

Litningarannsóknir til fósturgreiningar

Inngangur

Jóhann Heiðar
Jóhannsson

Litningarannsóknir hófust á Íslandi sumarið 1967 á vegum Erfðafræðinefndar Háskóla Íslands og Rannsóknastofu Háskólans við Barónsstíg. Fyrstu árin var aðaláherslan lögð á að finna og skrá Downs heilkenni (sem þá nefndist mongolismus) á Íslandi. Fjölskyldurannsóknir voru gerðar þegar arfgengar yfirfærslur fundust og litningagerð nánustu ættingja könnuð. Þjónusta við sjúkrastofnanir og lækna var einnig veitt, varðandi litningarannsóknir hjá öðrum einstaklingum með vanskapanð eða vangefni. Frá ársbyrjun 1976 hafa litningarannsóknirnar síðan verið á vegum Rannsóknastofu Háskólans og rekstrarlega tilheyrt Landspítalanum.

Legástungur (amniocentesis) til fósturgreiningar hófust hér á landi árið 1973, en fyrstu fimm árin voru öll sýnin send til Danmerkur til rannsókna. Í legvatninu fljóta lifandi frumur, svonefndar legvatnsfrumur, sem taldar eru fyrst og fremst upprunnar frá fóstroinu. Legvatnssýni eru tekin með legástungu við 15-16 vikna meðgöngulengd.

Litningarannsóknir á legvatnsfrumum hófust hér á landi í júlí 1978 og hafa síðan verið fyrirferðarmesti þátturinn í starfsemi litningarannsóknadeildar. Á árinu 1983 hófst undirbúningur að fylgjuvefsrannsóknum (chorionic villus biopsy), en sýni úr fylgjuvef má taka fyrir á meðgöngutíma en legvatnssýni, eða við 10 til 12 vikna meðgöngulengd. Fylgjuvefsfrumurnar eru af sama uppruna og frumur

fóstursins þannig að þær eiga að hafa alveg sömu litningagerð. Fyrsta fylgjuvefsýnið var tekið í ágúst 1984 og hefur þeim rannsóknum farið fjölgandi síðustu árin (mynd 1).

Litningarannsóknir eru gerðar til að finna litningagalla (chromosomal defect, chromosomal anomaly), en litningagallar hafa í för með sér samstæður líkamlegra og andlegra breytinga, svo sem Downs heilkenni og Turners heilkenni. Rétt er að geta þess að einnig eru til litningabreytingar sem ekki hafa í för með sér ágalla, svonefnd litningaafbrigði (chromosomal variants).

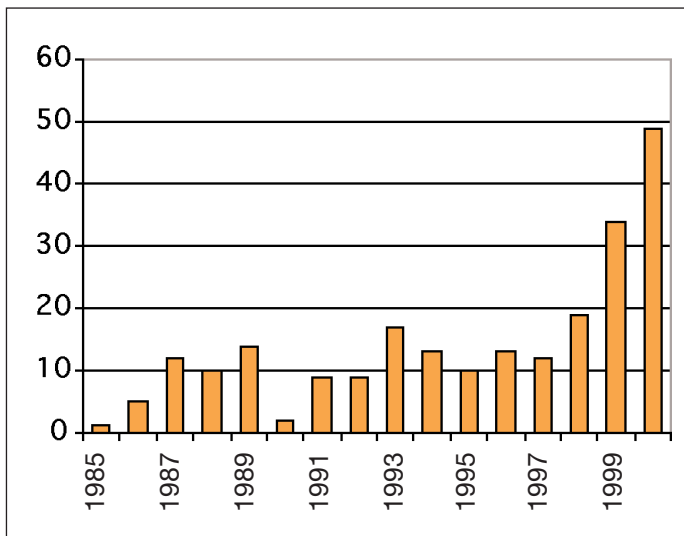
Litningarannsóknir byggjast á smásjárskoðun litninganna úr þeim frumum sem teknar hafa verið til rannsókna. Íslenska heitið litningur er bein þýðing á gríska heitinu chromosoma (chromos = litur, soma = kroppur). Litningar í frumum mannsins eru 46 talsins, 22 pör A-litninga og eitt par kynlitninga (XX eða XY) og má greina við smásjárskoðun þegar fruma er í skiptingu. Hver litningur hefur sérstaka byggingu, sem sést mjög greinilega þegar litningunum hefur verið raðað eftir stærð og lögun (mynd 2). Litningarnar bera erfðaefnið, 1-3000 gen hver litningur, þannig að hver sýnileg litningabreyting nær yfir tugi eða hundruð gena.

