

Otillräcklig kunskap om samband mellan könskromosomavvikelse och psykiatriska diagnoser

VIKTIGT ATT BARN OCH UNGA UTREDS OCH FÅR RÄTT OMHÄNDERTAGANDE

Ett betydande antal barn föds med en könskromosomavvikelse. Manifestationerna varierar och är av olika omfattning men kan inkludera tillväxtavvikelse, utseendemässiga särdrag, fysiska avvikelser, endokrinologiska rubbningar, sen psykomotorisk utveckling, intellektuella och språkrelaterade svårigheter samt psykiatriska diagnoser som ADHD, autism, ångesttillstånd och depression.

Syftet med denna översikt är att uppmärksamma samtliga specialiteter som arbetar med barn och ungdomar på vikten av att identifiera könskromosomavvikelse hos barn med kognitiva/neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, och att barn med konstaterade könskromosomavvikelse erbjuds psykiatrisk utredning.

Både etiologisk och funktionsbeskrivande diagnos

Avvikelse i antalet könskromosomer är bland de vanligaste genetiska förändringarna och omfattar framför allt Klinefelters syndrom, Turners syndrom, XYY-syndromet och trippel-X-syndromet (Fakta 1). Många av dessa individer kommer aldrig att diagnostiseras genetiskt; till exempel identifieras bara 50–85 procent av dem med Klinefelters syndrom och XYY-syndromet. Samtliga könskromosomavvikelse kan medföra sänkt intellektuell förmåga, försämrad motorik och

»Risken är att dessa patienter förblir odiagnostiserade utan tillgång till en effektiv behandling riktad mot såväl somatiska som psykiska symtom«.

dromet och trippel-X-syndromet (Fakta 1). Många av dessa individer kommer aldrig att diagnostiseras genetiskt; till exempel identifieras bara 50–85 procent av dem med Klinefelters syndrom och XYY-syndromet. Samtliga könskromosomavvikelse kan medföra sänkt intellektuell förmåga, försämrad motorik och

FAKTA 1. Prevalens [1, 2]. Antal levande födda barn med könskromosomavvikelse/år:

● Klinefelters syndrom (47,XXY)	1/600 pojkar
● XYY-syndromet (47,XYY)	1/1000 pojkar
● Trippel-X-syndromet (47,XXX)	1/1000 flickor
● Turners syndrom (45,X)	1/2000 flickor

psykiska funktionsnedsättningar. Risken är att dessa patienter förblir odiagnostiserade utan tillgång till en effektiv behandling riktad mot såväl somatiska som psykiska symtom [1, 2]. Till exempel kan nedsatta kognitiva funktioner vid ADHD försvåra vardagen både avseende förmåga i skola och arbete men även i familjen och i samhället i övrigt. En bred utredning för att kartlägga bland annat begåvning och exekutiva funktioner är en förutsättning för skolinsatser, arbetsanpassningar, föräldrastöd och läkemedelsbehandling [3]. Det är också viktigt att identifiera strukturella avvikelser som medfödda hjärtfel, vilket inte är ovanligt hos flickor med Turners syndrom. Tidig upptäckt av könskromosomavvikelse har en positiv påverkan på psykosociala och kognitiva förmågor [1, 2], och en etiologisk förklaring uppskattas också av många av de drabbade individerna och deras föräldrar.

Genotyp

Könskromosomuppsättningen styr utvecklingen till manligt (XY) respektive kvinnligt (XX) kön. I tidig embryonal utveckling inaktiveras en av de två X-kromosomerna hos XX-embryons celler för att X-kromosomens gener inte ska uttryckas i dubbel uppsättning [2]. Patienter med Turners syndrom (45,X) har endast en X-kromosom och saknar därför den inaktiverade X-kromosomen som återfinns hos kvinnor med XX. Avsaknad av en X-kromosom motsvarar dock inte en inaktiverad X-kromosom, som trots att den till stor del inaktiveras bibehåller viktiga funktioner genom att gener i de pseudoautosomala regionerna inte inaktiveras. Behovet av en inaktiverad X-kromosom blir up-

