

Fragiilse X-i sündroom Eestis: patsientide ja premutatsiooni kandjate kliinilised ja sotsiaalsed probleemid

Helen Puusepp^{1,2}, Reet Rein³, Riina Žordania⁴, Elvira Kurvinen⁴, Ülle Jakovlev⁵, Katrin Ōunap^{1,6} – ¹TÜ lastekliinik, ²TÜ molekulaar- ja rakubioloogia instituut, ³TÜ Kliinikumi lastekliinik, ⁴Tallinna Lastehaigla, ⁵Ida-Tallinna Kesksaigla, ⁶TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus

Võttesõnad: fragiilse X-i sündroom, vaimse arengu mahajäämus, X-liiteline, fenotüüp, enneaegne ovariaalne puudulikkus

Fragiilse X-i sündroom (FXS) on kõige sagedasem X-liiteline monogeenne haigus ning monogeense päriliku vaimse arengu mahajäämuse põhjus. FMR1 geeni täismutatsioon põhjustab FXSi fenotüüpi, premutatsiooniga naistel on suurenenud enneaegse ovariaalse puudulikkuse risk. Artiklis kirjeldatud uuringu teostamisel võeti aluseks aastatel 1997–2006 Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuses tehtud FXSi positiivsete DNA-analüüside tulemused, mille hulgast tehti kindlaks FXSi põhjustav täismutatsioon nii mees- kui ka naissoost patsientidel, samuti premutatsioon, mida leiti vaid naissoost patsientidel. Kliiniliste andmete analüüs tehti kõigil täismutatsiooniga FXS-patsientidel ning 14 premutatsiooni kandval naisel.

1943. aastal kirjeldasid Martin ja Bell (1) X-liitelise pärandumismustriga mittedüsmorfset vaimse arengu mahajäämusega

(VAM) perekonda, kus toodi välja nii haiged mehed kui ka naised. 36 aastat hiljem kirjeldas Lubs (2) iseloomulikku X-kromosoomi (mida hiljem teatakse kui fragiilset X-kromosoomi) kui ebajärjekindlat tsütogeneetilist leidu osal VAMiga meestel. Geen, mis vastutab fragiilse X-i sündroomi eest (FMR1 – *Fragile X Mental Retardation*; OMIM 300624), avastati 1991. aastal (3).

Fragiilse X-i sündroom (FXS) on kõige sagedasem X-liiteline monogeenne haigus ning vastavalt kõige sagedasem monogeenne päriliku VAMi põhjus. FXSi põhjustab Xq27.3 regioonis asuva FMR1 geeni inaktiivatsioon, mis on põhjustatud trinukleotiidses CGG järjestuse suurenemisest. FXS-geenis esinevad CGG kordused võivad olla järgmistes vahemikes: normaalne (6–40 kordust) – ei esine sündroomi kandluse ega ka haigestumise riski; halltsoon (41–60 kordust) – ebastabiilne, kuid harvadel juhtudel põhjustab haigust järgmises põlvkonnas; premutatsioon (61–200 kordust) – ebastabiilne, mida suurem korduste arv, seda suurem tõenäosus korduste arvu suurenemiseks täismutatsiooniks järgmises põlvkonnas; täismutatsioon (> 200–230 kordust) (4). Täismutatsioon põhjustab FMR1 geeni metülatsiooni ning FMR valgu produktsiooni häiret. FMR1 geen on ekspresseeritud kõige rohkem ajus, *testis*'tes, platsentas, kopsudes ja neerudes (5). Premutatsiooni seostatakse enneaegse ovariaalse puudulikkusega (*primary ovarian insufficiency*, POI) (6).

Selle X-liitelise VAMi põhjustava haiguse geneetika on ebataoline ja varieerub suur-

tes piirides, näiteks 35%-l FXS-naistest esineb VAM, samal ajal kui 21% meestest on fenotüübilt normaalsed (7). Viimasel juhul kannavad FXSi kandvad mehed selle kromosoomi edasi oma tütardele, kes on endiselt terved kandjad, kellel aga võivad sündida haiged pojad. Sellist fenomeni, kus VAMi risk sõltub indiviidi asukohast sugupuus, nimetatakse Shermani paradoksiks (8).

Fragiilse X-i sündroomi levimus Eestis 1984.–2005. aastal sündinud poiste hulgas oli retrospektiivse epidemioloogilise uuringu põhjal 1 : 13 947 (95% usalduspiir 1 : 8264–1 : 23 529) (9), mis on väiksem võrreldes varasemate uuringute tulemustega (1 : 3717–1 : 8918) (4). Samas oli täismutatsiooni esinemissagedus VAMiga patsientide hulgas 2,7% (9), mis sarnaneb eelnevate uuringute tulemustega (2–8%) (10).

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida geneetilisel kinnitatud FXSi täis- ja premutatsiooni kandvate patsientide perekonna anamneesi ja kliinilist pilti ning kirjeldada kliinilisi sümptomeid sündroomi varasemaks diagnoosimiseks.

UURINGURÜHM JA METOODIKA

Uuringu teostamisel võeti aluseks aastatel 1997–2006 Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuses tehtud FXSi positiivsete DNA-analüüside tulemused. Patsientidel, kellel enne 1997. aastat FXS-diagnoos oli pandud kromosoomianalüüsi või ainult *Southern Blot* analüüsi tulemuste põhjal, korrati uuringut. Kõik täis- ja premutatsiooniga patsiendid kutsuti välja korduskonsultatsioonile. Neilt küsiti täpne perekonna ja raseduse anamnees ning tehti kliinilise fenotüübi uuring. Täiendavalt pakuti FXS uuringu võimalust teistele pereliikmetele, kellel sugupuu alusel oli FXSi premutatsiooni kandluse risk. Kõigile meie poolt välja kutsutud pereliikmetele tehti FXSi DNA-analüüs.

