



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkärin konsultaatiota.

Frax-oireyhtymä

Erikoislääkäri Maarit Peippo,
Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 2002

Synonyymejä Frax, Frax -syndrooma, fragiili X-oireyhtymä, särö-X-oireyhtymä, fragile X syndrome

Lyhyesti

Frax-oireyhtymä on perinnöllinen sairaus, jonka merkittävin oire on kehitysvammaisuus. Oireyhtymä periytyy X-kromosomisesti. Siihen voivat sairastua niin pojat kuin tytötkin. Oireyhtymän aiheuttavan perintötekijän kantajia voivat olla sekä terveet naiset että terveet miehet.

Oireyhtymän nimi

1970-luvun lopulla kehitettiin Englannissa erityinen kromosomien tutkimusmenetelmä, jota käytettäessä eräissä tapauksissa X-kromosomin pitkän haaran päähän ilmaantui muuta kromosomia hennompi kaventuma (engl. fragile = hauras, hento) (kuva 1).

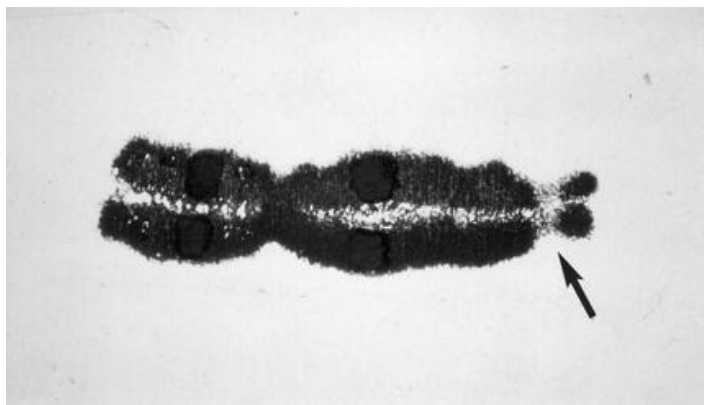
Tämän ilmiön, ns. fra(X)-kromosomin, huomattiin liittyvän tiettyntyyppiseen kehitysvammaisuuteen, josta alettiin käyttää nimeä "Fragile X Syndrome".

Suomenkielessä oireyhtymästä on käytössä useita nimiä mm. fragiili-X-oireyhtymä, X-kromosomin merkkiominaisuuteen liittyvä kehitysvammaisuus, fra-X-oireyhtymä, särö-X-oireyhtymä ja Martin-Bell-oireyhtymä. Puhekielessä yleisimmin käytetään lyhyttä nimeä frax, ja siksi tässäkin on päädytty nimeen frax-oireyhtymä.

Yleisyys

Frax-oireyhtymä on Downin oireyhtymän jälkeen toiseksi tavallisin kehitysvammaisuuden syy. Vaikeasta kehitysvammaisuudesta sen osuus on noin 4 %. Perinnöllisen kehitysvammaisuuden syistä se on yleisin.

Oireyhtymän esiintyvyydeksi pojilla on arvioitu noin 1:1000-1500 ja tytöillä noin 1:2000-2500. Terveitä perintötekijän kantajia on noin 1:400-500 naisesta. Perintötekijän kantajuuden yleisyydestä miehillä ei vielä ole tietoa. Frax-oireyhtymää on löytynyt kaikista niistä maailman väestöistä, joista sitä on tutkittu.



Kuva 1.



Merkittävimmät piirteet

Kehitysvammaisuus

Frax-oireyhtymän merkittävin oire on kehitysvammaisuus. Muita piirteitä ovat oireyhtymälle ominainen ulkonäkö ja käytös sekä lievät sidekudosoireet. Tyttöillä oireyhtymä on yleensä lievempi kuin pojilla. Oireiston vaikeusasteen kirjo on kuitenkin laaja ja luonnollisesti jokainen potilas on ennen kaikkea oma itsensä, vaikka yhteisiä piirteitä eri potilaiden kesken onkin.

Kehitysviivästymä huomataan kouluikään mennessä, joskus jo ensimmäisenä elinvuotena. Varhaisia oireita voivat olla vauvan velttous, liiallinen rauhallisuus tai itkuisuus ja heikko kiinnostus läheisiin ihmisiin ja ympäristöön. Kaikki oppivat kävelemään ja yleensä myös puhumaan, joskin myöhässä, noin 1,5 - 3 vuoden iässä. Liikunta voi olla ikätasoa kömpelämpää ja puhe pitkään epäselvää, änkyttävää tai toistavaa. Tavallisia ovat erilaiset maneerit, kuten käsien räpyttely tai pureminen, heijaaminen, pään hakkaaminen tai muu toistuva liike.

