sviluppo di strategie di indagine e nella validazione di protocolli di analisi molecolare per la diagnosi genetica di patologie rare pediatriche, da più di 20 anni è fra i laboratori leader sul territorio nazionale per la diagnostica molecolare della Sindrome X Fragile e delle patologie a questa associata (FXSD).

Il Laboratorio, che si avvale degli strumenti molecolari più moderni per la diagnosi completa delle mutazioni dinamiche del gene FMR1 e partecipa a programmi Italiani ed Europei di controllo di qualità specifici, ha al proprio attivo l’analisi di circa 5000 campioni con identificazione di circa 500 soggetti portatori di alterazioni nelle diverse categorie mutazionali FMR1, appartenenti a più di cento nuclei familiari X Fragile. Per ciascuno dei soggetti testati è stata fornita adeguata consulenza

pre e post-test genetico da parte del responsabile del servizio. Questo ambito di attività del laboratorio ha permesso di produrre attività scientifica e di stabilire collaborazioni documentate da numerosi interventi a congressi e pubblicazioni anche recenti su prestigiose riviste scientifiche internazionali.

Ambulatorio multidisciplinare pediatrico Sindrome X Fragile

Dal Gennaio 2014 è stato attivato un ambulatorio specialistico con presenza contemporanea di pediatra e psicologo per il primo inquadramento ed il follow-up clinico di bambini con FXS.

Molte sono le ragioni che giustificano un monitoraggio pediatrico specialistico per la Sindrome X Fragile, fra queste la necessità di sorveglianza su quelli che sono rischi clinici noti e più frequentemente associati a tale condizione genetica, con la consapevolezza che questi debbano essere visti come parte di un “unicum clinico” che pone specifici problemi di prevenzione e trattamento. Una patologia intercorrente inoltre, o un difetto sensoriale anche banale, possono avere implicazioni gravi in soggetti di età evolutiva con disabilità intellettiva e specifiche difficoltà di comunicazione e vanno monitorati strettamente e gestiti tempestivamente. Infine è importante ricordare come manifestazioni cliniche apparentemente aspecifiche possano in questi bambini mascherare patologie più complesse come ad esempio un’epilessia. La presenza di uno psicologo clinico nel contesto dell’ambulatorio specialistico pediatrico permette di individuare aspetti anche mascherati di disagio del bambino o disturbi della relazione bambino-genitore sui quali costruire un intervento precoce delineando le caratteristiche di un possibile percorso di approfondimento.

Consulenza Psicologica Individuale

Il bambino X Fragile presenta una gamma di alterazioni del neurosviluppo che vanno da modesti disturbi dell’apprendimento a deficit cognitivo severo e disturbo comportamentale anche grave, spesso complicato dalla presenza di manifestazioni dello spettro autistico. Per questo il Centro garantisce la possibilità di colloqui psicologico-clinici rivolti alla famiglia del bambino X Fragile.

Lo spazio psicologico può essere finalizzato sia all’approfondimento diagnostico (area affettivo-relazionale, profilo cognitivo, psicopatologia) che all’intervento psicologico breve. La consulenza può riguardare non solo aspetti specifici presenti nel bambino, ma anche difficoltà della relazione tra genitori e figli.

Progetto “Genitori in Gruppo”

Il progetto Genitori in Gruppo è stato pensato in modo specifico per i genitori di bambini e adolescenti con Sindrome X Fragile. La proposta, accolta con entusiasmo dalle famiglie, è quella di incontri mensili di discussione fra genitori con la mediazione e la conduzione da parte di una psicologa specialista in dinamiche di gruppo. Il progetto nasce dalla convinzione dell’importanza e possibile valenza “terapeutica” dello scambio e del confronto tra chi condivide problematiche simili.

Il progetto vuole offrire ai genitori uno spazio di sostegno in cui possano venire accolti vissuti emotivi di difficile elaborazione e dove si possano condividere esperienze legate ad una genitorialità spesso messa a dura prova. In questo senso il gruppo è uno strumento particolarmente efficace che da un lato favorisce una profonda comprensione del proprio essere genitore e, dall'altro, permette a ciascuno di ricercare e trovare strategie più adeguate di relazione con i propri figli e all'interno della famiglia.

