



## Fragil X-syndromet

Minna Kankuri-Tammilehto och Riitta Salonen-Kajander, specialistläkare i klinisk genetik, 2014. Uppdaterad 4.6.2019 Helena Kääriäinen, specialistläkare i klinisk genetik, Harvinaiskeskus Norio

ORPHA: 908

Nyckelord: Fragil X-syndromet, FRAXA-syndromet, fragile X syndrome, FMR1-related disorder, Martin-Bell-syndromet

### I korthet

Fragil X-syndromet är den vanligaste ärftliga orsaken till intellektuell funktionsnedsättning. Syndromet är i allmänhet medelsvårt hos pojkar och lindrigt hos flickor. Typiska drag i beteendet, som att undvika ögonkontakt, och koncentrationssvårigheter är vanliga. Lindriga bindvävssymtom, såsom överrörliga leder, och ett i allmänhet ofarligt hjärtfel, där mitralklaffen är förslappad (mitralklaffprolaps), är också vanliga.

Fragil X-syndromet nedärvs i X-kromosomen och förekommer oftare hos pojkar, eftersom de bara har en X-kromosom. Ett barn med fragil X-syndrom har alltid ärvt den genmutation som orsakar sjukdomen från mamman, aldrig från pappan. Mamman har ärvt mutationen av antingen sin mamma eller pappa. Då man vet att det finns bärare av mutationen för fragil X-syndromet i en släkt är det bra att särskilt släktens unga familjer får information om att de har möjlighet till genetisk rådgivning.

## Tecken och symtom

Det mest betydande symtomet vid Fragil X-syndromet är intellektuell funktionsnedsättning. Andra symtom är karakteristiska anletsdrag för syndromet och lindriga bindvävssymtom. Syndromet är vanligen lindrigare hos flickor än hos pojkar. Det finns dock stora variationer i symtombildens svårighetsgrad och varje patient är i första hand en unik individ, även om det finns gemensamma drag hos patienterna.

## Intellektuell funktionsnedsättning

Den försenade utvecklingen upptäcks ofta redan under barnets första levnadsår och senast i skolåldern. Tidiga symtom kan vara att babyn är slapp, överdrivet lugn eller gråtig och visar svagt intresse för närstående människor och för omgivningen. Alla lär sig gå och i allmänhet också tala, om än med fördröjning, i 1,5–3 års ålder. Barnet kan röra sig klumpigare än sina jämnåriga och talet kan länge vara otydligt, snubblande och upprepande. Det är vanligt med olika manér, såsom att vifta med händerna eller bita i dem, vaggas med kroppen, dunka huvudet eller andra repetitiva rörelser.

Barn med fragil X-syndromet har i allmänhet gott humör och en positiv inställning till livet. Hyperaktivitet och bristande uthållighet är mycket typiska egenskaper. Barnen är ofta reserverade och ängsliga i nya situationer, vilket ibland kan ta sig uttryck i ångest och till och med aggressivitet. Det kan i sin tur leda till att barnet i undersökningssituationer presterar sämre än normalt. Personer med fragil X-syndromet har ofta svårt för att se andra människor i ögonen och vänder därför lätt bort blicken eller täcker ögonen. Benägenhet att avskärma sig i sin egen värld är vanligt, vilket kan väcka en misstanke om autism.

Hos pojkar är den intellektuella funktionsnedsättningen vanligen medelsvår och hos flickor lindrig, men hos båda könen förekommer en variation från svag begåvning till svår intellektuell funktionsnedsättning. Ibland konstateras endast särskilda inlärningssvårigheter men ingen egentlig intellektuell funktionsnedsättning. Risken för psykiska problem är något förhöjd hos personer med fragil X-syndromet.

