

**Ulf Kristoffersson**, docent, överläkare, genetiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund *Ulf.Kristoffersson@klingen.lu.se*

**Jan Wahlström**, professor, överläkare, avdelningen för klinisk genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

**Niels Lynøe**, professor, överläkare, Centrum för bioetik, institutionen för lärande, informatik, management och etik (LIME), Karolinska institutet, Stockholm

## Nya rön om fragil X-syndromet komplicerar genetisk vägledning

### Sjukdomsgenen orsakar fler symtom än vad som tidigare varit känt

II Symptomatologi, genetik och molekylärbiologi vid det klassiska fragil X-syndromet har tidigare beskrivits i Läkartidningen [1]. Vid en heldagsworkshop, anordnad av Läkarsällskapets delegation för medicinsk etik, i oktober förra året diskuterades de nya etiska problemställningar som aktualiserats genom de senaste fem årens forskningsresultat. Vid workshopen fick de nära 30 deltagarna en genomgång av genetik, klinik och etik vid fragil X-syndromet av berörda specialister: genetiker, barnläkare, gynekolog, neurogeriatriker och moralfilosof samt representant från patientföreningen.

#### Kliniska symtom

Fragil X-syndromet är en av de vanligaste orsakerna till utvecklingsförsening hos pojkar. Tillståndet nedärvs X-bundet recessivt. Prevalensen uppskattas vara cirka 1/4 000 födda pojkar.

De dominerande symtomen i ung ålder är autistiskt beteende förenat med psykomotorisk utvecklingsförsening som leder till ett permanent förståndshandikapp. Barnen har dålig uthållighet, är svåra att få ögonkontakt med, är blyga och har humörsvingningar. Efterhand noteras också en viss dysmorfologi med långsmalt ansikte och stora öron samt hos den vuxne mannen kraftigt förstörade testiklar [1].

#### Mekanism

Fragil X-syndromet beskrevs som ett eget X-bundet recessivt syndrom på 1940-talet, och 1969 kunde man visa att tillståndet manifesterade sig som en kromosomförändring med en typisk morfologisk insnörning på X-kromosomen (Figur 1 A). Det ser ut som om delen nedanför insnörningen skulle kunna ramla av – därav beteckningen fragil X. Förändringen är synlig endast under speciella cellodlingsbetingelser, och då i bara 20–30 procent av cellerna. Hos anlagsbärande flickor kunde man finna den fragila X-kromosomen endast i några få procent av cellerna, vilket innebar att metodens kliniska validitet var svårvärderad och att den därför också var mindre lämpad att använda vid prenataldiagnostik.

I början av 1980-talet noterade man att det fanns friska män som kunde överföra det X-bundna anlaget till sina döttrar, som då kunde få söner med fragil X-syndromet.

Mekanismen bakom sjukdomen klarnade då man 1991 klonade den sjukdomsorsakande genen. Genen, som benämns »fragile X mental retardation gene 1« (FMR1) var en av de första där man kunde påvisa att sjukdomen orsakas av

#### Sammanfattat



Läkarsällskapets delegation för medicinsk etik avhöll i oktober 2004 en heldagsworkshop om de nya etiska problemställningar vid fragil X-syndromet som aktualiserats genom forskningsresultat under de senaste fem åren.

Detta X-bundna recessiva tillstånd, som förknippas med förståndshandikapp och autism, har också visats leda till symtom hos s k premutationsbärare.

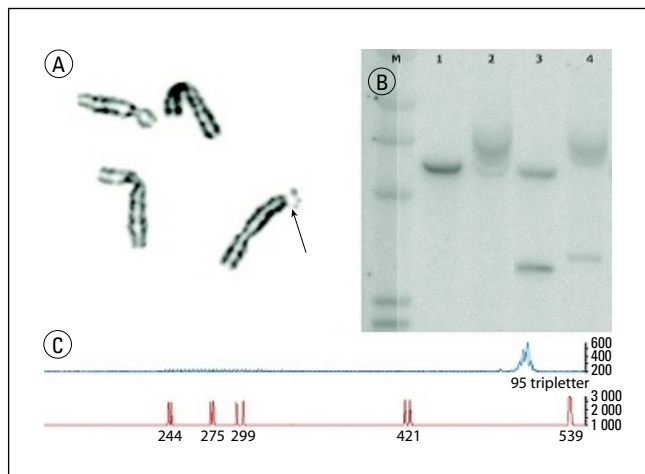
Premutationsbärande kvinnor har ökad risk för förtida menopaus. Utredning av dessa kvinnor kan avslöja att deras fertila systrar kan ha hög risk att få ett barn med fragil X-syndromet.

