

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Alle børn i denne undergruppe overlevede uden brug af respirator. Det er et åbent spørgsmål, om denne gruppe af relativt præmature børn (eller alle præmature med GA > 29 uger) med fordel vil kunne behandles ved en a/A-ratio/FiO₂, der ligger tættere på de værdier, der gælder for gruppen med GA 24-29 uger. I hvert fald virker forskellen på de hidtidige behandlingsindikationer (a/A-PO₂-ratio 0,36 versus 0,22/FiO₂ 0,35 versus 0,55) stor, specielt naturligvis i grænseområdet 29-30 uger. På den anden side er det også muligt, at nogle af de (for) tidligt behandlede børn aldrig ville have opfyldt gældende indikation.

Om en a/A-PO₂-ratio på f.eks. 0,28 vil være bedre end en på 0,22 til børn med GA 30-33 uger, evt. 30-36 uger, vil kun kunne afgøres ved en undersøgelse i kontrolleret, randomiseret design.

Konklusion

Vor opgørelse viser, at surfaktantbehandling efter INSURE-metoden er gestationsaldersafhængig og virker bedst fra fulde 26 uger. Den lave effekt hos de mest immature børn rejser spørgsmål om, hvorvidt den anbefalede behandlingsindikation bør ændres i retning af endnu tidligere behandling eller om INSURE-metoden her har nået sin begrænsning.

Behandlingseffektiviteten kan med bibeholdelse af nuværende indikationer sandsynligvis forbedres ved etablering af en kvalitetsindikator, idet vor analyse viste, at 75% af børnene med GA < 29 uger i så fald havde været kandidater til tidligere

behandling. Endelig var der indikationer for, at indikationen for børn med GA > 29 uger med fordel vil kunne sænkes.

Korrespondance: *Hanne Spangsberg Holm*, Vestergade 60, 1., DK-6100 Haderslev. E-mail: hspangsberg@hotmail.com

Antaget: 13. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Rodríguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003;48:279-86.
- Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
- HO JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002975. DOI: 10.1002/14651858.CD002975.
- Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5.
- Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks gestation. *Pediatrics* 1999;103:e24.
- Klamer A, Greisen G. Tidligere surfaktantbehandling – også til nasal CPAP-behandlede, meget for tidligt fødte børn? *Ugeskr Læger* 2001;163:7053-6.
- Blennow M, Jonsson B, Dahlström A et al. Lungfunktionen kan förbättras hos för tidigt födda barn. *Läkartidningen* 1999;96:1571-6.
- Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T et al. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease – a pilot study. *Biol Neonate* 1990;58:121-6.
- Peitersen B, Arrøe M. Neonatologi. København: Nyt Nordisk forlag Arnold Busck, 2002:192.
- Kamper J, Jørgensen NF, Jonsbo F et al and the Danish ETFOL Study Group. The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. *Acta Pædiatr* 2004;93:225-32.

Fragilt X-kromosom og fragilt X-syndrom

1. reservelæge Susanne Eriksen Boonen, seniorforsker Karen Grønkvog & professor Karen Brøndum-Nielsen

Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik (KISØ), Glostrup

Fragilt X-syndrom blev første gang påvist ved kromosomanalyser i 1969 hos en amerikansk familie med udviklingshæmmede drenge [1]. I løbet af 1970'erne udvikledes de diagnostiske metoder ved kromosomlaboratorier overalt i verden. Analyserne blev foretaget på specialdyrkede lymfocytter og senere også på andre væv (hudfibroblaster, chorionvillusbiosier og amnionceller). Ved disse analysemetoder ses fragilt X aldrig i alle celler, men typisk i 10-40% hos afficerede personer.

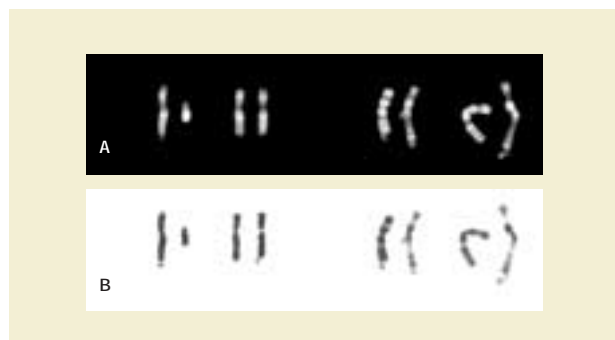
I 1991 blev genet for fragilt X-syndrom, *FMRI*, identi-

ficeret [2], og i årene herefter blev nye diagnostiske DNA-analyser udviklet [3]. Det førte til, at kromosomanalyserne mhp. diagnostik af fragilt X-syndrom ved Kennedy Institutet fra ca. 1992 blev suppleret med DNA-analyser.

