

Skör X-kromosom – en manlig svaghet

Fragil X-syndromet är den vanligaste formen av ärftlig psykisk utvecklingsstörning. Män är överrepresenterade bland de ca 400 individer som hittills diagnostiserats i Sverige. Arvs-gången följer ett komplicerat men förutsägbart familjemönster, som ger en ökad proportion familjemedlemmar med intellektuella handikapp i varje generation. En musmodell för syndromet har nu tagits fram med knock out-inaktivering av FMR1-genen att användas för studier av FMR1-genens funktion och sjukdomens patogenes samt för experimentell farmakologisk behandling och genterapi.

Fragil X-syndromet, även kallat FRAXA-syndromet, är den vanligaste ärftliga orsaken till psykisk utvecklingsstörning [1]. Ungefär en pojke av 5 000 föds med syndromet. En flicka av 5 000 är bärare av anlaget, men av dem är det endast en fjärdedel som får syndromet [2]. Ca 400 individer med fragil X-syndromet har hittills diagnostiserats i Sverige.

Det fragila området är lokaliserat inom X-kromosomens band Xq27.3 (Figur 1).

1991 identifierades den gen som är inaktiverad vid fragil X-syndromet, och den molekylära patologin kartlades, vilket möjliggjort en enkel och säker DNA-baserad diagnostik [3]. Fragil X-genen, även kallad FMR1-genen (förkortning för fragile X mental retardation1-genen), innehåller en ovanlig

DNA-sekvens bestående av repeterade CGG-trinukleotider i genens icke-translate-rande 5'-prim-ände. FMR1-genen kodar för ett budbärar-RNA på 4,8 kilobaser, vars motsvarande proteins funktion är okänd. I den normala genen varierar antalet CGG-kopior mellan 15 och 50, som i vissa fall överlappar med en instabil premutation med 50–200 CGG-kopior hos anlagsbärare för fragil X-syndromet [4].

Såväl kvinnor som män med premutationen är symtomfria, men kvinnorna löper stor risk att få barn med en ytterligare ökning av antalet CGG-kopior. När antalet CGG-kopior i genen överstiger 200 stängs den nu fullt muterade genens transkription av genom hypermetylering, och syntesen av FMR1-protein upphör (Figur 2), vilket leder till fragil X-syndrom inkluderande bl a psykisk utvecklingsstörning och i mikroskopet iakttagbar fragil X-kromosomförändring hos samtliga söner som ärvt fragil X-kromosomen från modern.

De döttrar som ärvt en fragil X-kromosom med full mutation från modern löper ca 25 procents risk för svagbegåvning eller utvecklingsstörning. Risken för utvecklingsstörning påverkas av individens position i familjen. Enkelt uttryckt ökar proportionen av familjemedlemmar med intellektuella handikapp i varje ny generation. De söner och döttrar som ärvt den normala av moderns två X-kromosomer får en normal utveckling. En normalbegåvad man med fragil X-premutationen på sin X-kromosom överför densamma till samtliga döttrar, som i regel utvecklas helt normalt men vars söner och döttrar i sin tur löper stor risk att ärva en fullt muterad fragil X-kromosom från modern och bli utvecklingsstörda. Nedärvning-



Figur 1. Strukturellt avvikande s k fragil X-kromosom.

en av fragil X-syndromet följer således ett komplicerat men förutsägbart familjemönster [3].

Karakteristiska symtom hos män

Försenad psykomotorisk utveckling är ett symtom. Huvudomfånget är något ökat hos en tredjedel av pojkarna och männen med fragil X-syndromet på grund av ökad hjärnvolym. En fjärdedel skelar eller är närsynta, två tredjedelar har stora, ofta utstående öron, tre fjärdedelar är plattfotade. En fjärdedel av pojkarna visar ledslapphet och nedsatt muskelspänning under de två första levnadsåren. Otiter samt bettavvikelser är relativt vanliga. En något ökad frekvens av epilepsi förekommer. Graden av utvecklingsstörning varierar från svagbegåvning till svår psykisk utvecklingsstörning [4]. Framför allt är talutvecklingen försenad, och talsvårigheter med överdrivet snabbt och snubblande tal-språk och upprepning av ord är vanliga.

