

Fra mental retardering til målrettet behandling ved fragilt X-syndrom

Aia Elise Jønch^{1,2}, Susanne Timshel³, Jytte Merete Carlsen Lunding¹, Karen Grønsvov^{4,5,6} & Karen Brøndum-Nielsen⁷

STATUSARTIKEL

- 1) Center for fragilt X, Klinikken Kennedy Centret, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense UniversitetsHospital
- 3) Genetisk Rådgivnings-klinik, Klinikken Kennedy Centret, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 4) Medicinsk Genetisk Laboratorium, Klinikken Kennedy Centret, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 5) Center for Anvendt Human Molekylær-genetik, Klinikken Kennedy Centret, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 6) Afdelingen for Cellulær og Molekylær Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 7) Klinikken Kennedy Centret, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V06130350

I 1943 beskrev lægerne *Martin & Bell* en stor familie med X-bundet mental retardering [1]. Det skulle senere vise sig at dreje sig om det, vi i dag kender som fragilt X-syndrom (FXS), der er den hyppigste arvelige form for psykisk udviklingshæmning [2]. Diagnosen var i mange år baseret på forekomsten af en særlig konstriktion eller *fragile site* på X-kromosomet observeret ved cytogenetisk analyse af *Lubs* i 1969 [3]. I 1991 lykkedes det at klonе fragilt X *mental retardation* 1-genet (*FMR1*) [4], og få år efter blev genetets protein fragilt X *mental retardation*-protein (FMRP) beskrevet. Herefter fulgte studier, der har ført til afgørende viden om proteinets funktioner og de patofysiologiske mekanismer, der indgår i FXS. På baggrund af denne viden har det været muligt at udvikle farmakologiske behandlingsforsøg, som var målrettet til personer med FXS. FXS er således på vej som en model for målrettet behandling inden for genetisk medicin, hvilket er defineret som studiet af genetiske mekanismer, herunder den genetiske baggrund for sygdommen samt udvikling af genetiske test og behandling. Denne artikel giver en status på ny viden om syndromet, herunder nye behandlingsmuligheder.

EPIDEMIOLOGI

Prævalensen af FXS er 1:4.000-7.000 drenge og 1:7.000-15.000 piger [2, 5]. Tallene er baseret på ekstrapolationer fra undersøgelser af selekterede grupper, og nogle forfattere angiver, at hyppigheden er højere [5]. I Danmark er der i Dansk Cytogenetisk Central Register siden 1980 registreret ca. 350 personer med FXS, hvilket formentlig er betydeligt lavere end det faktiske antal.

GENETIK

FMR1 er lokaliseret til Xq27.3, spænder over 39 kb genomisk DNA og har 17 exoner, der koder for det RNA-bindende protein FMRP. Ekspansionsmutationer af en trinukleotidsekvens (CGG-repeat), der er lokaliseret i den utranslaterede 5'-ende af *FMR1* og er af forskellig størrelse, fører foruden FXS til to andre kliniske tilstande, som ses hos anlægssbærere, såkaldte præmutationsbærere.

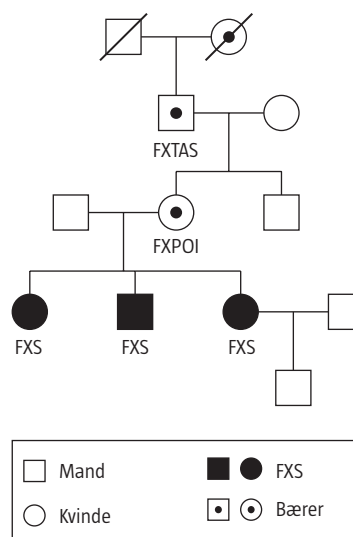
I normalbefolkningen er området med CGG-repeats særdeles polymorft og indeholder normalt

6-44 CGG-repeats, som nedarves stabilt. Mere end 99% af patienterne med FXS har en ekspansion på over 200 CGG-repeats, hvilket benævnes en fuldmutation [6]. Den ledsages af abnorm metylering af promoterregionen, hvorved transkriptionen af *FMR1* slukkes. Dette resulterer i betydelig nedsat eller helt ophørt produktion af FMRP, hvilket er årsagen til FXS [7].

