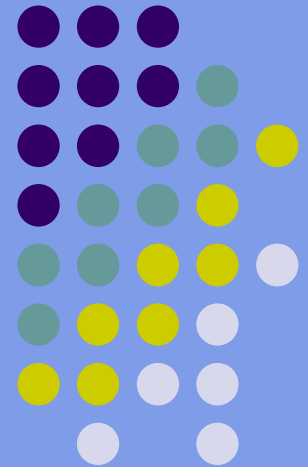
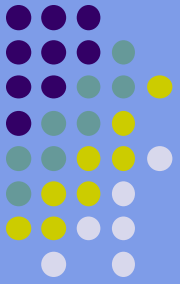


Om Fragilt X, FXTAS, POI og FXAND

Sigurd Sparr
Overlege, UNN. Januar 2020

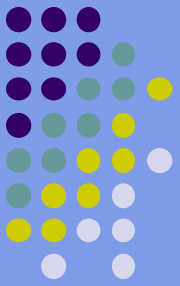


Fragilt x



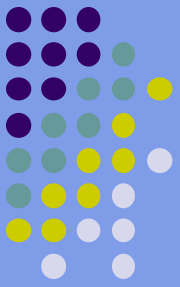
- Den vanligste (?) årsak til utviklingshemning
- Skyldes en endring på X-kromosomet, som er arvelig, og har særlig gjennomslag hos gutter som «bare» har 1 x-kromosom
- 2 varianter: Fullt utviklet syndrom, og ulike grader av bærer tilstand - premutasjon

Fragilt x

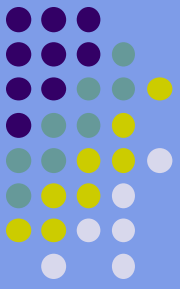


- 1 av 4-7000 menn (Kvinner 1 av 10 000?)
- 1 av 250 kvinner bærere. 1 av 800 menn (tall fra USA, trolig likedan i Norge)
- 850 personer med syndromet i Norge?
(625 menn og 310 kvinner, bare 300 er kjent på landsbasis)
- Down syndrom ca 1 pr 1000 fødsler

Fragilt X

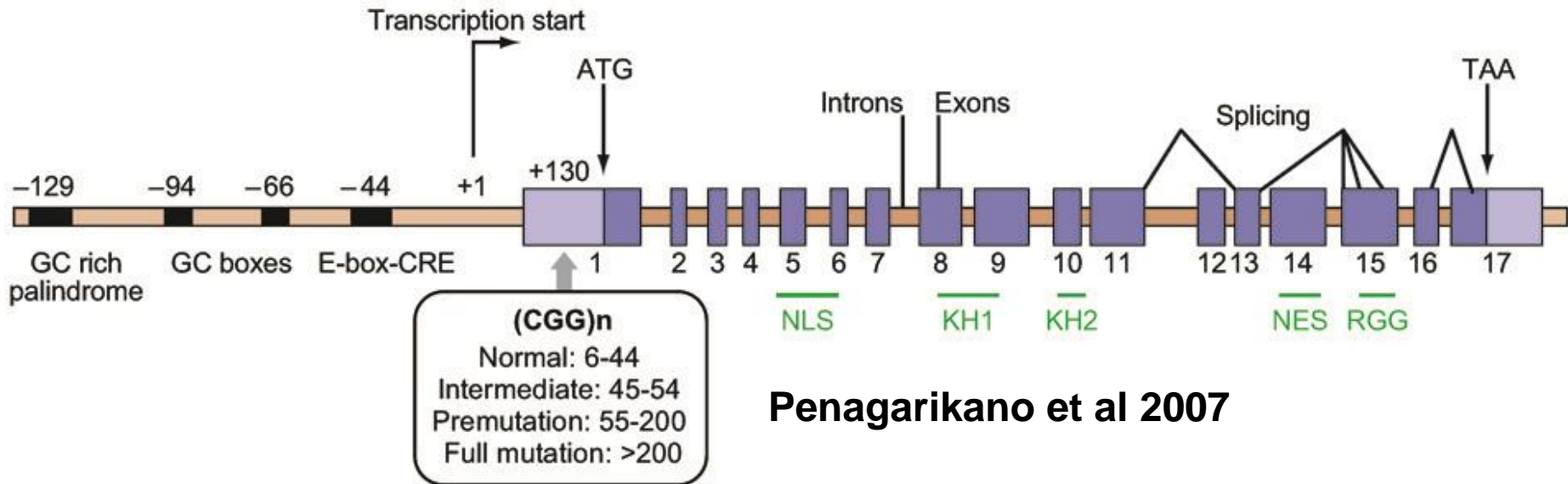
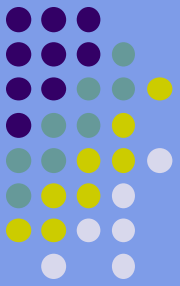