TULEMUSED

Ajavahemikul 1997–2006 oli Eestis tehtud 676 patsiendil (516 last, sealhulgas 448

poissi ja 68 tüdrukut; 160 täiskasvanut, sealhulgas 27 meest ja 133 naist) FXSi DNA-analüüs. Nende hulgast leiti FXSi põhjustav täismutatsioon 15 meessoost patsiendil. Patsientide pereliikmete varasemate ja meie tehtud DNA-testide tulemusel leidsime ühe täismutatsiooni kandva ja 20 premutatsiooni kandvat naissoost patsienti ning ühe premutatsiooni kandva meessoost patsiendi. Kõik patsiendid kutsuti korduskonsultatsioonile, kuhu tuli 78% kutsutud patsientidest. Kliiniliste andmete kokkuvõtte tegemine oli võimalik kõigi täismutatsiooniga FXS-patsientide (15 meessoost ja 1 naissoost patsient) ning 14 premutatsiooni kandva naise kohta.

TÄISMUTATSIOONIGA MEESPATSIENID (15 meespatsienti)

FXSi täismutatsiooniga meessoost patsientide hulgas oli keskmine vanus diagnoosimisel 4,5 aastat. Kahel patsiendil (13%) leiti premutatsiooni ja täismutatsiooni mosaiiksus. Enamus FXSi täismutatsiooniga meestest oli sündinud 1. (8/15, 53%) või 2. (5/15, 33%) rasedusest ning 1. sünnitusest (12/15, 80%). Ajaliselt oli sündinud 64% (9/14) meessoost patsientidest, kaks nädalat ülekanalust esines 29%-l (4/14) rasedustest, üks rasedus lõppes enneaegselt 8. raseduskuul. Katkemisohtu esines 23%-l (4/15), tuharseisu 13%-l (2/15) ja keisrilõikega lõpetati 27% (4/15) rasedustest. Keskmine sünnikaal oli 4024 g (+1,5 SD) (välja jäetud 8. raseduskuul sündinud patsient), keskmine pikkus 52 cm (+0,5 SD).

Enamuse FXSi täismutatsiooniga meeste varane areng oli hilinenud: 57% (8/14) hakkas pead hoidma pärast 3. elukuud. Kõigest 25% (3/12) hakkas kõndima normi piires ehk 14. elukuuks. Hilinemisega hakkas kõndima 75% (9/12) meessoost patsientidest, nendest kolmandik hakkas kõndima pärast 2. eluaastat. Kõik meessoost patsiendid hakkasid normist hiljem rääkima. Ehholaaliat ehk kajakõnet esines neist 47%-l (vt tabel).

Tabel. Geneetiliselt kinnitatud FXSi täis- ja premutatsiooni kandvate patsientide kliinilised tunnused

Kliiniline tunnus	Täismutatsiooniga meespatsiendid, n = 15 (%)	Täismutatsiooniga patsiendid kirjanuduses, % (viide)	Premutatsiooniga naispatsiendid, n = 14 (%)
Kasv			
Pikkus üle +2 SD	3/14* (21)		0 (0)
Kaal üle +2 SD	9/14* (64)		3 (21)
Pea ümbermõõt üle +2 SD	3/14* (21)	81 (18)	1 (7)
Näo fenotüüp			
Pikliku kujuga kitsas nägu	13 (87)	50–83 (11, 18, 31)	3 (21)
Kõrge ja lai otsmik	12 (80)		3 (21)
Pikad kõrvad (≥ 7 cm)	9/12* (75)	72 (18)	3 (21)
Peast eemale hoidvad kõrvad	14 (93)	62–84 (12, 18, 31)	2 (14)
Strabism	6 (40)	36 (10)	1 (7)
<i>Epicanthus</i>	7 (47)		0 (0)
Kerge ptoos	6 (40)		0 (0)
Kõrge suulagi	7/13* (54)	62–94 (18, 31)	5 (36)
Suulaelõhe	1 (7)	2,8 (18)	0 (0)
Hammaste reastumise häire	9 (60)		4 (29)
Prominentne lõug	8 (53)		7 (50)
Lihaskond, sidekude			
Lihashüpotoonia	13 (87)	72,2 (18)	2 (14)
Sõrmeliigeste hüperliikuvus	15 (100)	57–100 (12, 18, 31)	6 (43)
<i>Cubitus valgus</i>	3 (20)		9 (64)
<i>Pectus excavatum</i>	7 (47)	50 (18)	0 (0)
Küfoskolioos	2 (13)	5,6 (18)	3 (21)
Nahapaksendid kätel	2 (13)	13–27,8 (18, 31)	0 (0)
Lampjalgsus	12/13* (92)	69–72 (18, 31)	4 (29)
Õhuke sametine nahk	5 (33)	100 (18)	1 (7)
Funktsionaalne süstoolne kahin	2 (13)	1 (31)	1/11* (9)
Kubemesong	0 (0)	8,3–15 (10, 18)	–
Psühhomotoorne areng ja käitumishäired			
Vaimse arengu mahajäämus	15 (100)	70 (10)	1 (7)
Kõnepeetus	15 (100)		1 (7)
Eholaalia	7 (47)	10, 85–86 perseveratsioonid (13, 31)	1 (7)
Autistlikud jooned	13 (87)		1 (7)
Puudulik silmside-kontakt	13 (87)	57–86 (12, 18, 31)	3 (21)
Kontsentreerumishäired	13 (87)	68 (31)	1 (7)
Stereotüüpiad	12 (80)		1 (7)
Ebaadekvaatne naer	11 (73)		1 (7)
Kohanemishäired	10 (67)		1 (7)
Hüperaktiivsus	10 (67)	57–70 (12, 31)	0 (0)
Tujukus	10 (67)		0 (0)
Arglikkus	9 (60)	66–73 (12, 31)	0 (0)
Hammustamine	8 (53)	16–56 (12, 31)	0 (0)
(Auto)agressiivsus	5 (33)	42 (31)	0 (0)
Puudutuse hirm	4 (27)	61–81 (18, 31)	0 (0)
Plaksutamine	3 (20)	31–83 (12, 31)	0 (0)
Muu			
Epilepsia	4 (27)	8,6–22 (10, 18)	1 (7)
Otiit (vähemalt 1 kord)	6 (40)	85 (10)	7/13* (54)
Günekomastia	6 (40)		–
VAMiga sugulane	5 (33)	30 (15)	11 (79)
VAMiga ema	4 (27)	15 (15)	0 (0)

