

# Heilkenni brotjarns X

Ingólfur Einarsson og Tryggvi Sigurðsson

## Greinarflokkur Greiningar og ráðgjafarstöðvar ríkisins um heilkenni

### Inngangur

Heilkenni brotjarns X er algengasta arfgenga ástæða fyrir þroskahömlun. Fyrstu tilvikunum að því er talið er var lýst árið 1943, en þar var 11 drengjum og tveimur stúlkum tveggja kynslóða einnar ættar lýst. Um var að ræða svipuð einkenni hjá einstaklingunum, en drengjunum lýst með mun alvarlegri þroskahömlun heldur en hjá stúlkunum. Með árunum hefur komið í ljós að heilkennið er arfgengt og erfist yfirleitt frá móður til sona. Heitið á heilkenninu stafar af því að við skoðun á litningum úr einstaklingnum með heilkennið þá kemur fram inndregið svæði eða “brothætt” á ákveðnum stað X-litnings. Þar sem drengir hafa einungis einn X-litning en stúlkur tvo, þá veldur þessi litningagalli alvarlegri einkennum hjá drengjum.

Margar rannsóknir hafa leitt í ljós sérstaka svipgerð heilkennisins er varðar hegðun, atferli og vitsmunaproska. Rannsóknir á heilkenninu hafa leitt til framfara á sviði erfða og ekki síst tengsl erfða (arfgerðar) við birtingaform klínískra einkenna (svipgerðar).

### Erfðagallinn

Þegar frumur úr einstaklingum með heilkennið voru látnar vaxa í æti sem skorti fólínsýru þá var hægt að auðkenna brotjarna svæðið, en þetta hafði ekki sést í hefðbundnu æti sem notað er við venjulegar litningarannsóknir. X-litningurinn er þráðkenndur (“brotgjarn”) á því svæði sem um ræðir, alveg við enda lengri armsins (Xq27.3).

Uppgötvun þessa erfðagalla hefur leitt til frekari uppgötvana á mikilvægi X-litningsins í þróun miðtaugakerfisins.

Genið sem um ræðir á þessu brothætta svæði X-litningsins var einangrað árið 1991. Geninu var strax gefið nafnið “Brotgjarn X-þroska-hömlun-1”-genið. Á ensku er það skammstafað FMR1. F stendur þá fyrir “Fragile X” (brotgjarn X). M stendur fyrir “Mental” (þroska) og R fyrir Retardation (hömlun). Íslensk þýðing sem finna má í bókinni “Alþjóðleg tölfræðiflokkun sjúkdóma og skyldra heilbrigðisvandamála” er svohljóðandi: “Heilkenni brotjarns X”.

Frávik í þroska miðtaugakerfis eru tengd stökkbreytingu í FMR1 geninu. Breytingar X-litningsins á umræddu svæði stafa af sí-endurtekningu þríkjarnsýranna (CGG)<sub>n</sub> í FMR1-geninu. Talið er eðlilegt að vera með nokkrar þríkjarnsýruendurtekningar (CGG)<sub>6</sub> til 50 í FMR1 geninu, en talað er um forstigsbreytingu ef fjöldi endurtekninga er kominn upp í 50 til 200 talsins (CGG)<sub>50</sub> til 200. Forstigsbreyting

er ekki talin leiða til frávika taugaþroska. Ef endurtekningin kemur oftast fyrir, þ.e. yfir 200 sinnum, þá koma fram einkenni heilkennisins.

Árið 1993 uppgötvaðist hlutverk FMR1-gensins. Þá var sýnt fram á að genið kóðar fyrir prótíni sem er skammstafað FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Það hefur verið sýnt fram á að þetta prótín, FMRP, er mjög mikilvægt í þróun og starfsemi miðtaugakerfis. Talið er að prótínið sé eitt af þeim efnum miðtaugakerfis sem taka þátt efnaskiptum taugafruma við krefjandi rökhugsun (nám og minnisúrvinnsla).

Heilkenni brotjarns X er fyrsta sjúkdómsástand sem er tengt er erfðagöllum af þessu tagi, þ.e. sí-endurtekningu þríkjarnasýra (trinucleotide repeats), Það reyndist merk uppgötvun og ruddi brautina fyrir uppgötvun fleiri sjúkdóma sem orsakast af slíkum erfðagalla.