Premutationsbärande män har hög risk att utveckla ett ataxisyndrom med nedsatt närminne och kognitiv dysfunktion. Utredningen kan visa att deras döttrar har stor risk att få ett barn med fragil X-syndromet.

Vid workshopen diskuterades även de etiska implikationer som denna nya kunskap för med sig för hälso- och sjukvården och andra berörda aktörer.

ett expanderande kromosomsegment, i detta fall repetitioner av en CCG-triplett (Figur 1 B och C). Denna finns normalt i upp till 55 repetitioner i genen, och man kunde visa att sjuka pojkar hade mer än 200 repetitioner, en s k fullmutation. En upprepning av en tripplett av detta slag blir, om den överskrider en viss längd, instabil i meiosen, vilket leder till att den förlängs. Kvinnor som bär på en trippeltrepetition i storleken 55–200 är s k premutationsbärare; i meiosen hos dessa finns stor risk för att trippeltrepetitionen förlängs till en storlek större än 200. Vid cirka 200 repetitioner stängs genen av, vilket leder till sjukdomssymtomen. Någon motsvarande expansion av trippletten äger inte rum i den manliga meiosen.

Hos kvinnor med fullmutation är symtombilden mera varierad – allt från kliniskt helt symtomfria till svåra symtom.



**Figur 1.** Olika sätt att diagnostisera fragil X-syndromet.  
**A. Kromosomanalys** visar den »fragila« X-kromosomen med den karakteristiska insnörningen. Kromosomanalys var den ursprungliga analysmetoden, men den används inte längre för klinisk diagnostik.  
**B. Southern blot** används för att upptäcka fullmutation för fragil X-syndromet. Bana 1 och 3 är normala kontroller, medan bana 2 och 4 visar fyndet hos en man med fullmutation för fragil X-syndromet. I bana 1 och 2 har DNA klyvts med *EcoRI* och i bana 3 och 4 med *EcoRI* och *EagI*. I bana 2 och 4 ses det typiska diffusa bandet vid fullmutation. Bana M är en markör för storleksbestämning av DNA-fragmenten. Klyvningsmönstret är typiskt för fragil X-syndromet och visar att patienten har 300–400 CCG-tripletter och mosaikism med avseende på metylering i regionen, eftersom det finns två band i bana 4.  
**C. PCR-analys** används för att upptäcka premutation. Fragmentanalys vid undersökning av en man med premutation; PCR-produkten motsvarar 95 CCG-tripletter och visas överst med storlekskontrollen under.

BILD: HENRIK LILIEBJÖRN, GENETISKA KLINIKEN, LUND

Denna variation beror på att en kvinnlig cell utnyttjar informationen från endast en av X-kromosomerna, s k lyonisering. Om det fungerande anlaget i X-kromosomen är aktivt i de flesta cellerna i hjärnan under fosterutvecklingen kommer flickor att ha lindrigare symtom än om det förändrade anlaget i X-kromosomen är aktivt i flertalet hjärnceller. För den som önskar en mera detaljerad översikt över fragil X-syndromet finns bra översiktsartiklar [2, 3].

Den beskrivna expansionsmekanismen har sedan påvisats vid ett flertal andra neurodegenerativa sjukdomar som alla uppvisar antecipation, vilket innebär att sjukdomssymtomen förvärras för varje generation, ofta på så sätt att även insjuknandeåldern sjunker, t ex vid dystrophia myotonica och Huntingtons sjukdom.