Litningarannsóknir fela í sér ræktun lifandi frumna í sérstöku æti í tilraunaglassi við 37°C hita og með súrefnisgjöf í hitaskápi. Eftir hæfilega langa

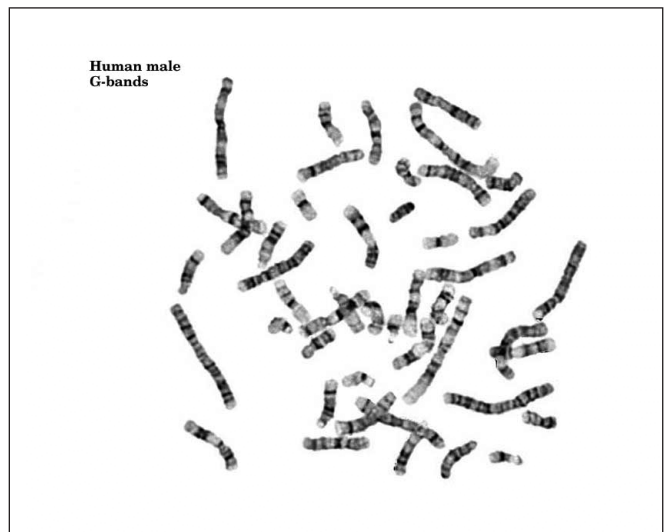
Litningarannsóknadeild
Landspítala Hringbraut.
Fyrirspurnir, bréfaskipti.
Jóhann Heiðar Jóhannsson
litningarannsóknadeild
Landspítala Hringbraut, 101
Reykjavík. Sími: 560 1900.
Netfang:
johannhj@landspitali.is

Lykilorð: ábendingar,
fylgjuvefs-sýnistaka,
legástunga, litningagallar,
litningarannsóknir.
Key words: indications,
chorionic villus biopsy,
amniocentesis, chromosomal
anomalies, chromosomal
defects, chromosomal analysis.

Læknablaðið 2001; 87: 451-3.



Mynd 1. Fjöldi fylgjuvefs-sýna á ári frá 1985-2000.



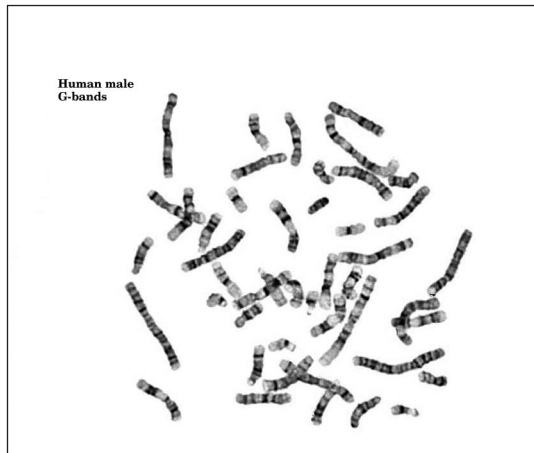
Mynd 2. Smásjármynd af litningum úr einni frumu.

ræktun, þar sem frumurnar fjölga sér stöðugt, eru frumurnar heimtar úr glasinu, frumuskiptingar stöðvaðar á vissu stigi (metaphasis) og frumkjörnunum með litningunum dreift á smásjárgler. Litningarnir eru síðan litaðir (til að gera þá sýnilega í smásjánni) og skoðaðir við stækkunina 100-1000 sinnum. Fjöldi litninganna er talinn í mörgum frumum og bygging einstakra litninga skoðuð mjög vandlega. Ljósmyndir eru teknar og gengið frá litningamynd (karyotype) með röðuðum litningum (mynd 3).

