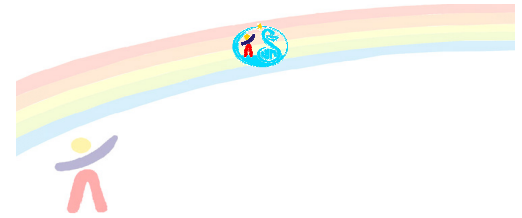




مؤسسة 'شاليم'  
تطوير خدمات للشخص ذو  
التخلف العقلي في السلطات المحلية  
The Shalem Fund  
for Development of Services for People with  
Intellectual Disabilities in the Local Councils  
פיתוח שירותים לאדם עם מוגבלות שכלית  
התפתחותית ברשויות המקומיות



המכון להתפתחות הילד ע"ש ויינברג  
המכון הגנטי לתורשת האדם ע"ש דנק גרטנר  
המרכז הרפואי המשולב ע"ש חיים שיבא

## הסתמנות אוטיזם ותחלואה נוירו-פסיכיאטרית בחולי תסמונת ה-X השביר ובאחאים

### דר' גביס לידיה

מנהלת המכון להתפתחות הילד ע"ש ויינברג, בית החולים ספרא לילדים

### דר' ריס-לבבי ליאת

מנהלת יחידת ביוכימיה ואחראית מעבדת X שביר, המכון הגנטי לתורשת האדם ע"ש דנק גרטנר

### קסנר ברוך יעל

רכזת בכירה, המכון להתפתחות הילד ע"ש ויינברג, בית החולים ספרא לילדים



מחקר זה נערך בסיוע מענק מחקר מקרן שלם  
הקרן לפיתוח שירותים לאדם עם מוגבלות שכלית התפתחותית ברשויות המקומיות  
2008

## תוכן עניינים

עמוד

3	תקציר בעברית
4	רשימת תרשימים, גרפים וטבלאות
5	מבוא וסקירת ספרות
9	שיטת המחקר
11	ממצאים
17	דיון וניתוח
20	סיכום, המלצות ומסקנות
21	השלכות יישומיות של המחקר
23	פורום אנשי מקצוע לפרסום והצגת המחקר
24	ביבליוגרפיה
29	תקציר באנגלית
31	שער באנגלית

## תקציר בעברית

תסמונת ה-X השביר (Fragile X syndrome) הינה הגורם השכיח ביותר, הידוע כיום, להורשה של פיגור שכלי. המוטציה הגורמת לתסמונת מופיעה בגן FMR1 (Fragile X mental retardation 1), הנמצא על כרומוזום X, ומתבטאת בהגברה בלתי יציבה במספר החזרות של שלישית הבסיסים CGG באזור הפרומוטור של הגן. מספר החזרות קובע את מידת המוטנטיות של הגן; מספר חזרות שבין 6 ל-54 מצביע על גן נורמלי, מספר חזרות שבין 55 ל-200 מצביע על גן פרה-מוטנט (premutation), ומספר חזרות העולה על 200 מצביע על גן מוטנט מלא (full mutation) שעלול להתבטא בתסמונת ה-X השביר. מוטציה מלאה גורמת להיפר-מטילציה של האזור ולאינאקטיבציה של הגן, כתוצאה מכך לא מיוצר החלבון FMRP. קיים קשר בין רמת ביטוי החלבון ומספר החזרות בגן, לבין ליקויים התפתחותיים ותפקודיים בחולים המבטאים מוטציה מלאה ופרה-מוטציה, אולם לא נמצא קשר בין מספר חזרות גבוה (מאות או אלפים) לבין ההסתמנות הקלינית. הסתמנות החולים ב-X השביר כוללת ליקויים התנהגותיים וקוגניטיביים והן שכיחות גבוהה של מאפיינים אוטיסטיים, ADHD, חרדה ועוד. הטיפול הינו סימפטומטי בהתאם להסתמנות התחלואה ההתנהגותית והפסיכיאטרית. מאפיינים אלו אינם מוגדרים היטב ולא ברור הקשר בינם לבין הממצאים הגנטיים. מטרת המחקר הינו א. אפיון תחלואה פסיכיאטרית נלווית וסימפטומים אוטיסטיים בחולי תסמונת ה-X השביר ובאחאים בריאים ב. בדיקת קיומם של מאפיינים תפקודיים-התנהגותיים בחולי תסמונת ה-X השביר ובאחאים בריאים ג. חיפוש הקשר בין גודל המוטציה לבין הופעת מאפיינים אוטיסטיים ותחלואה פסיכיאטרית נלווית בחולי תסמונת ה-X השביר. תוצאות המחקר מצביעות על שיפור תפקודי-התנהגותי בחולים בתסמונת ה-X השביר עם הגיל. כמו כן, נצפתה ירידה בשכיחות התחלואה הנלווית ובחומרת הסימפטומים ברוב הקטגוריות שנמדדו. יחד עם זאת, נצפתה עלייה בשכיחות הפרעת חרדה כוללנית ובאחוז הנבדקים הסובלים מחומרת סימפטומים גבוהה בקטגוריה זו, בקבוצת הבוגרים החולים בתסמונת ה-X השביר. בנוסף, נמצא קשר הפוך בין חומרת סימפטומים אלו לבין גודל המוטציה. לסיכום, ישנו שינוי בפרופיל האופייני לחולים בתסמונת ה-X השביר עם הגיל. סוגים שונים של חרדות (פוביה ספציפית, אובססיות, כפיתיות והפרעת דחק פוסט טראומתית) וטיקים מוטוריים קיימים גם בקבוצת האחאים הבריאים של החולים בתסמונת. יש להמשיך ולחקור את הקשר בין גודל המוטציה בגן FMR1 לבין פרופיל התחלואה הנלווית בחולים בתסמונת.

## רשימת תרשימים, גרפים וטבלאות

1. **טבלה 1:** אפיון אוכלוסיית המחקר
2. **טבלה 2:** אפיון תפקודי-התנהגותי בקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר
3. **טבלה 3:** שכיחות התחלואה הנלווית בקבוצת האחאים הבריאים ובקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר
4. **טבלה 4:** שכיחות התחלואה הנלווית בקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר, "צעירים" לעומת "בוגרים"
5. **גרף 1:** התפלגות אוכלוסיית המחקר, קבוצת האחאים הבריאים לעומת קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר כולה, לפי חומרת הסימפטומים של תחלואה נלווית (נמוכה/בינונית/גבוהה)
6. **גרף 2:** התפלגות קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר, צעירים לעומת בוגרים, לפי חומרת הסימפטומים של תחלואה נלווית (נמוכה/בינונית/גבוהה)
7. **גרף 3:** מספר חזרות של הרצף CGG בגן FMR1 ביחס לרמת חומרת הסימפטומים של הפרעת חרדה כוללנית (GAD) בחולים עם תסמונת ה-X השביר
8. **גרף 4:** מספר חזרות של הרצף CGG בגן FMR1 ביחס לרמת חומרת הסימפטומים האוטיסטיים בחולים עם תסמונת ה-X השביר

## מבוא וסקירת ספרות

תסמונת ה-X השביר (Fragile X syndrome) הינה הגורם השכיח ביותר, הידוע כיום, להורשה של פיגור שכלי (1). שכיחותה באוכלוסיה מוערכת כאחד מתוך 4000-6000 גברים ואחת מתוך 8000-9000 נשים (2,3).

השינוי הצורני ("אתר שביר") בקצה הזרוע הארוכה של כרומוזום ה-X (Xq27.3) תואר לראשונה ב-1969 ע"י לובס (4), ונמצא קשור באופן ישיר להופעה של פיגור שכלי ולקיומם של ליקויים התנהגותיים וגופניים נוספים כגון, אפרסות מוגדלות, צניחת עפעפיים, פנים מוארכות, גמישות יתר של המפרקים, אשכים מוגדלים ושינויים במסתם הלב (5).

המוטציה הגורמת לתסמונת מופיעה בגן FMR1 (Fragile X mental retardation 1 gene), ומתבטאת בהגברה בלתי יציבה במספר החזרות של שלישיית הבסיסים CGG באזור הפרומוטור של הגן (6). מספר החזרות של CGG קובע את מידת המוטנטיות של הגן (5); באוכלוסיה נורמלית מספר החזרות יהיה בין 6 ל-54. כאשר מספר החזרות נמצא בטווח שבין 55 ל-200 הגן מסווג כפרה-מוטנט (premutation). במצב זה, הפרה-מוטציה עלולה לעבור בתורשה רק באמצעות האלל הפגום של האם, והסיכוי שבדורות הבאים תפתח למוטציה מלאה נמצא בקורלציה חיובית לגודל הפרה-מוטציה של הגן (7). כאשר מספר החזרות עולה על 200 הגן מסווג כמוטנט מלא (full mutation) ועלולה להופיע תסמונת ה-X השביר. קיימת שונות בביטוי התסמונת בין בנים לבנות; בעוד שבנים אצלם מופיעה מוטציה מלאה יסבלו מפיגור שכלי, רק 50% מהבנות שישאו מוטציה מלאה תסבולנה מפיגור שכלי או הפרעות למידה קלות יותר. הסיבה לכך היא, שכאשר מופיע גן פגום על אחד מכרומוזומי ה-X אצל בנות, קיימת אפשרות שהגן התקין הנמצא על כרומוזום ה-X השני יתבטא, בעוד שאצל בנים במידה וקיימת מוטציה מלאה בוודאות הגן לא יתבטא מאחר ואין כרומוזום X נוסף (8).