## Nya rön

Vid fragil X-syndromet kallas kvinnor och män som har mellan 55 och 200 repetitioner för premutationsbärare. Studier har visat att cirka 1/250 kvinnor och 1/800 män är premutationsbärare. Orsaken till denna könsskillnad är delvis oklar. Intill nyligen har man ansett att premutationsbärande kvinnor och män varit helt utan symtom, men longitudinella familjestudier har nu visat att så inte är fallet. Det finns sålunda två olika symtommodeller: ett för premutationsbärande kvinnor och ett för premutationsbärande män [4].

**Kvinnor.** Det mest framträdande symtomet hos anlagsbärande kvinnor är »premature ovarian failure« (POF) (i Sverige används ofta benämningen prematur ovariell dysfunktion), något som drabbar 20–30 procent av de premutationsbärande

kvinnorna [5–7]. Definitionen vid detta symtom är bl a upphörande av menstruationerna före 40 års ålder, vilket berör 1–2 procent av alla kvinnor. Studier bland kvinnor som söker för prematur ovariell dysfunktion och som inte har någon familjehistoria på fragil X har visat att 5–7 procent har ett tidigare okänt premutationsbärarskap som orsak till sina symtom [8, 9]. Deras systrar har sålunda en 50-procentig risk att vara premutationsbärare, och eftersom de sannolikt är fertila har de ökad risk för att få såväl söner som döttrar med fullmutation. På motsvarande sätt kan deras bröder vara premutationsbärare och i sin tur föra det premuterade anlaget vidare till sina döttrar.

Därmed får resultatet av utredningen av den infertila kvinnan en ny innebörd – hon blir plötsligen den första diagnostiserade personen (s k proband) i en familj där det finns risk för att hennes syskon kan få barn med utvecklingshandikapp. Genetisk vägledning kan i dessa fall sålunda bli aktuell efter utredningen.

**Män.** Hos premutationsbärande män har man funnit att de har hög risk att efter 50 års ålder insjukna i vad som kallas FXTAS (ett syndrom med fragil X, tremor och ataxi). Symtomen, som i varierande grad drabbar upp till 50 procent av alla premutationsbärande män före 70 års ålder, är progredierande intentionstremor, gångataxi, parkinsonism och autonom dysfunktion, nedsatt närminne och nedsatta kognitiva funktioner [10, 11]. Associerade symtom är perifer neuropati med nedsatt berörings- och vibrationssinne i fötter och underben. Symtomen kan variera kraftigt mellan olika män: hos en del ses en snabbt progredierande sjukdom med demensutveckling inom 5–8 år, andra har ett sjukdomsförlopp som progredierar långsamt. Symtomatologin kan leda misstanken mot spinocerebellär ataxi (SCA), och FXTAS kan vara en del däri. Det är dock osannolikt att den ger något större bidrag till denna symtomgrupp; en studie av 167 män äldre än 50 år visade att endast en var premutationsbärare [12–14].

Även kvinnor har visats kunna ha symtom på FXTAS, dock har man hittills inte sett någon som utvecklat demens [15]. Studier av tonåringar med premutation har visat att även i denna grupp förekommer lindrigare former av dysfunktion, såsom inlärningssvårigheter eller autismliknande symtom [16].

## Konsekvenser av den nya kunskapen

Betydelsen av dessa fynd vid patientutredningen kan inte underskattas. Två nya grupper av patientutredningar får plötsligt en genetisk dimension. Från att ha varit en vanlig personcentrerad utredning kan utredningen av prematur ovariell dysfunktion hos en kvinna leda till tidigare helt okända konsekvenser för syskonen. Motsvarande gäller för en man där en neurologisk utredning av kognitiva symtom kan få som konsekvens att hans dotter visas ha en 50-procentig sannolikhet att få ett barn med en utvecklingsförsening.

Även för familjer med ett barn med fragil X-syndromet får den genetiska informationen en ny dimension. Tidigare har familjerna informerats om att premutationsbärarskap inte har någon betydelse för individens utveckling, nu måste informationen innehålla uppgifter om den varierande symtomatologin. Familjerna bör också informeras om riskerna för premutationsbärarskap vid ofrivillig barnlöshet hos kvinnor, om risk för FXTAS hos medelålders män och om risk för att premutationsbärande pojkar kan utveckla symtom med autismliknande karaktär.

