

FRAGIL X-SYNDROM

Annika Brar

Överläkare

Neuropsykiatriska enheten för vuxna

Psykatri Nordväst Karolinska

Föreläsningens innehåll

- Vad är Fragil X-syndrom?
- Hur vanligt?
- Diagnostik
- Genetik
- Från genetik till symtom
- Symtombild i olika åldrar
- Behandling, stödinsatser
- Sammanfattning

Vad är Fragil X-syndrom?

- Vanligaste ärftliga orsaken till utvecklingsstörning (US)
- Vanligaste genetiska orsaken till autism
- Orsakas av mutation i X-kromosomen
 - En av ca 200 gener som kan ge US
- Drabbar kvinnor och män olika
 - Fysiskt, kognitivt, beteendemässigt, emotionellt
 - Män=XY; oftast tydliga symtom
 - Kvinnor=XX; mindre tydliga symtom
 - Premutation: inga/lindrigare symtom
- >3800 vetenskapliga artiklar

Hur vanligt?

- **Fullmutation / Fragil X-syndrom**
 - 1/2500 har mutationen
 - 1/3600 har syndromet
- **Premutation**
 - 1/130-260 kvinnor
 - 1/250-800 män
 - Lokala variationer i förekomst
 - Vanligast i Mellanöstern, ssk Israel
 - Minst vanligt i Kina
- **Bland personer med autism**
 - 5% har FraX

Diagnostik

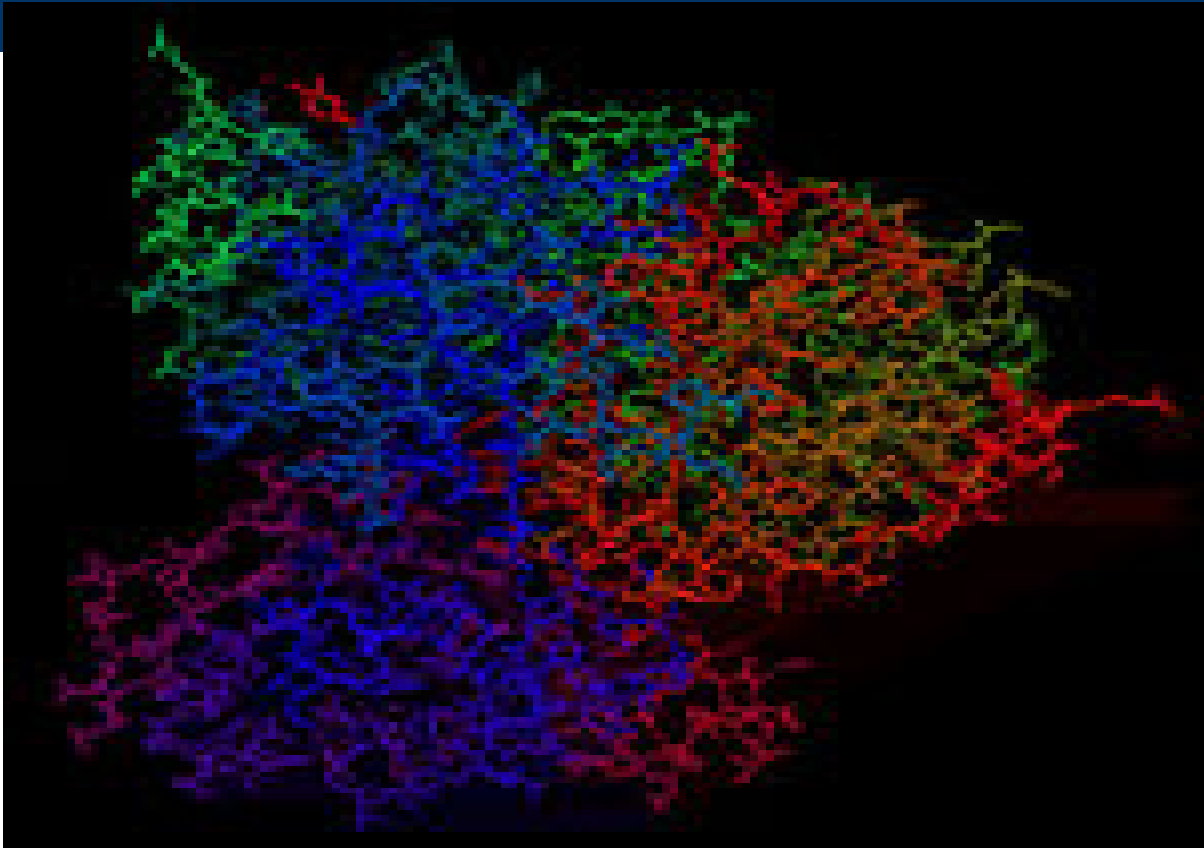
- **När?**
 - Utredning av barn med US, autism
 - Ärftlighet för US, autism (saknas hos 30%)
 - Fysiska särdrag (saknas hos 30%)
- **Varför?**
 - Förklaring till utvecklingsrelaterade svårigheter
 - Specifik kunskap, intresseförening
 - (Specifik behandling?)
 - Genetisk rådgivning till familjen
- **Hur?**
 - Blodprov till Klin. Genetik lab.
 - DNA-analys, frågeställning FraX
 - Antal CGG-repetitioner
 - Förekomst av metylering