HUVUDBUDSKAP

- Könskromosomavvikelse utgör några av de vanligast förekommande genetiska förändringarna.
- Tillståndet kan omfatta tillväxtavvikelse, utseendemässiga särdrag, endokrinologiska rubbningar samt sen psykomotorisk utveckling, inlärningssvårigheter och psykiska symtom, bland annat ADHD och autismspektrumtillstånd.
- Ökad kunskap om sambandet mellan könskromosomavvikelse, utveckling och psykiatriska tillstånd skulle möjliggöra att könskromosomavvikelse i större utsträckning identifieras inom verksamheter där barn utreds och behandlas.
- Utredning av kognitiva funktioner och psykiska symtom är en förutsättning för skolinsatser, föräldrastöd, psykologisk behandling och läkemedelsbehandling.

Hanna Björlin Avdic, doktorand, överläkare, BUP Solna; institutionen för klinisk neurovetenskap
● hanna.bjorlin.avdic@ki.se

MaiBritt Giacobini, med dr, överläkare, PRIMA barn- och vuxenpsykiatri

Britt-Marie Anderlid, docent, överläkare, barnmedicin, Astrid Lindgrens barnsjukhus

Ann Nordgren, professor, överläkare; båda klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset; de tre sistnämnda institutionen för molekylär medicin och kirurgi

Louise Frisén, docent, överläkare, BUP konsultenhet Karolinska Solna; institutionen för klinisk neurovetenskap; samtliga Karolinska institutet, Stockholm

FIGUR 1. SHOX-genen [2, 5]



penbart vid Turners syndrom, som annars inte skulle ha en förändrad fenotyp [4].

Hos en individ med kromosomal mosaicism finns en normal cellinje men även en eller flera cellinjer med avvikande kromosomuppsättning. Mosaicism kan uppstå i samband med det befruktade äggets första delningar [2, 5]. Patienter med mosaicism har ofta en lindrigare symtombild eftersom de delvis har normalt fungerande cellinjer. Symtomen påverkas av i vilken cellinje och var i kroppen den avvikande cellinjen uttrycks. Det kan vara svårt att avgöra om eller var mosaicism uttrycks eftersom det är omöjligt att undersöka vävnad från exempelvis hjärnan [2].

Längdskillnaden vid olika könskromosomavvikelser förklaras av ändrad gendos av SHOX-genen (short stature homeobox-containing gene) som är lokaliserad till den pseudoautosomala regionen på X- respektive Y-kromosomerna (Figur 1). SHOX-genen finns således i två exemplar (bialleliskt) hos båda könen och undgår X-kromosomal inaktivering. Vid förlust av en könskromosom, som vid Turners syndrom, finns enbart en SHOX-gen vilket medför kortare slutlängd. Vid extra könskromosomer blir antalet SHOX-gener högre och längden ökar med antalet könskromosomer, som vid Klinefelters syndrom, XYY-syndromet och trippel-X-syndromet [2, 5].

Fenotyp

Vid Turners syndrom påverkas ovarieutvecklingen redan under tidigt fosterstadium, vilket leder till minskad produktion av könshormon och försämrad utveckling av målorgan för könshormoner. Intelli-

FAKTA 2. Turners syndrom [1, 2, 7, 10]

OFTAST

- Intelligens inom normalintervallet men 5–10 lägre FSIQ¹ än sina syskon
- Infertilitet
- Kortare slutlängd (ca 20 cm)
- Kompaktare kroppsbyggnad
- Bred bröstorg
- Ökat intermamillaravstånd
- Hudveck vid halsen
- Lågt hårfäste
- Ptos
- Epikantusveck
- Smal gom
- Hypertelorism
- Lågt sittande öron
- Mikrognati
- Nedsatt munmotorik – uppfödningssvårigheter som spädbarn

VANLIGT

- Hjärtmissbildningar
- Njuravvikelser
- Skolios
- Hörselnedsättning
- Synnedsättning
- Strabism

ÖKAD RISK

- Hypotyreo
- Osteoporos
- Hypertoni
- Aortadilatation
- Diabetes
- Ojämn begåvningsprofil

STOR RISK FÖR SVÅRIGHETER MED

- Uppmärksamhet
- Inläring
- Visuospacial förmåga
- Arbetsminne
- Koncentration
- Sociala relationer och social anpassning
- Dyskalkyli
- ADHD

VISS RISK FÖR

- Autismspektrumtillstånd
- Nedstämdhet
- Ångest

¹FSIQ = Fullskalig intelligenskvot. Normalt FSIQ definierat runt 100.

