

:: Синдром ломкой X хромосомы

ORPHAcode: ORPHA908

Определение болезни

Редкое генетическое заболевание, проявляющееся легким или тяжелым интеллектуальным дефицитом, поведенческими расстройствами и характерными физическими признаками, такими как высокий лоб, выступающие большие уши, гипермобильные суставы пальцев, плоскостопие с пронацией, макроорхизм у подростков и взрослых мужчин.

Краткий обзор

Эпидемиология

Распространенность заболевания оценивается приблизительно 1:2400-1:6000 случаев, однако возможны вариации в зависимости от популяции.

Клиническое описание

Синдром ломкой X-хромосомы (FXS) характеризуется изменчивым фенотипом. У мужчин заболевание проявляется в детстве в виде задержки развития. Нарушение интеллектуального развития может быть различной степени тяжести и может включать нарушение рабочей и кратковременной памяти, исполнительных функций, речи, математических способностей и зрительно-пространственной ориентации. Поведенческие расстройства могут быть как легкими (например, тревога, нестабильность настроения), так и тяжелыми (например, агрессивное поведение, аутизм). Аутистическое поведение может включать хлопанье руками, плохой зрительный контакт, кусание рук, избегание взгляда, социальную фобию, дефицит общения и избегание тактильных контактов. У женщин интеллектуальные и поведенческие расстройства обычно слабо выражены и чаще характеризуются застенчивостью, страхом общения и незначительным нарушением обучения при нормальном IQ, однако у 25% девочек IQ ниже 70. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) присутствует более чем у 89% мужчин и 30% женщин, а поведенческая расторможенность встречается очень часто. Также могут наблюдаться рецидивирующие отиты (60%) и судороги (от 16 до 20%).

Этиология

FXS обусловлен подавлением транскрипции гена FMR1 (Xq27.3) вследствие прогрессирующей экспансии и последующего метилирования тринуклеотидных повторов (CGG)_n в 5'-нетранслируемой области гена. Полные мутации возникают из нестабильных аллелей, называемых премутациями (55-200 повторов CGG). В некоторых редких случаях было показано, что FXS обусловлен внутригенными точечными мутациями или делециями гена FMR1. FMR1 кодирует FMRP, РНК-связывающий белок, регулирующий синтез белка и другие сигнальные пути в дендритах нейронов. Считается, что подавление FMR1 снижает синаптическую пластичность и модулирующую систему всего мозга, включая гиппокамп.

Методы диагностики



Диагноз не может быть поставлен на основании клинической картины, так как физические признаки могут быть выражены слабо или отсутствовать, поэтому постановка диагноза основывается на молекулярно-генетическом анализе гена FMR1. Данный анализ должен быть выполнен для всех пациентов с нарушением интеллектуального развития или аутизмом.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз включает другие X-сцепленные интеллектуальные нарушения, синдром Сотоса, микроделеционные синдромы (например, синдром делеции 22q11.2), фетальный алкогольный синдром или идиопатический аутизм.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика основана на Саузерн-блот-гибридизации и ПЦР на образцах ворсинок хориона или околоплодных вод.

Генетическое консультирование

FXS - это X-сцепленное доминантное заболевание с неполной пенетрантностью у женщин. Родственникам пациента или носителям премутации следует предложить генетическое консультирование.

Лечение

Лечение симптоматическое и требует междисциплинарного подхода. Речевая, физическая и сенсорно-интеграционная терапия, а также индивидуальные планы обучения и поведенческие вмешательства могут сочетаться с лекарственными препаратами, такими как стимуляторы при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при тревоге, депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве, атипичные антипсихотические средства при членовредительстве и агрессивном поведении. В настоящее время изучаются новые таргетные методы лечения FXS.

Прогноз

Предполагается, что продолжительность жизни нормальная. Общий прогноз варьируется и зависит от тяжести симптомов; жизнь пациента может быть полноценной при небольшом врачебном вмешательстве, однако пациенты с выраженной симптоматикой нуждаются в более значительном уходе на протяжении всей жизни вследствие нарушения интеллектуального развития и поведенческих особенностей.

Эксперт-рецензент:

- Prof Randi HAGERMAN

Last update: 2020-03-01

Translated: 2021-09-01

This summary has been translated by The Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation



This document is presented for information purposes only. The material is in no way intended to replace professional medical care by a qualified specialist and should not be used as a basis for diagnosis or treatment.



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