

Syndrom fragilního X chromosomu (syndrom Martinův-Bellové)

Antonín Bahelka, Tereza Bartošková, Josef Zemek, Patrik Gogol

20.5.2015

Popis klinických příznaků, možnosti léčby

- ▶ Muži: střední až těžká mentální retardace, makroorchidismus (zvětšená varlata) kraniofaciální dysmorfie (protáhlý obličej, hrubé rysy, velké uši)
- ▶ Dívky: mírná mentální retardace, poruchy učení
- ▶ Nosičky premutace: možná vyšší výskyt předčasného ovariálního selhání + ataxie
- ▶ poruchy řeči, hyperaktivita, autismus, chudý oční kontakt, ojediněle schizofrenie

Možnosti léčby:

- ▶ terapeutické opatření jsou v oblasti fyzioterapie, ergoterapie a logopedie, speciální pedagogiky

Genetická příčina potíží

- ▶ monogenní dědičnost - X-vázaná dominantní choroba*, název dle **fragility** v subterminální části dlouhých ramen X chromosomu
 - ▶ příčina: specifická mutace - dynamická - expanze trinukleotidu CGG v 5' - nepřekládané oblasti genu FMR1 (Xp27.3)
 - ▶ počet CGG repetit u normálních alel FMR1 genu: 6-50
 - ▶ onemocnění způsobuje tzv. **plná mutace** (počet opakování CGG větší než 200)
 - ▶ vzniká z **nestabilních - premutačních alel** FMR1 genu - přeneseny od matky (při paternální transmisi se premutace zkracují)
 - ▶ **premutační alely** obsahují 55-200 CGG repetit - délka nestabilních repetit se zvyšuje každou generaci (pokud předávány matkou)
 - ▶ riziko vzniku je tím větší, čím je premutační alela větší
 - ▶ nevzniká z normální alely
 - ▶ vede k **zástavě transkripce FMR1 genu**
 - ▶ délka repetit koreluje se stupněm mentální retardace
- * projeví se již v situaci, kdy jen jeden chromozom z páru nese mutantní alelu

Riziko opakování stejného onemocnění pro příbuzné pacienta

- ▶ **Žena s premutací** - představuje pro každého potomka bez rozdílu pohlaví 50% riziko, že od ní zdědí premutaci/plnou mutaci → míra postižení dítěte s plnou mutací závisí na délce premutace u matky, pohlaví a rodinné anamnéze
- ▶ **Muž s premutací** - všechny dcery jsou jisté nosičky premutace (rizika pro další generace)
 - synové získávají Y chromosom - nemají zvýšené riziko pro své potomstvo
- ▶ **Žena s plnou mutací** - za předpokladu reprodukce - 50% riziko plné mutace pro každého potomka bez rozdílu pohlaví → míra postižení dítěte opět závisí na délce mutace, pohlaví a rodinné anamnéze
- ▶ **Muž s plnou mutací** - minimální předpoklad reprodukce, empiricky - všechny dcery získají plnou mutaci, synové budou zdraví

Možnosti genetického vyšetření

- ▶ DNA diagnostika - **přímá** - detekuje **mutaci** - potvrdí nebo vyloučí onemocnění
- ▶ požadavky na vzorek: krev - 5-10 ml do K3EDTA, děti 1-2ml , kultivované buňky plodové vody nebo nativní choriové klky, izolovaná DNA
- ▶ vyšetření metodou PCR a TP-PCR(triplet repeat primed PCR)

1)Prenatální diagnostika:

- ▶ indikována v graviditě se zvýšeným rizikem výskytu syndromu v rodině
- ▶ invazivní vyšetření v graviditě - amniocentéza - 16.-18. gestační týden
- odběr choriových klků - 10.-13. gestační týden
- ▶ indikuje klinický genetik - genetická konzultace

2)Postnatální diagnostika:

- ▶ vyšetření pomocí metody PCR - krev
- ▶ dříve - cytogenetické vyšetření

Prevalence onemocnění v populaci

- ▶ odhadovaná v mužské populaci 16-25/100 000, v ženské populaci asi poloviční
- ▶ tvoří 3-6% mentálních retardací u chlapců (mužů) s pozitivní rodinnou anamnesou mentální retardace bez vývojových vad
- ▶ 2. nejčastější příčina mentální retardace po Downově syndromu

Možnosti léčby, preventivní opatření

- ▶ léčba syndromu fragilního chromosomu X v současnosti neexistuje → diskutované řešení: utlumení aktivity enzymu **PAK(p21-aktivační kináza)** v mozku → terapie psychické retardace
- ▶ prevence:
 - ▶ prekoncepční vyšetření - podmínkou pro prenatální diagnostiku je potvrzení příčiny na molekulární úrovni u postiženého (kauzální mutace), někdy vazebná analýza v rodině
 - ▶ vyhledávání přenašeček X-vázaného onemocnění

Etické a právní aspekty vyplývající z genetického vyšetření

- ▶ Prenatální diagnostika
 - ▶ ukončení těhotenství na základě výsledků- může žena rozhodovat o interrupci?
 - ▶ lze zcela vyloučit i další možná postižení plodu?
- ▶ Právní aspekty
 - ▶ indikace k vyšetření, opodstatnění dané metody
 - ▶ informovanost
 - ▶ ochrana výsledků genetického vyšetření - diagnóza, prevence, výzkum a lékařská péče
 - ▶ lékař odpovědný za diagnózu VVV
 - ▶ právo ukončení těhotenství na podkladě genetické indikace

Zdroje:

- ▶ <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/genetika/index.php?pg=geneticke-poradenstvi--specializacni-cast--onemocneni-nervoveho-systemu--poruchy-mentalnich-funkci>
- ▶ NUSSBAUM, R., R. R. MCINNES a H. F WILLARD. *Thompson & Thompson: Genetics in Medicine*. 7. vydání. Saunders, 2007. 600 s.
- ▶ THOMPSON, James Scott, Margaret Wilson THOMPSON a Robert L NUSSBAUM, et al. *Klinická genetika: Thompson & Thompson*. 6. vydání. Praha : Triton, 2004. 426 s.
- ▶ <http://www.stefajir.cz/?q=syndrom-fragilniho-x>
- ▶ https://is.muni.cz/auth/el/1411/podzim2014/ZLKG0911s/um/Typy_dedicnosti_ZL_2015.pdf
- ▶ <http://www.prenatal.cz/Images/Syndrom%20fragiln%C3%ADho%20X%20chromosomu%202.pdf>