

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. Khatami R, Maret S, Werth E et al. Monozygotic twins concordant for narcolepsy-cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *Lancet* 2004;363:1199-200.
15. Mignot E, Lin L, Rogers W et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686-99.
16. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-7.
17. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:1.
18. Zeitzer JM, Buckmaster CL, Lyons DM et al. Locomotor-dependent and -independent components to hypocretin-1 (orexin A) regulation in sleep-wake consolidating monkeys. *J Physiol* 2004;557:1045-53.
19. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
20. Lin L, Faraco J, Li R et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
21. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
22. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.
23. Aldrich MS. Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(Suppl 1):2-7.
24. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S et al. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):17-20.
25. Dahl RE, Holttun J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:834-41.
26. Okun ML, Lin L, Pelin Z et al. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002;25:27-35.
27. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519-24.
28. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-33.
29. Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in childhood narcolepsy and neurologic disorders. *Neurology* 2004;63:2440-2.
30. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy in children. *Pediatrics* 1960;25:1025-33.
31. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-9.
32. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
33. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC et al. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999;22:77-87.
34. Dauvilliers Y, Bazin M, Ondze B et al. Severity of narcolepsy among French of different ethnic origins (south of France and Martinique). *Sleep* 2002;25:50-5.
35. Moscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology* 1993;43:55-60.
36. Guilleminault C, Mignot E, Partinen M. Controversies in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):1-6.
37. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004;62:46-50.
38. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826-33.
39. Autret A, Lucas B, Henry-Lebras F et al. Symptomatic narcolepsies. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):21-4.
40. Mignot E. An update on the pharmacotherapy of excessive daytime sleepiness and cataplexy. *Sleep Med Rev* 2004;8:333-8.

# Screening for fragilt X-syndrom

## Internationale erfaringer

Overlæge Jens Vuust, lektor Lars Allan Larsen, seniorforsker Karen Grønsvov, professor Bent Nørgaard-Pedersen & professor Karen Brøndum-Nielsen

Statens Serum Institut, Klinisk Biokemisk Afdeling, Københavns Universitet, Wilhelm Johannsen Center for Funktionel Genomforskning, Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik, og Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik

### Resume

Fragilt X-syndrom (FXS) er den hyppigste årsag til familier mental retardering, og efter vore beregninger er der ca. 700 ikkediagnostiserede tilfælde i Danmark. Da sygdommen er alvorlig, og molekylærdiagnostik er mulig, må screening for FXS overvejes for herved at forbedre den genetiske rådgivning. Ifølge internationale erfaringer bør der sættes på forbedret opsporing af FXS hos personer med generel udviklingsforsinkelse og på kaskadescreening med henblik på anlægsbærrdiagnostik. Screening af gravide kan komme på tale, når forbedrede diagnostiske metoder muliggør det.

Fragilt X-syndrom (FXS) er en arvelig sygdom, som medfører udviklingshæmning og indlæringsvanskeligheder. Andre symptomer forekommer også, f.eks. adfærdsmæssige symptomer i form af hyperaktivitet og autistiske symptomer. FXS rammer ca. 1 ud af 4.000 drenge og ca. 1 ud af 8.000 piger. Det er dermed den hyppigste årsag til hereditær mental retardering. Drenge/mænd med FXS er som hovedregel så svært handicappede, at de har brug for omfattende livslang social støtte, mens piger/kvinder oftere kan klare en selvstændig tilværelse.

Der er for øjeblikket ingen kurativ behandling, men specialpædagogik og psykosocial intervention kan forbedre livskvaliteten, og medicinsk behandling kan komme på tale, f.eks. for hyperaktivitet [1-3].

Sygdommens alvor, relative hyppighed og de diagnostiske muligheder gør, at screening for sygdommen overvejes. Efter en kort indledning om sygdommens genetik, gives der en oversigt over internationale erfaringer med FXS-anlægsbærrscreening.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Materiale og metoder**

Der foreligger tre *health technology assessments* (HTA) [1-3], svarende til dansk medicinsk teknologivurdering (MTV), vedrørende screening for FXS. I disse tre HTA har man bl.a. beskæftiget sig med effektiviteten, teknologien og omkostninger af forskellige screeningsstrategier og med evidens for grad af accept og gennemførlighed. I det følgende tages der afsæt i disse HTA-undersøgelser og supplerende litteratur, idet litteratursøgning er foretaget indtil sommeren 2005 ved søgning online på PubMed med søgeordene *fragile X syndrome screening*.

