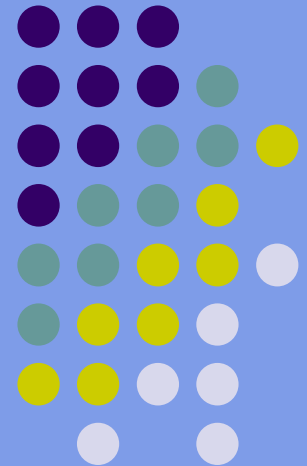
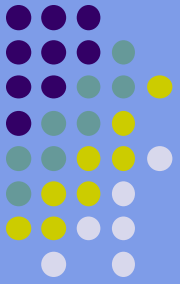


X-kromosomet og «tilstander»

Sigurd Sparr
Habiliteringen UNN 11/1-21

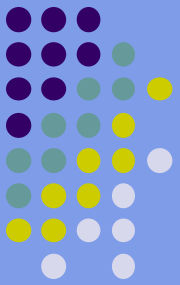


Innholdsfortegnelse



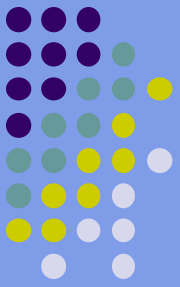
- Om X og Y-kromosomene
- Tilstander hvor (nesten) hele kromosomet er involvert
- Fragilt x
- Andre x-kromosombundne forstyrrelser

Arvestoffet



- I kromosomene, vi har 46 (22 par +XX eller XY)
- Totalt har vi ca 25000 gener og mange alleler
- Hver cellekjerne inneholder 6 milliarder basepar

XX og XY



- Kvinner har 2 X , menn «bare» 1 X +Y
- Y-kromosomet er lite og har få gener
- Kvinner som har «feil» på en av x ene, har beskyttelse ved å ha en normal x.
- Menn har ikke denne beskyttelsen

X og Y- kromosomet

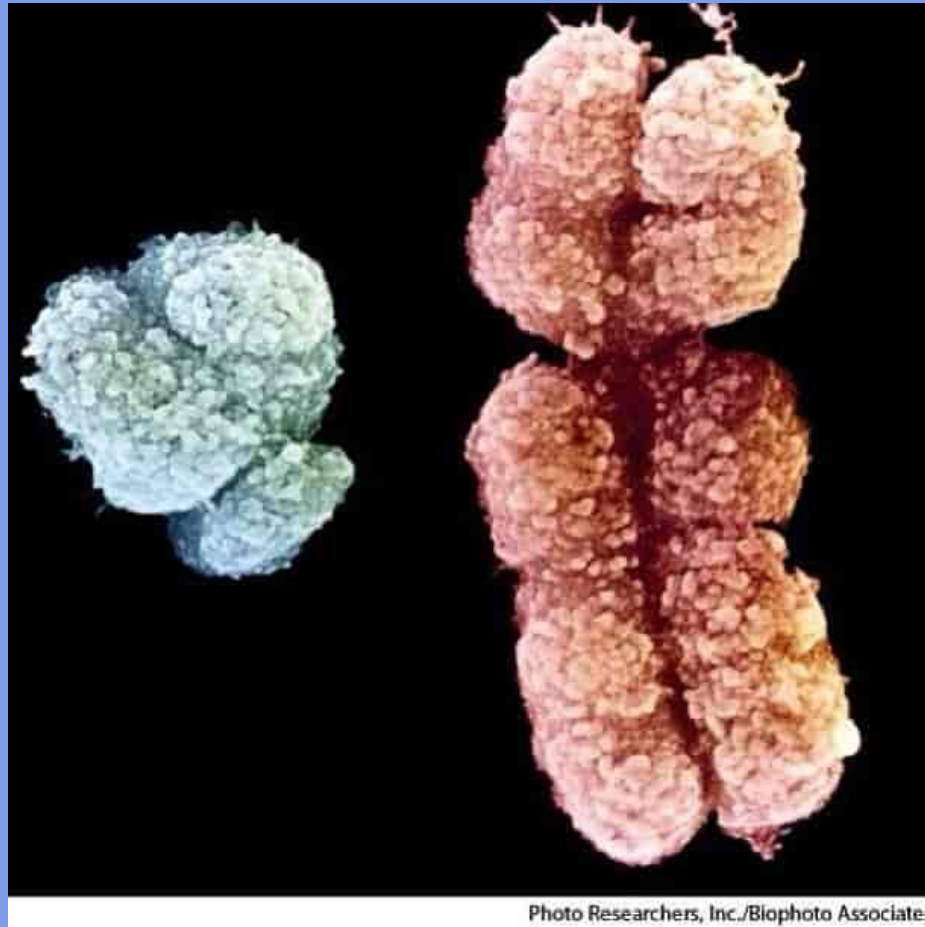
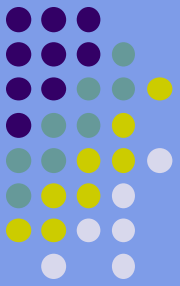
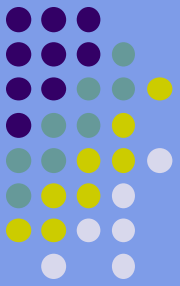