Frax-lasten olemus on yleensä hyväntuulinen ja elämänmyönteinen. Ylivilkkaus ja lyhytjännitteisyys ovat hyvin tyypillisiä etenkin lapsuus-iässä. Suhtautuminen uusiin tilanteisiin on usein varauksellista ja pelokasta, mikä saattaa ilmetä ahdistumisena ja aggressiivisuutenakin, ja voi tutkimustilanteissa huonontaa taitoja ja suoriutumista. Toisen ihmisen silmiin katsominen on frax-henkilöstä usein vaikeaa, minkä vuoksi hän helposti kääntää katseensa tai peittää silmänsä. Taipumus vetäytyä omiin maailmoihiinsa on tavallista ja voi herättää epäilyn autismista.

Pojan kehitysvammaisuus on yleensä keskivaikeaa ja tytön lievää, mutta kummallakin se voi vaihdella heikkolahjaisuudesta vaikeaan kehitysvammaisuuteen.

Peruskoulun pojat käyvät yleensä harjaantumisopetuksessa. Aikuisena useimmat voivat asua joko kehitysvammaisille tarkoitettuun asuntolassa tai omassa asunnossaan tukipalvelujen turvin sekä käydä vaatimustasoltaan sopeutetussa työssä, esim.

suojatyökeskuksessa. Useimmat hoitavat yksinkertaiset arkiaskareet itse, selviävät liikenteessä tutuilla reiteillä ja osaavat ainakin hiukan lukea ja kirjoittaa.

Tyttöjen henkisen kehityksen häiriö on lievempi kuin poikien. Kyse voi olla myös oppimisen erityisvaikeuksista eikä varsinaisesta kehitysvammaisuudesta. Koulunsa frax-oireyhtymää sairastava tyttö käy tavallisimmin mukautettua oppimäärää noudattaen, mutta harjaantumiskoulukin voi joskus olla tarpeen. Lievimmissä tapauksissa tyttö suorittaa normaalin oppimäärän tukiopetuksen avulla, hankkii ammatin ja itsenäistyy. Raja täysin oireettomiin frax-geenin kantajatyttöihin ja -naisiin on liukuva. Alttius mielenterveyden ongelmiin on jonkin verran lisääntynyt.

Nykykäsityksen mukaan oireyhtymä ei taannuta ainakaan lapsuudessa tai nuorena aikuisena. Tutkimuksia ei ole vielä tehty riittävästi sen selvittämiseksi, liittyykö siihen myöhemmällä iällä taantumista. Elinikään oireyhtymällä ei ole vaikutusta.

Muita piirteitä

Frax-oireyhtymään liittyviä ulkoisia piirteitä ovat korkea, leveä otsa ja isonpuoleiset, pehmeärustoiset korvat. Iän myötä kasvopiirteet usein jyrkistyvät. Frax-oireyhtymäpotilaat ovat usein kookkaita ja lapsena kasvavat "yläkäyrillä". Myös ruumiinrakenteen rotevointuminen iän myötä samoin kuin taipumus ylipainoisuuteen ja verenpainetautiin on tavallista.

Lapsuusiällä toistuvat hengitystie- ja välikorvatulehdukset ovat yleisiä. Näihin liittyen ns. liimakorvan kehittyminen voi aiheuttaa lievän kuulon heikkouden ja vaikuttaa puheenkehitykseen, mistä syystä sen hoito on tärkeää.

Silmien karsastusta on noin puolella ja sen havaitseminen ja hoito on myös tärkeää. Frax-oireyhtymään liittyy alttius epilepsiaan, jota on noin 20 %:lla. Se on kuitenkin tavallisesti hyvänlaatuinen, helposti lääkkein hoidettava.

Käsien, nilkkojen ja jalkaterien nivelten taipuisuus on tavallisin sidekudosoire.



Lattajalkaisuus ja muut jalkaterien virheasennot voivat vaatia erityisjalkineet. Muuten ortopedisten hoitojen tarve on vähäistä. Sydämen hiippa-läpässä voi olla vuotoa (mitraaliprolapsi), mutta oireinen, hoitoa vaativa sydänvika on harvinainen.