מוטציה מלאה גורמת להיפר-מטילציה של האזור ולהשתקת הגן, כתוצאה מכך החלבון FMRP לא מיוצר, ומופיעים ליקויים חמורים בהתפתחות המוח ותפקודו (6). ישנם חולים המבטאים מוטציה מלאה ופרה-מוטציה במקביל בתאים שונים, מצב זה הנקרא "דפוס מוזאיקה" (mosaic pattern), נוצר כתוצאה מחוסר יציבות סומאטית, וגורם לפיגור שכלי ברמה נמוכה יותר (9) וכישורי יומיום טובים יותר (10).

### גנטיקה

מחקרים רבים בדקו את הקשר בין מרקרים מולקולריים, ברמת הגן והחלבון, לבין ההתפתחות והתפקוד של חולי התסמונת. ביילי והטון (11) מצאו שבילדים המבטאים את המוטציה המלאה רמת הביטוי של החלבון שנעה בין 1% ל-40% נמצאת בקורלציה לרמת ההתפתחות הקוגניטיבית, שפתית, הסתגלותית, מוטורית וחברתית. טסון ושותפיו (12) מצאו שקיים קשר בין רמת ה-I.Q לבין רמת ביטוי החלבון בגברים המבטאים "דפוס מוזאיקה" ומוטציה מלאה עם

מטילציה חלקית, ובנשים המבטאות מוטציה מלאה. לטענתם, רמת הביטוי של החלבון יכולה לשמש כאינדיקטור מנבא לחומרת התסמונת. גודלין-ג'ונס ושותפיו (13) טענו שהביטוי הפנוטיפי של התסמונת מושפע מהפרה-מוטציה בשתי דרכים; מטילציה חלקית של הגן שגורמת לירידה ברמת ביטוי החלבון, ועליה ברמת mRNA של החלבון שגורמת לטוקסיות בתאים ולכן לתת-פעילות. למרות ששתי התופעות יכולות גם להופיע במקביל, כנראה שרמת החלבון היא המשתנה המולקולארי החשוב יותר. הסל ושותפיו (14) מצאו שרק אצל בנות קיים קשר מובהק בין רמת ביטוי החלבון לבין פנוטיפ התנהגותי במישור החברתי שכולל הימנעות חברתית וסימפטומים של חרדה ודיכאון. אצל בנים, לטענתם, הגורמים הסביבתיים הם המשפיעים יותר על הפנוטיפ ההתנהגותי. ג'ונסטון (15), שבדק קבוצה של נשים מכל טווח הפרה-מוטציה מצא שאלו המבטאות מספר חזרות של CGG העולה על 100 הראו יותר מאפיינים קליניים אמוציונאליים של התסמונת, מאשר אלו המבטאות מספר חזרות הקטן מ-100.

#### פרופיל התנהגותי

הפרופיל הפסיכיאטרי האופייני לחולי תסמונת ה-X השביר כולל ליקויים התנהגותיים וקוגניטיביים כגון, קשיים בשפה, ביישנות חברתית, ליקויים בתקשורת הלא ורבאלית (כגון, אי יצירת קשר עין), התנהגות מוטורית סטריאוטיפית חוזרת (כגון, מחיאת כפיים), היפראקטיביות והפרעות קשב וריכוז (20-16). כתוצאה מכך, חולי התסמונת נמצאים גם בסיכון גבוה יותר לחלות בהפרעות פסיכיאטריות כגון חרדה, דיכאון והפרעות התנהגות נוספות (14).

#### קשר בין אוטיזם לתסמונת ה-X השביר

בנוסף לליקויים ההתנהגותיים הללו, כמעט אצל כל חולי תסמונת ה-X השביר ניתן למצוא גם מאפיינים של התנהגות אוטיסטית, כגון לקויות שפה שונות, קשר עין מועט, הימנעות ממגע ותנועות חזרתיות (24-21,18). למרות ששכיחות הילדים העונים על כל הקריטריונים המאבחנים לאוטיזם בקרב החולים בתסמונת אינה עולה על 7%-25% (22,24-26), הקשר בין שתי האבחנות הוא נושא למחקר רב. ביילי ושותפיו (29) מצאו שבנים שהראו בתסמונת ה-X השביר גם מאפיינים אוטיסטיים, תפקודו ברמה נמוכה יותר והראו התפתחות תפקודית איטית יותר בהשוואה לבנים החולים בתסמונת ללא מאפיינים אוטיסטיים. רוג'רס ושותפיו (27) השוו את המאפיינים האוטיסטיים בשלוש קבוצות של ילדים; חולים בתסמונת ה-X השביר, אוטיסטיים ומעוכבי התפתחות. הם מצאו שבאופן כללי שיעור המאפיינים האוטיסטיים בקבוצת הילדים עם תסמונת ה-X השביר גבוה יותר בהשוואה לקבוצת הילדים מעוכבי התפתחות, אבל למעשה קבוצת ה-X השביר איננה הומוגנית וניתן לחלק אותה לשתי קבוצות נפרדות: ילדי X שביר ללא מאפיינים אוטיסטיים המראים פרופיל התפתחותי ותפקודי הדומה לזה של הילדים מעוכבי התפתחות, ולעומתם, ילדי X שביר בעלי מאפיינים

אוטיסטיים המראים פרופיל התפתחותי ותפקודי דומה ולעיתים אף נמוך, מזה הנצפה בילדים אוטיסטיים בעיקר במישור המוטוריקה העדינה והגסה, הביטוי השפתי, התקשורת/חברתיות וכישורי החיים היומיומיים. גודלין ג'ונס (13) מצאה במחקרה שגם כאשר קיימת פרה-מוטציה עשויים להופיע סימפטומים האופייניים לאוטיזם, אבל ילדים אלה נבדלים מילדים ללא מאפיינים אוטיסטיים רק בכישורי יומיום נמוכים יותר, ולא ב-I.Q. נמוך יותר. לעומתם, קאו ושותפיו (30) כן דיווחו על I.Q. נמוך יותר בילדים החולים בתסמונת ומראים גם מאפיינים אוטיסטיים, אבל לטענתם הגורמים המשמעותיים לאבחון של אוטיזם באותם ילדים הם אלה המעידים על ליקויים בתקשורת והתנהגות סטריאוטיפית. קאופמן ושותפיו (28), במחקר שפורסם באותה שנה, חיזקו את המסקנה הזו כאשר מצאו שסימפטומים המעידים על ליקויים באינטראקציה החברתית כגון, אי יכולת ליצור תקשורת ורבאלית ולא ורבליית ואי יכולת ליצור יחסי גומלין חברתיים-רגשיים הם המבדילים את הילדים החולים בתסמונת ה-X השביר ומראים במקביל גם מאפיינים אוטיסטיים מילדים החולים בתסמונת ללא מאפיינים אוטיסטיים.

#### תסמונת ה-X השביר לאורך מעגל החיים

קבוצת חוקרים מלונדון (31) ערכה מחקר מקיף ובו עקבה אחרי מהלך ההתפתחות של מאפיינים אוטיסטיים והפרעות פסיכיאטריות נוספות בחולי תסמונת ה-X השביר לאורך כ-10 שנים. הם מצאו שזפוס המאפיינים האוטיסטיים הוא פנוטיפ יציב בחולי התסמונת, ולעומת זאת ישנה עליה פי עשר בשכיחות של תחלואה פסיכיאטרית באוכלוסיית החולים בהשוואה לאוכלוסייה נורמלית בה השכיחות נשארת יציבה. העובדה שמאפיינים אוטיסטיים ופסיכיאטריים אינם נחלשים עם הזמן בחולי תסמונת ה-X השביר, מחזקת את חשיבות התאמת הטיפול לילדים אלה.

#### השפעת טיפול וסביבה

הסל ושותפיו (14) פרסמו מחקר בו הם בדקו את ההשפעה של גורמים סביבתיים וגנטיים על בעיות התנהגות וסימפטומים אוטיסטיים בילדים עם תסמונת ה-X השביר. הם מצאו שלהתערבות סביבתית ישנה חשיבות רבה במספר תחומים; ילדים שקיבלו שרותי טיפול וחינוך אפקטיביים והראו שיפור בכישורי היומיום, אובחנו גם כפחות סובלים מבעיות התנהגותיות ומאפיינים אוטיסטיים. בנוסף, נמצא שהמצב הפסיכופתולוגי של ההורים משפיע במידה רבה על הליקויים ההתנהגותיים של ילדים החולים בתסמונת ה-X השביר ואחיהם. מדובר בהשפעה דו-כיוונית, מצד אחד ישנם מנגנונים סביבתיים וגנטיים שתורמים להעברת הסיכון לחלות במחלות פסיכיאטריות מההורה לילדו, ומצד שני, ההתנהגות הבעייתית של ילד החולה בתסמונת ה-X השביר משפיעה על המצב הפסיכולוגי בו שרוי ההורה שלו, וכתוצאה מכך מושפעת האינטראקציה בין ההורה לילד החולה ולשאר בני המשפחה. לבסוף, נמצא במחקר שלגורמים

סביבתיים ישנה השפעה מובהקת על רמת ההתנהגות האוטיסטית בילדים חולי תסמונת X שביר. סביבה ביתית מובנית ומסודרת שנותנת העשרה תרבותית ומאפשרת פעילות מרובה עוזרת לשמור על הריכוז של הילד, מפחיתה את ההתנהגות הרוטינית שלו ומגבירה את יכולות הלמידה והכישורים החברתיים שלו.