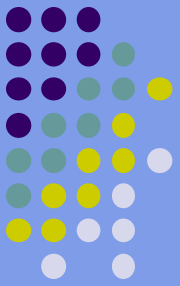
Photo Researchers, Inc./Biophoto Associates

X-kromosomet



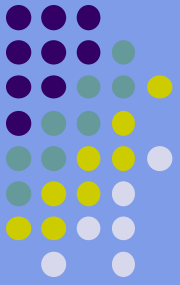
- 153 millioner basepar
- 2000 gener, påvist feil hos halvparten
- Relativt få gener etter størrelsen
- Genene koder for rel. korte proteiner
- Siden kvinner har 2 x, skulle man vente dobbel dose av disse proteiner, men nei.

Y-kromosomet



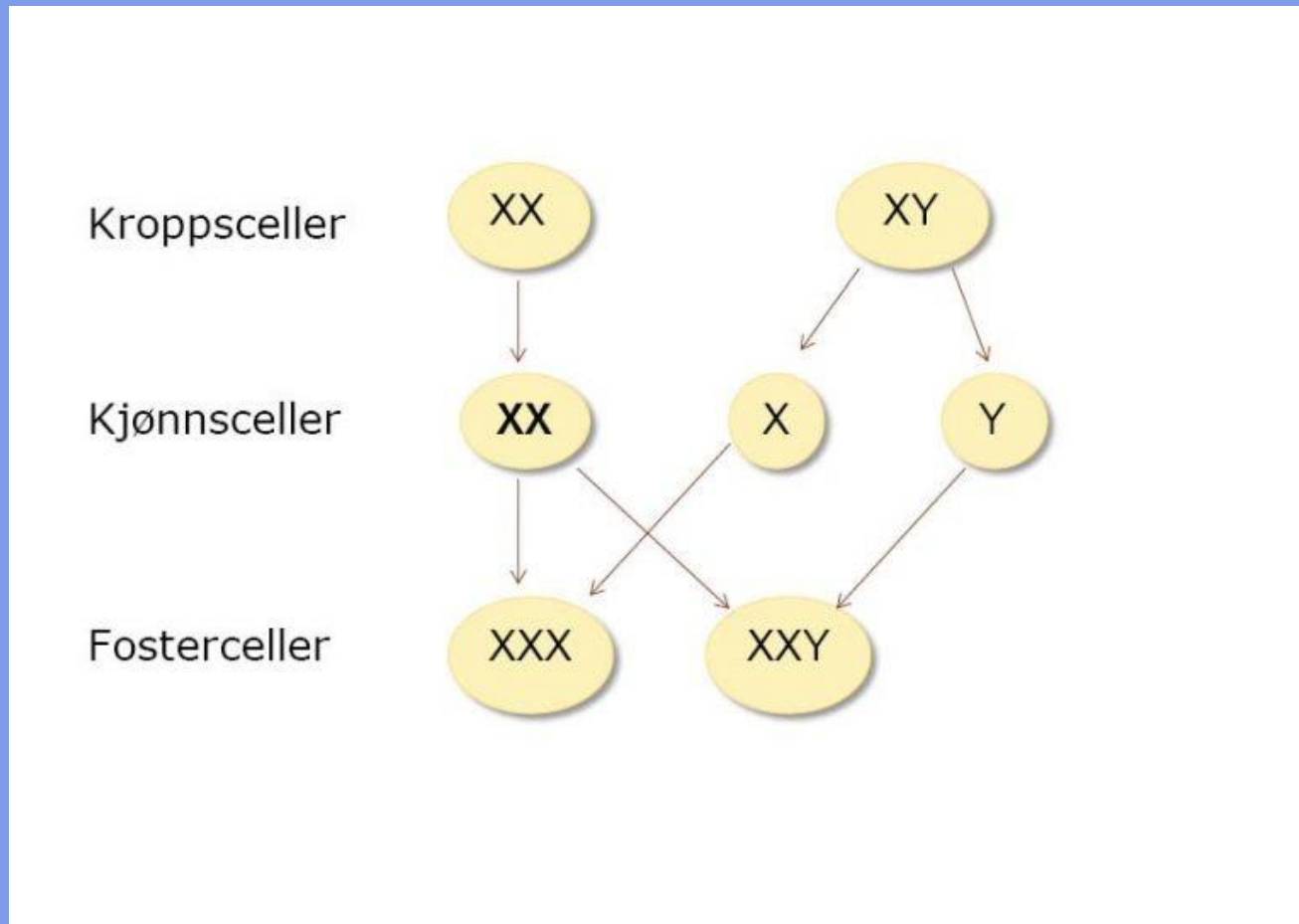
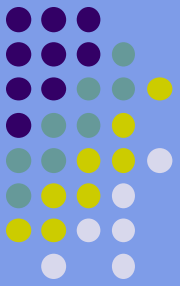
- Er mindre enn x, finnes bare hos hanner.
- Finnes hos pattedyr(mennesker), nebbdyr, fisker, innsekter og noen planter.
- Lavt antall gener (ca.200?), en region kalles SRY, Sex determining Region Y.
- Noen individer (bananfluer) kan mangle Y, blir da ikke fertile (men har utseende som hanner)

