

## Clinical Cytogenetics: Disorders of the autosomes and the sex chromosomes

**Autosome kromosomer:** ubalancerede afvigelser af autosomer medfører udviklingshæmning eller misdannelser.



**Down syndrom eller trisomi 21** er den mest almindelig blandt kromosomlidelser. I 1959 fandt man ud af, at Down syndrom havde 47 kromosomer, en ekstra acrocentrisk kromosom nr. 21. Børn med denne lidelse har retarderet vækst, varierende grader af mental retardering, cranio-faciale abnormiteter, herunder opadskrånende øjne, epicanthus (udad konkav hudfold i det mediale hjørne af øjenkrogen), fladt ansigt og små ører, hjertefejl og hypotoni. Disse individer har relativt høj incidens af leukæmi, infektioner, thyroidea-sygdomme og præmatur ældning. Desuden udvikler næsten alle tegn på Alzheimers sygdom efter 35-års alderen. I 95% af tilfældene skyldes syndromet trisomi 21 af maternal meiotisk non-disjunction I af kromosom 21 og i 75% af disse tilfælde er denne non-disjunction sket under oocytdannelsen. Incidensen af Down syndrom er ca. 1 ud af 1100 konceptioner for kvinder under 25 år. Denne risiko øges med 1 ud af 385 i 35-års alderen og 1 ud af 100 i 40-års alderen. Hos ca. 4% med denne lidelse er der en ubalanceret Robertsonian translokation mellem kromosomer 21q og 14q. Denne translokation erstatter en normal acrocentrisk kromosom og karyotype er derfor 46 XX eller 46 XY (14;21)(q10;q10) +21 i stedet for (14;21)(q10;q10). Den sidste 1 % skyldes mosaikker fra mitotisk non-disjunction. Dem der har 21q21q vil kun få børn med Down syndrom.

Fra de tilfælde med duplikationer eller reciprokke translokationer mellem kromosom 21 og andre kromosomer, hvor der foreligger partiel trisomi af kromosom 21, ved man nu, at det typiske kliniske fremtoningspræg fremkommer ved tilstedeværelse af 3 kopier af den mest distale del af den lange arm af kromosom 21. Kun de børn som har trisomi for denne del, får de typiske træk, mens børn med 3 kopier af den mere proksimale del bliver mentalt retarderede, men uden Downs syndrom-trækkene.

Ved ultralydskanning af den gravide er det muligt at måle tykkelsen af den såkaldte nakkefold hos fosteret, hvilket kan tjene til at belyse risikoen om fosteret med Downs syndrom. Hvis tykkelsen er over 2-2.5 mm ved en gestationsalder mellem 11 og 14 uger, er risikoen for Downs syndrom hos fosteret forøget, og fundet kan give anledning til kromosomanalyse på CVS eller AC. Alfa-føtoprotein og ukonjugeret østriol er lav og humant choriongonadotropin (hCG) er øget ved Downs syndrom. Dette kalder man tripeltest.



**Trisomi 18 (Edwards syndrom)** har følgende træk: mental retardering, medfødt hjertefejl, lavtsiddende ører, fleksion af fingre og hænder. Patienterne har ofte mikrognathi (underudvikling af kæberne), kort sternum, nyreanomalier, syndaktyli (sammenvokning af fingre) og misdannelser i skelettet. Forekomsten er 1 ud af 7500 nyfødte. Børnene dør som regel i to måneders alderen. Alfa-føtoprotein, ukonjugeret østriol og HCG alle er lav.



**Trisomi 13 (Patau syndrom)** har mental retardering, holoprosencephale (samlebetegnelse for udviklingsdefekter opstået som følge af forstyrrelse i udvikling af prosencephalon (forhjern), medfødt hjertefejl, døvhed, læbe- og ganespalte, defekter i øjnene som mikrooftalmi, polydaktyli, anoftalmi og colobom. Incidensen er 1 ud af 25000 levendefødte. De fleste dør i 3 mdr's alderen. Denne lidelse opstår ved maternal meiosis I non-disjunction.



