

۱- حسین شعاعی دیزج؛ کارشناس ارشد بیوشیمی، بیمارستان آیت الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
 ۲- منصوره عشقی، کارشناس ارشد مامایی

## سندرم X شکننده

### اپیدمیولوژی

- نسبت فراوانی سندرم X شکننده در مردان یک در ۵۰۰۰-۷۰۰۰ مرد و در زنان یک در ۴۰۰۰-۶۰۰۰ است.
- بیش جهش بسیار شایع تر است. زنان دو تا چهار برابر مردان حامل این ناهنجاری ژنی هستند. این شیوع تخمینی ۱ در ۱۳۰-۲۶۰ زن و ۱ در ۲۵۰-۸۱۰ مرد دارد.

### علائم سندرم X شکننده

- فرد مبتلا به سندرم X شکننده معمولاً دارای مشکلات یادگیری (ضریب هوشی کمتر از ۷۰) و نقاط عطف تاخیری، همراه با ویژگی های فیزیکی معمولی مانند پیشانی بلند، بیضه های بزرگ (۲ تا ۳ برابر اندازه طبیعی)، عدم تقارن صورت، فک بزرگ و گوش های بلند است.
- ممکن است ویژگی هایی به دلیل تغییرات در بافت همبند از جمله گوش های برجسته، مفاصل انگشتان بیش از حد کشش پذیر، افتادگی در پیچه میترا، پوست نرم و کف پای صاف وجود داشته باشد.
- علائم مرتبط با اضطراب از جمله رفتارهای وسواسی اجباری و مداوم، بی ثباتی عاطفی و رفتارهای پرخاشگرانه یا خود پرخاشگرانه نیز وجود دارد. دختران و زنان مبتلا بیشتر در معرض مشکلات کمرویی یا کناره گیری اجتماعی هستند. در برخی موارد، افراد مبتلا ممکن است دارای تشخیص اختلال بیش فعالی کمبود توجه (ADHD) یا اختلال طیف اوتیسم باشند. حدود ۳۰ درصد از مردان مبتلا به اوتیسم و همین تعدادی نیز ممکن است به اختلال طیف اوتیسم مبتلا باشند.
- علائم دیگر ممکن است شامل لرزش دست، اعمال

سندرم ایکس شکننده یک بیماری ژنتیکی وابسته به کروموزوم X است که شایع ترین علت ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی ارثی است.

### ژنتیک

سندرم X شکننده، شایع ترین علت ناتوانی در یادگیری کلی وابسته به کروموزوم جنسی است و یک نمونه ای از "اختلالات تکراری گسترش یافته" است. در کدگذاری DNA، مشاهده توالی های مکرر از نوکلئوتیدهایی که رشته ژنتیکی را تشکیل می دهند، معمول است. در سندرم X شکننده، تعداد توالی های تکراری در ژن عقب ماندگی ذهنی X شکننده (FMR1) افزایش می یابد. این ژن روی کروموزوم (Xq28) قرار دارد. نوکلئوتیدهای درگیر سیتوزین (C) و گوانین (G) و توالی تکرار شده CGG است. در رایج ترین شکل این بیماری، توالی CGG بیش از ۲۰۰ بار تکرار می شود. نتیجه متابولیک این امر جلوگیری از تولید ماده ای به نام پروتئین عقب ماندگی ذهنی X شکننده (FMRP) است. در افراد بدون سندرم X شکننده، توالی تری نوکلئوتیدی ۶-۵۴ بار تکرار می شود. افرادی که توالی بیش از ۲۰۰ بار در آنها تکرار شده است، دارای جهش کامل هستند، که باعث کمبود FMRP و در نتیجه سندرم بالینی کامل می شود. اگر بین ۵۵ تا ۲۰۰ تکرار وجود داشته باشد، ممکن است "پیش جهش" وجود داشته باشد. در این افراد FMRP تولید می شود اما خطر گسترش در نسل های بعدی وجود دارد. آلل های پیش جهش همچنین خطر اختلالات شکننده-X مرتبط (اختلال لرزش/آتاکسی مرتبط با X شکننده و نارسایی اولیه تخمدان مرتبط با X شکننده) را به همراه دارند.



DNA ارسال شود. اکثر آزمایشگاه ها در حال حاضر از ترکیبی از تکنیک ساترن بلات که جهش های کامل را شناسایی می کند و آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) که پیش جهش ها و تکرارهای کوچکتر CGG را شناسایی می کند استفاده می کنند. تکنیک ساترن بلات شامل انتقال مواد DNA از ژل آگار بر روی یک غشاء است. سپس می توان از الکتروفورز اعمال شده روی این غشاء برای شناسایی یک توالی DNA خاص استفاده کرد. PCR به عنوان آنزیم پلیمرز برای تقویت یک ناحیه DNA خاص استفاده می شود و شناسایی را آسان تر می کند. اصلاح این روش، با استفاده از عمل مویرگی برای جداسازی قطعات DNA با اندازه های مختلف، آزمایش سریع تعداد زیادی از نمونه ها را امکان پذیر می کند و این روش را به عنوان یک تست غربالگری نوزاد مناسب می سازد.

تجزیه و تحلیل سطح دوم شامل آزمایش متیلاسیون CGG برای ارزیابی عدم تولید FMRP ("خاموش کردن") و تکنیک های مولکولی برای شناسایی از دست دادن جهش های عملکردی است. توسعه پروتکل های مبتنی بر PCR با دامنه بلند بر روی DNA پرزهای کوریونی یا آمینوسیت ها، آزمایش قبل از زایمان را امکان پذیر کرده است.

