

FRAGILT X

Medfödd skörhet med symtom på äldre dar

Annika Brar, specialist i psykiatri

Habiliteringsläkare VO Habilitering & Hjälpmedel, SLSO

Region Stockholm

Föreläsningens innehåll

- Vad är Fragilt X-syndrom?
- Hur vanligt?
- Kort om diagnostik och genetik
- Symtombild i olika åldrar
- Behandling, stöd, mer information

Vad är Fragilt X?

- Vanligaste ärftliga orsaken till intellektuell funktionsnedsättning (ID)
- Vanligaste genetiska orsaken till autism
- Orsakas av mutation i X-kromosomen
 - En av hundratals gener som kan ge ID
- Drabbar kvinnor och män olika
 - Fysiskt, kognitivt, psykiatriskt
 - Män=XY; oftast tydliga symtom
 - Kvinnor=XX; mindre tydliga symtom
 - **Premutation: inga/lindrigare symtom – ofta först på äldre dar**
- >8600 vetenskapliga artiklar på PubMed

Hur vanligt?

- **Fullmutation / Fragilt X-syndrom**

- 1/2400-1/6000*

- **Premutation**

- 1/130-200 kvinnor

- 1/250-450 män

- **Variationer i förekomst**

- Vanligast i Mellanöstern, minst vanligt i Kina

- *Definition Sällsynt hälsotillstånd (Socialstyrelsen 2020):

- Hälsotillstånd med låg prevalens; $< 1/2000$ (= EU:s definition)

- <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/resultat-av-remiss-av-sallsynt-halsotillstand.pdf>

Diagnostik

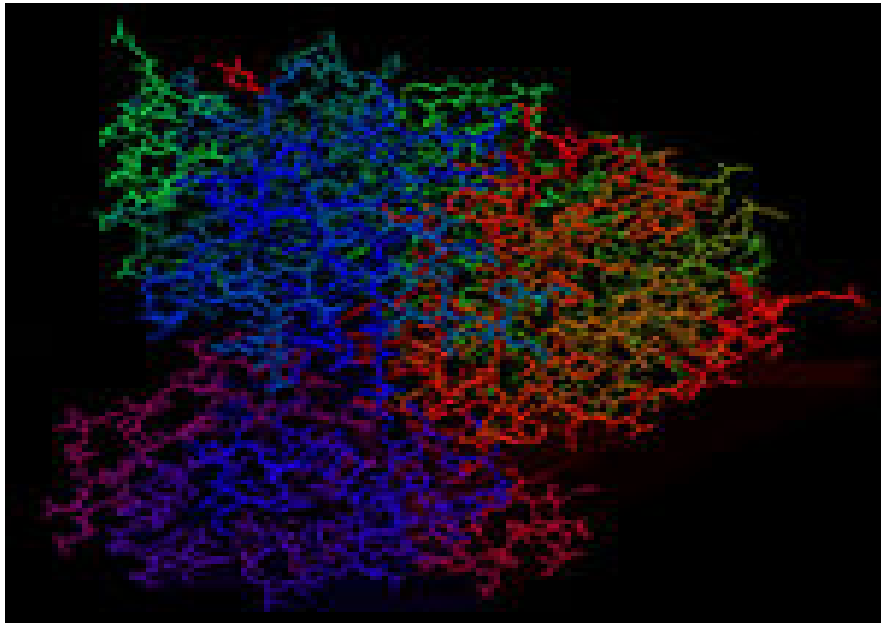
- **När?**
 - Utredning av små barn med ID, autism
 - Senare NPU vid ärftlighet för ID, autism, ev. fysiska särdrag
 - (Kvinnor med tidig menopaus)
 - (Kvinnor och män > 50 år med progressiv cerebellär ataxi)
- **Varför?**
 - Förklaring till symtom/svårigheter
 - Specifik kunskap, intresseförening
 - Genetisk rådgivning till familjen
 - (Specifik behandling? Saknas i nuläget)
- **Hur?**
 - Blodprov till Klin. Genetik lab.
 - DNA-analys, frågeställning Fragilt X

Genetik

- Syndromet orsakas av en **mutation*** i **FMR1-genen** (fragil X mental retardation 1) på X-kromosomens långa arm.
- Genen kodar för **proteinet FMRP**, som behövs för hjärnans utveckling och signalsystem.
- *Förlängd repetition av nukleotidsekvens CGG:
 - 15-55 ggr = normalt
 - 55-200 ggr = **premutation** (förstadium/bärarskap, instabilt)
 - Ingen metylering – genen fungerar i regel normalt
 - (Större premutation kan ge viss FMRP-brist = symptom)
 - >200 ggr = **mutation**
 - **Metylering av genen- stängs av**
 - **Ingen/liten produktion av FMRP**

Fragil X-syndromet beror i regel på fullmutation
(alt. premutation med betydande FMRP-brist).

