

Rodzinne występowanie zespołu FXTAS powodowanego premutacją w genie *FMR1*

Familial occurrence of FXTAS caused by premutation in the FMR1 gene

Dariusz Koziorowski¹, Marta Rajkiewicz², Anna Sufek-Piątkowska², Jacek Zaremba², Małgorzata Kaca-Oryńska¹, Tomasz Mandat^{3,4}, Andrzej Friedman¹

¹Klinika Neurologii WNoZ, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

³Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

⁴Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 4: 391–398

Streszczenie

Premutacja w genie *FMR1* jest związana z neurodegeneracyjnym zespołem charakteryzującym się występowaniem drżenia zamiarowego, ataksji chodu oraz zaburzeń funkcji poznawczych u osób powyżej 50. roku życia.

W pracy przedstawiono przypadek 74-letniego mężczyzny z bardzo nasilonym drżeniem zamiarowym, niewielkim drżeniem pozycyjnym i ataksją chodu. Analiza genu *FMR1* wykazała u probanda 91 powtórzeń CGG, co spełnia kryterium rozpoznania premutacji. 68-letnia siostra chorego z drżeniem głowy o niewielkim nasileniu jest nosicielką premutacji z liczbą powtórzeń 81 CGG, a młodszy brat, u którego występuje niewielkie drżenie głowy oraz drżenie pozycyjne, ma 98 powtórzeń CGG. Bezobjawowa córka probanda ma liczbę powtórzeń powyżej 120 CGG, ale jeszcze w zakresie premutacji. U jej córki, z upośledzeniem umysłowym w stopniu niewielkim, bez innych objawów neurologicznych, stwierdzono pełną mutację. W tej rodzinie ze zróżnicowanymi objawami klinicznymi zostały zidentyfikowane cztery osoby z premutacją i jedna z pełną mutacją w genie *FMR1*.

Słowa kluczowe: FXTAS, premutacja, *FMR1*, głęboka stymulacja mózgu.

Abstract

The *FMR1* gene premutation has recently been reported to be associated with a neurodegenerative syndrome, characterized by intention tremor, gait ataxia and cognition deficits in persons older than 50 years.

We present a 74-year-old man with very severe intention tremor, slight postural tremor and gait ataxia. The molecular analysis revealed that he was a carrier of 91 CGG repeats in the *FMR1* gene. His sister (68 years old), with head tremor, was found to be a carrier of 81 CGG repeats, while his younger brother, also with slight head and postural tremor, was a carrier of 98 CGG repeats. Molecular analysis of the proband's asymptomatic daughter revealed an expansion over 120 CGG. Her daughter, with mild intellectual disability, was a carrier of a full mutation. Thus, in the presented family with heterogeneous clinical presentation we found 4 premutations and one full mutation in the *FMR1* gene.

Key words: FXTAS, premutation, *FMR1*, deep brain stimulation.

Adres do korespondencji: Dariusz Koziorowski, Klinika Neurologii WNoZ, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel./faks +48 22 326 58 15, e-mail: dkoziowski@esculap.pl

Pracę otrzymano: 12.09.2010; przyjęto do druku: 26.02.2011

Wstęp

Zespół drżenia i ataksji związany z kruchym chromosomem X (ang. *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*, FXTAS, OMIM#300623) został po raz pierwszy opisany w 2001 r. przez Hagerman i wsp. [1]. Jest zespołem neurodegeneracyjnym, a spektrum objawów klinicznych obejmuje: drżenie, ataksję i zaburzenia poznawcze, często współistnieją zaburzenia odruchów postawnych, parkinsonizm z dominującą sztywnością oraz neuropatia obwodowa. Obserwuje się także spowolnienie ruchowe, maskowatą twarz oraz zaburzenia odruchów postawnych. Opisano także kilku pacjentów z fenotypem choroby Parkinsona z dobrą odpowiedzią na lewodopę [2].

W badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) u pacjentów z FXTAS stwierdzane są: uogólniony zanik mózgu, hiperintensywne ogniska w obrazach T2-zależnych i FLAIR w istocie białej półkul mózgu oraz obszary zwiększonego sygnału w obrazach T2-zależnych i FLAIR w konarach środkowych mózdku [3]. W badaniu neuropatologicznym obserwuje się wewnątrzjądrowe, eozynofilne, ubikwitynowododatnie wtręty w jądrach neuronów i astrocytów kory mózgu, hipokampa i mózdku. Ponadto w mózdku stwierdza się zmniejszenie liczby aksonów i gliozę, a w istocie białej – zmiany gąbczaste [4].

