

## Zespół łamliwego chromosomu X – problem dziecka i rodziców

### Fragile X syndrome – child's and parent's problem

Małgorzata Z. Lisik<sup>1</sup>, Małgorzata Janas-Kozik<sup>2,3</sup>,  
Irena Krupka-Matuszczyk<sup>2</sup>, Aleksander L. Sieroń<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki, Śląski UM w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. L. Sieroń

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski UM w Katowicach Ochojcu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Krupka-Matuszczyk

<sup>3</sup> Oddział Psychiatrii i Psychoterapii Wzrostu i Rozwoju Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu  
Dyrektor: dr n. med. A. Siwiec

#### Summary

Fragile X syndrome is the most common familial form of mental retardation. The incidence is estimated to be 1 in 4000 male births. The disease is caused by amplification of trinucleotide repeats CGG in the first exon of FMR1 gene, located on the distal part of the long arm of the X chromosome. The main symptom of the disease is mental retardation, usually of moderate or profound degree. Characteristic clinical features of the disease observed in the affected person after puberty involve: an elongated face, large protruding ears and macroorchidism. Diagnosis is usually made late, when the child is 3–4 years old. Making diagnosis early is very difficult because of a lack of specific symptoms. We can observe developmental delay in children, with very late development of speech and behavioural problems with autistic features. Early diagnosis is very important, because its identification of high genetic family risk. The risk of recurrence for next children is as high as 50% and is stable for each pregnancy. .

**Słowa kluczowe:** niepełnosprawność intelektualna sprzężona z chromosomem X, zespół łamliwego chromosomu X, cechy autystyczne

**Key words:** X-linked mental retardation, fragile X syndrome, autistic features

Zespół łamliwego chromosomu X (FRAX) (MIM#300624) stanowi najczęstszą rodzinną postać niepełnosprawności intelektualnej. Częstość występowania choroby to 1 na 4000 do 1 na 6000 urodzeń płci męskiej [1]. Zespół dziedziczony jest jako cecha dominująca sprzężona z chromosomem X. Jest to pierwszy opisany zespół chorobowy z grupy tak zwanych mutacji dynamicznych. Spowodowany jest powieleniem liczby powtórzeń trójnukleotydowych CGG w nie ulegającym translacji odcinku 5' genu *FMR1*. Prawidłowy zakres liczby powtórzeń CGG w genie *FMR1* wynosi od 6 do 60 (najczęściej 29–30), obejmuje on zakres pośredni (35–44 powtórzeń CGG) oraz tzw. „szarą strefę” (45–60 powtórzeń CGG). Prawidłowy zakres przekazywany

