

# گزارش دو مورد سندرم X شکننده همراه با اختلال بیش فعالی کهبود توجه و تمرکز

دکتر کتایون خوشابی

فوق تخصص روانپزشکی کودکان - استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

دکتر فیروزه ساجدی

متخصص کودکان و نوزادان - استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

## چکیده

نام سندرم X شکننده برگرفته از یک نقطه شکننده (Constriction) قابل تشخیص بر کروموزوم (در محل xq27.3) در محیط کشت کروموزومی بدون اسید فولیک می باشد. قسمت بدون ثبات شامل تکرار تری نوکلئوتیدی است که در نسلهای بعدی تشدید می شود (آمپلیفیکاسیون DNA) و موجب بروز فتوتیپ شدیدتری در فرد می شود. ۲۰٪ مردان دچار سندرم X شکننده طبیعی هستند. دختران این افراد دارای کروموزوم غیرعادی خواهند بود (ناقلین) و نوه های دختر و پسرشان با علامت خواهند شد. در سندرم تی پیک پسران مبتلا دچار عقب ماندگی ذهنی، ماکروسفالی، گوشهای بزرگ و برجسته، صورت دراز و بزرگی بیضه ها می باشند.

از نظر وجود اختلالات رفتاری همراه، وجود علایم مشابه اختلالات نافذ رشد مثل اوتیسم، اختلال توجه و تمرکز / بیش فعالی (ADHD) ذکر گردیده است. اشکال تواناییهای شناختی به صورت مشکلات یادگیری تا اشکالات شدید مطرح شده است.

بیماران ما ۲ مورد (یک پسر ۶ ساله و یک پسر ۷ ساله) بودند که به دلیل پر تحرکی مراجعه کردند. در معاینه فیزیکی وجود علایم اختلال توجه و تمرکز / بیش فعالی (ADHD) همچنین علایم سندرم X شکننده تأیید شد. در آزمایش کشت کروموزومی نیز وجود شکنندگی در محل xq27.3 مشخص گردید.

واژه های کلیدی:

- ۱- سندرم X شکننده (Fragile x syndrome)
- ۲- اختلال توجه و تمرکز / بیش فعالی (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)
- ۳- عقب ماندگی ذهنی (Mental retardation)
- ۴- ناقل (Carrier)
- ۵- بزرگی بیضه (macro - orchidism)

## معرفی بیمار

مورد اول پسر ۶ ساله (ا.م.پ) و تنها فرزند خانواده است که به علت پرتحرکی و مشکل گفتاری از طرف خانواده ارجاع شده است.

از نظر تاریخچه قبلی، تمامی شاخصهای رشدی کودک با تأخیر همراه بودند و در زمان مراجعه هنوز هم تکلم کودک کامل نبود؛ در تاریخچه طبی کودک سابقه یکبار تب تشنج وجود داشت. در سابقه فامیلی هم یک مورد عقب ماندگی ذهنی (پسرخاله کودک) وجود داشت.

در معاینه فیزیکی، علایم شامل: صورت دراز، گوشهای بزرگ، زبان کوچک و دو شاخه، سقف کام بلند، مژه‌های بلند و زیاد، سیند اکتیلی، دور سر ۵۲ سانتیمتر و قد ۱۱۲/۵ سانتیمتر با رنگ پوست و چشم روشن بود.

در معاینه روانپزشکی، علایم پرتحرکی و عملکرد تکانه‌ای مانند: بازی کردن با دستها و لولیدن در جا، فعالیت حرکتی شدید بی مناسبت با موقعیت اجتماعی، پرحرفی، سر و صدا و شلوغی زیاد هنگام بازی، مداخله در کارها و صحبت دیگران، ناتوانی در رعایت نوبت در بازیها، مشهود بود. علایم مربوط به اختلال توجه مثل ناتوانی برای اتمام فعالیتها، حواس پرتی در فعالیتهای روزانه، انحراف توجه با کوچکترین حرکات وجود داشت. در بررسی مربوط به وضعیت هوشی، بهره هوشی کودک حدود ۵۳ تخمین زده شده که در رده عقب ماندگی ذهنی خفیف قرار می‌گیرد.