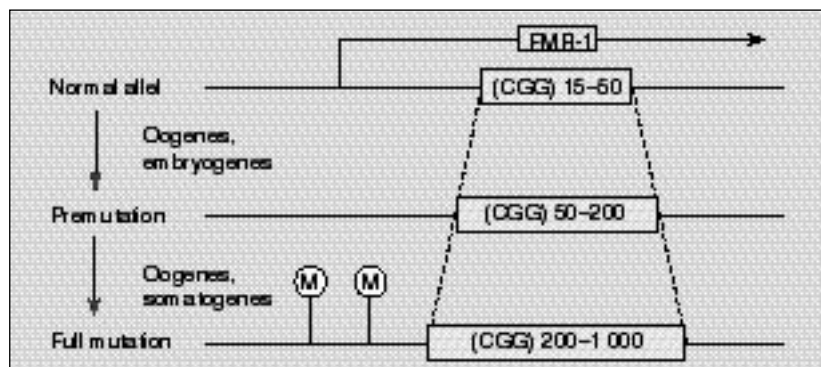
Personer med fragil X-syndromet har svårt med inläringen. De har också svårt att förstå omgivningen, t ex vad andra menar, och att skapa mening i vad som händer omkring dem. Många klarar inte av generell kunskap, är mest in-

Författare

KARL-HENRIK GUSTAVSON

professor, med dr, avdelningen för klinisk genetik, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala.

Figur 2. Schematisk bild av den molekylära bakgrunden till fragil X. Normalt förekommande repeterade CGG i FMR-1-genen varierar i antal. När dessa uppgår till mer än 50 blir regionen sannolikt instabil (premutation) och predisponerar för ytterligare amplifiering och även metylering (M). Antal CGG är approximativt angivna.



tresserade av detaljer och har dålig uppfattning om helheten. Upprepning av ord man hör gör att man ofta säger mer än man själv förstår innebörden av. Man förstår inte heller alltid innebörden av det man gör. Koncentrationssvårigheter med dålig uthållighet, hyperaktivitet, sociala interaktionsstörningar, speciella beteendemässiga avvikelser, språkstörning samt läs- och skrivsvårigheter förekommer ofta.

Autistiska symtom är vanligt förekommande. Personer med fragil X-syndromet undviker ofta blickkontakt, vänder bort kroppen vid hälsning, biter på händerna och gör tvångsmässiga handrörelser. Strukturella och funktionella avvikelser i centrala nervsystemet, som kan ligga till grund för de kognitiva och beteendemässiga symtomen hos män med syndromet, har påvisats [5].

Stora testiklar är det mest typiska för män med fragil X-syndromet, och ett karakteristiskt utseende med lång kraftig näsa och haka, stora öron, stort huvud med hög, bred panna ses hos flertalet män med syndromet. Det karakteristiska utseendet liksom den abnorma förstoringen av testiklarna kommer successivt just före eller vid puberteten. Det förekommer inte sällan ljumskbräck samt mitralisvalvprolaps – ett vanligtvis ofarligt hjärtfel.

Hyperaktiviteten minskar successivt efter puberteten, men koncentrationssvårigheter och dålig uthållighet kvarstår ofta.

Fragil X-mutationen är en relativt vanlig orsak till infantil autism [6] och har också beskrivits vid Aspergers syndrom.