Noen X-kromosom-tilstander

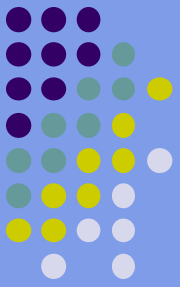


- Trippel X
- XXY – Klinefelter (XXYY)
- X0 – Turner
- Fragilt X, FXTAS, POI ol

Reduksjonsdeling versus non-disjunction

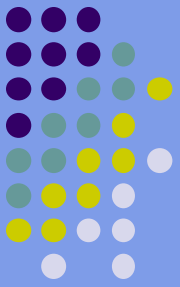


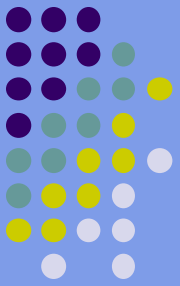
trippel X - 47xxx



- 1 av 1000 jenter dvs ca 3000 i Norge
- Bare ca 16 er kjent. 1. gang 1956
- Halvparten har mosaikk
- Vanligst hos mødre med høy alder
- Ikke arvelig (men genetisk)
- Barn av trippel x arver ikke tilstanden

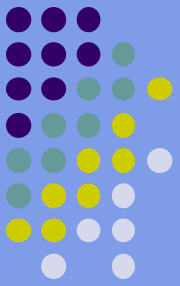
Trippel x





Mer om trippel x

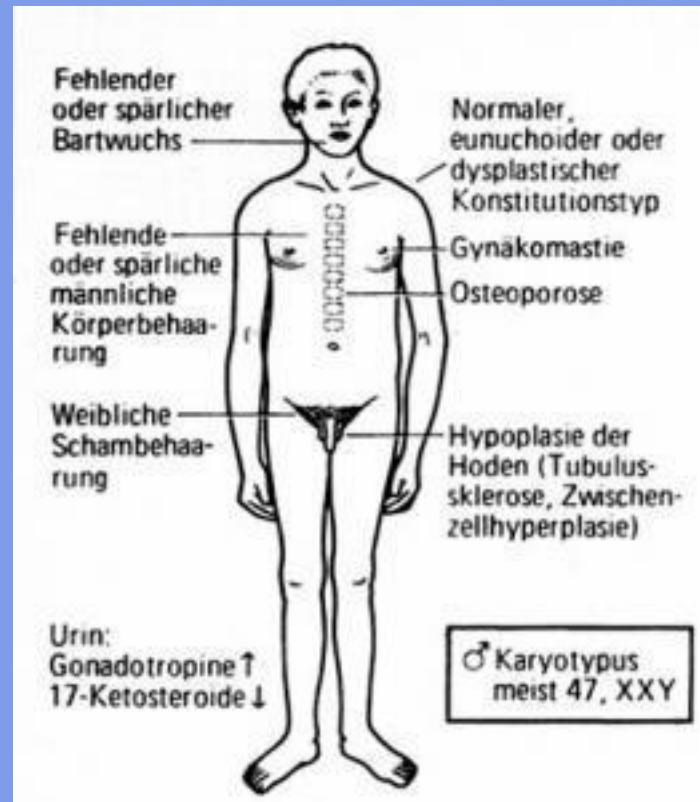
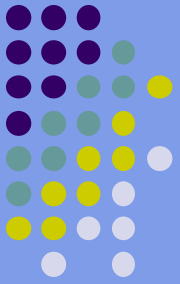
- Veier litt mindre enn andre barn (400 g)
- Kan ha epicanthus og litt mindre hodeomkrets.
- Noen har clinodactyli (bøyd lillefinger)
- Høydevekst er økt, fra ca 4 år, særlig er leggbeinet lenger enn hos andre.
- Litt forsinket utvikling (språk, gange)
- Fullskala IQ 10-20 poeng under andre
- Magesmerter, angst, depresjon