Proteinet FMRP

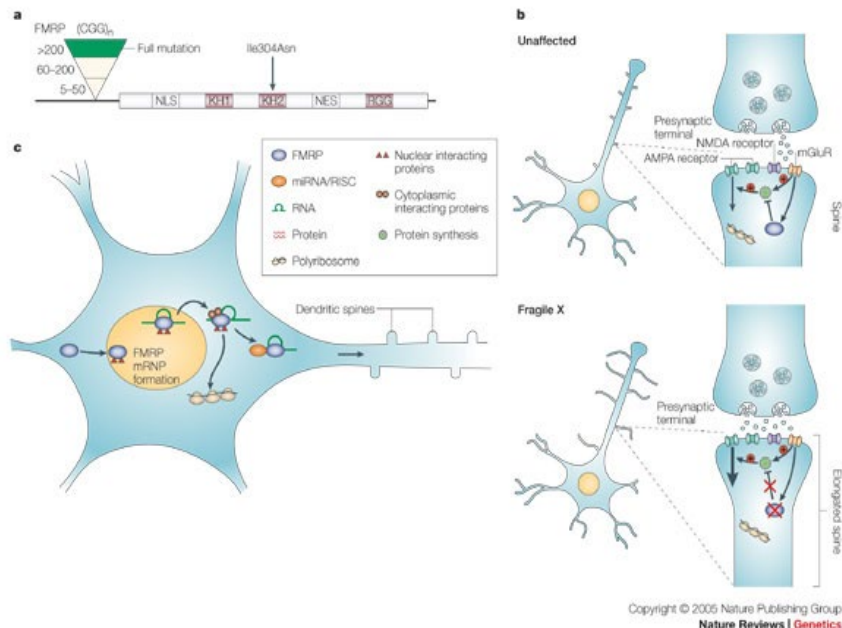


Finns i störst mängd i

- **Hjärnan**, ff.a. i
 - **Cerebellum**
 - **Hippocampus**
- **Placenta**
- **Testiklar**
- **Bindväv** mm

FMRP-brist påverkar hjärnans utveckling

- Nyckelprotein: reglerar andra proteiner centrala för **utveckling, mognad, plasticitet hos neuronens synapser och dendriter**



- Proteiner kopplade till autism, GABA-/Glutamatsystem mm
- **Minskad pruning** (trädbeskärning)
 - Fler men omogna dendriter, synapser
- Omoget, överaktivt nervsystem
 - **Hyperexcitabilitet**

Hyperexcitabilitet vid FraX

Studier av möss och människor:

- **“Hyperarousal”** - överreaktion på stimuli;
sinnesintryck, känslor
 - Ingen habituering, utsläckning med tiden; fortsatt stark reaktion
- Viktigt för förståelse av symtombilden



Symtom, allmänt

- **Fysiska, kognitiva, psykiatriska**
- **Fullmutation > premutation**
- **Män > kvinnor**

- **Individuella variationer** beroende på
 - **När** metylering sker (v 9-13); tidigt=mer symtom
 - **Mängd aktivt normalt FMRP**
 - Storlek på premutation
 - Mosaik=blandning premutation/mutation
 - **Övriga genetiska risk- och skyddsfaktorer**
 - **Miljöfaktorer**

Fullmutation

Utseendemässiga särdrag

- Ej iögonfallande - stor variation, kan saknas helt
- **Män > pojkar > kvinnor > flickor**
 - Relativt stort huvud
 - Långt ansikte
 - Framträdande haka, panna
 - Stora, utstående öron
 - Epicantusveck
 - Skelning



Fullmutation

Fysiska särdrag/symtom (p.g.a. bindvävsdysplasi mm)

Vid undersökning:

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

Komplikationer:

- GE-reflux
- Snarkning, sömnapné
- Täta otiter, sinuiter
- Mitralisprolaps
- Bråck
- Skelning, brytningsfel
- **Epilepsi 20%**

Fullmutation

Kognition

Pojkar/män

- **IQ <70 hos >90% = ID**
- Starka sidor
 - Objektsminne, långtidsminne, allmänkunskaper
- Svaga sidor
 - Exekutiva funktioner, arbetsminne, auditiv info.bearb, abstrakt info
- IQ sjunker efter 10-12 åå
 - Stagnation jfrt med jämnåriga
 - Ökande abstraktion i test

