



Syndromer og sånt

Nettverkssamling 9.11.18

Overlege Jack Schjelderup

Habiliteringstenesta for vaksne



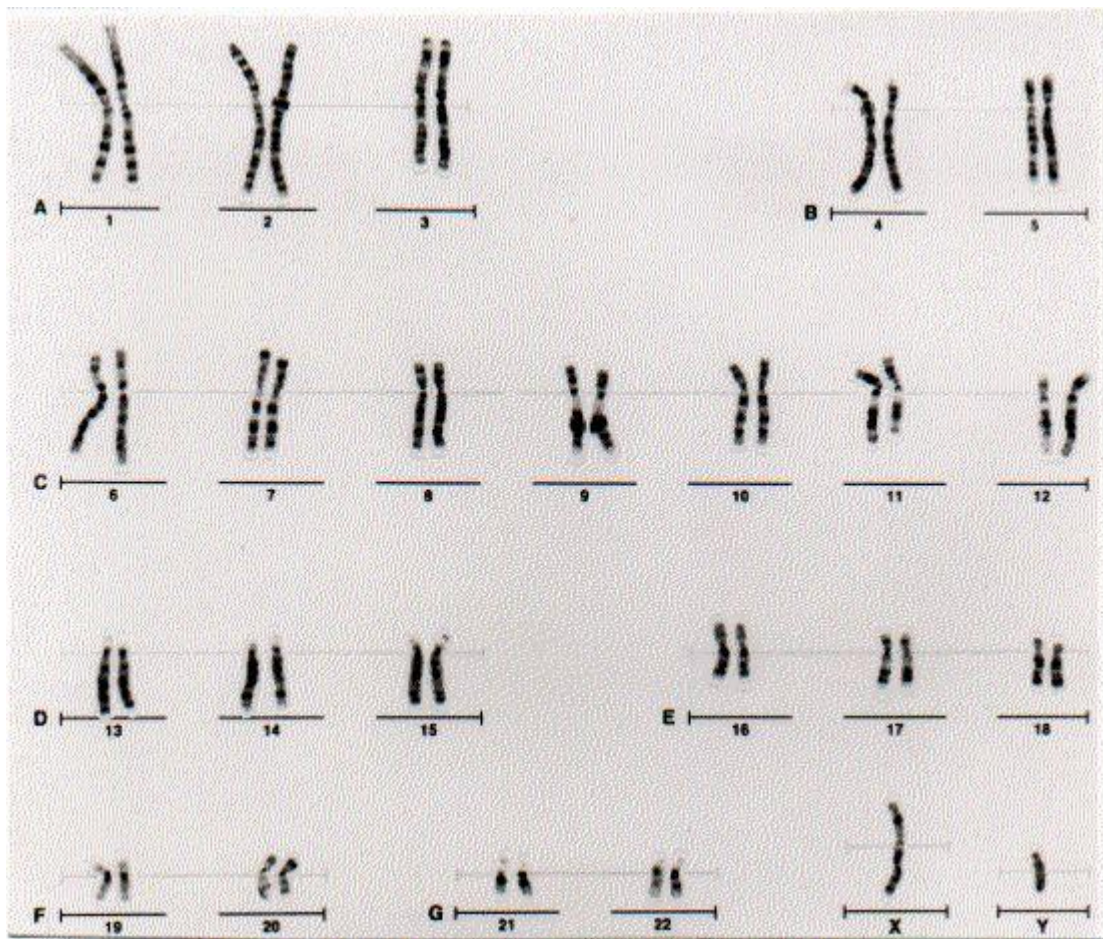
Innhold

- Genetikk – generelt
- Genetiske sykdommer – generelt
- Utredning av genetisk årsak til utviklingshemning
- Noen genetiske syndromer