## **Greining**

Með nútímalegri tækni er hægt að greina gallann á auðveldari hátt, þar sem hægt er að telja þríkjarnasýrufjöldann í geninu. Stökkbreyting getur einnig átt sér stað á öðru nálægu svæði á X-litningnum, þá er talað um FRAXE. Hefðbundin staðsetning stökkbreytingar nefnist FRAXA.

Þegar einstaklingur hefur verið greindur með gallann, þá er sterkt mælt með að aðrir fjölskyldumeðlimir séu athugaðir með tilliti til gallans. Þannig væri hægt að finna alla sem eru með forstigsbreytingu og þær stúlkur sem eru arfberar án einkenna.

Þau einkenni sem fram koma hjá einstaklingunum og er nánar lýst hér að neðan eru sjaldnast algjörlega sértæk fyrir umrætt heilkenni sem slíkt. Þess vegna er mælt með að allir einstaklingar sem greinast með þroskahömlun og/eða einhverfurófsröskun með óþekkta orsök gangist undir rannsókn fyrir umræddum galla.

## **Faraldsfræði**

Forstigsbreytingin (50 til 200 endurtekningar) er talin nokkuð algeng. Algengara er að breytingin finnist hjá kvenfólki (1/259), heldur en karlkyninu (1/700). Algengi heilkennisins í fullri mynd er nokkuð mismunandi eftir löndum. Almenn er talið að nýgengi sjúkdómsins sé 1 af hverjum 2000 til 4000 lifandi fæddum. Í Englandi og Ástralíu er algengið talið vera um 1/4000 hjá þjóðarþýðinu og hjá karlkyninu í Hollandi um 1/6000. Þessar rannsóknir hafa þó ekki náð sérstaklega til einstaklinga með vægara form námsferfiðleika og jafnvel er talið að algengið sé meira.

Einhverra hluta vegna virðist algengi heilkennisins ekki vera eins hátt hér á landi eins og í mörgum öðrum löndum. Samkvæmt munnlegum upplýsingum frá Jóhanni Heiðari Jóhannssyni yfirlækni á litningarannsókn Landspítala-Háskólasjúkrahús þá greindust 5 einstaklingar með gallann á 10 ára tímabili (1992 til 2001). Ekki er fyllilega ljóst

hversvegna algengi í Íslandi er eins lítið og raun ber vitni. Það hefur verið athugað nokkuð vel hvort við séum að vangreina heilkennið hér á landi, en yfirleitt er mælt með litningarannsókn og skoðun á því hvort brotgjarn X-litningur sé til staðar hjá flestum einstaklingum sem greinast með þroskahömlun og/eða einhverfurófsröskun á vegum Greiningar- og ráðgjafarstöðvar ríkisins.

## Líkamleg teikn heilkennis brotgjarns X og heilsufar

Þess má í fyrstu geta að líkamleg teikn heilkennisins eru ekki sértæk. Það þýðir að þau líkamlegu einkenni sem lýst hefur verið geta einnig verið til staðar hjá mörgum einstaklingum með þroskafrávik af öðrum toga og einnig heilbrigðum einstaklingum. Varðandi heilsufarseftirlit, þá er mælt með því að lækni eða teymi fylgist með heilsufarshögum hjá einstaklingnum alla ævi.

### Andlit og höfuð

Flestir einstaklinganna með heilkennið eru ekki með afgerandi andlitssérkenni, en oft eru væg sérkenni til staðar þegar náíð er skoðað. Þegar gerður er samanburður á mörgum einstaklingum með heilkennið og einstaklingum með þroskafrávik, af öðrum toga, þá er hópurinn með heilkennið með stærra höfuð að meðaltali (höfuðummál er aukið) og andlit gjarnan eilítið langleitt. Ytri eyru eru oft nokkuð áberandi (stórgerðari og lengri). Hátt enni og há gómhvelving getur verið til staðar og neðri kjálki stórgerður. Einkenni þessi verða yfirleitt meira áberandi hjá strákum sem komnir eru yfir 10 ára aldur. Sumar konur sem eru með forstigsbreytingu eða fulla stökkbreytingu á X-litningnum geta einnig haft ofangreind andlitseinkenni þó í minna mæli sé. Stundum er klofinn gómur til staðar, en þrengsli fyrir tennur getur verið til staðar og tanngallar geta komið til. Algengasti fylgikvilli byggingar andlitsbeina er tilhneiging til tíðra miðeyrnabólga. Það stafar af óeðlilegri legu kokhlustar sem tengir miðeyra við loftrýmið aftur í koki. Miðeyrnabólgur koma fram hjá 60 til 80% einstaklinganna og geta orsakað tímabundna heyrnaskerðingu. Kinnholusýkingar eru einnig nokkuð algengar.

