

Синдром Мартина-Белл

Подготовили: студенты 66 группы, 4 курса, лечебного
факультета

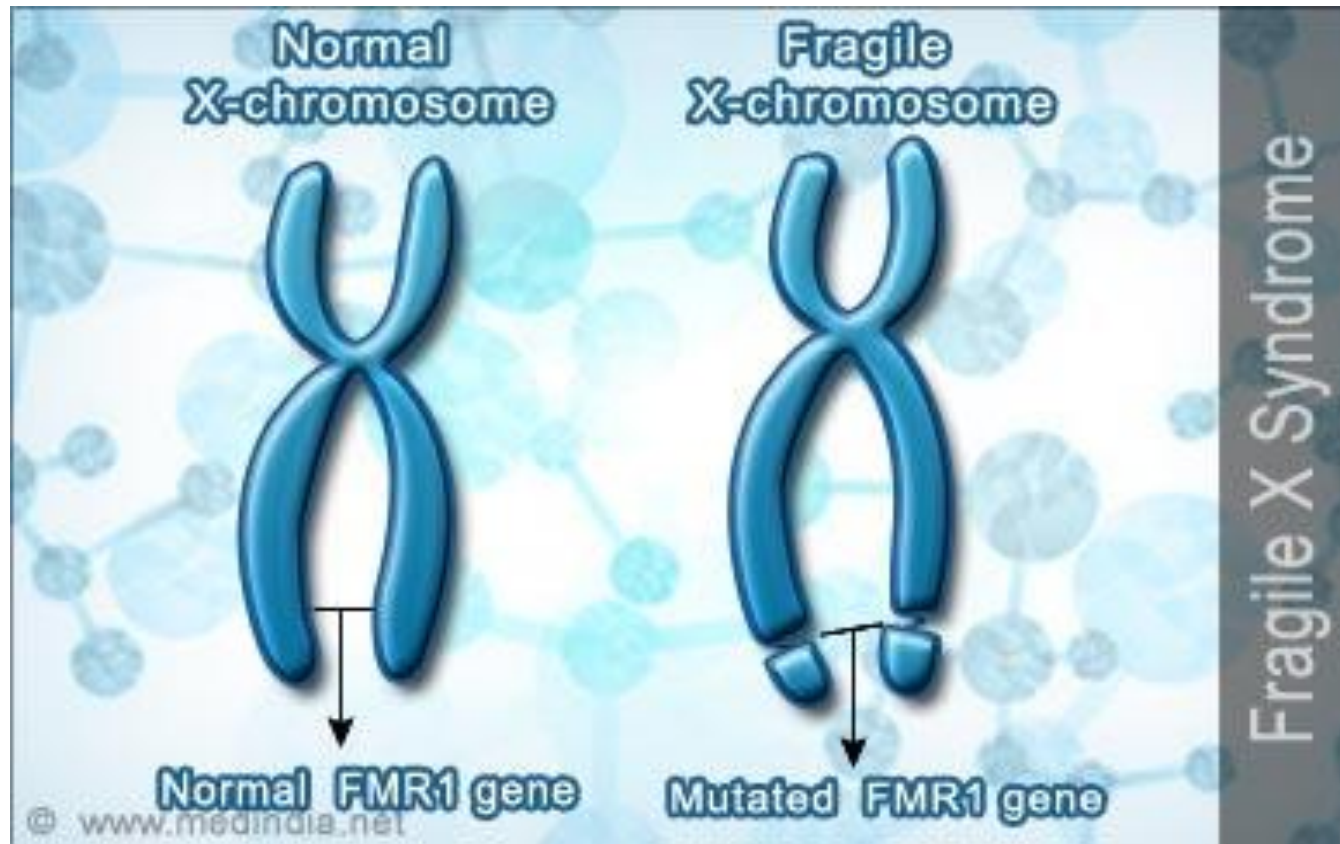
Крайнов Роман Михайлович

Лопачёва Полина Руслановна

Синдром Мартина – Белл (синдром ломкой X-хромосомы, fragile X mental retardation syndrome, FraX (от англ. fragile — хрупкий, ломкий)) - врождённая патология, связанная с **ломкостью X-хромосомы**. Понятие «ломкость» означает визуальное **резкое сужение концов X-хромосомы**.