GENETIKK - GENERELT

Overlege Jack Schjelderup
Habiliteringsavdelinga for vaksne

Kromosomene

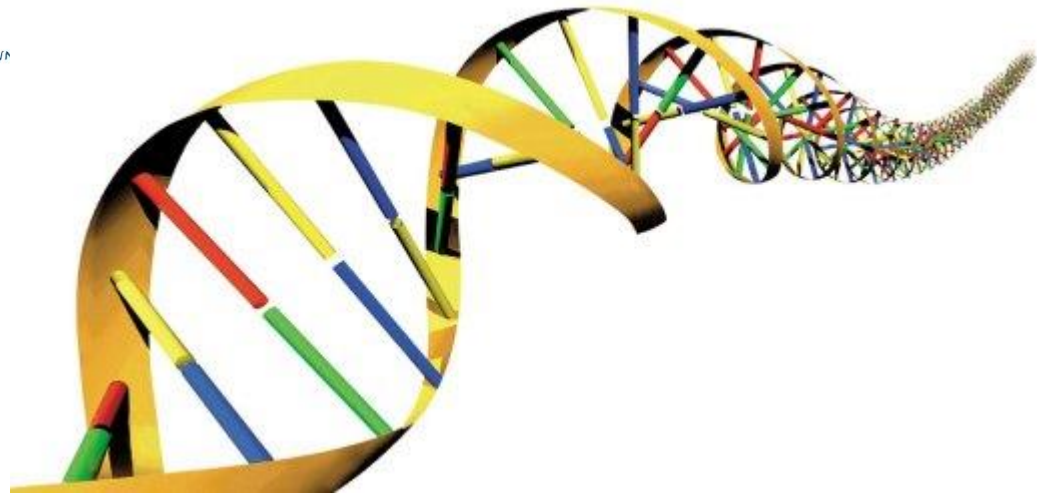


- Kromosomer befinner seg i cellekjernen
- 46 kromosomer i hver celle
- 22 par + X og Y
 - Kvinner 22 par + XX
 - Menn 22 par + XY

Arvestoffet: Gener

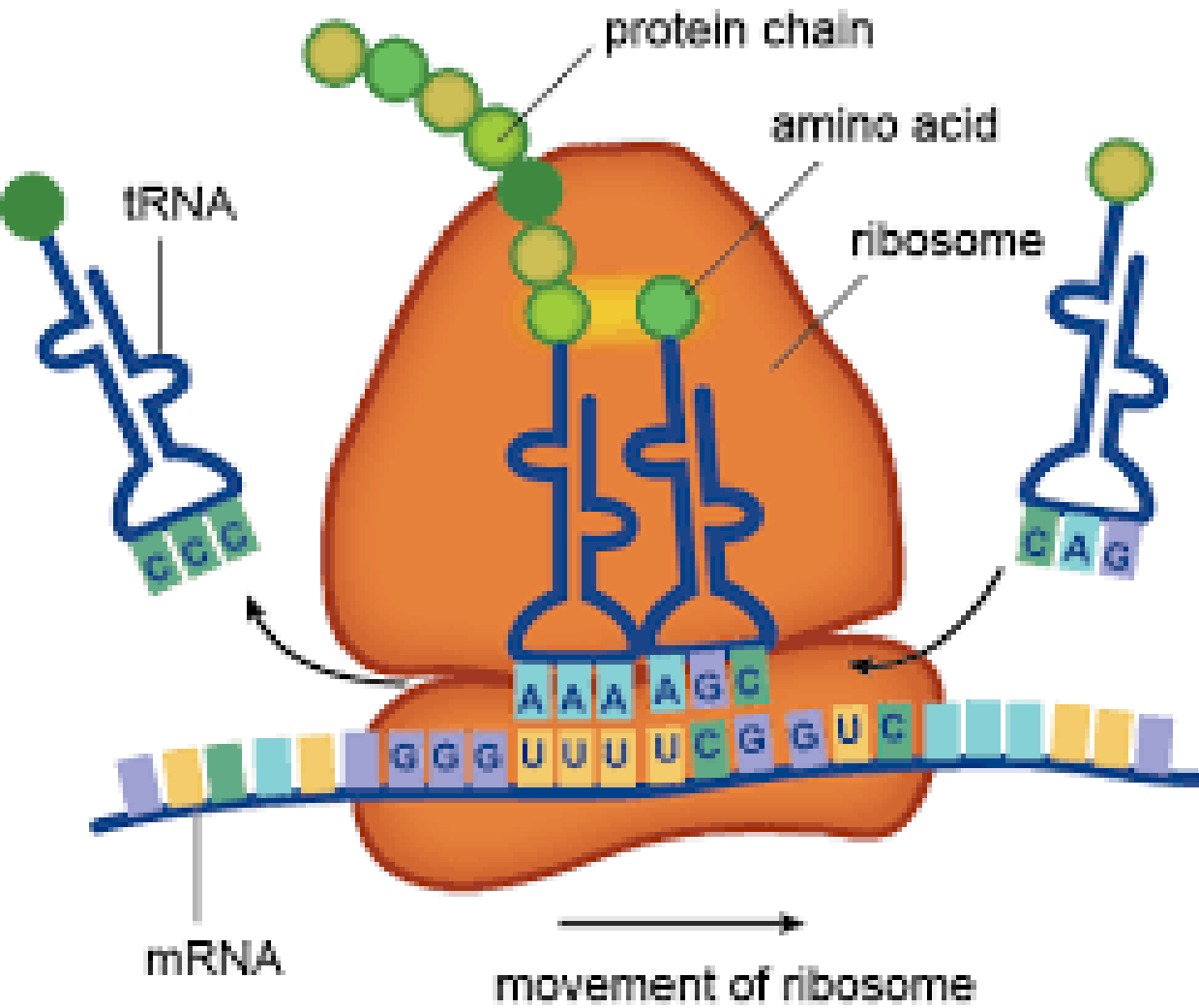
- Hvert gen har sin faste plass på ett bestemt kromosom.
- Mennesket har 21 000 gener – disse utgjør til sammen et par % av all DNA
- Hvert gen inneholder koden for et proteinmolekyl.
- Normalt har man 2 kopier av hvert gen – ett fra mor og ett fra far.

