Postępy w leczeniu zespołu łamliwego chromosomu X

Advances in treatment of fragile X syndrome

Małgorzata Lisik, Aleksander Sieroń

Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki, Śląski Uniwersytet Medyczny

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 5: 504–510

Streszczenie

Zespół łamliwego chromosomu X to najczęstsza rodzinna postać niepełnosprawności intelektualnej. Częstość występowania szacuje się na 1 na 4000 żywych noworodków płci męskiej. Wiodącym objawem jest niepełnosprawność intelektualna, której towarzyszą zaburzenia zachowania. Od 25% do 35% chorych spełnia kryteria autyzmu. Zaburzenia behawioralne to: zaburzenia koncentracji uwagi, nadruchliwość, nadwrażliwość na bodźce dotykowe, problemy z mową (echolalia), agresja, zaburzenia emocjonalne, napady złości, depresja, stany lękowe oraz stereotypie ruchowe (np. klaskanie, machanie rękami). Dotychczas nie ma skutecznego leczenia przyczynowego tej choroby, a postępowanie z chorymi ogranicza się do łagodzenia objawów. Leczenie ma charakter wielodyscyplinarny, obejmuje rozwiązywanie problemów behawioralnych i edukacyjnych. Podstawę powinna stanowić identyfikacja problemów, a następnie zastosowanie ukierunkowanej interwencji wobec rodziny i dziecka. Interwencji farmakologicznej powinny towarzyszyć działania wspomagające. Rozpoznanie zespołu łamliwego chromosomu X jest bezpośrednią wskazówką do objęcia całej rodziny poradnictwem genetycznym, a osoby z grupy ryzyka powinny zostać poinformowane o możliwości wykonania odpowiednich genetycznych testów diagnostycznych.

Słowa kluczowe: zespół łamliwego chromosomu X, terapia behawioralna, leczenie wspomagające, poradnictwo genetyczne.

Abstract

The fragile X syndrome (FRAX) is the most common familial form of mental retardation. The incidence is estimated at 1 in 4000 males. The leading symptom of the syndrome is mental retardation, with accompanying behavioural problems. About 25–35% of affected persons meet the criteria of autism. The behavioural problems involve attention problems, hyperactivity, tactile defensiveness, speech problems (echolalia), aggression, emotional problems, depression, anxiety, and stereotypic movements. There is no causal treatment and management is mainly symptomatic. Many specialists should be involved in this process. Behavioural and educational therapy is indicated. The basic step is identification of the child's problems. Its goal is to promote development of the child's abilities. Pharmacological intervention should be accompanied by supporting methods. The diagnosis of FRAX involves the entire family. The family members should be offered genetic counselling and the possibility of diagnostic DNA analysis.

Key words: fragile X syndrome, behavioural therapy, supporting treatment, genetic counselling.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Lisik, Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 42-583 Katowice, e-mail: mlisik@sum.edu.pl

