



Jens Sigfridsson

Klinisk Genetik
Vårterminen 2009
Läkarprogrammet, Lund
Termin 9

Kliniskt stöd vid handläggning och samtal med patienter, anhöriga samt blivande föräldrar.

Innehållsförteckning

Downs syndrom.....	3
Introduktion.....	3
Bakgrund.....	3
Kort om patologi och symtomatologi vid Downs syndrom.....	4
Prenataldiagnostik.....	4
Inroduktion.....	4
Screeningtest.....	5
Amniocentes.....	6
Chorionbiopsi.....	6
Vilka patienter skall erbjudas prenataldiagnostik?.....	6
Etiska aspekter.....	7
Habilitering samt klinisk handläggning.....	7
Sammanfattning.....	8
Klinisk lathund/samtalsstöd – Downs syndrom - Prenataldiagnostik.....	9
Incidens.....	1
Etiologi.....	1
Medianöverlevnad.....	1
Riskfaktorer.....	1
Prenataldiagnostik.....	1
Risk för att föda ett andra barn med Downs syndrom.....	1
Källförteckning.....	10

Downs syndrom

Introduktion

Downs syndrom eller Trisomi 21 är den vanligaste kromosomavvikelsen och ligger till grund för ungefär en fjärdedel av mental utvecklingsstörning hos barn. Det föds årligen drygt 100 barn med Downs syndrom (1), således är detta en patientkategori som i stort sett alla läkare kommer att komma i kontakt med någon gång i sitt yrkesliv. Dock ofta för sällan för att kunna bibehålla kunskapen om syndromet och samtidigt vad det finns att tänka på vid handläggningen av patienter med Downs syndrom. Ytterligare en aspekt på syndromet är den stigande medelåldern hos förstföderskor i landet. Riskmedvetenheten är stor hos denna patientgrupp vilket leder till många frågor och undringar till läkare och sjukvårdspersonal. Förhoppningsvis skall innehållet i detta arbete kunna vara till hjälp för att svara på en del av de frågor som uppstår.

Min tanke med detta arbete är en faktapresentation av Downs syndrom följt av en del där olika aspekter på den kliniska handläggningen av patienter med syndromet diskuteras samt vad man kan bistå med till anhöriga och blivande föräldrar.

Bakgrund

Downs syndrom beskrevs första gången av läkaren John Langdon Down 1866 medan den genetiska avvikelsen upptäcktes 1959 av franske läkaren Jerome Lejeune (2). Syndromet går även under benämningen trisomi 21 samt mongolism där det sistnämnda anses förlegat och bör undvikas.

Antalet nyfödda med syndromet håller sig relativt konstant trots att medelåldern för förstföderskor i Sverige har ökat markant de senaste åren (29 år 2008) (3). I storstadsområdena ligger genomsnittet betydligt högre än på landsorten. Förklaringen till att födelsetalet har hållits relativt konstant är den ökade medvetenhet för riskerna som stiger med moderns ålder. Detta har i sin tur medfört en ökad antal prenatalundersökningar där de flesta väljer att avbryta graviditeten vid fynd av trisomi 21.

Många läkare har idag en föråldrad syn på patientgruppen med Downs syndrom. Den har länge setts som en homogen grupp vad avser symtom och mentalt handikapp där

möjligheterna till att påverka livsutvecklingen varit begränsade. Detta är i allra högsta grad fel. Symtomen är mycket varierande och flertalet stimulans- och habiliteringsprogram kan ge stor hjälp till dessa patienter.

Kort om patologi och symtomatologi vid Downs syndrom (1)

Man vet att 95 % av fallet av trisomi 21 beror på en defekt i meiosen. Mekanismerna för den felaktiga delningen av könscellerna är inte klarlagd men man vet att risken ökar med stigande ålder hos modern. Problemet med en extra kromosom 21 uppkommer alltså innan själva befruktningen.

Oftast känner en pediatriker väl igen ett nyfött barn med Downs syndrom. En rad externa karakteristika som avplanat ansikte, slapp muskeltonus, stor tunga (delvis upplevs tungan större på grund av minskad munhåla), epikantusveck samt fyrfingerfåra talar för diagnosen. Dessa drag kan variera från patient till patient. De vanligaste organmissbildningarna återfinns på; hjärta, hörselorganen, synen samt i vissa fall på tarmsystemet, företrädesvis tolvfingertarmen. Upp till 30 % av patienterna utvecklar epilepsi.

Hjärtfelet brukar bestå i en septumdefekt mellan hjärthälvorna och återfinns i cirka 40 % av fallen. Defekterna är nästan aldrig akut livshotande och är oftast operabla.

Alla människor med Downs syndrom har ett förståndshandikapp. Den individuella variationen är dock mycket stor.