Præmutationer med 55-200 CGG-repeats er stabile og kan ved maternel transmission ekspandere til en fuldmutation i næste generation. Risikoen for ekspansion er direkte korreleret til størrelsen (antal CGG-repeats) af den materielle præmutation. Arvegangen ved FXS adskiller sig fra andre X-bundne tilstande, idet både mænd og kvinder kan være præmutationsbærere. Mandlige præmutationsbærere videregiver præmutationen til alle døtre, mens det kun er kvinderne, som kan få børn med FXS. I **Figur 1** vises et eksempel på dette nedarvningsmønster i en familie.

Præmutationsbærerne blev tidligere anset for at være raske, men har vist sig at have et spektrum af symptomer, der er forskellige fra FXS. Det drejer sig blandt andet om FXTAS, fragilt X-associeret tremor

FIGUR 1



Stamtræ fra en familie med fragilt X-syndrom (FXS). De to mildere afficerede søstre blev først diagnosticeret, efter at broderen fik diagnosen. Moderen og morfaderen er bærere af en præmutation, og de har symptomer på henholdsvis fragilt X-associeret tremor og ataksi-syndrom (FXTAS).

og ataksi-syndrom og FXPOI, fragilt X-associeret primær ovarieinsufficiens [8, 9].

DIAGNOSTIK AF FRAGILT X-SYNDROM

De mest karakteristiske fysiske træk ved FXS omfatter store udstående ører, et langstrakt ansigt, postpubertal makroorkidisme og hyperekstensible led [10]. De fysiske træk er til stede hos ca. 70% af personerne med FXS. Symptomerne er ikke særlig tydelige hos pigerne, hvilket kan vanskeliggøre og eventuel forsinke diagnosen. Desuden er de fysiske træk heller ikke altid tydelige hos drengene i barnealderen, hvorfor indikationerne for molekulærgenetisk undersøgelse for FXS er relativt vide (**Tabel 1**). En sikker diagnose stilles kun ved molekulærgenetisk undersøgelse af *FMR1* ud fra en blodprøve eller i forbindelse med prænatal diagnostik ved undersøgelse af foster-celler f.eks. fra en moderkageprøve.

KLINISKE KARAKTERISTIKA VED FRAGILT X-SYNDROM

Kognitive træk

Børn med FXS har oftest forsinket sproglig og/eller motorisk udvikling samt hypotoni, men diagnosen stilles ofte først omkring treårsalderen eller senere på baggrund af den psykiske udviklingshæmning [10]. Generelt har alle mandlige patienter med en fuldmutation en grad af psykisk udviklingshæmning, som spænder fra mild til svær. Ca. 85% af mændene og 25-30% af kvinderne med FXS har en intelligenskvotient (IQ) under 70 [11]. Den gennemsnitlige IQ hos voksne mænd med FXS er 40-50, hvilket betyder, at deres mentale alder svarer til en 5-6-årige [10, 12]. De mandlige patienter, som har FXS og en IQ over 70, såkaldte *high-functioning males*, har ofte en mosaiktillstand (kombination af metylerede og umetylerede alleler), hvilket medfører en vis FMRP-produktion. Piger med FXS har typisk vanskeligheder med indlæring, opmærksomhed og målrettet adfærd. De har normal eller borderline-IQ, men deres symptomer kan være lige så udtalte som drengenes, afhængigt af inaktiveringsmønstret af X-kromosomerne [13]. Hos alle piger sker der tidligt i den embryonale udvikling en tilfældig inaktivering af det ene af de to X-kromosomer, således at kun det ene X er aktivt i cellerne. X-kromosomet med en fuldmutation hos en pige/kvinde kan således være enten inaktiveret eller aktivt, med det resultat at cellen i nogle tilfælde har et normalt udtrykt *FMR1*. Dette er forklaringen på, at ca. halvdelen af kvinderne med en fuldmutation er normale eller mildt afficerede.