Murrosikäkehitys tapahtuu normaaliin aikaan. Hedelmällisyys on myös normaali, joskin kehitysvammaisuus käytännössä rajoittaa oman perheen perustamista. Murrosiän aikana pojilla kivekset usein kasvavat normaalia kookkaammiksi; käytännön merkitystä asialla ei ole.

Frax-oireyhtymään ei ole parantavaa hoitoa. Lääketieteellisen tutkimuksen tavoitteena on lopulta löytää sellainen, mutta vielä sitä ei ole näköpiirissä. Erilaiset vitamiini- ja hivenainehoidot ovat olleet tuloksettomia. Yksilöllisesti suunniteltu kuntoutus, opetus ja valmennus ovat merkittävin keino auttaa potilasta selviytymään elämässään oireyhtymästä huolimatta.

Oireyhtymän tunnistaminen

Oireyhtymää voidaan epäillä taudinkuvan ja mahdollisesti suvussa aiemmin olleen tapauksen vuoksi. Se olisi otettava huomioon myös yleensä aina kun lapsen kehitysviiveelle ei löydy muuta selvää syytä. Diagnoosin vahvistaminen on näihin päiviin asti tapahtunut yksinomaan verinäytteestä tehtävällä kromosomitutkimuksella. Siinä kehitysvammaisilta pojilta ja miehiltä löytyy aiemmin mainittu "hauras" fra(X)-kromosomi 5 - 50 %:ssa tutkittuja soluja; ei siis koskaan jokaisessa tutkitussa solussa vaikka perintötekijä jokaisessa solussa onkin.

Tytöillä kromosomitutkimus on epäluotettava frax-oireyhtymän toteamisessa. Varsin tavallista on, ettei kehityshäiriöiseltä tytöltä löydy fra(X)-kromosomia. Myös toisinaan on poikia, joiden kehitysvammaisuuden syyksi osoittautuu frax-oireyhtymä, mutta joiden kromosomitutkimuksen tulos on ollut normaali.

Vuonna 1991 saatiin käyttöön DNA- eli geenitutkimus, jolla voidaan varsin luotettavasti tunnistaa frax-oireyhtymä kehityshäiriöisillä

tytöillä ja pojilla. Tämäkin tutkimus tehdään verinäytteestä.

Periytyminen

Ihmisen perimän rakenne

Yksilön kutakin perintötekijää eli geeniä on kaksi kappaletta eli pari, jonka toinen osapuoli on peräisin isältä ja toinen äidiltä. Perintötekijät on pakattu soluun kromosomeina, joita kutakin on myös kaksi kappaletta eli pari. Yksi pareista on ns. sukukromosomit. Miehen sukukromosomit ovat XY ja naisen XX. Isältä saatu sukukromosomi, joko X tai Y, määrää onko lapsi tyttö vai poika.

Naisella on kullekin toisen X-kromosominsa geenille pari eli vastingeeni toisessa X-kromosomissaan. Miehellä kutakin X-kromosomista geeniä on vain yksi kappale, sillä Y-kromosomissa ei ole X-kromosomisista vastingenejä.

Frax-oireyhtymän geeni

Frax-oireyhtymän geeni (frax-geeni, tieteellisesti nimeltään *FMR-1-geeni*) sijaitsee X-kromosomissa samassa kohdassa kuin kromosomitutkimuksessa nähdään edellä mainittu kaventuma. Geenin normaalista toiminnasta tiedetään vielä hyvin vähän.

Mutaatio muuttaa geenin toiminnan tautia aiheuttavaksi. Frax-geenin mutaatio voi olla kahdessa muodossa: 1) esimutaatio, joka merkitsee, että yksilö on frax-oireyhtymän oireeton kantaja ja 2) täysmutaatio, joka voi merkitä joko kantajuutta tai kehitysvammaisuutta.

Kun frax-geeni muuttuu tautia aiheuttavaksi, se alkaa monistumalla kasvaa poikkeavan suureksi ja samalla sen toiminta estyy. Esimutaatio tarkoittaa, että frax-geeni on jonkin verran kasvanut mutta toimii vielä. Täysmutaatio tarkoittaa, että geeni on vielä tästä kasvanut ja lakannut toimimasta. Samalla se muuttuu epästabiliiksi eli sen monistuma elimistön eri solukoissa on eri kokoinen.