Pracę otrzymano: 11.10.2009; przyjęto do druku: 13.07.2010

Zespół łamliwego chromosomu X (*fragile X syndrome* – FRAX) to najczęstsza rodzinna postać niepełnosprawności intelektualnej. Częstość jego występowania szacuje się na 1 : 4000–1 : 6000 urodzeń płci męskiej [1]. Zespół dziedziczny jest jako dominujący sprzężony z chromosomem X. Jest to pierwszy opisany zespół chorobowy z grupy tzw. mutacji dynamicznych. Spowodowany jest powieleniem liczby powtórzeń trójnukleotydowych CGG w nieulegającym translacji odcinku 5' genu *FMR1*. Prawidłowy zakres liczby powtórzeń CGG w genie *FMR1* wynosi ok. 5–58. Allele zawierające 40 lub mniej powtórzeń CGG przekazywane są w sposób stabilny, tzn. liczba powtórzeń nie ulega zmianie w czasie mejozy. Allele zawierające 41–58 powtórzeń CGG są mniej stabilne w czasie mejozy i mogą ulec ekspansji do tzw. premutacji u potomstwa. Premutacja (ok. 59–200 powtórzeń CGG) może natomiast w czasie przekazywania potomstwu ulec ekspansji do pełnej mutacji (powyżej 200 powtórzeń CGG, typowo kilkaset do kilku tysięcy), która wiąże się dodatkowo z metylacją promotora genu *FMR1* i brakiem transkrypcji, a w konsekwencji brakiem produktu białkowego. Ekspansję powtórzeń CGG w postaci pełnej mutacji wykrywa się u ponad 99% chorych; u mniej niż 1% występują delecje lub mutacje punktowe genu *FMR1*, których nie można wykryć za pomocą standardowych metod stosowanych w diagnostyce choroby [2,3]. Produkt genu *FMR1* odgrywa ważną rolę w funkcji synaps, a szczególnie ich dojrzewaniu oraz eliminacji. Brak białka FMRP prowadzi do powstania zespołu objawów, od upośledzenia funkcji poznawczych do zachowań autystycznych. Zespół FRAX występuje u obojga płci, a objawy kliniczne są zróżnicowane i bardziej nasilone u mężczyzn. Wiodącym objawem zespołu u mężczyzn po okresie pokwitania jest niepełnosprawność intelektualna, zwykle umiarkowanego lub znacznego stopnia, której towarzyszą zaburzenia zachowania w postaci zaburzeń koncentracji uwagi, labilności emocjonalnej, cech autystycznych i stereotypii ruchowych [2,3]. Kryteria autyzmu spełnia 25–35% chorych. Inne objawy kliniczne to: powiększenie jąder po okresie pokwitania oraz cechy związane z dysplazją tkanki łącznej, wydłużona, wąska twarz, duże odstające małżowiny uszne, nadmierna wiotkość stawów międzypaliczkowych rąk, płaskostopie oraz wypadanie płatków zastawki mitralnej. Cechy te, początkowo subtelnie wyrażone, nasilają się z wiekiem [2–4]. W przypadku dzieci objawy fenotypowe są słabo wyrażone, najbardziej stały objaw, obserwowany u 80% chorych, stanowią powiększone, odstające małżowiny uszne. Zwraca uwagę opóźnienie rozwoju psychoru-

chowego oraz bardzo opóźniony rozwój mowy, któremu towarzyszą zaburzenia zachowania, takie jak: nadruchliwość, krótki okres koncentracji, labilność emocjonalna, brak kontaktu wzrokowego oraz stereotypie ruchowe, takie jak machanie rękami i klaskanie [2–4]. We wczesnym rozpoznaniu pomocne mogą być niezwykle wzorce ruchowe, wykonywanie ruchów obrotowych, powtarzalne ruchy nóg i niezwykła postawa ciała. Kobiety nosicielki pełnej mutacji na skutek posiadania dwóch chromosomów X, z których jeden ulega inaktywacji, wykazują znacznie łagodniejsze objawy choroby. U połowy z nich może występować niepełnosprawność intelektualna lekkiego stopnia bądź trudności w nauce, a także zaburzenia emocjonalne, depresja, niepokój i lęk. Cechy fenotypowe są subtelnie wyrażone w postaci nieznacznie wydłużonej twarzy oraz powiększonych małżowin usznych [2–4]. Kobiety nosicielki premutacji zwykle nie wykazują cech choroby, poziom ich rozwoju intelektualnego mieści się w granicach normy, mogą wykazywać tendencję do obniżonego nastroju oraz niskiej samooceny. U ok. 16–20% z nich występuje przedwczesna menopauza (około 40. roku życia) [2–4].

Kilka lat temu opisano występowanie u mężczyzn będących nosicielami premutacji, dziadków dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X w wieku powyżej 50 lat, nowej choroby neurodegeneracyjnej, zespołu drżenia i ataksji związanej z łamliwym chromosomem X. Obserwowano u nich występowanie podobnych objawów o różnym nasileniu wskazujących na zaburzenie funkcji mózdzku, w postaci postępującego drżenia zamiarowego oraz niezborności mózdkowej, objawiającej się chodem na szerokiej podstawie oraz tendencją do częstych upadków, którym towarzyszyły ośpienie oraz parkinsonizm. W badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) mózgu chorych wykazano występowanie symetrycznego wzmocnienia intensywności sygnałów w projekcji T2 w białej istocie oraz środkowym konarze mózdzku, wskazujące na chorobę istoty białej mózgu, mogącą odpowiadać demielinizacji, a także uogólniony zanik mózgu z poszerzeniem komór mózgu. Obecnie ten charakterystyczny obraz RM, bardzo rzadko opisywany w innych schorzeniach, został uznany za główne kryterium diagnostyczne choroby [5].