jest w sposób stabilny, liczba powtórzeń nie ulega zmianie w czasie mejozy. Wartości pośrednie mogą być mniej stabilne, liczba powtórzeń CGG w czasie mejozy może ulegać zwiększeniu, prowadząc do powstania pełnej mutacji u potomstwa. W przypadku premutacji liczba powtórzeń CGG wynosi 60–200 i charakteryzuje się niestabilnością w czasie przekazywania potomstwu. Ponad 99% osób chorych to nosiciele tzw. pełnej mutacji, w której liczba powtórzeń CGG wynosi 200 lub więcej; cytozyny oraz pobliska wyspa CpG ulegają metylacji, co prowadzi do braku transkrypcji genu, a w konsekwencji – produktu białkowego genu [2, 3]. Główną funkcją FMRP, białka związanego z *FMR1*, jest selektywne wiązanie RNA oraz kontrolowanie syntezy białka. *FMR1* reguluje ekspresję wielu innych genów biorących udział w tworzeniu synaps oraz ich plastyczności. Produkt genu *FMR1* odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu synaps, a szczególnie ich dojrzewaniu oraz eliminacji. Obniżony poziom lub brak białka FMRP prowadzi do dysregulacji różnych szlaków, co zaburza rozwój mózgu, prowadząc do opóźnienia rozwoju [4]. Brak białka FMRP prowadzi do powstania konstelacji objawów – od upośledzenia funkcji poznawczych do zachowań autystycznych. Zespół FRAX występuje u obojga płci, a objawy kliniczne są zróżnicowane i bardziej nasilone u mężczyzn. Głównym objawem zespołu u mężczyzn po okresie pokwitania jest niepełnosprawność intelektualna, zwykle umiarkowanego lub znacznego stopnia, której towarzyszą zaburzenia zachowania pod postacią zaburzeń koncentracji uwagi, labilności emocjonalnej, cech autystycznych, stereotypii ruchowych [2, 3]. Kryteria autyzmu spełnia od 25 do 35% chorych. Inne objawy kliniczne to: makroorchydizm (powiększenie jąder) po okresie pokwitania oraz wydłużona, wąska twarz, duże, odstające, małżowiny uszne, nadmierna wiotkość stawów międzypaliczkowych rąk, płaskostopie, wypadanie płotka zastawki mitralnej. Cechy te początkowo subtelnie wyrażone nasilają się z wiekiem [2–4]. W przypadku dzieci objawy fenotypowe są słabo wyrażone, najbardziej stały objaw to powiększone, odstające małżowiny uszne. Zwraca uwagę opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz bardzo opóźniony rozwój mowy, któremu towarzyszą zaburzenia zachowania [2–4]. Kobiety nosicielki pełnej mutacji, z racji posiadania dwóch chromosomów X, z których jeden ulega inaktywacji, wykazują znacznie łagodniejsze objawy choroby; u połowy z nich występować może niepełnosprawność intelektualna lekkiego stopnia bądź trudności w nauce, a także zaburzenia emocjonalne, depresja, niepokój, 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 jednak wykazywać tendencje do obniżonego nastroju oraz niskiej samooceny. Matki dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X mogą obwiniać siebie za przekazanie nieprawidłowego genu dziecku. Często doświadczają poczucia winy, wstydu, stygmatyzacji [5].

U około 16–20% z nich występuje przedwczesna menopauza, około 40 r.ż. [2–4].

### Historia naturalna choroby

Cechy fenotypowe u chorych z zespołem łamliwego chromosomu X różnią się w zależności od wieku. Chłopcy w okresie przed pokwitaniem charakteryzują się

prawidłowym wzrostem, lecz zwykle zwiększonym obwodem głowy (> 50 centyla). Uwagę zwracać może nieznaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz znaczne opóźnienie rozwoju mowy, a także zaburzenia zachowania, takie jak: nadrucliwość, krótki okres koncentracji, stereotypie ruchowe w postaci machania rękami, klaskania, unikanie kontaktu wzrokowego, nadwrażliwość na dotyk, napady złości. Obniżone napięcie mięśniowe, refluks żołądkowo-przelykowy oraz nawracające zapalenia ucha środkowego w niemowlęctwie wymagają uwagi i leczenia. Cechy fenotypowe: wydłużona twarz, wydatne czoło, duże, odstające małżowiny uszne, wydatna żuchwa oraz makroorchidyzm (powiększenie jąder) są bardziej wyraziste u osób po okresie pokwitania. W miarę upływu lat u dzieci z FRAX obserwować można spowolnienie tempa rozwoju w porównaniu z rówieśnikami, co zwykle objawia się obniżeniem ilorazu inteligencji (II), nie jest to jednak związane z regresem rozwoju lub procesem degeneracyjnym. Chorzy nadal nabywają nowych umiejętności, lecz w wolniejszym tempie w stosunku do typowo rozwijających się rówieśników. Ich trajektoria rozwoju staje się coraz bardziej odmienna od typowej dla szczególnej grupy wiekowej [3, 4, 6]. Średnia wartość ilorazu inteligencji (II) u dorosłych mężczyzn z pełną mutacją wynosi 40. Ich zachowanie po okresie pokwitania zwykle charakteryzuje się: nadwrażliwością na dotyk, słabym kontaktem wzrokowym, mową powtarzalną, problemami z kontrolowaniem emocji oraz skłonnością do roztargnienia. Kryteria autyzmu spełnia do 25% chorych. Występują także zaburzenia ze strony narządu wzroku (zez). Jednym z częstych objawów u większości chorych są nieprawidłowości tkanki łącznej, które manifestują się nadmierną wiotkością stawów międzypaliczkowych rąk, płaskostopiem, skrzywieniem kręgosłupa, aksamitną skórą. Objawy w układzie sercowo-naczyniowym to wypadanie płatków zastawki mitralnej oraz poszerzenie aorty, które mogą prowadzić do zaburzeń hemodynamicznych. Badania mikroskopowe biopsji skóry chorych z zespołem łamliwego chromosomu X wykazały nieprawidłowości budowy elastyny, brak lub niecałkowitą arboryzację elastyny w warstwie brodawkowatej skóry oraz obniżoną liczbę włókien elastyny w skórze głębokiej [6, 7].