Litningarannsóknirnar eru þjónusturannsóknir, sem gerðar eru samkvæmt ákveðnum ábendingum (indications). Helstu ábendingar til litningarránsóknar á legvatni eru eftirtaldar: þungun hjá konu 35 ára eða eldri, litningagalli hjá öðru foreldri, litningagalli hjá fyrri barni og loks aðrar ástæður (kvíði, fjölskyldurannsókn og fleira). Fylgjuvefsránsóknir eru hins vegar fyrst og fremst gerðar hjá konum 40 ára og eldri, við aukna hnackaþykkt (nuchal thickness) hjá fóstri og þegar fundist hefur vanskapnaður við sónaraskoðun, sem líklegt er talið að stafi af litningagalla.

Litningagallar

Litningagallar nefnast þær breytingar sem valdið geta líkamlegum eða andlegum ágöllum. Litningagallar eru oftast meðfæddir og sumir ganga í fjölskyldum. Áunnir litningagallar koma hins vegar helst fyrir í frumum illkynja æxla. Litningagöllum má skipta í tvo aðalflokka, byggingargalla, þar sem bygging og útlit einstakra litninga er afbrigðilegt, og fjöldagalla, þar sem fjöldi litninga í hverri frumu er ekki réttur og litningum er ýmist ofaukið eða litning vantar. Dæmi um byggingargalla eru úrfelling (deletion), fjölfjöldun (duplication) og yfirfærsla (translocation). Dæmi um fjöldagalla eru þristæða (trisomy), einstæða (monosomy) og fjöllitnun (triploidy). Þekktustu litningagallarnir hjá mönnum eru þristæða 21, þristæða 18, þristæða 13, einstæða X (annað X-ið vantar) og auka kynlitningar (XXY, XYY, XXX). Byggingargallarnir eru sjaldgæfari, en



Mynd 3. Eðlilegum litningum úr einni frumu hefur hér verið raðað upp í 23 þör. Síðast koma kynlitningarnir (hér X og Y).

af vel þekktum byggingargöllum má til dæmis nefna úrfellingu á litningum númer 5, 11 og 13.

Downs heilkenni er algengasti litningasjúkdómurinn (hér á landi um 1:900 lifandi fæddra) og fer nýngengið vaxandi með hækkandi aldri móður, sérstaklega eftir 40 ára aldurinn. Talið er að þristæða 21 stafi af því að truflun verður á aðskilnaði litninga í skiptingu kynfrumna foreldranna. Aukalitningurinn kemur oftast frá móður barns (80%) þannig að truflun í eggfrumuskiptingum er algengari en truflun í sæðisfrumuskiptingum. Einstaklingar með aukalitning nr. 21 hafa einkennandi svipgerð (phenotype) sem oftast má þekkja við fæðingu. Höfuðlag og andlitsfall eru sérkennileg, þannig að höfuð er lítið, hnakki og andlit flöt, nef lágt, breitt er á milli augna, augnrifur hallast og húðfelling sést í innri augnkróki. Vöðvar eru með lítilli spennu og taugaviðbrögð oft minnkuð. Útlímur eru yfirleitt stuttir og breiðir og innri vanskapnaður getur fylgt, svo sem hjartagalli, stífla í meltingarvegi og þvagfæragegalli. Lífslíkur eru minnkaðar frá upphafi, einkum vegna hjartagalla, en síðar er einnig aukin hætta á sýkingum og hvítblæði. Proskahömlun er yfirleitt umtalsverð.