Rozpoznanie kliniczne opiera się na kryteriach opisanych przez Jacquemont i wsp. z 2003 r. Obecność objawów dużych (drżenie zamiarowe, niezborność chodu) oraz małych (parkinsonizm, zaburzenia pamięci krótkotrwałej i funkcji wykonawczych) pozwala na wyróżnienie trzech kategorii diagnostycznych: rozpoznanie pewne, prawdopodobne i możliwe [5]. Rozpoznanie kliniczne jest potwierdzane przez badanie molekularne.

Podłoże molekularne zespołu FXTAS stanowi premutacja w genie *FMR1* będąca skutkiem utraty stabilności powtórzeń CGG w pierwszym eksonie genu. W genie tym wyróżnione zostały dwa patogenne zakresy; pierwszy z nich – pełna mutacja obejmująca > 200 powtórzeń CGG wywołuje zespół kruchego chromosomu X (*fragile X syndrome* – FraX, OMIM#300624), najczęstszą monogenową przyczynę niepełnosprawności intelektualnej. Drugi z patogennych zakresów to premutacja, która obejmuje od 55 do 200 powtórzeń CGG i związana jest z występowaniem wspomnianego zespołu FXTAS oraz zespołu przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników (*primary ovarian insufficiency* – POI, OMIM#311360). Uważa się, że termin premutacja

dotyczy zakresu powtórzeń mikrosatelitarnych powyżej normy, lecz jeszcze nieobejmujących zakresu pełnej mutacji, a nosiciele premutacji nie wykazują zwykle objawów choroby [6]. W przypadku genu *FMR1* u nosicieli premutacji może jednakże wystąpić jeden ze wspomnianych zespołów (FXTAS/POI), których objawy są zdecydowanie różne od obserwowanych w zespole FraX, związanym z pełną mutacją w genie *FMR1*.

Patogeneza zespołu FXTAS nie została dokładnie poznana. Postulowany jest neurotoksyczny wpływ transkryptu genu *FMR1* – nadmiar mRNA gromadzący się w postaci wtrętów w jądrze komórkowym może wykazywać efekt cytotoksyczny prowadzący do uruchomienia procesów, w wyniku których dochodzi do uszkodzenia szlaków mózdkowych i uogólnionego zaniku mózgu [7].

Należy także podkreślić, że premutacja w genie *FMR1* występuje również w populacji osób zdrowych z częstością 1 : 246–468 kobiet oraz na 1 : 813 mężczyzn [8,9], natomiast częstość zespołu FXTAS określa się na ok. 1 na 3000 mężczyzn w populacji ogólnej powyżej 50. roku życia [10]. W polskim badaniu, w grupie mężczyzn w wieku ≥ 50 lat z rozpoznaniem ataksji, po wykluczeniu u nich 9 innych typów ataksji rdzeniowo-mózdkowych, stwierdzono jeden przypadek FXTAS, co stanowi 1/178 (0,56%) [11].

W związku z tym, że FXTAS jest chorobą o późnym początku, obserwuje się zwiększanie się częstości występowania choroby u nosicieli premutacji wraz z wiekiem: 17% – 50 lat, 38% – 60 lat, 47% – 70 lat i 75% – 80 lat; u kobiet powyżej 50. roku życia wynosi ok. 10% [10].

Opis przypadku

Mężczyzna, 74 lata, został przyjęty do Kliniki Neurologii z powodu występującego od 7 lat drżenia kończyn górnych i głowy oraz zaburzeń równowagi. W wywiadzie: przebyty w 1993 r. zawał mięśnia sercowego, niewielkiego stopnia niedomykalność mitralna, od 2002 r. stwierdzany cień okrągły w segmencie szczytowym płata dolnego płuca prawego bez cech progresji.

W badaniu neurologicznym obserwowano u chorego wychylenia nystagmoidalne przy patrzeniu na boki, rytmiczne drżenie głowy (bardziej w kierunku pionowym), znaczne drżenie kinetyczne kończyn górnych (większe w kończynie prawej) przy stosunkowo niewielkim drżeniu pozycyjnym, obustronnie brak odruchów z kończyn górnych, słabe odruchy kolanowe, brak

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2153087>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2153087>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)