

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół łamliwego chromosomu X

Synonimy: syndrom Martin-Bell (ang. Fragile X syndrome, FXS; FRAX)

OMIM: 300624

ORPHA kod: 908

ICD-10: Q99.2

Definicja choroby

Zespół łamliwego chromosomu X (FXS) jest najczęstszą, po zespole trisomii 21, genetyczną przyczyną niepełnosprawności intelektualnej u płci męskiej. Pierwszą co do częstości, biorąc pod uwagę rodzinne występowanie niepełnosprawności intelektualnej. Uszkodzenie genu, polegające na zwielokrotnieniu sekwencji repetytywnych nosi nazwę mutacji dynamicznej. Z racji posiadania jednego chromosomu X, a tym samym jednej kopii genu FMR1, chłopcy oraz mężczyźni z pełną mutacją prezentują objawy FXS. Dziewczynki, posiadające dwa chromosomy X, a co za tym idzie dwie kopie genu FMR1: kopię z mutacją oraz kopię prawidłową, w zależności od przebiegu procesu inaktywacji jednego z chromosomów X i mogą prezentować objawy FXS w 50%.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Choroba uwarunkowana jednogenowo (gen: FMR1 , Locus: Xq27.3) związana z ekspansją powtórzeń CGG. Dziedziczenie mutacji dynamicznej XLD. Objawy FXS wynikają z braku ekspresji białka FMRP w neuronach ośrodkowego układu nerwowego. Przyczyną owego deficytu jest epigenetyczne wyciszenie genu FMR1. U osoby posiadającej do 45 powtórzeń CGG, proces ekspresji genu FMR1 nie jest zaburzony (brak objawów FXS). U osoby z liczbą powtórzeń CGG przekraczającej 200 (pełna mutacja), brak białka FMRP i pełen objawy. Zakres powtórzeń CGG między 55 a 200 (premutacja) – osoba będąca jej nosicielem nie ma objawów FXS, ale z uwagi na zaburzoną transkrypcję, posiada zwiększone ryzyko rozwoju w średnim wieku zespołu drżenia i ataksji bądź w przypadku kobiet, przedwczesnego wygasania czynności jajników.

Epidemiologia

Częstość występowania FXS u płci męskiej 1:4 000, u płci żeńskiej 1: 8 000.

Opis kliniczny

Rozpoznanie FXS może zostać postawione na różnych etapach życia dziecka (nie jest możliwe ani prenatalnie, ani zaraz po urodzeniu, o ile wcześniej zespół nie wystąpił w rodzinie).

Główne objawy

opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipotonia, niepełnosprawność intelektualna (od postaci lekkiej do znacznej), zaburzenia ze spektrum autyzmu, zaburzenie zachowania (nadaktywność,

nadmierne pobudzenie, lęk, agresja), charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy, makroorchidyzm po okresie dojrzewania u płci męskiej. U osób płci żeńskiej obserwuje się łagodniejszy fenotyp. Kobiety dotknięte FXS mają zazwyczaj IQ w zakresie od granicznego do niskiego, ale w normie (średni IQ: 82). U większości kobiet występują z trudnościami w uczeniu się, połowa kobiet z FRXS spełnia kryteria niepełnosprawności intelektualnej, natomiast u 25% kobiet IQ wynosi poniżej 70. U osób płci żeńskiej z FXS obserwuje się mniej problemów behawioralnych niż u mężczyźni, najczęściej opisuje się nieśmiałość i lęk społeczny. Resztkowa aktywność białka FMRP u kobiet jest związane z inaktywacją chromosomu X. U osób płci żeńskiej z FXS poziom białka FMRP może być w normie, jeżeli chromosom X z genem FMR1 bez mutacji jest preferencyjnie aktywowany, natomiast znacznie niższe poziomy białka FMRP notuje się, gdy chromosom X z prawidłowym genem FMR1 jest preferencyjnie inaktywowany.

Diagnostyka

Z uwagi na niespecyficzne objawy, przesiewowe badanie w kierunku FXS zalecane jest u wszystkich dzieci z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego lub niepełnosprawnością intelektualną, chyba że obraz kliniczny sugeruje inną diagnozę. Dodatkowo, warto wykonywać badanie przesiewowe u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, u których stwierdza się cechy dysmorficzne bądź obciążony niepełnosprawnością intelektualną wywiad rodzinny. W następujących sytuacjach: braku wątpliwości przy rozpoznaniu klinicznym, dodatniego wyniku badania przesiewowego lub rodzinnego obciążenia premutacją/mutacją w genie FMR1 należy wykonać badanie polegające na dokładnej analizie liczby powtórzeń w genie FMR1. W mniej niż 1% przypadkach, objawy zespołu FXS uwarunkowane są mutacjami punktowymi bądź delecjami/duplikacjami w obrębie genu FMR1, co wymaga zastosowania innych metod diagnostyki molekularnej.

Leczenie

Dziecko z FRAX zostać objęte programem wczesnego wspomaganie umiejętności w zakresie motoryki małej i dużej, mowy oraz porozumiewania się, funkcjonowania adaptacyjnego. W okresie przedszkolnej i szkolnej edukacji, jednym z najważniejszych aspektów jest dostosowanie wymogów edukacyjnych do możliwości dziecka z niepełnosprawnością intelektualną. Należy unikać nadmiernej stymulacji bodźcami słuchowymi i wzrokowymi. Hałas, migające światła, tłum mogą nasilać zaburzenia zachowania. Zarówno dzieci, jak i dorośli z FXS, reagują na zbyt dużą liczbę bodźców wycofaniem, bądź wręcz przeciwnie – nadruchliwością, nasileniem się zachowań repetytywnych oraz agresywnych. Jeżeli zawiodą metody oddziaływań pozafarmakologicznych (m. in. terapia behawioralna, terapia integracji sensorycznej), u dzieci z FXS stosuje się leki stosowane w leczeniu ADHD.

Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko rozwoju zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń lękowych, depresji, samookaleczeń, zaburzeń snu. Lekami pierwszego rzutu w zaburzeniach afektywnych są selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, przy znacznie nasilonych objawach, stosuje się atypowe leki przeciwpsychotyczne (wg zaleceń specjalisty psychiatrii). W przypadku problemów medycznych jak zaburzenia snu, zapalenie ucha środkowego, refluks żołądkowo-przełykowy czy padaczka, postępowanie jest rutynowe.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

Konieczność konsultacji psychiatrycznej w przypadku zaburzeń neuropsychiatrycznych. Alkohol może nasilać dysfunkcję mózdzku i objawy ataksji.

Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Rokowanie

Długość życia jest niezmienna. Samodzielność pacjenta jest różnorodna i zależy od nasilenia objawów (niepełnosprawności intelektualnej i trudności behawioralnych); niezależne życie osoby dorosłej przy odpowiednim wsparciu jest możliwe.

Organizacje pacjenckie

www.rodzinafrax.pl

Ważne strony internetowe

www.orpha.net - Orphanet: Fragile X syndrome

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

www.omim.org/entry/300624?search=frax&highlight=frax

www.fraxa.org

www.ourfragilexworld.org

Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Autor/autorzy opisu: Robert Śmigiel, Uniwersytet Medyczny Wrocław, Uniwersyteckie Centrum Chorób Rzadkich we Wrocławiu,

Data opisu 07.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.