**Strukturelle kromosomabnormiteter** f.eks. brud kan skyldes miljøfaktorer som virus, radioaktiv stråling eller medicin. Konsekvensen afhænger af hvad der sker med brudstykket. I nogle tilfælde går stykket tabt og barnet med partiel deletion bliver abnormt. Et velkendt syndrom der skyldes partiel deletion af den korte arm af kromosom 5, er **cri du chat-syndromet**. Disse har kattelignende gråd, mikrocephali, mental retardering, lavsiddende ører, mikrognathia og medfødt hjertefejl. Mange andre relativt sjældne syndromer skyldes et tab af gener efter et brud.

**Mikrodeletioner** som kun omfatter få gener. Men nogle deletioner kan omfatte et område på 2-3 megabaser (106) der kan resultere i mikrodeletion syndrom (contiguous gene syndrom). Områder hvor disse deletioner opstår, kaldes tilstødende genkomplekser og kan identificeres med high-resolution kromosom banding eller FISH.

Autosomal monosomi kendes ikke.

Kønskromosomafvigelser medfører ofte infertilitet og påvirket længdevækst, men sjældent svære misdannelser, og den mentale udvikling er oftest påvirket i mindre grad eller slet ikke.

Kønsdifferentieringen er en kompleks proces der involverer mange gener, heriblandt nogle autosomale. Nøglen til sexuel dimorfisme er Y-kromosomet som på sin korte arm indeholder SRY-genet. SRY-proteinet er den testisdeterminerende faktor, under dets indflydelse indtræffer den mandlige udvikling. Er det fraværende, etableres den kvindelige f.eks. 46 XX hos mænd. De ligner fænotypisk Klinefelters syndrom, bortset fra lav legemshøjde. Det skyldes submikroskopisk translokation af det testis-determinerende Y-bundne gen SRY til X-kromosomet.

Primordale kønsceller opstår i en tidlig udviklingsfase blandt endodermceller i blommesækkens væg, tæt på allantos. De migrerer med amøboide bevægelser langs bagtarmens mesenterium dorsale, ankommer til de primitive gonader i begyndelsen af femte uge og invaderer genitalkammene i sjette uge. Hvis de ikke når frem til kammene, udvikles gonaderne ikke. De primordale kønsceller har således en induktiv indflydelse på gonadernes udvikling til ovarium eller testis. Kønsvejene hos det hunlige embryo sker ved slutningen af anden måned. Tuberculum paramesonephricum, det mullerske tuberkel, og der sker dannelse af uterus. Hos den hanlige embryo foregår androgen virkning. Receptorkomplekser med testosteron og dihydrotesteron samvirker med DNA om at kontrollere differentieringen af henholdsvis den wolffske gang og genitalier eksterne.

**Klinefelters syndrom** ses kun hos hankøn og opdages ofte i puberteten. De er sterile, har testisatrofi, hyalinisering af tubuli seminiferi og ofte gynækomasti. Cellerne har 47 kromosomer med en besætning af XXY-type, og et kønskromatinlegeme (Barr-legeme = 1 af de 2 X-kromosomerne er inaktiveret) findes i 80% af tilfældene. Incidensen er ca. 1 ud af 1000 drenge. Non-disjunction af de homologe XX er den hyppigste årsag. Det hænder at patienter har 48 kromosomer: 44 autosomer og 4 kønskromosomer (XXXY). Mental retardering indgår ikke generelt i syndromet, men jo flere X-kromosomer, jo større grad af mental svækkelse. Tit er det defekt i paternel og maternal meiose I, der går galt pga. fejl i normal Xp/Xq rekombination i pseudoautosomal region.

**47,XXY syndrom** ses også kun hos hankøn, incidensen er omkring 1 ud af 1000. Fænotypisk kan man ikke skelne dem fra de almindelige 46 XY. Man mener at der sker fejl i paternal non-disjunktion ved meiose II, producerer YY sperm. De er meget lange og kan få øget risiko for uddannelsesmæssige eller adfærdsmæssige problemer. De har normal intelligens måske ligger deres IQ ca. 10-15 point under gennemsnittet. Fertilitet er normal og har ikke øget risiko for at få et barn med defekt. De er meget impulsive og hyperaktive, men ikke psykopatiske. I gamle dage sendte man disse i fængsler pga. deres adfærd.



