СИНДРОМ НА JUBERG-MARSIDI

Кр. Коев

Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

THE JUBERG-MARSIDI SYNDROME

Kr. Koev

Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia

Резюме. *Обзорът представя рядкото генетично заболяване синдром на Juberg-Marsidi. Той засяга мъжкия пол. Заболяването се установява още при раждането или по време на ранната детска възраст. В материала са представени наблюдаваните физически аномалии и нарушения, въз основа на които чрез задълбочената им клинична оценка може да се установи наличие на този рядък синдром. Лечението изисква координирани усилия от мултидисциплинарен екип и третира специфичните симптоми, видими при всеки отделен индивид, засегнат от заболяването.*

Ключови думи: *синдром на Juberg-Marsidi, увреждания на черепа, очни аномалии, страбизъм, телекантус, епикантус, глухота*

Адрес за кореспонденция: *Доц. Д-р Красимир Коев дм, Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София, тел: 0896291020, e-mail: k00007@abv.bg*

Abstract. *The review article presents the rare genetic disease Juberg-Marsidi syndrome. It affects males. The disease is established at birth or during early childhood. The review presents the physical abnormalities and disturbances observed, based on which, through their in-depth clinical evaluation, this rare syndrome can be detected. Treatment requires coordinated efforts from a multidisciplinary team and manages the specific symptoms that are visible in any individual affected by the disease.*

Key words: *Juberg Marsidi-syndrome, craniofacial abnormalities, ocular anomalies, strabismus, telecanthus, epicanthus, deafness*

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Krasimir Koev, MD, PhD, Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia, telephone: 00359 896291020, e-mail: k00007@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Juberg-Marsidi е изключително рядко Х-свързано генетично разстройство, което е напълно изразено само при мъже, налице е още от раждането или от първите няколко седмици от живота [1, 2, 3]. Засегнатите деца проявяват тежко умствено изоставане. Те са с очни аномалии, като страбизъм, епикантус, телекантус, промяна в цвета на ириса, намаление на зрението; със загуба на слуха; недостатъчно развитие на генитали-ите или аномалии в областта на главата и лицето, като необичайно малка глава (микроцефалия),

плосък носов мост или в някои случаи с допълнителни физически аномалии [4, 5, 6]. Диапазонът и тежестта на симптомите могат да варират в зависимост от случая. Синдромът на Juberg-Marsidi е наследствен.

Приблизително шест засегнати семейства са съобщени в медицинската литература [16]. Физическите аномалии и симптомите, свързани със синдрома на Juberg-Marsidi, се наблюдават изцяло само при мъже, а обхватът и тежестта на тези симптоми могат да варират за всеки конкретен случай [8]. Някои жени обаче, които носят едно копие от гена на заболяването (хетерозиготи), могат да проявят някои от симптомите, свързани с разстройството [9].

ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ

При засегнатите мъже първичните данни, свързани със синдрома на Juberg-Marsidi, са тежко умствено изоставане; очни аномалии; загуба на слуха, което често води до глухота; аномалии на гениталиите като необичайно малък пенис (микропенис), слабо развит (рудиментарен) скротум, в който тестисите не могат да слязат (крипторхизъм) [10].

В допълнение към тежката умствена изостаналост при засегнатите мъже могат да се проявят изоставане при настъпване на важни етапи от развитието (напр. пълзене, седене, ходене и т.н.), забавен растеж на костите, което води до нисък ръст. Засегнатите бебета могат да проявят също мускулна слабост и намален мускулен тонус (хипотония), както и мускулна скованост и спастичност [11]. Някои засегнати лица не могат да ходят, а поради увреждания на слуха и закъсняване в развитието може да имат затруднения в говора или да не могат да говорят [12].

В някои случаи мъжете със синдром на Juberg-Marsidi могат да проявят допълнителни физически аномалии. Например понякога се наблюдават неправилни и обезцветени нокти на ръцете или краката. В допълнение, при някои засегнати могат да се проявят конвулсивни припадъци [13].

