

Gendos-array upptäcker även små kromosomförändringar

Ger fler barn med utvecklingsavvikelse en etiologisk diagnos



BRITT-MARIE ANDERLID, med dr, överläkare, institutionen för molekylär medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna;
Barnneurologi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Solna
ELISABETH BLENNOW, docent, överläkare, institutionen för molekylär medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
MAIBRITT GIACOBINI, med dr, överläkare, institutionen för molekylär medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
ANN NORDGREN, docent, överläkare, institutionen för molekylär

läk medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
JOSEPHINE WINCENT, med kand, forskarstuderande, institutionen för molekylär medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet
JACQUELINE SCHOUMANS, docent, sjukhusgenetiker, institutionen för molekylär medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
MAGNUS NORDENSKJÖLD, professor, överläkare, institutionen för molekylär medicin och kirurgi samt Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
magnus.nordenskjold@ki.se

Efter banbrytande genetiska upptäckter på 1950-talet har möjligheten att diagnostisera genetiska förändringar hela tiden ökat och förbättrats. År 1953 beskrev Watson och Crick DNA-molekylens struktur, och tre år senare fastställde Tjio och Levan att människans genetiska material var fördelat på 46 kromosomer. Kort därefter visade Lejeune och medarbetare att patienter med Downs syndrom hade en extra kromosom (trisomi 21), och genetik blev därmed en viktig klinisk verksamhet [1]. Den utveckling som följde resulterade i att nya genetiska upptäckter tillämpades i allt snabbare takt inom sjukvården. Det hittills viktigaste genombrottet var sekvenseringen av människans genom, då alla våra drygt 20 000 proteinkodande gener identifierades. Denna kunskap används nu i sjukvården för diagnostik av monogent ärftliga sjukdomar och cancer, där genetiska förändringar är diagnostiska och utgör prognosindikatorer.

Redan tidigt stod det klart att kromosomförändringar kan vara mycket varierande till sin natur och att patienter med multipla medfödda missbildningar och utvecklingsavvikelse ofta hade extra kopior eller saknade bitar av kromosomer. Inledningsvis drevs utvecklingen inom klinisk genetik av denna kunskap, men cytogenetiken stagnerade sedan jämfört med den snabba molekylärgenetiska utvecklingen under slutet av 1900-talet. Många patienter med utvecklingsavvikelse och medfödda missbildningar hade en till synes normal kromosomuppsättning, även om misstanken om motsatsen var stark. Begränsningen låg i upplösningen med traditionell kro-

mosomanalys, som i bästa fall kan detektera förändringar som är flera miljoner baspar (Mb) stora. 10 Mb kan innehålla 100 olika gener, som därmed kunde saknas eller vara duplicerade utan att det upptäcktes med traditionella metoder. I de fall där en kromosomavvikelse inte kunde påvisas saknades således en orsaksdiagnos, vilket betydde att vi inte kunde erbjuda anlagstestning eller beräkning av upprepningsrisker till anhöriga.

Nya metoder med stor klinisk nytta

Genom att dra nytta av genomprojektet har nya metoder med betydligt större upplösning kunnat introduceras. Så kallade gendos-arrayer gör det möjligt att identifiera avvikande antal genkopior nästan oavsett hur liten förändringen är [2]. Detta har medfört att antalet barn som diagnostiseras med kromosomförändringar har fördubblats sedan de nya metoderna infördes i rutinsjukvården för ett par år sedan. Den praktiska betydelsen är stor, eftersom dessa barn därmed får en förklaring till sina symtom – en exakt diagnos. Det innebär i sin tur att anhöriga kan utredas, risken för upprepning kan beräknas och fosterdiagnostik blir möjlig om risken är hög.

Vetenskapligt ger resultaten av dessa analyser ny kunskap om enskilda geners funktion, bla under fosterutvecklingen. En mer oväntad kunskap är upptäckten att det föreligger en mycket stor normalvariation i antalet genkopior. Vi människor skiljer oss åt inte bara genom att DNA-sekvensen varierar i enskilda gener utan också genom att antalet kopior av enskilda gener eller kromosomregioner med flera gener uppvisar en stor normalvariation utan synbara tecken på sjukdom,

SAMMANFATTAT

Psykomotorisk utvecklingsavvikelse, autismspektrumstörning och/eller multipla medfödda missbildningar förekommer hos ca 2 procent av alla barn.