با توجه به علایم فوق، در تشخیصهای افتراقی سندرم X شکننده قویاً مطرح گردید و کشت کروموزومی درخواست شد که گزارش آن به شرح زیر می‌باشد:

«الگوی کروموزومی ۴۶xy با محل شکننده روی xq27.3»

برای کودک با تشخیص سندرم X شکننده و همراهی اختلال بیش فعالی / کمبود توجه و تمرکز، اقدامات درمانی (تجویز قرص ریتالین برای کنترل پرتحرکی و افزایش توجه و تمرکز)، توانبخشی و مشاوره‌ای (مشاوره خانواده، مشاوره

## ژنتیک) انجام گرفت.

مورد دوم پسر ۷ ساله (ع.ش) و تنها فرزند خانواده است که به علت پرتحرکی از طرف خانواده ارجاع شده است. از نظر تاریخچه قبلی، کودک در شش ماهگی به فرزندخواندگی پذیرفته شده و اطلاعی از والدین اصلی در دسترس نیست.

شاخصهای رشدی کودک همگی با تأخیر همراه بودند. در معاینه فیزیکی علایم شامل صورت کشیده، گوشهای بزرگ، سقف کام بلند و آلت تناسلی بزرگ بودند.

در معاینه روانپزشکی، علایم مربوط به پرتحرکی و اختلال توجه و تمرکز وجود داشت. در بررسی وضعیت هوشی، بهره هوشی کودک حدود ۴۵ بود که در رده عقب ماندگی ذهنی متوسط قرار می‌گیرد و از نظر تحصیلی در دوره آمادگی مدرسه استثنایی تحصیل می‌کرد.

بررسی‌های انجام شده از نظر وجود بیماریهای متابولیک، فنیل کتونوری همگی منفی بودند. با احتمال سندرم X شکننده برای کودک کشت کروموزومی درخواست شد که در گزارش آن سندرم فوق تأیید گردید.

این کودک نیز با تشخیص سندرم X شکننده و همراهی اختلال بیش فعالی / کمبود توجه و تمرکز، تحت درمانهای دارویی (ریتالین)، توانبخشی و مشاوره‌ای قرار گرفت.

## بحث

در حال حاضر مشخص شده است که تعداد زیادی از افراد مذکر دچار عقب ماندگی ذهنی دارای کروموزوم X شکننده می‌باشند. (۱) این اصطلاح به معنی وجود یک نقطه شکننده (Constriction) قابل تشخیص در محیط کشت کروموزومی (بدون اسید فولیک) در محل xq27.3 به نام FMR.1 یا FAX.A می‌باشد. (۱) و (۲)

## تاریخچه

در سال ۱۹۶۹، Lubs یک نقطه شکننده را بر کروموزوم X در یک خانواده دچار عقب ماندگی ذهنی تشخیص داد. در

۹۷٪ منحنی نرمال است. همچنین طول گوش این افراد بیشتر از حد طبیعی است. این یک علامت بالینی بی نهایت مهم است و در مقایسه با منحنی هایی که برای افراد جمعیت عادی تهیه شده، قابل اندازه گیری می باشد. (Smith 1988)

بزرگی بیضه ها (ماکروارکیدیزم) در ۸۰٪ پسران مبتلا بعد از بلوغ و ۱۵٪ آنان قبل از سن بلوغ وجود دارد. اندازه بیضه ها به طور قابل توجهی بزرگ است. در یک بررسی (Sutherland, 1983) طیف اندازه بیضه ها ۱۲۷cc-۱۵ ذکر گردیده است. بیضه های بزرگ از نظر عملکرد طبیعی هستند و افزایش اندازه ممکن است در اثر افزایش بافت همبندی یا ادم بینابینی بافت باشد. ماکروارکیدیزم علامت نسبتاً نادری در سایر سندرمهای دچار عقب ماندگی ذهنی می باشد. (۱)