Genetik

- Förlängd DNA-repetition i FMR1-genen i X-kromosomen
- Repetition av nukleotidsekvens CGG:
 - 15-55 ggr = normalt
 - 55-200 ggr = **premutation** (förstadium)
 - Ingen metylering
 - Ökad mängd mRNA inkl. expanderad CGG
 - Större premutation = större FMRP-brist = symptom
 - >200 ggr = **mutation**
 - **Metylering** av genen- stängs av
 - **Ingen/liten produktion av FMR1-protein (FMRP)**
- **FraX-syndrom beror på fullmutation alt. premutation med betydande FMRP-brist**

Från genetik till symtom

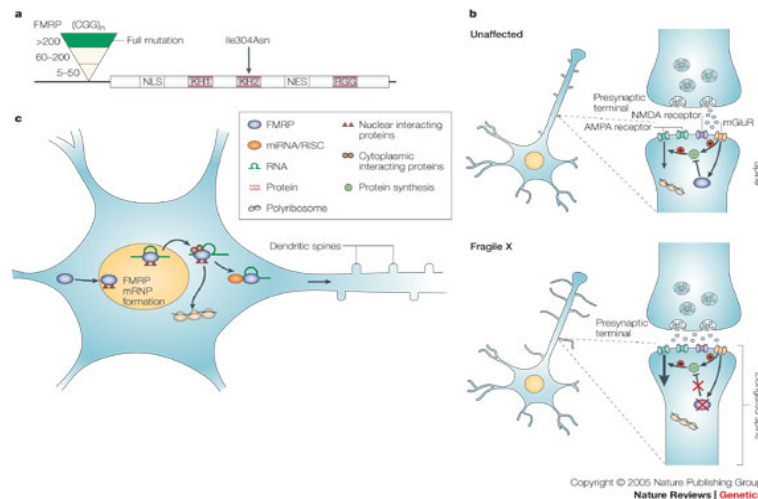
- **Mutation = låg/ingen produktion av FMRP**
- **Premutation = normal/ngt låg prod. av FMRP**
- **FMRP**-normalt högst halt i
 - **Hjärnan**, alla områden men mest i
 - **Cerebellum** (motorik/koord, uppmärksamhet, komplex inläring, processa sinnesintryck mm)
 - **Hippocampus** (minne, emotionell reglering, stresshantering)
 - **Placenta, testiklar, bindväv** mm



FMRP:s funktion

- **”Nyckelprotein”**
 - mRNA-bindande
 - Reglerar andra proteiner viktiga för **utveckling, mognad och plasticitet hos nervcellernas synapser och dendriter**
 - Proteiner kopplade till autism
 - GABA-, Glutamatsystem m.fl. signalämnen i hjärnan

Utveckling av hjärnans nervceller vid FraX



- Ingen/begränsad ”pruning”
 - Fler men omogna dendriter
 - Fler men svaga, omogna synapser
- Dålig kontakt mellan nervcellerna
- Omoget, överaktivt nervsystem
- **”Hyperexcitabilitet”**

”Hyperexcitabilitet” vid FraX

- Studier av djur och människa:
 - Överreaktion på stimuli, sinnesintryck
 - **”Hyperarousal”**
 - Ökad puls, BT, svettning, muskeltonus, vakenhet etc
 - **Ingen habituering, utsläckning** med tiden
 - Fortsatt stark reaktion
 - Viktigt för förståelse av symtombilden!

Symtom, allmänt

- **Fullmutation > premutation**
- **Män > kvinnor**
- Barn/vuxna olika dominerande symtom
- **Individuella variationer** beroende på
 - **När** metylering: v 9-13, tidigt = mer symtom
 - **Andel aktivt normalt FMR-1**
 - Flickor/kvinnor **XX**
 - Mosaik (blandning premutation/mutation)
 - Storlek på premutation
 - **Övriga genetiska risk- och skyddsfaktorer**
 - **Miljöfaktorer**

Spektrum av symtom

- Utseendemässiga särdrag
- Fysiska
- Kognitiva
- Beteendemässiga
- Psykologiska
- Psykiatriska

Fysiska särdrag/symtom

- Ej iögonfallande
- **Stor variation, kan saknas helt**
- **Män > pojkar > kvinnor > flickor**
- Mkt beror på bindvävsdysplasi (avvikande elastinfibrer)