Тип наследования: X-сцепленный.

Мальчики болеют в 2-3 раза чаще девочек.



История

Еще в начале XX века клинические исследования выявили значительное преобладание лиц мужского пола среди больных олигофренией. Впервые в 1934 г. J. Martin и J. Bell была описана семья, где умственная отсталость наследовалась по сцепленному с полом типу. В 2-х поколениях большой семьи из Англии насчитывалось 11 умственно отсталых мужчин и 2 женщины с более легким интеллектуальным дефектом. Далее таких семей описывалось все больше, в 1969 г. H. Lubs, проводя цитогенетическое обследование умственно отсталого мальчика из семьи с рецессивным, сцепленным с полом типом наследования, выявил у него вторичную перетяжку на длинном плече X-хромосомы в области 27-28.

Частота встречаемости

Среди новорожденных мальчиков частота заболевания составляет **от 1:1000 до 1:2000**. Таким образом, частота распространенности этой формы умственной отсталости среди новорожденных лишь **немного уступает** распространенности **синдрома Дауна**.

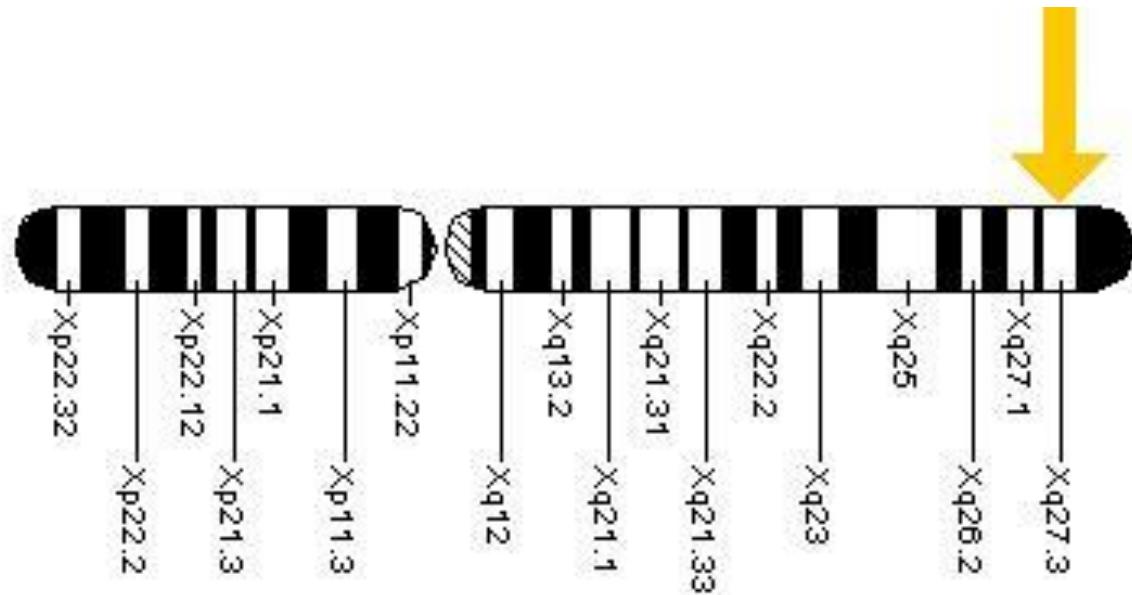
Этиология

Основной причиной формирования фенотипа является прекращение секреции **FMR1** белка в X-хромосоме (частичное или тотальное). **FMR1** широко экспрессируется в различных тканях, но наиболее значимо в нейронах, регулируя процессы трансляции в мозге. Ген мутирует из нестабильных премутационных аллелей. Своему потомству такие аллели передают мужчины, у которых отмечаются клинические проявления или при передаче от матери к плоду.