وجود اختلال بافت همبندی نیز در سندرم X شکننده مطرح شده است. تعدادی از مبتلایان، دچار پرولاپس دریچه میترا می باشند که علامت بالینی واضحی ندارد، همچنین هرنی و اتساع ریشه آئورت نیز گزارش شده است، هیپرومولیپیدی مفاصل و شلی پوست از مواردی است که وضوح بالینی بیشتری دارد و ممکن است در تشخیص کمک کننده باشد. (۱)

ب) علایم روانی، رفتاری و شناختی: طیف عقب ماندگی ذهنی در سندرم X شکننده خفیف تا شدید می باشد (۴)، ولی در اکثر موارد عقب ماندگی متوسط تا شدید وجود دارد. (۱) در موارد تی پیک، ضریب هوشی معادل ۵۰-۴۰ ذکر شده است. (۲)

در دختران مبتلا، شدت عقب ماندگی ذهنی کمتر است. همچنین تشدید عقب ماندگی ذهنی با افزایش سن مطرح شده است. سطح عقب ماندگی ذهنی تا حدی توسط تست مولکولی قابل تعیین و پیش بینی است. (۱)

اختلالات گفتار و زبان مانند تکلم تکراری با اشکال در ترکیب لغات برای بیان جمله، در کودکان مبتلا وجود دارد (۵). به طور کلی، مبتلایان از نظر برقراری رابطه و پروسه اجتماعی شدن، مهارتهای نسبتاً خوبی دارند. (۶)

اختلالات رفتار همراه در این سندرم شامل اختلال توجه

همان زمان Turner و همکاران او با بررسی تعدادی از افراد دچار عقب ماندگی های ذهنی وابسته به جنس (X-Linked) در یک موسسه نگهدار عقب ماندگان ذهنی، وجود بزرگی بیضه ها و اشکال بالینی به ظاهر طبیعی را توصیف نمودند. Lubs یافته های سیتوژنیک و ترنر اشکال بالینی این افراد را توصیف نمودند. چندین سال بعد (۱۹۸۵) ارتباط بین یافته های بالینی و آزمایشگاهی توسط Sutherland و Hecht اثبات گردید. (۱)

### شیوع (انسیدانس)

سندرم X شکننده دومین علت شایع عقب ماندگی ذهنی بعد از سندرم داون در مردان می باشد. انسیدانس آن در  $\frac{1}{1000}$  مردان گزارش شده است. در یک بررسی ۵٪ کودکان مبتلا به اوتیسم دارای X شکننده و عقب ماندگی ذهنی بودند. (۱)

### علایم بالینی

الف) علایم فیزیکی: علایم بالینی این سندرم داون واضح نیست ولی با دقت و تجربه قابل تشخیص است. پسران مبتلا دارای پیشانی بزرگ، سر بزرگ (ماکروسفالی) بینی دراز، چانه برجسته و گوشهای دراز هستند. علایم موجود در صورت کودکان کوچک به راحتی قابل تشخیص نیست ولی با افزایش سن، این علایم واضح تر می شوند. (۱) و (۳) ناقلین به طور خفیف مبتلا می باشند. پسران بی علامت، در آینده دخترانی با کروموزوم X غیرطبیعی خواهند داشت که در نوه های دختر و پسرشان علامت دار می شود (۲). به طور کلی، علایم بالینی در این افراد ثابت و اختصاصی نیستند و در افراد زیر ۳ سال کمتر قابل توجهند. (۳) ۲۰٪ پسران مبتلا، طبیعی هستند، در حالی که ۳۰٪ زنان مبتلا، در هنگام تولد دارای وزن و قد بیشتر از طبیعی می باشند ولی رشد مورد انتظار براساس منحنی رشد را ندارند و در سن بزرگسالی کوتاه خواهند بود. اندازه دور سر (HC) در تعداد زیادی، بیش از