FAKTA 3. Klinefelters syndrom [1, 2, 5]

OFTAST

- Intelligens inom normalintervallet men 5–10 lägre FSIQ¹ än sina syskon
- Infertilitet
- Längre slutlängd än förväntat
- Gynekomasti
- Mindre kroppsbehåring
- Minskad testikelvolym efter puberteten

VANLIGT

- Osteoporos
- Varicer
- Mitralvalsprolaps

STOR RISK FÖR

- Språksvårigheter
- Inlärningsstörning relaterad till språkutveckling
- ADHD

VISS RISK FÖR

- Autismspektrumtillstånd
- Schizofreni
- Bipolär sjukdom

¹FSIQ = Fullskalig intelligenskvot. Normalt FSIQ definierat runt 100.

gensnivån ligger oftast inom genomsnittet eller åt det lägre hållet [1]. Flickor med Turners syndrom är ofta kortare till växten och kan ha ett karaktäristiskt utseende med kompakt kroppsbyggnad, bred bröstorg, hudveck vid halsen, lågt hårfäste, ptos och lågt sittande öron [2]. Det är också vanligt med hjärtmissbildningar, njuravvikelser, skolios, hörselnedsättning samt ökad risk för hypotyreo, osteoporos, hypertoni, aortadilatation och diabetes [1] (Fakta 2).

Till skillnad från vid Turners syndrom har pojkar med Klinefelters syndrom oftast normala nivåer av könshormoner fram till puberteten, men därefter minskar de. Minskad testikelvolym och symtom relaterade till hypogonadism som gynekomasti ingår i den kliniska bilden. Män med Klinefelters syndrom är

generellt längre än förväntad familjelängd [1, 5] (Fakta 3).

XYY-syndromet har inget egennamn inom svensk litteratur men benämns ibland i den engelskspråkiga litteraturen som Jacob's syndrome [6]. Kunskapen om XYY-syndromet är betydligt mindre, framför allt beträffande beteendemässiga avvikelser. Individer med XYY-syndromet har ofta en ökad testikelvolym och normala könshormonnivåer vilket kan ge en mindre framträdande kliniskt avvikande bild, även om också de kan vara längre till växten. Kliniska kännetecken kan även vara hypertelorism och makrocefali [1] (Fakta 4).

Flickor med trippel-X-syndrom (47,XXX) har en lägre födelsevikt än genomsnittet men en högre tillväxthastighet före puberteten, vilket resulterar i en ökad slutlängd jämfört med den förväntade. Både den motoriska och den språkliga utvecklingen kan vara försenad, och behov av extra stöd i skolan med anledning av läs- och skrivsvårigheter är vanligt. Fertiliteten är dock oftast normal, och de flesta med 47,XXX-karyotyp är inte upptäckta och diagnostiserade [2] (Fakta 5).

Neuroradiologiska fynd

Mycket talar för att X-kromosomens maternella eller paternella ursprung påverkar fenotypen via prägling (imprinting). Såväl neuropsykiatriska som neuroradiologiska skillnader beroende på X-kromosomens ursprung finns rapporterade, men omfattningen av denna påverkan är inte helt klarlagd [1]. Flera neuroradiologiska studier har påvisat en större amygdala och mindre hippocampus hos människor med Turners syndrom jämfört med dem utan könskromosomavvikelse. Dessa fynd är förenliga med att de vanliga symtomen sociala svårigheter och andra autistiska drag kopplats till påverkad amygdalafunktion, liksom att minnesfunktioner är starkt associerade med hippocampus [1, 7].