**Genetik**

FXS forårsages af en mutation i genet (*fragile X mental retardation gene 1, FMR1*), som er lokaliseret i Xq27.3-regionen på den lange arm af X-kromosomet [4]. Genet koder for et protein, FMRP, som findes i de fleste væv, men specielt i hjerne- og nervevæv, hvor det synes at spille en vigtig rolle for transport af specifikke mRNA fra cellekerne til cytoplasma og for regulering af proteinsyntesen.

*FMR1*-genet indeholder en repeteret sekvens af variabel længde, i hvilken trinukleotidrækkefølgen med baserne cytosin-guanin-guanin (CGG) er gentaget. Et normalt *FMR1*-gen indeholder fra fem til færre end 55 CGG-repeats, idet de fleste indeholder 28-30 CGG-repeats. Mutationen, der forårsager FXS, består i en ekspansion af den repeterede sekvens, således at en allel, der indeholder 55-200 repeats, har en præmutation (PM), og en allel med > 200 repeats har en fuld mutation (FM) [5]. Den fulde mutation bevirker, at *FMR1*-genets promotor metyleres, hvorved transkription af genet og dermed syntesen af FMRP blokeres. Sygdommen FXS skyldes således fraværet af dette vigtige protein (**Figur 1**).

Hos alle drenge og ca. halvdelen af pigerne med FM udvikles der FXS, idet symptomerne hos pigerne dog ofte er mildere. Halvdelen af pigerne med FM udvikler sig normalt og er anlægshæbere. X-kromosomets inaktiveringsmønster er medbestemmende for udviklingen af FXS.

PM er ustabil og kan ændres (ekspandere) fra generation til generation, men kun hos kvinder kan den ekspandere til FM hos afkommet, som dermed får FXS. Anlægshærende mænd viderefører PM til alle døtrene, men får ikke børn med FXS. Forskellige skæringsværdier har været anvendt til definition af PM, da risikoen for ekspansion til FM afhænger både af *repeat*-antallet og *repeat*-sekvensen, idet enkelte adenin-guanin (AGG)-sekvenser kan stabilisere en CGG-*repeat*-sekvens. Således er stabiliteten af alleller med 40-60 repeats usikker; de befinder sig i den såkaldte gråzone. Der er imidlertid nu enighed om at definere PM som alleller med flere end 55-59 repeats (idet < 50 er normal, 50-58 er intermediær og 59-ca. 200 (umetyleret) er PM) som anbefalet af det europæiske kvalitetssikringsprogram *European Molecular Quality Network* ([www.emqn.org](http://www.emqn.org)).

Personer med PM er anlægshæbere og som hovedregel

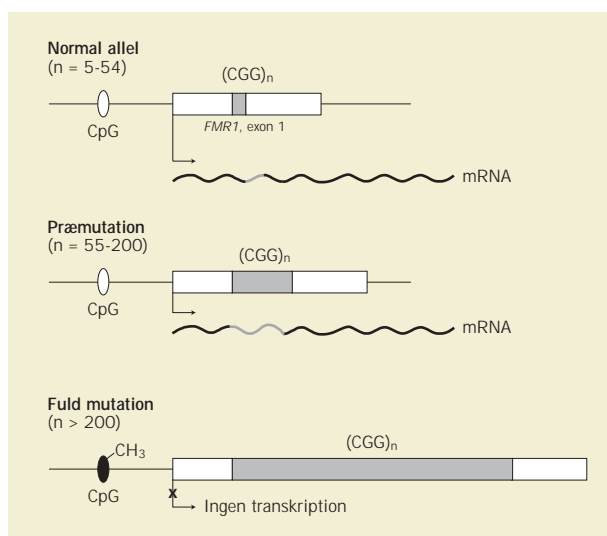
raske. Dog er der i de seneste år publiceret undersøgelser, hvis resultater viser, at mænd med PM har risiko for at få neurologiske symptomer efter 50-års-alderen, mens kvinder med PM kan have problemer med tidlig overgangsalder [6].