Жени, които носят едно копие от болестния ген за синдрома на Juberg-Marsidi (хетерозиготи), могат да проявят някои от симптомите, свързани с разстройството. Такива хетерозиготни жени могат да проявяват необичайно ниска интелигентност или да са с необичайно малка глава (микроцефалия).

При засегнатите мъже аномалиите и симптомите, свързани със синдрома на Juberg-Marsidi, включват [8, 10, 11]:

Глава и шията: По-малка от нормалната глава обикновено се комбинира с недостатъчно развитие на областта около носа и устата.

Очи: По голямо разстояние между очите, вертикална кожна гънка на клепачите във вътрешния клепачен ъгъл, разположена симетрично (епикантус), страбизъм, рефракционни нарушения.

Нос: Малък триъгълен нос с изпъкнали нагоре ноздри и плосък мост.

Уста: Широка уста с голям език, който често излиза. Възможно е да има и ненормално разположени и развити зъби.

Мускули: Слаби мускули след раждането (неонатална хипотония).

Урогенитална система: Скротумът е недоразвит и е малък, свързан с много малки тестиси, а нерядко – и с малък пенис.

Растеж и развитие: Нисък ръст, както и умствено изоставане.

Други: Глухотата се дължи на увреждане или недостатъчно развитие на нервите в ухото.

ПРИЧИНИ

Синдромът на Juberg-Marsidi е наследствено, Х-свързано рецесивно генетично заболяване.

Х-свързаните рецесивни генетични заболявания са състояния, причинени от анормален ген върху хромозомата Х. Жените имат две Х хромозоми, но една от Х хромозомите е “изключена” и всички гени на тази хромозома са инактивирани. Жени, които имат болестен ген, наличен на една от техните Х хромозоми, са носители на това заболяване. Носителките обикновено не показват симптоми на разстройството, тъй като Х хромозомата е с анормалния ген, който е “изключен”. Мъжете имат една Х хромозома и ако наследят Х хромозома, съдържаща ген на заболяването, те ще го развият.

При някои жени, наследили едно копие на болестния ген за синдрома на Juberg-Marsidi (хетерозиготи), болестните черти на хромозомата Х невинаги могат да бъдат маскирани от нормалния ген на другата Х хромозома. В резултат на това тези жени могат да проявят някои от симптомите, свързани с разстройството [15].

Генът, за който се смята, че участва в синдрома на Juberg-Marsidi, се намира на дългото рамо (q) на Х хромозомата (Xq13) [1]. Хромозомите, намиращи се в ядрото на човешките клетки, носят генетичната информация за всеки индивид. Клетките на човешкото тяло обикновено имат 46 хромозоми. Двойките човешки хромозоми са номерирани от 1 до 22, а половите хромозоми са означени като Х и Y. Мъжете имат една Х и една Y

хромозома, а жените – две X хромозоми. Всяка хромозома е с късо рамо, обозначено като "p", и дълго рамо, означено като "q". Хромозомите допълнително се подразделят на многобройни номерирани участъци. Например хромозома Xq13 се отнася до участък 13 на дългото рамо на X хромозомата. Номерираните участъци определят местоположението на хилядите гени, които присъстват на всяка хромозома.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Симптомите на синдрома на алфа-таласемия, синдрома на Borjeson, синдрома на Gustavson могат да са подобни на тези на синдрома на Juberg-Marsidi. Сравненията могат да бъдат полезни за диференциална диагноза [19, 20, 21].