### Vöxtur og næring

Vægur ofvöxtur getur verið til staðar í hjá einstaklingum með heilkenni brotgjarns X. Yfirleitt eru fæðingarþyngd barna með heilkennið eðlileg eða vægt aukin. Almennur vöxtur í æsku er gjarnan yfir meðaltalinu en vaxtarkippur við kynþroska er hægari en gerist og gengur. Þess vegna getur fullorðinshæð verið eilítið lægri en meðaltalið segir til um. Fæðuvandamál eru nokkuð algeng á ungbarnaskeiði, með aukinni tíðni uppkasta (vélinðabakflæðis), sem stundum þarf að bregðast við og meðhöndla.

### Taugakerfi

Höfuðummál er oft stækkað, eins áður greinir frá, og er talið stafa af yfirstærð heilans. Þeir hlutir heilans sem virðast stækkaðir eru innri kjarnar hans (thalamus, hippocampus, caudate). Þetta hefur verið sýnt fram á með hóprannsóknnum en hefur ekki beina þýðingu í hverju tilviki fyrir sig. Það er því ekki mælt með ítarlegri myndgreiningarrannsókn á heila, nema að líkamsskoðun og saga bendi til staðbundins sjúkdóms í miðtaugakerfi. Flogaveiki kemur fram hjá um 20% einstaklinganna. Ef flog koma fram þá er gerist það

oftast snemma í barnæsku og flogaveiki hefur tilhneingingu til að lagast eftir því sem einstaklingurinn eldist.

### **Augu og sjón**

Augnvandamál geta komið fram. Algengast (allt frá 25% til rúmlega 50%) er að finna tileygð og fjarsýni, ásamt sjónskekkju.

### **Hjarta og blóðrás**

Algengasta vandmálið í sambandi við hjartastarfsemi hjá einstaklingum með heilkennið er framfall (prolapse) á míturloku. Þetta vandmál er afar sjaldgæft hjá börnum en þörf er á að fylgjast með hvort þetta einkenni komi fram á fullorðinsaldri. Talið er að um helmingslíkur séu á þessum lokugalla, en hann telst ekki alvarlegur og er nokkuð auðvelt að lagfæra. Hætta er á hækkan á blóðþrýstingi á fullorðinsárum og fylgjast með þarf með blóðþrýstingi árlega. Mælt er með hjartalínuriti og hjartaómun ef grunur vaknar um einkenni frá hjarta- og blóðrásarkerfi.

### **Þvag- og kynfæri**

Stækkun á eistum voru lengi talin sérkenni heilkennis brotgjarns X, en er í raun mjög sjaldgæft teikn hjá ungum drengjum. Stækkunin kemur þó fram hjá um 80-90% drengja eftir kynþroska. Oftast er um að ræða tvöföldun á rúmmáli eistna. Þessi stækkun leiðir sjaldnast til vandamála, nema eykur lítillega líkur á nárákviðsliti. Bæði karlar og konur með heilkennið eru með eðlilega frjósemi. Hugsanlega er aukin tíðni nýrnabakflæðis en ekki er talin þörf á sérstöku eftirliti hjá þeim hópi einstaklinga sem um ræðir í þessari grein. Undirmiga/seinkuð þrifapjálfun er meðhöndluð á hefðbundinn hátt.

### **Stoðkerfi**

Varðandi stoðkerfi, þá er liðleiki um liðamót í fingrum aukinn og tilhneinging til óstöðugleika í öðrum liðamótum.

### **Þroski og hegðun**

Lengi hefur verið vitað, að galli sá sem leiðir til heilkennis brotgjarns X hefur víðtæk áhrif á þroskaferil barna (t.d. Batshaw, 2002 og Dykens, Hodapp og Finucane, 2000). Þar er bæði um að ræða vitsmunaproska, hreyfiproska, félagsprosa og hegðun. Frávik í þroska koma oftast fram snemma á ævi barnsins, einkum þegar áhrifa gallans gætir til fulls. Barnið fer oft ekki að ganga fyrr en um 19 mánaða aldur og talar ekki fyrr en 26-30 mánaða gamalt.

