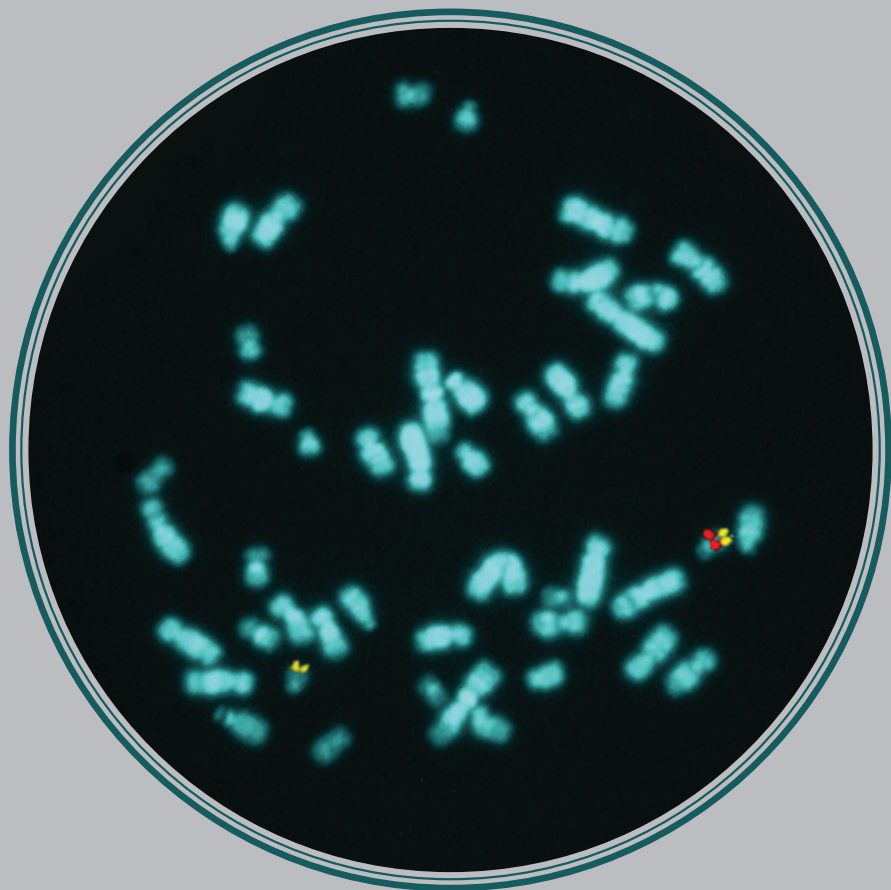


Sjældne kromosomafvigelser



**Et informationshæfte udgivet af
Forældreforeningen UniqueDanmark og
Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet**

2. udgave, 2018

Hæftets faglige del er udarbejdet af Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet:

Johanne Davidsen Hahnemann
Karen Brøndum-Nielsen
Maria Kirchhoff
Susanne Kjærgaard
Zeynep Tümer



Rigshospitalet

Trykning af hæftet er finansieret af UniqueDanmark



Layout: Jette Bune Rasmussen, Kennedy Centret
Tryk: Rosendahls, Esbjerg

Forsiden viser kromosomer undersøgt med fluorescens *in situ* hybridisering (FISH);
se beskrivelse side 19.

Indhold

Om dette hæfte	4
Om UniqueDanmark	5
Om Klinisk Genetisk Klinik	6
Sjældne kromosomafvigelser	6
Hvad er kromosomer?	7
Hvor mange kromosomer har vi?	7
Hvordan benævnes kromosomerne?	8
Hvad er kromosomafvigelser?	8
Hvilke typer kromosomafvigelser findes der?	9
Trisomier, monosomier, fejl i antallet af kromosomer	9
Deletioner (del)	10
Duplikationer (dup)	10
Ringkromosomer (r)	11
Isokromosomer (i)	11
Mosaikker (mos)	11
Overtallige markerkromosomer (+mar)	12
Inversioner (inv)	12
Translokationer (t)	13
Hvordan opstår kromosomafvigelser?	14
Hvordan kan kromosomerne undersøges?	14
Klassisk kromosomanalyse	15
Kromosom mikroarray og array-CGH	16
Klassisk kromosomanalyse eller arrayanalyse?	17
Hvordan skrives resultaterne?	17
Hvad betyder forkortelserne?	18
Andre metoder	19
Hvorfor undersøger man forældrene?	21
Hvorfor kan kromosomafvigelser indebære problemer med udvikling og helbred?	21
Genetisk rådgivning ved sjældne kromosomafvigelser	22
Hvad kan kromosomafvigelsen betyde for barnet?	22
Er kromosomafvigelsen arvelig?	22
Hvordan får vi mere viden om sjældne kromosomafvigelser?	23
Hvilke læger kan hjælpe med hvad?	23
Hvor kan man få genetisk rådgivning?	23
Hvor kan man få mere viden?	23

Om dette hæfte

Dette hæfte er 2. reviderede udgave. Det er udgivet af en arbejdsgruppe på Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet, i samarbejde med Forældreforeningen UniqueDanmark. 1. udgave udkom i 2006 og var udarbejdet af lægerne på Kennedy Centret sammen med Center for Små Handicapgrupper og UniqueDanmark. Kennedy Centret er siden 2012 fusioneret med Rigshospitalet, og er nu en del af Klinisk Genetisk Klinik, RH. Center for Små Handicapgrupper findes ikke længere, og rådgivningsfunktionen for sjældne handicap på det sociale område varetages af Socialstyrelsen.

Sjældne kromosomafvigelser er ofte så sjældne, at de faktisk er unikke. Det vil sige, at der ikke kendes andre børn - eller i hvert fald kun ganske få – med helt samme kromosomafvigelse. Dette gør det svært at få information om, hvad kromosomafvigelsen kan betyde. Og det medvirker til, at man som forældre kan føle konsekvenserne uoverskuelige.

Hæftet giver svar på spørgsmål om kromosomafvigelser. Man kan læse om, hvad kromosomafvigelser er, og hvad de kan betyde, specielt sjældne kromosomafvigelser.

Alle forældre, hvis barn har fået påvist en kromosomafvigelse, kan blive henvist til genetisk rådgivning ved en af landets kliniske genetiske afdelinger. Ved den genetiske rådgivning forklarer en læge med specialviden om kromosomer om kromosomafvigelsen og dens betydning, blandt andet med hensyn til arvelighed og gentagelsesrisiko.

Det kan være svært at forholde sig til de mange oplysninger, man får ved en genetisk rådgivning, for eksempel forklaringer om, hvordan kromosomafvigelsen er opstået, og hvilken betydning den kan have. Dette hæfte er derfor lavet som en hjælp til at forstå og huske de oplysninger, som gives ved den genetiske rådgivning. Hæftet kan både bruges til at læse før og efter rådgivningen. Hvis man har flere spørgsmål umiddelbart eller senere efter en genetisk rådgivning, er man i øvrigt også altid velkommen til at kontakte den kliniske genetiske afdeling igen. Man kan læse mere om genetisk rådgivning i den sidste del af hæftet.

Om UniqueDanmark

UniqueDanmark blev grundlagt i efteråret 2000 af en kreds af forældre, som alle havde et barn med en sjælden kromosomafvigelse. De oplevede, at behovet for erfaringsudveksling var stort, og ønskede at støtte hinanden med erfaringer, viden og hjælp til selvhjælp. Medlemmerne i UniqueDanmark ved, hvor meget det betyder at kunne tale om det, man har været igennem, med andre som kan forstå, hvad man taler om.

Medlemmer

Det særlige ved foreningen er, at børnene stort set alle har forskellige kromosomafvigelser. Børnene har mange forskellige sygdomme og problemer, og deres udvikling er meget forskellig. Nogle udvikler sig næsten alderssvarende og har kun brug for lidt støtte. Andre er måneder eller år tilbage i deres udvikling og har behov for megen støtte. Alligevel oplever foreningen, at mange af børnene har problemer og sygdomme, der ligner hinanden. En del af børnene har fx spiseproblemer, nedsat syn, udfordrende adfærd mv., som ikke er hverdagsproblemer for de fleste forældre, og derfor giver anledning til et stort behov for erfaringsudveksling med andre, der kender til disse situationer.

Vision

UniqueDanmark vil skabe et netværk, hvor familier kan mødes og udveksle viden og erfaringer. Foreningen henvender sig til familien som helhed. Netværket er for både forældre, søskende og bedsteforældre. UniqueDanmark ønsker at knytte professionelle kapaciteter på området til foreningen til gavn for både forældre og professionelle i foreningen.

Aktiviteter for medlemmer

UniqueDanmark arrangerer både forældreweekender med plads til fagligt input og voksensnak, og familieweekender med børn og søskende. Det er en rigtig god måde at etablere netværk med de andre medlemsfamilier. Herudover har man som medlem mulighed for at netværke med andre medlemmer via foreningens lukkede Facebook-gruppe. Foreningen driver en hjemmeside og udgiver et nyhedsbrev et par gange om året.

Om Klinisk Genetisk Klinik

Klinisk Genetisk Klinik er en højt specialiseret enhed i Region Hovedstaden, som diagnosticerer, behandler og rådgiver patienter og familier med arvelige, genetiske eller medfødte sygdomme. Klinikken udfører diagnostiske laboratorieanalyser, herunder forskellige typer af undersøgelser af kromosomerne.

Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet findes på to adresser:

- RH 4062, Rigshospitalet, 2100 Kbh Ø
- Kennedy Centret, 2600 Glostrup

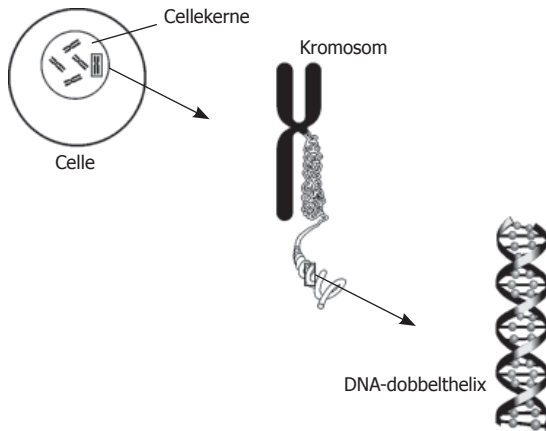
Et væsentligt formål for klinikken er at opbygge ny viden gennem forskning og udvikling. Trods store landvindinger inden for udforskningen af menneskets arvemasse er der stadig mange udviklingshæmmede børn hos hvem, årsagen til tilstanden ikke er kendt. Der er derfor brug for en fokuseret forskningsindsats af høj kvalitet. Klinikens forsknings- og udviklingsområder omfatter bl.a. udvikling af nye genetiske metoder til påvisning af udviklingshæmning, samt metoder til diagnostik og behandling af stofskiftesygdomme, sjældne handicap og andre arvelige sygdomme fx arvelige kræftsygdomme.

Sjældne kromosomafvigelser

I dag er det blevet muligt med ny teknologi at påvise meget små kromosomafvigelser. Det betyder også, at flere børn får påvist en kromosomafvigelse som årsag til deres udviklingshæmning. Udviklingen går mod at påvise så små forandringer, at grænsen til enkeltgen-sygdomme gradvis udviskes. På længere sigt kan hele arvemassen (DNA) kortlægges hos den enkelte. Den følgende del af hæftet forklarer om sjældne kromosomafvigelser og deres betydning.

Hvad er kromosomer?

Kromosomerne er den struktur, som indeholder arvematerialet (DNA). Kromosomerne findes i alle kroppens cellekerner. I kromosomernes DNA findes generne, det vil sige arveanlæggene. Hver kropscelle har 23 par kromosomer med i alt cirka 20.000 gener. Generne indeholder den genetiske kode, det vil sige koden til forskellige af kroppens funktioner. På denne måde er kromosomerne med til at bestemme medfødte egenskaber og sygdomme.



Sammenhængen mellem kromosom og DNA

DNA-molekylet er pakket i kromosomerne: DNA er opbygget som en dobbeltspiral med en lang rækkefølge af 4 DNA-baser (A, T, C, G) som indbyrdes danner par i dobbeltspiralen. Deraf betegnelsen basepar (bp).

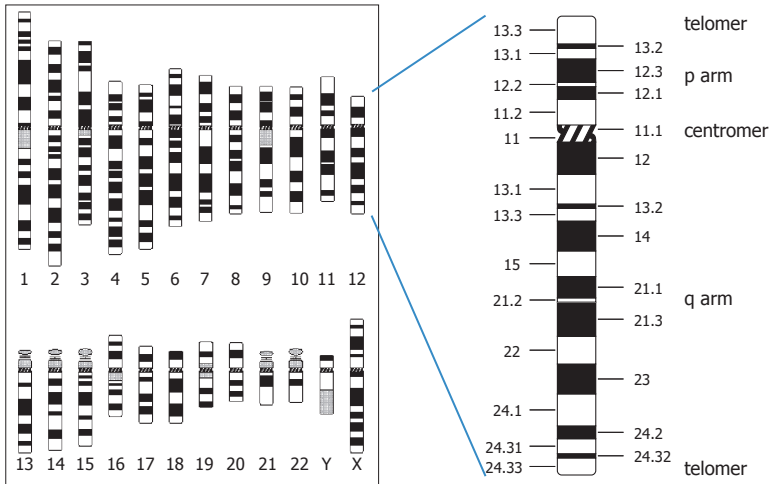
Hvor mange kromosomer har vi?

Det normale antal kromosomer i en kropscelle er 46, det vil sige 23 par. Kromosomparrene nr. 1-22 kaldes autosomerne. Autosomerne er nummereret efter størrelse. Kvinder/piger har udover de 22 par autosomer desuden to X-kromosomer. Mænd/drenge har udover de 22 par autosomer desuden et X-kromosom og et Y-kromosom.

Kønsceller (æg- og sædceller) har kun 23 kromosomer. Ægcellen indeholder 22 autosomer og et X-kromosom, mens sædcellen indeholder 22 autosomer og enten et X- eller et Y-kromosom. Det befrugtede æg får således 46 kromosomer, og kønnet afhænger af, om sædcellen indeholdt et X- eller et Y-kromosom.

Hvordan benævnes kromosomerne?

Der findes en international standard for, hvordan kromosomerne benævnes. Dette kaldes et idiogram. Kromosomets midte kaldes centromeret, enderne kaldes telomererne. Den korte arm kaldes p, den lange q. Kromosomernes bånd er nummereret ud fra det mønster, de har efter G-båndfarvning.



Eksempel – Båndnummerering af kromosom 12 (vist til højre)

Standardiseret tegning af alle kromosomerne (idiogram) viser kromosomernes båndmønster og deres indbyrdes størrelse (vist til venstre).

Hvad er kromosomafvigelser?

Når antal eller struktur af kromosomerne *ikke* er normal, kaldes det en kromosomafvigelse. Hvis kromosomafvigelsen indebærer, at der enten er for lidt eller for meget kromosommateriale, kaldes den for *ubalanceret*. Ubalancerede kromosomafvigelser medfører som oftest problemer med den fysiske og / eller psykiske udvikling og eventuelt med væksten.

Hvis der ikke mangler kromosommateriale og ikke findes ekstra kromosommateriale, kaldes afvigelsen for *balanceret*. Hvorvidt en balanceret kromosomafvigelse er forbundet med samme type problemer som ved ubalancerede kromosomafvigelser, afhænger bl.a. af, om afvigelsen er nedarvet eller nyopstået (*de novo*) ved tilblivelsen af individet. Nedarvede, balancerede kromosomafvigelser har oftest ingen helbredsæssig betydning.

Hvilke typer kromosomafvigelser findes der?

Der findes mange forskellige typer af kromosomafvigelser. Nogle afvigelser er synlige i mikroskop, mens andre ikke er, da de er for små. Nogle kromosomafvigelser er hyppigere end andre og indebærer velkendte syndromer.

Afvigelser i kromosomernes antal kaldes numeriske fejl, og afvigelser i kromosomernes struktur kaldes strukturelle afvigelser.

Der kan principielt være tale om afvigelser i et hvilket som helst af kromosomerne 1-22 eller kønskromosomerne, men nogle typer afvigelser er hyppigere for visse kromosomer end for andre. Nedenstående oversigt over kromosomafvigelser er slet ikke udtømmende, men rummer nogle eksempler.

Mange sjældne kromosomafvigelser er mere komplekse, end der kan redegøres for her. Forældre til et barn med en kromosomafvigelse kan ved en genetisk rådgivning få forklaret præcis, hvilken kromosomafvigelse det drejer sig om, og hvad den kan betyde.

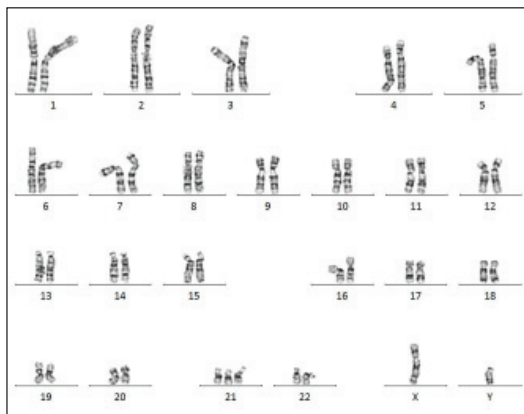
Trisomier, monosomier, fejl i antallet af kromosomer

De almindeligste fejl i antallet af kromosomer er trisomi og monosomi. Trisomi betyder, at der findes et helt ekstra kromosom i cellerne, dvs. cellerne har i alt 47 kromosomer. Den hyppigste og mest velkendte trisomi er trisomi 21, som medfører Downs syndrom.

Monosomi betyder, at der mangler et kromosom i cellerne, dvs. cellerne har i alt 45 kromosomer. Den hyppigste og mest velkendte monosomi er en kønskromosomafvigelse, nemlig monosomi X, som medfører Turner syndrom.

Eksempel - Trisomi 21 G-båndfarvede kromosomer

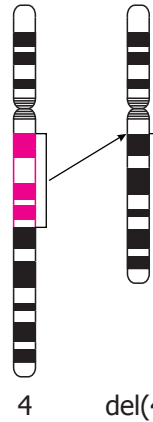
Der ses tre kromosomer 21; det normale antal er to.



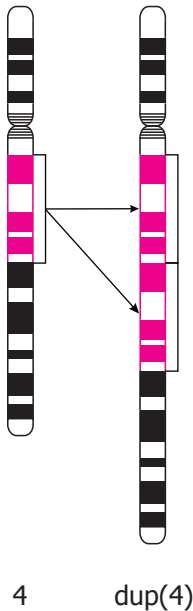
Deletioner (del)

Deletion betyder tab af et kromosomområde. Dvs. området findes i én kopi i cellen, mod normalt to kopier. Tab af et område midt inde på kromosomet, dvs. hvor kromosomets ender er intakte, kaldes **interstitiel deletion**. Tab af et område yderst på kromosomet, dvs. hvor en af kromosomets ender er tabt, kaldes **terminal deletion**.

Nogle deletioner er så små, at de ikke er synlige i mikroskop, såkaldte **mikrodeletioner**. En deletion af et kromosomområde resulterer i **partielt monosomi** for det pågældende område.



Eksempel – Interstitiel deletion på den lange arm af det ene kromosom 4



Eksempel – Duplikation på den lange arm af det ene kromosom 4

Duplikationer (dup)

Duplikation betyder, at der findes en ekstra kopi af et kromosomområde. Dvs. området findes i alt i tre kopier i cellen, mod normalt to kopier, altså **partielt trisomi**. Kromosomområdet kan optræde direkte gentaget to gange efter hinanden, hvilket kaldes en **direkte duplikation**. Eller det kan optræde gentaget to gange efter hinanden, hvor den ekstra kopi er drejet 180°, hvilket kaldes en **inverteret duplikation**. Endelig kan den ekstra kopi sidde på et helt andet kromosom (**insertion**). Tilsvarende kan kromosomområdet være gentaget flere gange (**triplikationer** osv.).

Nogle duplikationer er så små, at de ikke er synlige i mikroskop, hvilket kaldes **mikroduplikationer**.

Ringkromosomer (r)

Ved ringkromosomer har enderne af et kromosoms korte og lange arm sat sig sammen til en ring. Ofte er disse ender deleteret, dvs. ringkromosomer mangler ofte materiale i enderne. Disse områder findes altså i én kopi i cellen, mod normalt to kopier.

Isokromosomer (i)

Et isokromosom består af to kopier af enten den korte eller den lange arm af et kromosom, hvorimod den anden arm mangler. Resultatet er en kombineret **partiel trisomi / partiel monosomi** for de pågældende kromosom-arme.



Eksempel – Isokromosom

bestående af to kopier af den korte arm af kromosom 4

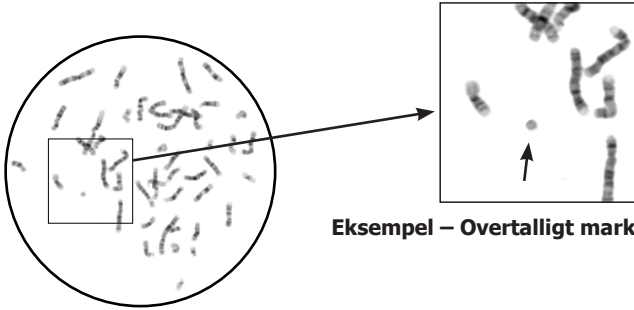
Mosaikker (mos)

Mosaikker er betydeligt sjældnere end rene antalsfejl. En mosaik betyder, at cellerne ikke alle har ens kromosombesætning. Fx kan nogle celler have en kromosomafvigelse, mens andre celler har normale kromosomer. Eller nogle celler kan have én type kromosomafvigelse, mens andre celler har en anden. Mosaikker kan principielt involvere alle former for kromosomafvigelser, dvs. der findes mosaikker med antalsfejl og mosaikker med strukturelle fejl. Mosaik opstår på grund af fejldelelinger lige umiddelbart efter befrugtningen.

Overtallige markerkromosomer (+mar)

Et overtalligt markerkromosom betyder, at cellen har et ekstra kromosom, dannet af et kromosomstykke. Cellen med et overtalligt markerkromosom har dermed 47 kromosomer. Det ekstra kromosom er ikke et helt kromosom, men kun en del af et kromosom; ofte er det ganske lille. Resultatet er, at kromosomområdet findes i alt i tre kopier i cellen, mod normalt to kopier, dvs. en **partiell trisomi** for området.

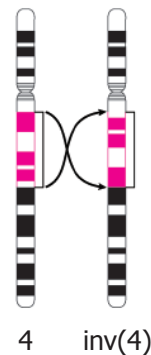
Markerkromosomet kan principielt være dannet af materiale fra den korte og den lange arm af et hvilket som helst af kromosomerne 1-22 eller af et kønskromosom. Markerkromosomet kan findes i alle cellerne, eller eventuelt kun i en del af cellerne (**mosaik**). Nogle markerkromosomer er hyppigere end andre og velkendte, mens andre er helt unikke. Ofte kræver det supplerende undersøgelser at bestemme, hvilket kromosom det stammer fra.



Eksempel – Overtalligt markerkromosom

Inversioner (inv)

Ved inversioner er der sket to brud på kromosomet, hvorefter stykket imellem er drejet 180°. Inversionen kan være pericentrisk, dvs. at det drejede stykke omfatter centromeret (den indsnævring, som adskiller kromosomets korte og lange arm). Det drejede stykke omfatter så både en del af den korte og den lange arm. Eller inversionen kan være paracentrisk (omfatter ikke centromeret). Det drejede stykke omfatter så enten en del af den korte eller den lange arm.

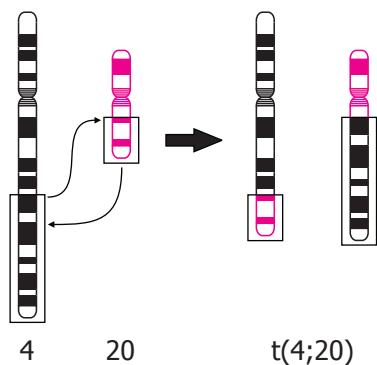


Eksempel: Paracentrisk inversion på den lange arm af det ene kromosom 4

Translokationer (t)

Translokation betyder, at kromosommateriale mellem forskellige kromosomer (fx kromosom 4 og kromosom 20, se figur) har byttet plads. Oftest involverer en translokation to kromosomer, men eventuelt kan flere være involveret. En translokation kan være **balanceret**, dvs. der er udelukkende tale om en ombytning, og der hverken mangler eller findes noget kromosommateriale ekstra. Eller translokationen kan være **ubalanceret**, dvs. at der også mangler og/eller findes noget ekstra kromosommateriale. Ubalance kan opstå ved nedarvningen af en balanceret translokation.

Ombytning af kromosomstykker mellem to kromosomer, kaldes en **reciprok translokation**.



Eksempel – Balanceret, reciprok translokation mellem den lange arm af kromosom 4 og den lange arm af kromosom 20

En ubalanceret, reciprok translokation har typisk det ene område i tre kopier, og det andet i én kopi, dvs. en kombineret partiel trisomi/partiel monosomi.

Hvis *hele den lange arm* af to kromosomer 13, 14, 15, 21 eller 22 har sat sig sammen, fx kromosom 14 og 21, kaldes translokationen **robertsonsk**. En balanceret, robertsonsk translokation medfører, at personen kun har 45 kromosomer, idet translokationskromosomet består af to kromosomer. En ubalanceret, robertsonsk translokation har fuld trisomi for den lange arm af det ene kromosom.

Hvordan opstår kromosomafvigelser?

Kromosomafvigelser opstår, når der sker fejl ved delingen af en celle. For eksempel kan der ved celledelingen ske brud på kromosomer, med forkert reparation eller tab af kromosomstykker, eller forkert udveksling af materiale mellem kromosomområder. Dette kan føre til afvigelser i kromosomernes struktur (translokationer, inversioner, deletioner/duplikationer m.m.).

En anden fejltipe er, hvis det ene kromosom ved cellens deling ikke adskilles fra det andet i kromosomparret, eller ikke deles over på langs. Dette kaldes non-disjunction og kan føre til afvigelser i kromosomernes antal.

Den opståede celle med kromosomafvigelse giver igen ophav til datterceller med samme kromosomafvigelse, når den deler sig.

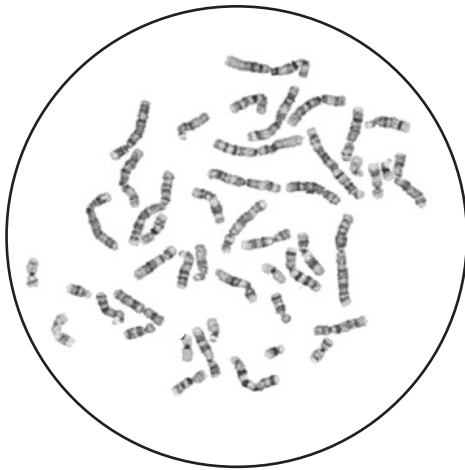
Kromosomafvigelser kan opstå i en æg- eller en sædcelle eller i foster- / graviditetsanlægget lige efter befrugtningen. Der kan også ske fejl i kroppens celler på senere tidspunkter, når disse deler sig i forbindelse med vækst og vævsvedligeholdelse, men sådanne fejl reparerer organismen ofte umiddelbart.

Hvordan kan kromosomerne undersøges?

To metoder (klassisk kromosomanalyse og array-analyse) bruges til at undersøge samtlige kromosomer eller hele arvemassen (DNA) på én gang: Ved den klassiske kromosomanalyse undersøges kromosomernes antal og udseende. Ved arrayanalysen undersøges DNA for at se, om der er områder, der mangler eller er for meget.

Klassisk kromosomanalyse

Ved en klassisk kromosomanalyse dyrkes prøven (fx blod) for at opnå tilstrækkeligt mange celler, hvor kromosomerne er i den rette delingsfase (metafasen), så de kan undersøges. Cellerne fikseres og dryppes på et objektglas. Efter farvning af kromosomerne foretages selve analysen. Tidligere analyserede man kromosomerne direkte i mikroskopet; nu overføres kromosombillederne fra mikroskopet til et computerprogram og analyseres på skærm.



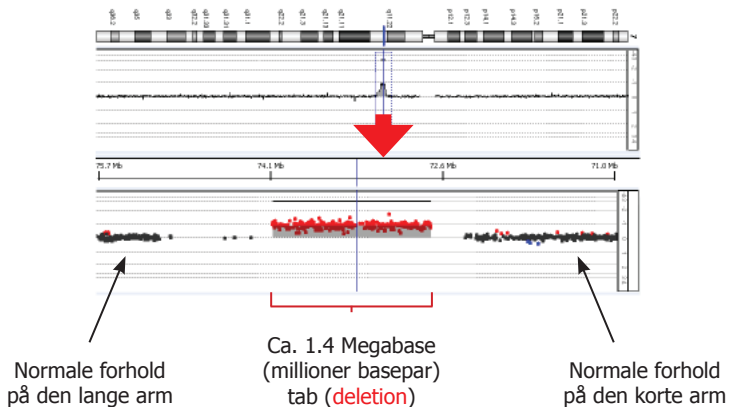
Kromosomerne set i mikroskop



Kromosomerne ordnet parvist og analyseret

Kromosom mikroarray og array-CGH

Ved array-analyserne sammenligner man individets arvmasse (DNA) med normal reference (kontrol). Ved analysen bindes DNA til en chip/glasplade, som har hundredetusinder eller flere millioner små DNA-stykker (prober) fra alle kromosomerne 1-22 samt X og Y. Resultaterne aflæses ved hjælp af en scanner, og data fortolkes med computerprogrammer. På den måde kan det afgøres, om der er områder, der mangler (deletion) eller er for meget (duplikation) i forhold til normalt. Derefter vurderes, om dette er en sandsynlig forklaring på personens symptomer. Kromosom mikroarray og array-CGH (Comparativ Genomisk Hybridisering) er forskellige typer af arrayanalyse af kromosomerne.



Eksempel – Array-CGH-analyse, deletion på kromosom 7

Deletionen på figuren forårsager Williams syndrom. Resultatet af array-CGH analysen skrives som **arr[GRCh37] 7q11.23(72721760_74142327)x1** og læses på følgende måde:

- **arr**: påvist ved arrayanalyse
- **[GRCh37]**: den version af det humane referencegenom, som er anvendt til sammenligning
- **7q11.23**: kromosomafvigelsen er fundet i kromosombånd 7q11.23
- **(72721760_74142327)**: nummer 72721760 er det første basepar, der viser tab af kromosommateriale regnet fra enden af kromosomets korte arm, og nummer 74142327 er det sidste. Trækkes de to tal fra hinanden, fås en ca. størrelse af deletionen (antal basepar), hvilket giver 1,4 Megabaser (millioner basepar)
- **x1**: angiver tab (deletion) af kromosommateriale på det ene kromosom 7. (En duplikation skrives derimod som x3)

Klassisk kromosomanalyse eller arrayanalyse?

Balancerede kromosomafvigelser (fx balanceret translokation eller inversion) kan påvises med klassisk kromosomanalyse, men ikke med arrayanalyser. Ubalancerede kromosomafvigelser (fx trisomi, deletion eller ubalanceret translokation) kan ses med begge metoder, men arrayanalysens opløsning er til gengæld meget højere end kromosomanalysens. Dvs. ved array kan mindre ubalancer, såkaldte *submikroskopiske* ændringer, påvises. På den måde kan arrayanalysen også ofte afgøre, hvilke gener der er omfattet ved en eventuel deletion eller duplikation af et kromosomområde.

På den anden side kan ingen af disse metoder påvise helt små ændringer (fx ændringer i enkelte DNA-baser, dvs. genmutationer). Hvis der af særlige grunde skal foretages undersøgelse af enkelte, specifikke gener, gøres dette ved hjælp af andre metoder.

Arrayanalyse anbefales som førstevalg ved genetisk udredning og diagnose af personer med udviklingshæmning, autisme og/eller medfødte misdannelser.

Hvordan skrives resultaterne?

Resultater af kromosomanalyser (også kaldet **karyotype**) og arrayanalyser skrives ved hjælp af standardiserede forkortelser. Man følger standarden "An International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN."

Eksempler på karyotyper:

- 46,XY – dreng, normal kromosomanalyse
- 46,XX – pige, normal kromosomanalyse
- 46,XX,del(7)(q11.23) - pige med deletion af kromosom 7's lange arm i bånd nummer 11.23 (foreneligt med Williams syndrom)

Eksempler på arrayresultater:

- arr(1-22)x2,(X,Y)x1 - dreng, normalt resultat
- arr(1-22,X)x2 - pige, normalt resultat
- arr[GRCh37] 7q11.23(72721760_74142327)x1 – deletion af kromosom 7's lange arm (foreneligt med Williams syndrom)

Hvad betyder forkortelserne?

Nedenfor er vist nogle af de forkortelser, som bruges til beskrivelse af kromosomafvigelser.

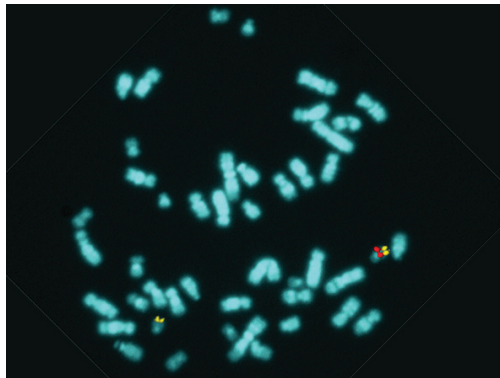
Der findes mange andre forkortelser end de her viste.

add	Ekstra kromosommateriale af ukendt oprindelse
arr	Påvist ved arrayanalyse
bp	DNA-basepar
de novo, dn	Spontant opstået, ikke nedarvet kromosomafvigelse
del	Tab af kromosommateriale
der	Derivat. Bruges om ubalancerede translokationer
dup	Duplikation, en ekstra kopi af kromosommateriale
i	Isokromosom
ins	Insertion. Indsat kromosommateriale
inv	Inversion
ish	Påvist ved in situ hybridisering
mar	Markerkromosom
mat	Maternel, nedarvet fra moderen
Mb	1 million bp
minustegn (-)	Tab af kromosommateriale
mos	Mosaik
p	Kromosomets korte arm
pat	Paternel, nedarvet fra faderen
plustegn (+)	Ekstra kromosommateriale
q	Kromosomets lange arm
r	Ringkromosom
rob	Robertsonsk translokation
t	Translokation
ter	Terminal. Enden af kromosomet
trp	Triplikation, to ekstra kopier af kromosommateriale

Andre metoder

Der findes flere andre metoder som i nogle tilfælde kan bruges til at undersøge kromosomer. Disse metoder kan bruges som første undersøgelse, andre gange som supplement til en anden metode.

Ved **FISH** (Fluorescens *In Situ* Hybridisering) benyttes et stykke DNA (probe), der er indmærket med fluorescerende farve. Proben binder sig til kromosomerne på et præparat og analyseres i et fluorescensmikroskop. Metoden kan bruges fx til at påvise deletioner (se eksempel nedenfor), men anvendes ikke så ofte.

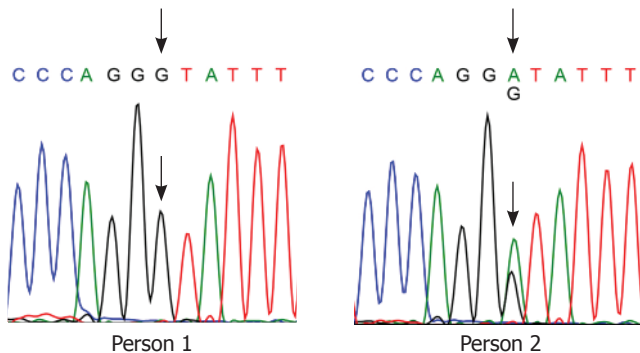


Eksempel - FISH analyse med en probe på kromosom 22(q11.2) (Di George regionen) og en kontrolprobe. De to kromosomer 22 ses hver med to normale kontrolsignaler (gule signaler). Det ene kromosom 22 mangler signaler svarende til området q11.2 (røde signaler). FISH viser altså, at der er en deletion af dette område.

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) er en anden metode til at undersøge for specifikke deletioner eller duplikationer. MLPA er også baseret på hybridisering med DNA prober. Proberne binder ikke til kromosomer, men til DNA fragmenter isoleret fra celler fra patient og kontroller, og aflæsningen foregår maskinelt. Ved MLPA undersøges flere udvalgte kromosomområder på én gang. MLPA kan anvendes til flere formål og benyttes oftere end FISH.

qPCR (Quantitative Polymerase Chain Reaction) og **QF-PCR** (Quantitative Fluorescence PCR) er andre metoder, der bruges til at undersøge for forskellige typer af kromosomafvigelser.

DNA-sekventering anvendes til at undersøge for små forandringer på DNA-baseparniveau (mutationer eller sekvensændringer) af de enkelte gener. Disse kan ikke ses ved de tidligere beskrevne analysemetoder, men analyseres ved DNA-sekventering. Her kan arveanlæggets DNA-sekvens, dvs. rækkefølgen af basepar og eventuelle fejl heri, aflæses. DNA-sekventering kan normalt ikke anvendes til undersøgelse af kromosomafvigelser, men kan i enkelte tilfælde / af specielle årsager være relevant.



Eksempel – DNA sekventering med Sangermetoden

Her undersøger man selve rækkefølgen af baserne i DNAet, dvs. DNA-byggestenene. DNA-området hos person 1 har én top for hver base, fordi sekvensen (CCCAGGGTATTT) er ens i begge kopier af genet (dvs. på begge kromosomer i parret), og toppene ligger derfor oveni hinanden. Samme DNA-område hos person 2 viser i stedet to toppe på den ene plads (grøn top = A, og sort top = G). Dette skyldes, at der i den ene kopi af genet er en sekvensændring, hvor basen G er erstattet af A (denne kopi har sekvensen CCCAGGATATTT), mens den anden kopi af genet ikke har ændringen (dvs. har sekvensen CCCAGGGTATTT). Ved sekventering varierer højden af toppene generelt lidt fra gang til gang. Der findes mange andre typer af DNA-analyser end sekventering.

En ny sekventeringsmetode er **NGS** (Next Generation Sequencing), hvor man kan sekventere hele arvmassen (alle gener, genomet) eller mange gener på én gang. På længere sigt forventes denne metode også at kunne bruges til at påvise kromosomafvigelser.

Hvorfor undersøger man forældrene?

For at afklare betydningen af en kromosomafvigelse for barnets udvikling er det typisk nødvendigt at undersøge forældrene. Hvis fx en af forældrene har den samme kromosomafvigelse, og er uden symptomer, har afvigelsen oftest ikke betydning for barnets udvikling. Der kan dog være undtagelser herfra, og betydningen af den enkelte afvigelse skal derfor vurderes individuelt.

Undersøgelse af forældrene gøres også for at vurdere gentagelsesrisikoen for kommende graviditeter og mhp. eventuel familieudredning. Fx kan det undersøges, om en af forældrene har en balanceret translokation, hvis man har fundet en ubalanceret translokation hos barnet.

Hvorfor kan kromosomafvigelser indebære problemer med udvikling og helbred?

Ved kromosomafvigelser kan et eller flere gener, dvs. arveanlæg, være tabt, fordoblet, ødelagt eller på anden måde påvirket, helt afhængig af hvilken kromosomafvigelse det drejer sig om. Disse genforandringer kan medføre fejlfunktion af de proteiner, som generne koder for. Dette kan fx være proteiner med betydning for hjernens udvikling og funktion eller andre organers vækst og udvikling. Dette er årsagen til, at kromosomafvigelser kan medføre fysiske og psykiske udviklingsforstyrrelser, misdannelser og/eller vækstforstyrrelser.

Omvendt indeholder visse kromosomområder kun inaktivt materiale, og ikke alle kromosomområder indeholder lige mange gener. Dette medvirker til, at nogle kromosomafvigelser giver mildere symptomer end andre.

Duplikationer med ekstra kromosommateriale indebærer som regel mildere symptomer end deletioner med tab af kromosommateriale. Kønskromosomafvigelser indebærer som regel mildere symptomer end afvigelser i autosomerne.

Genetisk rådgivning ved sjældne kromosomafvigelse

Hvad kan kromosomafvigelsen betyde for barnet?

Ved en genetisk rådgivning på en klinisk genetisk afdeling kan en læge med specialviden om kromosomer forklare om betydningen af barnets kromosomafvigelse – ud fra den eksisterende, aktuelle faglitteratur og viden. Og man kan eventuelt få hjælp til selv at søge mere viden. Det er vigtigt, at man gør sig klart, at lægen ikke specifikt kan forudsige det enkelte barns videre udvikling på baggrund af dets sjældne kromosomafvigelse. Dette har mange årsager: Ofte er der ikke tidligere beskrevet andre børn med samme eller lignende kromosomafvigelse. En anden årsag til, at det er sværere at sammenligne sjældne kromosomafvigelser indbyrdes, er, at kromosomafvigelserne meget vel rent faktisk kan have forskellige brudsteder, dvs. indholdet af gener kan være forskelligt. Og endelig – selv om to personer har samme kromosomafvigelse, har de kun sjældent fuldstændig samme symptomer eller grad af symptomer – uanset om det drejer sig om en ret hyppig eller en sjælden kromosomafvigelse. Dette gælder også for personer inden for samme familie. Det øvrige arvemateriale og miljøfaktorer spiller også en rolle.

Der er med andre ord mange grunde til, at man ikke konkret kan forudsige fremtiden for det enkelte barn med en sjælden kromosomafvigelse. Det vigtigste er under alle omstændigheder at tage udgangspunkt i barnet selv og dets udvikling, for der findes ikke to børn, som er ens.

Er kromosomafvigelsen arvelig?

Kan andre i familien have samme kromosomafvigelse og i så fald videregive den til deres børn? Er der en gentagelsesrisiko, hvis man skal have flere børn, og hvor stor er den i givet fald? Kan der undersøges for kromosomafvigelsen ved fosterdiagnostik? Og hvad er barnets egen risiko for at videreføre kromosomforandringen til kommende generationer, hvis det selv skal have børn til sin tid? Disse spørgsmål er blandt dem, man kan få svar på ved en genetisk rådgivning. Hvis ens barn har fået påvist en kromosomafvigelse, kan man bede om at blive henvist til en genetisk rådgivning ved en af landets kliniske genetiske afdelinger.

Hvordan får vi mere viden om sjældne kromosomafvigelser?

For visse sjældne kromosomafvigelser (fx mikrodeletioner eller mikroduplikationer) kan man ikke med den nuværende viden med sikkerhed afgøre, om afvigelsen er årsagen til barnets symptomer. Kromosomafvigelsens betydning er med andre ord uafklaret. På grund af teknologisk udvikling og internationalt videnskabeligt samarbejde øges viden om disse sjældne kromosomafvigelser dog hele tiden. Der er oprettet nogle internationale databaser (for eksempel DECIPHER, www.decipher.sanger.ac.uk og ClinGen, www.clinicalgenome.org), hvor fagpersoner udveksler ny viden til stor gavn ved fortolkningen af resultater.

Hvilke læger kan hjælpe med hvad?

På den klinisk genetiske afdeling kan man få mere detaljeret information om de sjældne kromosomafvigelser. Desuden kan man få en vurdering af sandsynligheden for samme kromosomafvigelse ved evt. kommende graviditeter, samt om der er grund til, at andre familiemedlemmer bliver undersøgt.

På børneafdelingen følges og kontrolleres barnet med hensyn til fx vækst, udvikling og helbred, heriblandt særlige forhold eller sygdomme. Den børnelæge, som følger barnet, samarbejder med den klinisk genetiske afdeling, der tager sig af genetisk rådgivning.

Hvor kan man få genetisk rådgivning?

Man kan blive henvist til genetisk rådgivning af den læge, som har iværksat kromosomanalysen, eller af sin praktiserende læge. Rådgivning kan foregå på en af følgende afdelinger:

- Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet (Blegdamsvej og Kennedy Centret)
- Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital (Odense og Vejle)
- Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk Genetisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Hvor kan man få mere viden?

På hjemmesiden for **UniqueDanmark** (www.uniquedanmark.dk) og det internationale **Unique** (www.rarechromo.org) kan man finde mere information om sjældne kromosomsygdomme og finde andre relevante links.

UniqueDanmark
www.uniquedanmark.dk



Klinisk Genetisk Klinik
www.rigshospitalet.dk/kgk



Rigshospitalet

Klinisk Genetisk Klinik er beliggende på to adresser:

RH 4062 - Blegdamsvej 9 - 2100 Kbh. Ø
Tlf. 35 45 40 62

Kennedy Centret - Gamle Landevej 7 - 2600 Glostrup
Tlf. 43 26 01 00