* Üksikutel juhtudel ei olnud võimalik konkreetseid mõõtmisi/vaatlust teha patsiendi vastuseisu või VAMI tõttu.

Kaks kolmandikku meessoost patsientidest olid vanusele vastava pikkusega (71%), 21% normist pikemad (üle +2 SD) ja üks FXSiga 19aastane mees oli suhteliselt lühikese kasvuga (–1,5 SD) (vt tabel). Vaid kol-

mandik (36%) meessoost FXS-patsientidest oli vanusele vastava kaaluga, 64% olid uuringu hetkel ülekaalulised ning nendest omakorda üle poolte olid raske ülekaalulisusega (üle +5 SD). Keskmine

kehamassi indeks (KMI) oli 25,3 kg/m², samas üle 15aastaste seas oli KMI 31,1 kg/m². Kolmel patsiendil (21%) esines makro- tsefaalia (+2 SD).

Enamikul FXSi täismutatsiooniga meessoost patsientidel esines FXSile iseloomulik näo fenotüüp (vt foto 1a, 1b ja 2). Järgmiseid



Fotod 1a ja 1b. FXSi täismutatsiooniga patsient TL. (a) 3aastane: näo fenotüübis esineb lai ja kõrge otsmik, suured kõrvad; (b) patsient 19 aasta vanuselt: näo fenotüübis on lisandunud piklik nägu, esileulatav alalõug.

FXSile iseloomulikke näo fenotüübile oma- seid jooni esines kõige sagedamini: pikliku kujuga kitsas nägu (87%), kõrge ja lai otsmik (80%), pikad (≥ 70 mm täiskasvanul, 75%) ja/või peast eemale hoidvad kõrvad (93%), hammaste reastumise häire (60%) ja prominentne lõug (53%). Fotodel 1a ja 1b on näha näo fenotüübi muutus vastavalt vanusele, foto 1a on 3 aasta ja foto 1b 19 aasta vanuselt. Näo mikroanomaaliatega täpne esinemine uuringurühmas on toodud tabelis.

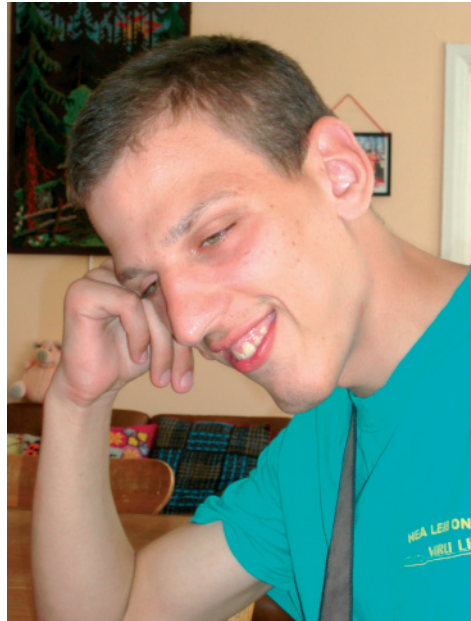


Foto 2. FXSi täismutatsiooniga 23aastane meespatsient LL, iseloomulik näo fenotüüp: kõrge otsmik, piklik ja kitsas nägu, suured kõrvad, esileulatav alalõug; käitumishäiretena esineb pilkkontakti vältimine ja ebaadekvaatne naerulisus.

VAM esines kõigil FXSiga meessoost patsientidel. Raske VAM esines 27%-l, mõõdukas VAM 40%-l ja VAM mittediferentseeritavas astmes 33%-l. Raske VAMi ja käitumishäirete tõttu elas kaks patsienti hooldekodus. Mitmetel patsientidel oli samadel põhjustel raskendatud geneetiku vastuvõtule tulemine, mistõttu külastasime neid kodus.