Consulenza specialistica coordinata

Sono stati avviati, nel contesto del Centro, percorsi di consulenza specialistica dedicati alla problematica X Fragile da parte di alcuni servizi del DAI Salute della Donna e del Bambino, ed in particolare:

- Servizio di Psichiatria Infantile e Psicologia Clinica (Dr. Silvia Zanato)
- Neurologia Pediatrica (Dr. Stefano Sartori)
- Oftalmologia Pediatrica (Dr. Maria Elisabetta Zannin)

Attività di formazione, ricerca e coordinamento

- Il Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo fornisce lo stato dell'arte dell'analisi molecolare mediante l'impiego di tecnologie innovative che permettono la fine discriminazione delle dimensioni degli alleli FMR1, l'identificazione di espansioni patologiche in tutte le categorie mutazionali e la valutazione dello stato di metilazione del gene. Recentemente il laboratorio è stato impegnato, in collaborazione con altri gruppi internazionali, nello studio dei determinanti molecolari dell'instabilità nelle ripetizioni del gene FMR1, come documentato da recenti pubblicazioni:
 - Yrigollen et al, *AGG interruptions and maternal age effect on FMR1 CGG allele stability during transmission*. Journal of Neurodevelopmental Disorders 2014 J Neurodev Disord. 2014;
 - Yrigollen et al, *Distribution of AGG interruption patterns within nine world populations*. Intractable Rare Dis Res. 2014.
- Il Centro X Fragile della Clinica Pediatrica è uno dei tre centri Italiani presso i quali sono stati condotti protocolli clinici con uso di farmaci sperimentali per la Sindrome X Fragile (CAFQ056B2214, CAFQ056B2278, Novartis).
- Il responsabile del Centro ha partecipato come relatore su invito a molti convegni e riunioni scientifiche nazionali ed internazionali sulla sindrome X Fragile .
- il Centro X Fragile della Clinica Pediatrica ha organizzato attività di aggiornamento e divulgazione rivolte ad operatori (pediatri, neuro pediatri, neuropsichiatri infantili, logopedisti, fisioterapisti, terapisti della psicomotricità, psicologi, neurologi, endocrinologi ed internisti):

- “Aggiornamento sulla Sindrome X Fragile, aspetti molecolari e fenotipo cognitivo-comportamentale”. Padova 4 Giugno 2012.
 - “Sfida alla diagnosi: ben-essere e X Fragile” Padova 8 Marzo 2014.
- Grazie al supporto economico dell’Associazione Italiana Sindrome X Fragile il Centro ha potuto inviare presso il “Fragile X Research and Treatment Center” del MIND Institute, UC Davis, diretto dalla Prof. Randi Hagerman, un neuropsichiatra infantile del gruppo per uno stage di formazione di circa un mese (Maggio 2014) .
- Il Centro X Fragile della Clinica Pediatrica ha organizzato, in stretta collaborazione con l’Associazione Italiana Sindrome X Fragile tre incontri informativi e di confronto rivolti alle famiglie X Fragile del triveneto o provenienti da altre regioni Italiane: 10 Ottobre 2013, 18 Gennaio 2014, 24 Gennaio 2015.
- Il Centro X Fragile della Clinica Pediatrica ha organizzato e svolge un ruolo di coordinamento della “rete multidisciplinare X Fragile”: collaborazione di specialisti, in ambito pediatrico, endocrinologico, immunologico e neurologico dell’adulto, che operano all’interno dell’Azienda Ospedaliera di Padova.
- Il Centro X Fragile della Clinica Pediatrica ha stabilito collaborazioni esterne ad hoc per l’ottenimento di percorsi riabilitativi pediatrici dedicati, in particolare di tipo logopedico, da parte di strutture convenzionate di riferimento (Centro Medico di Foniatria).