מחקרים מולקולאריים הוכיחו שהחלבון FMRP הוא בעל תפקיד חשוב בעיקר בתקופת הינקות והילדות, כאשר המוח מתפתח ונוצרים תאי עצב וקשרים עצביים חדשים (32).

לכן, ישנה חשיבות רבה לאבחן את החולים בתסמונת ולהתאים להם את הסביבה והטיפול כמה שיותר מוקדם בילדות. אבחון מוקדם והתאמת טיפול יכולים להפחית את חומרת הסימפטומים ולשפר את איכות החיים שלהם.

#### מטרות המחקר

מחקר זה יעסוק בקשר שבין מאפיינים אוטיסטיים ופסיכיאטריים ומאפיינים תפקודיים-התנהגותיים לבין גודל המוטציה בגן **FMR1**, ומטרותיו הן:

1. בדיקת קיומם של מאפיינים תפקודיים-התנהגותיים בחולי תסמונת ה-X שביר ובאחאים בריאים.
2. אפיון סימפטומים אוטיסטיים ותחלואה נלווית (Comorbidity) פסיכיאטרית בחולי תסמונת ה-X שביר ובאחאים בריאים.
3. בדיקת מאפיינים אוטיסטיים ביחס למספר החזרות של CGG בגן FMR1, בחולי תסמונת ה-X שביר.
4. בדיקת תחלואה פסיכיאטרית נלווית ביחס למספר החזרות של CGG בגן FMR1, בחולי תסמונת ה-X שביר.



## שיטת המחקר

### אוכלוסיית המחקר

ילדים החולים בתסמונת ה-X השביר ובני משפחותיהם שאותרו מתוך מאגר החולים שאובחנו במכון להתפתחות הילד ע"ש וינברג בבי"ח תל השומר ובשיתוף עם עמותת הורים לילדים עם X שביר ("איתן").

### אבחון מאפיינים אוטיסטיים ותחלואה נלווית פסיכיאטרית

לצורך בדיקת מאפיינים אוטיסטיים ותחלואה נלווית פסיכיאטרית נעשה שימוש בגרסה העברית של השאלונים Early Child Inventory-4 (ECI-4), Child Symptom Inventory-4 (CSI-4), Adolescent Symptom Inventory-4 (ASI-4) (33). השאלונים מאגדים סימפטומים של תחלואות פסיכיאטריות, לפי הגדרות ה-DSM-IV (34), בילדים קטנים, צעירים ובוגרים, בהתאמה. השאלונים כוללים הצהרות (108, 97 ו-120 בהתאמה) המחולקות לקטגוריות ומתארות סימפטומים אותם יש צורך לדרג לפי "אף פעם", "לפעמים", "לעיתים קרובות" או "עיתים קרובות מאוד". הורים מילאו שאלונים עבור ילדיהם החולים בתסמונת ה-X השביר וילדיהם הנוספים שאינם חולים. ההצהרות דורגו בשתי דרכים:

1. חלוקה קטגוריאלית של הסימפטומים: כל הסימפטומים בקטגוריה ספציפית המדורגים כ"לעיתים קרובות" ו"לעיתים קרובות מאוד" סוכמו, והשוו לניקוד המינימאלי הנחוץ לצורך קבלת אבחנה של אותה הפרעה לפי ה-DSM-IV. אם התוצאה היתה שווה או גדולה מהניקוד הנחוץ, הילד קיבל ניקוד סף עבור הקטגוריה הזו.
2. חלוקה לחומרת הסימפטומים: סך כל הסימפטומים של אותה קטגוריה סוכמו לצורך יצירת ניקוד המעיד על חומרת הסימפטומים באותה הפרעה. חומרת הסימפטומים סווגה כנמוכה, בינונית או גבוהה.

### אבחון מאפיינים תפקודיים-התנהגותיים

לצורך בדיקת קיומם של מאפיינים תפקודיים-התנהגותיים נעשה שימוש בשאלון כללי שמעריך את יכולות הנבדק בעבר ובהווה. השאלון מופנה להורים או למטפלים העיקריים של הנבדק ובו הם נדרשו לאמוד את תפקודיו במישורים שונים (תקשורת, כישורי חיים יומיומיים, חברתיות כישורים מוטוריים והתנהגות בלתי מסתגלת).

### אבחון גנטי

דגימת דם נלקחה מהנבדקים ונעשה מיצוי של ה-DNA לכל דגימה בנפרד.

בדיקת מספר החזרות של CGG בגן FMR1 בוצעה בתחילה על-ידי שיטת ה-PCR (polymerase chain reaction) באמצעות תחלים (פריימרים) ספציפיים. תוצר ה-PCR עבר אנליזה במכשיר ABI בו ניתן לראות את גודל האלל (מספר

החזרות) עד כ-90 חזרות. במידה ותוצאות אלה לא היו אינפורמטיביות, בוצעה בדיקה נוספת למספר החזרות של CGG על-ידי שיטת ה-Southern blot analysis (34). בשיטה זו ה-DNA נחתך באנזים PstI ועבר אלקטרופורזה על ג'ל אגרוז. לאחר מכן בוצע טרנספר של ה-DNA מהג'ל לממברנת ניילון, והממברנה עברה היברידיזציה בעזרת גלאי שנתן סימון של פס בהתאם לגודל האלל. הפסים שהתקבלו העידו על דגימות של נשאי הפרה-מוטציה (פס של עד 1.6Kb) ועל דגימות של נשאי המוטציה המלאה (פס או מספר פסים מעל ל-1.6Kb). מספר החזרות של CGG נאמד על סמך תוצאות האנליזה של ה-Southern blot, באמצעות נייר חצי לוגריתמי.

#### אנליזה סטטיסטית.

לצורך קבלת מדד סטטיסטי על גודל הקשר בין חומרת המאפיינים האוטוסיסיים והתחלואה הנלווית הפסיכיאטרית, למספר החזרות של CGG נעשה שימוש במבחני chi-square.

## ממצאים

### אוכלוסיית המחקר

אוכלוסיית המחקר כללה ילדים שאובחנו עם תסמונת ה-X השביר (N=28) ואחאים בריאים שלהם (N=6). כלל אוכלוסיית החולים בתסמונת ה-X השביר גויסה מתוך 20 משפחות; ב-15 משפחות היה ילד חולה אחד, ב-3 משפחות היו שני אחים חולים, במשפחה אחת היו שלושה אחים חולים ובמשפחה אחת היו ארבעה אחים חולים. הגיל הממוצע בקבוצת החולים עם תסמונת ה-X השביר היה 14.2 שנה, והגיל הממוצע בקבוצת האחאים הבריאים היה 18.6 שנה. סך כל טווח הגילאים נע בין 4 ל-29 כאשר 64.2% מתוך אוכלוסיית החולים בתסמונת ה-X השביר ו-66.6% מתוך אוכלוסיית האחאים הבריאים, היו מעל גיל 12. (אפיון אוכלוסיית המחקר מפורט בטבלה 1).

### קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר

סה"כ גויסו 28 ילדים לקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר. מאחר שגויס רק ילד אחד לקבוצת הילדים הקטנים (גילאי 3-6), הוא אוחד עם קבוצת ה"צעירים" (גילאי 6-12). סך כל קבוצת החולים חולקה לתת קבוצת "צעירים" בגילאי 4-12 (N=10) ולתת קבוצת "בוגרים" בגילאי 12 ומעלה (N=18). אפיון תפקודי-התנהגותי בוצע באמצעות שאלון שמולא ע"י ההורים ואנמנזה שנלקחה מהתיקים הרפואיים (אפיון התפקוד בקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר מפורט בטבלה 2). התוצאות מראות על ירידה בשיעור הסובלים מקשיים תפקודיים עם הגיל. אפיון תחלואה נלווית וסימפטומים אוטיסטיים בוצע באמצעות שאלוני ASI-4, CSI-4, ECI-4. השאלונים נאספו מ-78.5% מסך כל אוכלוסיית החולים.

### טבלה 1: אפיון אוכלוסיית המחקר

קבוצה	תת-קבוצה	מס' נבדקים	ממוצע גילאים	מס' בנים (ממוצע)	מס' בנות (ממוצע)
חולים בתסמונת ה-X השביר	צעירים (4-12)	10	7.7	10 (100%)	0 (0%)
	בוגרים (מעל 12)	18	17.8	13 (72.2%)	5 (27.8%)
	סה"כ	28	14.2	23 (82.1%)	5 (17.9%)
אחאים בריאים	צעירים (4-12)	2	8.7	1 (50%)	1 (50%)
	בוגרים (מעל 12)	4	23.5	1 (25%)	3 (75%)
	סה"כ	6	18.6	2 (33.3%)	4 (66.6%)

**טבלה 2: אפיון תפקודי-התנהגותי בקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר**

קשיים תפקודיים							מידע כללי		
אכילה	שינה	קשב וריכוז	שפה	תקשורת	מוטוריקה עדינה	מוטוריקה גסה	שימוש תרופתי	מסגרת חינוכית מיוחדת	מס' נבדקים
80%	60%	100%	100%	80%	100%	70%	70%	80%	10
44.4%	22.2%	94.4%	83.3%	55.5%	61.1%	27.7%	50%	72.2%	18

צעירים (4-12)  
בוגרים (מעל 12)

**שכיחות תחלואה נלווית**

בוצעה השוואה בשכיחות התחלואה הנלווית בין קבוצת האחאים הבריאים לבין קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר כולה (טבלה 3). ניתן לראות שבקבוצת האחאים הבריאים כמעט ולא קיימת תחלואה נלווית מלבד סוגים שונים של חרדות (פוביה ספציפית, אובססיות, כפיתיות והפרעת דחק פוסט טראומתית) וטיקים מוטוריים. בוצעה השוואה בשכיחות התחלואה הנלווית בתוך קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר בין תת קבוצת ה"צעירים" לתת קבוצת ה"בוגרים" (טבלה 4). ניתן לראות ששכיחות התחלואה הנלווית פוחתת עם הגיל כמעט בכל הקטגוריות מלבד בהפרעת חרדה כוללנית, שם נראתה עלייה של כמעט 7%. בנוסף, ישנן קטגוריות בהן לא חל שינוי משמעותי בשכיחות התחלואה בקבוצת החולים ה"צעירים" לעומת ה"בוגרים" (הפרעת דיכאון כללית ודיסטימיה).