Prenataldiagnostik

Inroduktion

Intresset kring prenataldiagnostik har ökat successivt under 2000-talet i takt med att undersökningarna har blivit mer tillgängliga och diskussionen kring allt äldre förstföderskor förts.

Man skall vara medveten om att två av tre barn med Downs syndrom föds av kvinnor under 35 år. Detta beror givetvis på att många fler

Risk för Trisomi 21

Maternell ålder **Risk - födsel**

25 1/1383

30 1/959

35 1/338

40 1/84

45 1/32

Faktaruta 1

kvinnor väljer att föda innan den åldern, men är ändå en viktig aspekt att ha med sig i samtalet med patienter.

I dagsläget finns ett screeningtest och två diagnostiska test för prenataldiagnostik riktad mot Downs syndrom. De sistnämnda är förenade med en viss missfallsrisk men ger definitivt svar på bland annat om en trisomi av kromosom 21 föreligger eller ej. Nedan följer en presentation av de tre metoderna.

Tillgänglighet och regler för prenataldiagnostik varierar mellan olika sjukhus i Sverige.

Screeningtest

Nackupplarning – NUPP som ensamt test eller i kombination med ett blodprov från modern - KUB (**K**ombinerat **U**ltraljud och **B**iokemisk serumundersökning), är de screeningtest som finns för att göra en prenatal riskbedömning för Downs syndrom. Ingen av dessa test görs idag rutinmässigt men erbjuds främst till kvinnor med oro för trisomi 21 samt till kvinnor över 35 år. Syftet med screeningen är att minska antalet invasiva prenatalundersökningar som är förenade med en viss abortrisk. Studier har visat att KUB-testet har en sensitivitet på 95 % när det gäller Downs syndrom (4) samt att undersökningen bidrar till lägre antal födda barn med syndromet (5). Detta kan ställas i relation till sensitiviteten på 30 % då enbart moderns ålders utgör indikation för invasiv diagnostik (6).

NUPP-testet görs mellan graviditetsvecka 11-14 (7).

Undersökningen går ut på att man med hjälp av ultraljud mäter den vätskespalt (se *bild 1* till höger) eller nackupplarning som finns i barnets nacke. Ju bredare vätskespalt desto högre sannolikhet för att fostret har Downs syndrom. Vill man utföra ett så kallat KUB-test skall ett blodprov vara taget minst en vecka innan ultraljundsundersökningen. Vanligen görs detta i vecka 10 (6). I blodprovet analyserar man nivåerna av två hormoner: PAPP-A och fritt β -hCG.

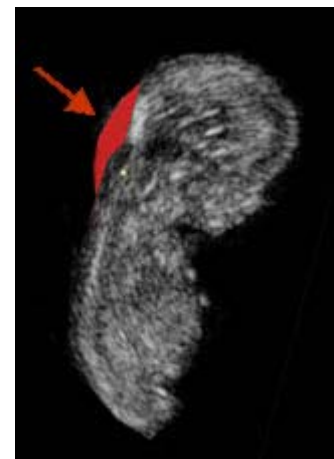


Bild 1

När samtliga undersökningar är klara beräknar ett dataprogram risken för att fostret har trisomi 21. Nackupplarning, blodprov, kvinnans ålder samt vikt vägs in. Man får omgående svar på om hög eller låg risk föreligger. Vid låg risk erbjuds ej invasiv diagnostik oavsett kvinnans ålder. Vid hög risk ($>1/300$) erbjuds kvinnan att genomgå någon form av

diagnostiskt test, antingen fostervattenprov (amniocentes) eller moderkaksprov (chorionbiopsi).

Amniocentes

Fostervattendiagnostik kan genomföras tidigast i vecka 14 beroende på att det är först då som det finns tillräckligt med fostervatten. Läkaren använder sig av en ultraljudsledd nål för att suga ut cirka 15 ml fostervatten (1) som innehåller avstötta fosterceller (amniocyter) på vilka de efterföljande undersökningarna utförs. Ingen bedövning används och undersökningen är i stort sett smärtfri. Patienten behöver inte stanna på sjukhus efter provtagningen utan kan gå hem direkt, dock rekommenderas vila resten av dagen samt att tunga lyft bör undvikas det kommande dygnet. De direkta komplikationerna som kan uppstå är läckage av fostervatten via slidan eller mensliknade värk (6).

Provmaterialet skickas sedan till genetiskt laboratorium där analysen utförs. Snabbmetoder, FISH eller QF-PCR, ger svar på trisomi 13,18, 21(Downs syndrom) samt X/Y efter någon dag. Om endast denna undersökning utförs finns en risk på 0,4 % att en kromosomavvikelse av betydelse missas (8). Görs en fullständig kromosomanalys (G-band) tar svaret mellan 2 till 3 veckor. Vid normalt provresultat meddelas patienten via brev. I annat fall underrättas inremitterande läkare om svaret (9).