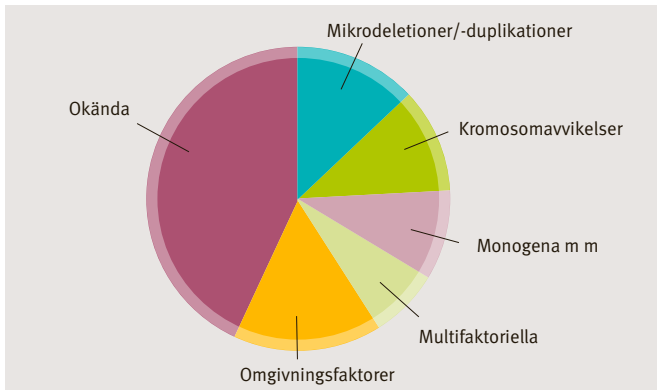
Trots intensiva utredningar har man bara kunnat fastställa orsaken i mindre än hälften av fallen, vilket betyder att barnen inte får en orsaksdiagnos och föräldrarna därmed inte vet risken vid kommande graviditeter.

Nya metoder som kan identifiera duplikationer eller deletioner av små kromosomavsnitt som bara omfattar enstaka gener har under de senaste åren introducerats i genetisk diagnostik. Det visar sig då att ca 13 procent av

patienter med utvecklingsavvikelse har små kromosomförändringar, som inte kan påvisas med traditionell kromosomanalys men som kan upptäckas med gendos-array.

Eftersom analys med gendos-array kan upptäcka alla obalanserade kromosomförändringar har metoden ersatt traditionell kromosomanalys som förstahandsmetod vid utredning av barn med utvecklingsavvikelse, autismspektrumstörning och/eller multipla medfödda missbildningar.

Denna strategi leder till att betydligt fler barn med utvecklingsavvikelse får en etiologisk diagnos.



Figur 1. Orsaker till utvecklingsavvikelse.

s k copy number variants (CNV) [3, 4]. Samtidigt har studier av antalet CNV visat att vanliga neuropsykiatriska sjukdomar som schizofreni och autism i vissa fall kan förklaras av en ansamling eller olycklig kombination av sådana CNV [5-7].

Denna artikel syftar till att illustrera hur diagnostik med gendos-arrayer kan användas i sjukvården och med några typfall exemplifiera hur denna kunskap får konsekvenser för omhändertagandet av patienter och anhöriga.

Genetiska orsaker till utvecklingsavvikelse

Neurologisk utvecklingsavvikelse, som sen psykomotorisk utveckling och autismspektrumstörning, är lika vanlig som många av folksjukdomarna [8, 9]. Svår utvecklingsstörning (IQ <50) förekommer hos ca 0,5 procent av befolkningen och lindrig utvecklingsstörning (IQ 50-70) hos ytterligare ca 0,5 procent. Svår utvecklingsstörning är ungefär lika vanligt förekommande över hela världen, medan incidensen av lindrig utvecklingsstörning varierar mellan olika länder, och prevalenssiffror på upp till 2,5 procent förekommer. Denna stora variation kan återspegla skillnader i hur samhällets stödåtgärder fördelas, men skillnaderna återspeglar även olikheter i mödrahälsovård, förlossningsvård, nyföddhetsvård och förekomst av skadliga omgivningsfaktorer mellan olika länder.

Liksom vid andra vanliga tillstånd har utvecklingsavvikelse många olika orsaker, men genetiska mekanismer dominerar (Figur 1). Dit hör kromosomavvikelser (11 procent) och monogena sjukdomar och präglningsdefekter (8 procent). Multifaktoriella orsaker (7 procent) antas ha flera olika samverkande mekanismer, däribland flera olika genetiska faktorer. Bland omgivningsfaktorer (16 procent) är skador och infektioner vanligast. I stora material av patienter med utvecklingsavvikelse kan orsaken fastställas i mindre än hälften av fallen [10].