Den komplicerede genetik ved fragilt X-syndrom kunne nu forklares ud fra viden om genet. Der er tale om et X-bundet gen med et trinukleotid-*repeat*, som kan ekspandere [4]. Genet findes i tre former: normalt, præmuteret og fuldmuteret. Både piger/kvinder og drenge/mænd kan bære et præmuteret gen og dermed være raske anlagsbærere. Både piger/kvinder og drenge/mænd kan have en fuld mutation, hvilket hos alle drengene og hos ca. halvdelen af pigerne medfører udviklingsmæssige problemer (**Figur 1**).

En anden, men meget sjældnere form for fragilt X, *FRAXE* (*FMR2*), blev opdaget i 1996 [5], og også en form (*FRAXF*) uden kendt fænotype er beskrevet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



Figur 1. Kønskromosomer med fragilt X fra fire forskellige celler, vist med forskellige farvninger: A. fluorescens, B. giemsa. Den første celle er XY med et fragilt X-kromosom, den næste er XX med et fragilt X-kromosom. De to følgende viser XX med henholdsvis aktivt fragilt X-kromosom og inaktivt fragilt X-kromosom.

I det følgende berettes en sygehistorie, hvor man med en kromosomanalyse hos et barn først havde påvist fragilt X-kromosom, men hvor man med en senere DNA-analyse ikke kunne bekræfte diagnosen.

Sygehistorie

I 1986 modtog instituttet en blodprøve til kromosomanalyse fra et 6-årigt barn, hos hvem der var observeret hypotoni og hypermobilitet, og man havde mistanke om Ehlers-Danlos' syndrom. Der fandtes fragilt X-celler i en meget lille del af de undersøgte lymfocytter. En ny kromosomundersøgelse på en ny blodprøve viste fortsat fragilt X i en meget lille del af de undersøgte lymfocytter. Der var oplysning om mental retardering hos fjernere slægtninge. Moderen og flere slægtninge blev herefter kromosomundersøgt, og man fandt hos flere fragilt X i en meget lille del af lymfocytterne, men ikke hos en ældre, mentalt retarderet mand. Man var i tvivl om den patologiske betydning af fundene, men konkluderede alligevel, at det drejede sig om fragilt X-syndrom.

Tyve år efter blev familiens sygehistorie taget op på ny, da et familiemedlem ønskede rådgivning. Herved fremkom det, at der i begyndelsen af 1990'erne i forbindelse med indkøring af nye metoder var udført DNA-baserede undersøgelser af prøverne fra familien, hvorved der ikke blev påvist mutation af *FMR1*-genet. Diskrepansen mellem kromosomanalysen og DNA-analysen blev uvist hvorfor ikke viderebragt til familien på det tidspunkt, og der var ikke længere kontakt med den.

Familien blev ved den aktuelle rådgivning informeret, og der blev foretaget supplerende DNA-analyse af FRAXE på probanden med normalt resultat. Man konkluderede, at de fundne celler med fragilt X mest sandsynligt ikke havde patologisk betydning.

Diskussion

På basis af de seneste ca. ti års erfaringer med analyser for fragilt X-syndrom kan følgende opsummeres: 1) at man ved kromosomanalyser før ca. 1980 ikke kunne påvise fragilt X,

2) at man ved kromosomanalyser efter 1980 med specialdyrking kan påvise alle fuldmutationer, men ikke præmutationer, 3) at der ved kromosomanalyser kan forekomme fragilt X-lignende kromosomer i lav frekvens, som i nogle tilfælde ikke er ledsaget af genforandringer, der er påviselige ved DNA-analyser, og som er uden sikker patologisk betydning og 4) at kromosomdiagnostikken dermed i nogle tilfælde var mindre sikker og præcis end DNA-analyser.

Konklusion

Metoder til diagnostik udvikler sig hele tiden. Det kan også ske, at genetiske diagnoser skal revideres. Information herom til patienter og familier er vigtig.

Personer og familier, der er undersøgt for fragilt X alene ved kromosomanalyse, skal eventuelt tilbydes en ny undersøgelse ved DNA-analyse. De klinisk-genetiske laboratorier kan bistå med vejledning om, i hvilke konkrete tilfælde det er relevant at tilbyde en ny analyse.

Korrespondance: Karen Brøndum-Nielsen, Kennedy Institutet, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup. E-mail: kbn@kennedy.dk

Antaget: 17. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969;21:231-44.
2. 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.
3. Rousseau F, Heitz D, Biancali V et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991;325:1673-81.
4. Bardoni B, Mandel JL, Fisch GS. *FMR1* gene and fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:153-63.
5. Geck J, Gedeon AK, Sutherland GR et al. Identification of the gene *FMR2* associated with the FRAXE mental retardation. *Nat Genet* 1996;13:105-8.