

Sindrome dell'X fragile

- La **sindrome dell'X fragile** (o **sindrome di Martin Bell**) è una [malattia genetica](#) umana causata dalla [mutazione](#) del [gene](#) FMR1 sul [cromosoma X](#). Si contende con la [sindrome di Down](#) il primato come causa genetica più comune di [ritardo mentale](#).

Normalmente il gene FMR1 contiene tra 6 e 53 ripetizioni del [codone](#) CGG (ripetizioni di trinucleotidi). Negli individui affetti dalla sindrome dell'X fragile, l'[allele](#) FMR1 ha più di 230 ripetizioni di questo codone.

- Questo grado di espansione provoca la [metilazione](#) delle citosine nel promotore del gene FMR1, con conseguente silenziamento dell'espressione della gene FMR1
- I maschi portatori di un gene FMR1 con una significativa espansione del tripletto CGG presentano i sintomi della malattia, visto che normalmente possiedono una sola copia del cromosoma X. Le femmine, invece, possiedono due copie del cromosoma X e pertanto hanno una probabilità doppia di possedere almeno un allele funzionante.

A parte **il ritardo mentale di grado variabile** da severo a moderato,

- volto allungato
- grandi orecchie,
- grossi [testicoli](#) ([macrorchidismo](#)),
- basso tono muscolare.
- movimenti stereotipati (ad esempio, battere le mani)
- sviluppo sociale atipico.

TERAPIA

- [terapia del comportamento](#),
- un'[educazione speciale](#),
- quando necessario, con un trattamento delle anomalie fisiche

Distrofia miotonica

Per **distrofia miotonica** in campo medico, si intende una malattia genetica a carattere [autosomico](#) dominante, una delle [distrofie muscolari](#) più diffuse.

- Colpisce prevalentemente i giovani adulti di età compresa fra i 20 e i 25 anni,
- Esistono varie forme di distrofia miotonica, le più studiate sono:
 - **Distrofia miotonica di tipo 1**, detta anche la [malattia di Steinert](#), individuata nel [1909](#)^[1] di forma congenita.
 - **Distrofia miotonica di tipo 2**

Sintomatologia [miopatia](#), [disartria](#), [atrofia](#), [ipotiroidismo](#), [ritardo mentale](#), molto risentito è il [cuore](#), il suo apparato e i suoi tessuti,^[2] portando a forme di [cardiomiopatie](#) che risultano diffuse.^[3] Vi sono altri sintomi a seconda della forma, ad esempio nella seconda si osservano frequentemente anomalie del [nistagmo](#) [disfagia](#) e [dolore addominale](#)^[1] mentre nella prima forma si osservano disturbi dello spettro dell'[autismo](#) fra cui la [sindrome di Tourette](#).

Diagnosi

Per una corretta [diagnosi](#) si utilizzano, oltre alla normale [anamnesi](#), alcuni esami particolari come l'[elettromiografia](#).

Terapia

Non esistono [trattamenti](#) efficaci contro tale forma di [distrofia](#) muscolare, per combattere in parte la miotonia si somministra la [mexiletina](#) (dosi 75 mg - 150 mg)

Prognosi

La [prognosi](#) è infausta, la [morte](#) avviene entro i 50 anni, pochi sono i casi che testimoniano un'età più avanzata di tali soggetti, in particolare la tipologia 1 è più soggetta ad [aritmie](#) fatali che causano morte improvvisa.

Morbo di Huntington

Il **morbo di Huntington** è una malattia degenerativa del [sistema extrapiramidale](#) che rientra nel capitolo delle sindromi ipercinetiche. Tale patologia si presenta con caratteristiche quali [ereditarietà](#), [corea](#) (dal greco, [danza](#)), [demenza](#) e [morte](#) del paziente 15-20 anni dopo l'insorgenza dei primi sintomi. L'età d'esordio si colloca attorno ai 40-50 anni.