Tavallisesti frax-geenin mutaatio yhdellä ihmisellä on joko esimutaationa tai täysmutaationa. Toisinaan ihmisellä voi



kuitenkin olla osassa solujaan esimutaatio ja osassa täysmutaatio, jolloin tilannetta nimitetään mosaikismiksi.

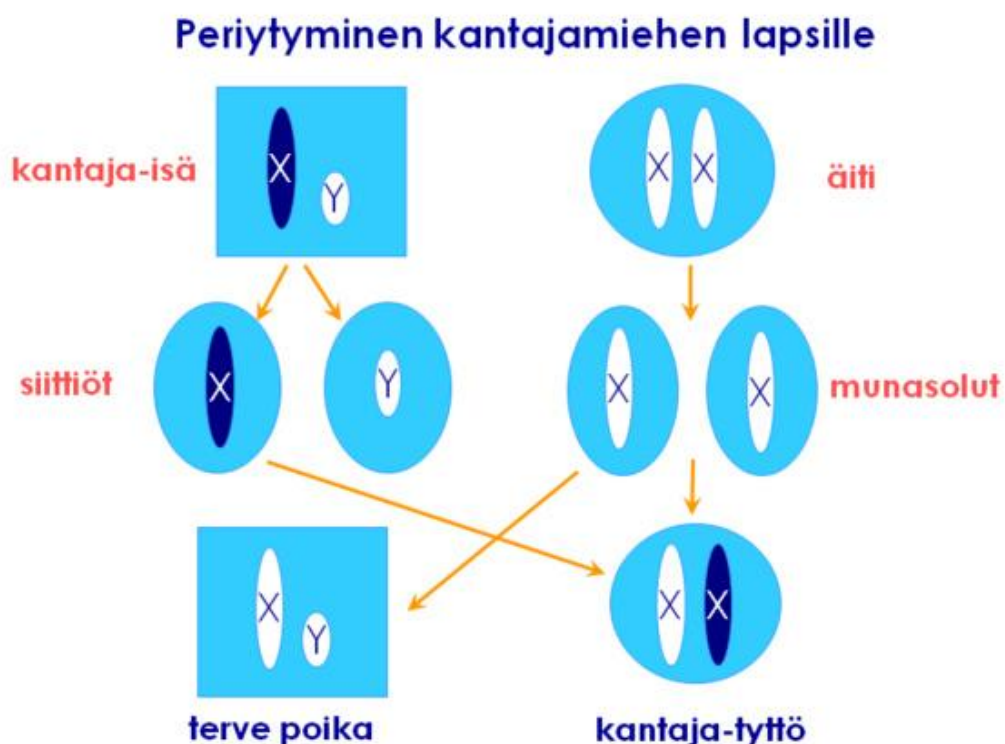
Frax-geenin mutaatio ei "hypi" sukupolvien yli. Toisin sanoen, jos kummallakaan vanhemmalla ei ole frax-geenin mutaatiota, ei oireyhtymä voi myöskään esiintyä lapsilla.

Periytyminen kantajamiehen lapsille

Sukukromosomeistaan mies antaa pojalleen aina Y:n ja tyttärelleen X:n. Jos isällä on frax-geenin mutaatio, hänen kaikki tyttärensä myös saavat sen. Poika sen sijaan ei voi periä

isältään frax-geenin mutaatiota. Jos miehellä on frax-geenin esimutaatio, se pysyy sellaisena myös siittiösoluissa. Tämä merkitsee, että kukin kyseisen miehen tytär on frax-esimutaation oireeton kantaja (kuva 2).

Täysmutaatiota kantavat miehet ovat käytännössä aina kehitysvammaisia eikä heillä sen vuoksi ole lapsia. Näin ollen voidaan esittää vain teoreettisia arvailuja näitten miesten tyttärien mahdollisista oireista.



Kuva 2.



Periytyminen kantajanaisen lapsille

Kun naisella toisessa X-kromosomissaan on frax-geenin esi- tai täysmutaatio, hän voi kullekin lapselleen yhtä todennäköisesti antaa joko normaali-X:n tai mutaatio-X:n. Kunkin hänen lapsensa mahdollisuus saada mutaatio on siis yksi kahdesta eli 50 %.