Adfærd

Den første diagnose hos børn med FXS er ikke sjældent autisme, idet deres adfærd er karakteriseret ved



TABEL 1

Molekulærgenetisk undersøgelse af *FMR1* forudgået af genetisk rådgivning anbefales til patienter som angivet.

Diagnostik af FXS

Psykisk udviklingshæmning
Autisme og autismspektrumforstyrrelser
Personer med FXS-træk og indlæringsvanskeligheder
Familieanamnese forenelig med FXS

Diagnostik af FXTAS, FXPOI hos anlægsbærere

Ældre personer med neurologiske problemer som tremor, ataksi, og neuropati eventuelt kombineret med andre FXTAS-træk
Kvinder med tidlig menopause, infertilitet og primær ovariel insufficiens
Familieanamnese forenelig med FXS

FMR1 = fragilt X mental retardation 1-genet; FXPOI = fragilt X-associeret primær ovarieinsufficiens; FXS = fragilt X-syndrom; FXTAS = fragilt X-associeret tremor og ataksi-syndrom.

vigende eller manglende øjenkontakt, repetitiv adfærd, viften med hænderne og manglende sociale færdigheder [14]. Ca. 30% af drengene og 6% af pigerne med FXS opfylder da også diagnosekriterierne for infantil autisme, og yderligere ca. 30% har autisme spektrum-forstyrrelser [14, 15]. Øvrige karakteristiske psykiske træk kan omfatte *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) herunder let afledelighed, hyperaktivitet og impulsivitet samt skiftende humør m.fl. [12, 13, 15]. Pigeres adfærdsvanskeligheder er sædvanligvis mildere end drengenes, og de er især karakteriseret ved emotionelle problemer som generthed, (social) angst, selektiv mutisme og fobier [13].

MEDICINSKE TILSTANDE VED FRAGILT X-SYNDROM

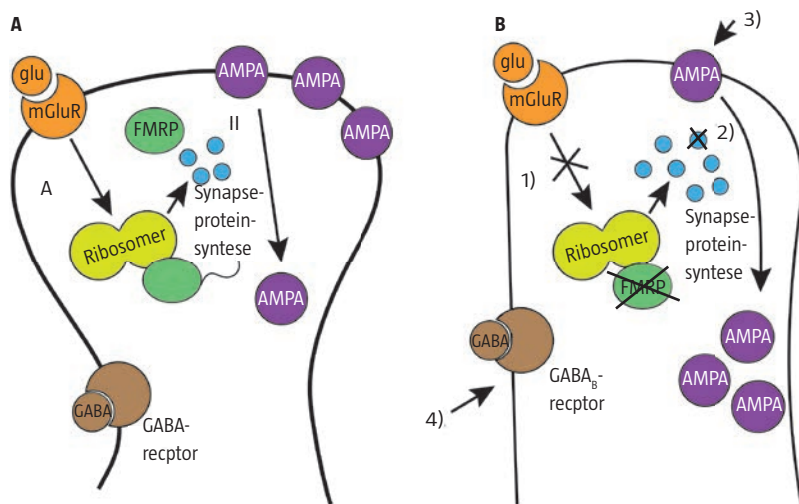
Recidiverende otitis media, sinusitis og obstruktiv søvnapnø forekommer hyppigt. Desuden ses gastroøsofageal reflux, der evt. kan resultere i trivselsproblemer [16]. Epilepsi rapporteres hos 10-40% og debuterer oftest i 4-10-årsalderen. Der er typisk tale om partielle komplekse anfald eller generaliserede anfald. Forløbet er sædvanligvis mildt med senere spontant ophør [16]. Mange børn med FXS har desuden søvnforstyrrelser, som tit bedres eller forsvinder helt med alderen [17].