**Teknologier til diagnostik og screening**

Der er siden slutningen af 1970'erne blevet anvendt en cytogenetisk analyse. Denne kræver særlig dyrkning af kromosomerne, er tidskrævende, og man kan ikke påvise præmutationer med den. Efter opdagelsen af genet og den sygdomsforårsagende mutation i 1991, har de anvendte diagnostiske test næsten udelukkende været baseret på DNA-teknologier, nemlig Southern blot-analyse og polymerasekædereaktion (PCR)-analyse, hvor man med begge registrerer længden af CGG-repeats. (**Figur 2**)

Southern blot-analyse detekterer såvel præmutationer som fulde mutationer og er guldstandard. En ulempe er, at den kræver ret store mængder af DNA, hvilket ofte vanskeligt kan opnås ved prænatal diagnostik. Desuden er metoden tids- og arbejdsressurserkrævende med mindst en uges svartid.

PCR-metoden bruges til at kopiere og opformere (amplificere) den *repeat*-indeholdende del af *FMR1*-genet. Herved kan normale alleller og præmutationer op til en vis størrelse detekteres ved hjælp af gel-elektroforese eller kapillærelektroforese. Analysen er relativt hurtig, og mange prøver kan undersøges samtidig. Den kan imidlertid ikke bruges til at detektere fulde mutationer og store præmutationer, og specielt hos kvinder kan præmutationer vanskeligt amplificeres på grund af konkurrence fra den korte, normale allel. Endvidere kan man med analysen hos kvinder ikke skelne tilfælde med



**Figur 1.** Den molekylærgenetiske defekt, der forårsager fragilt X-syndrom. Den repeterede DNA-sekvens (cytosin-guanin-guanin (CGG))<sub>n</sub> er lokaliseret i den ikkekoderende del af exon 1 i *fragile X mental retardation gene 1*. Værdier af  $n \geq 55$  (en præmutation) kan medføre ustabilitet i sekvensen, som hos kvinder kan ekspandere til en fuld mutation ( $n > 200$ ) hos afkommet.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

to normale alleler af samme størrelse (homozygot) fra tilfælde med en normal allel plus en stor PM (eller FM). PCR-metoden kan derfor anvendes som første metode, hvorefter man for de prøver, hvor resultaterne af ovennævnte grunde ikke kan fortolkes, yderligere må anvende Southern blot-analyse; resultaterne af tidligere undersøgelser viser, at der er behov for dette i ca. 20% af prøverne fra kvinder.

Man har forsøgt at udvikle PCR-baserede metoder, hvor man udnytter det forhold, at den fulde mutation medfører metylering af *FMRI*-genet, idet bisulfitbehandling modificerer metyleret og ikkemetyleret DNA forskelligt [7]. Metoderne er siden optimeret [8], men er komplicerede og ikke slået igennem som standard.

Der eksisterer således pålidelige, validerede metoder til DNA-diagnostik af sygdommen og anlagsbærerstatus, men en kombination af PCR- og Southern blot-metode er dog nødvendig for at påvise såvel normale forhold som præmutationer og fulde mutationer, hvilket er arbejdsmæssigt og tidsmæssigt resursekrævende. Der er for tiden ingen ideel hurtig, simpel og billig diagnostisk metode.

### Forekomst af fragilt X-syndrom og præmutation i befolkningen

#### Forekomst af fragilt X-syndrom

Der er udført 42 studier i forskellige lande [3], hvor hyppigheden af FXS, påvist ved tilstedeværelsen af FM, er fundet at være til stede hos gennemsnitligt 2,3% af udviklingshæmmede drenge/mænd.

Tilsvarende er der udført 22 studier af hyppigheden af FXS

hos udviklingshæmmede kvinder, og det blev fundet, at gennemsnitlig 0,7% af disse havde FM.