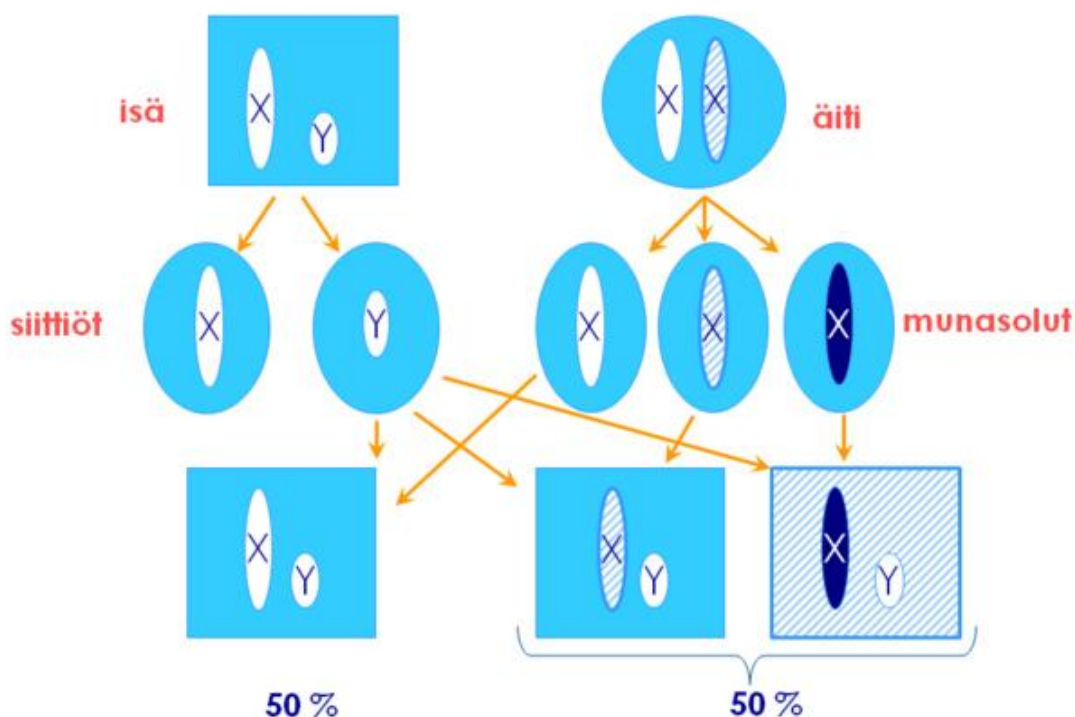
Jos naisella on esimutaatio, se osassa hänen munasolujaan pysyy sellaisena mutta osassa muuttuu edelleen täysmutaatioksi. Syytä ei tiedetä sille, miksi näin käy munasoluissa mutta ei siittiöissä. Tutkimusmenetelmien parantuessa lienee tulevaisuudessa mahdollista

arvioida, kuinka todennäköisesti naisen esimutaatio muuttuu hänen munasoluissaan täysmutaatioksi.

Periytyminen kantajanaisen pojille

Kantajanaisen kunkin pojan todennäköisyys saada mutaatio-X on yksi kahdesta, eli 50 %. Jos poika saa esimutaation, hän on terve oireyhtymän kantaja. Jos poika taas saa täysmutaation, hän on kehitysvammainen. Kokemuksen perusteella arvioidaan, että kaikista mutaation saaneista pojista noin 20 % olisi terveitä kantajia ja 80 % kehitysvammaisia. (Kuvat 3 ja 4).