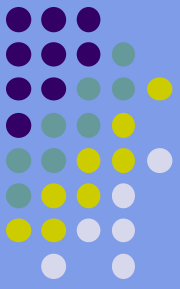
Fragilt x



- Redusert, endret eller manglende protein kalt «Fragilt x Mental retardasjon Protein» FMRP
- Fører til en ustabil ekspansjon av en trinucleotide (CGG, Cystin Guanin Guanin) som normalt skal ha < 50 gjentakelser.
- Ved > 200 gjentakelser fullt syndrom
- Ved mellom 50 og 200 såkalt premutasjon

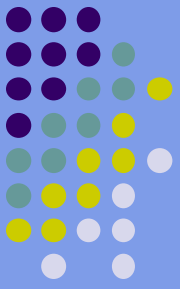
Patogenese: opphavet til FXS kommer fra FMR1- genet





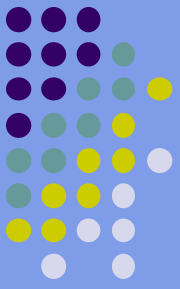
Mekanismer:

- Ved > 200 replikasjoner (fullt utviklet syndrom) blir genet inaktivert og FMR-1 protein produseres ikke. Mangel på dette proteinet gir skadene
- Ved premutasjon (mellom 55 og 200 repl.) produseres for mye protein (ustabil, «dynamisk» produksjon) og kanskje særlig RNA-delen, som er toxisk og gir andre typer skader.



Mekanismer:

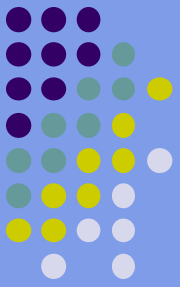
- Risikoen for å utvikle symptomer, øker med antall tripletter (mellom 55 og 200)
- Ved arv øker gjerne antall tripletter, når mor er bærer , men ikke fra far (?) (Fra far til pike)
- Det dannes intranucleære inklusjoner, særlig i lillehjerne, basalganglier, hippocampus og frontal barken



4 tilstander:

- Fragilt x- syndrom (> 200 replikasjoner)
- Fragilt X- Tremor- Ataxi – syndrom (FXTAS)
- Tidlig menopause (< 40 år), POI
- Fragilt x Assosiert Neuropsykiatrisk tilstand

Arvegang



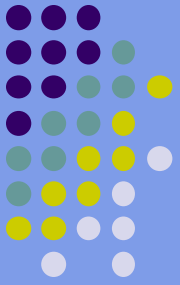
- X-bundet arv.
- Ved nedarving gjennom generasjonene oppstår **Antisipasjon**. Dvs at neste generasjon får flere tripletter.
- Dette gjelder fra mor til datter. (Men ikke far til datter?)

Klinikken ved FXS

- Gjennomsnitts-IQ 40 (5% grense til p.u, 16 % lett, 27% moderat, 30% alvorlig, 22% dyp p.u.)
- Anfall av raseri
- Hypersensitivitet for stimuli
- Angst
- Manglende sosiale- og språkferdigheter

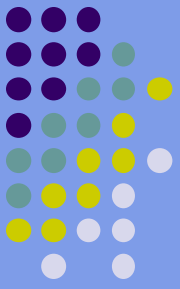


Psykiske utfordringer



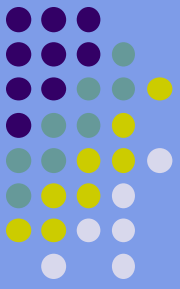
- Autistiske trekk er vanlig
- ADHD hos 50-84% hos gutter, 35% piker
- Affektive lidelser vanlig (Angst, depresjon)
- Bipolaritet
- Tvangslidelser

- Seksuelle utfordringer (gutter)



Mer klinikk

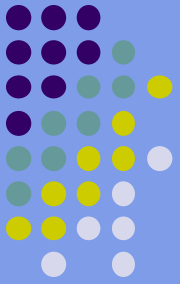
- Diagnosen stilles oftest ved 3-års alder
- Pas. snakker lite
- Mange får raseriutbrudd
- Unngår øyekontakt
- Vifter – hyperaktive
- Mange får diagnosen Autisme, senere ADHD