Fenotyp behawioralny osób z zespołem łamliwego chromosomu X

Najczęściej obserwowane zaburzenia behawioralne w zespole FRAX to: zaburzenia koncentracji uwagi, nad-

mierna ruchliwość, nadwrażliwość na bodźce dotykowe, problemy z mową, mowa powtarzalna, echolalia, agresja, autoagresja, niezwykle odpowiedzi na bodźce czuciowe, unikanie kontaktu wzrokowego, zaburzenia emocjonalne oraz adaptacji, napady złości, depresja oraz stany lękowe, stereotypie ruchowe (klaskanie, machanie rękami). Chorzy na FRAX wykazują specyficzny profil zaburzeń intelektualnych. Profil umiejętności wykazuje osłabienie uwagi i funkcji wykonawczej, pamięci wzrokowej i krótkoterminowej oraz postrzegania i koordynacji wzrokowo-motorycznej, planowania oraz przetwarzania bodźców arytmetycznych. Silne strony to dobra ogólna wiedza oraz aktywność życia codziennego. Chorzy są często opisywani przez opiekunów jako „stworzenia ze swoimi przyzwyczajeniami”, mają problemy z adaptacją do nowych, nawet subtelnych zmian w codziennej rutynie [2–4]. Dzieci z FRAX nie tracą nabytych umiejętności, lecz raczej mają trudności z utrzymaniem trajektorii rozwoju swoistej dla zdrowych rówieśników.

Zmiany w mózgu chorych z zespołem łamliwego chromosomu X

Pomimo częstego występowania zespołu FRAX, rzadko wykonuje się badania mózgów osób zmarłych. Mózgi osób z zespołem FRAX nie różnią się wielkością od mózgów osób zdrowych. Zaobserwowano jednak subtelne odmienności w budowie anatomicznej mózgów osób z FRAX. Dwie grupy badaczy [6,7] za pomocą RM wykazały zmniejszenie wielkości tylnej części mózdzku oraz powiększenie czwartej komory, a także zwiększenie objętości hipokampa, jądra ogoniastego i komór bocznych. Donoszono także o zależnym od wieku zwiększeniu objętości hipokampa oraz zależnym od wieku zmniejszeniu objętości górnego zakrętu skroniowego [6,7]. U chorych z FRAX zaburzeniu ulega proces selekcji oraz dojrzewania synaps. Jakościowe badania autopsyjne ujawniły w mózgach osób z FRAX występowanie długich, cienkich, krętych wypustek dendrytów z odstającymi główkami, nieregularnymi poszerzeniami w apikalnych dendrytach komórek piramidowych III i V warstwy kory ciemniowo-potylicznej [8]. Obrazy skrawków uzyskane za pomocą mikroskopu elektronowego wskazują na mniejszą powierzchnię kontaktową synaps. Nieprawidłowości w połączeniach istoty białej, związane z rolą białka FMRP w regulowaniu szlaków aksonalnych, mogą zaburzać integralność krytycznych połączeń biorących udział w funkcji wykonawczej przetwarzania wzrokowo-

-przestrzennego. Wymienione cechy morfologiczne mają znaczenie kliniczne. Wielkość robaka mózdzku koreluje dodatnio z wartością ilorazu inteligencji oraz ilością białka FMRP, a ujemnie z nasileniem cech autystycznych [8].

Współistnienie innych zaburzeń u dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X