Dessa siffror gjorde att man antog att den stora gruppen »okänd orsak« med största sannolikhet innehöll en stor andel genetiskt orsakade fall, där mekanismen inte kunde detekteras med tillgängliga metoder. Det avgörande genombrottet kom när man med gendos-arrayer började screena patienter med utvecklingsavvikelse och fann att små kromosomavvikelse som inte kan upptäckas med vanlig kromosomanalys är lika vanliga som större avvikelser. Med gendos-arrayer upptäcks sjukdomsframkallande små kromosomförändringar hos ca 13 procent av patienter med utvecklingsavvikelse (Figur 1) [10, 11, Wincent et al insänt för publicering]. Av dessa små kromosomförändringar är deletioner (knappt två tredjedelar) och duplikationer (knappt en tredjedel) vanligast.

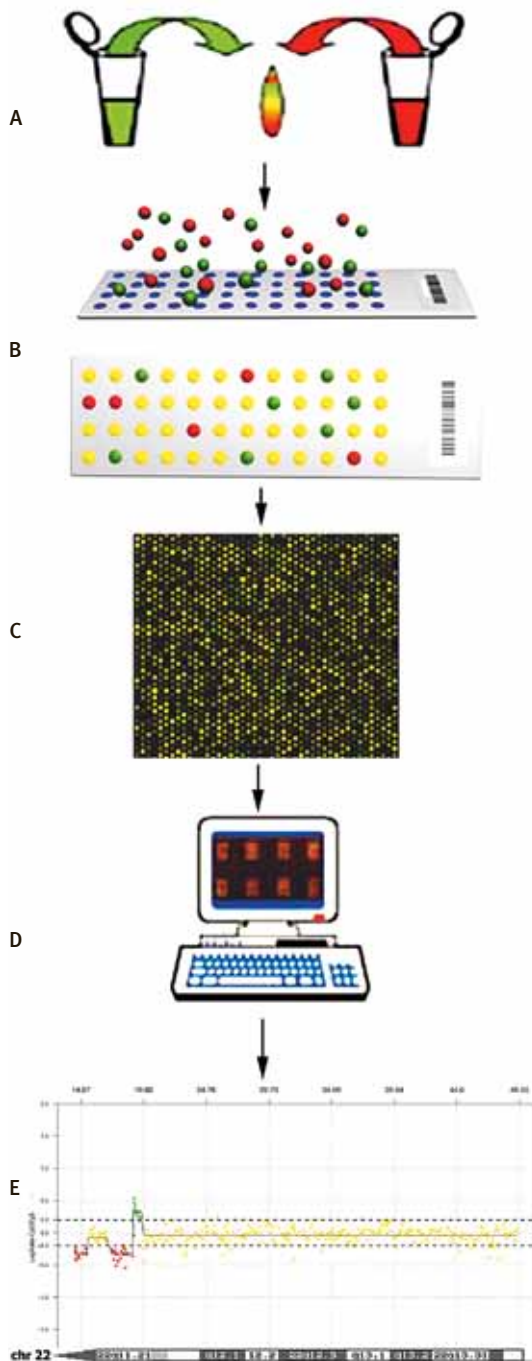
Vid autismspektrumstörningar är situationen likartad. Uppreppningsrisken för syskon är förhöjd vid autism av okänd orsak, och flera olika genetiskt betingade tillstånd har autis-

tiska drag som en viktig komponent. Dessa observationer pekar på en eller flera genetiska komponenter, som dock i de flesta fall ännu är okända. Den enskilt vanligaste genetiska mekanismen vid autismspektrumstörningar är mikroduplikationer eller mikrodeletioner, och man finner sjukdomsframkallande avvikelser med gendos-array hos ca 10 procent av patienterna [6, 7].

Tekniska lösningar för gendos-arrayer

Det finns flera olika tekniska lösningar för gendos-arrayer [12]. Array-CGH (comparative genome hybridisation) är baserad på hybridisering till oligonukleotider eller stora sk BAC-kloner (bakteriell artificiell kromosom) (Figur 2). SNP-arrayer detekterar genotypen i ett stort antal enbaspolymorfier och kan därigenom härleda antalet genkopior. Gemensamt för alla metoderna är att man med hjälp av ett stort antal (vanligen 30 000 till mer än 1 miljon) DNA-sonder täcker in hela människans genom och kan identifiera och tydligt visualisera små deletioner eller duplikationer. Förändringar av 50 000 baspar, dvs så små att de bara omfattar en enda gen eller delar av en gen, kan upptäckas.