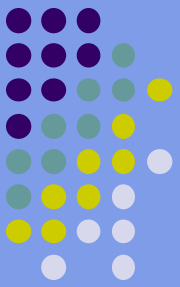
Kliniske tegn:

- Ofte manglende, lite fremtredende (mer etter hvert)
- Prominerende panne
- Stor hodeomkrets (stort hode)
- Utstående ører
- Store testikler
- Høy gane
- Lavt blodtrykk
- «syndromet påvirker som oftest ikke forventet levetid»

Co-morbiditet –organspes.

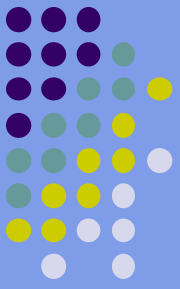


- Øyeproblemer – nystagmus
- Otit
- Mitralinsuffisiens
- Scoliose
- Epilepsi (20%) – forsvinner av og til etter pubertet. – Komplekse partielle anfall, GKT , enkle partielle anfall



Fragilt X (gutter)

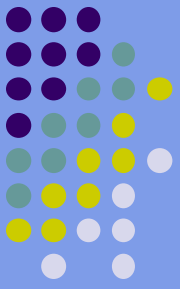
- Langsom, forsinket utvikling
(gutter kan sitte ved 10 mndr., gå ved 20 mndr, si forståelig ord ved 20 mndr.)
(Normalt tilsv. 7 mndr, 13 mndr, 11 mndr)
- Økt totalt hjernevolum, økt nucleus caudatus, redusert volum av sideventrikler. Det er korrelasjon mellom grad av forandringer ved MR og mental funksjon



Fragilt X piker

- Fullt utviklet FX mye mer variabelt enn hos gutter.
- 50% har normalt intellekt.
- Mange har adferdsproblemer, emosjonelle problemer, ADHD, skyhet, sosial angst,
- 20% ASD
- 5% kramper

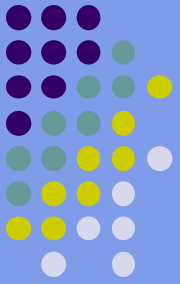
Fenotype endrer seg med alder-Randi Hagerman–Nature



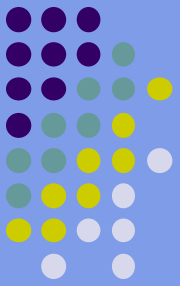
- Spebarn: Hypotoni, reflux, brekninger.
- Småbarn: Kramper, hyperaktivitet, forsinket språk, overfølsom for sansestimuli
- Barn: Impulsivitet, aggresjon, angst, autisme, dårlig øyekontakt.
- Ungdom, voksne: mer av det samme, perseverasjon, hyperaktivitet
- Alderdom: Parkinsonisme, demens (?)

Når gjøre testing?

- Ved mistanke pga symptomer
- Ved opptreden av symptomer hos flere familiemedlemmer, både PU og POI og FXTAS



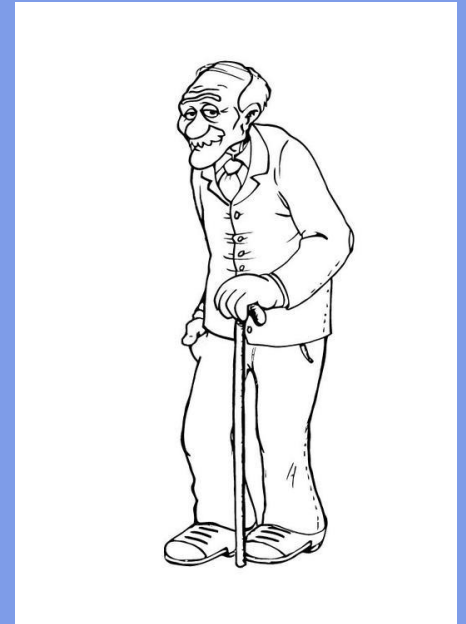
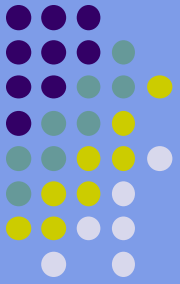
Fragilt X Tremor Ataxi Syndrom (Premutasjonspas.)