**טבלה 3: שכיחות התחלואה הנלווית בקבוצת האחאים הבריאים ובקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר**

תחלואה נלווית	אחאים בריאים (N=6)	חולים בתסמונת ה-X השביר (N=22)
הפרעת קשב וריכוז	0%	45.5%
הפרעת קשב היפראקטיבית-אימפולסיבית	0%	27.3%
הפרעת קשב משולבת	0%	22.7%
הפרעת מרדנות-עקשנות	0%	22.7%
הפרעת התנהגות	0%	0%
הפרעת חרדה כוללנית	0%	4.5%
פוביה ספציפית	33.3%	50%
אובססיות	16.7%	22.7%
כפיתיות	33.3%	13.6%
הפרעת דחק פוסט טראומתית	33.3%	31.8%
טיקים מוטוריים	16.7%	36.4%
טיקים קוליים	0%	45.5%
סכיזופרניה	0%	4.5%
הפרעת דיכאון כללית	0%	0%
דיסטימיה	0%	13.6%
חרדה חברתית	0%	31.8%
חרדת נטישה	0%	18.2%
אי שליטה במתן שתן	0%	40.9%
אי שליטה במתן צואה	0%	36.4%
הפרעה אוטיסטית	0%	31.8%

**טבלה 4: שכיחות התחלואה הנלווית בקבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר, "צעירים" לעומת "בוגרים"**

תחלואה נלווית	צעירים (N=7)	בוגרים (N=15)
הפרעת קשב וריכוז	85.7%	26.7%
הפרעת קשב היפראקטיבית-אימפולסיבית	57.1%	13.3%
הפרעת קשב משולבת	57.1%	6.7%
הפרעת מרדנות-עקשנות	28.6%	20%
הפרעת התנהגות	0%	0%
הפרעת חרדה כוללנית	0%	6.7%
פוביה ספציפית	71.4%	40%
אובססיות	42.9%	13.3%
כפיתות	28.6%	6.7%
הפרעת דחק פוסט טראומתית	71.4%	13.3%
טיקים מוטוריים	57.1%	26.7%
טיקים קוליים	57.1%	40%
הפרעת דיכאון כללית	0%	0%
דיסטימיה	14.3%	13.3%
חרדה חברתית	71.4%	13.3%
חרדת נטישה	28.6%	13.3%
אי שליטה במתן שתן	85.7%	20%
אי שליטה במתן צואה	71.4%	20%
הפרעה אוטיסטית	42.9%	26.7%

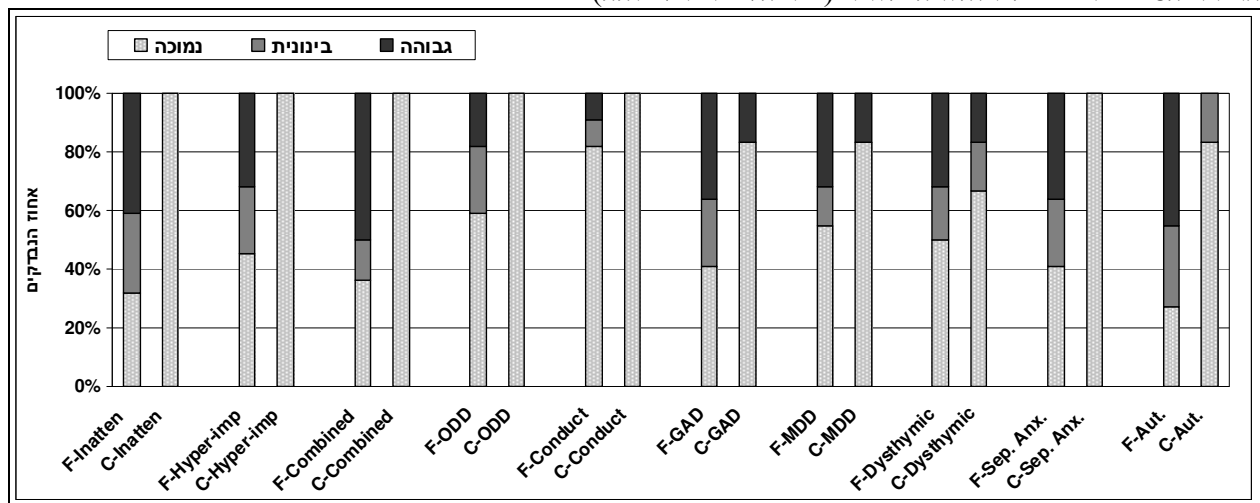
**חומרת הסימפטומים של תחלואה נלווית**

באמצעות השאלונים למדידת תחלואה נלווית (ASI-4, CSI-4, ECI-4) נבדקה חומרת התחלואות השונות (נמוכה/בינונית/גבוהה) בכלל בנבדק. בשלב הראשון נערכה השוואה בין קבוצת האחאים הבריאים לבין קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר כולה באופן התפלגות האוכלוסייה לפי חומרת סימפטומים, בכל קטגוריה של תחלואה נלווית (גרף 1). ניתן לראות שברוב הקטגוריות, האחאים הבריאים מראים חומרת סימפטומים נמוכה יחסית לקבוצת הנבדקים החולים. לעומת זאת, בקטגוריה של דיסטימיה (הפרעה במצב הרוח) בשתי הקבוצות יש אחוז דומה של נבדקים עם רמת חומרה בינונית (18% לעומת 16%, חולים לעומת בריאים בהתאמה). בנוסף, קבוצת האחאים הבריאים מראה בהפרעה דיסטמית חומרת סימפטומים גבוהה יותר בהשוואה לקטגוריות אחרות (66.6%, 16.7%, 16.7% לנמוכה, בינונית וגבוהה, בהתאמה). כמו כן, נמצא שאחוז קטן בקבוצת האחאים הבריאים מראה חומרה גבוהה של סימפטומים בקטגוריה של הפרעת חרדה כוללנית והפרעת דיכאון כללית וחומרה בינונית של הפרעה אוטיסטית.

בשלב השני נערכה השוואה בין קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר ה"צעירים" לבין קבוצת החולים בתסמונת ה"בוגרים" באופן התפלגות האוכלוסייה לפי חומרת סימפטומים, בכל קטגוריה של תחלואה נלווית (גרף 2). ניתן לראות שישנן קטגוריות בהן כמעט ואין הבדל בהתפלגות האוכלוסייה בין ה"צעירים" ל"בוגרים" (הפרעת קשב היפראקטיבית-

אימפולסיבית, הפרעה מרדנית ומתנגדת). לעומת זאת, ישנן קטגוריות בהן בקבוצת ה"בוגרים" ישנם יותר נבדקים המראים חומרה גבוהה של סימפטומים לעומת קבוצת ה"צעירים" (הפרעת התנהגות, הפרעת חרדה כוללנית וחרדת נטישה). לבסוף, ישנן קטגוריות בהן ניתן לראות שיפור באופן התפלגות האוכלוסייה עם הגיל (הפרעת קשב וריכוז, הפרעת קשב משולבת, הפרעת דיכאון כוללנית, דיסטימיה, הפרעה אוטיסטית).