U małych dzieci z FRAX powszechne są nawracające zakażenia ucha środkowego, co prawdopodobnie ma związek z dysplazją tkanki łącznej. Zakażenia te muszą być intensywnie leczone, aby zapobiec późniejszemu opóźnieniu w rozwoju mowy. Mniej powszechny problem stanowią nawracające zapalenia zatok obocznych nosa, bezdech, tiki, nawracające wymioty, przemieszczenia stawów czy przepukliny [4]. Odpływ żołądkowo-przełykowy nie jest częstym problemem, ale może powodować nawracające wymioty oraz zaburzenia przyrostu masy ciała. Problemy ze strony narządu wzroku to zez, oczopląs i wady refrakcji. Chore dzieci wymagają systematycznej opieki okulistycznej. Częstym problemem okulistycznym, a szczególnie następstwem późnego rozpoznania lub braku leczenia zezu jest amblyopia [4]. U chorych z FRAX występuje także większe ryzyko padaczki; większe (13–18%) dla płci męskiej niż żeńskiej (ok. 5%) [4]. Ryzyko padaczki wiąże się z wiekiem chorego – choroba częściej pojawia się w dzieciństwie, szczególnie między 6. miesiącem a 4. rokiem życia [4]. Napady padaczkowe mają tendencję do zanikania w późniejszym dzieciństwie lub wczesnej dorosłości. Obserwuje się szerokie spektrum napadów padaczkowych, najczęściej mają one charakter napadów uogólnionych lub częściowych złożonych. Zazwyczaj udaje się je opanować za pomocą monoterapii. Przy wyborze leku należy brać pod uwagę objawy towarzyszące zespołowi FRAX, takie jak obniżone napięcie mięśniowe, wiotkość tkanki łącznej, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zachowania. Szczególnie niepożądane są objawy ubocznego działania leku wyrażające się nasileniem hipotonii, niezgrabnością i pogorszeniem się funkcji poznawczych. Dotychczasowe badania kliniczne ujawniły, że większość chorych dobrze reagowała na karbamazepinę oraz kwas walproinowy. Ostatnio donoszono także, że lamotrygina, okskarbamazepina, zonisamid i lewetiracetam są efektywnymi lekami w terapii skojarzonej trudnych do opanowania napadów padaczkowych. Nie stosuje się natomiast fenytoiny z powodu działań ubocznych prowadzących do

przerostu dziąseł i innych tkanek [9–12]. Należy także unikać stosowania fenobarbitalu oraz gabapentyny z powodu nasilania zaburzeń zachowania, w tym nadpobudliwości. Przed wyborem odpowiedniej strategii leczenia farmakologicznego bardzo ważne jest zebranie dokładnego wywiadu, szczególnie ukierunkowanego na występowanie napadów padaczkowych, ze względu na negatywny wpływ nieleczonej padaczki na dalszy rozwój dziecka. Po wyborze leku przeciwpadaczkowego w przypadku każdego dziecka należy monitorować ogólny stan jego zdrowia oraz parametry krwi obwodowej i funkcji wątroby [4, 9–12].

Leczenie zespołu łamliwego chromosomu X

Obecnie brak jest leczenia przyczynowego choroby. Leczenie zespołu FRAX polega na łagodzeniu objawów. Powinno mieć ono wielodyscyplinarny, kompleksowy charakter i obejmować zarówno podejście behawioralne, jak i edukacyjne. Interwencja farmakologiczna powinna być skojarzona z innymi działaniami wspomagającymi [4,9].

Terapia behawioralna zespołu łamliwego chromosomu X

Poprawę funkcjonowania chorego można uzyskać poprzez stosowanie połączenia terapii mowy, integracji sensorycznej, terapii zajęciowej, indywidualnego planu nauczania i terapii behawioralnej. Podstawę postępowania powinna stanowić identyfikacja mocnych stron chorego dziecka oraz jego problemów z następczą, ukierunkowaną interwencją wobec rodziny i dziecka, mającą na celu rozwój potrzebnych umiejętności. Pomimo wiedzy na temat fenotypu behawioralnego chorych z zespołem FRAX prawie nie ma opisów empirycznych badań i ich efektywności w leczeniu behawioralnym. Brak tego typu doniesień znacznie ogranicza możliwość zalecania skutecznych metod leczenia dla pacjentów i ich rodzin. Zasadniczo, osoby stosujące terapie behawioralne opierają się na własnym doświadczeniu klinicznym oraz rozumieniu czynników związanych z zaburzeniami zachowania chorych [4,9]. Zarówno badania zwierząt, jak i ludzi wskazują, że na zachowanie istotnie wpływają różnice środowiskowe. Lepsze środowisko domowe sprzyja mniejszej liczbie zachowań autystycznych, lepszej adaptacji oraz większemu ilorazowi inteligencji. Niektóre cechy środowiska domowego mogą szczególnie