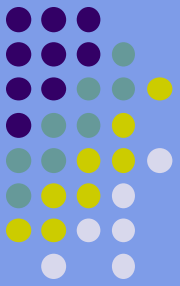
- Har mellom 55 og 200 replikasjoner
- Motoriske symptomer (Parkinsonistiske trekk) altså tremor – blandingstremor – ataxi, ustødig, bredbenet gange. Falltendens
- Executive vansker – progredierende tap
- Sløret tale, unøyaktige bevegelser av overex.
- Rubriseres som en av SCA – spinocerebellare ataxier

FXTAS og FXPOI

- FXTAS er det besteforeldrene deres kan få (ha)
- FXPOI er det mødrene deres kan få (ha)
- **FXTAS = Fragilt X Assosiert Tremor/Ataksi Syndrom**
- FXPOI = Fragilt X assosiert Prematur Ovarielsuffisiens



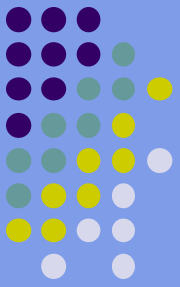
Hva er FXTAS og FXPOI?



- FXTAS – arvelig nevrodegenerativ sykdom m/ motoriske, kognitive og autonome sympt
- FXPOI – menopause før fylte 40 (samt ovariedysfunksjon i forkant)

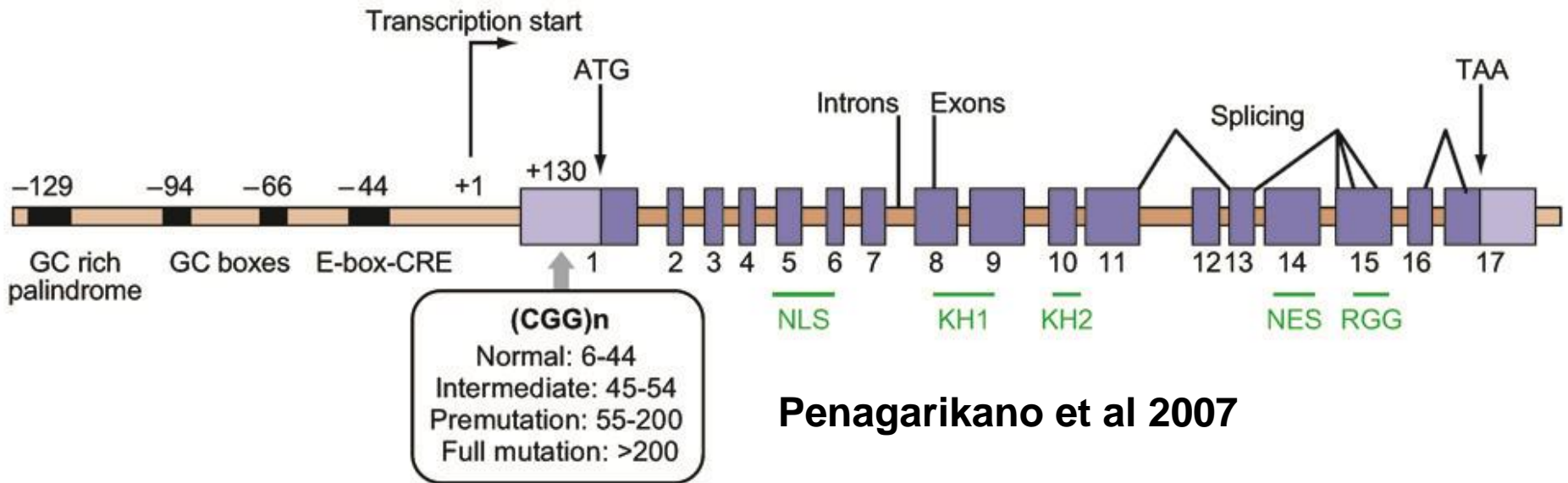
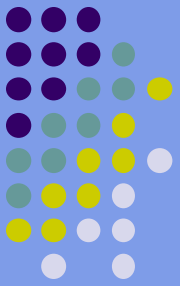


Hvor vanlig er FXTAS og FXPOI?

