

# Syndróm fragilného chromozómu X (FRAXA)

## Klinický význam

Syndróm fragilného chromozómu X (FRAXA) je X-viazané dedičné ochorenie, ktoré sa prejavuje mentálnou retardáciou. Mentálna retardácia asociovaná s fragilitou X chromozómu je najčastejšou formou dedičnej mentálnej retardácie u mužov. Postihnuté môžu byť aj ženy, približne polovica nosičiek plnej mutácie má miernu až strednú formu mentálnej retardácie. Syndróm sa vyskytuje s frekvenciou 1 : 4000 u mužov a 1 : 8000 u žien. Prejavuje sa počas detstva zaostávaním vo vývoji, vyskytujú sa poruchy intelektu asociované s poruchami správania, prítomné sú poruchy nálady, úzkosť a agresivita. Fenotyp je u oboch pohlaví ovplyvnený len mierne, môže sa prejaviť ako úzka pretiahnutá tvár, prominujúce uši a čelo, hyperextenzibilné kĺby prstov, pes planus a ako makroorchia u postpubertálnych mužov. Je to X-recesívne ochorenie, zapríčinené expanziou tripletu „CGG“ nad 200 opakovaní na 5'- konci génu *FMR1*, ktorý je lokalizovaný v oblasti Xq27.3. Následná abnormálna hypermetylácia promotorovej oblasti spôsobí umlčanie expresie génu *FMR1*. Normálny počet repetícií (CGG)<sub>n</sub> je 6-44, najbežnejšie alely v populácii majú počet 29-30 opakovaní. Alely s rozsahom počtu opakovaní 45-54 tvoria tzv. šedú zónu, nosiči majú zdravé deti, avšak existuje riziko vzniku alely s plnou mutáciou v ďalších generáciách. Alely s rozsahom 55-200 opakovaní bez abnormálnej metylácie označujeme ako premutácia. Frekvencia premutovaných alel v populácii je 1 : 300 u žien a 1 : 800 u mužov. Premutácie sú charakterizované odlišným fenotypom ako pri FRAXA, zahŕňajú zvýšené riziko skorého rozvoja insuficiencie ovárií u žien (syndróm POF) a syndróm tremoru/ataxie asociovaného s fragilným chromozómom X (syndróm FXTAS). Premutácie sú počas meiózy alebo včasnej embryogenézy nestabilné a ak je prenášačkou žena, hrozí expanzia CGG repetícií do plnej mutácie. Naopak premutácie prenášané mužom len výnimočne expandujú do plnej mutácie. Riziko vzniku plnej mutácie sa odvíja od dĺžky materskej premutácie, je viac ako 95 % u alel s viac ako 100 opakovaniami.

## Indikačné obmedzenia

Indikuje klinický genetik. Vyžaduje sa genetická konzultácia pred zaslaním vzorky na molekulovú analýzu.

## Indikácie

- Mentálna retardácia, problémy s učením, oneskorený vývoj, autistické správanie, hyperaktivita.
- Zistené prenášačstvo.
- Prenatálna diagnostika (odporúčané u žien s viac ako 55 opakovaniami).
- Ženy s reprodukčnými problémami spojenými so zvýšenými hladinami FSH (folikulostimulačný hormón) alebo s nízkou hodnotou AMH (anti-Mullerov hormón), najmä ak majú v rodinnej anamnéze výskyt predčasného ovariálneho zlyhania, mentálnu retardáciu alebo FRAXA.
- Ženy s predčasným ovariálnym zlyhaním alebo zvýšenou hladinou FSH pred 40. rokom.
- Syndróm tremoru/ataxie asociovaného s FRAXA (FXTAS).

## Predanalytické informácie

### Odbery

- Odoberá sa 5 ml vzorky periférnej krvi do skúmavky s EDTA.
- Pacient nemusí byť nalačno.
- Uchovávať pri teplote 4 – 10 °C.

### Odberové dni

- Pondelok, utorok, streda, štvrtok, piatok

### Metóda

Test na princípe PCR s následnou fragmentačnou analýzou. Kvantifikácia presného počtu repetícií. Výsledok analýzy sa uvádza vo forme: prítomnosť/nepřítomnosť expanzie tripletu CGG s presným počtom opakovaní. Test má CE IVD certifikáciu na použitie v klinickej diagnostike.

### Referenčné hodnoty

- Alela s počtom opakovaní 6-44 – normálny počet – nespôsobuje syndróm FRAXA.
- Alela s počtom opakovaní 45-54 – šedá zóna – nespôsobuje syndróm FRAXA.
- Alela s počtom opakovaní 55-200 – premutácia – nespôsobuje syndróm FRAXA, riziko syndróm tremoru/ataxie asociovaného s FRAXA (FXTAS) a/alebo predčasného zlyhania ovárií (POF).
- Alela s počtom opakovaní > 200 – plná mutácia – syndróm FRAXA s variabilným klinickým obrazom.

### Dostupnosť vyšetrení

Centrálne laboratórium Bratislava

### Vypracovali

Medirex, a. s.: **RNDr. Renata Lukačková**, vedúca úseku molekulovej biológie  
Medirex, a. s.: **MUDr. Peter Križan, CSc.**, odborný garant lekárskej genetiky

### Kontakt

+421 908 290 824, [renata.lukackova@medirex.sk](mailto:renata.lukackova@medirex.sk)

Bratislava, 7. 12. 2015

## Literatúra

1. "Fragile X Site Mental Retardation 1; FMR1." *Online Mendelian Inheritance in Man*. March 6, 2001. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>.
2. Tarleton J, Robert A. Saul. "Fragile X Syndrome." *GeneClinics* March 6, 2001. <http://www.geneclinics.org>.
3. Hovatta O, Soderstrom-Anttila V, Aittomaki K. Pregnancies after oocyte donation in women with ovarian failure caused by an inactivating mutation in the follicle stimulating hormone receptor. *Hum. Reprod.* (2002);17: 124-127.