Käitumishäiretest esines kõige sagedamini (87%) autistlike jooni ja puudulikku

silmside-kontakti, 80%-l stereotüüpiaid, 73%-l ebaadekvaatset naeru, 67%-l esines hüperaktiivsust, kohanemishäireid ja tujukust ning 60%-l arglikkust (vt tabel). Stereotüüpiatest esines patsientidel käte roterivaid liigutusi, ühel kohal tammumist, kõigutamist või hüppamist, plaksutamist, rinnale patsutamist, kätega üles-alla vehkimist, hammustamist ja pea peksmist vastu seinä või lauda. Nähtavaid hammustamisest põhjustatud nahapaksendeid kätel esines vaid alla 6aastastel poistel. Seevastu 53%-l FXSiga meessoost patsientidest oli varem esinenud harjumus ennast hammustada.

Sidekoe ja lihaskonna poolt esines sõrmeliigete hüperliikuvust kõigil meessoost patsientidel, 87%-l lihashüpotooniat ja 92%-l lampjalgsust (vt tabel). Ortopeedilisi jalanõusid kandis uuritust kaks (13%). Rinnaku deformatsioon esines 47%-l ja kahel (13%) lisandus ka küfoskolioos. Kubemesonga ei esinenud ühelgi uuritaval. Kuna FXSiga meestel esineb tavarahvastikust sagedamini mitraalklapi prolapsi ja alaneva aordi laienemist, küsisime vanematelt, kas varem on tehtud täiendavaid südameuuringuid. Uuritud oli 47% meessoost patsientidest, kõigil uuritutel oli leid patoloogiat. Funktsionaalset süstoolset kahinat esines 13%-l meessoost patsientidest. Munandite suurust me ei mõõtnud orhidomeetri puudumise tõttu. Teistest terviseprobleemidest oli lapseas diagnoositud epilepsiat 27%-l FXSiga meessoost patsientidest ning keskkõrvapõletikku vähemalt ühel korral oli põdenud neist 40%. Korduvaid keskkõrvapõletikke ei põdenud ükski uuritav.

TÄISMUTATSIOONIGA NAISPATSIENT

Uuringurühmas leidsime ühe FXSi täismutatsiooniga naispatsiendi. Tegemist oli 36aastase naisega, kelle pojalt diagnoosisime FXSi. Uuritaval oli normaalne kasv, FXSile iseloomulik näo fenotüüp: pikliku kujuga nägu, sügaval asetsevad silmad, peast eemale hoidvad suured kõrvad ja esileulatav alalõug. Patsient ei suutnud VAMi

tõttu adekvaatset anamneesi anda; VAMi tase oli mõõdukas. Menstruatsioonitsükkel oli regulaarne.

PREMUTATSIOONIGA NAISED (14 patsienti)

Keskmine vanus diagnoosimisel oli 29,4 aastat ja keskmine vanus FXSiga lapse sünnil oli 25,7 aastat. Enamik premutatsiooniga naistest oli normaalsete antropomeetriliste näitajatega, 14%-l esines lühike kasv (alla -2 SD) ning 21%-l esines ülekaalulisus (üle $+2$ SD). Makrotsefaaliat (üle $+2$ SD) esines ühel premutatsiooniga naisel (7%).

Premutatsiooniga naiste näo fenotüübis täheldasime üksikuid mikroanomaaliaid: pikliku kujuga kitsas nägu (21%), prominentne otsmik (21%), peast eemale hoidvad kõrvad (14%), pikad kõrvad (21%), kõrge suulagi (36%), hammaste reastumise häire (29%) ja prominentne lõug (50%) (vt tabel).

VAMi täheldasime ühel (7%) premutatsiooniga naispatsiendil. FXSile iseloomulikke käitumishäireid täheldasime samuti ühel (7%) premutatsiooniga naispatsiendil, kellel esinesid keskendumishäired, autistlikud jooned, kohanemishäired, ebaadekvaatne naer ja stereotüüpiad. Samas nägime pilkkontakti vältivat käitumist 21%-l naistest.

FXSi suhtes uuringule oli saadetud 79% naistest perekonnas esineva FXSi tõttu, lisaks oli 21% naispatsientidest uuritud infertiilsuse või POI tõttu. Konsultatsiooni toimumise ajaks esines 43%-l patsientidest POI või menstruatsioonide ebaregulaarsus. Primaarne ovariaalne puudulikkus ja hüpoplastiline emakas esines ühel premutatsiooniga patsiendil, ülejäänud premutatsiooniga patsientidel algasid menstruatsioonid vanuses 12–15 aastat. Kahel patsiendil (14%) lõppesid menstruatsioonid 23.–24. eluaastal. Hormoonasendusravi sai 21% naistest ja 29% oli kasutanud rasedusvastaseid vahendeid.

Sidekoe haaratuse tunnustena esines premutatsiooni kandvatel naistel *cubitus valgus* (64%), kerge küfoos rindkere piirkonnas (21%), sõrmeliigete hüperliikuvus

(43%), lampjalgsus (29%) ja lihashüpotoonia (14%) (vt tabel). Muudest kliinilistest probleemidest esines epilepsiat ühel (7%) premutatsiooniga patsiendil. Pooltel patsientidel oli uuritud südant, ühel patsiendil esines patsiendi sõnul kaasasündinud klapi-riike ja vatsakese defekt, teistel oli leid normis. Keskkõrvapõletikke oli esinenud 54%-l patsientidest.