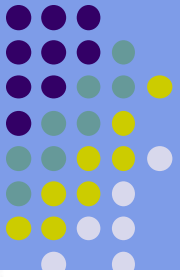


- Prevalens premutasjonen: 1 av 130-250 kvinner. 1 av 250-420 menn
- Penetrans FXTAS: 17% tremor og ataksi i 50-årene, 75% innen fylte 80 år. Hos kvinner kun 16%.
- Penetrans POI: 20% - menopause 5 år tidligere i snitt

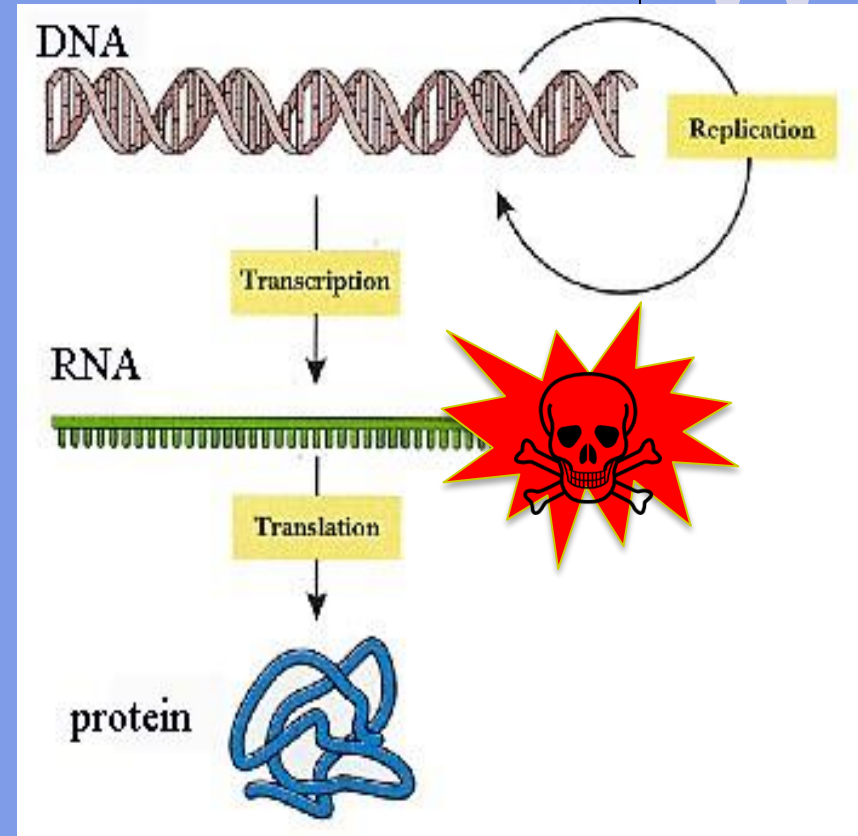
Patogenese premutasjoner: Alt kommer fra FMR1-genet



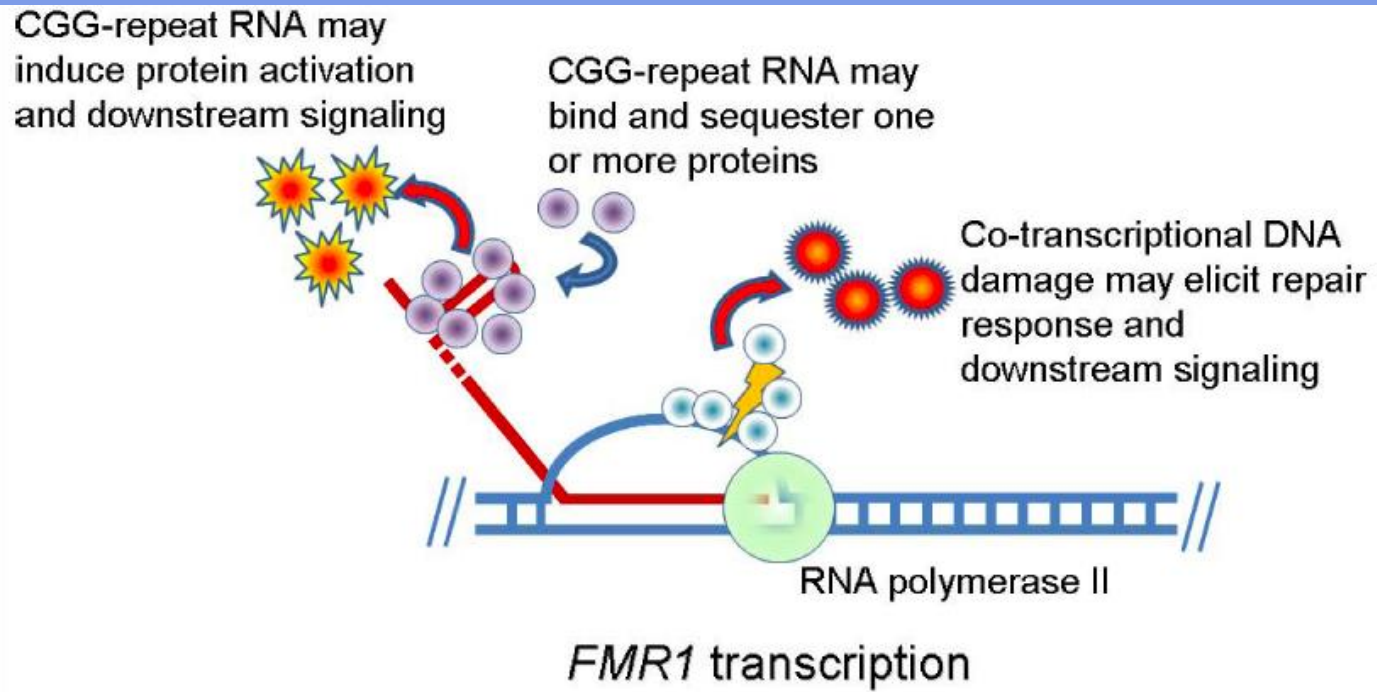
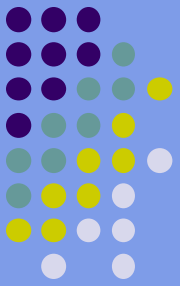
FXTAS: Toksisk RNA?