Sjukdomsframkallande gendosförändringar brukar oftast vara över 300 000 baspar, medan den nedre gränsen för vad som kan detekteras med vanlig kromosomanalys i bästa fall är ca 5 Mb. Ibland förekommer sjukdomsframkallande deletioner och duplikationer i mosaikform, dvs endast en del av cellerna har förändringen. Med gendos-array kan man upptäcka sådana förändringar även om de endast förekommer i 10



Figur 2. Principen för array-CGH. A: Isolerat DNA från en patient märks in med en fluorofor (grön färg) och kontroll-DNA (från friska individer) med en annan (röd). B: Dessa DNA blandas i lika delar och hybridiseras på ett objektglas som har tusentals DNA-sonder fästa. Dessa sonder är utvalda så att de representerar hela människans arvs massa, jämnt fördelade. C: Efter hybridiseringen skannar man glaset elektroniskt och mäter dosförhållandet mellan rött och grönt i varje punkt där det finns en sonda. Om det finns lika många kopior av patient-DNA och kontroll-DNA kommer förhållandet mellan färgerna grönt och rött att vara lika (gult). D: Om patientens DNA saknar en kopia kommer motsvarande sonder att lysa mer rött, och om det finns extra kopior överväger den gröna färgen. E: Datafilerna med bearbetning av samtliga sonder kan sedan visualiseras i ett diagram som visar varje enskild kromosom och där färgskifte tydliggörs för de sonder (kromosomavsnitt) som berörs. De streckade linjerna anger den tekniska normalvariationen i analysen. Varje färgad prick anger en sonda och dess position längs en kromosom. Gula prickar anger lika mängd patient- och kontroll-DNA, medan röda och gröna prickar anger när flera intilliggande sonder visar avsaknad av eller extra mängd patient-DNA. Bilden visar ett fall med en komplex avvikelse på kromosom 22.

om de är sjukdomsframkallande eller en »ovanlig« normalvariant. Kunskapen om gendosavvikelser växer snabbt [3, 4] och samlas i internationella databaser över normalvarianter [13] och sjukdomsframkallande avvikelser [14], men ibland står man inför frågan om en avvikelse verkligen är orsaken till patientens symtom. Ett »positivt« fynd måste ofta utredas ytterligare för att fastställa/utesluta att det rör sig om en ovanlig normalvariant. Detta görs vanligen genom att undersöka om någon av föräldrarna har samma avvikelse. Är förändringen stor, omfattar den gener vars funktion är relevant för patientens fenotyp och är den de novo, dvs inte nedärvd, talar det för att den är sjukdomsframkallande. En nedärvd förändring kan dock i vissa fall vara sjukdomsframkallande eftersom den förälder som bär på samma gendosavvikelse kan ha lindriga symtom, vilket innebär tolkningsproblem [15].

Den andra typen av problem som kan uppkomma är accidentella fynd, dvs att man finner en avvikelse som inte har samband med patientens symtom men som kan orsaka en annan allvarlig sjukdom senare i livet. Liknande problem förekommer inom andra discipliner, och det är viktigt att man har klara riktlinjer för hur de ska handläggas och inte minst hur anhöriga ska informeras. Sannolikt kommer dessa problem att bli mindre när erfarenheterna av gendos-array i klinisk praxis växer och ska ses mot bakgrund av att den metod som tidigare stod till buds, traditionell kromosomanalys, inte förmodade att detektera många av de sjukdomsframkallande förändringarna.