و تمرکز / بیش فعالی (ADHD)، اختلالات مشابه اختلالات نافذ رشد مثل اوتیسم می باشد (۵). کودکان مبتلا اکثراً دارای اشکال اوتیستیک هستند. ۵٪ پسران دارای اوتیسم، X شکننده دارند و از طرفی ۵٪ پسران غیر مبتلا به اوتیسم ولی دچار عقب ماندگی ذهنی شدید، دارای X شکننده هستند. پس غیر محتمل است که X شکننده خودش علت اوتیسم باشد (۳). اشکال در تواناییهای شناختی از جمله مشکلات یادگیری تا اشکال شدید آن گزارش شده است (۳). تشنج در ۲۰٪ موارد مشاهده شده است (۳)

## ژنتیک

در گذشته از محل شکننده بر کروموزوم X برای تشخیص این اختلال استفاده می شد، ولی در پسران مبتلا، تنها در ۲۰-۵٪ سلولها این محل مشخص می شود و در ناقلین مؤنث، تنها در ۱/۲ موارد می توان توسط تستهای سیتوژنیک این محل را تشخیص داد. در حال حاضر مشخص شده است که محل شکننده بیشتر مارکری برای بیماری تا علت آن می باشد (۱). مشکلات تشخیص، با شناسایی ژن FMRI در محل xq27.3 (۱۹۹۱) Verkerik و همکاران ۱۹۹۲ و Hirst و همکاران) رفع شد. این ژن دارای سکانس تکراری ۳ نوکلئوتید CGG می باشد. افراد طبیعی تا ۵۰ کپی (تکرار) از این سه نوکلئوتید را دارند. اگر تعداد تکرار بیش از ۵۰ شود، این محل در طی میوز بی ثبات می شود و می تواند بیشتر تکرار شود. افزایش اولیه بین ۱۵۰-۵۰ تکرار پره موتاسیون (Premutation) نامیده می شود. این حالت در پسران دارای هوش طبیعی و ناقلین دختر یافت می شود. ولی بعد از میوز، در افراد مؤنث اندازه تکرارها به بیش از ۱۵۰ تکرار یا موتاسیون کامل افزایش می یابد و می تواند مشکلات یادگیری در دختران و پسران ایجاد نماید. در افراد مذکر دچار پره موتاسیون تکرار به طور قابل توجهی در طی اسپرماتوژنز افزایش نمی یابد (۱). به هر حال، قسمت بدون ثبات با تکرار نوکلئوتیدی در نسلهای بعد (آمپلیفیکاسیون DNA) افزایش

می یابد و موجب تظاهر بالینی شدیدتری می شود (۲). تعداد تکرار گاهی ممکن است در اثر موتاسیون کامل در طول تقسیم سلولی سوماتیک افزایش یا کاهش یابد. بنابراین موزائیسیم سوماتیک در برخی از مبتلایان قابل تشخیص خواهد بود. موتاسیون کامل بر متیلاسیون DNA اثر دارد و این موجب خاموش شدن ژن 1 FMR می شود که هم بر عملکرد شناختی و هم بر شکنندگی سیتوژنیک اثر خواهد داشت. در حال حاضر، عملکرد دقیق ژن مشخص نیست ولی محصول آن مشخص است (Willemsen ۱۹۹۵ و همکاران) و یک مدل حیوانی (موش) ترانس ژنیک برای تحقیقات آتی در دسترس می باشد (Hergesberg ۱۹۹۵ و همکاران) (۱)

## توارث

توارث این سندرم شباهت زیادی به توارث X-Linked مغلوب دارد، زیرا بیماری از افراد مؤنث گذشته بر پسران اثر می گذارد، ولی دختران نیز ممکن است به درجاتی دچار اشکالات یادگیری شوند، موتاسیون می تواند از مردان غیرمبتلا نشأت گیرد (۱)

## بیماریابی (Screening):

انجام تست محل X شکننده در کلیه مبتلایان به عقب ماندگی ذهنی مورد بحث می باشد. عده ای، انجام آن را به افراد دارای برخی از علائم بالینی محدود نموده اند. یک روش اسکرین بر اساس جدول می باشد که به افراد بر اساس سابقه خانوادگی، وضعیت شخصیت، معاینه گوشها، صورت و بدن، نمره ای تعلق می گیرد. نمره مساوی ۵ یا بالاتر دارای ۸۸٪ حساسیت (Sensitivity) و ۹۸٪ ویژگی (Specificity) در مقایسه با آنالیز کروموزومی می باشد. و با تشخیص آن در یک خانواده بررسی مولکولی جایگزین تکنیکهای سیتوژنیک برای تستهای بعدی می شود (۳).