- Alle FXTAS-pas økt nivå av ekspandert mRNA
- Ekspandert RNA i intranukleære inklusjoner
- Modellsystemer viser celledød ved uttrykk av ekspandert CGG utenfor genet

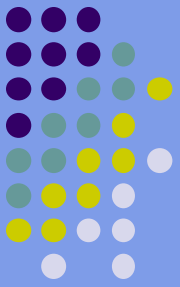


FXTAS: Ulike teorier om patogenese



Hva er FXTAS?

Diagnostiske kriterier



All subjects must have a CGG expansion of *FMRI* between 55 and 200 repeats inclusive

Diagnostic features

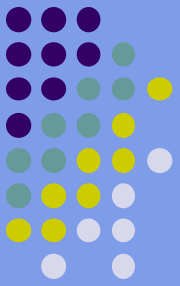
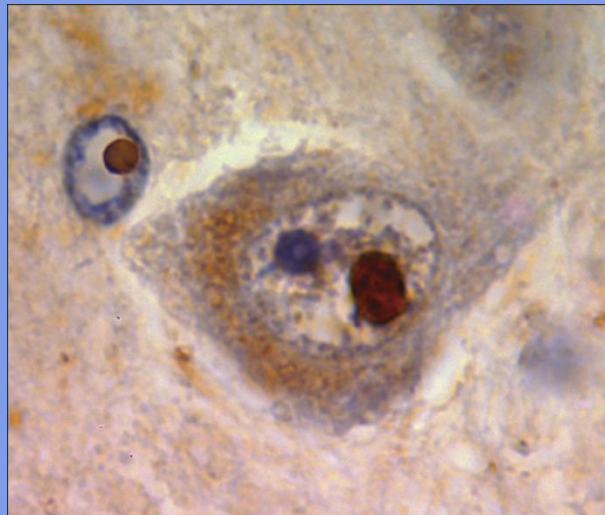
Major clinical	Intention tremor or gait ataxia
Minor clinical	Executive functioning, short-term memory deficits, or Parkinsonism
Major radiological	White matter lesions of the middle cerebellar peduncles
Minor radiological	White matter lesions within the cerebrum
Histological	Intranuclear inclusions in neurons and astrocytes

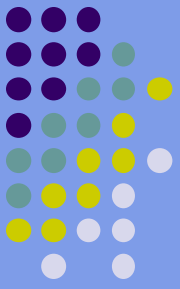
Diagnostic category requirements

Possible	One major clinical and one minor radiological
Probable	Two major clinical, or one minor clinical and one major radiological
Definite	One major clinical, one major radiological, and one major histological

Nevropatologi FXTAS

- Intranukleære inklusjoner i nevroner og astrocytter
- Atrofi av hjernevev
- Lesjoner i hvit substans