Symtomen mindre uttalade hos kvinnor

Kvinnor med fragil X-syndromet har ofta samma symtom som männen med syndromet, men i lägre frekvens och med mindre uttalad bild [4]. En fjärdedel av kvinnorna med fragil X-mutationen är svagbegåvade eller lätt psykiskt utvecklingsstörda. Framför allt är talutvecklingen försenad, och talsvårigheter med överdrivet snabbt, snubblande tal-språk och upprepning av ord, liksom

läs- och skrivsvårigheter, är vanliga hos dessa kvinnor. Under tonåren stagnerar intelligensutvecklingen. I några familjer har de kvinnliga bärarna av fragil X-mutationen varit svårt utvecklingsstörda. Prematur menopaus är vanlig.

Studier görs på musmodell

En musmodell för fragil X-syndromet har tagits fram medelst knock out-inaktivering av FMR1-genen genom homolog rekombination i embryonala stamceller [7, 8] medförande att FMR1-mRNA och FMR1-protein inte syntetiseras. FMR1-mRNA är starkast uttryckt i hjärnan – framför allt i hippocampus och cerebellum – hos normala humana foster och adulta möss.

Fragil X-musen har förstörda testiklar och liten vermis cerebelli. Förlångsammad inlärning, försämrat minne och hyperaktivitet har påvisats i musswimmingpool-observationer [7, 8]. Insertion av normala FMR1-genen (genterapi) till fragil X-musen har lett till normalisering av knock out-patologi och kognitiva avvikelser. FMR1-musen utgör nu en modell för studier av könscellbildning, tidig embryogenes, FMR1-genens funktion samt experimentell farmakologisk behandling av syndromet.

Diagnostiseras med DNA-analys av blodprov

För diagnostik av fragil X-syndromet och friska anlagsbärare för fragil X tas blodprov för DNA-analys. För fosterdiagnostik tas prov från moderkakan, sk k kionvillibiopsi, i graviditetsvecka 11 eller 12 för DNA-analys.

Pedagogisk och psykologisk behandling bör ges tidigt

Tidig diagnos av syndromet är viktig, så att man tidigt kan påvisa vilken funktionsnivå och vilket/vilka handikapp barnet har. Framför allt är tidigt insatt kommunikationsträning och övrig utvecklingsstimulering väsentliga, liksom specialpedagogisk undervisning i skolorna. Strukturerad pedagogisk och psykologisk insats är ofta värdefull, framför allt för okoncentrerade hyperaktiva fragil X-individer och för dem

med autistiska symtom. Barnneuropsykiatrisk och psykiatrisk utredning och behandling kan vara värdefull i svårare fall. Barnen får främst sitt stöd genom barnhabiliteringen.

Referenser

1. Gustavson K-H, K:son Blomquist H, Holmgren G. Prevalence of the fragile X syndrome in mentally retarded boys in a Swedish county. *Am J Med Genet* 1986; 23: 581-8.
2. Sutherland G, Mulley JC. Fragile X syndrome and fragile XE mental retardation. *Prenatal Diagnosis* 1996; 16: 1199-211.
3. Dahl N, Gustavson K-H, Malmgren H, Pettersson U. Nya genetiska fynd ger radikalt bättre diagnosmöjligheter vid fragil X-syndromet. *Läkartidningen* 1992; 89: 291-3.
4. Rousseau F. The fragile X syndrome: implications of molecular genetics for the clinical syndrome. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 1-10.
5. Shapiro MB, Murphy DCM, Hagerman R, Azari NP, Alexander GE, Miezieski CM et al. Adult fragile X syndrome: neuropsychology, brain anatomy, and metabolism. *Am J Med Genet* 1995; 60: 480-93.
6. K:son Blomquist H, Bohman M, Edvinsson SO, Gillberg C, Gustavson KH, Holmgren G et al. Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. *Clin Genet* 1985; 27: 113-7.
7. Kooy RF, D'Hooge R, Reyniers E, Bakker CE, Nagels G, De Boule K. Transgenic mouse model for the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 241-5.
8. D'Hooge R, Nagels G, Franck F, Bakker CE, Reiniers E, Storm K et al. Mildly impaired water maze performance in male Fmr1 knockout mice. *Neuroscience* 1997; 76: 367-76.