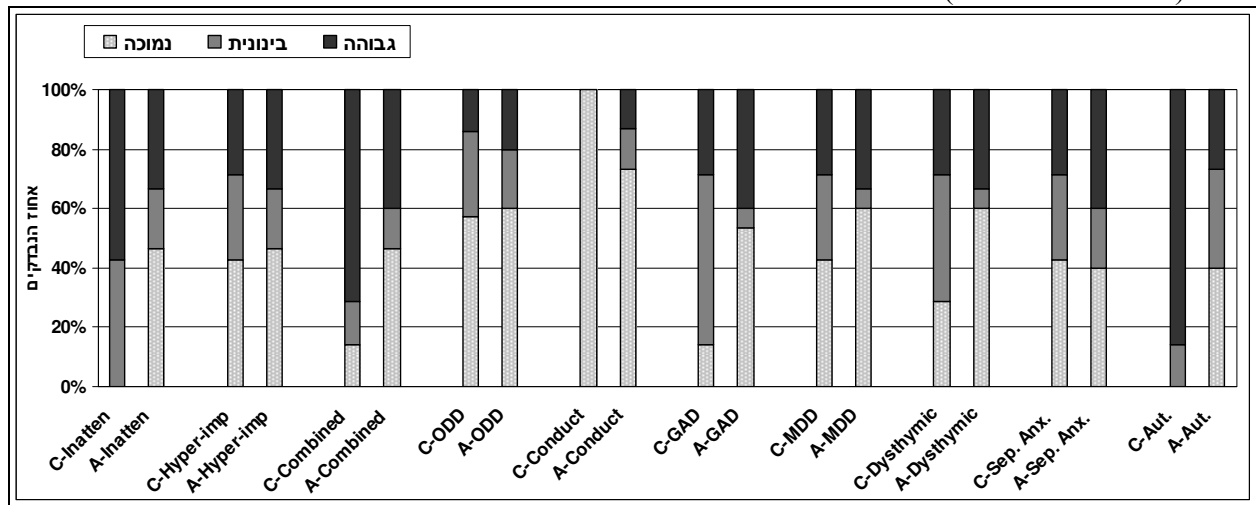
**גרף 1:** התפלגות אוכלוסיית המחקר, קבוצת האחאים הבריאים לעומת קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר כולה, לפי חומרת הסימפטומים של תחלואה נלווית (נמוכה/בינונית/גבוהה)



FXS = F, נבדקים חולים בתסמונת ה-X השביר (N=22), Control = C, נבדקים אחאים בריאים (N=6)

Inatten = ADHD Inattentive, הפרעת קשב וריכוז, Hyper-Imp = ADHD Hyperactive-Impulsive, הפרעת קשב היפראקטיבית-אימפולסיבית, Combined = ADHD Combined, הפרעת קשב משולבת, ODD = Oppositional Defiant Disorder, הפרעה מרדנית ומתנגדת, Conduct = Conduct Disorder, הפרעת התנהגות, GAD = Generalized Anxiety Disorder, הפרעת חרדה כוללנית, MDD = Major Depressive Disorder, הפרעת דיכאון כוללנית, Dysthymic = Dysthymic Disorder, דיסטימיה, Sep. Anx. = Separation Anxiety Disorder, חרדת נטישה, Aut. = Autistic Disorder, הפרעה אוטיסטית

גרף 2: התפלגות קבוצת החולים בתסמונת ה-X השביר, צעירים לעומת בוגרים, לפי חומרת הסימפטומים של תחלואה נלווית (נמוכה/בינונית/גבוהה)



Children = C, Adolescents = A, (N=7), צעירים חולים בתסמונת ה-X השביר, בוגרים חולים בתסמונת ה-X השביר (N=15)

Inatten = ADHD Inattentive, הפרעת קשב וריכוז, Hyper-Imp = ADHD Hyperactive-Impulsive, הפרעת קשב היפראקטיבית-אימפולסיבית, Combined = ADHD Combined, הפרעת קשב משולבת, ODD = Oppositional Defiant Disorder, הפרעת התנהגות, Conduct = Conduct Disorder, הפרעת מרדנית ומתנגדת, GAD = Generalized Anxiety Disorder, הפרעת דיכאון כוללנית, MDD = Major Depressive Disorder, הפרעת חרדה כוללנית, Dysthymic = Dysthymic Disorder, דיסטימיה, Sep. Anx. = Separation Anxiety Disorder, חרדת נטישה, Aut. = Autistic Disorder, הפרעה אוטיסטית

### סימפטומים אוטיסטיים וגודל מוטציה גנטית

תוצאות בדיקות גנטיות לקביעת גודל מוטציה נאספו משליש מסך כל אוכלוסיית החולים בתסמונת ה-X השביר. עקב גודל קבוצה קטן, אוחדו הנבדקים מקבוצת הצעירים והבוגרים (N=7).

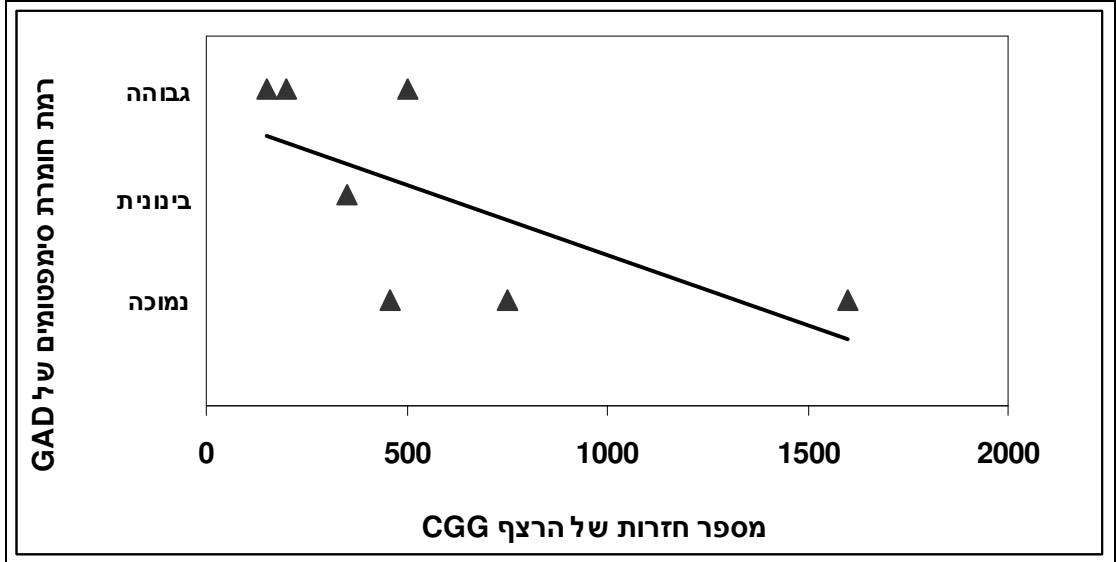
לא נמצאה קורלציה בין חומרת הסימפטומים של התחלואה הנלווית לבין גודל המוטציה הגנטית (מס' חזרות של הרצף CGG) בכל אחת מהקטגוריות ( $p > 0.05$ ).

בבדיקת קורלציה בין גודל המוטציה לבין חומרת הסימפטומים בקטגוריה הפרעת חרדה כוללנית נמצא קשר הפוך ( $r = -0.66$ ) וקרוב למובהק ( $p = 0.1$ ) בין המשתנים (גרף 3).

בבדיקת קורלציה בין גודל המוטציה לבין חומרת הסימפטומים בקטגוריה הפרעת אוטיסטית נמצא קשר ישיר ( $r = 0.422$ ) אך לא מובהק ( $p = 0.3$ ) בין המשתנים (גרף 4). כאשר מחלקים את הקבוצה לנבדקים צעירים ובוגרים נראה.

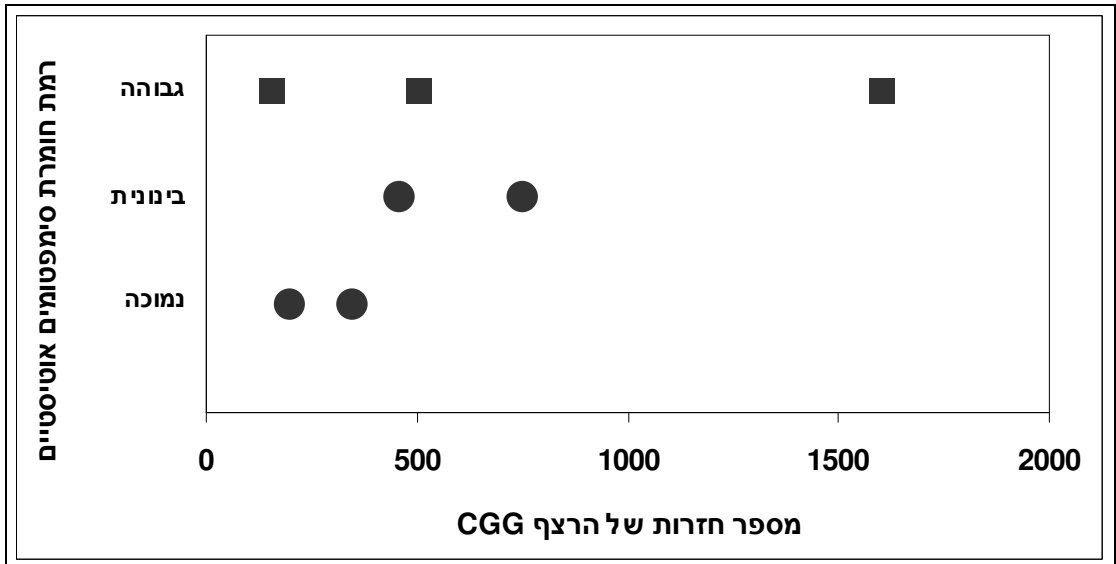
על פניו, שרק בקבוצת הצעירים עשוי להתקיים קשר בין גודל מוטציה לחומרת הסימפטומים האוטיסטיים, אך מספר הנבדקים קטן בכדי להוכיח זאת בצורה סטטיסטית.