wpływać na funkcjonowanie dziecka. Do czynników tych należą: umiejętności rodzicielskie, adekwatne oczekiwania rodziców w stosunku do dziecka, organizacja życia domowego i nastroje domowników [9]. Lepsze wyniki nauczania także poprawiają zachowania chorych oraz zmniejszają nasilenie cech autystycznych. Badania te wykazują, że modyfikacje środowiska domowego, interwencje behawioralne oraz środowisko szkolne powinny spowalniać postęp choroby u dzieci. Podobnie obserwacja, że dzieci z FRAX wykazują zwiększone odpowiedzi na bodźce czuciowe oraz zwiększone stężenia hormonów stresu, które są związane z nasileniem problemów behawioralnych oraz socjalnych, sugerują, że działania mające na celu zmniejszenie oraz lepsze radzenie ze stresem oraz pobudzaniem czuciowym mogą łagodzić objawy. Badania czynników środowiskowych mogą przyczynić się opracowania skuteczniejszych terapii niefarmakologicznych. Przekształcenie otoczenia osoby chorej w taki sposób, aby czuła się ona komfortowo, nie jest łatwe, ale wydaje się, że może to stanowić jedną z ważnych metod łagodzenia zaburzeń behawioralnych. Rekomendacje dotyczące leczenia behawioralnego zespołu FRAX zostały przedstawione przez Hills-Epstein i wsp. [13]. Opierają się one głównie na zasadach analizy funkcjonowania oraz modelu „przyczyna–zachowanie–konsekwencje” i wskazują, że zaburzenia behawioralne wynikają ze złego przystosowania i że mogą one zostać zastąpione przez pozytywne wzmocnienie właściwych lub adaptacyjnych zachowań.

Farmakoterapia zespołu FRAX

Niewiele jest doniesień na temat leczenia farmakologicznego zaburzeń behawioralnych związanych z zespołem FRAX. Przeprowadzono kilka prób leczenia mających na celu poprawę funkcji poznawczych i zaburzeń zachowania. Biorąc pod uwagę, że pierwotny marker choroby, miejsce łamliwe Xq27.3, należy do miejsc folianowrażliwych, ujawniających się w przypadku niedoboru kwasu foliowego w podłożu hodowlanym, wysunięto koncepcję, że być może u chorych z FRAX występują niedobory kwasu foliowego. Podjęto próby podawania chorym dużych dawek kwasu foliowego, niestety, nie były one prowadzone metodą podwójnie ślepej próby [4]. Wczesne doniesienia wskazywały na poprawę czasu koncentracji oraz zaburzeń uwagi po tej terapii. Wyniki późniejszych badań nie potwierdziły jednak skuteczności leczenia dużymi dawkami kwasu foliowe-

go. Leki najczęściej przepisywane dorosłym i dzieciom z FRAX to leki działające przeciwdepresyjnie oraz stymulujące [10–12]. Leki stymulujące mają na celu zmniejszenie objawów nadpobudliwości, napadów złości oraz agresji. Skuteczność działania leków oraz obserwowane objawy niepożądane różnią się w zależności od chorego. U osób dorosłych odpowiedź na leki stymulujące jest zwykle zmniejszona, ze względu na wzrost pobudzenia oraz zmniejszenie poziomu aktywności. Nieliczne doniesienia i obserwacje sugerują, że leki stymulujące są pomocne w przypadku występowania nadmiernej aktywności. Agoniści receptora adrenergicznego (klonidyna, guanfacyna) pomagają kontrolować nadpobudliwość, impulsywność i agresję, a inhibitory selektywnego wtórnego wychwyty serotoniny (fluoksetyna) są pomocne w opanowywaniu lęków, impulsywności, drażliwości, zaburzeń nastroju, depresji, zachowań obsesyjno-kompulsywnych i zachowań autoagresyjnych [10–12]. Typowe i nietypowe leki antypsychotyczne mogą zostać użyte do kontrolowania nasilenia i przebiegu zaburzeń psychicznych i zachowań agresywnych [9,10]. Stabilizatory nastroju okazały się użyteczne w opanowywaniu zaburzeń i regulacji nastroju z towarzyszącymi zachowaniami agresywnymi lub bez takich zachowań. Nietypowe leki przeciwpsychotyczne używane są do leczenia autyzmu, a także zachowań agresywnych, w tym prowadzących do samookaleczenia [11,12]. W przeszłości najczęściej stosowanym lekiem przeciwpsychicznym był rysperydon, który w znacznym stopniu zmniejszał zachowania agresywne u starszych chorych oraz inne uporczywe niepożądane zachowania u młodych chłopców z FRAX, a także cechy autystyczne. Typowa dawka rysperydonu dla dziecka wynosiła 1–2,5 mg/dzień. Drugi najczęściej stosowany dzisiaj atypowy lek przeciwpsychiczny to aripiprazol. Charakteryzuje się on dużą skutecznością (71%) oraz wywołuje najmniejszy przyrost masy ciała. Dzięki unikalnemu profilowi farmakologicznemu, lek ten łagodzi liczne zaburzenia występujące u chorych z zespołem FRAX, takie jak nadpobudliwość, wahania nastroju, agresja i niewłaściwe zachowania socjalne. Zalecane jest stosowanie małych dawek aripiprazolu (2,5–5 mg dla dorosłych oraz poniżej 1 mg u dzieci, przed snem). Podawanie leku w większych dawkach często powoduje występowanie pobudzenia. Działania uboczne leków przeciwpsychicznych obejmują m.in. zwiększenie masy ciała, sedację, nudności, zaparcia i cukrzycę. U pacjentów z szybkim przyrostem masy ciała po podaniu leku należy wykluczyć cukrzycę oraz zespół metaboliczny jako jego przyczyny [10].