Risken för att inducera ett missfall vid amniocentes är mellan 0,5 och 1 % (10).

Chorionbiopsi

Moderkaksbiopsi är en annan metod för att få fram vävnadsmaterial för analys. I det här fallet är det trofoblaster som aspireras. Denna undersökning kan göras tidigast i vecka 11. Den praktiska handläggningen vid provtagningen går i stort sett till på samma sätt som vid amniocentes. De efterföljande analysmetoderna är de samma som för amniocentes. En komplicerande faktor vid chorionbiopsi är den ökade risken för maternell kontamination. Risk för missfall vid den här undersökningen är 0.5-1 % (10).

Vilka patienter skall erbjudas prenataldiagnostik?

Screeningtestet bör främst ses som ett verktyg för att urskilja den grupp av patienter som kan vara lämpliga för invasiv diagnostik. På så sätt kan metoden bidra till att minska antalet

invasiva undersökningar och därmed minska antalet kvinnor vars graviditet aborteras till följd av undersökningen. Förutom rekommendationen att göra screeningtest till alla kvinnor som är 35 år eller äldre bör patientens oro och önskan, oavsett ålder, vara den viktigaste faktor för att utföra testet eller inte. Studier i Danmark som kartlägger intresset för att genomgå KUB-test visar på så mycket högt deltagande, i vissa regioner så högt som 98 % (5).

Sett till att diagnostisera Downs syndrom bör följande kvinnor erbjudas invasiv undersökning (1):

- Hög riskvärdering på KUB/NUPP
- Tidigare fött barn med kromosomavvikelse
- Om kvinnan själv och/eller fadern till barnet själva har en känd kromosomavvikelse
- Eventuellt kvinnor äldre än 35 år utan att först göra KUB-test.

Etiska aspekter

Alla former av prenataldiagnostik medför en etisk diskussion. Frågan om vad som är sjukt och vad som är friskt skapar en ständig debatt när det gäller att använda prenataldiagnostik som ett instrument till att avgöra om abort skall göras eller ej. Som rådgivande läkare i det här fallet är det viktigt att vara påläst om statistik och tillgängliga metoder för att på ett så objektivt sätt som möjligt kunna presentera olika aspekter för patienten eller det blivande föräldraparet.

Vi vet att intresset för screening avseende Downs syndrom är stort och ökande. Den kanske viktigaste aspekten i samtalet med patienter är att belysa vikten av att fundera över vad olika provsvaralternativ skulle innebära. En god tanke är att redan innan man bestämmer sig för att genomföra undersökningen vara på det klara med hur man skall handla om det visar sig att fostret har Downs syndrom.

Habilitering samt klinisk handläggning

Medellivslängden för personer med Downs syndrom har ökat ordentligt under 1900-talet. För 100 år sedan låg livslängden på två till fyra år för att idag nått upp till en mediannivå på 55 år (11). Så sent som slutet av 60-talet avled mer än hälften av barnen med Downs syndrom före ett års ålder. Den här utvecklingen har lett till en relativt ny typ av patientklientel i

sjukvården. Den moderna sjukvården har i många avseenden inte hängt med i utvecklingen och framför allt synen på dessa patienter. Ungdomar och vuxna med Downs syndrom är i regel medicinskt mycket välundersökta. Vissa medicinska komplikationer är dock överrepresenterade hos patienter med Downs syndrom och bör beaktas.

Barn med Downs syndrom erbjuds tidigt ett habiliteringsprogram. Grundtanken med programmet är att ta fram en individualiserad plan på åtgärder och stöd, inte bara för barnet, utan även för syskon, föräldrar och andra i barnets närmiljö. Efter en grundläggande bedömning av barnets individuella prestationsförmåga fortsätter arbetet med en rad olika målbilder, exempelvis delaktighet i olika samhällsaktiviteter, utveckla förståelse och uttrycksförmåga samt föräldrautbildning. Nätverket kring personer med Downs syndrom involverar personal från yrkesgrupper med medicinsk, pedagogisk, psykologisk och social kompetens. Den övergripande målsättningen är alltid ge varje individ så goda förutsättningar som möjligt för personlig utveckling. Ta vid behov del av ditt lokala habiliteringsprogram för detaljer.

Downs syndrom är utöver mental retardation (IQ mellan 20 och 80) associerat med vissa medicinska komplikationer. De vanligaste är sammanfattade i *faktaruta 2* till höger. Dessa kan vara bra att ha i åtanke när patienter söker för symtom som skulle kunna vara förenliga med någon av dessa diagnoser.