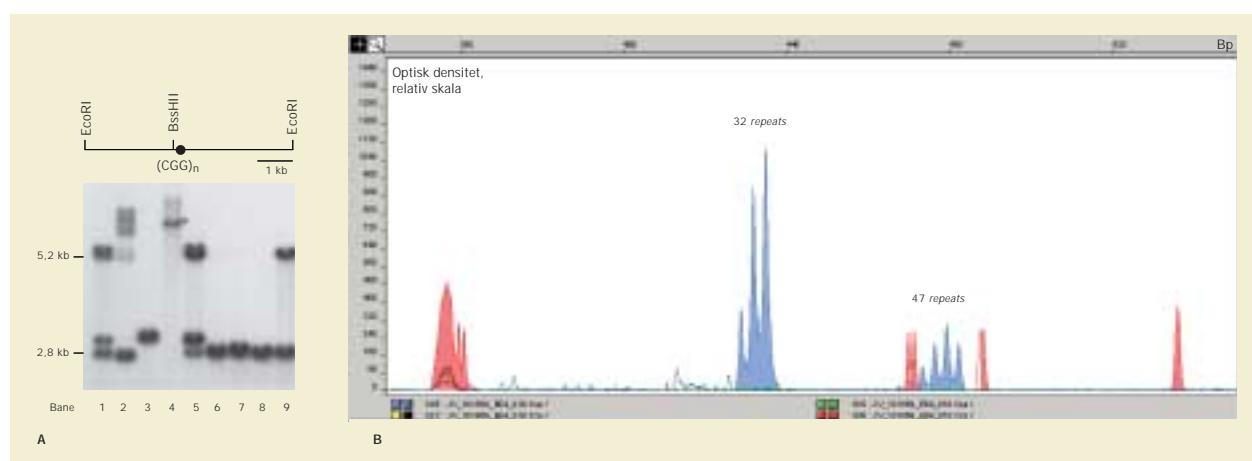
Hyppigheden af FXS i den generelle befolkning er estimeret indirekte i otte studier, hvor man på basis af undersøgelser af hyppigheden blandt udviklingshæmmede har relateret de fundne resultater til den samlede aldersmatchede population. Således estimeret er forekomsten i den generelle befolkning ca. en ud af 4.000 for mænd og ca. en ud af 8.000 for kvinder.

Direkte måling af FM i den generelle befolkning er kun udført i få og små materialer, hvor hyppigheden er fundet at være ca. 1,4 pr. 10.000, svarende til ca. en ud af 7.000. De mest omfattende undersøgelser er udført for kvinder, hvor frekvensen er 1,53 pr. 10.000, svarende til ca. en ud af 6.500.

#### Forekomst af PM

Der er publiceret 14 studier om forekomsten af PM hos kvinder og 16 om forekomsten hos mænd, alle udført i den generelle befolkning.

Som det bemærkes i [3], viser de senere studier en højere forekomst end de forudgående. Således var der i [1] rapporteret om en forekomst af PM hos kvinder på en ud af 273 og hos mænd på en ud af 800. I de senere undersøgelser viser de samlede data en forekomst på en ud af 149 kvinder og en ud af 643 mænd. Der kan være flere forklaringer på disse forskelle. For det første er der anvendt forskellige definitioner for PM, med skæringsværdier på 50-70 repeats; eksempelvis ligger 37% af alle PM på 50-55 repeats, hvorfor en øgning af afskæringsværdien fra 50 til 55 vil medføre et tilsvarende 37% fald i antallet af diagnosticerede PM. Der kan endvidere være tale om



**Figur 2. A.** Eksempler på Southern blot-analyser af DNA ekstraheret fra blodprøver fra normale mænd (baner 6-8), normal kvinde (bane 9), kvinder med præmutation (baner 1 og 5), mand med præmutation (bane 3), kvinde med fuld mutation (bane 2) og mand med fuld mutation (bane 4). DNA blev fordøjet med restriktionsenzymene *EcoRI* og *BssHI*, hvoraf det sidste ikke fordøjer metylerede sekvenser. Positionen af *EcoRI*- og *BssHI*-genkendelsessekvenser i genområdet, der indeholder cytosin-guanin-guanin (CGG)<sub>n</sub>-sekvensen, er markeret over gelbilledet. Ved hybridisering med en mærket DNA-probe komplementær til området ses hos normale mænd et 2,8 kb fragment og hos normale kvinder, hvor den ene allel er metyleret, to fragmenter på henholdsvis 2,8 kb og 5,2 kb. Ved præmutation ses fragmenter større end 2,8 kb, og ved fuld mutation ses fragmenter meget større end 5,2 kb. Fuldt muterede CCG-repeats-områder er meget ustabile og medfører ofte somatisk mosaikisme. Dette ses i bane 2 og bane 4 som adskillige bånd med en størrelse over 5,2 kb. **B.** Eksempel på polymerasekædereaktion (PCR)-analyse af *fragile X mental retardation gene 1* med anvendelse af DNA-primere, der flankerer (CGG)<sub>n</sub>-sekvensen. PCR-reaktionen er udført på DNA ekstraheret fra en blodprøve fra en normal kvinde, hvor de to alleler indeholder (CGG)<sub>n</sub>-sekvenser af forskellig længde. PCR-produkterne er analyseret ved hjælp af kapillærelektroforese og vises som blå toppe; røde toppe viser positionerne af størrelsesmarkører. Den repeterede CCG-sekvens medfører, at PCR-produktet af den enkelte allel viser sig som 3-4 toppe, med 3 bp's afstand.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