Arvestoffet DNA



- Hvert kromosom er en dobbeltspiral av DNA innpakket av proteiner.
- DNA-molekylet inneholder basene A, C, G og T (røde, grønne, gule, blå).
- Basene i de to spiraltrådene ligger parvis mot hverandre, A mot T og C mot G.
- 3 baser etter hverandre i en bestemt rekkefølge koder for en bestemt aminosyre.
- Aminosyrene kobles sammen til proteinmolekyler i den rekkefølgen som det kodende DNA gir.

Protein «fabrikken» i cellen



OM GENETISKE SYKDOMMER

Overlege Jack Schjelderup
Habiliteringsavdelinga for vaksne

2 typer årsaker til genetisk sykdom

- Vanligst: Genomisk ubalanse (endret gendose)
 - Man får en ekstra kopi av et gen eller mister den ene av 2 kopier
- Genfeil (mutasjoner)
 - Feil i den genetiske koden
 - De fleste av disse ødelegger genets funksjon

Numeriske (genomiske) kromosomfeil 1

- Monosomi (ett kromosom for lite)
 - Eneste tilfelle forenlig med liv: 45X (Turner)
 - Dør som regel før fødsel
- Trisomi (ett kromosom for mye)
 - 21 – Down
 - 13 – Patau syndrom
 - 18 - Edward syndrom

Numeriske (genomiske) kromosomfeil 2

- **Kjønnskromosomavvik**
 - Disse gir infertilitet, sjelden lærevansker
 - Turners syndrom
 - Klinefelter – ekstra X hos gutter
 - Disse gir ofte lærevansker, men ikke infertilitet
 - Dobbel-Y syndrom (menn)
 - Trippel X syndrom (kvinner)

Numeriske (genomiske) kromosomfeil 3

- Delesjon = sletting
 - En bit av et kromosom mangler
 - Antall gener som mangler, avhenger av størrelsen på delesjonen
- Duplikasjon = fordobling
 - En ekstra bit av et kromosom i tillegg til at 2 eksemplarer av samme bit finnes fra før
- Translokasjon
 - En bit av arvestoffet er flyttet til et annet kromosom