W przyszłości bezpośrednie oddziaływanie na deficyty biologiczne, u podłoża których leży niedobór białka FMRP, może oferować ukierunkowane, a zatem skuteczniejsze leczenie. Wiele aspektów fenotypu w modelach zwierzęcych FRAX, obejmujących zaburzenia zachowania, deficyty poznawcze oraz zmiany w wypustkach dendrytów, wiąże się z nadmierną aktywacją ścieżki sygnałowej mGluR5 (receptorów metabotropowych glutaminianergicznych 5). FMRP jest białkiem wiążącym RNA, modulującym dojrzewanie dendrytów oraz plastyczność synaps poprzez hamowanie syntezy białka dendrytowego, w którym pośredniczy grupa mGluR5. Zaburzenia behawioralne mogą być osłabione poprzez wyciszenie ekspresji mGluR5 [14,15]. Kilku antagonistów mGluR5 jest obecnie stosowanych w łagodzeniu objawów klinicznych choroby Parkinsona czy uzależnień [14,15].

Przykładem takiego leku może być fenobam, lek o działaniu anksjolitycznym, który okazał się również selektywnym antagonistą mGluR5. Pilotażowe badania z użyciem pojedynczej dawki fenobamu jako antagonisty mGluR5 przeprowadzono w celu określenia bezpieczeństwa i farmakokinetyki u 12 dorosłych (mężczyzn i kobiet) z FRAX. Nie stwierdzono klinicznie znaczących działań niepożądanych. Zaobserwowano szybkie zmniejszenie nasilenia nadpobudliwości, niepokoju oraz stanów lękowych [16].

Innym lekiem dającym nadzieję na skuteczne leczenie objawów u chorych z FRAX jest testowana ostatnio ampakina (CX516) [17]. CX516 to dodatni modulator receptorów, który łączy się z kompleksem kanału receptora AMPA i wywołuje alosteryczne zwiększenie przewodnictwa jonów wywoływane przez glutaminian, prowadząc do spowolnienia dezaktywacji receptora, wydłużając czas otwarcia oraz wolniejsze wygaszanie pobudzenia potencjału postsynaptycznego. Ampakina zwiększa stężenie czynnika neurotroficznego pochodzącego z mózgu (BDNF), promując dojrzewanie synaps. Ampakinę podawano przez 4 tygodnie w warunkach podwójnie ślepej próby 49 chorym (kobietom i mężczyznom w wieku 18–50 lat). Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów w tym badaniu i poza wysypką uczuleniową nie wykryto innych niepożądanych działań. Jednakże 4-tygodniowe podawanie leku nie wpłynęło również na poprawę funkcji poznawczych ani zaburzeń behawioralnych. Brak pożądaných efektów działania leku autorzy tych badań tłumaczą zbyt krótkim okresem jego podawania [17].

Erickson i wsp. [18] badali skuteczność i tolerancję memantyny, kolejnego leku używanego do łagodzenia

objawów zespołu FRAX. Memantyna należy do nowej generacji leków blokujących receptory jonotropowe – N-metylo-D-asparaginianowe (NMDA). W badaniach uczestniczyło 6 pacjentów z zespołem FRAX i ze współistniejącym autyzmem. Lek podawano przez 34,7 tygodnia w ramach otwartej próby. Czterech chorych (67%) wykazało ogólną poprawę funkcjonowania w ocenie *Clinical Global Impressions –Improvement subscale* (CGI-I), jednakże nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi w ocenie skali swoistych objawów. U dwóch chorych pojawiły się objawy nietolerancji. Memantyna była umiarkowanie efektywna u kilku pacjentów z zespołem FRAX. Wskazane są dalsze systematyczne badania leku.