Prader-Willi-fænotype

Hyperfagi og særligt overvægt forekommer hos mange yngre og ældre med FXS [18]. En lille gruppe af patienterne med FXS har en fænotype, der minder om den, man ser hos patienter med Prader-Willi syndrom (PWS). Symptomerne, som ses ved begge syn-

FIGUR 2

Signalveje, som menes at være påvirket i fragilt X-syndrom (FXS) ud fra metabotropiske glutamat-receptorer (mGluR)-teorien. **A.** En normal dendrit. Gruppe 1-mGluR aktiveres af glutamat (glu). Dette bevirker aktivering af signaltransduktionkaskader, der bl.a. inkluderer fosfoinositid 3-kinase, *mammalian target of rapamycin* (mTOR) og ekstracellulær signalreguleret kinase 1/2, men også andre proteiner er involveret (I). Dette fører til frigivelse af fragilt X *mental retardation*-protein (FMRP)-bundne mRNA-molekyler, der herefter translateres, hvilket fører til en øget mængde af specifikke synapseproteiner (II) samt internalisering af α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsyre (AMPA)-receptorer. Under denne proces dannes også FMRP. Dette bevirker en negativ feedbackmekanisme, så mængden af synapseproteiner og antallet af AMPA-receptorer reguleres. Flere molekyler i grupperne I og II er også påvist at indgå i autisme (bl.a. mTOR, *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten* (PTEN) og PSD95). **B.** Den umodne FXS-dendrit, hvor FMRP mangler. Dette bevirker øget translation af synapseproteiner og øget internalisering af AMPA-receptorer, pga. den manglende feedbackmekanisme, der normalt varetages af FMRP. Potentielle behandlingsstrategier er angivet på figuren og omfatter: 1) reduktion af mGluR-signaler med f.eks. mGluR5-antagonister, 2) reduktion af en eller flere centrale proteiner, der normalt hæmmes af FMRP (f.eks. matrixmetalloproteinase 9 med minocyklin), 3) direkte aktivering eller genoprettelse af overflade-AMPA-receptorer og 4) modulering af mGluR-aktiviteten gennem andre neurotransmitterreceptorer og systemer, f.eks. gammaaminosmørsyre (GABA)_B-agonister. Figuren er adapteret og modificeret efter tilladelse af Randi J. Hagerman [19].



dromer, inkluderer overvægt, hypogonadisme eller forsinket pubertet, hyperfagi, som typisk debuterer i 3-8-årsalderen, samt høj forekomst af autisme (ca. 70%) [14]. PWS skyldes manglende udtryk af paternele gener fra et område på kromosom 15 (15q11-q13). Et gen, som er lokaliseret til PWS-regionen, som koder for proteinet CYFIP1, der interagerer med FMRP har i en undersøgelse vist sig at have nedsat ekspression ved FXS, hvilket muligvis er forklaringen på de overlappende symptomer, men dette er endnu uafklaret [19].

CENTRALNERVESYSTEMET OG MORFOLOGI

Forandringer af neuronernes udløbere, *dendritic spines*, er et af de mest karakteristiske neuroanatomiske fund ved FXS både hos patienter og i en dyremodel (*FMR1*-knockoutmus). Der ses en øget synapsedensitet og desuden et ændret forhold mellem modne

og umodne synapser, hvilket tyder på, at den normale fjernelse ikke har fundet sted, og at modningen er forsinket [20]. De umodne synapser er lange, tynde og snoede, hvilket bl.a. medfører mindsket antal receptorer og dermed mangelfuld synapseaktivitet [21]. **Figur 2 A** og **B** viser henholdsvis en normal og en umoden FXS-synapse.