PEREKONDLIK JUHTUM – KOMPLITSEERITUD JÄRGLASTE SAAMINE

Uuringurühma raames uurisime perekonda, kus terve premutatsiooniga vanaisa (79–81 CGG kordust) pärandas premutatsiooniga X-kromosoomi oma kahele tütrele (77–79 CGG kordust). Premutatsiooni tõttu tekkis ühel tütrele 24 aasta vanuselt POI, põhjustades naisel menopausi, mistõttu oli ta võimetu lapsi saama. Seetõttu pöördus ta kunstlikule viljastamisele (IVF – *in vitro fertilization*), kus kasutati munaraku doonorina tema lihast öde. Naist kahjuks enne IVF-protseduuri FXSi suhtes ei uuritud. Seetõttu jäi eelnevalt teadmata, et tema ja ta öde on FXSi premutatsiooni kandja. Naine sünnitas 28aastasena FXSi täismutatsiooniga poisi.

ARUTELU

Uurisime geneetiliselt kinnitatud FXSi täis- ja premutatsiooni kandvate patsientide perekonna anamneesi ning neil esinenud kliinilisi sümptomeid.

Keskmine FXSi diagnoosimise vanus on hea näitaja, kui teadlikud on arstid sellest sündroomist. Näiteks Prantsusmaal diagnoositakse FXSi täismutatsiooni poistel keskmiselt 4,9 aasta vanuselt (14), samas on Ameerikas keskmine FXSi diagnoosimise vanus 2,7 aastat (15). Eestis on keskmine diagnoosimise vanus väiksem kui Prantsusmaal, kuid märgatavalt kõrgem kui Ameerikas (4,5 aastat). Franke jt (16) andmetel on naistel premutatsiooni diagnoosimise keskmiseks vanuseks 32,3 aastat ning ema vanuseks FXS-lapse sündimisel 27,3 aastat. Eestis on premutatsiooni diagnoosimine ja

FXS-lapse sündimine kaks kuni kolm aastat varasemad (diagnoos 29,4 ja sünnitus 25,7 aasta vanuselt). Ligikaudu 15%-l Mandeli jt (17) kirjeldatud FXS-patsientidest esineb premutatsiooni/täismutatsiooni mosaik-sust, ka Eesti FXSiga patsientide hulgas esines mosaik-sust 14%-l uuritavatest.

Lachiewicz jt (18) näitasid, et sünnikaal ja pikkus ei erinenud kontrollrühma näitajatest. Eesti FXSiga meessoost patsientide keskmine sünnikaal (+1,5 SD) ja pikkus (+0,5 SD) olid üle keskmise. Kirjandusest on teada, et enamiku alla 15aastaste FXSiga poiste pikkus oli üle 50 protsentiili, kuid FXSiga täiskasvanud meeste pikkus oli alla 50 protsentiili (10). Sama tendentsi on näidatud ka kaalu kohta (10). Eestis olid samuti alla 15aastased FXSiga poisid normist pikemad (üle +2 SD), üks 19aastane mees oli suhteliselt lühema kasvuga (–1,5 SD), kuid ülejäänud olid normpikkusega. Pea-ümbermõõdu kasv on kergelt kiirem tava-rahvastiku poistest ning on normist suurem ka FXSiga täiskasvanud meestel (10). Eesti patsientidest esines makrotsefaaliat 21%-l, ülejäänud olid normotsefaalsed.

Erinevalt mõnedest teistest tuntud geneetilistest sündroomidest, näiteks Downi sündroom, on FXSi kliiniliselt raskem diagnoosida. Eriti keeruline on seda sündroomi diagnoosida kohe pärast lapse sündi, juhul kui ei ole eelnevat perekonna anamneesi. Alles siis, kui ilmnevad arengus mahajäämus ja käitumishäired, tekib arstil FXS-diagnoosi kahtlus. Kirjanduses on näidatud, et FXSi kliiniliste sümptomite skoorimisega on võimalik vähendada FXS-testide tegemist 60–86% võrra, kaotamata tegelikke FXS-juhte (19, 20). Giangreco jt (19) kasutasid kuuest tunnusest koosnevat nimekirja, millesse kuulusid patsiendil esinev mõõdukas kuni raske VAM, emapoolses suguvõsas esinev VAM või psüühikahäire, pikliku kujuga nägu, tähelepanuhäire, hüperaktiivsus ning autistlikud käitumisjooned. De Vries jt (20) kasutasid seitsmest tunnusest koosnevat nimekirja ja selle abil näitasid 86% FXS-testide arvu vähenemist VAMiga pat-

sientide seas, ilma et diagnoosimata jääks ühtegi FXS-juhtu. Nende nimekirja kuu-lusid perekonna anamneesis VAM, pikliku kujuga nägu, suured ning prominentsed kõrvad, üliliikuvad sõrmeliigesed, pehme nahk, makroorhidism ja täpsustamata käitumishäired. Meie uuring toetab selliste kriteeriumite kasutamist, sest kõigil Eesti FXSi meessoost patsientidel esines mõõdukas kuni raske VAM, pooltel patsientidest (53%) leidis suguvõsas VAMiga isik(-ud), lisaks esines enamusel FXSiga patsientidest pikliku kujuga ja kitsas nägu (87%), prominentsed (93%) ning pikad kõrvad (75%), käitumishäiretest hüperaktiivsus (67%), tähelepanuhäired (87%) ning autistlikud jooned (87%). Samas esines pehmet sametist nahka Eesti FXS-patsientidest ainult kolmandikul (33%). Makroorhidismi me kahjuks ei uurinud, kuid Lachiewiczzi jt järgi ei ole makroorhidism hea kliiniline kriteerium alla 8aastastel FXS-kahtlusega poistel (21).