## Andra drag

Utseendemässiga drag som hör samman med fragil X-syndromet är hög och bred panna och stora öron med mjukt brosk. Anletsdragen blir ofta grövre med åldern: ansiktet blir långsmalt och hakan vass. Barnens längdtillväxt ligger vid

referensområdets övre gräns men vuxenlängden blir normal. Huvudets omfång är något större än genomsnittet. Vuxna med syndromet ser ofta resliga ut. Det är vanligt att kroppsbyggnaden blir kraftigare med åldern, och benägenheten för övervikt växer. I barndomen förekommer allmänt upprepade inflammationer i luftvägarna och mellanörat. Ungefär hälften av patienterna uppvisar skelning och 20 procent har epilepsi, som i allmänhet går att behandla med läkemedel. Också hypertoni (högtryck) konstateras oftare än hos befolkningen i genomsnitt.

Huden är ofta mjukare än vanligt. Ett vanligt bindvävssymtom är böjliga leder i händer, vristar och fotblad. Ibland kan plattfothet och andra felställningar i fötterna leda till behov av specialskor. Hjärtats mitralklaff (hos c. 50 %) eller trikuspidalklaff (hos c. 15 %) kan bli förslappad (mitral- eller trikuspidalklaffprolaps) så att klaffen inte sluter helt tätt. Det är dock rätt sällsynt med klaffar i hjärtat som orsakar symtom och kräver behandling.

Puberteten förlöper normalt. Hos pojkar blir testiklarna i typiska fall större än normalt, men det har ingen praktisk betydelse. Fertiliteten är normal, även om den intellektuella funktionsnedsättningen i praktiken begränsar möjligheterna att bilda familj.

Kvinnor som är premutationsbärare har cirka 20 procent risk för prematur ovariell insufficiens betydligt under 40 års ålder (Premature Ovarian Failure, dvs. POF, sekundär amenorré). Det här leder vanligen till för tidigt klimakterium. Cirka fem procent av fallen med prematur ovariell insufficiens beror på en fragil X-premutation.

Män som är premutationsbärare kan uppvisa tremor-ataxi-syndrom när de närmar sig pensionsåldern, där det första symtomet ofta är skakningar i händer eller huvud. I ett senare skede blir också gången osäker. Den här symtombilden utvecklas hos uppskattningsvis en dryg tredjedel av 50 år fyllda män med premutation. Hos kvinnor med premutation är tremor-ataxi-syndromet lindrigare och mer sällsynt.

## Prognos

Fragil X-syndromet är inte en sjukdom som förvärras med tiden, barnen lär sig i sin egen långsammare takt och vanligen sker ingen tillbakagång i utvecklingen. En del av flickorna med fragil X-syndromet har bara lindriga inlärningssvårigheter och kan avlägga grundskolan med anpassad lärokurs. Både pojkar och flickor med intellektuell funktionsnedsättning som beror på syndromet avlägger grundskolan enligt en individuell plan, ofta i specialklass.

Som vuxna bor de flesta män, och en del av kvinnorna, som har syndromet antingen på ett boende för personer med funktionsnedsättning eller i egen bostad med stödtjänster. De kan ha arbete med anpassad kravnivå. De flesta uträttar självständigt enkla vardagssysslor och klarar sig i trafiken då rutterna är invanda. En flicka som har fragil X-syndromet med lindriga symtom kan skaffa sig ett yrke och bo självständigt. Syndromet påverkar inte livslängden.