جدول نمره گذاری برای اسکرین کردن افراد از نظر سندرم X شکننده (۳)

| مشخصات   | نمره |                                    |
|--|------|------------------------------------|
| وجود عقب ماندگی ذهنی در اقوام نزدیک (خواهر و برادر، عمو، عمه، خاله، دایی و فرزندان آنان) | ۲    | سابقه خانوادگی<br>(Family History) |
| وجود عقب ماندگی ذهنی در اقوام دورتر  | ۱    |                                    |
| عدم وجود سابقه خانوادگی  | ۰    |                                    |
| انزوایی و کمرویی، عدم تماس چشمی پس از جلب دوستی، اطناب کلام و اکولالی.                   | ۲    | شخصیت<br>(Personality)             |
| وجود برخی از موارد فوق   | ۱    |                                    |
| عدم وجود موارد فوق   | ۰    |                                    |
| بزرگ و برجسته  | ۲    | گوشها                              |
| بزرگ و غیر برجسته  | ۱    |                                    |
| بدون خصوصیات فوق   | ۰    |                                    |
| فک دراز، پیشانی بلند و پهن   | ۲    | صورت                               |
| وجود یکی از موارد فوق  | ۱    |                                    |
| بدون خصوصیات فوق   | ۰    |                                    |
| لاغر و بلند، شانه‌های گرد، انگشتان با قابلیت اکستانسیون زیاد، عدم وجود مو بر بدن         | ۲    | بدن                                |
| یا چاق (با انتشار چربی به فرم زنان)، استریا، پوست نرم، عدم وجود مو بر بدن (در پسران)     | ۲    |                                    |
| لاغر یا چاق (در دختران)  | ۲    |                                    |
| فقط وجود برخی از موارد فوق   | ۱    |                                    |
| عدم وجود موارد فوق   | ۰    |                                    |

### تشخیص قبل از تولد

کشف ژن FMRI امکان پی گیری دقیق خانواده و مشاوره ژنتیک را فراهم نموده است، همچنین تشخیص قبل از تولد در موارد لزوم با استفاده از آنالیز مولکولی و CVS در سه ماهه اول بارداری ممکن می باشد (۱).

### درمان

در برخی موارد توسط دوز بالای اسید فولیک انجام شده است. این درمان بر این اساس که آنتاگونیستهای اسید فولیک برای نشان دادن محل شکننده به محیط کشت کروموزومی اضافه می گردند، مطرح شده است. به هر حال، با درمان فوق، بهره هوشی بهبود نیافته ولی مشکلات رفتاری فرد کمی بهتر شده است (۲).

Reference

- 1-Forfar and Arneil's Textbook of pediatric.5th Edition churchill & Living stone pub.1998.  
P,62-64
- 2-Pediatric Clinical Neurology, 1997. P120-121.
- 3-Kliegman. Practical Strategies of ped Diagnosis and Therapy. Saunders pub. 1996.P 511-12.
- 4-Wiener, J.Textbook of child and adolescent psychiatry second edition, APA pub,  
1997,P181-188-198.
- 5-Rutter,M - Taylor, E - Hersov, L. Child and adolescent psychiatry - Third edition. Blakwell  
Scientific pub - 1994,P 671-2
- 6-Kaplan, H - Sadock, B. Synopsis of psychiatry behavioral sciences/Clinical psychiatry eight  
edition - Williams & Wilkins pub 1998. 1140-41.