FXSi puhul domineerivad VAM ja käitumishäired teiste kliiniliste tunnuste üle (10). VAM varieerub kergest kuni raskeni, kuid enamik FXSiga meessoost patsientidest on mõõduka kuni raske VAMiga (18) ning seda nägime ka Eesti patsientide hulgas. Arengu mahajäämus ilmneb FXSi puhul keskmiselt 1,75 aasta vanuses (15) ja vaimse arengu kõrgeim tase on vanuses 10–15 aastat (22). Samuti on näidatud intelligentsustaseme, ko-hanemisvõime, verbaalse väljendusoskuse, visuaal-ruumilise mõtlemise, loogilise mõtlemise, lühiaegse mälu, igapäevaste oskuste, suhtlemise ja sotsiaalsete oskuste vähenemist noortel FXSiga poistel (uurimisperiood keskmiselt 2,3 aastat) (23). Täismutatsiooniga meestel on madalam IQ kui mosaiiksusega meestel (24). Ka ühel meie uuringurühmas oleval mosaiiksel FXSiga meessoost patsiendil oli keskmiselt suurem sotsiaalne võimekus. Hagerman jt (25) näitasid, et kõrgema intelligentsustasemega FXSiga indiviide esines rohkem 7aastaste ja nooremate hulgas, mistõttu arstid peaksid FXSi suhtes uurima ka normaalse intelligentsustaseme, kuid õpivilumushäire või hüperak-

tiivsusega ning FXSile iseloomuliku fenotüübiga lapsi.

FXS-poiste käitumises esinevad iseloomulikumad jooned, mis võivad olla abiks sündroomi diagnoosimisel (10). Esiteks puudub FXSiga lastel lauseline kõne kolmandaks eluaastaks (10). Kõne arengu peetus esines ka kõigil Eesti FXSiga meessoost patsientidel. Teiseks esinevad käitumishäired, kõige sagedamini on kirjeldatud tujumuutusi ning hüperaktiivsust (10). Mõlemat esines ka Eesti meessoost patsientidel umbes 67%-l juhtudel. Samuti on kirjeldatud autistlikke jooni, pilkkontakti vältimist, käte plaksutamist ja hammustamist ning need käitumishäired tulevad ilmsiks enamasti teise kuni viienda eluaasta vahel (10). On leitud, et lapsed, kellel esineb FXS koos autismiga, on raskema VAMiga ning sotsiaalselt, suhtlemis- ja kognitiivsetelt oskustelt rohkem maha jäänud kui lapsed, kellel esines ainult autism või FXS (26). Eesti meessoost FXS-patsientidel esines samuti autistlikke jooni 87%-l uuritavatest ning eelnevate uuringutega võrreldes esines rohkem puudulikku silmside-kontakti ja kontsentreerumishäireid (vt tabel).

Premutatsiooni ja täismutatsiooniga naissoost patsientidel on käitumishäiretest kirjeldatud enam sotsiaalset foobiat ja ärevushäireid. Samuti näidati, et premutatsiooni kandvatel naistel, kellel oli sündinud FXSi täismutatsiooniga laps(ed), esines rohkem depressiooniepisoode kui premutatsiooni kandvate naiste hulgas, kellel FXS-sündroomiga lapsi polnud (16). FXSi premutatsiooni kandvatel naistel esinevad analoogsed tähelepanuhäired ning kognitiivsed probleemid nagu täismutatsiooniga poistel, kuid need on kergemalt väljendunud (27). Eesti naissoost FXS-patsientide hulgas täheldasime käitumishäiretest kõige sagedamini esinevat puudulikku silmside-kontakti (vt tabel).

Kirjanduses on näidatud et premutatsiooniga naistel esineb tavarahvastikust sagedamini POId, mida defineeritakse kui spon-taanet sekundaarset hüpergonadotroopset

hüpoöstrogeenset amenorröad enne 40. eluaastat (28). Kui tavarahvastikust esineb POId 1%-l naistest, siis premutatsiooni kandvatel naistel esineb POI 16–24%-l juhtudest (6, 29). Hundscheid jt (28) leidsid, et 25%-l menstrueerivatel premutatsiooniga naistel enne 40. eluaastat oli FSH tase > 15 ü/l, mis viitab vananevatele *ovarium*'itele. Eesti patsientidest oli POI diagnoositud või esines menstruaatsioonide ebaregulaarsus 43%-l premutatsiooni kandjatest. Teiseks samuti väga oluliseks probleemiks on premutatsiooni kandvate naiste hirm lapse sünnitamise ees. Bailey kaasautoritega (15) leidis, et vaid 55% premutatsiooniga naistest, kes teavad riskist sünnitada haige laps, on nõus lapsi saama. Meie ei küsinud spetsiifiliselt Eesti premutatsiooni kandvatelt naistelt, kas nad on nõus lapsi sünnitama, kuid me nägime kahesugust reaktsiooni. Esiteks, kui perekondi oli teavitatud POIst, rasestus korruga mitu premutatsiooniga patsienti, kes pöördusid rasedusest teada saades geneetiku vastuvõtule FXSi perinataalseks diagnostikaks. Teiseks märkasime ka hirmu rasestuda, seda eriti noorte premutatsiooni kandvate naiste juures. Seetõttu on väga oluline perekondade nõustamine nii geneetilise riski kui ka rasedusaegsete uuringuvõimaluste suhtes ning ka *in vitro* viljastamise võimalustest lähtudes.