Патогенез

Экспансия единичных тринуклеотидов (ЦГГ кодонов)

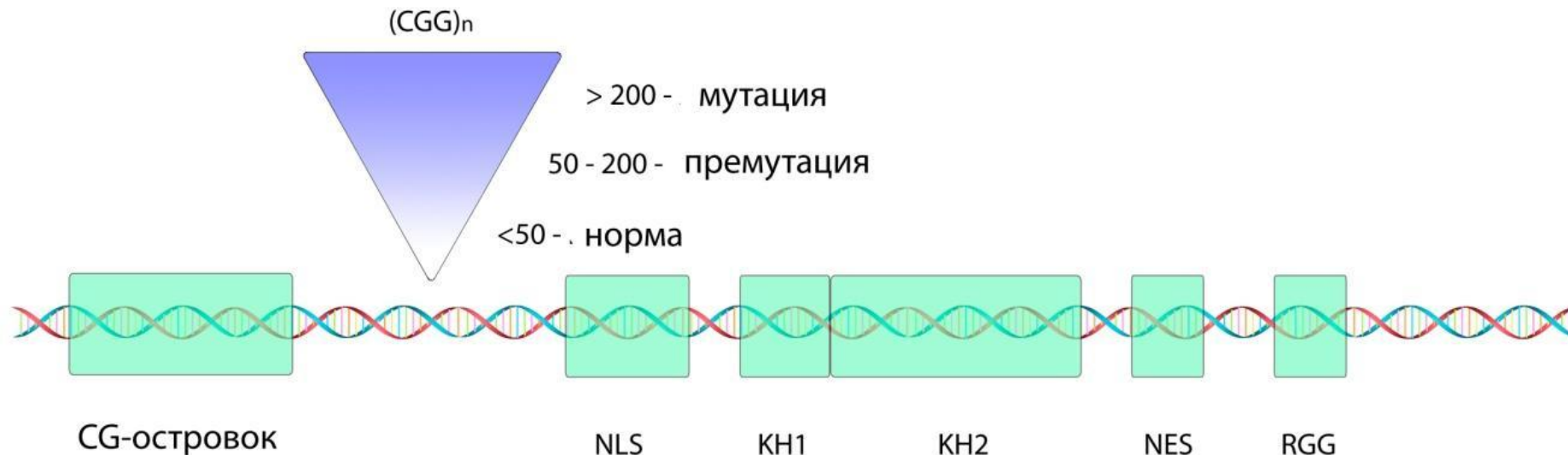
- Гиперметилирование ДНК в промоторе гена **FMR1** белка в локусе **Xq27.3**
- Формирования сайта ломкости X-хромосомы
- Недостаточная экспрессия белка **FMR1** (необходим для нормального развития нервной системы).



Патогенез

Существует три основных состояния хромосомного участка, при синдроме ломкой X-хромосомы, которые относятся к удлинению повторяющихся последовательностей ЦГГ:

- а. Нормальное количество повторов (отсутствие синдрома) — от 5 до 50.
- б. Премутация — от 50 до 200 повторов (синдром не развивается);
- в. Полная мутация — более 200 повторов (обычно от 230 до 4000), при которой проявляется синдром.



Клиническая картина

- Средняя **масса тела** пробандов при рождении повышена (3,5 кг – 4,0 кг);
- **Макроорхизм** при отсутствии изменений эндокринной функции;
- **Строение лица и тела:** большая голова с высоким и широким лбом, длинное лицо с увеличенным подбородком, несколько уплощенная средняя часть лица, тупой, слегка клювовидно загнутый кончик носа. Уши большие, иногда оттопыренные, низко расположенные. Кисти и стопы широкие, дистальные фаланги пальцев также широкие, суставы имеют повышенную подвижность. Кожа гиперэластична. Часто встречаются светлоокрашенные радужные оболочки, светлые волосы;