## Orsak och ärftlighet

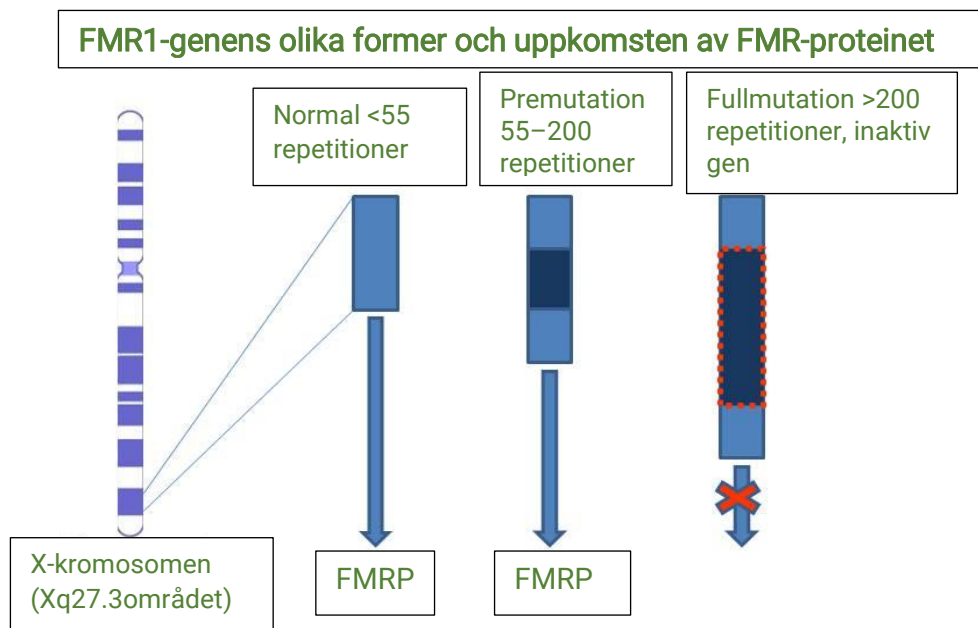
Fragil X-syndromet beror på en förändring (mutation) i FMR1-genen i X-kromosomen. I över 99 procent av fallen handlar det om en mutation där längden på FMR1-genens repetitionssekvens (upprepningar av en triplett av de genetiska baserna CGG) har ökat (trinukleotidexpansion).

Mutationen ändrar FMR1-genens funktion så att den orsakar sjukdomen. Mutationen förekommer i två olika former: 1) antingen som premutation eller 2) fullmutation. Det handlar om fullmutation då genen har över 200 CGG-repetitioner.

En premutation innebär att CGG-repetitionerna i FMR1-genen har ökat något men ändå fortfarande fungerar normalt och producerar FMR-protein (Figur 1). I själva verket fungerar genen mera aktivt än normalt. En person som har en premutation bär på anlaget för fragil X-syndromet men har varken syndromet eller den tillhörande intellektuella funktionsnedsättningen.

En fullmutation innebär att repetitionerna i FMR1-genen har ökat ännu mer i antal, varpå genen till slut blivit inaktiv, alltså slutat fungera, och inte längre producerar något FMR-protein.

En pojke/man med fullmutation har en intellektuell funktionsnedsättning på grund av FMRP-bristen. Hos en flicka/kvinna med fullmutation är risken för intellektuell funktionsnedsättning 50 procent. Att sjukdomsbilden vanligen är lindrigare hos flickor/kvinnor beror på att de utöver FMR1-mutationen har en normalt fungerande FMR1-gen i sin andra X-kromosom. Pojkar/män med syndromet saknar helt en fungerande FMR1-gen eftersom de bara har en X-kromosom.