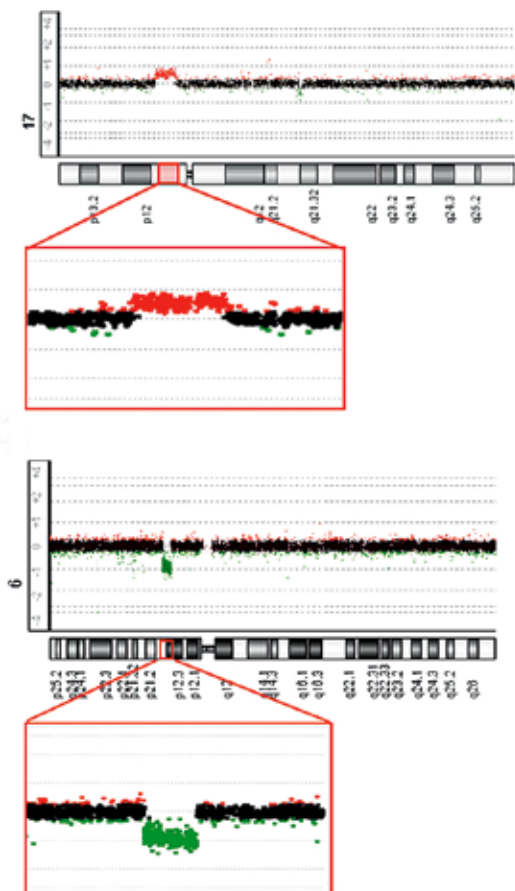
Det bör också noteras att gendos-arrayer endast kan upptäcka obalanserade kromosomavvikelser, dvs om kromosommaterial saknas eller är duplicerat. Balanserade kromosomavvikelser (som hos modern i fallet som beskrivs nedan – »obalanserad translokation«) har normalt antal av alla gener och kan därför inte upptäckas med gendos-array, vilket gör att vi för dessa fall fortfarande får förlita oss på traditionell kromosomanalys. Vid en balanserad translokation är vissa gener förflyttade till en annan position i genomet än den normala, vilket innebär att det vid kromosomernas uppdelning och segregation under meiosen kan uppstå spermier eller ägg med ett felaktigt antal genkopior för just dessa gener (obalanserade kromosomavvikelser). Balanserade strukturella förändringar ger sällan upphov till symtom hos bäraren, men kan resultera i upprepade missfall eller barn med en obalanserad kromosomavvikelse.

procent av cellerna. Det betyder även att sjukdomar som orsakas av deletioner eller duplikationer begränsade till vissa vävnader ändå kan upptäckas i DNA från blod, eftersom en mindre andel av de vita blodkropparna ofta har samma förändring.

Nya problem med ny teknik

Som framgår av fallbeskrivningarna nedan har introduktionen av gendos-array haft avgörande betydelse vid utredningen av utvecklingsavvikelser. Som alltid är ny teknik behäftad med »nya« problem, och för gendos-array är det främst två som återkommer.

Den stora normalvariationen i antalet genkopior betyder att vissa patienter har förändringar som man inte säkert vet



Figur 3. Överst: 3,6 Mb-duplikation av kromosomband 17p11.2 som inkluderar *RAI1*-genen, som är känslig för gendosförändringar. En deletion av samma del av kromosom 17 orsakar Smith–Magenis syndrom. Nederst: 3,3 Mb-deletion av kromosomband 6p21–p12. Deletionen inkluderar *RUNX2*-genen, som orsakar kleidokranial dysplasi när den är muterad.

Fall 1: Maternell duplikation 15q11–12

Detta fall rör en 15-årig pojke som är yngst av tre barn till friska, icke-besläktade föräldrar. De två äldre bröderna är friska. Han föddes fullgången efter en normal graviditet och skrek mycket som spädbarn. Under första levnadsåret hade han upprepade öroninfektioner och fick därför transmyringeala drän vid 10 månaders ålder. Han gick vid 14 månaders ålder men härnade inte och utvecklade inte något tal. Psykologutredning initierades vid 2,5 års ålder på grund av bristande kontakt och sent tal och ledde fram till diagnosen infantil autism. Pojken utreddes då genetiskt med kromosom- och DNA-analys avseende fragil X-syndrom, som båda visade normalt resultat. Han utreddes även metabol, immunologiskt och med EEG, utan säkra patologiska fynd.

Förnyad utredning vid 13 års ålder med bl a array-CGH påvisade en duplikation i regionen 15q11–12 [16]. Duplikationer i detta område, som är nedärvda från modern eller som har uppstått på den maternella kromosomen, är starkt kopplade till autism, medan duplikationer nedärvda från fadern inte ger någon säker påverkan på fenotypen. Fortsatt analys av fwamiljen visade att duplikationen var de novo och att den uppstått på den från modern nedärvda kromosomen. Fyndet innebär att familjen fått en etiologisk diagnos och kunskap om att upprepningsrisken för föräldrarna och de båda bröderna är mycket låg.