## Etiska aspekter på genetisk testning

Den etiska diskussionen vid workshoppen förra året tog utgångspunkt i just rätten att få veta respektive att få slippa veta. Re-

spekten för en persons autonomi innebär att respektera personens rätt att vara med och bestämma om handlingar och beslut som berör personen själv. Om ingen annan aktör berörs kan den aktuella personen själv få bestämma. Problemet med genetiska test, som vid fragil X, är att det nästan alltid finns någon annan familjemedlem som berörs, t ex barn, föräldrar, syskon, far- eller morföräldrar. Därmed påverkar varje persons beslut andra släktingars möjligheter att fatta autonoma beslut.

Vi människor har olika strategier för hur vi hanterar information och kunskap. En del anser att de genom ökad kunskap kan öka kontrollen över sitt liv och på så sätt träffa rationella reproduktionsbeslut. Dessa människor vill förstås ha information, så mycket information och kunskap som möjligt. Andra anser att slumpen dominerar tillvaron och att information gör varken till eller från. Dessa människor är sannolikt mindre benägna att söka information eller så föredrar de att avstå från sådan som redan finns om familjen. Vi vet från andra ärftliga sjukdomar, t ex Huntingtons sjukdom, att en relativt stor andel av potentiella anlagsbärare inte önskar veta om de är anlagsbärare eller ej.

Om vi antar att genetisk kunskap kan bidra till att göra människor mera autonoma, uppstår också frågan om det är hälso- och sjukvårdens uppgift att bidra till att öka individernas autonomi. Denna fråga kompliceras ytterligare av om det finns risk för att informationen kan bidra till ökad oro och/eller depression och därmed göra personen mindre autonom, dvs mindre förmögen att leva det liv denna person finner gott. Informationen kan också bidra till att skuldbelägga anhöriga, t ex en gammal farmor.

Rätten att få eller kräva information (eller utredning och behandling) benämns vanligen positiva rättigheter – rätten att tacka nej till detta benämns negativa rättigheter. Utöver rätten till information om sitt hälsotillstånd och respektfullt bemötande, har patienter enligt svensk lagstiftning enbart rätt att kräva viss behandling i form av smärtlindring och abort. Övriga positiva rättigheter om utredning och behandling måste balanseras med hänsyn till det medicinska behovet och till eventuell prioritering inom sjukvården. Rätten att tacka nej till erbjuden information, utredning och behandling gäller generellt för beslutskapabla patienter, med undantag för personer med sjukdomar som omfattas av lagarna om smittskydd och psykiatrisk tvångsvård. Med tanke på rasbiologiska erfarenheter från 1930- och 1940-talen finns det knappast någon risk att det i det svenska samhället införs tvångslagar avseende genetiska test, sterilisering eller abort [17].

**Rätten till genetisk information om sig själv.** Här kan det vara lämpligt att skilja mellan att

- ha tillgång till information (veta hur man skaffar sig information om man skulle vilja ha sådan)
- ha specifik kunskap (t ex att man är anlagsbärare)
- använda och ta konsekvensen av den givna kunskapen (t ex göra en abort eller inte kunna teckna sjuk- eller livförsäkring).

I det senare fallet kan man överväga om det ska finnas en plikt att genomföra diagnostiska test och om det finns en plikt att ta vissa konsekvenser av resultaten (t ex abort) och därmed inskränka den reproduktiva friheten. Är det skillnad på att få information om att man kan vara presymtomatisk bärare genom en syster som fått barn med fragil X-syndromet eller en pappa som fått konstaterat FXTAS? Ska man ha vetorätt att hindra andra i släkten från att genomföra ett genetiskt test? Eller ska andra (t ex föräldrar) kunna tvinga någon (t ex ett barn) att genomföra ett genetiskt test i syftet att utreda om det är presymtomatisk bärare med risk för prematur ovariell

dysfunktion eller FXTAS i framtiden? Ska man betona föräldrarnas autonomi eller ska sjukvården värna om barnens rätt att vara med och bestämma? Är det försvarbart att genomföra prenatal genetisk screening för fragil X? Är det stigmatiserande att över huvud taget resa frågan om önskvärda och inte önskvärda egenskaper?

