

## :: Zespół łamliwego chromosomu X

Orpha number: ORPHA 908

### STRESZCZENIE

Zespół łamliwego chromosomu X (FXS) to rzadka choroba genetyczna związana z łagodną do ciężkiej niepełnosprawnością intelektualną, której mogą towarzyszyć zaburzenia behawioralne i charakterystyczne cechy fizyczne. Częstość występowania szacowana jest na poziomie 1/2500 urodzeń (częstość występowania pełnej mutacji) do 1/4000 urodzeń (częstość występowania przypadków objawowych) dla obu płci. FXS prezentuje zmienny fenotyp kliniczny. U mężczyzn, choroba ujawnia się w dzieciństwie opóźnieniem rozwoju (opóźnienie ruchowe i rozwoju mowy). U mężczyzn i 50% kobiet pojawiają się zaburzenia intelektualne połączone z zaburzeniami behawioralnymi i/lub cechami dysmorficznymi. Mogą występować nawracające zapalenia ucha i zatok oraz ataki padaczkowe. Niepełnosprawność intelektualna waha się od łagodnych trudności z nauką z poziomem IQ w normie do ciężkiej niepełnosprawności intelektualnej i może obejmować problemy z pracą i pamięcią krótkotrwałą, funkcją wykonawczą, brakiem zdolności matematycznych i wzrokowo-przestrzennych. Zaburzenia zachowania mogą być łagodne, jak niestabilność emocjonalna, do ciężkich takich jak autyzm. Zachowania autystyczne obejmują machanie rękami, słaby kontakt wzrokowy, szczypanie rąk, unikanie kontaktu wzrokowego, nadwrażliwość na dotyk, brak samokontroli. Mogą także występować zaburzenia nastroju, niepokój i zachowania agresywne. U kobiet zaburzenia intelektualne i zaburzenia zachowania z reguły mają postać łagodną i polegają na zaburzeniach emocjonalnych i trudnościach w nauce. U obu płci cechy fizyczne są wyrażone łagodnie i obejmują wąską i wydłużoną twarz, odstające uszy, wydatne czoło, nadmierna ruchomość stawów międzypaliczkowych u rąk, płaskostopie, u mężczyzn po okresie pokwitania występuje powiększenie jąder (makroorchidyzm). FXS spowodowany jest przez transkrypcyjne wyciszenie genu <FMR1>(Xq27.3) z powodu postępującej ekspansji, a następnie metylacji powtórzeń trójnukleotydowych (CGG)<sub>n</sub> w niepodlegającym translacji regionie 5'. Pełne mutacje powstają z niestabilnych alleli zwanych premutacjami (55-200 powtórzeń CGG). Premutacje związane są z fenotypami różnymi od FXS włącznie z ryzykiem przedwczesnej niewydolności jajników u kobiet oraz zespołem drżenia i ataksji związanym z zespołem łamliwego chromosomu X (sprawdź ten termin). W rzadkich przypadkach wykazywano, że FXS jest wynikiem jatrogennych mutacji punktowych genu <FMR1>, a nie zwiększenia ilości powtórzeń CGG. Gen <FMR1> koduje białko FMRP, białko wiążące RNA, które reguluje syntezę białek i innych ścieżek sygnałowych w dendrytach neuronów. Uważa się, że wyciszenie FMR1 zmniejsza plastyczność synaptyczną i modulację poprzez mózg włączając hipokamp. Diagnozy nie można postawić na podstawie obrazu klinicznego, ponieważ cechy fizyczne mogą być wyrażone w łagodnym stopniu lub nieobecne, dlatego choroba powinna być rozpoznana na podstawie badania genetycznego, wykonywanego u wszystkich pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną lub autyzmem. Diagnostyka różnicowa obejmuje związaną z chromosomem X niepełnosprawność intelektualną, zespół Sotosa, zespoły mikrodelecji (np. zespół podniebieno-sercowo-twarzowy), zespół alkoholowy płodu (sprawdź te terminy) lub idiopatyczny autyzm. Diagnostyka prenatalna opiera się na hybrydyzacji Southern blot próbek z kosmówki lub płynu owodniowego. FXS jest sprzężonym z chromosomem X, dominującym schorzeniem, ze zmniejszoną penetracją u kobiet. Choremu oraz rodzinie należy zaoferować poradnictwo genetyczne w celu wytlumaczenia modelu dziedziczenia mutacji. Leczenie jest objawowe i wymaga wielokierunkowego podejścia. Terapia



lekowa, stymulantami i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIS) (niepokój, zachowania obsesyjno-kompulsywne) oraz atypowymi lekami antypsychotycznymi, powinna być połączona z terapią mowy, integracyjną sensoryczną, terapią zajęciową, indywidualnym tokiem nauczania i terapią behawioralną. Nowe terapie celowane zespołu łamliwego chromosomu X (antagoniści mGluR5, agoniści GABA A i B, minocyklina) są w fazie badań, a wstępne wyniki są obiecujące. Nowe terapie wpływają na przebieg choroby i poprawiają rokowanie. Obecnie większość chłopców i około 30% dziewcząt z zespołem łamliwego chromosomu X będzie dotknięte znaczną niepełnosprawnością intelektualną w dorosłości.

Recenzent-Ekspert:

Prof. R. Hagerman

Last update: Marzec 2011

Translated: Grudzień 2011

Streszczenie To Zostało Przetłumaczone Dzięki Wsparciu Finansowemu Xxx [W Razie Potrzeby]



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

---