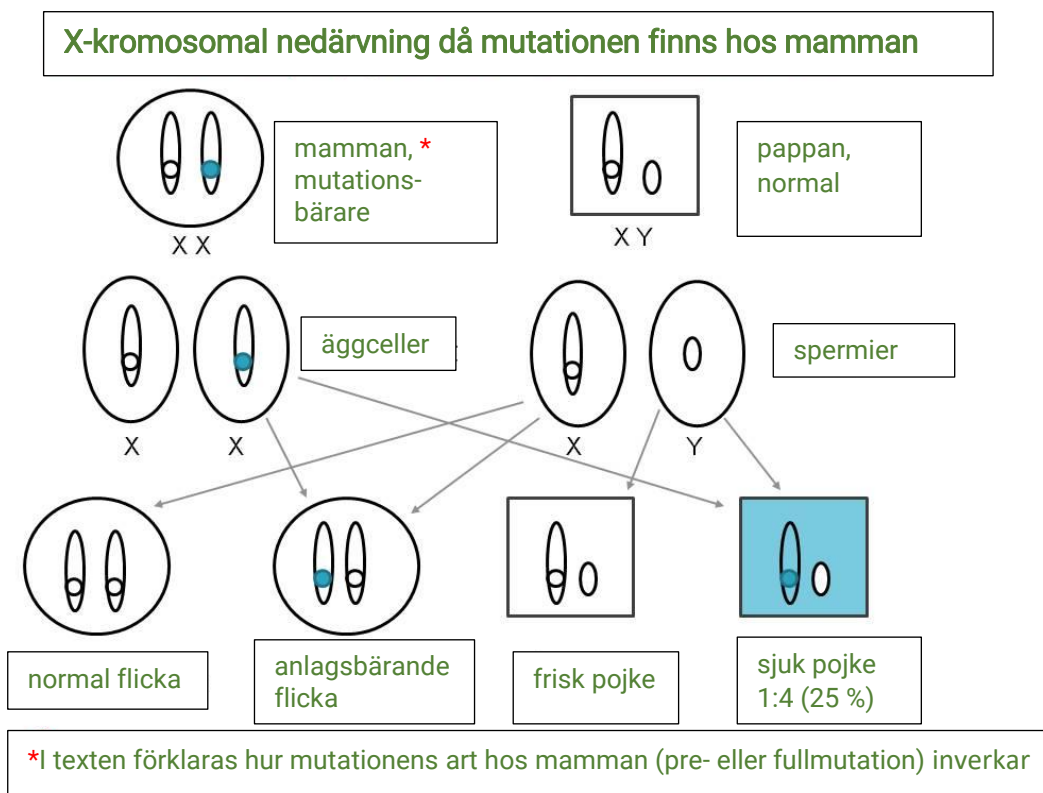
Det ökade antalet repetitioner i FMR1-mutationen kan växa ytterligare vid överföringen från mamma till barn. Om mamman har en FMR1-premutation ökar den i en del av hennes äggceller till fullmutation. Sannolikheten för att en premutation ska nedärvas som en helmutation blir större ju fler CGG-repetitioner premutationen innehåller. Då premutationen nedärvs från pappan ändras antalet repetitioner i allmänhet inte. Man vet inte varför ökningen sker i äggceller men inte i spermier. Det ökade antalet repetitioner innebär alltså att barnet till en symtomfri anlagsbärande mamma kan ärva fragil X-syndromet. Den förlängda repetitionen kan också leda till att sjukdomen förvärras i senare generationer. Fenomenet kallas anticipation.

FMR1-genen nedärvs i X-kromosomen. Normalt har människan 23 par kromosomer, det vill säga sammanlagt 46 stycken. Ett av kromosomparen är ett könskromosompar, hos kvinnor är det XX och hos män XY. Kvinnan har alltså två X-kromosomer och mannen bara en. En pappa för över en X-kromosom till sin dotter och en Y-kromosom till sin son. Från mamman överförs alltid en X-kromosom till barnet.

För varje gen i den ena X-kromosomen har kvinnan ett par – en homolog gen – i den andra X-kromosomen. Män har bara en av varje gen i X-kromosomen, eftersom Y-kromosomen inte innehåller samma gener som X-kromosomen.

## Nedärvning från en anlagsbärande mamma till söner

När mamman har en FMR1-mutation (fullmutation) i sin ena X-kromosom, är sannolikheten för att kromosomen ska överföras till sonen 50 procent. Med den ärver sonen FMR1-mutationen och får fragil X-syndromet. Men sannolikheten för att han ärver mammans andra X-kromosom och med den en normal FMR1-gen är också 50 procent (figur 2). Om mamman inte har en FMR1-fullmutation utan bara en premutation kan sonen ärva den som en premutation. Han blir då en frisk anlagsbärare av syndromet. I allmänhet ökar premutationen när den förs över från mamma till son, och kan övergå i fullmutation och medföra en intellektuell funktionsnedsättning. Sannolikheten för att premutationen ska öka beror på antalet repetitioner (de största premutationerna övergår nästan alltid i fullmutation) och på den övriga strukturen i genområdet. Om mamman har en fullmutation kvarstår den som sådan när sonen ärver den.