Analiza danych medycznych 62 osób dorosłych z zespołem łamliwego chromosomu X (44 mężczyzn oraz 18 kobiet) w wieku 40–71 lat, średnia wieku  $49,7 \pm 8,0$  wykazała występowanie 5 częstych problemów medycznych: neurologicznych (30,6%), żołądkowo-jelitowych (24,2%), otyłości (28,8%) lub nadwagi (53,8%), nadciśnienia (24,2%) oraz sercowych obejmujących wypadanie płatków zastawki mitralnej, zaburzenia przewodnictwa, zaburzenia rytmu serca (24,2%). U mężczyzn częściej występowały problemy neurologiczne w porównaniu z kobietami (47,7% vs 16,7%) [8].

### Fenotyp behawioralny osób z zespołem łamliwego chromosomu X

Najczęściej obserwowane zaburzenia behawioralne w zespole FRAX to: zaburzenia koncentracji uwagi, nadmierna 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 z FRAX wykazują specyficzny profil zaburzeń intelektu-

alnych. Profil umiejętności wykazuje osłabienie funkcji uwagowykonawczej, pamięci wzrokowej i pamięci krótkoterminowej oraz postrzegania i koordynacji wzrokowo-motorycznej, planowania oraz przetwarzania bodźców arytmetycznych. Silne strony to dobra ogólna wiedza oraz aktywność w życiu codziennym. Chorzy są często opisywani przez opiekunów jako „osoby mające swoje przyzwyczajenia i nawyki”, mają problemy z adaptacją do nowych, nawet subtelnych zmian w codziennej rutynie [3, 4]. Dzieci z FRAX nie tracą nabytych umiejętności, lecz raczej mają trudności z utrzymaniem trajektorii rozwoju charakterystycznej dla zdrowych rówieśników.

### **Współistnienie innych zaburzeń u dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X**

U małych dzieci z zespołem FRAX powszechne są nawracające zakażenia ucha środkowego, co prawdopodobnie ma związek z dysplazją tkanki łącznej. Zakażenia te muszą być intensywnie leczone w celu zapobiegnięcia późniejszemu opóźnieniu w rozwoju mowy. Mniej powszechny problem stanowią nawracające zapalenia zatok obocznych nosa, bezdech, tiki, nawracające wymioty, przemieszczenia stawów czy przepukliny [6, 7]. Odpyły żołądkowo-przełykowy nie stanowi częstego problemu, ale może powodować nawracające wymioty oraz zaburzenia przyrostu masy ciała. Problemy ze strony narządu wzroku to: zez, oczopląs i wady refrakcji. Dzieci te wymagają systematycznej opieki okulistycznej. Częstym problemem okulistycznym, a szczególnie następstwem późnego rozpoznania lub braku leczenia zez, jest amblyopia [5]. U chorych z zespołem FRAX występuje także większe ryzyko wystąpienia padaczki; jest ono wyższe dla płci męskiej (13 do 18%) niż żeńskiej (około 5%) [7]. Ryzyko wystąpienia padaczki jest związane z wiekiem chorego i częściej pojawia się w dzieciństwie, szczególnie między szóstym miesiącem a czwartym rokiem życia [7]. 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 kontrolować 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 – nasilenie się hipotonii, pogorszenie się funkcji poznawczych. 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 [6, 7].