Här finns stort utrymme för att den enskilda genetikers, barnläkarens, geriatrikerens, gynekologens och barnmorskans personliga värderingar kan komma till uttryck. Detta i sin tur pekar på behovet av att närmare studera dessa frågor empiriskt innan man kan ge något kvalificerat svar på hur man bör handla i de enskilda fallen, eller om det finns behov av professionella eller juridiskt bindande riktlinjer.

## Screening

Frågan om genetisk screening för fragil X och för presymtomatiska bärare diskuterades också vid workshopen. De tre WHO-kriterierna för screening är att tillståndet ska vara behandlingsbart, vanligt förekommande samt att screeningen ska vara kostnadseffektiv.

Eftersom det inte finns någon specifik behandling, varken för fragil X-syndromet, fragil X-betingad prematur ovariell dysfunktion, fragil X-betingat FXTAS eller för presymtomatiska bärare med symtom, uppfylls inte första kriteriet. Andra kriteriet uppfylls inte heller, men här skulle man kunna jämföra med screening för fenylyketonuri (PKU), där sjukdomen är relativt sällsynt. Skillnaden är att det vid PKU finns en relativt bra behandling.

Kostnader måste beaktas såväl i kronor och ören för samhället som i livskvalitet och eventuellt lidande och eventuella vinster för de berörda aktörerna. Med nuvarande kunskapsunderlag är det inte möjligt att genomföra en korrekt kostnad-effekt-kalkyl, och detta är ett skäl till att vara avvaktande till att införa generell screening.

## Konsensus som vägledning

Vid symposiet strukturerades samtalet till fem frågor. Var och en av dessa sammanfattades i en eller två konsensuspunkter, att tjäna som vägledning för framtida utredning och omhändertagande av familjer med FMR1-mutation.

**Fragil X-syndromet, prematur ovariell dysfunktion och FXTAS: en eller flera sjukdomar?** Dessa sjukdomar är kliniskt urskiljbara och behandlas inom olika specialiteter, men med en gemensam genetisk mekanism som orsak. En individ som är bärare av någon variant av premutation eller fullmutation är, beroende på sina unika genetiska förutsättningar, predestinerad att i högre eller lägre grad utveckla symtom på någon av sjukdomarna. Kliniskt sett kan det vara lämpligt att skilja mellan fragil X-syndromet, fragil X-betingad prematur ovariell dysfunktion och fragil X-betingat FXTAS.

**Har individen rätt till diagnos?** Utan diagnos kommer sannolikt såväl individen och familjen som den behandlande läkaren att söka efter orsaker till symtomen. En korrekt diagnos är också en förutsättning för en korrekt behandling och för prioritering av samhällets insatser inom sjukvården. Det är därför angeläget att den behandlande läkaren är uppmärksam på sambandet mellan patientens symtom och mutationsbärarskap. Dock måste även den behandlande läkaren värka in patientens farhågor och förväntningar och vara uppmärksam på andra berörda aktörer. Det är en speciellt grannliga uppgift att hantera föräldrars krav om genetiskt test av deras barn.

**Hur se på friska individer med premutation?** En genetisk sjuk-

dom kan leda till olika symtom, som i sin tur kan leda till olika funktionshinder som kan vara tillfälliga eller permanenta. En person som är bärare av en premutation har disposition för sjukdomen, men inga manifesterade symtom. I en mening är en sådan person frisk, men med vissa inskränkningar beträffande den reproduktiva friheten. Eftersom ett beslut att skaffa barn idag får anses som en för parets gemensam angelägenhet, bör en premutationsbärande man eller kvinna informera sin partner inför ett sådant beslut. Däremot kan det finnas skäl att ifrågasätta regelbundna medicinska kontroller hos den kliniskt friske personen.

**Vilken är individens rätt till autonomi och genetisk vägledning?** Respekt för en individs autonomi medför att några vill ha information och att andra inte vill ha. Om patienten anser att information och ökad kunskap leder till mer kvalificerade beslut och önskar sådan information, ska sjukvården stå till förfogande med denna. Detta kan komma i konflikt med andra släktingars rätt att inte dela med sig av den kunskap som de har. Det är upp till varje enskild premutationsbärande att själv förmedla information vidare till berörda släktingar. Innan testen genomförs kan det dock vara angeläget att i förhand informera individen om vem som utöver honom/henne själv kan ha nytta av informationen i sin livsplanering. Det är också viktigt att före testningen höra sig för om berörda familjemedlemmars ställningstagande till att få eventuell information och om att få möjlighet till genetisk vägledning.