Hér á eftir verður leitast við að gera grein fyrir því helsta, sem rannsóknir á þroskaferli og hegðun barna og fullorðinna með heilkenni brotgjarns X hafa leitt í ljós. Niðurstöður þessara rannsókna gefa einstaka innsýn í það, á hvern hátt þekktur erfðagalli leiðir til ákveðinna einkenna í þroska og hegðun, sem bregðast þarf við með viðeigandi íhlutun.

## Vitsmunapróska

Vitsmunapróska einstaklinga með heilkennið ákvarðast af mörgum þáttum en þó fyrst og fremst af erfðafræðilegu ástandi þeirra og kynferði. Rannsóknir hafa einnig sýnt fram á tengsl vitsmunapróska og aldurs (Wright-Talmante og félagar, 1996). Hér á eftir verður gerð grein fyrir helstu þáttum, sem virðast ákvarðandi fyrir vitsmunapróska þeirra, sem eru með heilkenni brotgjarns X.

Kynferði hefur afgerandi áhrif á vitsmunapróska eða stig greindar hjá þeim, sem eru með heilkennið. Karlkyns einstaklingum með heilkennið er gjarnan skipt í þrjá hópa, eftir því hve áhrif litningagallans eru mikil (Dykens, Hodapp og Finucane, 2000). Stærsti hópurinn er með vitsmunapróska eða greind á stigi vægrar eða miðlungs alvarlegrar þroskahömlunar. Hjá þessum hópi gætir áhrifa erfðagallans að fullu vegna þess að FMRP-próteinið er ekki framleitt að neinu leyti. Hjá öðrum fámennari hópi, þar sem aðeins hluti fruma verður fyrir áhrifum litningagallans er vitsmunapróska almennt betri og oft nálægt meðalgetu. Hjá þriðja hópnum gætir áhrifa litningagallans minnst, þar sem FMRP-próteinið er framleitt í talsverðum mæli af óþekktum ástæðum. Vitsmunapróska þessara einstaklinga er oft eðlilegur eða því sem næst. Þarna er þó aðeins um að ræða fámennan hluta þeirra, sem eru með gallann.

Einkenni heilkennisins koma aðeins fram hjá einum þriðja hluta stúlkna, sem eru með erfðagallann. Frávik í vitsmunapróska eru ekki eins alvarleg og hjá drengjum en fara þó að miklu leyti eftir framleiðslu FMRP-prótínsins eins og hjá drengjum. Kynjamunur stafar fyrst og fremst af því, að stúlkur hafa tvo X litninga en drengir aðeins einn. Framleiðsla FMRP er alltaf til staðar að einhverju leyti hjá stúlkum með erfðagallann, en ekki hjá drengjunum. Þetta er vegna þess að annar X litningurinn er heilbrigður hjá stúlkunum.

Áhugaverðar niðurstöður rannsókna benda einnig til þess, að áhrif gallans á vitsmunapróska stúlkna séu frábrugðin áhrifum á drengi (Tassone, 1999). Áhrif á vitsmunapróska drengja virðast almenn en áhrif á stúlkur koma einkum fram á verklegum þroskaþáttum. Sumir höfundar halda því fram, að áhrif skorts á FMR-prótíninu komi fremur fram í líkamlegum einkennum en vitrænum hjá stúlkum en að þessu sé öfugt farið hjá drengjum (Dykens, Hodapp og Finucane, 2000).

Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á ákveðin mynstur styrkleika og veikleika í vitsmunapróska hjá þeim, sem eru með heilkenni brotgjarns X. Erfiðleikar koma til dæmis oft fram í skammtímaminni, rúmáttun og ákveðnum þáttum rökhugsunar hjá karlmönnum. Styrkleikar koma hins vegar fram í máltengdum greindarþáttum, bæði hjá kvenkyns og karlkyns einstaklingum. Einnig hefur verið sýnt fram á erfiðleika í vitrænum þáttum, sem tengjast starfsemi framheilans. Þar er til dæmis um að ræða erfiðleika við að viðhalda athygli og að breyta aðferðum til úrlausna verkefna og að vinna úr upplýsingum.

Rannsóknir hafa einnig sýnt fram á lækkun greindar hjá drengjum með heilkennið á þroskaárunum, einkum seint á bernsku- og unglingsárunum. Ekki er þó um að ræða beina

afturför í þroska. Orsakir þessa eru ekki þekktar en virðast tengjast framleiðslu FMRP. Drengir með einhverja framleiðslu prótínsins eru varðir fyrir hnignun í vitsmunapróska og hann kemur heldur ekki fram hjá stúlkum.

