

## Maladies rares

## Le syndrome de l'X fragile

Thierry Philbet

**Le syndrome de l'X fragile est la première cause de retard mental héréditaire et la deuxième cause de déficience intellectuelle après la trisomie 21. Cette maladie génétique rare est due à une mutation du gène FMR1, situé sur le chromosome X, qui interfère avec le développement du cerveau.**

Le syndrome de l'X fragile est dû à une mutation complète du gène FMR1, situé sur le chromosome X. Ce dernier présente alors une cassure visible sur un de ses bras, dite zone fragile. La mutation du gène FMR1 peut n'être que partielle (on parle alors de prémutation) mais causer tout de même deux autres maladies: l'insuffisance ovarienne précoce (FXPOI) et le syndrome de tremblement-ataxie (FXTAS).

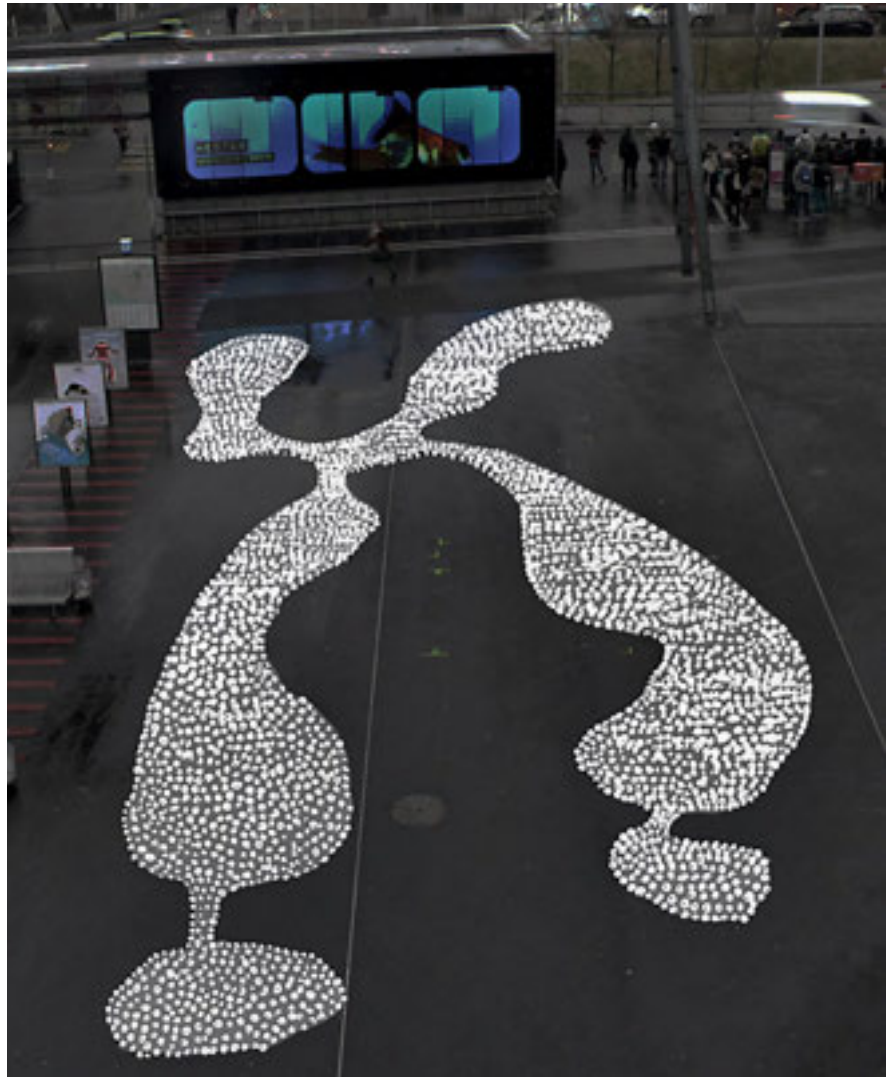
Hommes et femmes peuvent être porteurs d'une prémutation du gène FMR1. Les hommes la transmettent uniquement à leur(s) fille(s), alors que les femmes peuvent la transmettre à leurs enfants des deux sexes. Mais seule la prémutation transmise par une femme peut se transformer en mutation complète, cause du syndrome de l'X fragile.

Cette maladie rare touche un garçon sur 4000 et une fille sur 8000. La plupart des garçons et environ un tiers des filles présenteront un déficit intellectuel significatif à l'âge adulte.

### Symptômes

On peut observer chez les malades les troubles suivants:

- retard dans l'acquisition du langage puis troubles du langage: répétition des mêmes mots et des mêmes phrases, difficultés d'articulation, élocution rapide, voire saccadée et difficile à comprendre;
- évitement sensoriel caractérisé par une intolérance aux bruits aigus, à certaines matières en contact avec la peau et certains aliments en raison de leur goût ou de leur texture;
- tendance à rester seul et à se réfugier dans un monde imaginaire mais avec un désir d'affection et de tendresse;



Une performance sera organisée le 10 octobre prochain à Lausanne à l'occasion de la Journée européenne de l'X fragile.