### **Zmiany mózgowia chorych z zespołem łamliwego chromosomu X**

Pomimo wysokiej częstości występowania zespołu FRAX, badania mózgow osób zmarłych są rzadkie. Mózgi osób z zespołem FRAX nie różnią się wielkością od mózgow osób zdrowych, zaobserwowano jednak subtelne odmienności w ich budo-

wie anatomicznej. Dwie grupy badaczy [9–11] wykazały za pomocą MRI mniejszą wielkość robaka tylnego mózdzku oraz powiększoną czwartą komorę, a także większą objętość hipokampa, jądra ogoniastego i komór bocznych. Donoszono także o zależnej od wieku większej objętości hipokampa oraz mniejszej objętości górnego zakrętu skroniowego [9–11]. 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 ciemieniowo-potylicznej [12]. 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 [9–12].

### **Zespół drżenia i ataksji związany z łamliwym chromosomem X (FXTAS)**

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 (FTAX). Obserwowano u nich występowanie podobnych objawów o różnym nasileniu, wskazujących na zaburzenie funkcji mózdzku w postaci: postępującego drżenia zamiarowego oraz niezborności mózdkowej (ataksji), objawiającej się chodem na szerokiej podstawie oraz tendencją do częstych upadków, którym towarzyszyły demencja oraz parkinsonizm. Rezonans magnetyczny mózgu chorych wykazał występowanie symetrycznego wzmożenia intensywności sygnałów w projekcji T2 w białej istocie oraz środkowym konarze mózdzku, wskazujące na chorobę istoty białej mózgu, mogącej odpowiadać demielinizacji, a także uogólniony zanik mózgu z poszerzeniem komór mózgu. Obecnie ten charakterystyczny obraz MRI, bardzo rzadko opisywany w innych schorzeniach, został uznany za główne kryterium diagnostyczne choroby [13–15]. Porównując przebieg kliniczny zespołu łamliwego chromosomu X oraz zespołu drżenia i ataksji związanego z łamliwym chromosomem X trudno dostrzec istnienie związku między nimi. Okazuje się jednak, że obie choroby są następstwem mutacji w tym samym genie *FMR1*.

### **Problemy diagnostyczne**

Podjęto kilka prób stworzenia listy objawów oraz skali punktacji, mających na celu ułatwienie identyfikacji osób z niezdiagnozowanym opóźnieniem rozwoju/niepelnosprawnością intelektualną jako kandydatów do badań molekularnych w kierunku FRAX. Taka lista może być pomocna w kwalifikacji do badań, jednak, ze względu na brak występowania specyficznych cech fenotypowych u większości dzieci, powszech-

nie praktykowaną metodą postępowania jest kierowanie na badania wszystkich dzieci z opóźnieniem rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną lub autyzmem. Stwierdzenie występowania w rodzinie probanta zaburzeń ruchowych, trudności w nauce, niepełnosprawności intelektualnej lub pierwotnej niewydolności jajników zwiększa prawdopodobieństwo występowania mutacji w genie *FMRI* [15].

### **Analiza molekularna genu *FMRI***

W rutynowo wykonywanej diagnostyce molekularnej zespołu łamliwego chromosomu X stosuje się dwa rodzaje testów molekularnych, mających na celu wykrycie mutacji dynamicznej w genie *FMRI*. Jeden z testów oparty na reakcji PCR, z primerami flankującymi powtórzenia, mający na celu określenie liczby powtórzeń CGG regionie 5' genu *FMRI*, stosowany jest jako wstępne badanie przesiewowe, umożliwiające wykluczenie choroby u większości badanych osób. Drugi test wykorzystujący technikę Southerna, umożliwiający określenie metylacji i wielkości pełnej mutacji, która jest zwykle oporna na amplifikację PCR, pozwala na ostateczne postawienie diagnozy [16]. Połączenie metod Southerna oraz PCR w wykrywaniu mutacji w genie *FMRI* daje czułość 99%. Pozostały 1% obejmuje mutacje typu zmiana sensu oraz częściowe lub całkowite delecje w genie *FMRI*.