(соматические изменения затрагивают связочный аппарат, хрящ, кожу, костную систему. Это дает основание предполагать, что в патологический процесс вовлекается соединительная ткань)

- **Неврологическая симптоматика:** мышечная гипотония и дискоординация движений, экстрапирамидные (стереотипные гримасы), пирамидные и глазодвигательные нарушения;

Клиническая картина

Интеллектуальное развитие: умственная отсталость (различной степени) (IQ=35-50 (N=90-120), по мере взросления падает);

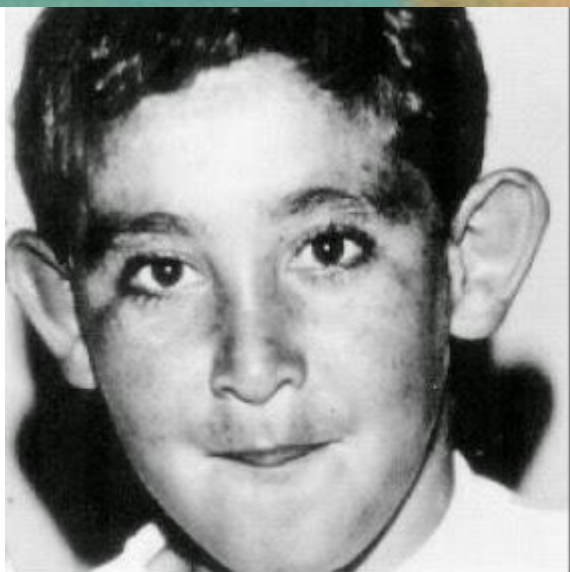
Речь: ускоренный темп и выраженные эхолалии и персеверации;

Поведение: выраженная аффективная возбудимость, агрессивность;

Психопатологические особенности: шизофреноподобная симптоматика (подпрыгивания, похлопывания руками, повороты вокруг своей оси, встряхивание кистями, разнообразные гримасы, монотонное хныканье);

Ранний детский аутизм (отсутствие потребности в контактах с окружающими, отгороженность от внешнего мира, слабость эмоционального реагирования по отношению к близким, недостаточность реакций на зрительные и слуховые раздражители, боязнь всего нового, однообразность поведения со склонностью к стереотипным примитивным движениям, разнообразные расстройства речи, взгляд “мимо” и “сквозь” людей.

Клиническая картина



Диагностика

Клинические проявления.

Молекулярно-генетический уровень: синдром FraX диагностируется путём определения количества ЦГГ-повторов и их статуса метилирования с помощью **эндонуклеазной рестрикции** и **саузерн-блоттинга**.

Параклинические признаки: МРТ, ЭЭГ головного мозга.

Цитогенетические признаки: исследование культивированных лимфоцитов в среде с недостаточным содержанием фолатов.

Лечение

1. В связи с тем, что ломкость X-хромосомы можно выявить лишь в среде, обедненной фолатами, возникло предположение о роли дефицита фолиевой кислоты в патогенезе самого заболевания. Это привело к попыткам лечить умственную отсталость **введением фолатов**.

Эффект от лечения был более выражен у детей, чем у взрослых. В целом все авторы отмечают, что у больных при лечении препаратами фолиевой кислоты не происходит улучшения в интеллектуальном развитии, но улучшается поведение: уменьшаются гиперактивность, агрессивность, повышается внимание, моторная координация, улучшается качественная и количественная сторона речи.

2. Было предложено применять **психостимуляторы**. Авторы отмечают неплохие результаты, особенно при лечении **метилфенидатом**. Дети становились более внимательными, сосредоточенными, у них уменьшалась двигательная активность.

Профилактика

Единственный метод профилактики заболевания – это **пренатальный скрининг беременных.**

При подозрении на передачу аномального аллеля, рекомендуют прерывание беременности. Как альтернативу используют **ЭКО**, чтобы ребёнок смог унаследовать здоровую X хромосому.