



## Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via [www.manusnett.no](http://www.manusnett.no)

# Ny kunnskap gjør ikke alltid verden enklere

Fragil X-syndrom er den hyppigst forekommende X-bundne årsak til mental retardasjon. Fra å være en tilstand som i 1970-årene utelukkende ble oppfattet som årsak til utviklingshemning hos gutter, inkluderer den nå et bredt spektrum av bærersymptomer – fra kognitive og psykiske problemer til prematur ovarialinsuffisiens og progredierende ataksi og demens. Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger har kurs for familier der ett eller flere medlemmer er affisert av fragil X-syndrom, enten de er bærere (såkalte premutasjonsbærere) eller selv har syndromet.

*Oppgitte interessekonflikter:* Ingen

Det påvises stadig nye gener for X-bundet utviklingshemning, men fragil X-syndrom er stadig det mest kjente. Det vanligste kliniske funn, som på ingen måte er obligat, er langt, smalt ansikt med store, utstående ører. Utseendet blir mer markert i voksen alder. Utviklingen er generelt noe forsinket, mest uttalt når det gjelder språket. Hos hypotone barn som ikke har språk ved to års alder, kan fragil X-syndrom være en mulig differensialdiagnose, uten at barnet nødvendigvis fremviser det ovenforbeskrevne utseendet. Jenter er vanligvis lettere affisert. Hos mange gutter øker testiklene i volum fra prepuberteten. De har urolig atferd, og mange har AD/HD-liknende symptomer. Motstand mot øyekontakt og andre autistiske trekk er vanlig.

Fragil X-syndrom hører til trinukleotidexpansjonssykdommene sammen med bl.a. Huntingtons sykdom og Friedreichs ataksi. Mellom 55 og 200 CGG-nukleotider innebærer bærerstatus, såkalt premutasjon (tab 1). Genet bærer navnet fragil X-mental retardasjons-genet (FMR1) og koder for

fragil X-mental retardasjons-proteinet (FMRP). Det er fravær av dette proteinet som bestemmer graden av utviklingshemning og forekomsten av autisme. Kvinnelige bærere kan få barn med så vel fullmutasjon som premutasjon. Alle døtre av mannlige bærere får premutasjonen. Sønnene forblir friske, siden tilstanden arves med X-kromosomet og gutter arver farens Y-kromosom.

Mens menn med fullmutasjon vanligvis har moderat utviklingshemning, er jentene helt eller delvis beskyttet gjennom sitt andre X-kromosom, avhengig av aktivefordelingen mellom X-kromosomene. To tredeler er innenfor normalvariasjonen i funksjon. Mange med premutasjoner, spesielt kvinner, har tendens til skyhet, sosial angst og depresjoner (1). Kvinner med premutasjon får i opptil 20 % av tilfellene påvist eggstokksvikt, og like mange går i menopause før fylte 40 år, gjennomsnittlig åtte år før befolkningen for øvrig. Dette kan imidlertid skje allerede tidlig i 20-årene (2, 3). Informasjon om dette er svært viktig for unge mødre til barn med fragil X-syndrom, med tanke på planlegging av eventuelt nye svangerskap.

Bærerfrekvensen er angitt til én per 813 menn (3) og én per 260 kvinner (4). Det dreier seg altså om mange personer og om flere typer til dels alvorlige funksjonshemninger. I løpet av kort tid vil en enkel og billig metode for diagnostisering av nyfødte være tilgjengelig, og diskusjonen om screening eller ikke er startet i USA (5).

### Progredierende variant

Til tross for at fragil X-syndrom har vært kjent i flere tiår, er familienes egne observasjoner først nå blitt samlet. Dette har frembrakt ny kunnskap om syndromet, nemlig at menn med premutasjoner (69–135 CGG-nukleotider er beskrevet) er utsatt for å utvikle en progredierende variant av fragil X-syndrom (FXTAS) fra ca. 50 års alder og senere. Dette ble først beskrevet i 2001 (6). Symptomene er inten-

**Tabell 1** Antall CGG-nukleotider og premutasjoner ved fragil X-syndrom

|        |  |
|--------|--|
| < 45   | Normalt  |
| 45–54  | Mulig premutasjon i senere generasjon                              |
| 55–200 | Premutasjon. Kan gi fullmutasjon i neste eller senere generasjoner |
| > 200  | Fullmutasjon   |

sjonstremor, parkinsonisme og demens som følge av generalisert hjerneatrofi. De fleste utvikler perifer nevropati og autonom dysfunksjon. MR vil vise symmetrisk økt T2-vektet signalintensitet i de mediale cerebellare pedunkler og tilliggende hvit substans. De mest slående nevropatologiske funn er eosinofile intranukleære inklusjonslegemer i nevroner og astrocytter, særlig i hippocampus og pannelappen. Videre finnes spongiose i hvit substans i de mediale cerebellare pedunkler og dyp cerebellar hvit substans, samt degenerasjon og forfall av purkinjecellene.

Kliniske funn for øvrig ligger nær opp til såkalt multippel systematrofi (multiple system atrophy, MSA). Fragil X-mental retardasjons-protein (FMRP) i leukocytt er på normalt eller lett nedsatt nivå. Den molekylære mekanisme for FXTAS-varianten av syndromet er under utforskning og antas å være en toksisk funksjonstilgangseffekt (gain-of-function effect) av genet, slik som også foreslått for flere andre spinocerebellare ataksier som klinisk likner (7).