Synnedsättning	70 %
Hörselnedsättning	70 %
Demens	20 % i åldern 40-50 år
Epilepsi	10-30 % stigande med åldern
Hypothyreos	10-15 %
Halskoteinstabilitet	10%
Akut lymfatisk leukemi	1%
Män är ej fertila	
~30 kvinnor med Trisomi 21 har fått barn. 30 % hade +21	

Faktaruta 2

Sammanfattning

Synen på patienter med Downssyndrom håller så sakteliga på att moderniseras. Utvecklingen i sjukvården bidrar till att livslängden på dessa patienter ständigt ökar. Detta genererar en större grupp patienter i vuxen ålder vilket medför större krav på kunskaper och förståelse hos läkare. Den kanske viktigaste kunskapen som en läkare bör bära med sig när det gäller

patienter med Downs syndrom är den stora individuella variationen som råder i den här gruppen. Variationer både vad avser begåvning samt medicinska komplikationer.

Klinisk lathund/samtalsstöd – Downs syndrom - Prenataldiagnostik

Incidens

Cirka 1/600-700 levande födda. >60 % spontanaborteras. ~20 % dödfödda

Etiologi

95 % har trisomi 21 (~1 % mosaik form). 5 % har obalanserad Robertsonsk translokation. I 85 % av fallen kommer den övertaliga kromosomen från modern.

Medianöverlevnad

55 år

Riskfaktorer

Moderns ålder: 30 år: c:a 1/960 – 35 år: c:a 1/340 – 40 år: c:a 1/80 – 45 år: c:a 1/30

Prenataldiagnostik

Screening/KUB

95 % sensitivitet för Downs syndrom. Blodprov v.10. NUPP v.11-14

Amniocentes

Tidigast v.14. Snabbsvar (Trisomi 13, 18, 21 samt X/Y) inom 1-2 dgr. <1 % Abortrisk. Poliklinisk undersökning.

Chorionbiopsi

Tidigast v.11. Snabbsvar samt abortrisk som vid amniocentes. Poliklinisk undersökning. Högre risk för maternell kontamination → Högre risk för falskt svar.

Risk för att föda ett andra barn med Downs Syndrom

Föräldrar med normal kromosomuppsättning: 1 %

Med Robertsonsk translokation: 15 % vid prenatalundersökning. 10 % vid födseln

Källförteckning

1. NetDoktor. [Online] den 18 Maj 2009. www.netdoktor.se.
2. Svenska Downföreningen. [Online] den 18 Maj 2009. www.svenskadownforeningen.nu.
3. SCB. [Online] den 19 Maj 2009. http://www.scb.se/Pages/List___250840.aspx.
4. Growing People. *NUPP test och Biokemisk serumanalys*. [Online] den 25 Maj 2009. NUPP test och Biokemisk serumanalys.
5. Nationell screening i Danmark halverar antalet nyfödda med Downs syndrom. *Läkartidningen*. 2009, Vol. 11.
6. Landstinget i Östergötland. *KUB-riskbedömning för kromosomavvikelse*. [Online] den 25 Maj 2009. <http://www.lio.se/templates/Page.aspx?id=38564>.
7. Stockholms läns landsting. *Vårdguiden - Fosterdiagnostik*. [Online] den 19 Maj 2009. <http://www.varldguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Downs-syndrom/>.
8. *Caine et al, 2005*.
9. Region Skåne. *PM prenataldiagnostik av amnion och korionceller - riktade analyser*. [Online] den 26 Maj 2009. <http://www.skane.se/upload/Webbplatser/USIL/Dokument/Division3/VOKlinGenetik/dokument/PM%20PND%20riktade%20analyser.pdf>.
10. Region Skåne. *Fosterdiagnostik*. [Online] den 20 Maj 2009. <http://www.skane.se/templates/page.aspx?id=109059>.
11. Landstinget i Uppsala län. *Psykisk ohälsa och tidig demensutvecklings vid Downs syndrom*. [Online] den 27 Maj 2009. http://www.lul.se/templates/page___7016.aspx.
12. Nationalencyklopedin. *www.ne.se*. [Online] den 18 Maj 2009. www.ne.se.

Bild 1. Landstinget i Östergötland. *KUB-riskbedömning för kromosomavvikelse*. [Online] den 25 Maj 2009. <http://www.lio.se/templates/Page.aspx?id=38564>.

Faktaruta 1. *Föreläsning handout - Prenatal och preimplantatorisk diagnostik*. **Karrman, Kristina**. Lund : u.n., 2009-05-13.

Faktaruta 2. *Föreläsning handout – Vanliga kromosomförändringar*. **Mertens, Fredrik**. Lund: u.n., 2009-05-04

Faktaruta 3. *Föreläsning handout – Vanliga kromosomförändringar*. **Mertens, Fredrik**. Lund: u.n., 2009-05-04, NetDoktor. [Online] den 18 Maj 2009. www.netdokter.se.