Neuroradiologiskt har män med Klinefelters syndrom en större volym i parietala, occipitala och sensoriska kortikala delar, men mindre volym i insula och temporal regioner innefattande amygdala och hippocampus. XYY-syndromet är mindre studerat men bilden tycks likna den vid Klinefelters syndrom [1].

En studie av könskromosomernas specifika inflytande på hjärnans anatomiska utveckling hos individer med Turners och Klinefelters syndrom talar också

FAKTA 4. XYY-syndromet [1, 2]

OFTAST

- Intelligens inom normalintervallet men 5–10 lägre FSIQ¹ än sina syskon
- Normal fertilitet
- Ökad testikelvolym
- Normala könshormonnivåer
- Något ökad slutlängd
- Hypertelorism
- Akne

RISK FÖR

- Impulsivitet
- Utagerande beteende
- ADHD

¹FSIQ = Fullskalig intelligenskvot. Normalt FSIQ definierat runt 100.

FAKTA 5. Trippel-X-syndromet [2, 12, 13]

OFTA

- Normal intelligens (inom det lägre intervallet)
- Lägre födelsevikt
- Ökad slutlängd
- Normal fertilitet
- Försenad motorisk utveckling

STOR RISK FÖR

- Språkrelaterade avvikelser
- ADHD

för X-kromosomens inverkan på hjärnans uppbyggnad generellt. Detta skulle kunna förklara den kognitiva och beteendemässiga profilen vid Turners respektive Klinefelters syndrom men även belysa X-kromosomens egenskaper i allmänhet [8].

Kognitiva och psykiska funktionsnedsättningar

Det är väl känt att patienter med Turners syndrom har en avvikande kognitiv och intellektuell profil utöver kortvuxenhet och påverkan på reproduktionsorgan. Svårigheter med minne, koncentrationsförmåga och försämrad motorisk förmåga finns beskrivna, liksom svårigheter i sociala relationer. Det är dock ofullständigt klarlagt hur den neuropsykologiska bilden ser ut

»Det finns ett stort behov av att öka kunskapen om sambandet mellan könskromosomavvikelser och psykiatriska diagnoser.«

i förhållande till genotypen vid Turners syndrom och övriga könskromosomavvikelser [7, 9].

Vid Turners syndrom, särskilt i de yngre åldrarna, finns även en ökad risk för svårigheter med uppmärksamhet, inlärning, visuospatial förmåga och social anpassning. Studier har visat att incidensen för ADHD hos patienter med Turners syndrom är 18 gånger högre och att risken för matematiska inlärningssvårigheter (dyskalkyli) är förhöjd [1]. De sociala svårigheterna är väl beskrivna vid Turners syndrom, och jämfört med flickor i samma åldersgrupp tycks flickor med

FAKTA 6. Sammanfattning

KÖNSKROMOSOMAVVIKELSER ÄR VANLIGA OCH KAN INNEBÄRA:

- Sänkt intellektuell förmåga
- Försämrad motorik
- Neurologiska och psykiska svårigheter

FÖR RÄTT DIAGNOS, RÄTT BEHANDLING OCH OMHÄNDERTAGANDE:

- Identifiera somatiska tillstånd
- Utredning av kognitiva funktioner och psykiska symtom

Turners syndrom ha färre vänner och sociala aktiviteter [9]. Det finns studier som talar för en ökad förekomst av autismspektrumtillstånd hos personer med Turners syndrom [10], vilket överensstämmer med vårt kliniska intryck. Vad gäller andra specifika psykiska symtom är det svårare att dra några säkra slutsatser eftersom det är svårt att kontrollera samvarierande faktorer som kortvuxenhet och infertilitet och hur det i sin tur påverkar livskvalitet. Retrospektiv skattning av vuxna med Turners syndrom talar dock för att de upplevt högre psykologisk stress under uppväxten jämfört med jämnåriga flickor [1].