bias i de senere undersøgelser, for eksempel ved at slægtninge til personer, som tidligere er blevet diagnosticeret som anlægshævere, vil have større tendens til at lade sig undersøge. Disse slægtninge må forventes at have en større hyppighed af PM end den generelle befolkning.

Forekomsten af PM er undersøgt hos danske drengebørn ved screening af 1.686 PKU-kort [9]. Der fandtes i alt tre PM, hvilket svarer til en PM pr. 562 drenge. Dette er i god overensstemmelse med de internationale opgørelser.

### Risiko for ekspansion af præmutation til fuld mutation

Børn kan få FXS ved enten at arve en FM fra en mor med FM, eller ved at morens PM ekspanderer ved transmission. En mand med PM får ikke børn med FXS, da PM ikke ekspanderer til FM i den mandlige meiose.

I alt 14 studier [3] er publiceret om risikoen for, at en PM ekspanderer til FM, heraf var fire om risikoen i den generelle befolkning og ti om risikoen i FXS-familier.

Baseret alene på FXS-familier med tilsammen 1.111 transmissioner er den gennemsnitlige risiko for ekspansion ca. 63%. Risikoen for ekspansion til FM stiger dog med længden af PM og er således for en PM på over 100 *repeats* ca. 95%.

I de fire studier, som udgik fra screening af den generelle population, fandtes risikoen for ekspansion fra PM til FM at være 10%, altså betydelig mindre end i FXS-familierne, også for alleller med samme *repeat*-antal. For de store PM over 100 *repeats* er risikoen dog den samme som i familierne.

Årsagen til forskellen mellem FXS-familier og andre antages at være forskelle i DNA-sekvensen, idet enkelte AGG-sekvenser kan stabilisere en CGG-*repeat*-sekvens [9, 10]. Forskellen i risiko har selvsagt konsekvenser for rådgivning af FXS-familier og i forbindelse med screeningsprogrammer.

### Anlægshæverscreening – forskellige aspekter

#### Danske erfaringer

I en opgørelse af fem års diagnostisk virksomhed på Kennedy Institutet [11] blev der påvist 15 fuldmuterede blandt 697 udviklingshæmmede drenge, svarende til ca. 2,2%, hvilket er i overensstemmelse med det gennemsnit, der fandtes i de ovenfor nævnte internationale undersøgelser. Der er derfor grund til at tro, at forekomsten i Danmark svarer til de internationalt beregnede, og ud fra denne prævalens er der omkring 1.000 mennesker med FXS i Danmark. Vi kender omkring 300 patienter/familier, dvs. der er sandsynligvis endnu mange ikkediagnosticerede. Det er derfor overvejet at indføre screening for FXS-anlægshæverstatus, og vi har igangsat et dansk pilotprojekt på anonymiseret materiale med henblik på at undersøge de praktiske og teknologiske aspekter, der er forbundet hermed.

#### Internationale erfaringer

#### vedrørende tilslutning i befolkningen

Den mest anvendte strategi for anlægshæverspejning er så-

#### Faktaboks

Fragilt X-syndrom, som rammer ca. 1 ud af 4.000 drenge og ca. 1 ud af 8.000 piger, er den hyppigste årsag til familier mental retardering

Der skønnes at være omkring 700 ikkediagnosticerede tilfælde af sygdommen i Danmark

På grund af sygdommens alvor og relative hyppighed bør man overveje at indføre screening for at kunne give en bedre genetisk rådgivning.

På basis af internationale og egne erfaringer konkluderes det, at der primært bør sættes på forbedret opsporing og diagnostik af fragilt X-syndrom hos personer med generel udviklingsforsinkelser.