Autosomalt recessiv sykdom

- Den som har sykdommen, har en genfeil i det aktuelle genet fra begge foreldre
- Homozygot – samme genfeil på begge kromosomer i et par
- Foreldre med feil i bare den ene kopien av genet er friske bærere av genfeilen
 - 25 % risiko for å få et barn med sykdom hvis begge foreldre har genfeilen
- Ved inngifte øker risikoen for at begge foreldre har samme recessive sykdomsgen

Autosomalt dominant sykdom

- Mutasjon i bare den ene av to kopier av genet er nok til å gi sykdom
- Kan evt. være en nyoppstått genfeil
- Barn av pasient har 50 % risiko for å få genfeilen og dermed sykdommen

X-bundet sykdom

- Vanligst: X-bundet recessiv arv
 - Sønner har bare ett X-kromosom og får derfor sykdommen hvis de arver genfeilen
 - Døtre har 2 X-kromosomer og blir friske (eller mindre alvorlig syke) bærere hvis de arver genfeilen
 - Barn av kvinne som har et friskt og et sykt X-kromosom:
 - 25 % risiko for sønn med sykdom
 - 25 % risiko for datter som er bærer
 - 25 % sjanse for frisk sønn som ikke er bærer
 - 25 % sjanse for frisk datter som ikke er bærer

Epigenetiske sykdommer (imprinting-sykdommer)

- Imprinting = preging. Feil gjelder reguleringen av genet.
- Slike tilstander har med **miljø** å gjøre, ikke arv.
- Kromatinet (det kromosomene består av, DNA + proteiner) kan være åpent (aktivt gen) eller lukket.
 - Eneggede tvillinger blir mer ulike med alderen fordi reguleringen av genene styres av tilfeldige/miljøinduserte kromatinforandringer.

Tidlig fosterutvikling

- Tidlig i fosterutviklingen er det høy forekomst av tilfeldige kromosomfeil.
- Ca. 50 % av alle befruktninger ender med tidlig abort pga. tilfeldige kromosomfeil.
- Slike kromosomfeil kan evt. isteden føre til mosaikk, dvs. at noen av cellene har genfeil og andre ikke.

UTREDNING MED TANKE PÅ GENETISK ÅRSAK

Syndromutredning

- Klinisk
 - Sykehistorie inkl. slekt
 - Legeundersøkelse
- Supplerende prøver
 - Billeddiagnostikk
 - Røntgen
 - Totalskjelett
 - CT
 - MR
 - Ultralyd
 - Blodprøver
 - Vanlige klinisk-kjemiske
 - Hormonprøver
 - Genetiske analyser

Klinisk syndromutredning

- Dymorf – feilutviklet
 - Mange har 1-2 dymorfe trekk hvis en ser godt etter.
 - Først ved 3 eller flere sikre dymorfe trekk er det unormalt.
- Noen tilstander kan forårsakes av en rekke ulike genfeil.
 - Eksempler: Psykisk utviklingshemning, kortvoksthet
- **Uspesifikke** symptomer og funn er mest nyttige til å **utelukke** en tilstand (hvis **obligatoriske** uspesifikke symptomer/funn **ikke** er til stede)
- **Spesifikke** symptomer og funn kan brukes til å **stille** en diagnose.

Medisinsk-genetiske blodprøver 1

- Mikroskopisk kromosomundersøkelse (G-banding)
 - Påviser større feil som tilsvarer 5-500 gener
 - Disse store kromosomfeilene er mindre vanlige enn små feil som ikke kan sees i mikroskop.
- FISH (Fluoriserende In Situ Hybridisering)
 - Prøven tas ved klinisk mistanke om én bestemt kromosomfeil, som kan bekreftes eller avkreftes.
- MLPA (Multippel Ligerings-avhengig Probe Amplifikasjon)
 - En kan undersøke dosen av en rekke kromosomområder samtidig (de områdene som er representert av probene i testen).