**גרף 3:** מספר חזרות של הרצף CGG בגן FMR1 ביחס לרמת חומרת הסימפטומים של הפרעת חרדה כוללנית (GAD) בחולים עם תסמונת ה-X השביר



Generalized Anxiety Disorder = GAD, הפרעת חרדה כוללנית משולש – בוגרים וצעירים חולים בתסמונת ה-X השביר

**גרף 4:** מספר חזרות של הרצף CGG בגן FMR1 ביחס לרמת חומרת הסימפטומים האוטיסטיים בחולים עם תסמונת ה-X השביר



עיגול - בוגרים חולים בתסמונת ה-X השביר ריבוע - צעירים חולים בתסמונת ה-X השביר



## דיון וניתוח

תסמונת ה-X השביר הינה הגורם השכיח ביותר, הידוע כיום, להורשה של פיגור שכלי. מלבד הלקות הקוגניטיבית, החולים בתסמונת מראים ליקויים התנהגותיים-תפקודיים נרחבים ושכיחות גבוהה של מאפיינים אוטיסטיים ופסיכיאטריים. מאפיינים אלו אינם מוגדרים היטב באוכלוסיית החולים המורחבת ולא ברור הקשר בינם לבין הממצאים הגנטיים. מחקר זה בא לאפיין את התחלואה הפסיכיאטרית הנלווית, הסימפטומים האוטיסטיים והמאפיינים התפקודיים-התנהגותיים בחולי תסמונת ה-X השביר ובאחאים בריאים. בנוסף, המחקר מחפש את הקשר בין גודל המוטציה לבין הופעת מאפיינים אוטיסטיים ותחלואה פסיכיאטרית נלווית בחולי תסמונת ה-X השביר.

בדיקת התחלואה הנלווית באחאים בריאים הראתה שאוכלוסייה זו כמעט ואינה סובלת ממאפיינים פסיכיאטריים בהשוואה לאחיהם החולים. יחד עם זאת, כן נצפו סוגים שונים של הפרעות חרדה בקבוצת האחאים הבריאים. תוצאות אלו עולות בקנה אחד עם מחקרים אחרים בספרות המראים כי אחאים בריאים לילדים עם מחלה כרונית כלשהי עלולים לסבול מסימפטומים פסיכולוגיים בעצמם, כגון דיכאון וחרדה (36). ממצא זה עשוי להצביע על כך שהדרישות וההתמודדויות של חיי היומיום להם נדרשים אחאים של חולים בתסמונת ה-X השביר, מעוררים סימפטומים של חרדה. ייתכן וקשיים אובייקטיביים אלו הם גם הגורמים לכך שאחוז מסוים מאוכלוסיית האחאים הבריאים מבטאים סימפטומים חרדתיים ודיכאוניים ברמת חומרה גבוהה.

בדיקת קיומם של מאפיינים תפקודיים-התנהגותיים בחולי תסמונת ה-X השביר העלתה שבאופן כללי עם השנים ניתן לראות פחות קשיים בתחומים השונים וכתוצאה מכך, אולי, פחות שימוש בתרופות. הדבר אינו מובהק לגבי קשיי קשב וריכוז המופיעים ב-94.4% וב-100% של אוכלוסיית הצעירים והבוגרים, בהתאמה. יחד עם זאת, עדיין רוב הנבדקים בשתי האוכלוסיות משתייכים למסגרות חינוך או תעסוקה מיוחדות. העובדה שנמצאו יותר קשיים תפקודיים-התנהגותיים בגילאים הצעירים משפיעה אולי על כך שבילדות מתקבלת תמונה קלינית של עיכוב התפתחותי כללי אצל חולים בתסמונת. עם הגיל וההתפתחות הפיזיולוגית הטבעית, גם התמונה הקלינית הזו עשויה להשתפר ולהתחדד.

בדיקת שכיחות התחלואה הנלווית בתוך אוכלוסיית החולים בתסמונת ה-X השביר העלתה שבאופן כללי בקבוצת צעירים יש שעור גבוה יותר של תחלואה נלווית פסיכיאטרית לעומת קבוצת הבוגרים. התוצאות מראות שרק השכיחות של הפרעת חרדה כוללת עולה עם הגיל. שאר התחלואות, כולל הפרעה אוטיסטית, נמצאו בשכיחות נמוכה יותר בנבדקים בוגרים לעומת צעירים. יחד עם זאת, נמצא ששכיחות הפרעה דיסטימית כמעט ואינה משתנה עם הגיל, כלומר, מוטיבים דיכאוניים קיימים לאורך כל מעגל החיים של החולים בתסמונת ה-X השביר.

בדיקת חומרת הסימפטומים באוכלוסיית החולים הראתה שמלבד הפרעת קשב וריכוז והפרעת קשב משולבת, בכל שאר הקטגוריות נמדד שיעור שווה ואף גדול יותר של נבדקים עם חומרת סימפטומים גבוהה, בקבוצת הבוגרים לעומת הצעירים. חומרת סימפטומים גבוהה בקטגוריה מסוימת לא בהכרח מביאה לאבחון של אותה קטגוריה. כלומר, ייתכן ונבדק מראה חומרה גבוהה של סימפטומים בקטגוריה מסוימת אך עדיין לא ממלא את כל הקריטריונים לאבחון קטגוריה זו. לכן, ניתן לראות שלמרות שהשכיחות של הקטגוריות השונות ירדה עם הגיל, עדיין מופיעים סימפטומים ברמת חומרה גבוהה בכל הקטגוריות באוכלוסיית הבוגרים. חשוב לציין, שמבחינת חומרת הסימפטומים, התפלגות אוכלוסיית הבוגרים בקטגוריה של הפרעת חרדה כוללנית, נעשתה דיכוטומית יותר. כלומר, בקבוצת הבוגרים ישנם יותר נבדקים עם חומרה גבוהה ויותר נבדקים עם חומרה נמוכה של סימפטומים חרדתיים, לעומת קבוצת הצעירים. ייתכן שהדבר קשור לעובדה שהפרעות חרדה מונחות בבסיס רבים מהמאפיינים ההתנהגותיים של חולים בתסמונת ה-X השביר. לדוגמא, קשיי הריכוז ופעלתנות היתר עלולים להיגרם או להחמיר על ידי חרדה בעקבות קושי להתמודד עם שינויים. כמו כן, הימנעות מהסביבה עשויה להיות דרך התנהגותית שהילד מפתח לעצמו בכדי להתמודד עם חרדה שמציפה אותו כשהוא נתקל בגירויים הנתפסים על-ידו כמאיימים (37). קשיים התנהגותיים-תפקודיים בגיל הצעיר (מוטוריקה, שפה ותקשורת) עלולים לטשטש את היכולת לאבחן חרדה, אוטיזם והפרעות פסיכיאטריות נוספות. זו גם יכולה להיות הסיבה לכך שתוצאות המחקר מראות כי פחות ילדים מאובחנים עם חרדה אבל עדיין רמת חומרת החרדה גבוהה.

התערבות מותאמת סביבתית עשויה להוביל לשיפור בכישורי יומיום, שיפור התנהגותי ובמאפיינים אוטיסטיים (14), מכאן שטיפול מותאם עשוי להביא לשיפור התפקוד בכלל ומאפיינים חרדתיים בפרט. ניתן לשער שהבסיס החרדתי בתסמונת ה-X השביר הוא מאוד קשה לטיפול, מאחר שנוגע לתחומי חיים רבים, ולכן בקבוצת הבוגרים אחוז הסובלים מחומרת סימפטומים גבוהה היא גדולה יותר. באופן כללי נמצא שבגילאים הצעירים שכיחות הפרעת חרדה כוללנית נמוכה יותר (38). ייתכן שהדיכוטומיה שאנחנו רואים בהתפלגות קבוצת הבוגרים לחומרת הסימפטומים החרדתיים נובעת מכך שחלק מהנבדקים מפיקים יותר מהטיפול בתחלואה נלווית זו (בצורה תרופתית או התנהגותית) וחלקם פחות.

ממצא נוסף בולט לעין הוא הירידה המשמעותית בחומרת הסימפטומים האוטיסטיים בקבוצת הבוגרים לעומת הצעירים. ייתכן שהדבר נובע מכך שסימפטומים ששויכו בטעות בצעירות לאוטיזם היוו בעצם הימנעות חברתית על בסיס של ביישנות וחרדה חברתית. בנוסף, גם הריס ושותפיו (39) מצאו שחולים בתסמונת ה-X השביר אובחנו כיותר אוטיסטיים באמצעות מבחן ADI-R (השוואל גם לגבי התנהגות בעבר ושלבי ההתפתחות השונים) מאשר מבחן ADOS (תצפית

חצי מובנית) ו-DSM-IV, (השואלים רק לגבי ההווה). כלומר, ייתכן ואכן ישנה הפחתה בהסתמנות האוטיסטית עם הגיל, כפי שמצאנו במחקרנו.

בדיקת המתאם בין גודל המוטציה (מספר החזרות של הרצף CGG בגן FMR1) לבין חומרת הסימפטומים האוטיסטיים העלתה חשד לכך שאם קיים קשר ישיר בין שני המשתנים, הוא מופיע רק בקבוצת החולים הבוגרים בתסמונת ה-X השביר. בכדי לבדוק השערה זו ייתכן ויהיה צורך לחלק את הסימפטומים האוטיסטיים לתת קטגוריות - שפה, תקשורת, אינטראקציה חברתית והתנהגות חזרתית, כפי שנמצא שתחומי הקושי השונים באוטיזם מראים קורלציה שונה לפרמטרים מולקולאריים בחולי תסמונת ה-X השביר (40). מאידך, ייתכן ואכן לא קיים קשר בין סימפטומים אוטיסטיים לפרמטרים מולקולאריים, כפי שנמצא במחקרים אחרים (39). יש להמשיך ולבדוק השערה זו בקבוצה גדולה יותר של נבדקים מכל הגילאים.