**Har individen rätt till fosterdiagnostik?** Rätten till information ger också varje premutationsbärande kvinna möjlighet till fosterdiagnostik och, om hon så önskar, rätt till avbrytande av graviditeten. Hälso- och sjukvårdens uppgift är att stödja henne i denna process så att hon kan fatta ett informerat beslut med bästa möjliga beslutsunderlag.

\*  
Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

\*  
Följande föredragshållare har lämnat bidrag som varit väsentliga för artikelns tillkomst: *Britt-Marie Anderlid, Angelica Lindén Hirschberg, Caroline Graff*, Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Huddinge; *Barbro Westerberg*, Drottning Silvias barnsjukhus, Sahlgrenska/Östra, Göteborg; *Inge-mar Hägg*, Föreningen Fragile-X; *Niklas Juth*, filosofiska institutionen, Göteborg.

## Referenser

- Gustavsson KH. Skör X-kromosom – en manlig svaghet. *Läkartidningen* 1998; 95:3547-8.
- OMIM. Online mendelian inheritance in man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim>
- Sutherland GR, Gecz J, Mulley JC. Fragile X syndrome and other causes of X-linked mental handicap. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Principles and practice of medical genetics*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 2801-26.
- Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: A maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004;74:805-16.
- Murray A, Ennis S, MacSwiney F, Webb J, Morton NE. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansion. *Eur J Hum Genet* 2000;8:247-54.
- Sherman S. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189-94.
- Bussani C, Papi L, Sestini R, Baldinotti F, Bucciantini S, Bruni V, et al. Premature ovarian failure and fragile X premutation: a study on 45 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:189-91.
- Gersak K, Meden-Vrtovec H, Peterlin B. Fragile X premutation in women with sporadic premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2003;18:1637-40.
- do Carmo Machado-Ferreira M, Costa-Lima MA, Boy RT, Esteves GS, Pimentel MM. Premature ovarian failure and FRXA premutation: Positive correlation in a Brazilian survey. *Am J Med Genet* 2004;126A:237-40.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: Molecular, clinical and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003;92:869-78.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, et al.

Penetrance of the fragile X associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004;291:460-9.

- Milunsky JM, Maher TA. Fragile X carrier screening and spinocerebellar ataxia in older males. *Am J Med Genet* 2004;124A:320.
- Macpherson J, Waghorn A, Hammans S, Jacobs P. Observation of an excess of fragile-X premutations in a population of males referred with spinocerebellar ataxia. *Hum Genet* 2003;112:619-20.
- Jaquemont S. Screening for FXTAS. *Eur J Hum Genet* 2005;13:2-3.
- Hagerman RJ, Leawitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet* 2004;74:1051-6.
- Aziz M, Stathopulu E, Callias M, Taylor C, Turk J, Oostra B, et al. Clinical features of boys with fragile X premutations and intermediate alleles. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121:119-27.
- Lynöe N. Rashygien genom sterilisering. *Svensk Medicin* 2000:68.



=artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

The Swedish Medical Society's Delegation for Medical Ethics held in October 2004 a workshop on the new ethical implications on genetic counselling in families where a premutation or mutation in the FMR1 gene was found. New research has revealed that premutation carrier women have an increased risk of premature ovarian failure, and, thus, their fertile sisters may be mutation carriers with an increased risk of having a child with the fragile X syndrome. Premutation carrier males have after the age of 50 an increased risk of developing ataxia and cognitive dysfunctions. Accordingly, their daughters have a high risk of having a child with the fragile X syndrome. The ethical aspects of these issues were discussed at the workshop with suggestions on the way forward.

**Ulf Kristofferson, Jan Wahlström, Niels Lynöe**  
Correspondence: Ulf Kristofferson, genetiska kliniken, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund [Ulf.Kristofferson@klingan.lu.se](mailto:Ulf.Kristofferson@klingan.lu.se)