Синдром на алфа-таласемия

Синдромът на алфа-таласемия/умствена изостаналост (ATR-X), известен също като болест на HbH, е изключително рядко наследствено заболяване, което се наблюдава изцяло само при мъже. Характеризира се с алфа-таласемия и тежко умствено изоставане. Алфа-таласемията е състояние, при което има дефект в производството на кислородсъдържащите пигменти на червените кръвни клетки (хемоглобин). Формата на алфа-таласемия, свързана със синдрома на ATR-X, се нарича болест на хемоглобулин H, което може да доведе до ниски нива на циркулиращи червени кръвни клетки (анемия). Други симптоми включват забавяне на етапи от развитието, намален мускулен тонус или припадъци. Засегнатите кърмачета също могат да проявяват генитални аномалии, включително абнормална гънка на кожата, разпростираща се около основата на пениса; недоразвитие (хипоплазия) на скротума; невъзможност на тестисите да слязат в скротума (крипторхидизъм); необичайно малък пенис (microphallus). Освен това засегнатите бебета също могат да се установи отсъствие на бъбреците или необичайно натрупване на урина в бъбреците (хидронефроза). Кърмачетата със синдром на ATR-X могат също да са с характерни черти на лицето, включително малък, триъгълен нос; плосък мост на носа; допълнителна гънка на кожата от двете страни на носа, която може да покрие горните и долните клепачи. Синдромът на алфа-таласемия (ATR-X) е наследствен като X-свързан. Синдромът ATR-X и синдромът Juberg-Marsidi са алелни разстройства. Мутациите, за които се смята, че причиняват тези нарушения, се срещат в същия регион на X хромозомата.

Синдром на Borjeson

Синдромът на Borjeson е изключително рядко наследствено заболяване, характеризиращо се с необичайни черти на лицето, умствено изоставане, припадъци, нисък ръст, мускулна слабост, намален мускулен тонус или намаляване на размерите на яйчниците при жените или тестисите при мъжете (хипогонадизъм). Умственото забавяне може да е леко до тежко. Характерни особености на лицето могат да включват необичайно малка глава, дълбоки ръбове над очите (изпъкнали надорбитални хребети), увиснали клепачи (птоза), необичайно дълбоки очи или къс врат. Синдромът на Borjeson, за който се смята, че е наследствен като X-свързано доминантно или рецесивно генетично заболяване, се наблюдава изцяло само при мъжете. Жените, които носят едно копие на гена на заболяването (хетерозиготи) обаче, могат да проявят някои от симптомите, свързани с разстройството, и тези симптоми обикновено са по-леки от проявяваните при засегнатите мъже.

Синдром на Gustavson

Синдромът на Gustavson е изключително рядко наследствено заболяване, което засяга както мъжете, така и жените. Симптомите могат да включват умствена изостаналост, необичайно малка глава, нарушено зрение или слепота, атрофия на главата на зрителния нерв, аномалии на слуха, мускулна скованост и неконтролирани принудителни мускулни движения, епилептични пристъпи и ограничено движение на ставите. Смята се, че синдромът на Густавсон е наследствен като рецесивно заболяване, свързано с X хромозомата.

ТЕРАПИЯ

Лечението на синдрома на Juberg-Marsidi е насочено към специфичните симптоми, които са видими при всеки индивид. Лечението може да изисква координирани усилия от екип специалисти. Необходимо е лечението на засегнатото дете да се планира системно и цялостно, от педиатър, специалисти по хранене, аудиолози, офталмолози и други специалисти в областта на здравеопазването.

Различни са методите, които се използват за лечение и коригиране на очните аномалии – очна хирургия, коригиращи очила или контактни лещи, за да се подобри зрението [22]. В някои случаи се използват слухови апарати.

Ранната намеса е важна, за да се гарантира, че засегнатите деца със синдром на Juberg-Marsidi ще достигат своя потенциал. Специалните

услуги включват специална медицинска помощ физиотерапия за подобряване на мускулния тонус и други медицински, социални или професионални услуги.

Лечението на синдрома на Juberg Marsidi като цяло подпомага облекчаване на симптомите и позволява на индивида да води възможно най-независим живот. Въпреки това симптомите на разстройството варират при различните индивиди, а прогнозата зависи от тежестта им [23].

Генетичното консултиране би било от полза за засегнатите семейства. Понастоящем няма конкретни методи или насоки за предотвратяване на синдрома на Juberg Marsidi.

Генетичното тестване на бъдещите родители (и свързаните с тях членове на семейството) и пренаталната диагностика (молекулярно тестване на плода по време на бременност) може да помогне за по-доброто разбиране на рисковете по време на бременност [17].

Понастоящем се извършват активни изследвания за проучване на възможностите за лечение и превенция на наследствени и придобити генетични заболявания като синдрома на Juberg Marsidi.