Fall 2: 22q11-deletionssyndrom

Fall 2 rör en 11-årig pojke som är äldst av två syskon. Hans yngre bror är frisk liksom båda föräldrarna, som inte är besläktade. Inga andra individer i familjen har liknande symptom. Under graviditeten hittades ultraljudsavvikelse som föranledde ett fostervattenprov, som var utan anmärkning. Vid födelsen noterades bilateral klumpfot och svårigheter att suga. Han var sen i sin motoriska utveckling men gick vid 18 månaders ålder. Från förskolestarten hade han upprepade infektioner, främst öroninflammationer men också lunginflammation, och han opererades därför med transmyringeala drän. Han har en hörselnedsättning (ledningshinder och en missbildad stigbygel på ena örat) och har hörapparat. Talet är nasalt, och han har en språkstörning.

Han har också svårigheter med uppmärksamhet och impulsivitet samt socialt samspel och fick diagnosen DAMP vid utredning inför skolstart. Med array-CGH påvisades en deletion av 22q11.21. Deletionen omfattar 2,5 Mb och bekräftar diagnosen 22q11-deletionssyndrom [17]. Föräldrarna har erbjudits genetisk testning för anlagsbärarskap men har hittills valt att inte lämna prov för analys. De har erhållit genetisk vägledning och information om att fosterdiagnostik vid en eventuell kommande graviditet är möjlig.

Fall 3: Potocki–Lupskis syndrom, 17p11.2-duplikation

Fall 3 rör en 16-årig pojke som är andra barnet till icke-besläktade föräldrar. Han har en äldre syster med lindrig utvecklingsstörning och en yngre halvbror med epilepsi. Modern har epilepsi och behövde extra insatser under sin skolgång. Patienten föddes efter en normal graviditet i vecka 41 med födelsevikten 3 240 g och bilateral klumpfot. Vid 2 års ålder fick han epilepsi, och det blev då också tydligt att hans utveckling var sen. Han gick vid 2 års ålder och började tala enkla ord mellan 1 och 2 års ålder men utvecklade aldrig något tal. Han kommunicerar i dag med PEX-bilder och behöver hjälp med all ADL. Han har strabism och brytningsfel men normal hörsel. Längdmässigt ligger han under –4SD, vikten varierar mellan –2 och –3 SD och han har mikrocefali. DT-skalle är dock utan anmärkning. Utseendemässigt noteras mikrocefali, uttalad hypertelism, bred näsa, framträdande nedre del av ansiktet och fylliga läppar.

Genetisk utredning med kromosomanalys, fragil X-syndromanalys och subtelomeranalys har alla i tidigare utredningar visat normala resultat. Array-CGH påvisade en duplikation i 17p11.2 omfattande 3,6 Mb, som är förenlig med diagnosen Potocki–Lupskis syndrom (Figur 3) [18]. Endast modern var tillgänglig för fortsatt analys i familjen, och hon har inga avvikelser i den aktuella kromosomregionen, vilket innebär en låg upprepningsrisk.

Fall 4: 6p12.3-interstitiell deletion

Denne 4-åriga pojke är första barnet till friska, icke-besläktade föräldrar. Han har en frisk yngre syster, och det finns inget anmärkningsvärt i släkthistorien. I vecka 17 påvisades korta lårben, och därför gjordes fosterdiagnostik med kromosomanalys, som var normal. Han föddes vaginalt i vecka 39 + 4 med vikt 2 670 g, längd 46 cm och huvudomfång 31 cm. I status noterades en mycket stor fontanell, avvikande bröstkorgsform, hypertelism och hypogonadism.

Ultraljudsundersökning av hjärta och hjärna var väsentligen utan anmärkning, fränsett dextrokardi. Ett flertal olika skelettanomalier påvisades: bilateral subluxation av höfter, tio par revben, kotanomalier och bristande ossifiering, framför allt av skallens ben. Han diagnostiserades även tidigt med hypotyreoos. Initial genetisk utredning med kromosomanalys

och molekylärt test för Robinows syndrom var negativ. Han visade senare en sen psykomotorisk utveckling, skolios och växte längs $-3,5$ SD för längd.

Den kliniska bilden talade starkt för diagnosen kleidokranial dysplasi, där man med molekylär analys av genen RUNX2 hittar mutationer i 60–70 procent av typiska fall [19]. I det aktuella fallet var dock mutationsanalysen av RUNX2 negativ. Eftersom pojkens utvecklingsförsening med tiden blev allt tydligare utfördes också array-CGH, och en 3,3 Mb stor interstitiell deletion av 6p påvisades (Figur 3). Deletionen omfattar ett 20-tal gener, bl a RUNX2, och kan helt förklara pojkens symtom. Föräldrarna har inga avvikelser i regionen, och upprepningsrisken vid den andra graviditeten var därför mycket låg.