Når mindre resursekrævende diagnostiske metoder bliver tilgængelige, kan anlægshæverscreening af gravide komme på tale

kaldt kaskadescreening, dvs. at så mange risikopersoner som muligt i en identificeret FXS-familie tilbydes testning. En anden mulighed er befolkningscreening, enten som prænatal screening af gravide kvinder eller som neonatal screening.

### Kaskadescreening i familier med FXS

Resultater af kaskadescreening er publiceret fra Australien, Finland og Holland [3]. Af de gravide anlægshærende kvindelige slægtninge fik 78% i den australske undersøgelse [12] og alle i den finske undersøgelse [13] foretaget prænatal diagnostik (chorionvillusbopsi). Graviditeten blev afbrudt i alle tilfælde med fuldmuterede drengefostre og i 60% af tilfældene med fuldmuterede pigefostre i den australske undersøgelse og i alle tilfælde i den finske undersøgelse. I den hollandske undersøgelse var accept af anlægshæverscreening blandt slægtninge i FXS-familier 76% [14].

### Prænatal screening

I [3] omtales fire studier, hvoraf der i tre fra Israel var tale om *self-referrals*, hvorfor det er vanskeligt at bedømme tilslutningen; alle graviditeter med påviste fuldmuterede fostre blev afbrudt. I et finsk studie var der tilslutning fra 85% af dem, der fik tilbuddet, og kvinder, der fik påvist PM, accepterede efterfølgende tilbud om prænatal diagnostik [15]; et fuldmuteret foster blev fundet, men graviditeten blev ikke afbrudt. I en nyligt publiceret opgørelse fra USA vedrørende tilbud om anlægshæverscreening til 29.103 kvinder i en prænatal genetisk rådgivningsklinik fandt man, at 7,9% ønskede dette [16].

Der er således endnu kun få større befolkningsbaserede programmer med anlægshæverscreening af gravide, hvilket gør det vanskeligt at sige noget sikkert om tilslutning. I fami-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

lier med FXS er der stor tilslutning til screening hos slægtninge, og der synes også at være tilslutning til prænatal diagnostik.

### Neonatal screening

Der foreligger ingen større undersøgelser heraf, og da der ikke er nogen kurativ behandling, er positive effekter af neonatal screening under alle omstændigheder diskutabel. Det kan dog påpeges, at man i påkommende tilfælde finder familien, inden barn nr. 2 bliver født, og genetisk rådgivning kan dermed tilbydes. Men da anlægshæberne findes som børn, fratages de muligheden for senere at foretage et informeret valg. En gennemgang af praksis i Europa viste ikke anbefalinger af neonatal screening [17].

### Effekten af screening

I den seneste HTA [3] har man i en simuleret model sammenlignet effekten af: 1) moderat kaskadescreening (i praksis det, der foregår i dag på de klinisk genetiske centre), 2) intensiv kaskadescreening, hvor man mere aktivt end hidtil opsøger FXS-tilfælde blandt udviklingshæmmede samt deres slægtninge og 3) prænatal screening. Effektmålet var en reduktion i antallet af børn født med FXS. Modellen viste, at prænatal screening (med en simuleret tilslutningsrate på 70%) må anses for at være klart den mest effektive.

### Etiske aspekter

Formålet med et kaskade- eller prænatal screeningsprogram vil være at finde de kvinder, der har høj risiko for at få børn med FXS for at kunne tilbyde dem rådgivning angående fosterdiagnostik, således at kvinden får muligheden for at vælge graviditetsafbrydelse, hvis der påvises et fuldmuteret foster. Det er imidlertid vigtigt, at der før en evt. iværksættelse af screeningsprogrammer er ført en åben debat, hvor fordele og ulemper afvejes med inddragelse af etiske aspekter. Nedenfor peges på nogle emner, som har været til diskussion:

Ved prænatal screening er det et problem, at informationsniveauet i befolkningen vedrørende FXS er lavt, f.eks. set i forhold til den generelle viden om Downs syndrom. Det vil kræve meget betydelig rådgivning og udarbejdelse af informationsmateriale at sikre et reelt informeret samtykke. For eksempel vil man med DNA-analyse kunne påvise fuldmuterede pigefostre, hvoraf ca. halvdelen vil blive udviklingshæmmede og ca. halvdelen vil være normalt udviklede. Vordende forældre kan således ved diagnostik af fuldmuteret pige sættes i en vanskelig valgsituation. Som anført er repeat-antallet bestemmende for risikoen for, at der udvikles et fuldmuteret foster, og få repeats (50-70) medfører kun en lille risiko, hvorfor prænatal diagnostik måske ikke er ønskelig.