Библиография

1. Tsukahara, M., Nasu, T., Takihara, H., Hattori. Juberg-Marsidi syndrome: Report of an additional case. Am J Med Gen, 1995, 58(4), 353-355.
2. Villard, L., Gecz, J., Mattéi, J. F. et al. XNP mutation in a large family with Juberg-Marsidi syndrome. Nature genetics, 1996, 12(4), 359-360.
3. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. Am J Hum Genet 2012;90:579.
4. Stevenson R, Schwartz C, Rogers C Atlas of X-linked intellectual disability syndromes. New York: Oxford University Press, 2012.
5. Piton A, 2 Redin C, Mandel JL. XLID-causing mutations and associated genes challenged in light of data from large-scale human exome sequencing. Am J Hum Genet 2013;93:368-83.
6. Stevenson RE Splitting and lumping in the nosology of XLMR. Am J Med Genet 2000;97:174-82.
7. Kleefstra T, Hamel BC. X-linked mental retardation: further lumping, splitting and emerging phenotypes. Clin Genet2005;67:451-67.
8. Juberg RC, Marsidi I. A new form of X-linked mental retardation with growth retardation, deafness, and microgenitalism. Am J Hum Genet 1980;32:714-22.
9. Villard L, Gecz J, Mattéi JF, et al. XNP mutation in a large family with Juberg-Marsidi syndrome. Nat Genet 1996;12:359-60.
10. Mattei JF, Collignon P, Ayme S, et al. X-linked mental retardation, growth retardation, deafness and microgenitalism. A second familial report. Clin Genet 1983;23:70-4.
11. Brooks SS, Wisniewski K, Brown WT. New X-linked mental retardation (XLMR) syndrome with distinct facial appearance and growth retardation. Am J Med Genet 1994;51:586-90.
12. Ramser J, Abidi FE, Burckle CA, et al. A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. Hum Mol Genet 2005;14:1019-27.
13. Takano K, Liu D, Tarpey P, et al. An X-linked channelopathy with cardiomegaly due to a CLIC2 mutation enhancing ryanodine receptor channel activity. Hum Mol Genet 2012;21:4497-507.
14. Yang Y, Do H, Tian X, et al. E3 ubiquitin ligase Mule ubiquitinates Miz1 and is required for TNFalpha-induced JNK activation. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:13444-9.
15. Parsons JL, Tait PS, Finch D, et al. Ubiquitin ligase ARF-BP1/Mule modulates base excision repair. EMBO J 2009;28:3207-1.
16. Markkanen E, Van Loon B, Ferrari E, et al. Regulation of oxidative DNA damage repair by DNA polymerase lambda and MutYH by cross-talk of phosphorylation and ubiquitination. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:437-42.
17. Vandewalle J, Langen M, Zschätzsch M, et al. Ubiquitin ligase HUWE1 regulates axon branching through the Wnt/beta-catenin pathway in a Drosophila model for intellectual disability. PLoS ONE 2013;8:e81791.
18. Saugier-Veber, P., Abadie, V., Moncla, A. The Juberg-Marsidi syndrome maps to the proximal long arm of the X chromosome (Xq12-q21). Am J Hum Gen, 1993, 52(6), 1040.
19. Zweier C, Kraus C, Brueton L, et al. A new face of Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome? De novo mutations in PHF6 in seven females with a distinct phenotype. J Med Genet. 2013:50(12):838-847.
20. Saugier-Veber, P., Munnich, A., Lyonnet, S. Lumping Juberg–Marsidi syndrome and X-linked α-thalassemia/mental retardation syndrome. Am J Hum Gen, 1995, 55(3), 300-301.
21. Mefford, H. C., Baumbach, L., Panguluri. Evidence for a BRCA1 founder mutation in families of West African ancestry. American journal of human genetics, 1999, 65(2), 575.
22. Hirose, S., Mitsudome, A. X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. Brain and Development, 2003, 25(3), 161-165.
23. Gibbons, R. J., Wada, T., Fisher, C. A., Malik, N. Mutations in the chromatin-associated protein ATRX. Human mutation, 2008, 29(6), 796-802.