Medisinsk-genetiske blodprøver 2

SNP-matrise

- Glassplate på 1,2 x 1,2 cm med 2,7 mill. DNA-biter, derav 800 000 enkeltbaser
 - Jo sterkere lyssignal på en plass, jo flere gensegmenter fra pasienten er bundet på den plassen.
- Det er mange «treff» (kopitallsvariasjoner = CNV) på alle prøver
 - Disse graderes etter grad av sannsynlighet for at avviket er årsak til sykdom, «siles» gjennom avanserte dataprogrammer

Medisinsk-genetiske blodprøver 3

Sekvensering av gener

- Sekvensering av hele arvestoffet er mulig, men for ressurskrevende til å brukes som rutinediagnostikk foreløpig. Man klarer å finne ca. 2/3 av de genfeil som virkelig finnes i et gen
- Kan gjøres for å teste om pasienten har en bestemt sykdom. Da bør det være en klinisk mistanke om at pasienten feiler dette.
- En må på forhånd vite hva en skal bruke svaret til
- TRIO-analyse: Sekvensering der pasientens DNA sammenlignes med begge foreldrenes DNA

NOEN GENETISKE SYNDROMER

Overlege Jack Schjelderup
Habiliteringsavdelinga for vaksne

Downs syndrom



Fra «Kabal i hjerter»

Overlege Jack Schjelderup
Habilleringsavdeling for voksne

Genetikk

- Trisomi 21 (et ekstra X-kromosom) hos 95 %
 - >95 % av de ekstra kromosom 21 kommer fra mor
- Et lite område på kromosom 21 kalles Down syndrom kritisk region (DSCR) - årsak til fysiske/mentale særtrekk sitter her.
- Genet for amyloid β -A4 precursor protein, som avleires i hjernevevet ved Alzheimers demens, sitter i kromosom 21.

Noen trekk ved psyke/atferd

- Utviklingshemning, ulike grader
- Autisme – hos 10 % (mer?)
- Tidlig utvikling av Alzheimers demens, ofte ledsaget av epilepsi
- Ofte svak verbal hukommelse, men kan huske synsinntrykk svært godt
 - Visuelle minner kan fremkalles og utløse like sterke følelser som første gang
- **Selv-snakking** og **fantasivenner** er vanlig – må ikke forveksles med psykose
- Vansker med å skille fantasi/virkelighet, fortid/nåtid

Noen vanlige sykdommer/misdannelser

- Øyne
 - Keratokonus (kjegleformet hornhinne)
 - Grå stær
 - Skjeling
- Ører
 - De fleste har eller får nedsatt hørsel
- Overvekt (pga. usunn livsstil)
- Søvnapnoe
- Medfødte hjertefeil
- Hypothyreose (lavt stoffskifte)
- Slapp muskulatur
 - Plattfot
- Mage/tarm
 - Refluks

DiGeorge/Velocardiofacialt syndrom

- Årsak
 - Liten delesjon i øvre del av kromosom 22, posisjon 22q11.2. Denne inneholder ca. 30 gener.
- Utseende
 - Ører enkelt modulerte, noe små
 - Nese rett, rørformet; markert nesetipp, små nesevinger