Hagerman jt (30) uurisid 30 FXSi meessoost patsienti ja leidsid, et 63%-l uuritutest oli esinenud lapseas kuus või enam keskkõrvapõletiku episoodi. Nad järeldasid, et FXSiga meestel esineb suurem risk keskkõrvapõletiku tekke suhtes ja see võib omakorda mõjutada laste käitumisprobleeme, kognitiivset ja kõne arengut. Täpne sagedaste otiitide esinemise põhjus FXSiga isikutel ei ole teada. Arvatakse, et FXSile iseloomulik näo anatoomia, näiteks pikliku kujuga nägu ja kõrge suulagi, võivad mõjutada Eustachiusse tõrve nurka ning seetõttu raskendada keskkõrva dreenaazi (10). Ka Eesti FXSiga meessoost patsientidest oli 40%-l esinenud otiit vähemalt ühel korral elu jooksul. Seetõttu on väga oluline, et FXSiga

patsiendid saaksid kõrvapõletike korral korralikku ravi (antibakteriaalne ravi või isegi šunteerimine) (30). Üllatavalt leidsime, et pooltel (54%) Eesti premutatsiooniga naissoost patsientidel oli samuti esinenud keskkõrvapõletikke. Eelnevalt ei ole näidatud, et premutatsiooniga naistel esineks otiite tavarahvastikust sagedamini.

Imikueas võivad esineda FXSiga patsientidel sidekoe anomaaliad, näiteks kaasasündinud puusaliigese düsplaasia ja kubemesong. Hilisemas eas võib sidekoe anomaalia põhjustada skolioosi, lampjalgsust ja mitraalklapi prolapsi (10). Meile edastatud info kohaselt ei esinenud ühelgi Eesti meessoost patsiendil kaasasündinud puusaliigese düsplaasiat, kubemesonga ega südameprobleeme, samas oli südant põhjalikult uuritud kõigest 47%-l patsientidest. Sidekoe anomaaliale viitavat küfoskolioosi esines 13%-l Eesti meessoost patsientidest, kuid lampjalgsust jällegi peaaegu kõigil uuritavatel (92%), seega rohkem kui kirjanduses esitatud (69–72%) (18, 31).

Makroorhidismi esineb isegi üle 80%-l täiskasvanud FXS-meestest (31). On näidatud, et täismutatsiooniga meeste sperma sisaldab premutatsiooniga spermatooside, vaatamata sellele et täismutatsioon esineb kõigis teistes kudedes (32). See tähendab, et nende meeste tütreid on kõik premutatsiooni kandjad ja pojad terved. Samas leidsid Gu jt (33), et kõigil nende viiel uuritaval täismutatsiooniga mehel vanuses 18–60 eluaastat esines erektsioonihäire, mistõttu need FXS-mehed olid suguvõimetud, kuid on ka kirjeldatud fertiilseid mosaiikseid FXS-mehi (34, 35). Eesti patsientidel makroorhidismi ei uuritud orhidomeetri puudumise tõttu.

FXS on perekondlik pärilik haigus, mille kliiniline avaldumine võib olla väga erineva raskusastmega, põhjustades probleeme nii premutatsiooniga haiguse kandjatele kui ka täismutatsiooniga haigetele. Kuna FXS avaldub kliiniliselt väga erinevalt, võivad need patsiendid jõuda oma probleemidega paljude erinevate spetsialistide juurde nagu pediaatrid, neuroloogid, psühhiaatrid, gü-

nekoogid, nina-kõrva-kurguarstid ning geneetikud. Oma uurimistöö jooksul nägime nii premutatsiooni kui ka täismutatsiooniga ning nii VAMiga kui ka normaalse intellekti-ga naisi ja mehi. Esines olukordi, kus oli kas VAMi ja/või käitumishäirete tõttu rasken-datud patsiendi konsultatsioonile tulemine ning adekvaatse anamneesi võtmine, kuna lisaks FXSiga meessoost patsientidele oli ka kolmandik emadest VAMiga. Samuti on väga oluline mõista, et FXS põhjustab premutat-siooni kandvatel naistel POID, mistõttu on

kindlasti vaja uurida kõiki infertilseid naisi FXSi premutatsiooni kandluse suhtes. Käes-olev uurimistöö on märgatavalt suurendanud patsientide ja arstide teadlikkust FXSist.

TÄNUVAVDUS

Täname kõiki patsiente ja nende perekondi, kellega koostöö tegi selle uuringu võimalikuks. Samuti täname kõiki koostööd teinud arste. Uurimustööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant TARLA 2695).