Ved kaskadescreening kommer informationspligten angående risiko for at være anlægshæber til en vis grad til at påhvile familien selv. Effekten af kaskadescreening afhænger af, hvor stor en kreds man kan nå, men man vil som regel være

tilbøjelig til at koncentrere sig om at informere den nærmeste familie. Der kan muligvis være risiko for stigmatisering ved anlægshæberdiagnosen.

### Konklusion

Det er et stort problem, at der efter vores beregninger er så mange udiagnosticerede FXS-tilfælde i Danmark. Ved forbedret opsporing kan der både opnås forbedret rådgivning vedrørende de socialpædagogiske tiltag, der kan iværksættes i forhold til patienterne, og flere kan få genetisk rådgivning om deres risiko for at få syge børn. Som led i diagnostisk udredning af gruppen af børn med indlæringsmæssige eller udviklingsmæssige problemer »screeener« man for FXS i stor udstrækning i pædiatrisk regi, idet fragilt X-fænotypen er relativt specifik, især hos mindre børn, hvorfor det er nødvendigt, at det diagnostiske net er finmasket. Dette er i overensstemmelse med anbefalingen i et amerikansk referenceprogram, om at alle børn med generel udviklingsforsinkelse foruden en kromosomanalyse skal have foretaget undersøgelse for fragilt X [18].

Indsatsen bør formentlig fremover ligge her. Screening af gravide kan overvejes, især når/hvis de diagnostiske metoder bliver hurtigere og mindre resursekrævende.

Korrespondance: *Jens Vuust*, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: [jv@ssi.dk](mailto:jv@ssi.dk)

Antaget: 22. januar 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

En meget omfattende litteraturliste findes desuden i [3]

Taksigelse: Arbejdet har været støttet af Helsefonden (Bev. Nr. 2000B522) og Statens Sundhedsvidenskabelige forskningsråd (Bev. Nr. 22-00-1153)

### Litteratur

1. Murray J, Cuckle H, Taylor G et al. Screening for fragile X syndrome. *Health Technol Assess* 1997;1:1-69.
2. Pembrey ME, Barnicoat AJ, Carmichael B et al. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Technol Assess* 2001;5:1-95.
3. Song FJ, Barton P, Sleightholme V et al. Screening for fragile X syndrome: a literature review and modelling study. *Health Technol Assess* 2003;7:1-115.
4. Verkerk, AJ, Pieretti, M, Sutcliffe, JS et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991;65:905-14.
5. Bardoni B, Mandel JL, Fisch GS. FMR1 gene and fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:153-63.
6. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X premutation- a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004;74:805-16.
7. Oostra BA, Willemsen R. Diagnostic tests for fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:226-32.
8. Zhou, Y, Law, H-Y, Boehm, CD et al. Robust Fragile X (CGG)<sub>n</sub> genotype classification using a methylation specific triple PCR assay. *J Med Genet* 2004; 41:e45.
9. Larsen LA, Armstrong JS, Gronskov K et al. Haplotype and AGG interspersions analysis of FMR1 (CGG)<sub>n</sub> alleles in the Danish population. *Am J Med Genet* 2000;93:99-106.
10. Kunst CB, Warren ST. Cryptic and polar variation of the fragile X repeat could result in predisposing normal alleles. *Cell* 1994;77:853-61.
11. Gronskov K, Hjalgrim H, Nielsen IM et al. Screening of the ARX gene in 682 retarded males. *Eur J Hum Genet* 2004;12:701-5.
12. Robinson H, Wake S, Wright F et al. Informed choice in fragile X syndrome and its effect on prevalence. *Am J Med Genet* 1996;64:198-202.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

13. Ryyanen M, Kirkinen P, Mannermaa A et al. Carrier diagnosis of the fragile X syndrome – a challenge in antenatal clinics. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1236-9.
14. Van Rijn MA, de Vries BB, Tibbe A et al. DNA testing for fragile X syndrome: implications for parents and family. *J Med Genet* 1997;34:907-11.
15. Ryyanen M, Heinonen S, Makkonen M et al. Feasibility and acceptance of screening for fragile X mutations in low-risk pregnancies. *Eur J Hum Genet* 1999;7:212-6.
16. Cronister A, DiMaio M, Mahoney MJ et al. Fragile X syndrome carrier screening in the prenatal genetic counselling setting. *Genet Med* 2005;7:246-50.
17. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G et al. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices and policies. *Eur J Hum Genet* 2003;12:S49-87.
18. Shevell M, Aswal S, Donley D, et al. Quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-80.

## Nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer – mulige risici ved anvendelse under graviditet

Reservelæge Jeanett Borregaard Larsen &  
overlæge Steffen Thirstrup Pedersen

Lægemiddelstyrelsen, Lægemiddelgodkendelsen

Nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer (NSAID) repræsenterer en bred gruppe af lægemidler, der omfatter acetylsalicylsyre (ASA), nonselektive cyclooxygenase (COX)-hæmmere og selektive COX-2-hæmmere. NSAID virker primært ved at hæmme COX, det hastighedsbegrænsende enzym i prostaglandin (PG)-syntesen. Hovedindikationen for brug af NSAID er milde til moderate smerter, især reumatiske, hvor man både udnytter stoffernes analgetiske og antiinflammatoriske effekt. Anvendelsen af NSAID er udbredt i befolkningen, og NSAID er blandt de hyppigst udskrevne lægemidler til kvinder prækonceptionelt og til gravide i første trimester [1]. Blandt de 929.440 danskere, som i 2004 indløste mindst en recept på NSAID, udgjorde gruppen af kvinder i alderen 15-44 år 191.261 (21%). Resultaterne af undersøgelser har vist, at NSAID med lethed passerer placenta og findes i samme koncentrationer hos fosteret som hos moderen [2]. Formålet med denne statusartikel er at beskrive den aktuelle viden om de mulige risici ved indtagelse af NSAID under graviditet.

### Velkendte risici ved brug af nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer

NSAID antages at hæmme ovulationen og blokere blastocystimplantationen, hvorfor man generelt har frarådet anvendelse af NSAID til kvinder, der ønsker at blive gravide.

De mest velbeskrevne risici opstår imidlertid ved brug af NSAID sent i graviditeten. I tredje trimester vil eksposition for PG-syntesehæmmere medføre konstriktion af ductus arteriosus in utero. Tilstanden er reversibel, såfremt behandlingen med NSAID ophører inden 34.-35. gestationsuge. Fortsat

terapi kan resultere i præmatur lukning af ductus arteriosus, hvorved der udvikles primær pulmonal hypertension hos den nyfødte og i svære tilfælde neonatal død. NSAID er desuden blevet associeret med nedsat føtal urinproduktion, der kan progrediere til oligohydramnios. Endelig medfører NSAID anvendt i slutningen af graviditeten forlænget blødningstid hos fosteret og moderen samt hæmning af uteruskontraktionerne [2]. Som konsekvens af ovennævnte frarådes anvendelse af NSAID i tredje trimester.

### Ny viden om potentielle risici

Tilstedeværelsen af COX er dokumenteret i embryonalt væv hos mennesker, og det formodes, at PG spiller en vigtig rolle for den embryonale udvikling. Derfor har interessen i de senere år samlet sig om at kortlægge de mulige konsekvenser af brugen af NSAID tidligt i graviditeten. Nye data har specifikt bevirket, at der er rejst mistanke om en øget risiko for spontan abort og udvikling af kardiovaskulære malformationer hos fosteret efter indtagelse af NSAID i første trimester. Her gennemgås kort de væsentligste resultater.

### Dyreksperimentelle studier

Resultaterne af prækliniske toksicitetsstudier indikerer, at eksposition for klinisk relevante doser af NSAID øger incidensen af tidlig spontan abort og embryoføtal død. Administration af NSAID under organogenesen kan inducere føtale malformationer såsom vertebrale anomalier, ganespalte og kardiovaskulære malformationer hos flere dyrearter [2]. I en nylig publiceret metaanalyse af den prækliniske litteratur kunne man påvise en mulig association mellem NSAID og udviklingsmæssige anomalier, der var stærkest for ventrikulære septale defekter, midtlinjedefekter og diafragmahernier. Defekterne var ens for ASA og de øvrige NSAID, men de optrådte med en højere incidens for ASA's vedkommende, muligvis på grund af ASA's irreversible hæmning af COX [3].