Московская Медицинская Академия имени И.М.Сеченова

Кафедра мединской генетики

Реферат на тему: “Синдром Мартина-Белл”

Работа студентки xx группы xx курса ФПНПК

Москва

**2000**

**СИНДРОМ МАРТИНА-БЕЛЛ (СИНДРОМ “ЛОМКОЙ” Х-ХРОМОСОМЫ)**

**Краткая история**.

Еще в начале нашего 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 Х-хромосомы в области 27-28.

**Частота встречаемости**

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

**Этиология**

Выявленная цитогенетическая аномалия относится к феномену так называемой фрагильности (fragility - ломкость, хрупкость). При данной патологии важно то, что ломкость затрагивает всегда один и тот же участок Х-хромосомы, где локализован мутантный ген. Ни патогенетическая роль выявленного феномена, ни механизм его связи с мутантным геном до сего времени не выяснены. При цитогенетическом исследовании обнаружили не во всех метафазных клетках. Было выявлено, что обнаружение его зависит от определенных условий среды, таких как отсутствие фолиевой кислоты.

Вопрос о наследовании синдрома Мартина-Белл изучен недостаточно, лишь в 1/3 случаев оно характеризуется как типичное Х-сцепленное рецессивного типа. Это означает, что заболевание проявляется исключительно у лиц мужского пола. Генотип мужчины устанавливается по его фенотипу: если он болен, то гемизиготен по аномальному гену, если здоров, то свободен от него. Женщины-носительницы мутантного гена, как правило, фенотипически здоровы. Среди мужчин-родственников матери по женской линии нередко встречаются больные с тем же заболеванием. Среди здоровых членов семьи по женской линии преобладают женщины, также как и среди здоровых сибсов пробанда. Однако в большем числе случаев (2/3) наследование синдрома носит характер нерегулярного сцепленного с Х-хромосомой, а именно получены строгие доказательства возможности передачи маркерной хромосомы здоровыми мужчинами (облигатными носителями), в потомстве дочерей которых отмечаются случаи рождения больных сыновей. Для ген, обуславливающего синдром, определена неполная его пенетрантность у мужчин (79%). Кроме того, женщины-носительницы в ряде случаев (35%) имеют умственную отсталость от легкой до тяжелой ее форм. Хотя матери и дочери мужчин-носителей гена ломкости Х-хромосомы сходны по фенотипу, экспрессия этого гена в их потомстве различна: пенетрантность умственной отсталости выше в потомстве интеллектуально нормальных дочерей мужчин-носителей, чем в потомстве интеллектуально нормальных матерей мужчин-носителей. Эта ситуация, как и передача синдрома здоровыми мужчинами, хорошо объясняется аутосомной супрессорной системой, которая обеспечивает неполную пенетрантность гена.

Ген-супрессор подавляет проявление мутантного гена у облигатного носителя-мужчины с нормальным интеллектом. У его дочерей вследствие рекомбинационных процессов ген-супрессор из системы генотипа исчезает, что является условием для появления мутантного гена у их сыновей. Предположение об аутосомном гене-супрессоре в противоположность супрессору, находящемуся в одной группе сцепления (Х-хромосома) допускает большую частоту их рекомбинаций (независимое комбинирование). Это повышает вероятность такой комбинации генотипа в потомстве, когда мутантный ген входит в систему генотипа без гена-супрессора и формирует соответствующий синдром у носителя.

Существует гипотеза о ломкости Х-хромосомы как о некотором премутационном состоянии локуса Хq27.3, сопровождающимся аномалиями рекомбинации в этом районе. В последующих поколениях они способствуют возникновению мутантного аллеля, обусловливающего синдром Мартина-Белл. Авторы при помощи своей гипотезы объясняют уже упомянутые особенности родословных с нерегулярным наследованием синдрома, согласно которым обеспечивается передача мутантного гена нормальными мужчинами, причем их гетерозиготные дочери не имеют умственной отсталости, у них либо нет ломкого участка, либо количество таких клеток мало. В следующем поколении треть женщин-гетерозигот имеют умственную отсталость и около 29% с ломкой Х-хромосомой. Эти женщины имеют больных сыновей.

Женщины-носительницы мутантного гена могут быть умственно отсталыми, что свидетельствует в пользу того, что мутантный ген не является полностью рецессивным. Пенетрантность умственной отсталости у гетерозигот у равна 30%. Степень умственной отсталости варьирует от легкой до тяжелой, но чаще женщины-носительницы мутантного гена психически нормальны. Изменчивость интеллекта у женщин-носительниц аномального гена ряд авторов объясняют различиями в инактивации ломкой Х-хромосомы в соответствии с гипотезой J. Lejeune, т.е. у женщин с нормальным интеллектом рано реплицирующейся (генетически активной) чаще бывает нормальная Х-хромосома, тогда как у женщин со сниженным интеллектом - ломкая Х-хромосома.

**Клиника**

Было отмечено, что средняя масса тела пробандов при рождении часто повышена - от 3,5 до 4 кг.

Первым в качестве одного из наиболее выраженных соматических симптомов у подростков и взрослых больных отметили макроорхизм при отсутствии изменений эндокринной функции.

Прежде всего определенные признаки были отмечены в строении лица и тела больных: 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 нередко гиперэластична. Часто встречаются светлоокрашенные радужные оболочки, светлые волосы. Вместе с тем вариабельность фенотипа очень широкая.