הקשר ההפוך, שנמצא בין גודל מוטציה לבין חומרת הפרעת חרדה כוללנית, אינו מתואר בספרות עד כה. סקירה ספרותית שבוצעה העלתה שרב המחקרים העוסקים בקשר בין גודל מוטציה וסימפטומים פסיכולוגיים בודקים נשאים לפרה-מוטציה ולא נבדקים חולים עם מוטציה מלאה. כמו כן, תוצאות מחקרים אלו אינן חד משמעיות; יש המראים שלא קיים קשר בין גודל מוטציה לסימפטומים (41) ויש המראים שדווקא גודל מוטציה קטן קשור בנטייה גדולה יותר להפרעות כגון דיכאון (42).

המנגנון המורכב המקשר בין גנים-מוח-והתנהגות בתסמונת ה-X השביר עדיין לא הובהר לחלוטין. תוצאות מחקרנו מצביעות על כך שיש להמשיך ולחקור נושא זה בעיקר בהקשר להסתמנות פסיכיאטרית והתנהגותית. כמו כן, עבודה זו מחזקת את ההשערה של השפעה סביבתית והתערבות מוקדמת כמאפשרים הקלה של הסימפטומים לאורך מעגל החיים.

## סיכום, המלצות ומסקנות

לסיכום, תוצאות המחקר מראות שגם אוכלוסיית האחאים הבריאים של חולים בתסמונת ה-X השביר סובלת מהסתמנות פסיכיאטרית, בעיקר על בסיס חרדתי, וזו עשויה להשפיע על איכות חייהם.

כמו כן נמצא שחולים בתסמונת ה-X השביר מראים שינויים בתחלואה הנלווית הפסיכיאטרית שלהם עם מעגל החיים. תוצאות המחקר מראות ששכיחות רוב התחלואות הנלוויות יורדת בבגרות. יחד עם זאת, עדיין קיימים סימפטומים, אפילו ברמת חומרה גבוהה, גם בבוגרים עם תסמונת ה-X השביר ולכן יש להפנות משאבים טיפוליים גם לאוכלוסייה זו.

הקשר שנמצא במחקר בין גודל המוטציה למאפיינים אוטיסטיים ותחלואה נלווית פסיכיאטרית בחולים הינו ראשוני ומצריך המשך בדיקה. אנחנו מעריכים שהגדלת המדגם ושימוש בכלים אבחוניים ספציפיים יותר עשויים להרחיב את בסיס הידע שלנו העוסק במנגנון המורכב המקשר בין גנים-מוח-והתנהגות בתסמונת ה-X השביר.

## השלכות יישומיות של המחקר

מאחר ומאפיינים אוטיסטיים ופסיכיאטריים מביאים להחמרה בתפקוד של חולי תסמונת ה-X השביר, ישנה חשיבות רבה לחקירת הקשר בינם לבין המחלה. תסמונת ה-X השביר היא מחלה גנטית, יחד עם זאת, גורמים גנטיים נוספים וגורמים סביבתיים משפיעים בצורה רבה על האופן שבו היא מתפתחת. מחקרים הראו שסביבה המותאמת לילד הסובל מפגור שכלי מביאה להפחתת הליקויים ההתנהגותיים שלו, ובאופן טבעי זה מוביל לחיי משפחה יציבים וטובים יותר. שתי הגישות הטיפוליות הקיימות כיום הינן טיפול סימפטומטי-התנהגותי וטיפול תרופתי. במחקר שנערך בארה"ב (43) נמצא כי לייעוץ מקצועי נכון ועקבי יש השפעה מובהקת על שיפור מדדי ההתנהגות השונים בילדים עם בעיות התפתחויות. מחקר נוסף (44) שהעריך את מידת היעילות של התערבות טיפולית-התנהגותית המובלת על-ידי הורים בילדים אוטיסטיים, הראה אף הוא כי קיים שיפור מובהק במדדי ההתנהגות השונים בעקבות הטיפול. במחקר השוואתי (45) שבו נבדקה מידת התועלת של תוכנית טיפולית-חינוכית מובנית לעומת ליווי חינוכי בלתי ספציפי לילדים אוטיסטיים נמצא, שאלו שטופלו תחת תוכנית ספציפית מובנית הראו שיפור רב יותר במדדים ההתנהגותיים. מנקודת מבט פארמה-תראפית, אין כיום טיפול תרופתי אחיד שמומלץ לחולי תסמונת ה-X השביר מאחר והדפוס ההתנהגותי וההפרעות הפסיכיאטריות המתלוות לתסמונת מתבטאים ברמות שונות בחולים השונים. תרופות נרשמות בהתאם לסימפטומים הספציפיים של כל חולה, ומיועדות בדרך-כלל להפחתת סימפטומים ספציפיים כגון בעיות קשב וריכוז, התנהגות אגרסיבית, עוררות יתר וכ"ו. ישנה חשיבות להרחבת הידע העוסק בקשר שבין הגנוטיפ לטווח הרחב של הפנוטיפ ההתנהגותי שמראים חולי התסמונת – הוכחה הקשר תוכל לרמוז על ההשלכות הפסיכיאטריות והליקויים התפקודיים שעשויים לבוא לידי ביטוי בגודל מוטציה מסוים, ובכך לשפר את התאמת הטיפול (46).

מכאן, שמחקר זה עשוי להביא להתאמת טובה יותר של סביבה טיפולית וחינוכית לחולים בתסמונת ובכך לשפר את הפרוגנוזה שלהם. שיפור זה יתרום ברמה האישית - לילד החולה עצמו, ברמה המשפחתית - לסביבתו הקרובה של הילד וברמה הרחבה יותר - לחברה כולה. התפקוד במשפחה מושפע באופן משמעותי מההיבטים ההתנהגותיים מעבר לחומרת הפגור הקוגניטיבי. התנהגות משפיעה מאוד על היכולת לרכוש תפקוד עצמאי והשתתפות בחיי היום יום. לכן, תוצאות המחקר המראות שיפור במאפיינים התנהגותיים ופסיכיאטריים יכולות לסייע בחיזוק המשפחה לגבי השיפור הפרוגנוסטי עם השנים.

בנוסף, תוצאות המחקר המראות שכיחות של הפרעות פסיכיאטריות גם באחאים בריאים מדגישות את הצורך בתמיכה וטיפול במשפחות שבהן יש ילד החולה בתסמונת.

על-פי תוצאות המחקר, מטפלים יוכלו להתאים לילד המראה גודל מסוים של מוטציה גנטית ונמצא בסיכון לתחלואה פסיכיאטרית מסוימת את שיטת הטיפול הטובה ביותר למניעה של החמרת של הסימפטומים. בנוסף, מטפלים יוכלו, בהתאם לדפוס הספציפי של המוטציה הגנטית, לתת לילד ולבני משפחתו את העזרה וההכוונה המקצועית שמתאימות לקשיים התפקודיים שבהם הוא עשוי להיתקל.

## פורום אנשי מקצוע לפרסום והצגת המחקר

### פרסום תוצאות המחקר בכנסים מדעיים:

1. דר' לידיה גביס, יעל קסנר ברוך, מאפיינים התנהגותיים של ילדי X שביר, אסיפה כללית של עמותת ה-X השביר, מאי 2006, בית סוראסקי, מרכז רפואי שיבא, תל השומר
2. יעל קסנר ברוך, דר' לידיה גביס, תסמונת ה-X השביר – מאפיינים קליניים, התנהגותיים ופסיכיאטריים, הטריאדה "הכנס ה-14 של התפתחות הילד ושיקומו", דצמבר 2006, ירושלים
3. יעל קסנר ברוך, דר' לידיה גביס, הסתמנות אוטיזם ותחלואה פסיכיאטרית נלווית בתסמונת ה-X השביר, כנס "אוטיזם לאורך מעגל החיים", פברואר 2007, בית סוראסקי, מרכז רפואי שיבא, תל השומר
4. Lidia Gabis MD, Kesner-Baruch Yael, **Psychiatric and Autistic Comorbidity in Fragile X Syndrome across ages**, Child Neurology Society (CNS) 36th Annual Meeting: Neurobiology of Disease in Children, October 2007, Quebec, Canada
5. Yael Kesner-Baruch MSc, Judith Evron and Lidia Gabis MD, **Psychiatric and Autistic Comorbidity in Fragile X Syndrome across ages**, IMFAR - International Meeting for Autism Research, May 2008, London, United Kingdom

### פרסום רקע עיוני הקשור למחקר:

1. חוברת מידע להורים בנושא מאפיינים התנהגותיים של ילדים עם תסמונת ה-X השביר עומדת לצאת לאור ע"י המכון להתפתחות הילד ע"ש וינברג
2. דר' לידיה גביס, יעל קסנר, מאפיינים התנהגותיים של ילדי תסמונת איקס שביר, הרפואה, כרך 146, חוב' ו', יוני 2007
3. הרקע העיוני, המחקר ותוצאותיו עתידים להופיע באתר האינטרנט החדש של עמותת X שביר

## ביבליוגרפיה

1. McKusick, V.A. 1983. Mendelian Inheritance in Man. Catalogues of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-Linked Phenotypes, Baltimore: Johns Hopkins Press. 1378 pp. 6<sup>th</sup> ed.
2. de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. Am J Hum Genet. 1997;61(3):660-7.
3. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. Genet Med. 2001;3(5):359-71.
4. Lubs HA. A marker X chromosome. Am. J. Hum. Genet. 1969; 21:231-44
5. Mandel JL, Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. Growth Horm IGF Res. 2004;14 Suppl A:158-65.
6. Kaufmann WE, Reiss AL. Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. Am J Med Genet. 1999;88(1):11-24.
7. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. Am J Hum Genet. 2003;72(2):454-64.
8. Oostra BA, Willemsen R. The X chromosome and fragile X mental retardation. Cytogenet Genome Res. 2002;99(1-4):257-64.
9. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK et al. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. Am J Med Genet. 1996;64(2):388-94.
10. Cohen IL, Nolin SL, Sudhalter V et al. Mosaicism for the FMR1 gene influences adaptive skills development in fragile X-affected males. Am J Med Genet. 1996;64(2):365-9.
11. Bailey DB Jr, Hatton DD, Tassone F, Skinner M, Taylor AK. Variability in FMRP and early development in males with fragile X syndrome. Am J Ment Retard. 2001;106(1):16-27.