Alternatywą dla opisanych dotychczas leków stosowanych w leczeniu zespołu FRAX może być podawanie litu. Lit wpływa na szlak sygnałowy fosfolipazy C, hamując przemiany fosforanu inozytolu oraz zmniejszając aktywność enzymatyczną fosfolipazy C. Ten szlak sygnałowy obejmuje receptory aktywujące translację licznych mRNA w dendrytach, w tym kodujących receptory mGluR5. Hamowanie ścieżki sygnałowej przez lit teoretycznie może korygować nadmierną produkcję białek w dendrytach u pacjentów z FRAX. W badaniu Berry-Kravis i wsp. [19] 15 osób z FRAX w wieku 6–23 lat otrzymywało przez 2 miesiące węglan litu doustnie w dawkach 300 mg przy masie ciała powyżej 50 kg oraz 20 mg/kg m.c./dobę przy mniejszej masie ciała, aż do osiągnięcia stężenia leku w surowicy wynoszącego 0,8–1,2 mEq/l. Wyniki tego badania były zgodne z wynikami badań uzyskanych na modelach

zwierzęcych, co wydaje się popierać koncepcję poprawy ścieżek sygnałowych biorących udział w nadmiernej aktywacji translacji, obejmującej hipotetyczną ścieżkę mGluR. Lit miał pozytywny wpływ na zachowanie, zdolności poznawcze oraz pojedyncze pomiary funkcji poznawczych u osób z FRAX. Badanie to wykazuje pewne ograniczenia – podstawowe stanowi mała liczebność badanej grupy oraz metoda otwartej próby. Przed rekomendowaniem litu do leczenia należy wykonać badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Lit jest dobrze tolerowany oraz pozwala na osiągnięcie korzyści w FRAX, prawdopodobnie przez poprawę ścieżek biorących udział w nadmiernej aktywacji translacji, obejmujących m.in. hipotetyczną ścieżkę mGluR [19].

Zaburzenia układu cholinergicznego, zjawisko wtórne do niedoboru białka FMRP, mogą odpowiadać za zaburzenia poznawcze oraz zachowania obserwowane u chorych z FRAX. *FMR1* ulega silnej ekspresji w neuronach cholinergicznym jądra podstawnego we wczesnym okresie rozwoju układu nerwowego. Szlaki cholinergiczne w przodomózgowiu oraz hipokampie (których rozwój lub funkcja są zaburzone we FRAX) odpowiadają za kilka funkcji poznawczych zaburzonych u chorych z FRAX, m.in. koncentrację uwagi, uczenie się i zapamiętywanie. Badania myszy z uszkodzonym genem *fmr1* wykazały nieprawidłową czynność cholinergiczną w hipokampie, regionie limbicznym biorącym udział w uczeniu się i zapamiętywaniu. U 9 chorych z FRAX dokonano obustronnego pomiaru stężeń choline w grzbietowo-bocznym obszarze kory przedczołowej za pomocą spektroskopii RM i porównano ich wyniki z wynikami 9 zdro-

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu objawów zespołu łamliwego chromosomu X

Grupa leków	Nazwa leku	Objaw	Poz. piśmiennictwa
agoniści receptora α -adrenergicznego	klonidyna guanfacyna	nadruchliwość impulsywność agresja	10–12
inhibitory wtórnego wychwyty serotoniny	fluoksetyna	niepokój, lęk zmienność nastroju zachowania kompulsywne	10–13
stymulujące	metylfenidat	nadruchliwość zaburzenia koncentracji uwagi napady złości agresja	10,13
przeciwpyszotyczne	rysperydon aripiprazol	zachowania agresywne	11,12
przeciwpadaczkowe	kwas walproinowy karbamazepina	wahania nastroju zaburzenia snu	11

wych mężczyzn dobranych pod względem wieku. U mężczyzn z FRAX wykryto statystycznie znamienne mniejsze stężenie cholinyl. Dziewięciu mężczyzn z FRAX objęto pilotażową otwartą próbą z zastosowaniem donepezylu, inhibitora acetylocholinesterazy. Stwierdzono pozytywną wstępną odpowiedź na leczenie, która polegała na poprawie funkcji wykonawczych oraz zmniejszeniu zaburzeń zachowania. Badania te wymagają jednak powtórzenia w liczniejszej grupie pacjentów [20].