© courtesy MUMA

- déficit de contrôle des émotions (manifestations exagérées ou mouvements stéréotypés comme des battements des mains, des morsures au niveau des doigts).

Les symptômes physiques, peu visibles à la naissance, s'accroissent à partir de la puberté. Parfois, on observe des difficultés de déglutition dans les premiers jours; et dès les premières années, des otites à répétition et un reflux gastro-œsophagien.

Les filles présentent souvent un handicap «invisible» se traduisant par de la

### Caractéristiques physiques

Les malades peuvent présenter une ou plusieurs caractéristique(s) physique(s): visage allongé avec un front proéminent et de grandes oreilles, hyperlaxité ligamentaire (articulations souples en particulier au niveau des doigts, du poignet et du coude), faiblesse musculaire (hypotonie), affaissement plantaire (pieds plats), augmentation anormale du volume des testicules, risque de convulsions (épilepsies), troubles oculaires (strabisme, nystagmus) et souffle cardiaque.

6 timidité, de l'anxiété, un retard scolaire (surtout en mathématiques), des difficultés de communication et d'abstraction. Les adultes éprouvent des difficultés dans l'apprentissage de compétences de la vie quotidienne, p.ex. les transports en commun ou la gestion de l'argent.

### Diagnostic

Un dépistage du syndrome de l'X fragile devrait être prescrit dans les cas inexplicables de déficience intellectuelle, de retard du langage, de TDAH, d'autisme ou de troubles de l'apprentissage. Un diagnostic précoce permet à l'enfant de bénéficier le plus tôt possible d'un accompagnement adapté afin de favoriser au mieux son développement. Les membres d'une famille où des cas de mutation complète ou de prémutation ont été décelés devraient envisager un test de dépistage.

Tout médecin peut prescrire une analyse moléculaire de l'ADN pour le dépistage du gène FMR1. Elle doit être effectuée par un centre de génétique. Un test

de diagnostic prénatal peut être prescrit à partir de la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse.

### Prise en charge et traitements

Actuellement, aucun traitement n'est disponible. La prise en charge est donc symptomatique et pluridisciplinaire. Les médicaments tels que les stimulants et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (pour l'anxiété et les troubles obsessionnels compulsifs) ou les antipsychotiques atypiques (en cas d'automutilation, d'agressivité, d'autisme) sont à associer à la logopédie, la physiothérapie, l'ergothérapie d'intégration sensorielle, les programmes éducatifs personnalisés et aux thérapies comportementales.

Les résultats préliminaires de nouveaux traitements ciblés (antagonistes mGluR5, agonistes GABA A et B et minocycline) sont prometteurs. Ils pourraient modifier l'évolution et le pronostic du syndrome. ■

Sources: [www.fraxas.ch](http://www.fraxas.ch), [www.orpha.net](http://www.orpha.net), [www.fragilex.eu](http://www.fragilex.eu)

### FRAXAS

L'association Le Cristal, active jusqu'à présent en Suisse romande, a cédé sa place à Fraxas – Association X Fragile Suisse dont l'activité s'étendra à toutes les régions linguistiques de Suisse.

La nouvelle association sera officiellement lancée à Lausanne, lors de la Journée européenne de l'X fragile, le 10 octobre prochain (programme sur [www.fraxas.ch](http://www.fraxas.ch)).



Contact: Fraxas – Association X Fragile Suisse, 3000 Berne, site: [www.fraxas.ch](http://www.fraxas.ch), E-mail: [contact@fraxas.ch](mailto:contact@fraxas.ch).

## Seltene Krankheiten

# Das Fragiles-X-Syndrom

Thierry Philbet

**Das Fragiles-X-Syndrom stellt die häufigste Ursache einer genetisch bedingten geistigen Behinderung dar und, nach Trisomie 21, die zweithäufigste einer intellektuellen Beeinträchtigung. Auslöser dieser seltenen Erbkrankheit ist eine mit der Hirnentwicklung interferierende Mutation des Gens FMR1 auf dem Chromosom X.**

Das Fragiles-X-Syndrom wird verursacht durch eine vollständige Mutation des Gens FMR1 auf dem Chromosom X. Letzteres zeigt in diesem Fall eine sichtbare brüchige Stelle auf einem seiner Arme, der so genannt fragilen Zone. Die Mutation des Gens FMR1 kann nur partiell sein (man spricht dann von einer Prämutation), aber trotzdem schon zwei andere Krankheiten auslösen: die prä-mature Ovarialinsuffizienz (FXPOI) und das Tremor-/Ataxiesyndrom (FXTAS).

Männer wie Frauen können Träger einer Prämutation des Gens FMR1 sein. Männer vererben diese nur an ihre Töchter, während sie Frauen an ihre Kinder beiderlei Geschlechts weitergeben können. Einzig eine durch die Mutter vererbte Prämutation kann sich aber zu einer vollständigen Mutation entwickeln und somit ein Fragiles-X-Syndrom auslösen.