Таким образом, выявленные системные соматические изменения затрагивают связочный аппарат, хрящ, кожу, костную систему. Это дает основание предполагать, что в патологический процесс вовлекается соединительная ткань.

По данным практически всех исследователей, неврологическая симптоматика при данном синдроме характеризуется некоторыми слабо выраженными и неспецифическими признаками, которые часто встречаются при умственной отсталости у детей вообще. Чаще всего выявляется мышечная гипотония и дискоординация движений. Кроме того, отмечаются экстрапирамидные (стереотипные гримасы), пирамидные и глазодвигательные нарушения.

Ведущим психопатологическим нарушением является интеллектуальное недоразвитие, которое отмечается всеми исследователями как постоянный синдром. По данным литературы, степень умственной отсталости различна. Вместе с тем есть работы, где описываются больные, имеющие пограничную умственную отсталость и даже с интеллектом, соответствующим норме.

Было обращено внимание на своеобразную речь этих пациентов. Позднее речь пациентов стали называть “повторяющейся, персеверативной, бормочущей”. К ее особенностям относится ускоренный темп и выраженные эхолалии и персеверации. Она является весьма характерной именно для этой патологии и может иметь определенное диагностическое значение.

Часто выявляются разнообразные нарушения поведения: синдром двигательной расторможенности, выраженная аффективная возбудимость, агрессивность.

В качестве одной из частых психопатологических особенностей отмечена шизофреноподобная симптоматика, включающая в себя подпрыгивания, похлопывания руками, повороты вокруг своей оси, встряхивание кистями, “манежный” бег, разнообразные гримасы, монотонное хныканье.

Помимо умственной отсталости, чаще всего у больных отмечаются проявления раннего детского аутизма (отсутствие потребности в контактах с окружающими, отгороженность от внешнего мира, слабость эмоционального реагирования по отношению к близким , недостаточность реакций на зрительные и слуховые раздражители, приверженность к сохранению неизменности окружающего, боязнь всего нового, однообразность поведения со склонностью к стереотипным примитивным движениям, разнообразные расстройства речи, непереносимость взгляда в глаза, взгляд “мимо” и “сквозь” людей.

В литературе имеются сообщения о выявлении мужчин-носителей ломкой Х-хромосомы, но с нормальным интеллектом.

**Методы диагностики**

1. Клинический. К минимальным диагностическим признакам относятся: умеренная или глубокая умственная отсталость (97,5%), большие оттопыренные ушные раковины (62%), выступающий лоб и массивный подбородок, макроорхизм (68,4%), характерная речь (41,4%).
2. Цитогенетический. Существует стандартный метод изучения культуры лимфоцитов периферической крови больных. Культуру получают на среде 199 (дефицитной по фолиевой кислоте) с добавлением 15% сыворотки крупного рогатого скота. Далее через 72 часа ее фиксируют и окрашивают с помощью трипсин-гимза. Анализируют на стадии метафазы, учитывают число клеток с ломкой Х-хромосомой на 100 изученных клеток.
3. Были описаны характерные для синдрома изменения на ЭЭГ: отсутствие α-ритма, значительное усиление θ-диапазона, преобладание нерегулярной θ- и Δ-активности в затылочных зонах коры, в центральных, лобных и теменных отделах полушарий отмечено доминирование высокоамплитудного θ-ритма.
4. При анализе дерматоглифических данных с помощью разработанной дискриминантной классификационной функции их диагностическая значимость составляет 80%.

**Подходы к лечению**

В связи с тем, что ломкость Х-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 введение 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.

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

В 1981 г. ломкую Х-хромосому впервые обнаружили в культуре амниотических клеток. Более точные результаты получаются при исследовании крови плода, чем при биопсии плаценты.

**Профилактика**

Риск рождения больного ребенка существенно различается в зависимости от того, унаследована ли мутация или же она возникла de novo. В последнем случае риск рождения больного ребенка крайне мал. “Свежесть” мутации можно предположить в том случае, если среди родственников нет больных мужчин и не отмечены случаи умственной отсталости у женщин, при этом у родственников тест на ломкую Х-хромосому отрицателен. Но, учитывая неполную пенетрантность гена, точно доказать спорадический случай невозможно, поэтому несмотря на единичный случай заболевания в семье, не следует утверждать, что мутация возникла de novo. Исходя из этого ребенка считают сегрегантом, а мать - гетерозиготой по аномальному гену, и следующую беременность рекомендуют вести под контролем ломкости Х-хромосомы у плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куприянова Т.А. “Синдром Мартина-Белл (умственная отсталость с ломкой Х-хромосомой)”// Журнал невропатологии и психиатрии - 1991. - т.91 - вып.8 - с. 115-125.
2. С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е. Семанова, О.Е. Блинникова “Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование” - М.: Практика, 1996г.
3. Зукин В.Д. “Клинико-генетический анализ синдрома “ломкой” Х-хромосомы”: Автореф.дис...канд. мед. наук/ Киев. ин-т усоверш. врачей. - Киев, 1991 г.
4. Куприянова Т.А., Горькова С.А., Маринчева Г.С. “Клиническая и цитогенетическая диагностика синдрома Мартина-Белл”// Журнал невропатологии и психиатрии - 1991. - т.91 - вып.8 - с. 54-57.
5. Бессуднова С.С., Ильинских Н.Н. “Роль маркерной Х-хромосомы в диагностике синдрома Мартина-Белл”// Журнал невропатологии и психиатрии - 1990. - т.90 - вып.3 - с.128-132.