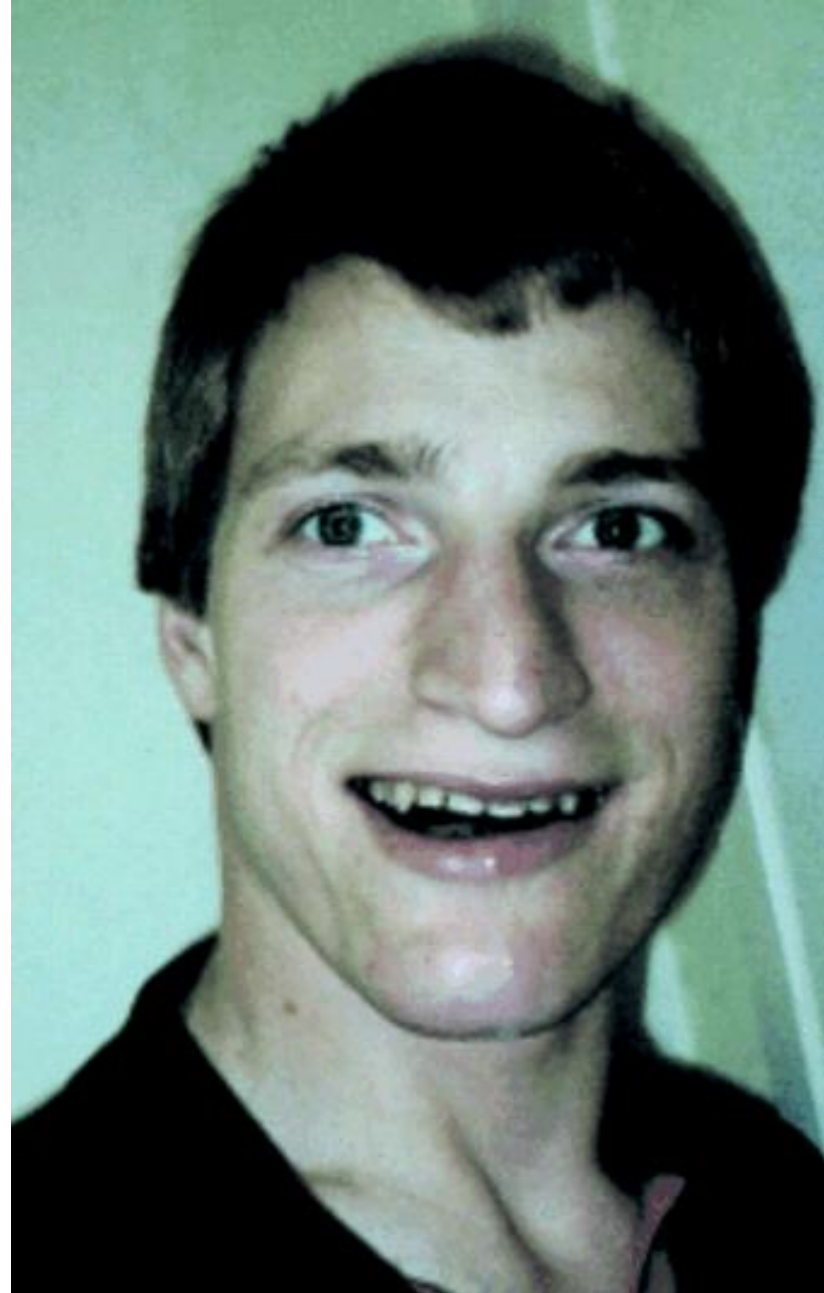


DiGeorge/Velocardiofacialt syndrom

- Hjertefeil (halvparten)
- Misdannelser i hjerne, skjelett, nyrer, urinveier og tarmsystem
- Ganespalte, oftest lukket
 - Nasal tale – ofte mellomørebetennelser
- Kognisjon
 - Gjennomsnittlig IQ rundt 80
 - Det ekspressive språket henger etter i utviklingen
- Psykiske lidelser
 - Sårbarhet for **psykose** og **stemningslidelser**
 - Symptomstart for bipolar lidelse ved 12 års alder, normalt 24 år
 - Fravær av COMT-genet kan muligens forklare mangelfull effekt av psykofarmaka.

Angelman syndrom

- Forsinket utvikling
- Hyppig latter/smil
- Mikrocefali (lite hode)
- Fremskutt hakeparti
- God plass mellom tenner
- Bred munn
- Underbitt



Årsaker til Angelman syndrom

- 70 %: Nyoppstått delesjon øverst på kromosom 15
 - Feilen er skjedd i eggcellen (ved samme feil i sædcellen får fosteret Prader-Willis syndrom)
- Noen andre kjente kromosomfeil gir også Angelmans.
- Noen har klinisk Angelmans uten kromosomfeil, kan evt. være andre tilstander som ligner klinisk

Typiske trekk

- Forsinket **psykomotorisk** utvikling
 - som medfører alvorlig funksjonshemning
- Unormalt **bevegelsesmønster** eller dårlig balanse
 - Oftest klosset gange, dirrende/skjelvende bevegelser i armer + ben
- Svekket verbalt **språk**, ingen eller minimal ordbruk
 - Reseptive og ikke-verbale kommunikasjonsferdigheter er bedre utviklet enn verbale ferdigheter
- Epilepsi, begynner før 3 års alder. Alvorlighetsgraden avtar gjerne med alder, men vedvarer i barneårene.