Fall 4: Obalanserad translokation

Fall 4 rör en 1-årig flicka som är första barn till icke-besläktade föräldrar av syriansk härkomst. Modern har tre friska barn i ett tidigare äktenskap och tillhör själv en syskonskara på tio, där fyra avlidit före 4 års ålder. En av de avlidna var en flicka med utseende och symtom liknande patientens; de andra tre syskonen som avlidit hade en annan klinisk bild inkluderande multipla missbildningar. Patienten kom till Sverige vid 4 månaders ålder, och information om perinatale data finns därför inte tillgängliga. Hon har ett multipelt missbildningssyndrom med corpus callosum-agenesi, kotmissbildningar och en djup sakralgrop med fistelgång. I status noteras också sex fingrar och tår bilateralt, lågt sittande öron, ett preaurikulärt bihang på höger sida och buktande panna. Hon har epilepsi, psykomotorisk utvecklingsförsening, syn- och hörselnedsättning samt misstänkt kardiomyopati. För sin nutrition behöver hon nasogastrisk sond och man planerar för perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG).

Genetisk utredning med array-CGH påvisade en duplikation av den mest distala delen på kromosom 12p samt en deletion av den mest distala delen på kromosom 1q. Utifrån familjehistorien fanns en stark misstanke om bakomliggande balanserad translokation hos modern. Vidare utredning med kromosomanalys kunde bekräfta att modern var bärare av en balanserad reciprok translokation mellan kromosom 1 och 12, som dottern ärvt i obalanserad form.

I denna familj finns en hög risk för upprepning vid kommande graviditeter, men riktad fosterdiagnostik kan nu erbjudas. Genom att jämföra den aktuella kromosomavvikelsen med tidigare beskrivna fall finns ett bättre underlag för att diskutera prognosen och planera den medicinska uppföljningen. Det är också viktigt att erbjuda moderns syskon analys då även de har hög risk för att vara translokationsbärare.

Fall 5: 1p36-deletion

Fall 5 rör en 7-årig flicka, äldst av två syskon till obesläktade föräldrar. Inga kända fall av missbildningar finns i familjen. Hon föddes fullgången efter en normal graviditet med födelsevikt 2400 g. Som nyfödd hade hon svårt att suga och som spädbarn uttalade matningsproblem med frekventa kräkningar. Hon uppföddes därför med sond från 3 månaders ålder och fick PEG vid 2 års ålder. Trots nutrition via PEG hade hon en påtaglig postnatal tillväxthämning med vikt längs -4 till -5 SD samt längd och huvudomfång vid -6 SD. Flickan hade också sen psykomotorisk utveckling, submukös gompalt, atriumseptumdefekt, torakal skolios och dermatit.

Vid 5 års ålder förflyttade hon sig genom stjärthasning och kunde resa sig upp med stöd. Hon hade inget språk men kommunicerade med ljud och gav god kontakt. Flickan hade utseendemässiga drag som delvis var förenliga med Cornelia de

TABELL I. Utredningsstrategi vid misstanke om obalanserad kromosomavvikelse.

| Klinisk bild | Primär laboratorieanalys |
|--|--|
| Nyfödd med typiska tecken på trisomi 21, 18 eller 13 | Snabbmetod för trisomi (FISH/QF-PCR); vid positivt fynd utförs även kromosomanalys |
| Nyfödd med multipla missbildningar | Gendos-array |
| Barn med sen psykomotorisk utveckling | Gendos-array |
| Autismspektrumstörning | Gendos-array |
| Misstänkt könskromosomavvikelse | Gendos-array eller kromosomanalys |

Langes syndrom med relativt välvda men tunna ögonbryn, bakåtlutat huvud, karpformad mun, korta ögonspringor, brett mellan ögonen och stora öron.

Omfattande genetisk utredning gjordes, men kromosomanalys, subtelomeranalys, FISH-analys (fluorescent in situ hybridisering) avseende 22q11-deletion och mutationsanalys avseende Cornelia de Langes syndrom var alla negativa. Array-CGH påvisade en 13 Mb stor interstitiell deletion av 1p36. Tidigare beskrivna fall med motsvarande deletion har symtom som väl överensstämmer med flickans [20]. Föräldrarna har analyserats avseende kromosomavvikelser i den aktuella regionen med normalt resultat och har därför mycket låg upprepningsrisk. Trots detta valde modern att genomgå riktad fosterdiagnostik vid nästa graviditet, med helt normalt resultat.