Periytyminen kantajanaisen pojille kun naisella on esimutaatio

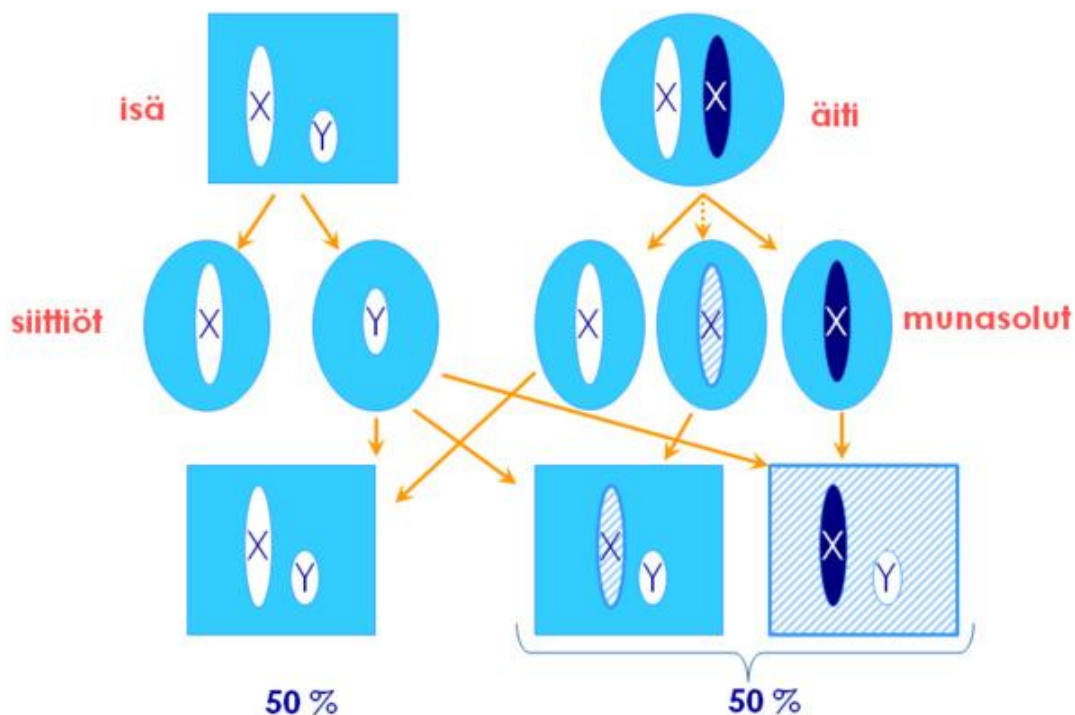


Väestöliitto-perinnöllisyysklinikka 2009

Kuva 3.



Periytyminen kantajanaisen pojille kun naisella on täysmutaatio



Väestöliitto perinnöllisyysklinikka 2009

Kuva 4.

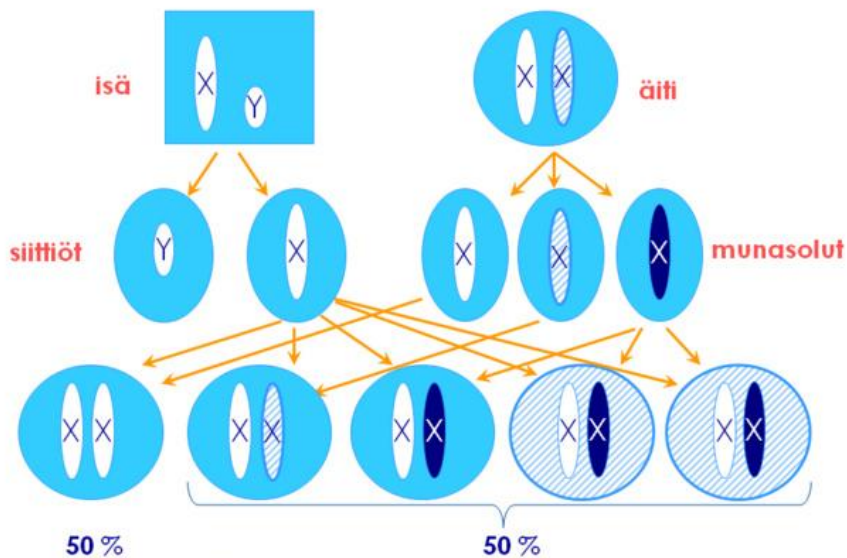
Periytyminen kantajanaisen tyttärille

Kantajanaisen kunkin tyttären todennäköisyys saada mutaatio-X on yksi kahdesta eli 50 %. Kun tytär saa äidiltään esimutaation, hän on oireeton kantaja. Jos tytär taas saa äidiltään täysmutaation, hän voi olla joko täysin oireeton kantaja tai mutaatio voi aiheuttaa hänelle oireita. (Kuvat 5 ja 6).

Täysmutaation saaneista tyttäristä noin puolet on täysin oireettomia, noin neljänneksen arvellaan saavan lieviä ja neljänneksen vaikeampia oireita. Geenitutkimustuloksen tai minkään muunkaan nykyisin käytettävissä olevan tutkimuksen avulla ei ole mahdollista tietää, onko täysmutaation saanut tyttö terve, vai onko hänellä oppimisvaikeuksia tai kehityshäiriö. Vasta tytön oma kehitys tulee antamaan tähän kysymykseen vastauksen.