## Nedärvningen från en anlagsbärande mamma till döttrar

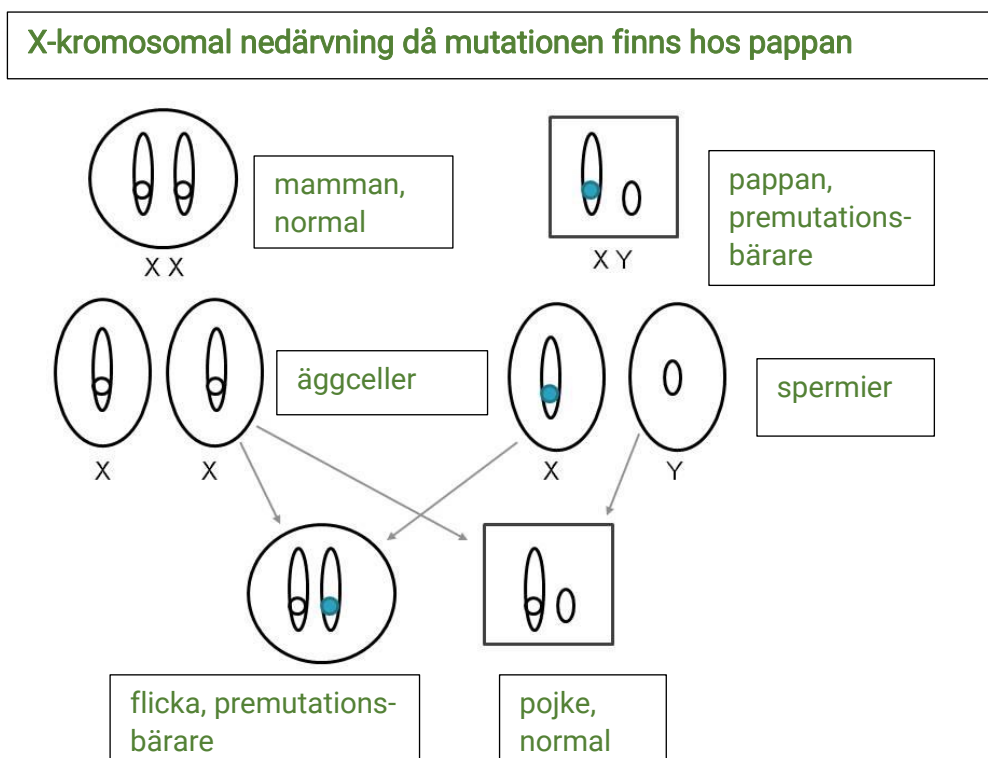
När mamman har en FMR1-mutation (fullmutation) i sin ena X-kromosom, är sannolikheten för att kromosomen ska överföras till dottern 50 procent. Å andra sidan är sannolikheten för att dottern ska ärva mammans normal fungerande FMR1-gen också 50 procent. (Figur 2.) Om flickan ärver premutationen blir hon en frisk anlagsbärare av syndromet. Premutationen kan övergå i fullmutation när den

överförs från mamman till dottern. Om mamman har en fullmutation ärvs den alltid som sådan av dottern. Fullmutationen medför en 50 procent risk för att fragil X-syndromet utvecklas hos dottern och därmed en intellektuell funktionsnedsättning.

Varken gentestresultat eller några andra undersökningar som finns att tillgå kan i dag förutspå om en flicka med fullmutationen är frisk eller om hon kommer att få inlärningssvårigheter eller en intellektuell funktionsnedsättning. Det är endast genom att följa med hennes utveckling som man får svar på frågan.

### Nedärvningen från en anlagsbärande pappa till barn

När pappan har en mutation i FMR1-genen i sin enda X-kromosom, ärvs den av alla hans döttrar. Döttrarna blir premutationsbärare och kan föra mutationen vidare till sina barn. Eftersom pojkar alltid ärver en Y-kromosom av sin pappa kan de inte få FMR1-mutationen, utan är alltid friska. (Figur 3). Om en man har fullmutationen får han en intellektuell funktionsnedsättning och grundar i vanliga fall inte familj.