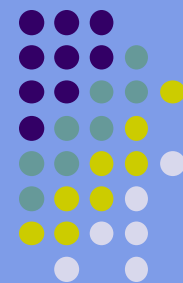




FXTAS - forekomst

- I Norge er det antatt at 850 personer > 50 år har syndromet. Ca 9000 kvinner og 3000 menn er antatt å være premutasjonsbærere
- 1 av 5 kvinner med syndromet har tidlig overgangsalder (ovarial insuff)
- 40% av kvinnene og 16% av mennene får tremor og ataxi
- 50% av menn > 55 har demens
- Progredierende tap av executiv funksjon

Klinikk FXTAS

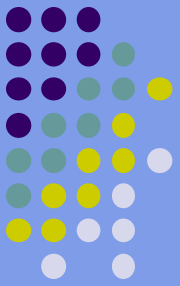


- Tremor, ataksi, parkinsonisme
- Progredierende kognitiv svikt
- Fibromyalgi, nevropatisk smerte
- Depresjon, angst



- Overlevelse: 5-20 år etter at diagnosen stilles

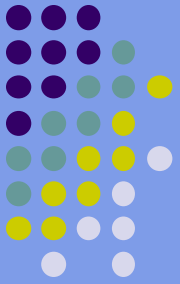
Klinikk ved FXTAS



- Tap eksekutiv funksjon dominerer kognitiv svikt
- Funksjonell status (ADL ++) er redusert
- Tilnærmet normal språkfunksjon – noe latenstid.

Comorbiditet FXTAS

- Thyreoidea sykdom
 - Søvnforstyrrelser
 - Migrene
 - Høyt BT
-
- (Tidsskriftet november -17)

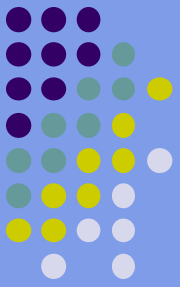


FXTAS vs andre ND sykdommer?



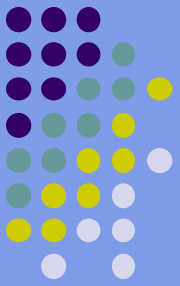
- Typisk "white matter disease"- utbredelse av kognitiv svikt korrelerer med mengde abnormaliteter i hvit substans
- I motsetning til AD, i stor grad bevart språkfunksjon
- FXTAS vanskelig å skille fra AD og Parkinsons fordi det ikke er klart om kognitive symptomer kommer før, etter, eller samtidig som ataksi og tremor

Premutasjonsbærere uten FXTAS



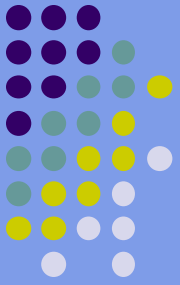
- Utviklingsforstyrrelser
- Depresjon
- Sosial fobi
- Rusmiddelmissbruk/overforbruk av LM – ikke signifikant
- Autoimmune sykdommer

FXAND (Fragilt X Assosiated Neuropsychiatric Disorder)



- Randi Hagerman for ca 1 år siden
- Gjelder ca 50% av bærere.
- Depresjon
- Angst
- Tvangslidelser
- ADHD
- Stoffmisbruk