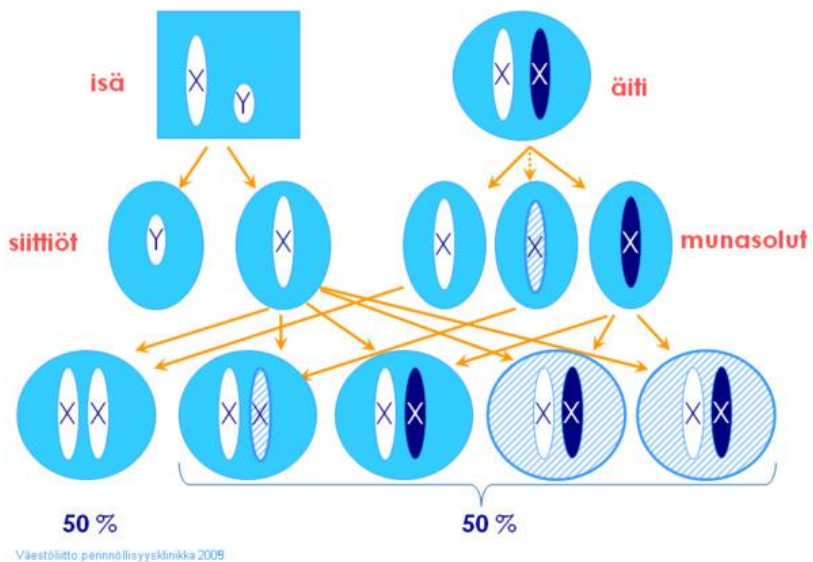


Periytyminen kantajanaisen tyttärille kun naisella on esimutaatio



Kuva 5.

Periytyminen kantajanaisen tyttärille kun naisella on täysmutaatio



Kuva 6.



Mistä frax-oireyhtymää sairastava lapsi on saanut mutaationsa?

Kun lapsen kehityshäiriön syyksi todetaan frax-oireyhtymä, hänen terveet vanhempansa ihmettelevät, mistä lapsi on voinut saada sairauden aiheuttavan perintötekijän. Edellä kerrotusta on käynyt ilmi, että frax-geeni voi muuttua tautia aiheuttavaksi vain naisen munasoluissa. Käytännössä tutkimukset ovatkin aina vahvistaneet oireyhtymää sairastavan lapsen äidin mutaation kantajaksi. Esimutaatiota kantavan miehen lapsissa ei mutaatio vielä puhkea frax-oireyhtymäksi.

Mitään keinoja estää geenin muuttuminen tautia aiheuttavaksi ei tunneta eikä millään raskauden aikana sattuneilla seikoilla ole osuutta lapsen sairastumiseen.

Frax-oireyhtymälapsen äiti puolestaan on saanut mutaation joko isältään tai äidiltään. Äidin sisarukset saattavat myös olla mutaation kantajia, joilla on riskiä saada vammaisia jälkeläisiä. Samoin äidin jommankumman vanhemman sisaruksien jälkeläisillä voi olla riskiä saada frax-oireyhtymää sairastava lapsi. Tärkeää olisikin saattaa tästä asiasta tietoa heille, niin että he voisivat selvittää asian omalta kohdaltaan.

Kantajuustutkimus

Kantajuus tarkoittaa frax-mutaation omistamista ilman, että se aiheuttaa mitään merkittäviä oireita. Frax-oireyhtymän kantajuus tutkitaan sekä miehiltä että naisilta laskimoverinäytteestä tehtävällä geenitutkimuksella. Mikäli omassa - läheisessä tai kaukaisessa - suvussanne on todettu frax-oireyhtymää, voi oman tilanteensa selvittelyn laittaa alulle ottamalla yhteyttä johonkin maamme perinnöllisyyslääketieteen yksiköstä.

Alaikäisten frax-tutkimukset

Alaikäisille frax-tutkimuksia tehdään yleensä vain todetun kehitysviivästymän tai laaja-alaisten oppimisvaikeuksien syyn selvittämiseksi. Alaikäisten lasten kantajuustutkimuksiin suhtaudutaan periaatteessa hyvin pidättyvästi.

Pidetään tärkeänä, että asianomainen itse ymmärtää, mitä kantajuustutkimus merkitsee ja itse päättää tutkimuksen tekemisestä.

Lapsen kantajuuden paljastuminen voisi merkitä hänen tiedostamatonta tai tietoista leimaamistaan. Mahdollista väärää leimautumista vastaan lapsi ei vielä kykene puolustautumaan. Lapsi saattaisi myös menettää mahdollisuuden aikanaan kypsällä tavalla asettaa kantajuutensa oikeisiin mittasuhteisiin elämässään. Lapsi ei myöskään voisi päättää, keille tieto hänen kantajuudestaan annetaan eikä myöhemminkään tiedä, keillä tieto jo on.