## Hur diagnostiseras fragil X-syndromet?

En tillförlitlig diagnos kan ställas genom testning av FMR1-genen från ett venöst blodprov. Läkaren kan misstänka syndromet om sjukdomsbilden är typisk och fragil X-syndromet eventuellt förekommer i släkten. Misstanken vaknar också lätt om det inte går att hitta någon annan tydlig orsak till försenad utveckling, omfattande inlärningssvårigheter eller autism hos ett barn. En gynekolog kan överväga att göra gentestet på en kvinna, vars klimakterium utan särskild anledning har börjat redan innan hon fyllt 40 år.

Testningen för mutation i FMR1-genen genomförs med en specifik metod och ger ett tillförlitligt resultat om antalet CGG-repetitioner. Fragil X-syndromet kan inte diagnostiseras genom en vanlig kromosomundersökning och upptäcks inte heller i omfattande undersökningar baserade på gensekvensering (till exempel exomsekvensering eller sekvenseringspanel för utredning av intellektuell funktionsnedsättning).

## Fosterdiagnostik

Genom ett prov från moderkakan, tidigast i elfte graviditetsveckan, kan man på ett tillförlitligt sätt ställa en diagnos genom att testa fostrets FMR1-gen. För fosterdiagnostiken kan det behövas ett blodprov på den släkting som har fragil X-syndromet och ibland också på andra nära släktingar. Förfarandet övervägs alltid från fall till fall och beror också på i vilken mån mutationens förlopp i släkten redan har utretts.

Om testet visar en fullmutation hos ett pojkfoster kommer han att utveckla intellektuell funktionsnedsättning. Om fullmutationen konstateras hos en flicka är sannolikheten för att hon ska bli en symtomfri bärare 50 procent och sannolikheten för att hon ska få symtom förknippade med inlärning också 50 procent. Det finns inga metoder för att förutspå vilkendera gruppen flickan kommer att tillhöra och hur svåra hennes eventuella symtom kommer att vara.

I samband med konstgjord befruktning kan man undersöka antalet CGG-repetitioner i FMR1-genen hos embryon för att hitta de som ärvt en normal X-kromosom från mamman. Om embryot har ärvt den X-kromosom som hos mamman har en premutation kan man bedöma hur premutationen ökat när den övergått från mamman till embryot. Diagnostik av embryon vid fragil X-syndromet är rätt ny och



därför rekommenderas fosterdiagnostik i ett senare skede för att kontrollera situationen.

## Testning av släktingars bärarskap

Genetisk rådgivning rekommenderas om fragil X-syndromet eller FMR1-mutationen har konstaterats i släkten. En specialistläkare i klinisk genetik gör en kartläggning utgående från släkträdsuppgifterna, som visar vilka medlemmar i släkten som kan ha genmutationen. De hänvisas till bärarskapstestning utgående från nedärvningsmönstret, i en sådan ordning att inte bärarskapet i onödan testas på personer som inte har kunnat ärva mutationen. Genom gentest får man reda på omfattningen av den ökade CGG-repetitionen hos dem som har FMR1-genen. Syftet med genetisk rådgivning är att diskutera vad mutationen innebär i ens eget och i familjens liv och att få veta hur släktingarna ska informeras om den konstaterade FMR1-mutationen.

För i synnerhet unga släktingar som planerar familjetillökning är det bra att veta att det finns möjlighet till genetisk rådgivning. I allmänhet talar föräldrarna om saken då det blir aktuellt. Kartläggningen av situationen kan inledas med att man kontaktar den genetiska klinik (enhet för klinisk genetik) vid universitetssjukhuset i det sjukhusdistrikt man hör till.

I allmänhet testas inte bärarskap på symtomfria minderåriga barn. Det är viktigt att den berörda själv förstår vad en sådan testning innebär och själv kan besluta om undersökningen ska göras eller inte. Att ett symtomfritt barn visar sig ha en FMR1-mutation kan medföra en stigmatisering (medveten eller omedveten). Om ett syskon till ett barn med fragil X-syndrom har inlärningssvårigheter kan man överväga ett diagnostiskt gentest för att ta reda på orsaken till problemen.