[Ambulatorio di endocrinologia/medicina interna/immunologia:](#)

[FXPOI e «fenotipo femminile» nelle portatrici di premutazioni](#)

Prof. Carla Scaroni, Dr. Nora Albiger, Prof. Corrado Betterle: UOC Endocrinologia

L'UOC di Endocrinologia collabora alla Rete multidisciplinare X Fragile con l'organizzazione di un ambulatorio dedicato in particolare alla valutazione del quadro clinico globale in donne portatrici di permutazioni FMR1.

E' noto e condiviso dalla più recente letteratura pertinente che nelle donne carrier di premutazioni del gene FMR1 sia importante mantenere un regime di sorveglianza dal punto di vista endocrino ed immunologico. Le portatrici di premutazioni infatti vanno incontro ad un rischio significativamente più elevato, rispetto a donne della popolazione generale, di sviluppare insufficienza ovarica precoce che esita in menopausa prima dei 40 anni di età. Questo comporta la comparsa di sintomi quali disturbi dell'umore, senso di affaticamento, disturbi del trofismo genitale locale e riduzione della libido e, a più lungo termine ma comunque in età relativamente giovane, ad alterazioni del metabolismo fosfo-calcico con perdita di densità ossea e rischio di fratture da fragilità.

La terapia ormonale sostitutiva rappresenta, in particolare per donne giovani con insufficienza ovarica/menopausa precoce, la terapia di scelta perché permette di trattare i sintomi da deficit estrogenico e prevenire le complicanze a lungo termine, soprattutto a livello osseo e cardiovascolare. In pazienti di questo tipo, nelle quali la terapia ormonale dovrebbe essere continuata fino all'età stimata della menopausa fisiologica, e quindi per tempi talora molto lunghi, è estremamente importante che il regime terapeutico ed il profilo ormonale e metabolico individuale vengano attentamente monitorati e che si possa mantenere un buon livello di controllo su elementi clinici che possano associarsi alla condizione di base aggravandola (possibili fattori esterni osteopenizzanti, farmaci, celiachia, deficit energetico, ecc).

Inoltre, il rischio relativo di comparsa di patologie immuno-mediate è più elevato nelle donne con premutazioni del gene FMR1 (44.7%) in confronto a soggetti di controllo (27.8%). Tra le malattie autoimmuni possibilmente presenti la tiroidite cronica è la più frequente (24.4%), tuttavia queste pazienti possono presentare una coorte di altre manifestazioni, generalmente misconosciute, quali fibromialgie, manifestazioni di tipo gastrointestinale, fenomeno di Raynaud e maggiore rischio anche di artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, lupus eritematoso sistemico o sclerosi multipla.

[Ambulatorio neurologia/disturbi del movimento/ FXTAS](#)

Prof. Angelo Antonini, Neurologo, specialista in disturbi del movimento e Parkinson

FXTAS, entità nosologica di recente identificazione, è una patologia neurodegenerativa a tarda insorgenza (tipicamente dopo i 60 anni di età) con fenomenologia e severità variabile, che può coinvolgere il SNC e il SNP. Le manifestazioni cliniche di questa condizione: tremore intenzionale, atassia cerebellare, disfunzioni autonome, neuropatia periferica, decadimento della memoria e delle funzioni esecutive, si sovrappongono con quelle di altre malattie neurologiche quali Parkinson, parkinsonismi, atassie cerebellari, Alzheimer; è tuttavia fondamentale per le attuali e future implicazioni genetiche e terapeutiche di questa condizione pressoché sconosciuta, che FXTAS sia considerata nella diagnosi differenziale di quadri neurodegenerativi nel soggetto adulto/anziano.

L'ambulatorio FXTAS attivato dal Prof. Antonini presso l'UO di Neurologia risponde alle necessità di inquadramento clinico specifico e di follow-up clinico, strumentale e farmacologico per i carrier di premutazioni FMR1 e costituisce un presidio di possibile diagnosi differenziale per soggetti con patologie neurologiche a causa ignota possibilmente in diagnosi differenziale con FXTAS.