

Синдром ломкой X-хромосомы

У 4-летнего мальчика наблюдаются задержка речи, гиперактивность и легкие аутистические черты. Семейный анамнез показывает, что у деда пациента были тремор и когнитивные нарушения в позднем возрасте. Врач подозревает синдром ломкой X-хромосомы и назначает молекулярное тестирование.

Вопросы:

1. Какой метод молекулярной диагностики наиболее подходит для подтверждения синдрома ломкой X-хромосомы, и в чем его принцип?
2. Какие молекулярные изменения в гене FMR1 ожидаются при этом заболевании, и как они выявляются с помощью выбранного метода?
3. Как интерпретировать результаты тестирования, если обнаружено 250 повторов CGG в гене FMR1?
4. Какова клиническая значимость молекулярной диагностики в данном случае для пациента и его семьи?

Эталонный ответ:

Вопрос 1: Какой метод молекулярной диагностики наиболее подходит для подтверждения синдрома ломкой X-хромосомы, и в чем его принцип?

Наиболее подходящий метод — ПЦР (полимеразная цепная реакция) с последующим анализом длины повторов или южный блоттинг. ПЦР позволяет амплифицировать регион гена FMR1, содержащий CGG-повторы, и определить их количество. Южный блоттинг используется для выявления больших экспансий повторов, которые трудно амплифицировать с помощью ПЦР, и для оценки метилирования.

Вопрос 2: Какие молекулярные изменения в гене FMR1 ожидаются при этом заболевании, и как они выявляются с помощью выбранного метода?

Синдром ломкой X-хромосомы вызван экспансией CGG-повторов в 5'-нетранслируемой области гена FMR1. Нормальное количество повторов — 5–44, премутация — 55–200, полная мутация — более 200 с гиперметилированием. ПЦР определяет размер фрагмента ДНК с CGG-повторами, а южный блоттинг выявляет большие экспансии и статус метилирования, что указывает на инактивацию гена.

Вопрос 3: Как интерпретировать результаты тестирования, если обнаружено 250 повторов CGG в гене FMR1?

250 CGG-повторов указывают на полную мутацию, связанную с синдромом ломкой X-хромосомы. Это подтверждает диагноз у пациента, так как полная мутация сопровождается гиперметилированием гена FMR1, что приводит к снижению или отсутствию экспрессии белка FMRP, вызывая задержку развития, аутистические черты и другие симптомы.

Вопрос 4: Какова клиническая значимость молекулярной диагностики в данном случае для пациента и его семьи?

Молекулярная диагностика подтверждает диагноз, позволяя начать раннюю интервенцию (например, поведенческую терапию) и мониторинг осложнений. Для семьи она важна для выявления носителей премутации, которые могут быть подвержены риску связанных состояний (например, тремора/атаксии у деда или преждевременной недостаточности

яичников у женщин). Генетическое консультирование помогает оценить риск для будущих детей.