

:: Σύνδρομο του εύθραυστου X

Αριθμός Orphanet: ORPHA908

ΠΕΡΗΛΗΨΗ

Το σύνδρομο του εύθραυστου X (FXS) είναι μια σπάνια γενετική ασθένεια που συνδέεται με ήπια έως σοβαρή νοητική υστέρηση που μπορεί να συνδυάζεται με διαταραχές της συμπεριφοράς και των φυσικών χαρακτηριστικών. Η επίπτωση εκτιμάται σε περίπου 1/2.500 άτομα (επίπτωση του αλληλομόρφου με πλήρη μετάλλαξη) έως 1/4.000 άτομα (επίπτωση των συμπτωματικών περιπτώσεων) και για τα δύο φύλα. Ο κλινικός φαινότυπος του FXS ποικίλλει. Στους άνδρες, η νόσος παρουσιάζεται κατά την παιδική ηλικία με καθυστέρηση στα αναπτυξιακά ορόσημα (κινητική και / ή γλωσσική καθυστέρηση). Στους άνδρες και στο 50% των γυναικών εμφανίζονται μαθησιακές δυσκολίες που συνδυάζονται με προβλήματα συμπεριφοράς ή / και δυσμορφίες. Μπορούν επίσης να παρατηρηθούν συχνές ωτίτιδες και ιγμορίτιδα, και επιληπτικές κρίσεις. Η νοητική υστέρηση κυμαίνεται από ήπια προβλήματα μάθησης με κανονικό IQ έως σοβαρή νοητική υστέρηση και μπορεί να περιλαμβάνει προβλήματα βραχυπρόθεσμης μνήμης ή μνήμης εργασίας, της εκτελεστικής λειτουργίας και στις ικανότητες οπτικής αντίληψης του χώρου και μαθηματικών πράξεων. Οι διαταραχές στη συμπεριφορά μπορεί να είναι ήπιες, όπως αστάθεια της διάθεσης, έως σοβαρές, όπως αυτισμός. Συμπτώματα αυτιστικού τύπου μπορεί να περιλαμβάνουν το χτύπημα των χεριών, την κακή βλεμματική επαφή, το δάγκωμα των χεριών, την αποφυγή βλέμματος, την άμυνα κατά της αφής και την παρορμητική συμπεριφορά. Μπορεί να υπάρχουν επίσης διαταραχές της διάθεσης, άγχος και επιθετική συμπεριφορά. Στις γυναίκες, οι μαθησιακές δυσκολίες και οι διαταραχές στην συμπεριφορά είναι ήπιες και συνήθως αποτελούνται από συναισθηματικά και προβλήματα στη μάθηση. Και στα δύο φύλα, οι δυσμορφίες είναι ήπιες και μπορεί να περιλαμβάνουν στενό και επίμηκες πρόσωπο, προεξέχοντα αυτιά και μέτωπο, υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων των δαχτύλων, πλατυποδία, και μεγαλορχία στους μετεφηβικούς άνδρες. Το FXS προκαλείται από την μεταγραφική σίγαση του γονιδίου *FMR1* (Χq27.3) λόγω της προοδευτικής επέκτασης και επακόλουθης μεθυσίας των τρινοκλεοτιδικών επαναλήψεων (CGG) στην 5'-μη-μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου. Αυτές οι πλήρεις μεταλλάξεις προκύπτουν από ασταθή αλληλόμορφα που ονομάζονται προ-μεταλλάξεις (55-200 επαναλήψεις CGG). Οι προ-μεταλλάξεις συνδέονται με φαινότυπους διαφορετικούς από το FXS στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο κίνδυνος πρόωρης ανεπάρκειας των ωοθηκών σε γυναίκες, και το σύνδρομο τρόμου / αταξίας που συνδέεται με το εύθραυστο X (βλ. τον όρο αυτό). Σε μερικές σπάνιες περιπτώσεις, το FXS προκύπτει από ενδογονιδιακές, σημειακές μεταλλάξεις του *FMR1* και όχι από την επέκταση της επανάληψης CGG. Το *FMR1* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη FMRP, μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το RNA και ρυθμίζει την πρωτεϊνική σύνθεση και άλλες οδούς σηματοδότησης στους νευρωνικούς δένδριτες. Η σίγαση του *FMR1* πιστεύεται ότι μειώνει την συναπτική πλαστικότητα και την διαφοροποίηση σε όλο τον εγκέφαλο συμπεριλαμβανομένου του ιππόκαμπου. Η διάγνωση δεν μπορεί να βασίζεται στην κλινική εικόνα, καθώς οι δυσμορφίες μπορεί να είναι ήπιες ή να απουσιάζουν και επομένως βασίζεται σε γενετικές εξετάσεις οι οποίες γίνονται σε όλους τους ασθενείς με νοητική υστέρηση ή αυτισμό. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει



άλλους τύπους νοητικής υστέρησης που συνδέονται με το χρωμόσωμα X, το σύνδρομο Sotos, σύνδρομο μικροελλείψεων (π.χ. υπερώιοκαρδιοπροσωπικό σύνδρομο (velocardiofacial syndrome)), το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο (βλέπε αυτούς τους όρους) ή τον ιδιοπαθή αυτισμό. Η προγεννητική διάγνωση βασίζεται σε υβριδισμό Southern blot σε δείγματα χοριονικών λαχνών ή αμνιακού υγρού. Το FXS είναι μια φυλοσύνδετη κυρίαρχη διαταραχή με μειωμένη διεισδυτικότητα στις γυναίκες. Η γενετική συμβουλευτική πρέπει να προσφέρεται στην οικογένεια του ασθενούς, προκειμένου να εξηγήσει τον τρόπο κληρονομικότητας των μεταλλάξεων. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση. Η θεραπεία με φάρμακα, όπως τα διεγερτικά και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) (άγχος, ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά), και τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (αυτο-τραυματισμός, επιθετικές συμπεριφορές, και αυτισμός), θα πρέπει να συνδυαστεί με λογοθεραπεία, εργοθεραπεία αισθητηριακής ολοκλήρωσης, εξατομικευμένα εκπαιδευτικά προγράμματα, καθώς και συμπεριφορικές παρεμβάσεις. Νέες στοχευμένες θεραπείες για το FXS (ανταγωνιστές mGluR5, αγωνιστές GABA A και B, μινουκυκλίνη), είναι υπό μελέτη και τα πρώτα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα. Αυτές οι νέες θεραπείες είναι πιθανό να τροποποιήσουν την πορεία της ζωής των ασθενών με FXS και να βελτιώσουν την πρόγνωση. Σήμερα τα περισσότερα αγόρια και περίπου το 30% των κοριτσιών με FXS θα έχουν σημαντική νοητική υστέρηση στην ενήλικη ζωή.

Ειδικός εμπειρογνώμων:

- Καθ.: Randi HAGERMAN

Μετάφραση – Επιμέλεια:

- Σοφία Ντούζγου, MD. Ειδική κλινική Γενετίστρια – Δυσμορφολόγος
- Ελένη Μιχελιάκη, PhD. Εθνική Συντονίστρια του Ελληνικού Orphanet

Τελευταία ενημέρωση: Μάρτιος 2011

Μετάφραση: Αύγουστος 2013



Το έγγραφο αυτό αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει την Ιατρική φροντίδα που παρέχεται από ειδικούς επιστήμονες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν βάση για τη διάγνωση ή θεραπεία.