Fysiska särdrag/symtom

- **Utseende:**

- Relativt stort huvud
- Långt ansikte
- Framträdande haka, panna
- Stora, utstående öron
- Epicantusveck
- Skelning

- **Vid undersökning:**

- Låg muskeltonus
- Överrörliga leder
- Mjukt skinn, hull
- Plattfothet
- Högt gomvalv
- Tandträngsel
- Stora testiklar

Kroppsliga komplikationer

- Reflux (magsäck-matstrupe)
- Snarkning, sömnapnéer
- Täta otiter, sinuiter
- Mitralisprolaps
- Bråck
- Skelning, brytningsfel
- Epilepsi 20%

Beteende, psyk. symtom hos barn

- **Fr.o.m. ca 3 mån**
 - **Överkänslighet för stimuli, sinnesintryck**
 - Ex. ljud, beröring
 - Utbrott vid övergångar, överstimulering
- **Ca 9 - 12 mån**
 - **Utvecklingsförsening**
 - Ex. finmotorik, ev. repetitiva rörelser
- **Ca 12 - 18 mån**
 - **Försenad tal- & språkutveckling**
- **Fr.o.m. ca 2 - 4 år**
 - **Annorlunda social utveckling**
 - **Blyghet, social ångest**
 - Intresse för social interaktion, normal igenkänning av ansiktsuttryck, emotioner
 - Minskar ofta med tiden

Beteende, psyk. symtom 2

- **Autistiska drag**
 - Dålig ögonkontakt
 - Bortvänd vid hälsning
 - Handbitning/viftningar
 - Upphakningar i tal och beteende...
- **Autism 30%**
- **Autismliknande tillstånd 20-30%**

Beteende, psyk. symtom 3

- **ADHD 70-90%**
 - Överaktivitet
 - Impulsivitet
 - Ouppmärksamhet
 - Distraherbarhet
- **Tics/Tourette ca 20%**
 - Motoriska tics
 - Vokala tics
- **Tal- och språkproblem**
 - Upphakningar
 - Skenande tal
 - Dålig munmotorik

Beteende, psyk. symtom 4

- **Ångest**
 - Oro, irritabilitet
 - Humörsvängningar
 - Aggressionsutbrott
 - Rädslor, fobier
- **Sömnpblem**
 - Onormal melatoninutsöndring

Ångest vid FraX – varför?

- **Autonom dysreglering**
 - Svårigheter att reglera autonoma nervsystemet
 - Hjärta, andning, svettning, oro etc
 - p.g.a obalans i GABA-systemet mm
 - **”Hyperarousal”**
 - Överreaktion på stimuli
 - **Onormal stressrespons**
 - Ökad Cortisolutsöndring
 - **Ökad Hippocampusvolym**
 - (Känsloreglering, stressrespons)
- **Särskilt vid FraX & Autism**

Beteende, psyk. symtom hos flickor, kvinnor

- Varierande från 0 till liknande pojkar/män
 - (Beroende på andel celler med friskt = aktivt X)
- **Ångesttillstånd** 40%
 - Social fobi, tvång, panikångest
- **Fobisk personlighetsstörning**
- **Affektiva tillstånd**
 - Depression
 - Bipolär sjukdom
 - Snabba humörsvängningar
- **ADHD** 30-40%
- **Autistiska drag - autism**

”Problembeteenden” hos barn & vuxna med FraX

- Kan sammanhånga med
 - Ångest
 - AST-symtom
 - ADHD-symtom
 - Perceptionsstörning (överkänslighet)
 - Stress, överkrav, olämplig miljö
- Och behandlas därefter

Kognitiva brister hos pojkar, män

- Begåvning varierar beroende på mängd FMRP
- **IQ<70 hos 85% = Utvecklingsstörning**
- **Starka sidor**
 - Objektsminne, långtidsminne, allmänkunskaper
- **Svaga sidor**
 - Exekutiva funktioner, arbetsminne, auditiv info bearbetning, abstrakt/komplex info
- **IQ sjunker efter 10-12 åå**
 - Stagnation av mental ålder jfrt m jämnåriga
 - Ökade krav på abstraktionsförmåga i test
- **Pojkar diagnostiseras oftast som barn**

Kognitiva brister hos flickor, kvinnor

- 1/3 IQ>85 = normal begåvning
- 1/3 IQ 70-85 = svag begåvning
- 1/3 IQ<70 = utvecklingsstörning
- **Svagast: Exekutiva funktioner**
 - Planering, organisation, inhibition...
 - Brister även hos ca 50% av normalbegåvade
 - Korrelerar med emotionella problem
- Mindre påtagliga **inlärningsproblem**
 - Spec. matematik
- **Flickor diagnostiseras ofta senare eller förblir odiagnostiserade**

Premutation

- Tidigare setts som symptomfria
- Närmare studerat senaste åren:
- **Ca 50% har milda medicinska/psykiatriska/kognitiva problem** p.g.a.
 - Minskad mängd FMRP
 - Autonom dysreglering
 - Ökad mängd mRNA
 - Skadligt för nervcellen
 - Kan ge autoimmuna reaktioner
- **Män mer symptom än kvinnor**

Premutation, forts.