Rannsóknir á vitsmunapróska einstaklinga með heilkenni brotgjarns X eru þó enn tiltölulega fáar. Þær sýna þó á óbyggjandi hátt fram á sérstaka og einstaka þroskaframvindu, sem tengist fyrst og fremst framleiðslu FMRP-prótínsins. Þarna er um að ræða spennandi svið rannsókna, þar sem þroskaframvinda er tengd við ákveðna tegund af litningagalla.

## Málþroski

Erfiðleikar koma oft fram í málþroska hjá karlkyns einstaklingum með heilkenni brotgjarns eins og búast má við vegna þroskahömlunar, sem oft fylgir heilkenninu. Rannsóknir eru þó fáar, einkum hjá stúlkum og konum (Dykens, Hodapp og Finucane, 2000). Ekki hefur til dæmis verið sýnt fram á, hvort erfiðleikar í máltjáningu og/eða málskilningi eru meiri en svarar til almennrar skerðingar á vitsmunapróska.

Einstaklingar með heilkennið tala skrykkjótt, þar sem skiptast á hraðar “gusur” af tali og löngum þögnum. Orð eða hlutar orða eru oft endurtekin og hljóð vantar í orð. Einnig hefur verið sýnt fram á, að boðskipti einkennast af ofnotkun alls kyns frasa, sem viðkomandi virðast festast í. Stúlkur með heilkenni brotgjarns eiga stundum við kjörþögli að stríða, þ.e.a.s. að þær tala ekki við ákveðnar aðstæður og drengir hafa tilhneigingu til að tala við sjálfa sig. Þessir erfiðleikar koma fram, þrátt fyrir að vitsmunapróska karlkyns einstaklinga með heilkenni brotgjarns einkennist af styrkleikum á máltengdum greindarþáttum.

Mikil vöntun er á rannsóknum, sem sýnt geta fram á sértæka erfiðleika í málþroska þeirra, sem eru með heilkennið og hugsanlega tengingu við skort á FMRP-prótíninu. Niðurstöður slíkra rannsókna væru einnig án efa mikilvægar fyrir íhlutun.

## Félagsþroski og hegðun

Erfiðleikar í félagslegum samskiptum og hegðun hjá börnum og fullorðnum með heilkennið eru vel þekktir. Áhugi fræðimanna á tengslum heilkennisins og einhverfu er til dæmis ekki nýr af nálinni. Þrír drengir af hverjum fjórum eiga við marktæka hegðunarerfiðleika að stríða við 4-5 ára aldur (Batshaw, 2002). Þekktastir þessara erfiðleika eru stegld eða sí-endurtekin hegðun, árásarhneigð, sjálfsmeiðingar, ofurnæmi gagnvart breytingum á umhverfi, erfiðleikar við að mynda og viðhalda augnsambandi og loks erfiðleikar við að mynda tengsl við jafnaldra. Þessi hegðunareinkenni eru einnig þekkt hjá stúlkum með heilkenni brotgjarns en koma yfirleitt fram í vægara mæli en hjá drengjunum. Stúlkur með heilkennið eru oft feimnar og kvíði og þunglyndi eru algeng meðal þeirra. Afgerandi kynjamunur kemur því fram í félagsþroska og hegðun hjá einstaklingum með heilkennið eins og á öðrum sviðum.



Nýlegar rannsóknir hafa sýnt, að einhverfa kemur fram hjá 15%-25% drengja með heilkennið (Bailey og félagar, 1998). Hegðun sem bent getur til einhverfu er þó ekki alltaf staðfesting á því, að um röskun á einhverfurófi sé að ræða. Erfiðleikar við að mynda augnsamband hafa til dæmis oft vakið grun um raskanir á einhverfurófi hjá börnum með heilkenni brotgjarns X. Þrátt fyrir þetta hefur verið sýnt fram á, að þessir einstaklingar hafa yfirleitt meiri áhuga á öðrum og mynda meiri félagsleg tengsl en einstaklingar með einhverfu.

Þrátt fyrir þá upptalningu á sérkennilegri og erfiðri hegðun, sem oft kemur fram hjá einstaklingum með heilkennið er rétt að vekja á því athygli, að styrkleikar í félagslegri aðlögunarfærni koma oft jafnframt fram hjá þeim sem eru með heilkennið. Sem dæmi um þetta má nefna sjálfstæði og sjálfshjálp, einkum hjá karlkyns einstaklingum.