### **Korzyści płynące z ostatecznego postawienia rozpoznania**

1. Koniec poszukiwania przyczyn zaburzeń w rozwoju dziecka oraz możliwość koncentracji na ukierunkowanej interwencji i leczeniu.
2. Uzyskanie szansy świadomego planowania rodziny z uwzględnieniem dalszych planów prokreacyjnych.
3. Nabycie wiedzy przez członków dalszej rodziny o istnieniu zwiększonego ryzyka genetycznego i możliwości wykonania badań w kierunku nosicielstwa mutacji w n genie *FMRI*.
4. Zrozumienie własnego dziecka oraz świadomość, że występujące zaburzenia nie są następstwem popełnionych błędów wychowawczych.

### **Poradnictwo genetyczne**

Rozpoznanie zespołu łamliwego chromosomu X dotyczy pacjenta oraz jego rodziny w bardzo szerokim pojęciu tego słowa. Postawienie diagnozy stanowi bezwzględne wskazanie do objęcia rodziny poradnictwem genetycznym. Osoby z grupy ryzyka w rodzinie chorego powinny zostać poinformowane o możliwości wykonania diagnostycznych testów genetycznych. Trzeba objaśnić pełne spektrum objawów obserwowanych w zespole FRAX oraz powiedzieć o podwyższonym ryzyku zachorowania, lub nosicielstwa, grożącym członkom dalszej rodziny chorego. Należy zaoferować wykonanie testu DNA rodzeństwu probanda, szczególnie, jeżeli wykazuje ono trudności w nauce lub zaburzenia natury behawioralnej, ponieważ mogą to być łagodne objawy zespołu FRAX. Jeżeli proband jest płci męskiej, to matka jest nosicielką premutacji



lub pełnej mutacji w genie *FMRI*, dlatego ryzyko urodzenia kolejnego chorego dziecka wynosi 50% i jest ono takie samo dla każdej kolejnej ciąży. Istnieje możliwość diagnostyki przedurodzeniowej w przypadku planowania kolejnej ciąży i wykrycie, który z alleli odziedziczył płód [17].

### **Wskazania do diagnostyki w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X**

Przed postawieniem rozpoznania FRAX, u wielu chorych zdiagnozowano ADHD, autyzm, niespecyficzną lub sprzężoną z chromosomem X niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia spektrum autyzmu, trudności w nauce lub zaburzenia emocjonalne. Każde dziecko z autyzmem lub cechami autystycznymi, lub niepełnosprawnością intelektualną o nieznannej etiologii, szczególnie zaś nadrucliwe dzieci z cechami dodatkowymi, takimi jak: słaby kontakt wzrokowy, machanie, uderzanie rękami, mowa powtarzalna, powinny mieć wykonane badanie molekularne w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X.

### **Podsumowanie**

Przedstawiony powyżej zespół łamliwego chromosomu X jest rzadko rozpoznawany w praktyce psychiatrycznej. Rodzice zgłaszają się zwykle z dziećmi do psychiatry dziecięco-młodzieżowego z powodu zaburzeń zachowania prezentowanych przez dziecko, napadów agresji, drażliwości, cech autystycznych lub niepełnosprawności intelektualnej. Są to objawy pojedyncze i w opinii autorów prezentowanego artykułu przybliżenie całokształtu objawów i problematyki zespołu łamliwego chromosomu X pozwoli na szersze spojrzenie lekarzom praktykom na prezentowaną gamę objawów przez pacjenta i ułatwi diagnostykę różnicową oraz postawienie właściwego rozpoznania. Prawidłowa diagnoza w tym wypadku ma ogromne znaczenie. Rodzina powinna zostać objęta poradnictwem genetycznym, aby przyszli potencjalni rodzice zostali rzetelnie poinformowani o ryzyku urodzenia się dziecka z zespołem łamliwego chromosomu X. Należy również poinformować o ryzyku wystąpienia choroby neurodegeneracyjnej, zespołu drżenia i ataksji związanej z łamliwym chromosomem X (FXTAS) u starszych członków rodziny.