Preimplantasjonsdiagnostikk

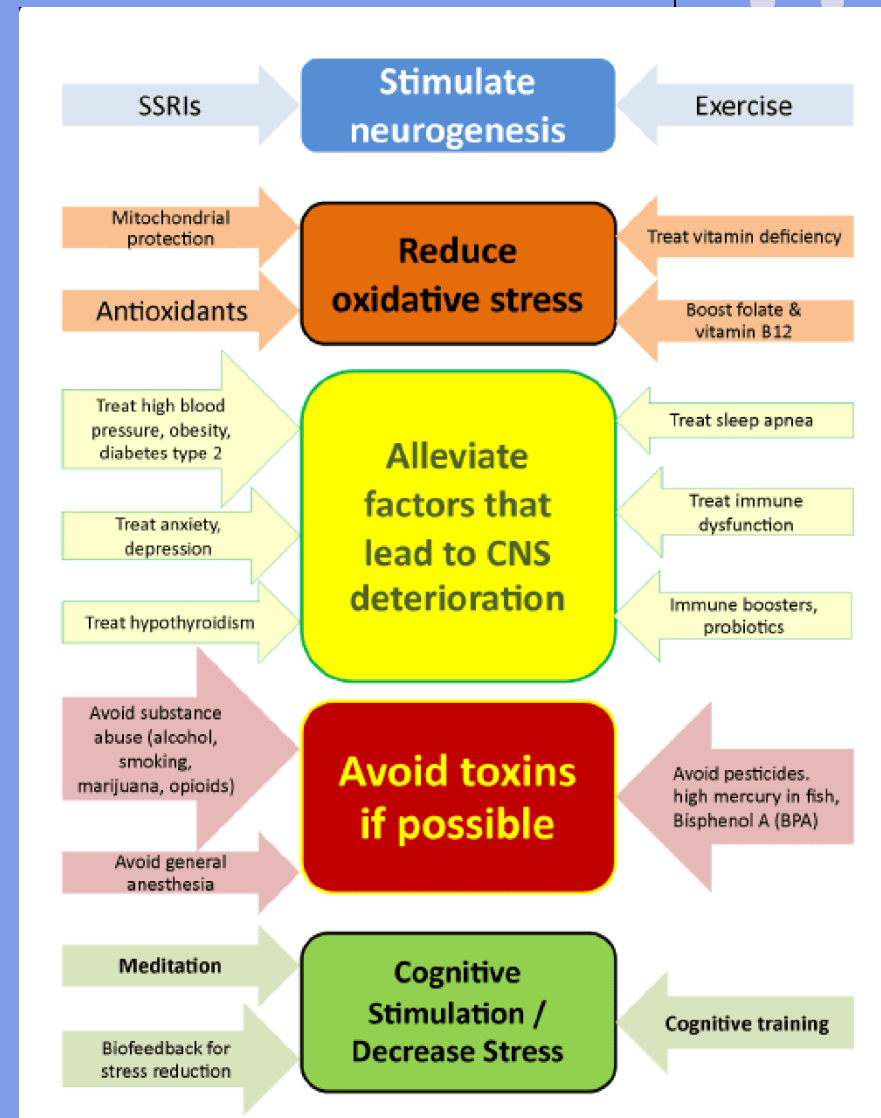


- IVF (in vitro fertilisering)
 - man tar ut egg, befrukter det og etter en tid (5 dager, ca 100 celler) tas celle(r) ut fra blastocytten og x-kromosomet undersøkes.
- Ved fragilt X, destrueres embryo, ved normalt X implanteres det i uterus.
- Praktisk vanskelig – etisk tvilsomt?

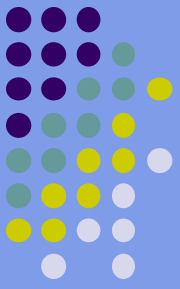
Støttende behandling

- Memantine ?
- SSRI ?
- Antioksidanter og omega3 ?
- En rekke med. er under utprøving

Polussa J, Schneider A, Hagerman R. Molecular Advances Leading to Treatment Implications for Fragile X Premutation Carriers. *Brain disorders & therapy.* 2014;3:1000119. doi:10.4172/2168-975X.1000119.

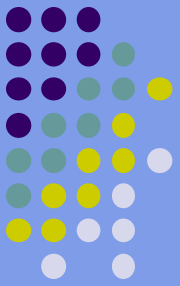


Demens ved fragilt X – fullt utviklet syndrom

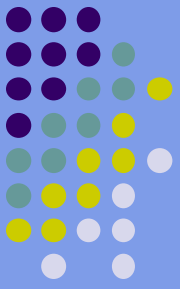


- Mer enn 200 replikasjoner
- Har i utgangspunktet redusert funksjon
- Det er uklart om personene utvikler økende mental svikt med alderen, eller får mer demensutvikling enn normalbefolkningen. Dette er dårlig undersøkt, men trolig.

Demens og annen utviklingshemning



- Utv.h. uten DS: Som normalbefolkningen? (Janicki og Dalton 2000). Eller: Tidligere enn norm.bef.? (Cooper -98)
Strydom et al 2009 fant at pu >60 år uten DS hadde 18,3 % demens
- Fragilt X-studie (Utari et al 2010) fant hos 62 pas. fra 40-75 år ca 10% med demens



Konklusjon:

- Forstyrrelser i X-kromosomet av typen Fragilt X er den vanligste årsak til p.u.(?)
- Det er 2 ulike tilstander, avhengig av antall CGG, > 200 eller mellom 55 og 200
- Fragilt x assosiert tremor-ataxi-syndrom er vanligere enn vi tror (?) og mange utvikler demens. POI og FXAND kan opptre.
- Genetisk testing er aktuelt på basis av symptomatologi og forekomst av tilstander i familien