FMRP udtrykkes særligt i centralnervesystemet og testes. FMRP er et RNA-bindende protein, der regulerer translationen af andre gener ved synapserne. FMRP interagerer med en række proteiner samt med flere mikro-RNA'er og spiller derved en afgørende rolle i reguleringen af synaptisk plasticitet, transport, stabilitet og translation af specifikke mRNA'er [22-24]. Mangel på FMRP fører til øget translation af FMRP-bundne transkripter, hvilket indikerer, at FMRP normalt er en translationshæmmer. Ud fra in vitro-screeninger skønnes FMRP at være associeret med op til 4% af alle mRNA'er i hjernen [24]. Af stor vigtighed er FMRP's regulering af gruppe 1-metabotropiske glutamatreceptorer, der omfatter mGluR1 og mGluR5 [25]. Ved FXS, hvor FMRP mangler, medfører øget aktivitet af gruppe 1-mGluR-receptorer en excessiv proteinsyntese og dermed øget synapseaktivitet (Figur 2A). FMRP fungerer således normalt som »bremse« på mGluR-receptorer [25].

MÅLRETTET BEHANDLING – NYE MULIGHEDER FOR NEUROFARMAKOLOGISK BEHANDLING

I 2004 udviklede Mark Bear *et al* the mGluR theory of fragile X, der er baseret på observation af overaktivering af gruppe 1-mGluR-afhængig proteinsyntese hos mus, der mangler *FMR1* (*FMR1*-knockoutmus) [25]. Dyreforsøg viste efterfølgende, at en nedlukning eller hæmning af mGluR5-receptorer kunne tilbagedanne og »kurere« en lang række symptomer og træk, der var forbundet med FXS-lignende fænotype i dyremodellen [26]. Den foreslåede mekanisme åbnede således op for potentielt målrettet behandling, og kliniske forsøg med mGluR5-receptorantagonister til mennesker blev indledt i 2009 [27]. Resultaterne af de første behandlingsforsøg forventes i nær fremtid. Området har haft stor bevågenhed med ekstensiv forskningsaktivitet. Dette har ført til en dybere forståelse af de neurobiologiske deficit ved FXS, og nye indsigter har åbnet op for andre potentielle behandlingsmuligheder, som er rettet mod forskellige molekulære funktioner; bl.a. afprøves gammaaminosmørsyre (GABA)_B-agonister i øjeblikket også i et klinisk forsøg (Figur 2).

ØVRIG BEHANDLING

Behandlingen af FXS har hidtil været socialpædagogiske tiltag, som fortsat bør have en central plads. En

FAKTABOKS

Fragilt X-syndrom (FXS) er den hyppigste arvelige årsag til psykisk udviklingshæmning.

Forsinket sproglig og motorisk udvikling, autisme og adfærdsproblemer ses hyppigt ved FXS.

Prævalensen af FXS er 1:4.000-7.000 for drenge og 1:7.000-15.000 for piger, mens anlægshyppigheden er ca. 1:259 for kvinder og ca. 1:810 for mænd.

Anlægshævere – også kaldet præmutationsbærere for FXS – har vist sig at have øget risiko for et spektrum af symptomer, der er forskellige fra dem, man finder hos personer med FXS. FXS nedarves X-bundet dominant med nedsat penetrans.

Kun præmutationsbærende kvinder har risiko for at få børn med FXS, men alle præmuterede mænds døtre er obligate bærere.

FXS skyldes mutationer (ekspansion af CCG-repeat) i *FMR1*, hvilket resulterer i nedlukning af genet og manglende dannelse af fragilt X mental retardation-protein (FMRP), som genet koder for.

FMRP er et selektivt RNA-bindende protein, som bl.a. har betydning i hjernen for mRNA, som regulerer den neuronale udvikling og synaptisk plasticitet.

FMRP har en normal funktion som »bremse« på metabotropiske glutamatreceptorer i hjernen.

Afprøvning af farmaka som glutamatreceptorantagonister og gammaaminosmørsyreagonister i prækliniske og kliniske studier giver håb om forbedring i behandlingen af FXS.

tidlig indsats inklusive pædagogiske rammer har en afgørende betydning for patienter med FXS, herunder simple tiltag og udstyr som f.eks. Boardmaker-systemer (som skaber visuelt struktur og forudsigelighed over dagens aktiviteter) samt kugleveste- og dyner m.fl. som led i behandling af sanseintegrationsdysfunktion. Symptomatisk medikamentel behandling kan være relevant i forhold til epilepsi, hyperaktivitet, ADHD, angst, søvnproblemer mv.