### **Синдром ломкой хромосомы X – проблема ребенка и родителей**

#### **Содержание**

Синдром ломкой хромосомы X является наиболее часто встречающейся формой умственного недоразвития. Частота появления устанавливается как 1 на 4000 рождений мужских и на 6000 женских рождений. Болезнь является следствием повторения тринуклеотидовых ЦТТ в первом эксоне гена ФМРИ, локализованного в дистальном отрезке второго плеча хромосомы X. Ведущий симптом болезни это интеллектуальная недостаточность, как правило умеренной вплоть до значительной степеней. Характерные клинические симптомы болезни наблюдаемые у пациентов после периода созревания, охватывают такие проявления как: длинное лицо, большие, отстающие от головы ушные раковины и макроорхидизм. У детей диагноз устанавливается довольно поздно, на 3–4 году жизни. Установление диагноза в раннем возрасте очень трудно ввиду отсутствия типичных симптомов. У детей наблюдается задержка

умственного развития, со значительной задержкой речи (5–6 год жизни), а также нарушения поведения, напоминающих аутистические реакции. Раннее усановление диагноза очень важно, поскольку он связывается с индификацией семьи высокого генетического риска. Риск повторения болезни у последующих детей такой семьи равняется 50%, является постоянным и относится к каждой беременности.

### Das Fragile – X – Syndrom – Problem des Kindes und der Eltern

#### Zusammenfassung

Das Fragile – X – Syndrom ist am häufigsten auftretende Form der kognitiver Beeinträchtigung in der Familie. Damit werden 1 von 4000 männlicher Geburten und 1 von 6000 bis 8000 weiblicher Geburten betroffen. Das Gen FMR1 besteht aus Exons und enthält eine sich wiederholende Sequenz aus CGG – Trinukleoiden. Es ist eine Mutation, die durch Verlängerung der CGG-Triplets zustande kommt. Das Hauptsymptom der Krankheit ist die unterschiedlich stark ausgeprägte Intelligenzminderung. Charakteristische klinische Symptomen, die bei den Kranken nach Pubertät beobachtet werden, umfassen: längliches Gesicht, große abstehende Ohren und Makroorchidismus. Bei den Kindern wird die Diagnose relativ spät gestellt, gewöhnlich im 3. oder 4. Lebensjahr. Die Diagnosestellung in früher Kindheit ist sehr schwer, weil es da noch keine spezifischen Symptome auftreten. Die Kinder weisen eine psychomotorische Beeinträchtigung vor, mit später auftretender Sprachentwicklung (5. – 6. Lebensjahr) und Verhaltensstörungen (autistische Merkmale). Eine frühe Diagnosestellung ist sehr wichtig, weil sie mit der Identifizierung der Familie von hohem genetischen Risiko verbunden ist. Das Risiko der Wiederholung der Krankheit bei anderen Kindern in der Familie beträgt 50%, ist fix und betrifft jede Schwangerschaft.