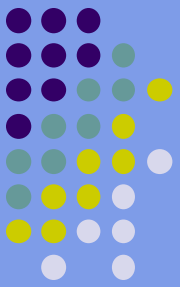


Klinefelter 47 XXY

- 1 av 660 gutter Beskrevet 1942
- Betydelig underdiagnostisert
- Flere varianter, mosaikk og xxyy osv
- Manglende eller reduserte maskuline trekk

Klinefelter- skjematisk

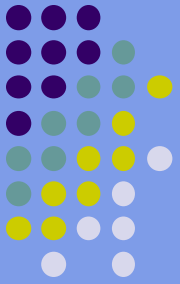




Mer om Klinefelter

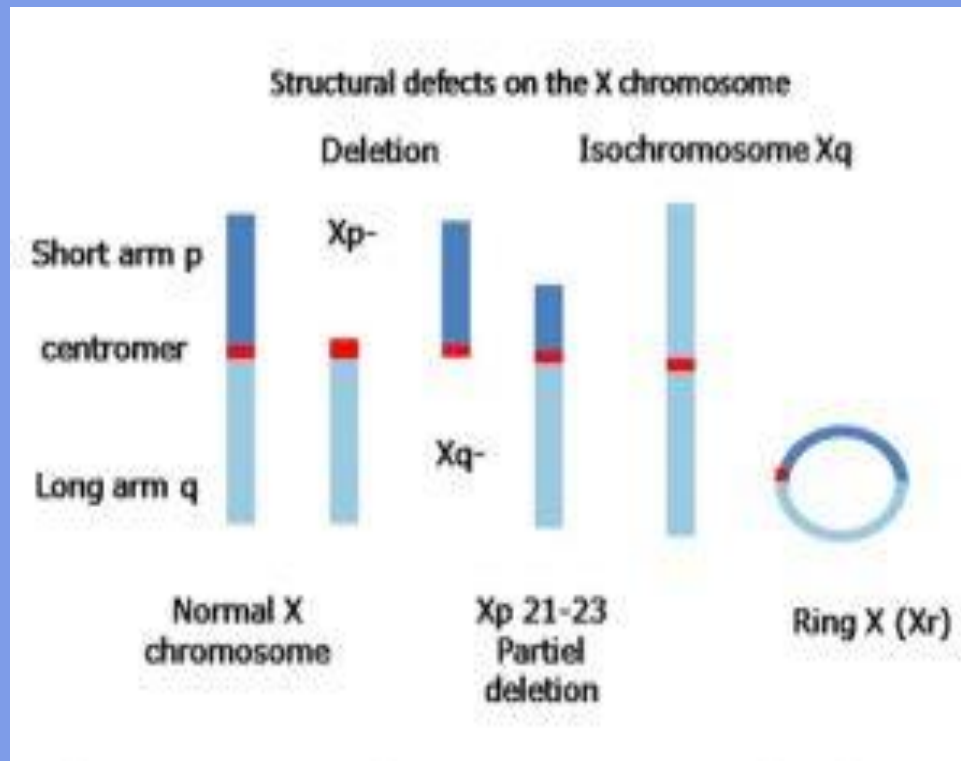
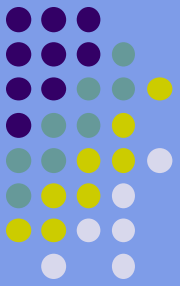
- Diagnostiseres oftest sent (eller ikke)
- Redusert produksjon av testosteron
- Symptomer først i pubertet- testikkelatrofi
- Lett økt slutthøyde (5 cm)
- Gynekomasti
- «Oksetenner» Bittavvik
- Lettere skjelettavvik
- Metabolsk syndrom - comorbiditet