Behandlingsregimerne adskiller sig ikke fra behandling af børn og voksne, der ikke har FXS, generelt med undtagelse af diazepam, der kan have den modsatte virkning hos patienter med FXS.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

De mangeartede symptomer og klinisk involvering hos både personer med fuldmutation og personer med præmutation gør fragilt X-mutationer til en udbredt familiesygdom med behov for indsats i flere generationer. Til barnet med FXS kan der være behov for en tidlig multidisciplinær indsats med fysioterapi, talepædagog, specialundervisning, adfærdsinterventioner m.m., som i den nære fremtid formentlig kan kombineres med neurofarmakologisk behandling. Familien bør tilbydes genetisk rådgivning tidligt i

forløbet og informeres om mulighed for bl.a. prænatal diagnostik samt iværksættelse af udvidet familieudredning. Opgørelser viser, at 50% af familierne har nået at få endnu et barn, førend diagnosen stilles [28]. Mens vi venter på resultaterne af de kliniske behandlingsforsøg, som er målrettet patienter med FXS, vil det være relevant at etablere et nationalt centralt FXS-familieregister. Kendskab til »FXS-familierne« vil give mulighed for at sikre dem samme information om nye behandlingsmuligheder og opfølgning.

Danske FXS-resurser

Landsforeningen for Fragilt X Syndrom i Danmark:
www.fragiltx.dk

Center for fragilt X, Klinikken Kennedy Centret, Rigshospitalet: www.kennedy.dk

Information om kliniske forsøg med fragilt X

www.clinlife.dk/Fragilt-X-syndrom,

www.clinicaltrials.gov

KORRESPONDANCE: Aia Elise Jørgen, Center for fragilt X, Klinikken Kennedy Centret, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Gl. Landevej 7, 2600 Glostrup. E-mail: aia.elise.joergen@regionh.dk

ANTAGET: 22. november 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Tak til Jette Rasmussen for layout af figurer.

LITTERATUR

1. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatr* 1943;6:154-7.
2. Crawford DC, Acuña JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001;3:359-71.
3. Lubs H. A marker chromosome. *Am J Hum Genet* 1969;21:231-44.
4. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CCG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991;65:905-14.
5. Hagerman PJ. The fragile X prevalence paradox. *J Med Genet* 2008;45:498-9.
6. Maddalena A, Richards CS, McGinniss MJ et al. Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. *Genet Med* 2001;3:200-5.
7. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH et al. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. *Cell* 1991;66:817-22.
8. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189-94.
9. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates. *Am J Med Genet* 2003;72:869-78.
10. Hagerman RJ. Physical and behavioral phenotype. I: Hagerman RJ, Hagerman PJ, red. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 3. udg. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2002:3-109.
11. Loesch DZ, Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:31-41.
12. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009;123:378-90.
13. de Vries BB, Wiegers AM, Smits AP et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet* 1996;58:1025-32.
14. Harris SW, Hessel D, Goodlin-Jones B et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2008;113:427-38.
15. Wang LW, Berry-Kravis E, Hagerman RJ. Fragile X: leading the way for targeted treatments in autism. *Neurotherapeutics* 2010b;7:264-74.
16. Berry-Kravis E, Raspa M, Loggin-Hester L et al. Seizures in fragile X syndrome: characteristics and comorbid diagnoses. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115:461-72.
17. Kronk R, Bishop EE, Paspa M et al. Prevalence, nature and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. *Sleep* 2010;33:679-87.