### Le syndrome d’X fragile – problème de l’enfant et des parents

#### Résumé

Le syndrome d’X fragile est une des formes les plus communes du déficit intellectuel. Sa survenance est estimée comme 1 à 4000 naissances masculines et comme 1 à 6000-8000 naissances féminines. Cette maladie est causée par l’amplification de tri nucléotides répété CGG dans le premier exon du gène FMRI, localisé dans la partie distale de long bras du chromosome X. La déficience mentale modérée ou profonde est le symptôme principal de cette maladie. Après la puberté on observe chez les patients les caractéristiques cliniques typiques : visage allongé, oreilles grandes et décollées, macroorchidisme. Durant l’enfance le diagnostique est souvent en retard, d’habitude environs vers 3-4 ans de l’enfant, il est difficile à cause du manque des symptômes spécifiques. Chez les enfants on observe la retardation du développement du parler (5 -6 ans) et du développement psychomoteur ainsi que des troubles du comportement du type autistique. Le diagnostique précoce est de grande importance car il facilite l’identification du grand risque génétique. Le risque de récidence de cette maladie chez les enfants suivants est très élevé – 50%, il est stable pour chaque grossesse.

#### Piśmiennictwo

1. Turner G, Webb T, Wake S. *Prevalence of fragile X syndrome*. Am. J. Med. Genet. 1996; 64: 196–197.
2. Oostra BA, Willems PJ. *A fragile gene*. Bioessays. 1995; 17: 941–947.
3. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. *Fragile X syndrome*. Eur. J. Hum. Genet. 2008; 1–7.
4. Schneider A, Hagerman RJ, Hessl D. *Fragile X syndrome – from genes to recognition*. Dev. Disabil. Res. Rev. 2009; 15: 333–342.
5. Lisik M, Sieroń AL, Kozik-Janias M, Krupka-Matuszczyk I. *Psychological well-being of mothers of children with fragile X syndrome*. New Med. 2010; 14: 7–11.



6. Hagerman RJ. *The physical and behavioral phenotype*. W: Hagerman RJ, Cronister A, red. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2002, s. 3–109.
7. Hagerman RJ. *Fragile X syndrome. Molecular and clinical insights and treatment issues*. WJM 1997; 166: 129–137.
8. Utari A, Adams E, Berry-Kravis E i in. *Aging in fragile X syndrome*. J. Neurodevelop. Disord. 2010; 2: 70–76.
9. Lightbody AA, Reiss AL. *Gene, brain and behavior relationships in fragile X syndrome: evidence from neuroimaging*. Dev. Disabil. Res. Rev. 2009; 15: 343–352.
10. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G i in. *Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance*. Neurol. 1998; 50: 121–130.
11. Reiss AL, Ayward E, Freund LS i in. *Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa*. ANN Neurol. 1991; 29: 26–32.
12. Scott AI, Galvez R, Greenough WT. *Dendritic spine structural anomalies in fragile X mental retardation syndrome*. Cerebral. Cortex. 2000; 10: 1038–1044.
13. Hagerman PJ, Hagerman RJ. *The fragile X premutation: a maturing perspective*. Am. J. Hum. Genet. 2004; 74: 805–816.
14. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, Grigsby J, Gage B, Hagerman PJ. *Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X*. Neurol. 200; 157: 127–130.
15. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M i in. *Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates*. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 869–878.
16. Sielska D, Milewski M. *Analiza molekularna w zespole łamliwego chromosomu X*. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka; 2006, s. 12–26.
17. McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A i in. *Genetic counseling for fragile X syndrome: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors*. J. Genet. Counsel. 2005;14 (4): 249–270.

Adres: Małgorzata Zofia Lisik  
Katedra i Zakład Biologii Ogólnej,  
Molekularnej i Genetyki  
40-752 Katowice, ul. Medyków 18

Otrzymano: 22.09.2010  
Zrecenzowano: 24.11.2010  
Otrzymano po poprawie: 28.12.2010  
Przyjęto do druku: 10.02.2011

# Konferencja Trzech Sekcji Psychoterapii „Czy psychoterapia zmienia mózg? Znaczenie dla praktyki psychoterapii” Kraków, 21–23 października 2011

Szanowne Koleżanki,  
Szanowni Koledzy,

Gorąco zapraszamy do udziału w corocznej wspólnej konferencji Sekcji Naukowej Psychoterapii i Sekcji Naukowej Terapii Rodzin Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego oraz Sekcji Psychoterapii Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