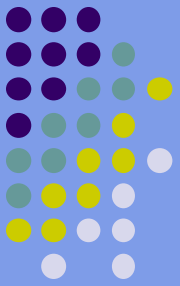
Turner X 0 - 45 x



- 1 av 2000 jenter, dvs ca 15 per år i Norge
- Halvparten er 45 x, den andre halvparten er mosaikker eller kromosomer med like lange armer (isokromosomer) eller ringkromosom
- Oppstår ved befruktning (altså ikke arvelig)
- Turnerkvinner kan få barn, barna arver ikke tilstanden
- Ikke til habiliteringen? Ikke p.u.

Turner-varianter

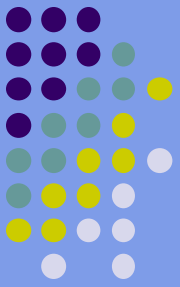




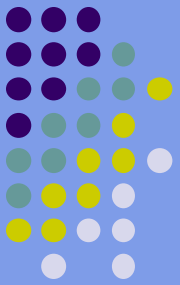
Mer Turner

- Stor variasjon i symptomer
- Kortvokste
- Epicanthus og ptose
- Øreforandringer og nedsatt hørsel
- Kort 4. metacarp(Mellomhåndsben), skjelettforandringer
- Hjerte/kretsløp: avvikende aortaklaff , forsnevring, og risiko for aortadisseksjon
- Hypotyreose (50%) +++++

Fragilt x



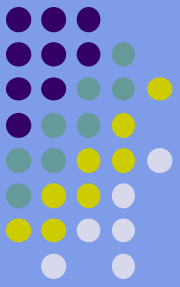
- Den vanligste (?) årsak til utviklingshemning
- Skyldes en endring på X-kromosomet, som er arvelig, og har særlig gjennomslag hos gutter som «bare» har 1 x-kromosom
- 2 varianter: Fullt utviklet syndrom, og ulike grader av bærer tilstand - premutasjon



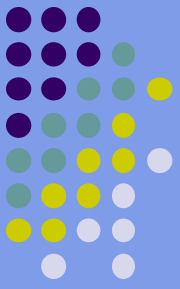
Fragilt x

- 1 av 4-7000 menn har fullt utviklet syndrom (Kvinner 1 av 10 000?)
- 1 av 250 kvinner bærere. 1 av 800 menn (tall fra USA, trolig likedan i Norge)
- 850 personer med syndromet i Norge? (625 menn og 310 kvinner, bare 300 er kjent på landsbasis)
- (Down syndrom ca 1 pr 1000 fødsler)

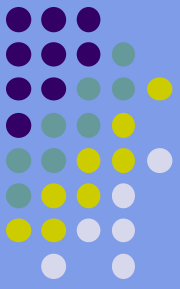
Fragilt X



Fragilt x

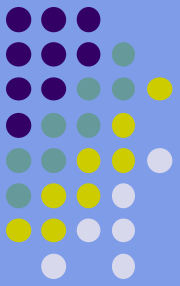


- Redusert, endret eller manglende protein kalt «Fragilt x Mental retardasjon Protein» FMRP
- Fører til en ustabil ekspansjon av en trinucleotide (CGG, Cystin Guanin Guanin) som normalt skal ha < 50 gjentakelser.
- Ved > 200 gjentakelser fullt syndrom
- Ved mellom 50 og 200 såkalt premutasjon



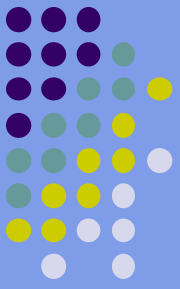
Mekanismer:

- Ved > 200 replikasjoner (fullt utviklet syndrom) blir genet inaktivert og FMR-1 protein produseres ikke. Mangel på dette proteinet gir skadene
- Ved premutasjon (mellom 55 og 200 repl.) produseres for mye protein (ustabil, «dynamisk» produksjon) og kanskje særlig RNA-delen, som er toxisk og gir andre typer skader.