## Íhlutun

Þau einkenni í þroska og hegðun, sem fram koma hjá börnum og fullorðnum með heilkenni brotgjarns X hljóta að vera leiðsagjandi um íhlutun, hvort sem um er að ræða kennslu, þjálfun eða meðferð vegna erfiðrar hegðunar og geðraskana. Snemmtæk íhlutun, þar sem unnið er á markvissan hátt að örvun þroska og stuðningi við foreldra eru besta þekkta leiðin til barnið nái að nýta sem best möguleika sína til þroska og að fyrirbyggja þróun þeirra fjölpættu hegðunarerfiðleika, sem þekktir eru meðal þeirra sem eru með heilkennið. Meðferð vegna geðrænna erfiðleika, til dæmis þunglyndis þarf að standa til boða ásamt ráðgjöf og stuðningi við foreldra og annarra umönnunaraðila. Slík ráðgjöf og meðferð þarf að vera sérhæfð og taka mið af þeim sérstöku erfiðleikum, sem börn og fullorðnir með heilkenni brotgjarns X eiga við að stríða. Sem dæmi um þetta má til dæmis nefna, að ekki er ráðlegt að þvinga börn og fullorðna til að mynda augnsamband. Slík nálgun getur leitt til alvarlegs kvíða og vanlíðanar og því skapað fleiri vandamál en hún leysir.

## Niðurlag

Í þessari grein hefur verið fjallað um heilkenni brotgjarns X. Þeir sem eru með heilkennið eru ólíkir innbyrðis en hafa þó sameiginleg einkenni, sem reynt hefur verið að gera skil í þessari umfjöllun. Hafa ber í huga að birtingarform heilkennisins er mjög einstaklingsbundið og haga ber íhlutun, þ.e.a.s. þjálfun, kennslu og meðferð samkvæmt því. Látin er í ljós sú von, að þessi greinaskrif efli þekkingu og vitund fagaðila og áhugafólks hér á landi um heilkenni sem leitt getur til frávíka í þroska og hegðun. Stefáni J. Hreiðarssyni, barnalækni og forstöðumanni Greiningarstöðvar ríkisins er þakkaður yfirlestur og fagleg ráðgjöf við ritun greinarinnar.

## Heimildir:

American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. (1996). Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 98(2), 297-300.

Bailey D.B., Jr., Mesibov, G.B., Hatton D.D., et al. (1998). Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *J Autism & Dev Disorders*, 28, 499-508.

Dykens E.M., Hodapp R.M. & Finucane B.M. (Eds.). (2000). *Fragile X Syndrome. In Genetics and Mental Retardation Syndrome*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co.

Meyer G.A. & Batshaw M.L. (2002). *Fragile X Syndrome*. In M.L. Batshaw (Ed.), *Children with Disabilities* (5th ed., pp. 321-331). Baltimore: Paul Brookes Publishing Co.

Tassone F, Hagerman R. J, Ikle D, Dyer P. N, Lampe M, Willemsen R, Oostra B. A. & Taylor A. K. (1999). FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet*, 84, 250-261.

Wright-Talmante C., Cheema A., Riddle J.E. et al. (1996). A controlled study of longitudinal IQ changes in females and males with fragile X syndrome. *American J of Medical Genetics*, 64, 350-355.

Gagnlegar heimasíður:

Bandarísku samtökin um heilkenni brotjarns X

[www.fragilex.org](http://www.fragilex.org)

Rannsóknarhópur í Maryland í Bandaríkjunum um heilkenni brotjarns x

[www.fraxa.org](http://www.fraxa.org)

Kanadísk samtök um heilkenni brotjarns x

[www.dante.med.utoronto.ca](http://www.dante.med.utoronto.ca)

Bresku samtökin um heilkenni brotjarns x

[www.fragilex.org.uk](http://www.fragilex.org.uk)

Um höfunda:

Ingólfur Einarsson starfar sem barnalæknir á Fagsviði þroskahamlana á Greiningarstöð ríkisins. Hann stundar sérnám í fötlunum barna við Barnaspítalann í Sheffield í Englandi.

Dr. Tryggvi Sigurðsson er sálfræðingur og sérfræðingur í fötlunum barna. Hann er sviðstjóri Fagsviðs þroskahamlana á Greiningarstöð ríkisins.