**Tripel X** er infantile, har sparsomme menstruationer og mental retardering i varierende grad. De har 2 køns-kromatinlegemer i deres celler. Incidensen er ca. 1 ud af 1000 hunkøn. Der sker en fejl ved maternal meiose I.



**Turner syndrom** ses kun hos kvinder og er karakteriseret ved manglende ovarier (gonadal dysgenesi) og kort statur. Ofte ses kort hals, lymfødeme på ekstremiteterne, skeletdeformiteter og bred brystkasse med stor afstand mellem brysternes papiller. De kan udvikle hjerteproblemer f.eks. coarctatio ved aorta. Ca. 55% af kvinderne har kun et enkelt X-kromosom på grund af non-disjunktion og er derfor kønskromatinnegative. Hos 80% af disse kvinder er denne non-disjunktion sket i den mandlige gamet. Hos de resterende skyldes syndromet strukturelle abnormiteter i X-kromosomet eller 25% mitotisk non-disjunktion medførende mosaik. Incidensen er ca. 1 ud af 4000.

Eftersom kønsudviklingen hos mænd og hos kvinder i begyndelsen er identisk, kan det ikke overraske at der optræder abnormiteter, hvad kønsdifferentiering angår. I nogle tilfælde resulterer disse abnormiteter med begge køns kendetegn, de såkaldte hermafroditter. Ægte hermafrodit besidder både testikel- og ovarievæv, som regel i forening som ovotestes. I 70% af disse tilfælde er karyotypen 46,XX og der er som regel en uterus tilstede. Genitalier externa er blandede eller overvejende kvindelige og de fleste af disse individer opdrages som piger.

Hos **pseudohermafroditter** skyldes hyppigst congenit binyrebark-hyperplasi. Biokemiske abnormiteter i binyrerne resulterer i nedsat produktion af steroidhormoner og øget produktion af det adenocorticotrope hormon (ACTH). ACTH-koncentrationen stiger som følge af defekt cortisolproduktion. Dette fører så igen til øget produktion af androgener. Patienterne med et 46,XX kromosomkomplement, kromatinpositive nuclei og ovarier, men den excessive produktion af androgener fører til maskulinisering af genitalia externa. Denne

maskulinisering kan svinge fra størrelsen af clitoris til næsten fuldstændige mandlige genitalier. Ofte ses hypertrofi af clitoris og delvis fusion af labia majora, som kommer til at ligne en scrotum.

Mandlige pseudohermafroditter har kromosomkomplementet 46,XY og deres celler er som oftest kromatinnegative. Nedsat produktion af androgen hormoner er ansvarlige for denne tilstand. Indre og ydre kønskendetegn veksler i betydelig grad, alt efter genitalier externas udviklingsgrad og tilstedeværelsen af paramesonephriske derivater.

Androgen insensivitetssyndrom optræder hos patienter med kromosomkomplementet 46,XY men med en ydre fremtoning som normale kvinder. Denne abnormitet skyldes manglende androgenreceptorer eller at vævene er ude i stand til at respondere på receptor-dihydrotesteronkomplekser. Det betyder at de androgener der dannes i testes, ikke er i stand til at inducere differentiering af mandlige genitalier. Eftersom disse patienter har testikler, er den paramesonephriske system undertrykt og der er ingen uterus eller tubae uterina. Vagina er kort og ender blindt. Testes findes ofte i labialregionen men spermatogenese finder ikke sted.

Mellem ZFY, som også findes på X-kromosomet, og den autosomale region har man fundet et andet gen, SRY, kønsdeterminerende region på Y, betydningen af genet må være at det bestemmer udviklingen fra ductus mesonephricus til testes, og undertrykker ductus paramesonephricus udvikling til kvindens gonader. Når testes er udviklet produceres testesteron som sørger for den mandlige udvikling af de ydre genitalier. Er SRY ikke til stede, udvikles gonaderne i hunlig retning.