I en nylig gjennomført studie i California (8) ble det på grunnlag av 192 premutasjonsbærere og kontrollpersoner funnet en aldersavhengig penetrans av FXTAS-varianten på 15 % i 50-årene, 30 % i 60-årene, 50 % i 70-årene og 75 % i 80-årene. Som anført over finnes en bærerfrekvens på én per 813 menn, noe som innebærer en prevalens for FXTAS-varianten hos menn > 50 år på én på 3 000. Dette vil være en av de hyppigst forekommende enkeltgiltstander

som årsak til ataksi og tremor i den eldre befolkningen. Ut fra slike estimater kan anslagsvis 5 % eller flere av sporadiske tilfeller av ataksi hos eldre voksne menn forklares gjennom effekten av premutasjonsallel for FRAXA. Det er også rapportert om kvinner med premutasjonen i samme aldersgruppe som også har ataksi og tremor, men disse ser ikke ut til å utvikle demens (9). Dagens status vedrørende kunnskap om premutasjoner ved fragil X-syndrom er nylig beskrevet i en oversiktsartikkel av Hagerman og medarbeidere (10) og i en populærmedisinsk artikkel på norsk (11).

### En familiehistorie

Hvor vanskelig forholdene kan være når det blir diagnostisert et tilfelle av fragil X-syndrom i en familie, kan best beskrives med en kasuistikk.

*Et foreldrepar er etter hvert sikre på at deres fire år gamle sønn feiler noe, men de får ingen respons av lege. De får ett barn til. Etter den siste fødselen går mor i menopause, og diagnosen ovarialinsuffisiens blir stilt. Med dette som utgangspunkt får det første barnet diagnosen fragil X-syndrom. Også barn nummer to får senere diagnosen. Det blir påvist at også mors søster er bærer av mutasjonen. Hun har et klinisk friskt (men ikke testet) to år gammelt barn, og er gravid med nummer to. Barnas morfar er bærer, og får som følge av den nye tilgjengelige informasjonen også vite at han er i faresonen for å utvikle den progredierende varianten av syndromet.*

Dette eksemplet illustrerer at det i kjølvannet av de nyere forskningsfunn om fragil X-syndrom kan trekkes frem to forhold som kan synes uavhengige av hverandre, men som likevel er vedt sammen i et stort kompleks: Det er kommet til viktige differensialdiagnoser til tilstander, nemlig tidlig menopause hos kvinner og ataksi og tremor hos eldre menn. De diagnostiske muligheter er altså utvidet, noe vi må betrakte som et fremskritt. Det er dessuten slik at diagnosen fragil X-premutasjonsbærer eller fragil X-syndrom hos en gitt person får mangeartede og til dels store konsekvenser for flere generasjoner i en familie, noe som til fulle er vist i eksemplet over. En rekke personer blir involvert, noen med symptomer, de fleste ikke, men med implikasjoner for deres avkom igjen.

Ifølge lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi, gjeldende, fra 1.1. 2004, ligger informasjonsansvaret til familien. Oppsøkende genetisk veiledning er altså ikke tillatt for helsepersonell. Det legges her en enorm informasjonsoppgave på de rammede. Hva med de slekter der samhold og kommunikasjonsforhold ikke er bra? Kvinner med fragil X-syndrom er ikke

alltid de beste til å forklare kompliserte forhold av denne type på en nyansert måte. En mor som er bærer av fragil X-syndrom, har tidligere i år beskrevet de sammensatte menneskelige og kompliserte etiske spørsmålsstillinger en slik familie må hankes med i en meget leseverdig artikkel i bladet *Genialt*. Hver familie har sin historie, som begynte da et barn fikk diagnosen, og historien ruller videre i hele slekten. Fragil X-tilstander innebærer store psykososiale og medisinske utfordringer. Nok en gang ser vi hvor viktig det er at barn med et utviklingsavvik diagnostiseres tidlig.

Ny kunnskap gjør det ikke alltid lettere å være medisiner. Hadde vi hatt muligheter til å sette inn forebyggende tiltak eller behandling, hadde det vært lettere å forsvare en offensiv handlingsrekke. Det har vi ikke når det gjelder fragil X-syndrom, og vi vil neppe få det snarlig. Fragil X-syndrom viser oss noen av de mange utfordringer moderne medisin vil gi oss i årene som kommer.

### Egil Ruud

egil.ruud@frambu.no  
Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger  
1404 Siggerud

### Arvid Heiberg

Avdeling for medisinsk genetikk  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

### Litteratur

1. Johnston C, Eliez S, Dyer-Friedman J et al. Neurobehavioral phenotype in carriers of the fragile X premutation. *Am J Med Genet* 1991; 103: 314–9.
2. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study: preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322–5.
3. Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E et al. Association between premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod* 2000; 15: 197–202.
4. Dombrowski C, Levesque S, Morel LM et al. Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10572 males from the general population: loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile X syndrome alleles. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 371–8.
5. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML et al. Prevalence of carriers of premutation-sized alleles of the FMR1-gene and implications for the population genetics of the fragile X-syndrom. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1006–18.
6. Baily DB jr. Newborn screening for fragile x syndrome. Mental retardation and developmental disabilities. *Research Reviews* 2004; 10: 3–10.
7. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W et al. Intention tremor, parkinsonism and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001; 57: 127–30.
8. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 805–16.
9. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA et al. Penetrance of the fragile x-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460–9.
10. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1051–6.
11. Tranebjærg L. Fragil X syndrom. *Genialt* 2004; 2: 20–2.