

:: Syndróm fragilného chromozómu X

Orpha číslo: ORPHA908

Prehľad

Syndróm fragilného chromozómu X (FXS, z anglického Fragile X chromosome) je zriedkavé geneticky podmienené ochorenie asociované s miernym až závažným intelektuálnym deficitom, čo môže zahŕňať poruchy správania a charakteristické fyzické znaky. Prevalencia sa odhaduje pre obidve pohlavia približne od 1:2 500 (prevalencia úplnej mutovanej alely) do 1:4 000 (prevalencia symptomatických pacientov). FXS má často variabilný klinický obraz. U mužov sa prejavuje počas detstva v zaostávaní vývoja (motorického a/ alebo rečového). U mužov a u ½ postihnutých žien sú poruchy intelektu asociované s poruchami správania a /alebo telesnými dysmorfiami. Rekurentné otitídy a sinusitídy, rovnako sa popisujú aj záchvaty. Poruchy intelektu varirujú od miernej poruchy učenia s normálnym IQ až po ťažké intelektuálne deficity, ktoré môžu zahŕňať problémy s pracovnou a krátkodobou pamäťou, kognitívnymi funkciami a matematickými a abstraktnými schopnosťami. Poruchy správania sa rovnako prejavujú rôzne závažne, od ľahkého stupňa typu nestability nálady, až po závažné poruchy ako napr. autizmus. Správanie podobné autizmu môže zahŕňať prejavy ako mávanie rukami, slabý očný kontakt, hryzenie rúk, vyhýbanie sa očnému kontaktu, senzorická defenzivita a odbrzdené správanie.

Rovnako môžu byť prítomné poruchy nálady, úzkosť a agresivita. U žien sú tak intelektuálne ako aj poruchy správania mierne a najčastejšie sa prejavujú v emočných poruchách a poruchách učenia sa. Fenotyp je u oboch pohlaví ovplyvnený len mierne, môže sa prejaviť ako úzka pretiahnutá tvár, prominujúce uši a čelo, hyperextenzibilné kĺby prstov, pes planus a ako makroorchia u postpubertálnych mužov.

FXS je spôsobený transkripčným utlmením génu *FMR1* (Xq27.3) spôsobenou progresívnou expanziou a následnou metyláciou trinukleotidu (CGG)n na 5'-netranslantovaného konca génu. Takáto úplná mutácia má pôvod v nestabilnej alele nazývanej tiež premutácia (55-200 CGG repetícií). Premutácie sú charakterizované odlišným fenotypom od FXS, zahŕňajú zvýšené riziko skorého rozvoja insuficiencie ovárií u žien a syndróm tremoru/ ataxie asociované s fragilným X chromozómom (viď tam). V zriedkavých prípadoch bolo dokázané, že FXS vznikol na základe intragénovej bodovej mutácie *FMR1* a nie expanziou CGG repetície. *FMR1* kóduje proteín FMRP, na RNA sa viažúci, ktorý reguluje proteosyntézu a ostatné signalizačné deje v dendritoch neurónov. Utlmenie *FMR1* má za následok redukciiu synaptickej plasticity a modulácie cez mozog v rátane hipokampu. Diagnostika sa nemôže opierať len o klinický obraz, pretože fyzické znaky môžu byť mierne alebo neprítomné, preto je diagnostika založená na genetickom testovaní, ktoré sa vykonáva u všetkých pacientov s intelektuálnym deficitom alebo autizmom. Diferenciálna diagnostika zahŕňa ostatné intelektuálne deficity viazané na X chromozóm, Sotosov syndróm, mikrodelečný syndróm (napr. velocardiofaciálny syndróm), fetálny alkoholový syndróm (viď tam) alebo idiopatický autizmus.

Prenatálna diagnostika je založená na Southern blot hybridizácii na vzorkách z choriových klkov alebo amniovej tekutiny. FXS je na X chromozóm sa viažuca porucha s dominantným typom dedičnosti s redukovanou penetranciou u žien. Rodinám s postihnutými členmi by malo byť poskytované genetické poradenstvo s cieľom vysvetliť spôsob dedičnosti mutácie. Manažment ochorenia je symptomatický a vyžaduje si multidisciplinárny prístup. Medikamentózna liečba stimulantami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI) je vhodná u úzkostných porúch, obsedantno- konvulzívnom správaní, ďalej sú to atypické neuroleptiká pri sebapoškodzovaní, agresívnom správaní a pri autizme. Medikamentózna liečba by sa mala vhodne kombinovať s logopedickými cvičeniami, nácvikom akceptácie senzorických podnetov, individualizovaným učebným plánom a behaviorálnymi intervenciami. V súčasnosti sú testované nové ciele liečby FXS (mGluR5 antagonisti, GABA A a B agonisti, minocyklín) pričom už prvé výsledky sú sľubné. Tieto nové terapeutické prístupy by mohli zlepšiť prognózu pacientov s FXS. V súčasnosti má väčšina chlapcov a približne 30% dievčat s FXS signifikantný intelektuálny deficit v dospelosti.

Odborný recenzent :

- Pr Randi HAGERMAN

Posledná úprava : Marec 2011

Preklad : December 2012, MUDr. Katarína Hlavatá



Tento dokument slúži len pre informačné účely. Jeho cieľom nie je nahradiť lekársku starostlivosť kvalifikovanými odborníkmi a údaje v ňom uverejnené by nemali byť východiskom diagnostiky a liečby.



Find more information on the disease and associated services on www.orpha.net