Patogenesi

- La distruzione di una parte specifica del [sistema extrapiramidale](#) (soprattutto il [nucleo caudato](#)) significa anche la distruzione di [neuroni GABA-ergici](#) i quali sono neuroni inibitori causando così movimenti ipercinetiche.
- Dal punto di vista genetico è stato individuato il gene (sul braccio corto di cromosoma 4 in posizione 16.3) per la proteina denominata "**huntingtina**" (**Htt**) la cui funzione è stata recentemente identificata. Essa fungerebbe da acceleratore del complesso della Dineina, e la sua mutazione va a limitare se non annullare questo effetto propulsivo, sebbene non sia stato possibile comprendere a fondo come l'elevato numero di Glutammine incida su questa deficienza.

Ciò che invece sembra certo è il composto proteico maggiormente inciso sulla neurodegenerazione, ossia il BDNF (Brain Derived Neuronic Factor) che è un composto che mantiene in vita i neuroni evitandone l'apoptosi. Il suo trasferimento dalla corteccia alla zona dello striatum per esempio, non può che avvenire tramite il trasporto assonico, perciò se intercorre una mutazione dell'Htt, tale fattore non arriva a destinazione e causa in breve tempo sia accumulo di materiale proteico che conseguente morte cellulare.

- Tutti i pazienti affetti dal morbo di Huntington presentano una mutazione del gene per l'Htt, situato come detto sul braccio corto del cromosoma 4. Il gene normale presenta una sequenza trinucleotidica ripetitiva CAG ripetuta da 11 a 34 volte.
- La malattia è caratterizzata dalla formazione di inclusioni intranucleari ed aggregazione proteica, l'impatto degli aggregati sulla patologia non è ancora stato chiarificato.
- Esiste la possibilità di un'insorgenza precoce (attorno ai 20 anni), nel qual caso si parla di **Morbo di Huntington giovanile**.

Quadro clinico

- alterazioni della personalità
- irrequietezza, stati depressivi
- In seguito, si verifica una progressiva compromissione dei sistemi motori con movimenti involontari rapidi della muscolatura facciale, degli arti, dapprima brevi e distali, poi sempre più duraturi e diffusi tanto da dare luogo ad una strana "danza".
- L'andatura si fa barcollante, torsioni del tronco.
- Anche la fonazione è modificata con voce monotona o a volte parola esplosiva.
- Precocemente è compromessa anche la motilità oculare con rallentamento delle saccadi e proseguono di pari grado con apatia, irritabilità, turbe della memoria, idee deliranti a carattere persecutorio sino a stati demenziali conclamati.
- La durata media di malattia è 15-25 anni, e il decesso avviene per cause intercorrenti (soprattutto complicanze polmonari).

Diagnosi

È prima di tutto clinica e si avvale della ricerca dell'espansione delle triplette. Le neuroimmagini possono mostrare atrofia corticale e dello striato con la dilatazione ventricolare.

Terapia

Esistono solo farmaci sintomatici :

- tetrabenazina,
- Per le discinesie si usano antagonisti della dopamina (es. aloperidolo), nelle forme giovanili dominate da rigidità può essere utile la terapia con farmaci antiparkinsoniani.

Atassia di Friedreich

- anomalia genetica che comporta nel tempo un progressivo danneggiamento al sistema nervoso, è la forma più comune di atassia ereditaria.
- atassia metabolica, caratterizzata dalla deficienza di una proteina, la **fratassina**, che ha il compito di smaltire i metaboliti di rifiuto dei processi energetici all'interno del mitocondrio

Sintomatologia

- **Disturbi dell' equilibrio** (difficoltà a correre, a mantenere la postura in luoghi bui ed affollati)

- **Perdita progressiva dei riflessi osteotendinei agli arti inferiori**
- **Deambulazione progressivamente impacciata**
- **Disturbi della coordinazione** (difficoltà ad allacciarsi i bottoni, a scrivere, a parlare (parola scandita), a deglutire.
- **Cardiopatìa e Diabete** (nelle forme più gravi)

Eziologia

Tale anomalia è causata dalla mutazione di un gene, l' FXN (la "**fratassina**"), localizzato nel [cromosoma](#) 9. All'atassia di Friedreich è associato la presenza di triplette nucleotidiche ripetute in un introne del gene.

Terapie

L'[idebenone](#), sostanza che elimina nel corpo i [radicali liberi](#), diminuisce il rischio di [malattia](#) cardiovascolare, ma non esistono prove che ne migliori la funzione neurologica.