Terapia oparta na naprawie molekularnego mechanizmu leżącego u podstaw zaburzenia budzi nadzieje na przyszłość, gdyż leczenie przyczynowe powinno być skuteczniejsze niż tylko łagodzenie objawów choroby.

Poradnictwo genetyczne

Rozpoznanie zespołu FRAX dotyka pacjenta oraz jego rodzinę w bardzo szerokim ujęciu. Rodzinę należy objąć poradnictwem genetycznym, kierując ją do poradni genetycznej [21]. W rutynowo wykonywanej diagnostyce molekularnej zespołu FRAX stosuje się dwa rodzaje testów molekularnych, mających na celu wykrycie mutacji dynamicznej w genie *FMR1*. Jeden z testów, wykorzystujący reakcję łańcuchową polimerazy, stosowany jest jako wstępne badanie przesiewowe, umożliwiające wykluczenie choroby u większości badanych osób. Drugi test, wykorzystujący technikę Southerna, pozwala na ostateczne rozpoznanie choroby [22]. Istnieje możliwość diagnostyki przedurodzzeniowej w przypadku planowania kolejnej ciąży i wykrycia, który z alleli został odziedziczony przez płód [21].

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Turner G., Webb T., Wake S. i wsp. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196-197.
- Garber K.B., Visootsak J., Warren S.T. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 666-672.
- Hagerman R.J. The physical and behavioral phenotype. W: Hagerman R.J., Hagerman P.J. [red.]. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. Wyd. 3. *Johns Hopkins University Press*, Baltimore 2002; ss. 3-109.
- Hagerman R.J. Fragile X syndrome. Molecular and clinical insights and treatment issues. *West J Med* 1997; 166: 129-137.
- Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M. i wsp. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 869-878.
- Mostofsky S.H., Mazzocco M.M., Aakalu G. i wsp. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998; 50: 121-130.
- Reiss A.L., Ayward E., Freund L.S. i wsp. Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa. *Ann Neurol* 1991; 29: 26-32.
- Irwin S.A., Galvez R., Greenough W.T. Dendritic spine structural anomalies in fragile X mental retardation syndrome. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 1038-1044.
- Reiss A.L., Hall S.S. Fragile X syndrome: assessment and treatment implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2007; 16: 663-675.
- Hagerman R.J., Berry-Kravis E., Kaufmann W.E. i wsp. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: 378-390.
- Berry-Kravis E., Potanos K. Psychopharmacology in fragile X syndrome – present and future. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 42-48.
- Tsiouris J.A., Brown W.T. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2004; 18: 687-703.
- Hills-Epstein J., Riley K., Sobiesky W. The treatment of emotional and behavioral problems. W: Hagerman R.J., Hagerman P.J. [red.]. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. Wyd. 3. *Johns Hopkins University Press*, Baltimore 2002, ss. 339-362.
- Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004; 27: 370-377.
- Dölen G., Bear M. Courting a cure for fragile X. *Neuron* 2005; 45: 642-644.
- Berry-Kravis E., Hessel D., Coffey S. i wsp. A pilot open-label single-dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 266-271.
- Berry-Kravis E., Krause S.E., Block S.S. i wsp. Effect of CX516, an AMPA-modulating compound, on cognition and behavior in fragile X syndrome: a controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 525-540.
- Erickson C.A., Mullet J.E., McDougle C.J. Open-Label Memantine in Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 1629-1635.
- Berry-Kravis E., Sumis E., Hervey C. i wsp. Open-label treatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29: 293-302.
- Kesler S.R., Lightbody A.A., Reiss A. Cholinergic dysfunction in fragile X syndrome and potential intervention: a preliminary 1H MRS study. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 403-407.
- McConkie-Rosell A., Finucane B., Cronister A. i wsp. Genetic counseling for fragile X syndrome: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2005; 14: 249-270.
- Sielska D., Milewski M. Analiza molekularna w zespole łamliwego chromosomu X. *Instytut Matki i Dziecka*, Warszawa 2006, ss. 12-26.