Prader-Willi syndrom



- Kort avstand mellom tinninger
- Mandelformede øyne
- Lett skjeling
- Smal nesebro
- Tynn overleppe
- Nedovervendt munn
- Små hender og føtter
- Relativ kortvoksthet
- Overvekt
 - Fedme på selve kroppen, i mindre grad armer, hode og bein

Årsaker

- 70 %: Nyoppstått delesjon øverst på kromosom 15
- Knapt 30 %: Uniparental disomi (UPD 15): Begge de to kromosom 15 kommer fra mor
- Genfeilen fører til defekt/tap av et RNA-regulerende område som sannsynligvis spiller en viktig rolle for funksjonen til hypothalamus
- Hypothalamus styrer diverse autonome funksjoner, bl.a. regulering sult/metthet. **Overspising** skyldes feilfunksjon her.

Kliniske funn og symptomer

- **Søvnforstyrrelser/søvnapné** vanlig (75 %)
 - Tretthet på dagtid
- Overspising – mangler naturlig metthetsfølelse
- Høy smerteterskel hos mange
- Svak refleks for å kaste opp
- Problemer med temperaturkontroll
- Lavere kaloribehov – ca. 2/3 av det jevnaldrende trenger

Psyke

- Atferdsproblemer
 - Raserianfall
 - Tvangsmessig rigid atferd
- Psykiske lidelser
 - Hurtig vekslende psykose i ungdom eller tidlig voksenalder hos noen
 - Depresjon hyppigere enn normalt

Behandling

- Veksthormon
 - Kan økte muskeltonus, lengdevekst og utvikling av muskelmasse, redusere fettmasse
 - Må begynne tidlig
- Testosteron eller HCG til gutter
 - Kan gi mindre hypogonadisme og fremme virilisering og muskelmasse
- SSRI-preparater brukes en del for tvangslidelse, gir sjelden effekt på overspising

Fragilt X syndrom

- Forekomst
 - 1 av 5000 gutter
 - 1 av 3000 menn over 50 år har premutasjon
- **Hyppigste årsak til X-bundet psykisk utviklingshemning**
- Årsak til ca. 2 % av alle tilfeller av utviklingshemning



Fragilt X syndrom - årsak

- Feil i FMR1-genet (Fragil X Mental Retardasjon 1) på X-kromosomet
- Genet koder for FMR1, et mRNA-transportprotein, som påvirker utvikling av nervecellenes «innkommende» utløpere (dendritter)
- Hos noen få med fragil X er årsaken andre genfeil

Klinisk bilde – kognitivt

- Psykisk utviklingshemning
 - Grad avhenger av hvor mye FMR1-protein som produseres
 - Gutter
 - 90 % har lett til moderat PUH, IQ 20 – 60
 - Jenter
 - Utviklingshemning hos 50 %
 - Resten har IQ i området 70 – 100
- Redusert korttidsminne
 - Nødvendig å repetere beskjeder og informasjon
- Tallbegrep og regning spesielt vanskelig
- Forsinket språk

Psyke/atferd ellers

- Kvinner (også uten PU)

- Vansker med å holde oppmerksomheten over tid
- Vansker med å skifte fokus og strategi når det er nødvendig
- Vansker med å integrere informasjon
- 80 % rammes av depresjon eller annen affektiv lidelse i løpet av levetiden

- Gutter/menn

- De fleste fremtrer som hyperaktive

Raserianfall

- En del får nevroleptika på mistanke om psykose.
- Risperdal brukes mest – virker best i små doser og kanskje ikke i store doser – fordi **angst ofte er det egentlige problemet**

- Mange har en persevererende måte å snakke på
- Selvskading når personen blir oppkavet eller stresset
- Stereotype bevegelser som vifting med hendene

Klinisk bilde - somatisk

- Utseende
 - Stor hodeomkrets – kan være innenfor normalen hos jenter
 - Avlangt ansikt
 - Store ører – lengre enn 6 cm, utstående
 - Fremtredende hake
 - Høy gane
 - Feilstilling av tenner
 - Mange skjeler og har brytningsforstyrrelser i øyne
- ♂: Store testikler etter puberteten
- Svak koordinering av syn og motorikk
- Normal forventet levealder