W tym roku zapraszamy do przyjazdu w dniach **21–23 października do Krakowa**, gdzie konferencja będzie organizowana przez Katedrę Psychoterapii UJ CM. Obrady będą się odbywać w nowoczesnym i doskonale zlokalizowanym Centrum Dydaktyczno-Kongresowym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Spotkamy się, aby móc rozmawiać nt. „Czy psychoterapia zmienia mózg? – Znaczenie dla praktyki psychoterapii”. Tak brzmi temat Konferencji i jemu będą podporządkowane obrady plenarne, jednak wszystkich Państwa zapraszamy do udziału i prezentacji prac na wszelkie aktualne tematy w ramach sesji równoległych, warsztatowych i posterowych.

Mamy nadzieję, że udział w Konferencji dla nas wszystkich stanie się okazją do miłych spotkań, ważnych dyskusji i głębokiej nauki. Pozdrawiamy oczekując na spotkanie w październiku,

Prof. Czesław Czabała – Przewodniczący Komitetu Naukowego  
Dr hab. Krzysztof Rutkowski – Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

## Zgłaszanie prezentacji

Zapraszamy do nadsyłania zgłoszeń: sesji tematycznych, wystąpień w ramach sesji tematycznych, warsztatów, dyskusji klinicznych, superwizji, plakatów. Zgłoszenia zawierające tytuł i treść streszczenia do 200 słów, imiona i nazwiska autorów wraz z afiliacją, wskazanie osoby prezentującej i jej adres mailowy, a także rodzaj zgłaszanej prezentacji należy przesyłać na adres: [jerzy.sobanski@uj.edu.pl](mailto:jerzy.sobanski@uj.edu.pl)

Termin przyjmowania streszczeń upływa 30 czerwca 2011.

## Oplaty konferencyjne

Wysokość opłat konferencyjnych*	Członkowie trzech Sekcji	Nie członkowie	Studenci studiów magisterskich i lekarskich
Do 30 czerwca 2011	500 PLN	650	300
Od 1 lipca do 15 września 2011	600 PLN	700	350
Od 16 września możliwość wpłat tylko w trakcie konferencji	700 PLN	750	400

\*Ceny nie zawierają bankietu. Dodatkowa opłata za bankiet wynosi 150 PLN.

Oplatę konferencyjną wraz z opłatą za bankiet należy przesłać na konto Sekcji Naukowej Psychoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego nr konta: **50 1020 1068 0000 1802 0072 6281**, adres: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne Sekcja Naukowa Psychoterapii 02- 957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9.

Zgłoszenie udziału w konferencji zawierające imię i nazwisko, dane do faktury (nazwę i adres firmy oraz nr NIP), a także datę i kwotę przelewu oraz informację o udziale w bankiecie należy przesyłać na adres [konferencja3sekcje@gmail.com](mailto:konferencja3sekcje@gmail.com)

### Komitet naukowy:

Prof. Czesław Czabała – przewodniczący  
Prof. Jerzy W. Aleksandrowicz  
Prof. Bogdan de Barbaro  
Prof. Jacek Bomba  
Prof. Hanna Jaklewicz  
Dr hab. Barbara Józefik  
Prof. Irena Namysłowska  
Dr hab. Krzysztof Rutkowski  
Prof. Maria Siwiak-Kobayashi

### Komitet organizacyjny:

Dr hab. Krzysztof Rutkowski – przewodniczący  
Dr Edyta Dembińska – sekretarz  
Dr Rafał Antkowiak  
Dr Paulina Klonowska-Woźniak  
Dr Lidia Popek  
Mgr Zbigniew Jabłoński  
Mgr Katarzyna Klasa  
Lek. Michał Mielimąka  
Lek. Łukasz Müldner-Nieckowski  
Lek. Agnieszka Murzyn  
Dr Jerzy A. Sobański  
Lek. Krzysztof Tokarz

Organizator: Katedra Psychoterapii UJCM