Edwards heilkenni: Þristæða 18 er mun sjaldgæfari (1:3000 til 1:8000 nýfæddra) og hefur aldur mæðra svipuð áhrif á nýngengið eins og við Downs heilkenni. Litningasjúkdómurinn er mjög alvarlegur þannig að flest börn með þetta heilkenni deyja strax á fyrsta mánuði. Þau fæðast létt, veikburða og mjög vanþroskuð, bæði andlega og líkamlega. Höfuðlag og andlitsfall eru sérkennileg, útlímur stífir, fingur krepptir, ökkla skakkir og oftast eru einnig til staðar hjartagalli og vanskapnaður í meltingar- eða þvagfærum. Börnin nærast illa, vaxa lítið og eru með verulega þroskahömlun.

Pataus heilkenni: Þristæða 13 tengist aldri á svipaðan hátt, en er enn sjaldgæfari (1:4000 til 1:20.000). Þetta er einnig mjög alvarlegur sjúkdómur og flest börnin deyja á fyrsta mánuði. Svipgerðin er oftast sérstök og einkennandi. Börnin fæðast lítil og veikburða, gjarnan með klofna vör og klofinn góm, afbrigðileg augu og eyru, aukafingur og auka tær, skekkjur í ökklum, naflakviðslit og vanskapnað í heila. Innri vanskapnaður fylgir gjarnan, svo sem hjartagallar og þvag- og kynfæragegallar. Vangefni hefur reynst mikil hjá þeim fáu sem lifa lengur.

Þær líkamlegu breytingar sem fram koma þegar annan kynlitninginn vantar hjá stúlkubörnum mynda samstæðu sem nefnd er **Turners heilkenni**. Litningagallinn (45,X) er mjög algengur í fósturlífi og talið er að fósturlát verði í verulegum hluta tilfella, þegar um þessa litningagerð er að ræða. Útlit stúlkanna getur verið einkennandi strax við fæðingu, en þó uppgötvast þessi litningasjúkdómur oft ekki fyrr en á skólaaldri, á kynþroskaskeiði eða jafnvel þegar stúlkurnar ætla að fara að eignast börn. Þær eru smávaxnar og líkamlega óþroskaðar, en hafa oftast

eðlilega greind. Einkenni eru breiðar húðfellingar frá hálsi og út á axlir, lág hárlína, breiður brjóstkassi, skakkir olnbogar, fæðingarblettir í húð og stutt miðhandarbein. Stúlkurnar taka ekki kynþroska, fá ekki tíðir og í ljós kemur að eggjastokkar þeirra eru nánast engir. Þær eru ófrjóar, mynda ekki eggfrumur og framleiða ekki kvenhormón. Stundum fylgir meðfæddur galli í hjartaloku eða í ósæð og jafnvel nýrnagallar. Áhrif á lífslíkur eru þó oftast lítil.