18. Raspa M, Bailey DB, Bishop E et al. Obesity, food selectivity, and physical activity in individuals with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115:482-95.
19. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:133-8.
20. Irwin SA, Patel B, Idupulapati M et al. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet* 2001;98:161-7.
21. Grossmann AW, Aldridge GM, Weiler JJ et al. Local protein synthesis and spine morphogenesis: fragile X syndrome and beyond. *J Neurosci* 2006;26:7151-5.
22. Muddashetty RS, Kelic S, Gross C et al. Dysregulated metabotropic glutamate receptor-dependent translation of AMPA receptor and postsynaptic density-95 mRNAs at synapses in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 2007;27:5338-48.
23. Osterweil EK, Krueger DD, Reinhold K et al. Hypersensitivity to mGluR5 and ERK1/2 leads to excessive protein synthesis in the hippocampus of a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 2010;30:15616-27.
24. Brown V, Jin P, Cerman S et al. Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell* 2001;107:477-87.
25. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004;27:370-7.
26. Dolen G, Osterweil E, Rao BS et al. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron* 2007;56:955-62.
27. Jacquemont S, Curie A, desPortes V et al. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 2011;3:64ra17.
28. Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perception. *Pediatrics* 2003;111:407-16.

Ny klassifikation og molekylærgenetisk viden om arvelig iktyose

Rikke Elkjær Andersen¹, Jens Michael Hertz² & Anette Bygum¹

STATUSARTIKEL

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
204;176:V11130688

Begrebet arvelig iktyose, ofte omtalt som »fiskeskæls-hud«, dækker over forskellige monogene sygdomme både isoleret i huden, med ledsagende ekstrakutane defekter og som led i syndromer. Moderne genteknologi og undersøgelsesmetoder har bidraget til afklaring af den genetiske baggrund, hvilket har ændret klassifikationen [1]. Grundlæggende ses forstyrrelser i hudens forhorning med tør, skællende og fortykket hud. Baggrunden kan være defekter i hudens lipid-metabolisme (mørtel), proteaseaktivitet eller mutationer i strukturelle proteiner (mursten), defekter i intercellulær kommunikation eller DNA-transkription og -reparation [2, 3]. Hudens reparationsprocesser vil kontinuert kompensere for de arvelige epidermale forandringer, hvorved fænotypen bliver et produkt af den genetiske defekt og de reparative processer. Sværhedsgraden spænder fra tør hud i vintermånederne til en invaliderende tilstand, der kræver flere timers hudpleje dagligt.

Ichtyosis vulgaris er den hyppigste variant med en prævalens på 1:250-1.000 [1]. Sygdommen nedarves autosomt dominant med en penetrans på ca. 90% og skyldes mutationer i genet, som koder for filaggrin med betydning for den terminale differentiering af keratinocytter samt hudens lipid- og vandbindingsevne. Symptomerne ses inden for de første leveår med tør hud, fine hvide skæl særligt på ekstensorsiderne af ekstremiteterne, udsparinger i albuebøjninger og knæhaser, ligesom ansigtet ofte går frit. Der er

karakteristisk palmoplantar hyperlinearitet, keratosis pilaris og evt. komplicerende atopi (**Figur 1A + B**).

X-bunden iktyose rammer drenge og skyldes mutation eller deletion af genet for steroidsulfatase (STS). Sygdommens prævalens angives til 1:2.000-6.000 [1]. Mangel på STS fører til ophobning af kolesterol-sulfat i epidermis og nedsat mængde beskyttende kolesterol, hvorved hudbarrieren påvirkes. Sygdommen kan vise sig inden for de første leveuger



FAKTABOKS

Iktyose skyldes forstyrrelser i hudens forhorning, hvilket fører til tør, skællende og fortykket hud.

I den nyeste konsensusklassifikation indgår 36 forskellige former af iktyose.

Iktyose forekommer isoleret i huden eller indgår i sjældne syndromer.

Ichtyosis vulgaris skyldes mutation i genet, der koder for filaggrin, og forekommer med en prævalens på 1:250-1.000.

X-bundet iktyose rammer drenge og skyldes mutation i steroidsulfatasegenet.

Harlequin ichtyosis er sjælden, men ofte letal. Børnene fødes præmaturligt med en rustning af skæl med dybe fissurer.

Behandling af iktyose med fedtcreme og keratolytiske cremer mindsker tørhed og skæl. Patienter med iktyose kan anvende flere tons creme på livstid.

Svære tilfælde af iktyose behandles med systemiske retinoider.