Mekanismer:

- Risikoen for å utvikle symptomer, øker med antall tripletter (mellom 55 og 200)
- Ved arv øker gjerne antall tripletter, når mor er bærer , men ikke fra far (?) (Fra far til datter) Antecipasjon
- Det dannes intranucleære inklusjoner, særlig i lillehjerne, basalganglier, hippocampus og frontal barken

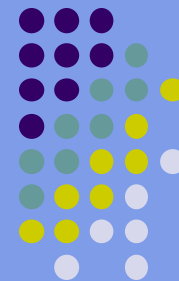


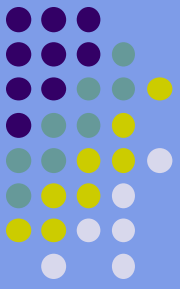
4 tilstander:

- Fragilt x- syndrom (> 200 replikasjoner)
- Fragilt X- Tremor- Ataxi – syndrom (FXTAS)
- Tidlig menopause (< 40 år), POI
- Fragilt x Assosiert Neuropsykiatrisk tilstand

Klinikken ved FXS

- Gjennomsnitts-IQ 40 (5% grense til p.u, 16 % lett, 27% moderat, 30% alvorlig, 22% dyp p.u.)
- Anfall av raseri
- Hypersensitivitet for stimuli
- Angst
- Manglende sosiale- og språkferdigheter

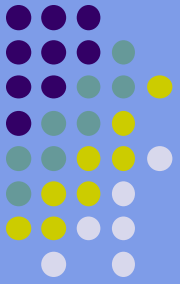




Fragilt X (gutter)

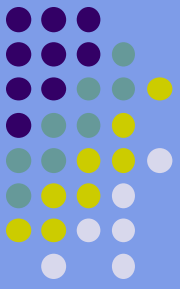
- Langsom, forsinket utvikling
(gutter kan sitte ved 10 mnd., gå ved 20 mnd., si forståelig ord ved 20 mnd..)
(Normalt tilsv. 7 mnd., 13 mnd., 11 mnd.)
- Økt totalt hjernevolum, økt nucleus caudatus, redusert volum av sideventrikler. Det er korrelasjon mellom grad av forandringer ved MR og mental funksjon

Fragilt X (jenter)



- Fullt utviklet FX mye mer variabelt enn hos gutter.
- 50% har normalt intellekt.
- Mange har adferdsproblemer, emosjonelle problemer, ADHD, skyhet, sosial angst,
- 20% ASD
- 5% kramper

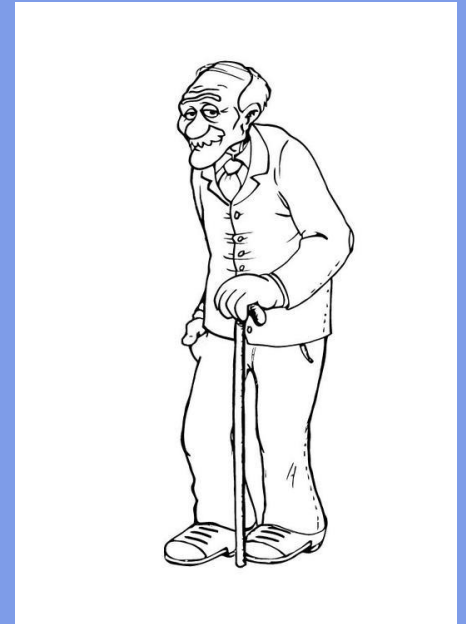
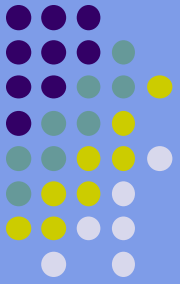
Fragilt X Tremor Ataxi Syndrom (Premutasjonspas.)