12. Tassone F, Hagerman RJ, Ikle DN et al. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1999;84(3):250-61.
13. Goodlin-Jones BL, Tassone F, Gane LW, Hagerman RJ. Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(6):392-8.
14. Hessler D, Dyer-Friedman J, Glaser B et al. The influence of environmental and genetic factors on behavior problems and autistic symptoms in boys and girls with fragile X syndrome. *Pediatrics.* 2001;108(5):88
15. Johnston C, Eliez S, Dyer-Friedman J et al. Neurobehavioral phenotype in carriers of the fragile X premutation. *Am J Med Genet.* 2001;103(4):314-9.
16. Hagerman R: Fragile X syndrome, in Hagerman R (ed): *Neurodevelopmental Disorders: Diagnosis and Treatment.* New York, NY, Oxford University Press, 1999, pp 61–132
17. Reiss AL, Freund L. Behavioral phenotype of fragile X syndrome: DSM-III-R autistic behavior in male children. *Am J Med Genet.* 1992;43(1-2):35-46.
18. Baumgardner TL, Reiss AL, Freund LS, Abrams MT. Specification of the neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics.* 1995;95(5):744-52.
19. Kau AS, Reider EE, Payne L, Meyer WA, Freund L. Early behavior signs of psychiatric phenotypes in fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2000;105(4):286-99.
20. Riddle JE, Cheema A, Sobesky WE et al. Phenotypic involvement in females with the FMR1 gene mutation. *Am J Ment Retard.* 1998;102(6):590-601.
21. Margolis RL, McInnis MG, Rosenblatt A, Ross CA. Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(11):1019-31.
22. Hagerman RJ, Jackson AW III, Levitas A, Rimland B, Braden M. An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1986;23:359–374.
23. Cohen IL. Behavioral profiles of autistic and nonautistic fragile X males. *Dev Brain Dysfunct.* 1995;8:252–269.

24. Bailey DB Jr, Mesibov GB, Hatton DD et al. Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord.* 1998;28:499–508.
25. Bregman JD, Dykens E, Watson M, Ort SI, Leckman JF. Fragile-X syndrome: variability of phenotypic expression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1987;26:463–471
26. Levitas A, Hagerman RJ, Braden M et al. Autism and the fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 1983;4:151–158
27. Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R. The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(6):409-17.
28. Kaufmann WE, Cortell R, Kau AS et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: communication, social interaction, and specific behaviors. *Am J Med Genet.* 2004;129A(3):225-34.
29. Bailey DB Jr, Hatton DD, Skinner M, Mesibov G. Autistic behavior, FMR1 protein, and developmental trajectories in young males with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(2):165-74.
30. Kau AS, Tierney E, Bukelis I et al. Social behavior profile in young males with fragile X syndrome: characteristics and specificity. *Am J Med Genet A.* 2004;126(1):9-17.
31. Sabaratnam M, Murthy NV, Wijeratne A, Buckingham A, Payne S. Autistic-like behaviour profile and psychiatric morbidity in Fragile X Syndrome: a prospective ten-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2003;12(4):172-7.
32. Christie SB, Akins MR, Schwob JE, Fallon JR. The FXG: a presynaptic fragile X granule expressed in a subset of developing brain circuits. *J Neurosci.* 2009;29(5):1514-24.
33. Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J, Azizian A. Psychiatric symptoms in preschool children with PDD and clinic and comparison samples. *J Autism Dev Disord.* 2004;34(4):379-93

34. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-IV). Washington, DC: APA.
35. Southern EM, Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol.* 1975;98(3):503-17.
36. Silver EJ, Frohlinger-Graham MJ. Brief report: psychological symptoms in healthy female siblings of adolescents with and without chronic conditions. *J Pediatr Psychol.* 2000;25(4):279-84
37. Gabis L, Kesner Y. Behavioral characteristics of children with Fragile X syndrome Harefuah. 2007;146(6):469-74, 499.
38. Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health.* 2008;29:115-29.
39. Harris SW, Hessel D, Goodlin-Jones B et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008;113(6):427-38.
40. Loesch DZ, Bui QM, Dissanayake C, Clifford S et al. Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(3):315-26.
41. Hessel D, Tassone F, Loesch DZ et al. Abnormal elevation of FMR1 mRNA is associated with psychological symptoms in individuals with the fragile X premutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;139B(1):115-21.
42. Roberts JE, Bailey DB Jr, Mankowski J et al. Mood and anxiety disorders in females with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(1):130-9.
43. McDermott S, Nagle R, Wright HH et al. Consultation in paediatric rehabilitation for behaviour problems in young children with cerebral palsy and/or developmental delay. *Pediatr Rehabil.* 2002;5(2):99-106.

44. Bibby P, Eikeseth S, Martin NT, Mudford OC, Reeves D. Progress and outcomes for children with autism receiving parent-managed intensive interventions. *Res Dev Disabil.* 2002;23(1):81-104.
45. Panerai S, Ferrante L, Zingale M. Benefits of the Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children (TEACCH) programme as compared with a non-specific approach. *J Intellect Disabil Res.* 2002;46(Pt 4):318-27.
46. Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs.* 2004;18(11):687-703.

## תקציר באנגלית

Fragile X syndrome (FXS) is the most common form, known today, of inherited mental retardation. The syndrome is caused by an unstable expansion of CGG trinucleotide repeat, within the promoter region of the human FMR1 (Fragile X Mental Retardation) gene on the X chromosome. The number of CGG repeat length determines the classification of the mutant gene; Normal population exhibit 6 to 54 repeats. Moderate expansions of 55 to 200 repeats are classified as premutations and when the number of repeats exceeds 200 the allele is classified as fully mutated, and the FXS may appear. Full mutation is associated with local hypermethylation and gene silencing, resulting in the loss of FMRP protein.

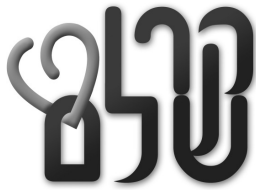
The number of CGG repeat and the level of protein expression are associated to deficits in brain development and function of patients carrying the pre- and full mutation. Nevertheless, an association between high numbers of CGG repeats (hundreds and thousands) and specific clinical appearing is not clear, yet. The typical psychiatric profile of FXS patients includes behavioral and cognitive deficits and a high prevalence of autistic characteristics, ADHD, anxiety and others. The treatment is symptomatic, in agreement with the behavioral and psychiatric comorbidity. These characteristics are not well defined, and their relationship to genetic findings needs to be clarified.

The aims of this study are a. To characterize psychiatric and autistic comorbidities in children and adolescents with fragile X syndrome and their healthy siblings b. To elucidate functional-behavioral characteristics in children and adolescents with fragile X syndrome and their healthy siblings c. To explicate the association between CGG repeat length and psychiatric comorbidity and autistic symptoms in FXS patients.

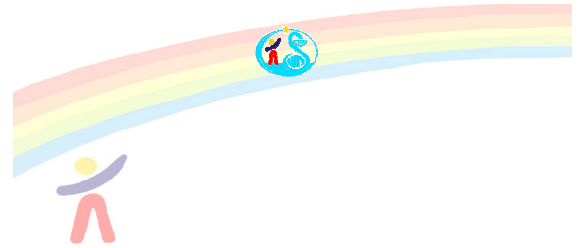
Results indicate an improvement in functional-behavioral characteristics with age. In addition, a decrease in psychiatric comorbidity, prevalence and severity, were shown in most of the tested categories. However, the prevalence and severity of generalized anxiety disorder were higher in

adolescents with fragile X syndrome. Additionally, inverse correlation was found between CGG repeat length and symptom severity.

In summary, the typical profile of patients with FXS changes with age. Different types of anxiety (specific phobia, obsessions, compulsions, and post traumatic stress disorder) and motor tics are seen also in the healthy siblings of fragile X patients. The relationship between CGG repeat length and comorbidity profile should be further elucidated.



מؤسسة "شاليم" | The Shalem Fund  
تطوير خدمات للشخص ذو | for Development of Services for People with  
التخلف العقلي في السلطات المحلية | Intellectual Disabilities in the Local Councils  
פיתוח שירותים לאדם עם מוגבלות שכלית  
התפתחותית ברשויות המקומיות



Weinberg Child Development Center  
The Danek Gertner Institute of Human Genetics  
The Chaim Sheba Medical Center

# Psychiatric and Autistic Comorbidities in Fragile X Syndrome and siblings

**Lidia Gabis, MD**

Director, Weinberg Child Development Center, Safra Children's Hospital

**Liat Reis-Levavi, PhD**

Director, Biochemistry unit and Fragile X Laboratory, The Danek Gertner Institute of Human Genetics

**Kesner Baruch Yael**

Researcher, Weinberg Child Development Center, Safra Children's Hospital



This work was supported by a grant from Shalem Fund for Development of Services for People with Intellectual Disabilities in the Local Councils in Israel  
2008

קרן שלם/2008/017