helenp@ut.ee

KIRJANDUS

- Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex linkage. *JNNP* 1943;6:154–6.
- Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969;21:231–44.
- 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.
- Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001;3:359–71.
- Hinds HL, Ashley CT, Sutcliffe JS, et al. Tissue specific expression of FMR-1 provides evidence for a functional role in fragile X syndrome. *Nat Genet* 1993;3:36–43.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study – preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83:322–5.
- Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE, et al. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985;69:289–99.
- Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991;67(6):1047–58.
- Puusepp H, Kahre T, Sibul H, et al. Prevalence of the fragile X syndrome among Estonian mentally retarded and whole children's population. *J Child Neurol* 2008; accepted.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research*. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press; 2002.
- Pandey UB, Phadke SR, Mittal B. Molecular diagnosis and genetic counselling for fragile X mental retardation. *Neurol India* 2004;52:36–42.
- Arvio M, Peippo M, Simola KO. Applicability of a checklist for clinical screening of the fragile X syndrome. *Clin Genet* 1997;52:211–5.
- Sudhalter V, Cohen IL, Silverman W, et al. Conversational analyses of males with fragile X, Down syndrome, and autism: comparison of the emergence of deviant language. *Am J Ment Retard* 1990;94:431–41.
- Biancalana V, Beldjord C, Taillandier A, et al. Five years of molecular diagnosis of Fragile X syndrome (1997–2001): a collaborative study reporting 95% of the activity in France. *Am J Med Genet* 2004;129:218–24.
- Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. *Pediatrics* 2003;111:407–16.
- Franke P, Leboyer M, Gansicke M, et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psych Res* 1998;80:113–27.
- Mandel JL, Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Horm IGF Res* 2004;14A:S158–65.
- Lachiewicz AM, Dawson DV, Spiridigliozzi GA. Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am J Med Genet* 2000;92:229–36.
- Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, et al. A simplified six-item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. *J Pediatr* 1996;129:611–4.
- de Vries BB, Mohkamsing S, van den Ouweland AM, et al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. *J Med Genet* 1999;36:467–70.
- Lachiewicz AM, Dawson DV. Do young boys with fragile X syndrome have macroorchidism? *Pediatrics* 1994;93:992–5.
- Dykens EM, Hodapp RM, Ort S, et al. The trajectory of cognitive development in males with fragile X syndrome. *AACAP* 1989;28:422–6.
- Fisch GS, Simensen R, Tarleton J, et al. Longitudinal study of cognitive abilities and adaptive behavior levels in fragile X males: a prospective multicenter analysis. *Am J Med Genet* 1996;64:356–61.
- Staley LW, Hull CE, Mazzocco MM, et al. Molecular-clinical correlations in children and adults with fragile X syndrome. *Am J Dis Child* 1993;147:723–6.
- Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, et al. High functioning fragile X males: demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associated with protein expression. *Am J Med Genet* 1994;51:298–308.
- Bailey DB Jr, Hatton DD, Mesibov G, et al. Early development, temperament, and functional impairment in autism and fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2000;30:49–59.
- Steyaert J, Borghgraef M, Gauthier C, et al. Cognitive profile in adult, normal intelligent female fragile X carriers. *Am J Med Genet* 1992;43:116–9.
- Hundscheid RD, Braat DD, Kiemeny LA, et al. Increased serum FSH in female fragile X premutation carriers with either regular menstrual cycles or on oral contraceptives. *Human Reprod* 2001;16:457–62.
- Sherman SL, Taylor K, Allen EG. *FMR1* premutation: leading cause of inherited ovarian dysfunction. In: Arreta I, ed. *Fragile sites: new discoveries and changing perspectives*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2007. p. 299–320.

30. Hagerman RJ, Altshul-Stark D, McBogg P. Recurrent otitis media in the fragile X syndrome. *AJDC* 1987;141:184-7.
31. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, et al. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am J Med Genet* 1996;64:388-94.
32. Reyniers E, Vits L, De Boulle K, et al. The full mutation in the FMR-1 gene of male fragile X patients is absent in their sperm. *Nat Genet* 1993;4:143-6.
33. Gu F, Zhang HY, Hu SY, et al. Erectile dysfunction in fragile X patients. *AJA* 2006;8:483-7.
34. Willems PJ, Van Roy B, De Boulle K, et al. Segregation of the fragile X mutation from an affected male to his normal daughter. *Hum Mol Genet* 1992;1:511-5.
35. Rousseau F, Robb LJ, Rouillard P, et al. No mental retardation in a man with 40% abnormal methylation at the FMR-1 locus and transmission of sperm cell mutations as premutations. *Hum Mol Genet* 1994;3:927-30.

SUMMARY

Fragile X syndrome premutation and full mutation in Estonia: the clinical phenotype and disease history of patients

AIM OF THE STUDY. The main purpose of this study was to evaluate the clinical phenotype and disease history of patients with fragile X syndrome (FXS) premutation and full mutation in Estonia. We also describe clinical symptoms contributing earlier identification of the FXS syndrome.

METHODS. The study subjects were all FXS premutation or full mutation patients identified in the Department of Genetics of the United Laboratories of Tartu University Hospital from 1997 to 2006. In 676 patients (516 children and 160 adults) molecular analysis of FXS was carried out. Full mutation was detected in 15 males and one female, premutation was found in 21 females. Clinical evaluation was done in all patients with full mutation and in 14 females with premutation.

RESULTS. All males with full mutation were mentally retarded (moderate to severe). A majority of males had typical facial features: long narrow face, high and wide forehead, long and/or prominent ears, prominent jaw and dental crowding. Behavioural problems

were seen among males with FXS in 87% of the cases, most frequently autistic features, poor eye contact, concentration problems and stereotypes. All males with FXS full mutation had connective tissue abnormalities (hyperextensive joints, flat feet, etc.). Obesity was a great problem in 64% of the males. In 27% of the males with FXS, the mother was also mentally retarded, which caused problems with counselling. Females with full mutation had moderate mental retardation, long face, deep-set eyes and prominent jaw. A minority of females with premutation had some classical symptoms of the FXS phenotype. Only one patient with premutation had mental retardation and behavioural problems. However, 43% of the females with premutation had premature ovarian insufficiency (POI) or irregular menstruation. We also present one complicated family, which demonstrates how important it is to exclude FXS premutation in all females with infertility and POI.

CONCLUSION. This study has considerably improved the awareness of FXS among patients and doctors in Estonia.