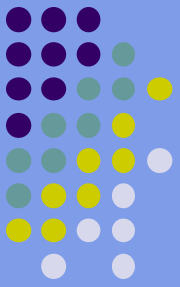
- Har mellom 55 og 200 replikasjoner
- Motoriske symptomer (Parkinsonistiske trekk) altså tremor – blandingstremor – ataxi, ustødig, bredbent gange. Falltendens
- Executive vansker – progredierende tap, demens
- Sløret tale, unøyaktige bevegelser av overex.
- Rubriseres som en av SCA – spinocerebellare ataxier

FXTAS og FXPOI

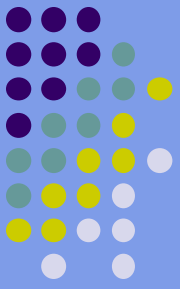
- FXTAS er det besteforeldrene deres kan få (har)
- FXPOI er det mødrene deres kan få (ha)
- **FXTAS = Fragilt X Assosiert Tremor/Ataksi Syndrom**
- FXPOI = Fragilt X assosiert Prematur Ovarielsuffisiens



Hvor vanlig er FXTAS og FXPOI?



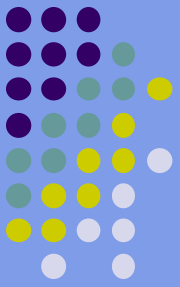
- Prevalens premutasjonen: 1 av 130-250 kvinner. 1 av 250-420 menn
- Penetrans FXTAS: 17% tremor og ataksi i 50-årene, 75% innen fylte 80 år. Hos kvinner kun 16%.
- Penetrans POI: 20% - menopause 5 år tidligere i snitt



FXTAS - forekomst

- I Norge er det antatt at 850 personer > 50 år har syndromet. Ca 9000 kvinner og 3000 menn er antatt å være premutasjonsbærere
- 1 av 5 kvinner med syndromet har tidlig overgangsalder (ovarial insuff)
- 40% av kvinnene og 16% av mennene får tremor og ataxi
- 50% av menn > 55 har demens
- Progredierende tap av executiv funksjon

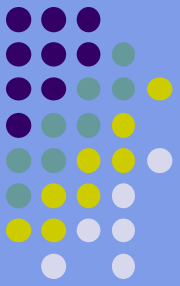
FXAND (Fragilt X Associated Neuropsychiatric Disorder)

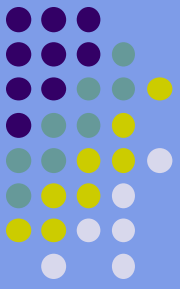


- Randi Hagerman for ca 3 år siden
- Gjelder ca 50% av bærere.
- Depresjon
- Angst
- Tvangslidelser
- ADHD
- Stoffmisbruk

Noen andre x-bundne tilst.

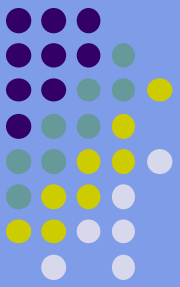
- Duchenne
- Charcot Marie Tooth
- Hemofili
- Rett syndrom, Aicardi
- Hunter
- «fargeblindhet»





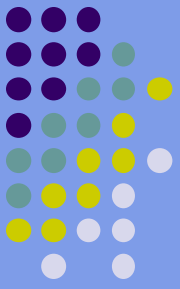
Duchenne

- Mutasjon i DMD-genet, X p 21
- Ca 4700 mutasjoner identifisert
- Fører til mangel på dystrofin
- Hos ca en tredel finnes ikke mutasjonen hos mor
- Dannelse av protein fra RNA er forstyrret



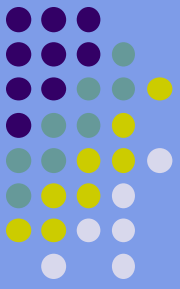
Mer Duchenne:

- Der proteindannelsen er lite påvirket, er tilstanden mildere, og kalles Becker.
- Kvinnelige bærere er asymptotiske
- Progredierende muskelsvakhet, særlig sentrale store muskelgrupper. Høy CK (blodprøve)
- Cardiomyopathi – hjertemuskelvakhet.
- En tredel har kognitive vansker, ikke progredierende



Charcot Marie Tooth

- Varierende debutalder og presentasjon
- Svak i perifer muskulatur –drop foot
- Skyldes avvikende produksjon av myelin
- Kan arves på ulike måter, også mutasjoner
- X-bundet recessiv arv vanlig
- Ca 1 av 1000 barn
- Mutasjoner i > 40 gener er nå kjent
- Hos halvparten finner vi ikke genfeilen



Betraktninger:

- Genetikken betyr mye («født sånn-»)
- X-kromosomet er (selvsagt) av stor betydning for oss, og er lærerikt for å demonstrere mekanismer og tilstander
- Skillet mellom «normalitet» og «avvik» viskes ut jo mer vi lærer om genetikken.