Slutsatser

När ett barn har sen psykomotorisk utveckling, autismspektrumstörning och/eller multipla medfödda missbildningar är det viktigt för föräldrarna att få en diagnos som förklarar varför. I mer än hälften av fallen kunde man tidigare inte fastställa orsaken, och introduktionen av gendos-arrayer innebär därför ett genombrott i och med att ytterligare en betydande andel av patienterna nu kan få en diagnos. Metoden upptäcker så gott som alla obalanserade kromosomförändringar, även de som är så små att de bara omfattar enstaka gener. Som framgår av Tabell I har därför gendos-arrayer redan ersatt traditionell karyotypering som förstahandsmetod vid utredning av patienter med misstänkt obalanserad kromosomavvikelse vid många centra i Sverige och utomlands [21]. Inte sällan har patienterna symtom som gör att man har stark misstanke om ett visst syndrom orsakat av mikrodeletion eller mikroduplikation och man överväger riktad analys för att bekräfta misstanken. Erfarenheten visar dock att det kan vara svårt att ställa en specifik diagnos när symtomen är snarlika. Ofta har barnet i stället en helt annan mikrodeletion eller mikroduplikation som orsak.

Vi rekommenderar därför att man i första hand gör en gendos-array och inte försöker välja riktade genetiska analyser baserad på klinisk bild om det inte rör sig om ett nyfött barn med en klassisk bild av trisomi 21, 18 eller 13. Likaså ska stark misstanke om en monogen orsak till avvikelsen naturligtvis föranleda mutationsscreening av den aktuella sjukdomsgenen. Det finns många sådana tillstånd, men vår erfarenhet är att man tidigt i en utredning av utvecklingsavvikelse och/eller autismspektrumstörning bör utesluta mental retardation på grund av fragil X-syndrom oavsett kön genom analys av FMRI-genen.

För trisomier finns det i dag billiga snabbmetoder som kan

bekräfta misstanken. I alla andra fall bör gendos-arrayer vara förstahandsvalet vid misstanke om kromosomal orsak till sen psykomotorisk utveckling, autismspektrumstörning eller missbildningar.

REFERENSER

1. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1959;248(11):1721-2.
2. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(4):335-45.
3. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006;444(7118):444-54.
4. Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature.* Epub 2009 Oct 7.
5. McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet.* 2009;41(11):1223-7.
6. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science.* 2007;316(5823):445-9.
7. Kakinuma H, Sato H. Copy-number variations associated with autism spectrum disorder. *Pharmacogenomics.* 2008;9(8):1143-54.
8. Fernell E. Mild mental retardation in schoolchildren in a Swedish suburban municipality: prevalence and diagnostic aspects. *Acta Paediatr.* 1996;85:584-8.
9. Strømme P, Valvatne K. Mental retardation in Norway: prevalence and sub-classification in a cohort of 30 037 children born between 1980-1985. *Acta Paediatr.* 1998;87:291-6.
10. Stevenson RE, Procopio-Allen AM, Schroer RJ, Collins JS. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):29-32.
11. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009;11(3):139-46.
12. Zhang ZF, Ruivenkamp C, Staaf J, Zhu H, Barbaro M, Petillo D, et al. Detection of submicroscopic constitutional chromosome aberrations in clinical diagnostics: a validation of the practical performance of different array platforms. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(7):786-92.
13. Database of genomic variants. <http://projects.tcag.ca/variation/>
14. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: Database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensemble resources. *Am J Hum Genet.* 2009;84(4):524-33.
15. Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet.* 2007;39(7 Suppl):S48-54.
16. Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, Bouteiller D, Gennetier A, Delorme R, et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2009;66(4):349-59.
17. Socialstyrelsen. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/22q11-deletionssyndromet>
18. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet.* 2007;80(4):633-49.
19. Cleidocranial dysplasia: Gene reviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=ccd>
20. Socialstyrelsen <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/1p36-deletionssyndromet>
21. Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, Hehir-Kwa JY, Nillesen WM, Neefs I, et al. Genomic microarray in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat.* 2009;30(3):283-92.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se