### درمان و کنترل سندرم X شکننده

در حال حاضر هیچ درمانی برای سندرم X شکننده وجود ندارد، اما تعدادی از مداخلات دارویی، رفتاری و شناختی ممکن است کیفیت زندگی را بهبود بخشد.

مداخلات عبارتند از:

- گفتار درمانی.
- آموزش با نیازهای ویژه.
- رفتار درمانی.
- محرک هایی مانند دکستروآمفتامین و متیل فنیدات برای افراد مبتلا به ADHD مرتبط.
- مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) برای علائم اضطراب.

تکراری، کلافگی، اجتناب از نگاه کردن، تشنج و اختلال خواب باشد.

- اختلالات گفتاری خاص ممکن است شامل اکولالیا و پریسورواسیون که ناتوانی در تکمیل یک جمله به دلیل تکرار کلمات در انتهای یک عبارت است، باشد.
- تشخیص معمولاً در سن ۳ سالگی به دلیل تأخیر در دستیابی به نقاط عطف رشد انجام می شود.

### تشخیص افتراقی

- سایر علل ناتوانی یادگیری عمومی
- سایر ناهنجاری های کروموزومی که باعث مشکلات یادگیری می شوند، مانند سندرم داون و سایر ناهنجاری های کروموزوم های جنسی مانند سندرم کلاین فلتز، سندرم رت و سندرم لوژان-فرینز.
- سندرم سوتوس
- ADHD.
- اختلال طیف اوتیسم.
- سندرم مارفان

### روش های بررسی و تشخیص

بررسی مفصل سابقه خانوادگی مفید است زیرا ممکن است ویژگی هایی در نسل های پیش جهش وجود داشته باشد. نمونه خون یا بیوپسی پرزهای کوریونی می تواند برای تجزیه و تحلیل

## پیش‌آگهی

در طول عمر کاهشی وجود ندارد. نتیجه به طور کلی بسته به درجه ناتوانی ذهنی و بیان سایر ویژگی‌ها بسیار متفاوت است.

## پیشگیری از سندرم X شکننده

کمیته برنامه غربالگری ملی بریتانیا برنامه ملی غربالگری نوزادان از ژانویه ۲۰۱۱ دیگر اجرایی کند، همچنین در ایالات متحده، سندرم X شکننده بخشی از برنامه غربالگری نوزادان نیست، اما این موضوع همچنان بحث برانگیز باقی مانده است.

در سال ۲۰۱۹، کمیته برنامه غربالگری ملی بریتانیا تصمیم گرفت که برنامه ملی غربالگری قبل از زایمان را به این دلیل که شواهدی وجود ندارد مبنی بر اینکه غربالگری نتایج را در کودکان مبتلا در مقایسه با مراقبت‌های بهداشتی معمول بهبود می‌بخشد، اجرا نکنند. در حال حاضر، سیاست موجود، محدود کردن غربالگری به شناسایی ناقل در خانواده‌های آسیب‌دیده است. همچنین ممکن است غربالگری کودکان با مشکلات یادگیری با هدف شناسایی خانواده‌های بیشتر و توانمندسازی ناقلین برای داشتن مشاوره قبل از تولد مفید باشد.

### منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Dr Laurence Knott, Fragile X syndrome. Available from patient info doctor Last updated 11 Nov 2021.

- داروهای ضد روان‌پریشی برای تثبیت خلق و خو، بهبود توجه و کاهش اضطراب - به ویژه آریپیپرازول.
  - داروهای ضد تشنج در مواردی که تشنج وجود دارد.
  - مشاوره ژنتیک و حمایت والدین و سایر اعضای خانواده. شواهد بسیار کمی برای اثربخشی هر یک از درمان‌های دارویی یا رفتاری که معمولاً استفاده می‌شود وجود دارد.
- با این حال، چشم‌اندازهای آینده پتانسیل بالایی دارند. تعدادی از آزمایش‌های بالینی هدفمند امیدوارکننده در سال‌های اخیر به دلیل تعدادی از عوامل از جمله فنوتیپ‌ها یا ویژگی‌های متغیر افراد مبتلا به سندرم X شکننده، دشواری در اندازه‌گیری نتایج و عدم ترجمه نتایج در موش‌های تغییر یافته ژنتیکی به انسان، نتایج نامیدکننده‌ای داشته‌اند. ترکیباتی که کارآزمایی‌های آنها با نتایج نامیدکننده تکمیل

شده‌اند، با هدف اصلاح اهداف FMRP و در نتیجه بازگرداندن مسیرهای سیگنالینگ تحریک یا بازدارندگی انجام شده‌اند. اینها شامل آنتاگونیست‌های متابوتر و پیک‌گیرنده گلوتامات ۵، ممانتین، لیتیموم، نرمال‌کننده‌های GABA/گلوتامات، مینوسیکلین و

مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز هستند. درمان با فولات در گذشته آزمایش شده است و موضوع بررسی‌های کارکن در سال ۲۰۱۱ بود، اما پایه شواهد ضعیف بود و هیچ نتیجه‌ای نمی‌توان گرفت.

همانطور که درک نقش FMRP در سطح سلولی و مولکولی همچنان بهبود می‌یابد. کاهش تولید FMRP منجر به بیش فعال شدن مسیرهای سیگنالی کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK) و همچنین هدف پستانداران کمپلکس راپاماسین ۱ (mTORC1) می‌شود. نتایج رفتاری و بیوشیمیایی در یک مدل حیوانی FXS (موش‌های حذفی FMR1) نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند نقش مفیدی در مسدود کردن این مسیرها ایفا کند.