- **Män:**
 - **FXTAS** (Fragile X assoc. Tremor Ataxia Syndrome)
 - Ca 40%
 - Neurodegenerativ störning
 - Intentionstremor
 - Gångataxi
 - Perifer neuropati
 - Autonom dysfunktion
 - Minnesproblem, demens
 - **Hypertoni**
- **Kvinnor:**
 - **FXTAS**
 - Ca 8% (ej demens)
 - Primär Ovariell Insufficiens (**POI**)
 - Premature Ovarian Failure (**POF**)
 - Tidig menopaus
 - **Hypertoni**
 - **Hypothyreos**
 - **Fibromyalgi**

Stödinsatser vid FraX

- **Utbildning, information** till närstående, skola, omgivning
- **Anpassa miljö, bemötande, krav**
- **Kommunikationshjälpmedel, tydliggörande pedagogik**
- **Förebygga & minska stress**
 - Mindre ångest, sömn- & beteendeproblem
- **Beteendeterapi** mot fobier, ångest etc

Beteendeterapi vid FraX

- **Tidiga, intensiva insatser vid autism**
 - Förbättrar sociala färdigheter, kommunikation, förebygger beteendeproblem
- **Beteendeinterventioner riktade mot specifika problem (förstärkning/utsläckning)**
 - Kan minska aggressivitet, utbrott, självskadebeteende, stereotyper
- **Specifik beteendeterapi vid FraX?**
 - Målsymtom: ff.a. ångest, perceptuella problem
 - Ex. Sensory Integration – Inget vetenskapligt stöd
 - Pilotstudier: Intensiv beteendeterapi för små barn med FraX
 - Öka färdigheter, minska beteendeproblem
 - Ex. förstärkning för **ökad ögonkontakt** - Underlättar andra färdigheter?
- **Resultat av klinisk betydelse? Ger ökad livskvalitet?**

Läkemedelsbehandling vid FraX

- **Symtomatisk behandling av associerade problem**
 - **CS / Strattera** vid ADHD-symtom
 - **SSRI** vid ångest, depression
 - Ev. **neuropeptika** (ex. Risperdal, Abilify) alt. Catapressan vid svåra beteendestörningar, svåra tics
 - **Melatonin / annat sömnmedel** vid sömnstörning
 - **Antiepileptika** vid epilepsi, bipolaritet, humörsvängningar
- **Nytta / risk?**
- **Effekt / biverkningar?**
- **Få, små behandlingsstudier med barn & vuxna med FraX**

Specifik läkemedelsbehandling vid FraX?

- **Förebyggande / botande finns ännu inte!**
 - Folsyra – ingen skillnad mot placebo
 - **Genterapi?**
 - **FMRP-substitution?**
- **Minska effekten av FMRP-brist?**
 - IQ, adaptiv förmåga, beteende, emotionellt etc.
 - **Kliniska studier: små, korta, ofta ingen kontrollgrupp. Ex:**
 - L-acetylcarnitine (cellskyddande) – 0/liten skillnad mot placebo
 - CX516 (normaliserar Glutamat-dysfunktion?) – 0 skillnad mot placebo
 - **Fenobam = mGluR5-antagonist** (d:o) – minskar hyperaktivitet, ångest, irritabilitet, ouppmärksamhet? Ej signifikanta skilln.
 - **Donepezil** = Acetylkolinesterashämmare (normaliserar Ach-nivå i prefrontala cortex) – ev. liten effekt, dock ej signifikant
 - **Fler studier pågår!**

Stödjande instanser

- Habiliteringscenter
- Kommunala insatser - LSS
- Primärvård, ev. psykiatri
- Klin. Genetik- genetisk vägledning
- **Kunskapsteam**
 - **Göteborg:** inom Neuroped/neuropsyk klin Drottning Silvias Barnsjukhus
 - **Stockholm:** inom Handikapp & Habilitering ”små & mindre kända handikappgrupper”
- Intresseföreningen Fragil X

Sammanfattning Fragil X-syndrom

- Brett spektrum av fysiska, kognitiva, beteendemässiga och emotionella svårigheter kan finnas inom samma familj
- AST, ADHD och ångest är vanligt och kan ge s.k. beteendeproblem
- Personer med premutation kan ha mildare symtom
- Många symtom kan förebyggas och behandlas
- **Viktigt med hänsyn och anpassning till annorlunda nervsystem!**

- 
- 
- *Ref:* Review-artiklar av Randi Hagerman et al

TACK!