Kreatin transporterdefekt

- Nest hyppigste X-bundne årsak til utviklingshemning (etter Fragil X)
- Genfeil i X-kromosomet, SLC6A8-genet
- Defekt transportprotein – kreatin kommer ikke inn i cellen
 - Kreatin – viktig for cellens energiomsetning, særlig i hjerne- og muskelceller
- Rammer kun gutter/menn
 - Kvinnelige bærere har lettere eller ingen symptomer

Kreatin transporterdefekt - klinikk

- Utviklingshemning
- Epilepsi
- Bevegelsesforstyrrelse (ustøhet)
- Ernæringsvansker
- Pågående behandlingsforsøk
 - Cyclokreatin (LUMOS Pharma) – avbrutt?
 - Betain (HAVO Bergen)

Kleefstra syndrom

- Årsak
 - Delesjon i kromosom 9
 - Delesjonen fjerner et hundretalls gener
 - Tap av genet EHMT1 er avgjørende



Kleefstra syndrom (forts.)

- Klinikk
 - Utseende kan ligne Downs syndrom i tidlig barnealder
 - Betydelig forsinket psykomotorisk utvikling
 - Mange forblir språkløse
 - Tendens til gastroøsofagal reflux (GØR), fare for lungebetennelser
- Konsekvenser
 - Med økende alder ofte mindre sosial atferd, mer rigid atferd
 - De fleste trenger permanent hjelp til påkledning og toalettbesøk
 - I ungdom og voksen alder er apati ikke uvanlig – mangel på initiativ og interesser.

Williams syndrom

- Ansikt
 - Hevelse under øyne
 - Oppstoppernese, flat nesebro
 - Langt, avflatet filtrum
 - Bred munn
- Øyne
 - Skjeling
 - Over halvparten er langsynte



Williams syndrom

- Årsak
 - Genfeil på kromosom 7, autosomt dominant. Det aktuelle området er slettet.
- Psykisk/kognitivt
 - Oftest lett PU, noen moderat
 - **Snakker mye**, stort ordforråd, god grammatikk
 - Gode sosiale ferdigheter. God evne til empati
 - Dårlige matematikkferdigheter og ferdigheter i å orientere seg i tid og rom
 - Svake i mange daglige gjøremål
 - Oppfatter alle ansikter som vennlige
 - 95 % er overømfintlige for lyder

Williams syndrom - klinikk

- Motorikk/bevegelses-apparat
 - Stivhet i ledd, økt muskeltonus, kontrakturer
 - Gang- og koordinasjonsvansker
- Hjerte/kar-misdannelser hos 80 %
 - Aortastenose
 - Mitralklaffprolaps
 - Lungearteriestenose

Rett syndrom

- Forekomst: Hos 1 av 8000 jenter i alder 0-15 år
- Årsak
 - Feil på X-kromosomet i genet MECP2
 - Som regel nyoppstått
 - Rammer **bare jenter**
 - Gutter har bare 1 X-kromosom og overlever ikke svangerskapet uten MECP2-genet
 - Hjerneceller uten MECP2 mister sin funksjonsevne og dør
 - Hjernen vokser ikke som den skal – mikrocefali (lite hode)

Rett syndrom – forløp

Normal psykomotorisk utvikling i starten

1. Stagnasjon kognitivt og utviklingsmessig fra mellom 3 måneder og 3 år
2. Hurtig progresjon fra 2.-4. leveår – tap av ferdigheter, balanse- og pustevansker, vekttap, stereotype bevegelser
3. Platåfase fra 2.-10. leveår – noen lærer å gå. 80 % får epilepsi. Skoliose 80 %. Fortsatt vekttap.
4. Motorisk tilbakegangsfase – ikke hos alle. Taper gangfunksjon. Autonome forstyrrelser.

Anbefalt bok

- Mæhle, Eknes, Houge:
 - Utviklingshemning
 - Årsaker og konsekvenser