### Physische Charakteristika

Die Patienten können typische physische Merkmale aufweisen: schmales verlängertes Gesicht mit vorgewölbter Stirn und grossen Ohren, überstreckbare Bänder (biegsame Gelenke vor allem Finger, Handgelenk und Ellbogen), Muskelschwäche (Hypotonie), Pes planus und Makroorchidie. Ebenfalls auftreten können Konvulsionen (Epilepsie), okuläre Störungen (Strabismus, Nystagmus) und Herzgeräusche.

Diese Seltene Krankheit befällt einen von 4000 Knaben und eines von 8000 Mädchen. Die meisten Knaben und ungefähr ein Drittel der Mädchen werden im Erwachsenenalter ein signifikantes intellektuelles Defizit aufweisen.

### Symptome

Bei den Betroffenen können folgende Störungen auftreten:

- verzögerte Sprachentwicklung und später Sprachstörungen: Wort- und Satzwiederholungen, Artikulationsprobleme und eine schnelle, abgehackte und schwer verständliche Sprechweise,
- sensorische Abneigungen, charakterisiert durch Intoleranz gegen schrillen Lärm, gegen Hautkontakt mit gewissen Materialien und gegen Nahrungsmittel auf Grund des Geschmacks oder der Konsistenz,



In Lausanne wird am 10. Oktober ein Event anlässlich des europäischen Tages des Fragiles-X-Syndroms organisiert.

© courtesy MUMA

- Abkapselung und Tendenz zur Flucht in eine imaginäre Welt mit gleichzeitigem Wunsch nach Zuneigung und Zärtlichkeiten,
- Defizite in der Kontrolle der Emotionen (übertriebene Verhaltensäusserungen oder stereotype Bewegungen wie Handwedeln oder Handbeissen).

Die physischen Symptome, die bei der Geburt wenig sichtbar sind, werden mit der Pubertät deutlicher. In gewissen Fällen machen sich aber schon in den ersten Lebensstagen Schluckstörungen bemerkbar und in den frühen Lebensjahren können wiederholt Otitiden und ein gastro-intestinaler Reflux auftreten.

Mädchen leiden oft unter einer «unsichtbaren» Behinderung, die sich in Schüchternheit, Ängstlichkeit, einer schulischen Unreife (besonders in Ma-

thematik) und Kommunikations- und Abstraktionsschwierigkeiten äussert. Erwachsene haben Schwierigkeiten mit der Aneignung von Alltagskompetenzen, beispielsweise können sie keine öffentlichen Verkehrsmittel benutzen oder nicht mit Geld umgehen.

#### Diagnostik

Ein Screening auf das Fragiles-X-Syndrom sollte in allen ungeklärten Fällen eines intellektuellen Defizits, einer verzögerten Sprachentwicklung, eines ADHS, von Autismus sowie von Lernstörungen durchgeführt werden. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht dem Kind, so früh als möglich von einer entsprechenden Betreuung zur Förderung seiner bestmöglichen Entwicklung zu profitieren.

Mitglieder einer Familie, in der Fälle einer vollständigen Mutation oder einer Prämutation aufgetreten sind, sollten sich testen lassen.

Jeder Arzt kann eine molekulare DNA-Analyse zur Untersuchung des Gens FMR1 anordnen. Diese muss in einem medizinisch genetischen Zentrum vorgenommen werden. Ein pränataler Diagnosetest kann ab der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

#### Behandlung und Therapien

Zurzeit steht keine spezifische Therapie zur Verfügung. Die Behandlung ist daher symptomatisch und multidisziplinär. Medikamente wie Stimulantien, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (gegen Angst- und Zwangsstörungen) oder atypische Antipsychotika (bei Selbstverstümmelung, Aggressivität, Autismus) werden kombiniert mit Logopädie, Physiotherapie, Ergotherapie vor sensorischen Integration, personalisierten Schulungsprogrammen und Verhaltenstherapie.

Vorläufige Resultate neuer zielgerichteter Therapien (mGluR5-Antagonisten, GABA A und B- Agonisten, Minocyclin) sind vielversprechend. Diese Medikamente vermögen die Entwicklung und die Prognose des Syndroms zu beeinflussen. ■

Quellen: [www.fraxas.ch](http://www.fraxas.ch), [www.orpha.net](http://www.orpha.net), [www.fragilex.eu](http://www.fragilex.eu)

#### FRAXAS

Die Vereinigung Le Cristal, die bisher in der Romandie präsent war, hat FRAXAS – Verein Fragiles X Schweiz – Platz gemacht. Die Aktivitäten dieses Vereins werden auf alle Sprachregionen der Schweiz ausgedehnt.

Der neue Verein wird anlässlich des Europäischen Tags des Fragilen X am 10. Oktober in Lausanne vorgestellt (Programm auf [www.fraxas.ch](http://www.fraxas.ch)).

**fraxas**  
 VEREIN FRAGILES X SCHWEIZ  
 ASSOCIATION X FRAGILE SUISSE  
 ASSOCIAZIONE X FRAGILE SVIZZERA

Kontakt: FRAXAS – Verein Fragiles X Schweiz,  
 3000 Bern, Webseite: [www.fraxas.ch](http://www.fraxas.ch),  
 E-mail: [contact@fraxas.ch](mailto:contact@fraxas.ch).