Vid Klinefelters syndrom domineras i stället den kliniska bilden av språkrelaterade avvikelser med åtföljande läs- och skrivsvårigheter. Upp till 80 procent av individer med Klinefelters syndrom uppfyller kriterier för inlärningsstörning, framför allt relaterat till språket, med behov av specialundervisning under skolåldern [1, 5]. Patienter med Klinefelters syndrom har en fyrfaldigt förhöjd risk för schizofreni och bipolär sjukdom samt en sexfaldigt ökad risk för autism och ADHD [11]. I en studie av män med XYY-syndrom hade 62 procent ADHD [1]. I en studie baserad på föräldraskattningar hade 52 procent av flickor med trippel-X-syndromet ADHD-symtom [12]. En annan studie konstaterade exekutiva svårigheter hos 23-37 procent av flickor med trippel-X-syndromet och pojkar med Klinefelters syndrom [13].

Sammantaget talar mycket för att individer med könskromosomavvikelser begåvningsmässigt ligger inom normalintervallet, men vår kliniska uppfattning är att intelligensnivån ofta är sänkt i förhållande till de genetiska förutsättningarna. Många individer hamnar, trots en individuell intellektuell funktions-

nedsättning, inom normalintervallet men lägre än sina syskon med samma genetiska arv [1].

Det finns ett stort behov av att öka kunskapen om sambandet mellan könskromosomavvikelser och psykiatriska diagnoser. Upprepade kliniska observationer visar att det är vanligt med psykiska symtom vid samtliga beskrivna könskromosomavvikelser, men det är ofullständigt beskrivet i den vetenskapliga litteraturen. För att barn och ungdomar ska få rätt omhändertagande och etiologisk förklaring till sina symtom krävs att genetisk utredning initieras vid misstanke om könskromosomavvikelser eller andra syndrom. Likaledes krävs att de psykiska symtomen utreds och diagnostiseras, oavsett etiologisk orsak, för att barn med könskromosomavvikelser ska kunna behandlas psykiatriskt (Fakta 6). ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:ELYP*

SUMMARY

Sex chromosome abnormalities are among the most common genetic changes. The manifestations vary and may include growth abnormalities, specific appearance features, and other endocrinological and physical disorders, but also delayed psychomotor development, learning disabilities, and psychiatric conditions including ADHD and autism spectrum disorders. Increased knowledge about the relationship between sex chromosome abnormalities, development and psychiatric conditions would enable improved care of these patients.

REFERENSER

- Hong DS, Reiss AL. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol.* 2014;3(3):306-18.
- Nordenskjöld M. Genetiska sjukdomar. Stockholm: Liber; 2011.
- Fernell E, Kadesjö B, Nylander L, et al. ADHD bör uppmärksammas mer - tidiga insatser spar lidande. *Läkartidningen.* 2014;111:CUMM.
- Bishop DV, Canning E, Elgar K, et al. Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment. *Neuropsychologia.* 2000;38(5):712-21.
- Hagenäs L, Arver S. Klinefelters syndrom drabbar pojkar. Underdiagnostiserad kromosomrubning. *Läkartidningen.* 1998;95(23):2686-93.
- U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. 47,XYY syndrome. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/47x-yy-syndrome>
- Kesler SR, Garrett A, Bender B, et al. Amygdala and hippocampal volumes in Turner syndrome: a high-resolution MRI study of X-monosomy. *Neuropsychologia.* 2004;42(14):1971-8.
- Hong DS, Hoelt F, Marzelli MJ, et al. Influence of the X-chromosome on neuroanatomy: evidence from Turner and Klinefelter syndromes. *J Neurosci.* 2014;34(10):3509-16.
- Burnett AC, Reutens DC, Wood AG. Social cognition in Turner's Syndrome. *J Clin Neurosci.* 2010;17(3):283-6.
- Creswell CS, Skuse DH. Autism in association with Turner syndrome: genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. *Neurocase.* 1999;5(6):511-8.
- Cederlöf M, Ohlsson Gotby A, Larsson H, et al. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):128-30.
- Tartaglia NR, Ayari N, Hutaff-Lee C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(4):309-18.
- van Rijn S, Swaab H. Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47,XXY and 47,XXX. *Genes Brain Behav.* 2015;14(2):200-8.