## Behandling

Vid behandlingen av fragil X-syndromet strävar man efter att lindra symtomen. De hud-, led- eller hjärtrelaterade besvär som hör samman med syndromet är i regel så lindriga att de endast i vissa fall kräver medicinska åtgärder. Om läkaren vid auskultation (att lyssna på) av hjärtat urskiljer ett biljud kan klaffarnas konstruktion undersökas med ultraljud. Det är bra att regelbundet mäta blodtrycket. Epilepsi som hänger samman med fragil X-syndromet går ofta lätt att behandla med läkemedel.

Det är viktigt att skelning samt inflammationer i luftvägar och mellanörat behandlas adekvat.

Inom den medicinska forskningen försöker man hitta en behandling av själva fragil X-syndromet, men ännu finns ingen botande behandling i sikte. De viktigaste åtgärderna för att hjälpa patienten att på bästa sätt klara sig i livet trots syndromet är individuellt planerad rehabilitering, undervisning och träning. Vid 5-årskontrollen på barnrådgivningen och vid rehabiliteringsmöten med anledning av syndromet kan man utreda vilken skolform som är bäst för barnet. Vid rehabiliteringsmötet går man också igenom barnets terapibehov och kan fundera på olika lösningar vid till exempel koncentrationssvårigheter.

Kvinnor med för tidigt klimakterium på grund av prematur ovariell insufficiens kan besöka en gynekolog för de hormonella undersökningar som behövs jämte hormonbehandling. Gynekologen förklarar också vad tillståndet innebär för fertiliteten.

## Förekomst

Det finns inga fullständigt exakta uppgifter om förekomsten av fragil X-syndromet. Utgående från de senaste undersökningarna uppskattas syndromets förekomst i västländerna och Finland till cirka 1:5 000 hos pojkar och cirka 1:10 000 hos flickor. FMR1-premutationen finns hos cirka en på 250–380 kvinnor och en på cirka 800 män. Inom de befolkningar i världen där förekomsten av fragil X-syndromet har undersökts har det också påträffats.

## Fragil X-syndromet i Finland

Inom hälso- och sjukvården har man erfarenhet av fragil X-syndromet, eftersom det är förhållandevis vanligt. Det finns erfarenhet av behandling och uppföljning på olika håll i landet och därför är man på alerten när ett barn uppvisar symtom som kan tyda på syndromet. I allmänhet följer man med och stöder barnets utveckling på en barnneurologisk enhet eller inom specialomsorgen. Uppföljningen för vuxna med syndromet kan ske inom specialomsorgen eller vid hälsovårdscentralen. Genetisk rådgivning kan fås vid alla universitetssjukhus och på svenska vid Folkhälsans genetiska klinik som har mottagningar i Mariehamn och Vasa. I Finland finns inget center som är specialiserat på behandling av fragil X-syndromet.

## Vägledning, information, stöd och kurser

Då en diagnos nyligen ställts, eller senare i livet, kan det finnas behov av att diskutera kring den sällsynta sjukdomen, om ärftlighet eller annat som är aktuellt.

Kontakta Maria Hintze, sakkunnig i genetisk vägledning: tfn 044 788 1078.

En sällsynt diagnos innebär ofta en stor omställning förutom för den person som fått diagnosen också för föräldrar, syskon och andra anhöriga. Det kan kännas naturligt att söka sig till andra som befinner sig i en liknande situation. Ta gärna kontakt om du vill hitta kamratstöd eller om du har frågor kring gruppverksamhet.

Kontakta Annika Nyman, handledare: tfn 050 400 2070

## Webbplatser

På vår webbsida [här](#) hittar du länkar till information som på olika sätt berör frågor kring sällsynta sjukdomar.

Erfarenhetsbaserad kunskap finns att tillgå på föreningen Kehitysvammaisten Tukiliittos [webbplats](#).

Maija Castrén: Yllättävän yleinen Fragile X oireyhtymä. [Rinneviesti 2013; 53 \(2\): s. 18-19](#).

Patientförening [Frax ry](#)

Genetics Home Reference: [Fragile X syndrome](#)