Tietoa frax-mutaation kantajuudesta tarvitaan yleensä vasta perhesuunnittelun pohjaksi. Tieteellinen tutkimus frax-oireyhtymässäkin etenee nopeasti. Ne, jotka nyt perustavat perhettään, joutuvat tekemään päätöksensä tämänhetkisen tiedon perusteella. Sen sijaan ei voida ennustaa, mikä tilanne on kymmenen tai kahdenkymmenen vuoden kuluttua, kun nykyinen pikkulapsi on aikuisena tekemässä omia ratkaisujaan.

Tärkeää on, että vanhemmat aikanaan kertovat lapsilleen suvussa olevasta perinnöllisestä sairaudesta sekä mahdollisuudesta hakeutua perinnöllisyyslääkärin vastaanotolle keskustelemaan ja selvittämään omaa tilannettaan.

Sikiötutkimus

Frax-geeni voidaan luotettavasti tutkia sikiöltä raskauden 10. - 11. viikolla otettavasta istukanäytteestä; myöhemmin raskaudessa se voidaan tutkia myös lapsivesinäytteestä tai sikiön napasuonesta otetusta verinäytteestä. Sikiötutkimus halutaan aina tehdä erityisen huolella, minkä vuoksi joskus joudutaan ottamaan varmistusnäyte.

Sikiödiagnostiikkaa varten tarvitaan usein verinäyte myös suvun frax-oireyhtymää sairastavasta henkilöstä, joskus myös muista lähisukulaisista. Asia harkitaan joka kerta yksilöllisesti ja menettely riippuu mm. siitä, miten hyvin taudin periytyminen suvussa on edeltä käsin jo selvitetty.



Otetusta näytteestä tehdään frax-geenitutkimus, jossa voidaan erottaa toisistaan normaali geeni sekä sen esi- ja täysmutaatio.

Jos poikasikiöllä todetaan esimutaatio, hän ei tule sairastumaan oireyhtymään vaan on sen kantaja, jonka riski olla kehitysvammainen on sama kuin väestössä kellä tahansa eli pieni.

Jos poikasikiöllä todetaan täysmutaatio, hän tulee olemaan kehitysvammainen.

Jos tyttösikiöllä todetaan esimutaatio, hän ei tule sairastumaan oireyhtymään vaan on kantaja, jonka riski olla kehitysvammainen on sama kuin väestössä kellä tahansa eli pieni.

Jos tyttösikiöllä todetaan täysmutaatio, hän on noin 50 %:n todennäköisyydellä oireeton kantaja, mutta noin 50 %:n todennäköisyydellä hänelle tulee sen vuoksi oireita. Käytävissä ei ole mitään menetelmää, jolla voitaisiin ennustaa kumpaan ryhmään tyttö tulee kuulumaan ja kuinka vaikeita hänen mahdolliset oireensa olisivat.

Sikiötutkimuksiin halutessaan frax-sukuun kuuluva voi ottaa heti raskauden toteamisen jälkeen yhteyttä asuinpaikkakuntansa yliopistosairaalan perinnöllisyyslääketieteen yksikköön tai sikiötutkimusyksikköön. Lähetettä tutkimukseen pääsemiseksi ei tarvitse hankkia.

Frax-oireyhtymästä saa lisää tietoa ottamalla yhteyttä johonkin maamme perinnöllisyyslääketieteen yksiköistä. Mainitut yksiköt antavat frax-oireyhtymäpotilaan omaisille ja sukulaisille perinnöllisyysneuvontaa sekä järjestävät kantajuustutkimuksia. Näin voi halutessaan selvittää omaa kantajuuttaan ja riskiään saada frax-oireyhtymää sairastava lapsi.

Internet-sivuja ja kirjallisuutta

Orphanet www.orpha.net

[http://www.socialstyrelsen.se/ovanliga
diagnoser/fragilx-syndromet](http://www.socialstyrelsen.se/ovanliga_diagnoser/fragilx-syndromet)

www.verneri.net
ylläpitää keskustelupalstaa Frax-lasten perheille

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka
(09) 6162 2246
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs
PL 849, 00101 Helsinki
med.genet@vaestoliitto.fi
www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys