

Sjældne kromosomafvigelser

Et informationshæfte udgivet af

Forældreforeningen UniqueDanmark

Lægerne på Kennedy Institutet - Statens Øjenklinik

Center for Små Handicapgrupper



Indholdsfortegnelse

Om dette hæfte	3
Om UniqueDanmark	4
Om Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik	5
Om Center for Små Handicapgrupper	5
Sjældne kromosomafvigelser	6
Hvad er kromosomer?	6
Hvad er en kromosomanalyse?	7
Hvad ser man ved en kromosomanalyse?	7
Hvad er normale kromosomer?	7
Hvordan benævnes kromosomerne?	8
Hvad er en karyotype?	8
Hvad betyder forkortelserne?	9
Hvad er kromosomafvigelser?	9
Hvordan opstår kromosomafvigelser?	10
Hvilke typer kromosomafvigelser findes der?	11
• Trisomier, monosomier, fejl i antallet af kromosomer	11
• Mosaikker	12
• Partielle trisomier / partielle monosomier	12
• Deletioner	12
• Ringkromosomer	13
• Duplikationer / triplikationer	13
• Isokromosomer	13
• Overtallige markerkromosomer	14
• Inversioner	14
• Translokationer	15
• Mikrodeletioner og andre submikroskopiske kromosomafvigelser	15
Andre eller supplerende analysemetoder:	16
• FISH	16
• MLPA	17
• HR-CGH	18
• CGH-array	19
• DNA analyser	20
• Kromosomanalyse og andre analyser af forældrenes blodprøve	20
Hvorfor kan kromosomafvigelser indebære problemer med udvikling og helbred?	21
Hvad er forskellen på et kendt syndrom og en sjælden kromosomafvigelse?	21
Genetisk rådgivning ved sjældne kromosomafvigelser	22
• Hvad kan kromosomafvigelsen betyde for barnet?	22
• Er kromosomafvigelsen arvelig?	22
• Hvilke læger kan hjælpe med hvad?	23
• Hvor kan man få genetisk rådgivning?	23
Hvor kan man få mere viden?	23
Kontaktadresser	24

1. udgave, 2006. Forsiden viser kromosomer undersøgt med Multicolour FISH teknik, hvor de enkelte kromosompar har forskellige farver.

Om dette hæfte

Sjældne kromosomafvigelser er ofte så sjældne, at de faktisk er unikke. Det vil sige, at der måske ikke kendes andre børn - eller i alt 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 og usikre.

Alle forældre, hvis barn har fået påvist en kromosomafvigelse, har krav på at blive henvist til en genetisk rådgivning ved en af landets klinisk genetiske afdelinger. Ved den genetiske rådgivning forklarer en læge med specialviden om kromosomer om kromosomafvigelsen og dens betydning, blandt andet også med hensyn til vigtige spørgsmål om 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 klinisk genetiske afdeling igen. Man kan læse mere om genetisk rådgivning andetsteds i hæftet.

Hæftets faglige del er skrevet af lægerne på Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik. Her besvares nogle lægelige spørgsmål om kromosomafvigelser. Man kan læse om, hvad kromosomafvigelser er, og hvad de kan betyde, specielt *sjældne* kromosomafvigelser.

Vi vil gerne takke Sygekassernes Helsefond, som har gjort det økonomisk muligt at producere og udgive hæftet.

*Forældreforeningen UniqueDanmark
Lægerne på Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik
Center for Små Handicapgrupper*

Om UniqueDanmark

UniqueDanmark blev grundlagt i efteråret 2000 af en kreds af forældre, som alle har et barn med en sjælden kromosomafvigelse. Behovet for erfaringsudveksling på forskellige områder var stort, og vi 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.

Vores medlemmer

har børn med mange forskellige sygdomme og problemer. Børnenes udvikling er også 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. Det særlige ved vores forening er, at børnene har forskellige kromosomafvigelser, men uafhængig af dette har mange af børnene de samme problemer og sygdomme. En del af børnene har f.eks. spiseproblemer, nedsat syn, hjertefejl mv., som ikke er hverdagsproblemer for de fleste forældre og derfor giver anledning til et stort behov for erfaringsudveksling mellem forældre, der kender til disse situationer.

Vores visioner

- Vi arbejder for at højne informationsniveauet vedr. sjældne kromosomafvigelser hos social- og sygehussektoren.
- Vi arbejder for, at der etableres et velfungerende samarbejde mellem social- og sygehussektoren og forældrene.
- Vi vil fortsat udvikle vejlederrollen overfor vores medlemmer.

Vores aktiviteter for medlemmer

Vi holder hvert år en foredragsdag for forældrene, hvor vi inviterer en foredragsholder. Om efteråret mødes vi en weekend i et feriecenter, hvor børnene kan lege og hygge sig sammen, og hvor forældrene har tid til at tale med hinanden. I foreningens lokalgrupper mødes vi to gange årligt, helt uforpligtende for at grille, gå tur eller hvad vi ellers kan finde på. Nogen gange inviteres en fagperson til at fortælle om emner, som forældrene finder relevante.

Om Kennedy Instituttet – Statens Øjenklinik

Kennedy Instituttet - Statens Øjenklinik (KISØ) er en selvstændig sektorforskningsinstitution under Socialministeriet. Vi er en forsknings- og behandlingsinstitution med fokus på medfødte handicap, specielt mental retardering og synshandicap. Vores opgaver omfatter diagnostik, rådgivning og støtte til familier med børn med disse problemer. Herudover varetager vi specifikt diætbehandling af den medfødte stofskiftesygdom PKU samt diagnostik, registrering og rehabilitering af synshandicappede.

Et væsentligt formål for os 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. Herigennem kan vi være med til at afhjælpe eller mindske mental retardering og synshandicap. Vores særkende er tæt sammenhæng mellem diagnostik, rådgivning, psykosocial støtte og behandling, understøttet af forskning på højt internationalt niveau.

Om Center for Små Handicapgrupper

CSH er en selvejende institution under Socialministeriet. Vi har en bred viden om vilkårene for mennesker med sjældne handicap og deres familier. Vi tilbyder fagfolk og private uvildig rådgivning om socialfaglige spørgsmål og information om diagnoser, og kan vise vej til relevant ekspertise inden for et tværfagligt netværk, som centeret løbende udbygger. CSH kan f.eks. tilbyde:

- Vejledning i forhold til den sociale lovgivning, skole, uddannelse, job m.v. og til at finde vej i sundhedssystemet
- Råd om at komme videre med en sag, der er kørt fast, eller få overblik over en kompleks sag
- Hjælp til at finde information om sjældne syndromer - også ud over de mere end 300, der er beskrevet på CSHs hjemmeside
- Kontakt til patientforeninger eller personer med samme diagnose

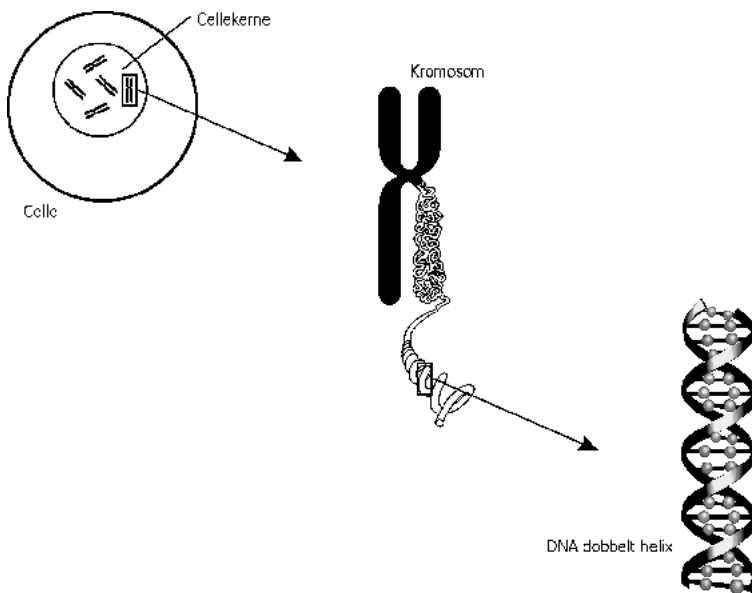
På CSHs hjemmeside omtales også projekter, fx om etniske minoriteter med sjældne handicap, skolestart, om at leve med et sjældent handicap og om at være barn/ung med en sjælden diagnose.

Sjældne kromosomafvigelser

For sjældne kromosomafvigelser gælder, at der højst findes ganske få andre børn med helt samme kromosomafvigelse. Da det ikke drejer sig om noget på forhånd velkendt og velbeskrevet, hvor der er mange andre børn at sammenligne med, er det svært at få information om, hvad kromosomafvigelsen kan betyde. 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 celler. I kromosomernes DNA findes generne, det vil sige arveanlæggene. Hver kropscelle har 23 par kromosomer med i alt 20-25.000 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.



Hvad er en kromosomanalyse?

Ved en kromosomanalyse undersøges kromosomerne i en prøve, taget fra et af kroppens væv, oftest en blodprøve. Dette kan man gøre, fordi antal og struktur af kromosomerne i alle kroppens celler, uanset væv, generelt er ens. En undtagelse er dog æg- og sædcellerne, som har det halve antal kromosomer. Før selve kromosomanalysen skal prøven oftest dyrkes for at opnå tilstrækkeligt mange celler, hvor kromosomerne er i den rette fase, så de kan undersøges. Efter farvning af kromosomerne, kan de analyseres i mikroskop.

Hvad ser man ved en kromosomanalyse?

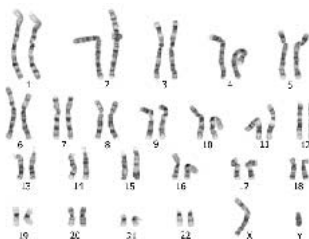
Kromosomanalysen er en undersøgelse i mikroskop. Ved kromosomanalysen undersøges, om der er det korrekte antal kromosomer med den rigtige struktur. Det vil sige, om der mangler noget kromosommateriale eller er ekstra kromosommateriale, og om kromosommaterialet er korrekt indbyrdes placeret. Man kan *ikke* se forandringer af de enkelte arveanlæg, generne, ved en kromosomanalyse. Dette skyldes, at kromosomanalysen har en begrænset opløselighed. Hvis der af særlige grunde skal foretages undersøgelse af enkelte, specifikke arveanlæg, gøres dette ved en DNA analyse, som er en helt anden type undersøgelse.

Hvad er normale kromosomer?

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.



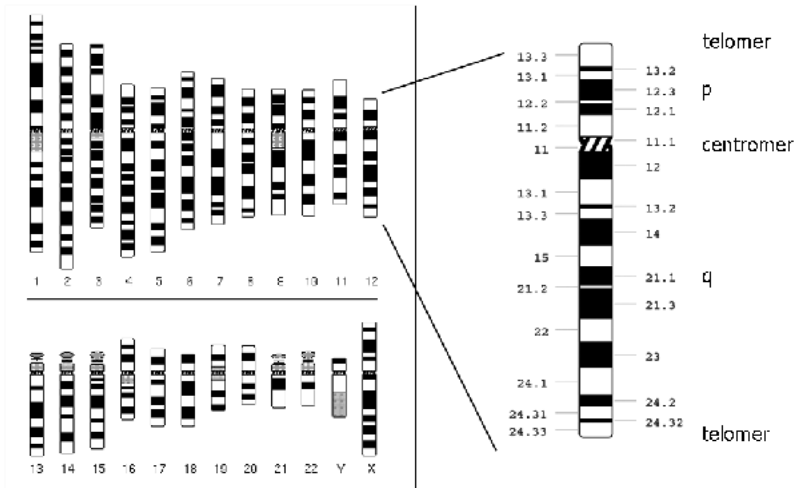
Kromosomerne som de ses i mikroskopet
Farvet med G-bånd farvning



Kromosomerne ordnet parvis
46,XY (normal dreng)

Hvordan benævnes kromosomerne?

Der er udarbejdet en international standardisering for, hvordan kromosomerne benævnes. Dette kaldes et ideogram. 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 farvning.



Eksempel: Båndnummerering kromosom 12

Hvad er en karyotype?

Resultatet af en kromosomanalyse skrives som en såkaldt karyotype. Karyotypen indeholder en beskrivelse af kromosombesætningen, det vil sige kromosomernes antal og struktur. Kromosombesætningen er beskrevet med standardiserede forkortelser. Et eksempel er 46,XY (dreng med normale kromosomer). Et andet eksempel er 46,XX,del(18)(q21) (pige med deletion af kromosom 18's lange arm i bånd nummer 21).

Hvad betyder forkortelserne?

Nedenfor er vist nogle af de forkortelser, som bruges til beskrivelse af kromosomafvigelse. Der findes mange andre forkortelser end de her viste.

add	Ekstra kromosommateriale af ukendt oprindelse
de novo	Spontan opstået, ikke nedarvet kromosomafvigelse
del	Tab af kromosommateriale
der	Derivat. Bruges om ubalancerede translokationer
dup	Duplikation
i	Isokromosom
ins	Insertion. Indsat kromosommateriale
inv	Inversion
mar	Markerkromosom
mat	Maternel. Fra moderen
minustegn (-)	Tab af kromosommateriale
mos	Mosaik
p	Kromosomets korte arm
pat	Paternel. Fra faderen
plustegn (+)	Ekstra kromosommateriale
q	Kromosomets lange arm
r	Ringkromosom
rob	Robertsonsk translokation
t	Translokation
ter	Terminal. Enden af kromosomet
trp	Triplikation

Hvad er kromosomafvigelse?

Når antallet eller udseendet / strukturen af et eller flere kromosomer *ikke* er normalt, kaldes det en kromosomafvigelse. Hvis kromosomafvigelsen indebærer, at der enten er for lidt eller for meget kromosommateriale, kaldes den for *ubalanceret*. Ubalancerede kromosomafvigelse indebærer som oftest problemer med den fysiske og / eller psykiske udvikling og eventuelt med væksten.

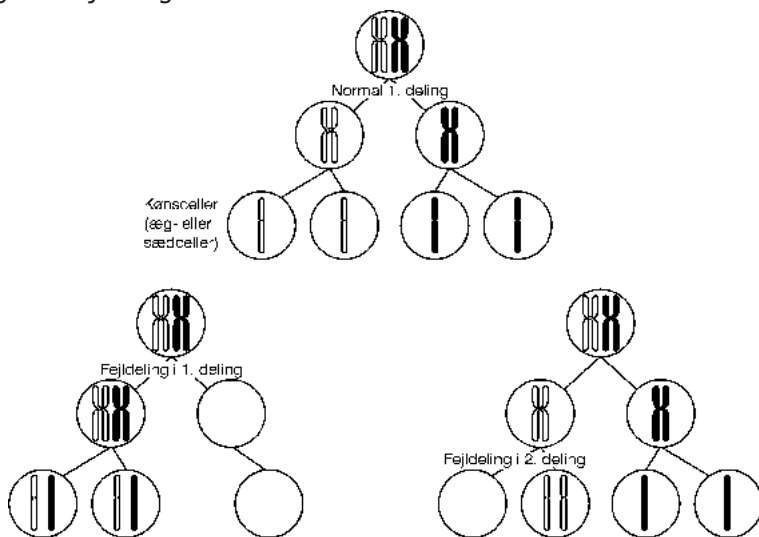
Hvis der ikke mangler kromosommateriale og ikke findes ekstra kromosommateriale, kaldes afvigelsen for *balanceret*. Hvorvidt en balanceret kromosomafvigelse er forbundet med samme type problemer som ved ubalancerede kromosomafvigelse, afhænger bl.a. af, om afvigelsen er nedarvet eller nyopstået (de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

Hvordan opstår kromosomafvigelser?

Kromosomafvigelser opstår, når der sker en fejl ved delingen af en celle. Den celle med kromosomafvigelse, som herved opstår, giver igen ophav til datterceller med samme kromosomafvigelse, når den deler sig. Fejldelingen kan ske i en æg- eller en sædcelle eller i foster- / graviditetsanlægget lige efter befrugtningen. Der kan også ske fejldelinger i kroppens celler på senere tidspunkter, når disse deler sig i forbindelse med vækst og vævsvedligeholdelse, men sådanne fejl reparerer organismen ofte umiddelbart.

En fejldeling kan bestå i, at det ene kromosom ved cellens deling ikke adskilles fra det andet i kromosomparret eller ikke deles over på langs, to forskellige former for såkaldt non-disjunction.

Figuren nedenfor illustrerer princippet i kønscelledelingen, normalt og ved fejldeling.



Non-disjunction fører til fejl i antallet af kromosomer. Men fejldelingen kan også bestå i, at der ved cellens deling opstår brud på kromosomer med forkert opheling eller tab af kromosomstykker, eller forkert udveksling af materiale mellem kromosomområder. På denne måde opstår afvigelser i kromosomernes udseende/struktur.

Hvilke typer kromosomafvigelser findes der?

Som følge af de måder, kromosomafvigelser kan opstå på, findes der mange forskellige typer kromosomafvigelser. En gruppe er afvigelser i kromosomernes antal, såkaldt numeriske fejl, hvilket er den almindeligste form for kromosomafvigelse. En anden gruppe er afvigelser i kromosomernes udseende / struktur, såkaldt 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.

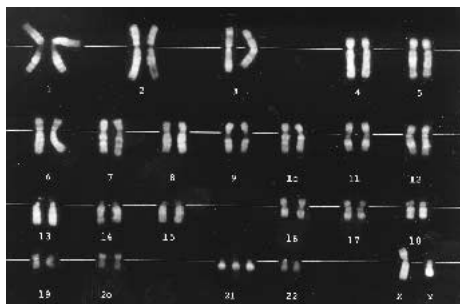
Mange sjældne kromosomafvigelser er meget mere komplekse, end der kan redegøres for her. Forældre til et barn med en kromosomafvigelse, kan ved en genetisk rådgivning få forklaret, præcis hvilken kromosomafvigelse, det drejer sig om, og hvad den kan betyde.

- **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 ialt 45 kromosomer. Den hyppigste og mest velkendte monosomi er en kønskromosomafvigelse, nemlig monosomi X, som medfører Turner syndrom.

Trisomi 21

Billedet viser også, at man kan bruge andre båndfarvninger end den før viste. Her Q-båndfarvning.



- **Mosaikker (mos)**

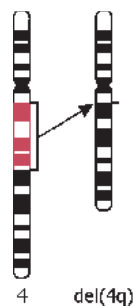
Mosaikker er betydeligt sjældnere end antalsfejl. En mosaik betyder, at cellerne ikke alle har ens kromosombesætning. F.eks. kan nogle celler have en kromosomafvigelse, mens andre celler har normale kromosomer. Eller nogle celler kan have én type kromosomafvigelse, mens andre celler har en anden. Mosaikker 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.

- **Partielle trisomier / partielle monosomier**

Normalt findes hvert kromosomområde i to kopier i cellen, eftersom man har to af hvert kromosom, ét fra hver af forældrene. Partiel trisomi betyder, at et område af et kromosom findes i *tre* kopier i cellen. Partiel monosomi betyder, at et område af et kromosom kun findes i *én* kopi. Partielle trisomier og/eller monosomier er resultatet af forskellige typer strukturelle kromosomafvigelser. Nogle af disse er nævnt her: Partiel trisomi kan være resultatet af bl.a. duplikationer eller overtallige markerkromosomer. Partiel monosomi kan være resultatet af bl.a. delektioner eller ringkromosomer. Kombineret partiel trisomi og partiel monosomi kan være resultatet af f.eks. ubalancerede translokationer eller isokromosomer. Disse kromosomafvigelser er beskrevet nedenfor. Deres forkortelse står i parentes bagest i overskriften.

- **Deletioner (del)**

Deletion betyder tab af et kromosomstykke. Tab af et stykke midt inde på kromosomet, dvs. hvor kromosomets ender er intakte, kaldes interstitiel deletion. Tab af et stykke yderst på kromosomet, dvs. hvor en af kromosomets ender er tabt, kaldes terminal deletion. Resultatet af deletionen er en partiel monosomi for det pågældende kromosomstykke.



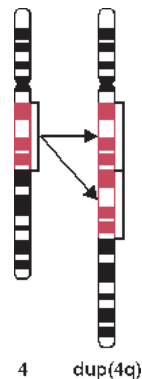
Eksempel: Interstitiel deletion af kromosom 4q

- **Ringkromosomer (r)**

Ved ringkromosomer har enderne af et kromosoms korte og lange arm sat sig sammen. Typisk er disse ender af kromosomet deleteret, når det drejer sig om ringkromosomer, dvs. ringkromosomer mangler ofte kromosommateriale i kromosomets ender. Resultatet af disse delektioner er en partiel monosomi for de pågældende kromosomstykker.

- **Duplikationer (dup) / triplikationer (trp)**

Duplikation betyder fordobling af et kromosomstykke. Kromosomstykket kan optræde direkte gentaget to gange efter hinanden, hvilket kaldes en direkte duplikation. Eller det kan optræde gentaget to gange efter hinanden, hvor det gentagne stykke er drejet 180°, hvilket kaldes en inverteret duplikation. Resultatet af duplikationen er en partiel trisomi for det pågældende område. Triplikationer betyder tilsvarende en gentagelse af et kromosomstykke tre gange efter hinanden, med partiel tetrasomi til følge.



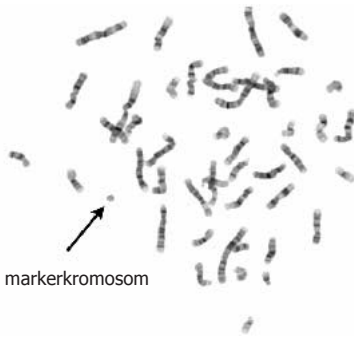
Eksempel: Duplikation på kromosom 4q

- **Isokromosomer (i)**

Er et kromosom, som 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 kromosomarme.

- **Overtallige markerkromosomer (+mar)**

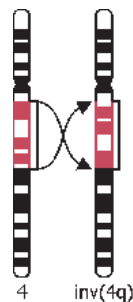
Et overtalligt markerkromosom betyder, at cellen har et ekstra kromosom, dannet af et kromosomstykke. Cellen har altså typisk 47 kromosomer, men det ekstra kromosom er altså ikke et almindeligt, velkendt, helt kromosom, men kun en del af et kromosom. Marker-kromosomer er ofte ganske små. Marker-kromosomet 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. Resultatet er en partiel trisomi for det pågældende kromosom-område. Marker-kromosomet 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.



Overtalligt markerkromosom

- **Inversioner (inv)**

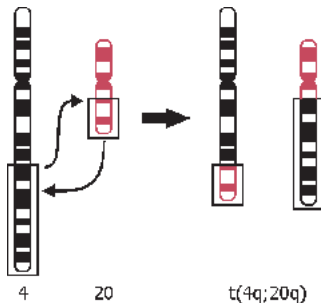
Inversion betyder, at der på et kromosom sker to brud, hvorefter kromosomstykket er drejet 180° . Inversionen kan være pericentrisk, dvs. at det drejede kromosomstykke omfatter det kromosomområde, som kaldes centromeret (indsnævringen, som adskiller kromosomets korte og den lange arm), og altså hermed omfatter et stykke af såvel den korte som den lange arm. Eller inversionen kan være paracentrisk, dvs. at det drejede kromosomstykke kun omfatter et stykke af enten den korte eller den lange arm (omfatter i så fald ikke centromeret).



Eksempel: Paracentrisk inversion på kromosom 4q

- **Translokationer (t)**

Translokation betyder, at kromosommateriale mellem forskellige kromosompar har byttet plads. Oftest involverer en translokation to kromosompar, men eventuelt kan flere par være involveret. Ombytning af kromosomstykker mellem kromosompar, kaldes en *reciprok* translokation. Hvis *hele de lange arme af visse kromosomer* (13, 14, 15, 21 eller 22) har sat sig sammen, kaldes translokationen *robertsonsk*. 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 kromosommateriale ekstra. Ubalance kan opstå ved nedarvningen af en balanceret translokation. Resultatet af en ubalanceret, reciprok translokation er typisk en kombineret partiel trisomi / partiel monosomi svarende til de involverede kromosomområder. Resultatet af en ubalanceret, robertsonsk translokation er en fuld trisomi for det pågældende kromosom.



Eksempel: Balanceret, reciprok translokation mellem kromosom 4q og kromosom 20q

- **Mikrodeletioner og andre submikroskopiske kromosomafvigelser**

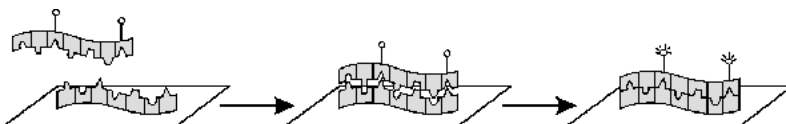
Deletioner, som er så små, at de ikke kan ses i mikroskopet ved den almindelige kromosomanalyse, kaldes mikrodeletioner. Mikrodeletioner kan findes med andre, mere specialiserede undersøgelsesmetoder. Nogle mikrodeletioner er hyppigere end andre og indebærer velkendte syndromer, f.eks. Williams syndrom som skyldes en mikrodeletion på kromosom 7. Også andre strukturelle kromosomafvigelser end deletioner kan være så små, at de ikke kan ses ved den almindelige kromosomundersøgelse. Det kan f.eks. dreje sig om duplikationer.

Andre eller supplerende analysemetoder:

- **FISH**

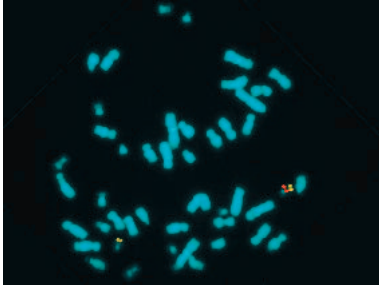
FISH betyder Fluorescens In Situ Hybridisering. FISH er en af de specialiserede metoder, som kan vise forandringer, der er mindre end dem, man kan se ved den almindelige kromosomanalyse. Man benytter en FISH probe, som er et stykke DNA fra et kendt, specifikt kromosomområde. Proben er mærket med fluorescerende farve. Man undersøger, om proben kan binde sig på et kromosompræparat fra den person, man undersøger. Hvis proben har bundet sig, kan det ses i et fluorescensmikroskop. Det område, proben dækker, er med andre ord i så tilfælde tilstede hos den person, man undersøger. Hvis proben *ikke* har bundet sig, mangler signalet i fluorescensmikroskopet. Det område, proben dækker, mangler altså hos den person, man undersøger.

Figuren nedenfor illustrerer princippet i FISH.

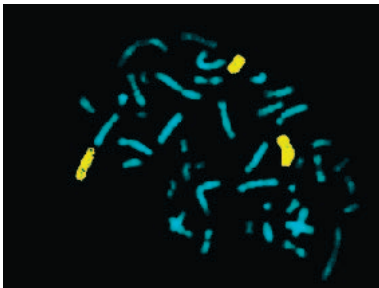


DNA på et kromosompræparat fra patienten gøres enkeltstrenget (denaturering). Den fluorescensmærkede probe binder sig til det komplementære stykke DNA (hybridisering). Kromosompræparatet mikroskoperes i et fluorescensmikroskop, hvor det ses, om proben har bundet sig, det vil sige, om det pågældende kromosomområde er tilstede eller mangler hos patienten.

Der findes prober, som dækker meget små kromosomområder, mens andre f.eks. dækker hele kromosomer. Ved FISH undersøges altså et eller flere specifikke kromosomområder. En særlig type FISH undersøgelse er multisubtelomer FISH analysen, hvor samtlige kromosomers ender undersøges på én gang.



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



Eksempel: FISH med Whole Chromosome Paint 12 farver begge kromosomer 12 samt et stort, overflødigt markerkromosom. FISH viser altså, at markerkromosomet består af kromosom 12 materiale.

- **MLPA**

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) er en anden metode til at undersøge for deletioner eller duplikationer, også submikroskopiske.

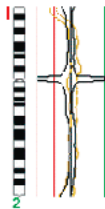
Ligesom ved FISH er MLPA metoden baseret på hybridisering med DNA prober. Men hvor DNA proberne ved FISH hybridiseres til kromosompræparater, som så mikroskoperes, hybridiseres DNA proberne ved MLPA til DNA ekstraheret fra cellekernerne, og aflæsningen foregår maskinelt. Ved MLPA undersøges mange udvalgte kromosomområder på én gang. Metoden kan også bruges til undersøgelse af enkelte gener.

- **HR-CGH**

HR-CGH betyder High Resolution Comparativ Genomisk Hybridisering. HR-CGH er en anden af de specialiserede metoder, som kan vise mindre forandringer end en almindelig kromosomanalyse.

Ved HR-CGH er DNA fra den person, som man undersøger, mærket med én farve (grøn), og DNA fra en person, som man ved, har normale kromosomer, mærket med en anden farve (rød). DNA fra disse to blandes og hybridiseres (bindes) til et normalt kromosompræparat. Forholdet mellem rød og grøn måles langs kromosomerne med digitalt billedanalyseudstyr. Hvis der mangler noget kromosommateriale hos den undersøgte person, vil der være overvægt af rød farve i det pågældende område (og vice versa).

På denne måde undersøges alle kromosomerne på én gang for ubalance.



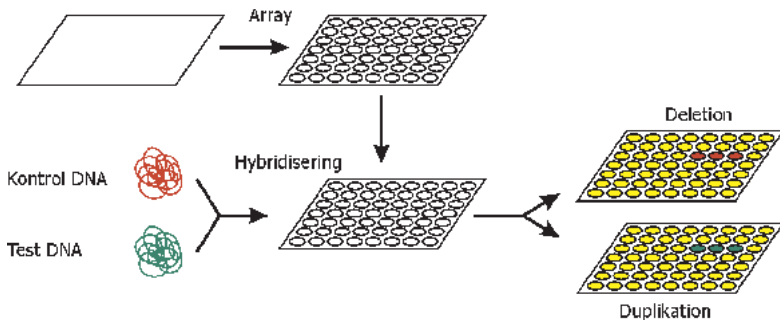
Eksempel: HR-CGH viser terminal deletion af kromosom 2p (rød markering). Af hensyn til overskueligheden viser figuren kun resultatet for kromosom 2. Ved HR-CGH undersøges samtlige kromosomer på en gang.

Ved HR-CGH kan man altså med en større opløselighed end ved en kromosomanalyse se, om der mangler eller er for meget kromosommateriale hos den person, man undersøger.

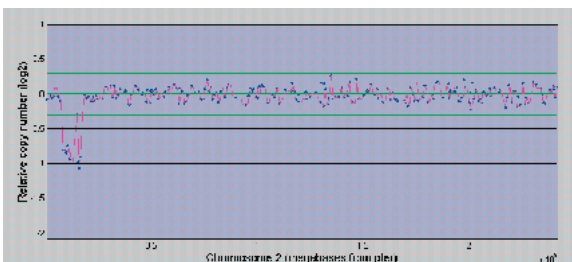
- **CGH-array**

CGH-array er en videreudvikling af HR-CGH, idet en chip med påtrykte DNA prober fra hele arvemassen med ganske små mellemrum – og herved endnu større opløselighed – undersøges for kromosom ubalance.

Figuren nedenfor illustrerer princippet i CGH-array.



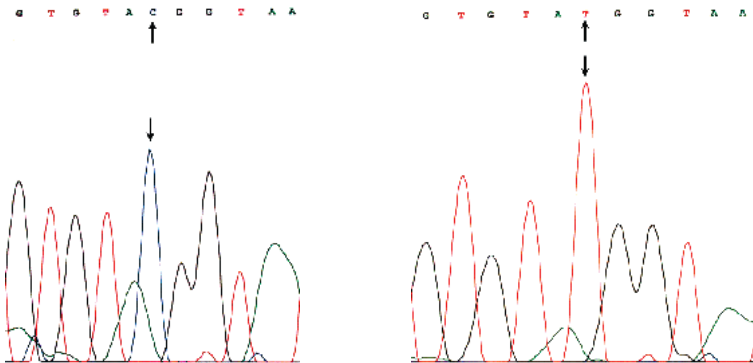
Kontrol DNA (fra person med normale kromosomer) mærkes med rød fluorescens farve, og test DNA (fra den person, som man undersøger) mærkes med grøn. Kontrol og test DNA hybridiseres sammen til et præparat med flere tusinde små DNA fragmenter, der har en nøjagtig, kendt kromosom-lokalisation. Farveintensiteten aflæses maskinelt og afspejler forholdet mellem mængden af kontrol DNA og test DNA. Deletion (mangel på kromosommateriale) viser sig ved forholds-mæssigt mest rød farve. Duplikation (fordobling af kromosommateriale) viser sig ved forholds-mæssigt mest grøn farve. Eftersom den præcise kromosom-lokalisation af arrayets flere tusinde DNA fragmenter på forhånd er kendt, kan deletionens eller duplikationens størrelse og beliggenhed hermed også aflæses.



Eksempel: CGH-array viser deletion af kromosom 2p. Af hensyn til overskueligheden viser figuren kun resultatet for kromosom 2. Ved CGH-array undersøges samtlige kromosomer på en gang.

- **DNA analyser**

Forandringer af de enkelte arveanlæg, generne, kan ikke ses i mikroskopet ved en kromosomanalyse. Undersøgelse af enkelte, specifikke arveanlæg foregår ved DNA analyse, hvor arveanlæggets kode og eventuelle fejl heri kan ses. DNA analyse af enkelte gener er almindeligvis ikke en undersøgelse, man kan anvende i udredningen af sjældne kromosomsygdomme. I enkelte tilfælde / af specielle årsager, kan en sådan DNA analyse af et specifikt gen dog være relevant i forbindelse med sjældne kromosomsygdomme.



Eksempel: DNA sekventering. Her undersøger man selve rækkefølgen af baseparrene i DNAet, dvs. DNA byggestenene. Sekventeringen her viser, at en enkelt af baseparrene (blå top = C) i det undersøgte gen er erstattet af en anden top (rød top = T). Ved sekventering varierer højden af toppene generelt lidt fra gang til gang. Der findes mange andre typer af DNA analyser end sekventering.

- **Kromosomanalyse og andre analyser af forældrenes blodprøver**

Hvis man har fundet en kromosomafvigelse hos et barn, kan det nogen gange være nødvendigt efterfølgende at foretage en kromosomanalyse af forældrene for at afklare betydningen af barnets kromosomafvigelse. Man undersøger herved, om barnets kromosomafvigelse er nedarvet, og i givet fald om barnets kromosomafvigelse er helt den samme som forældrenes. F.eks. kan det undersøges, om en af forældrene har en balanceret translokation, som har ført til en ubalanceret translokation hos barnet. Om nødvendigt foretages, for at belyse dette, også andre, mere specialiserede undersøgelsesmetoder af forældrenes og/eller barnets prøve.

Hvorfor kan kromosomafvigelser indebære problemer med udvikling og helbred?

Ved kromosomafvigelser kan et eller flere gener, det vil sige arveanlæg, være tabt, fordoblet, ødelagt eller på anden måde påvirket, helt afhængig af hvilken kromosomafvigelse det drejer sig om. 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.

Hvad er forskellen på et kendt syndrom og en sjælden kromosomafvigelse?

Visse hyppigere kromosomforandringer indebærer et velkendt sæt af symptomer, hvilket kaldes et syndrom. Et eksempel er, at et ekstra kromosom 21 betyder, at personen har Downs syndrom. Andre kromosomafvigelser er sjældne og derfor ikke for øjeblikket forbundet med noget velkendt samlet symptombillede eller syndrom. Med udviklingen af nye metoder vil der givetvis også komme mere viden om sjældne kromosomafvigelser, for eksempel hvilke gener der er involveret.

Genetisk rådgivning ved sjældne kromosomafvigelser

- **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 barnets 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, selvom de ser ens ud i mikroskopet. 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.

Der er altså 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?**

Har andre i familien risiko for at have samme kromosomafvigelse og i så fald nedarve 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 klinisk genetiske afdelinger.

- **Hvilke læger kan hjælpe med hvad?**

Det er på den klinisk genetiske afdeling, at der findes og kan skaffes yderligere specialviden om de sjældne kromosomafvigelse. Det er på børneafdelingen, at barnet følges og kontrolleres med hensyn til f.eks. vækst, udvikling og helbred, heriblandt særlige forhold eller sygdomme hos barnet. Den børnelæge, som følger barnet, samarbejder med den klinisk genetiske afdeling, hvor man kan få genetisk rådgivning. På den måde kan denne specialviden bedre komme barnet til gavn, f.eks. når der planlægges kontroller på børneafdelingen.

- **Hvor kan man få genetisk rådgivning?**

Man kan få genetisk rådgivning om sjældne kromosomafvigelse på:

Kennedy Instituttet – Statens Øjenklinik, Glostrup, Tlf. 43 26 01 00

Klinisk Genetisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, Kbh., Tlf. 35 45 40 62

Klinik for Medicinsk Genetik, Københavns Universitet, Tlf. 35 32 78 16

Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Sygehus NBG, Tlf. 89 49 43 62

Klinisk Genetik, Afdeling for biokemi, farmakologi og genetik, Odense Universitetshospital, Tlf. 65 41 17 25

Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus, Tlf. 79 40 65 56

Man er velkommen til at kontakte afdelingerne for at høre, hvordan man bliver henvist.

Hvor kan man få mere viden?

På disse (ikke dansksprogede) hjemmesider kan man finde mere information om sjældne kromosomsygdomme og finde andre relevante links:

Unique internationalt: www.rarechromo.org

ECARUCA: www.ecaruca.net

Chromosome Help-Station: www.chromosomehelpstation.com

UniqueDanmark

c/o Jette Ziegler
Lille Værløsevej 90
3500 Værløse
Tlf. 44 48 58 12

E-mail: formand@uniquedanmark.dk
www.uniquedanmark.dk

**Kennedy Instituttet - Statens Øjenklinik**

Gl. Landevej 7
2600 Glostrup
Tlf. 43 26 01 00
E-mail: kisoe@kisoe.org
www.kisoe.org

Center for Små Handicapgrupper

Bredgade 25, Opg. F, 5. sal
1260 København K
Tlf. 33 91 40 20
E-mail: csh@csh.dk
www.csh.dk