Diagnostiseras oftast som barn, finns inom hab och LSS, ibland i psykiatri

Flickor/kvinnor

- **1/3 normal begåvning**
- **1/3 IQ 70-85 =svagbegåvn**
- **1/3 IQ <70 = ID**
- Svagast: exekutiva funktioner
 - Brister även hos hälften av normalbegåvade
 - Korrelerar med emotionella problem
- Inlärningsproblem
 - Spec. matematik

Diagnostiseras ofta sent eller inte alls

Fullmutation

Psykiatriskt

Pojkar/män:

- **ADHD 70-90%**
- **Autism 30-50%, au-drag**
 - Ögonkontakt, bortvänd hälsning
 - Stereotypier, repetitivt beteende
- **Tics/Tourette ca 20%**
- **Tal- och språkproblem**
 - Upphakningar, skenande tal, dålig munmotorik
- **Ångest**
 - Irritabilitet, utbrott
 - Oro, rädslor, fobier
- **Sömnpblem**

Flickor/kvinnor:

- **ADHD 30-40%**
- **Ångesttillstånd 40%**
 - Social fobi, panikångest, OCD
- **Affektiva syndrom**
 - Depression, bipolär sjukdom, humörsvängningar
- **EIPS, fobiskt pers. syndrom**
- **Autistiska drag – autism**
- **Sömnpblem**

Kvinnor med Fragilt X finns ofta inom psykiatrin!

Premutation

- Förekommer hos ca 1/150 kvinnor, ca 1/300 män
- Tidigare setts som symtomfria, men senare års studier visar att ca **50% har milda medicinska/psykiatriska/kognitiva problem**
 - **Debiterar/förstärks ofta i samband med menopaus, åldrande**
- Orsakas troligen av
 - Minskad mängd FMRP (vid större premutation)
 - Ökad mängd mRNA
 - Skadligt för nervcellen
 - Kan ge **autoimmuna reaktioner, autonom dysreglering**
- **Män har mer symtom än kvinnor**

Premutation

Medicinska problem senare i livet

Män

- **FXTAS** = Fragilt X-assoc. tremor ataxi syndrom
 - (*Neurologi*)
- Hypertoni
- Hypothyreos
- Fibromyalgi, migrän

Kvinnor

- **FXTAS** mindre vanligt
- **FXPOI** = Fragil X prematur ovariell insufficiens ca 20 %
 - (*Gynekologi*)
- Hypertoni
- Hypothyreos
- Fibromyalgi, migrän
- Osteoporos, andra konsekvenser av FXPOI

FXTAS hos äldre med premutation

- **Neurodegenerativ störning med debut efter 50-60 år**
- **Mycket vanligare, svårare symptom hos män**
 - 40 % av 70-åriga män, **75 % av 80-åriga män med premutation**
- **Motoriska, kognitiva och psykiatriska symptom**
 - Tremor 80 %
 - vilo- o/el intentionstremor
 - Cerebellär ataxi 50 %
 - bredspårig gång, falltendens, ataxi i armarna, dysartri
 - Parkinsonism 30 %
 - Perifer neuropati, autonom dysfunktion
 - Kognitiva problem
 - Försämrade exekutiva funktioner, minnesproblem, demens
 - **Ökade psykiatriska problem**
 - Ångest, depression, sömnstörning etc.

Stöd och behandling vid Fragilt X-syndrom

- **Utbildning, information** till patient, närstående, omgivning
- **Förebygg och minska stress**
 - **Anpassa miljö, bemötande, krav**
 - **Underlätta kommunikation, skapa tydlighet, struktur**
- **Beteendeterapi** mot fobier, ångest
- **Läkemedelsbehandling** mot ångest, depression, adhd, sömnstörning, epilepsi mm v b
- Specifik läkemedelsbehandling vid FraX saknas; studier pågår
- **Specialistresurs: Centrum för sällsynta diagnoser (CSD)** vid universitetssjukhusen. (Ej klinisk mottagning)

Sammanfattning

Fragilt X-syndrom

- Brett spektrum av fysiska, kognitiva och psykiatriska problem
- Olika symtom hos män resp. kvinnor, i olika åldrar
- Premutationsbärare (1/130-450) kan få symtom först sent i livet
 - Ofta barn/barnbarn med symtom/funktionsnedsättning
- Information, genetisk vägledning, symtomatisk behandling
- Ta hänsyn till ett annorlunda nervsystem!

Mer info om Fragile X och andra sällsynta diagnoser

- <https://csdsamverkan.se/hittaratt/aktorer/offentliga-aktorer/halso--och-sjukvard/centrum-for-sallsynta-diagnoser>
- <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/fragilt-x-syndromet/>
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=908

TACK!