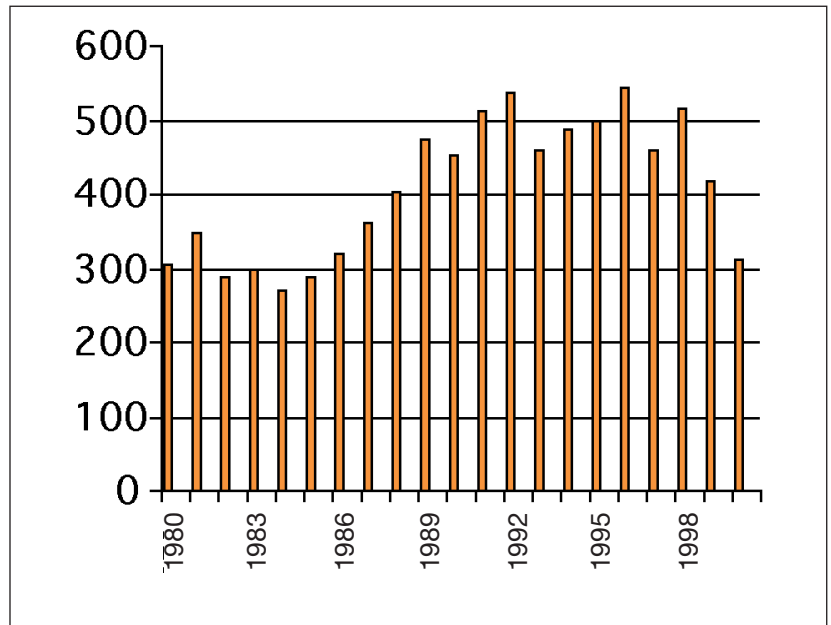
Klinefelters heilkenni stafar af auka X-litningi hjá drengjum (47,XXY). Þetta er nokkuð algengur litningagalli (1:500 til 1:2000) og orsaka er talið að leita í aðskilnaðartruflun í kynfrumskiptingu hjá foreldri. Útlitið er venjulega ekki einkennandi við fæðingu og oftast uppgötvast sjúkdómurinn ekki fyrr en á skólaaldri. Hegðunarvandamál koma þá í ljós og námserfiðleikar og þroskaskortur eru algeng einkenni. Kynfæri eru lítil, eistu rýr og drengirnir taka síðan ekki út kynþroska. Síðar kemur í ljós ófrjósemi, en innri vanskapnaður fylgir venjulega ekki.

Af litningasjúkdómum, sem stafa af byggingargöllum, má nefna **Prader-Willi heilkenni**, sem einkennist af vöðvaslekju, óþrjótandi matarlyst, offitu og þroskahömlun. Sjúkdómurinn er mjög sjaldgæfur og stafar af mjög lítilli úrfellingu á litningi númer 15. Annað dæmi er úrfelling á litningi númer 13, sem einkennist af mikilli vangefni, vanskapnaði í heila, sérkennilegu höfuðlagi og andlitsfalli, vanskapnaði í kynfærum og stundum æxli í auga. Það er einnig mjög sjaldgæft.

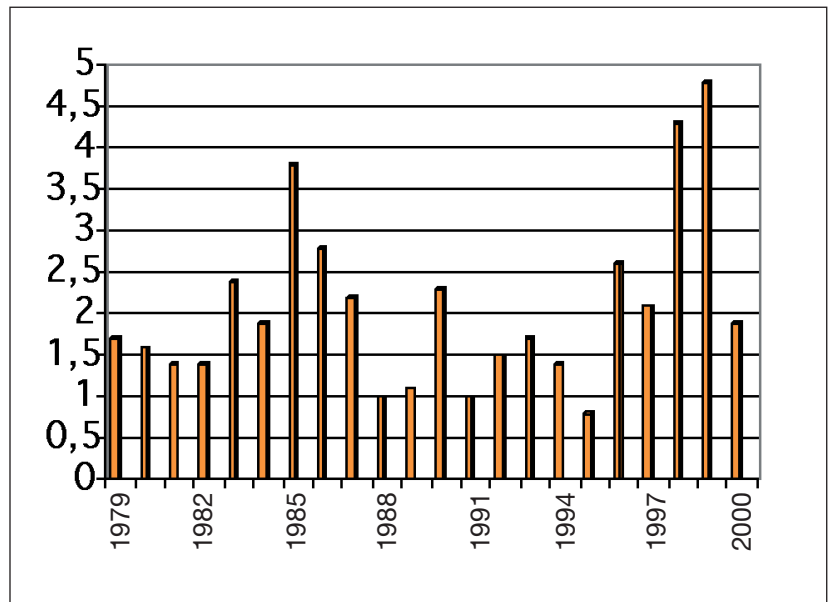
Síðustu 20 árin hafa verið gerðar 250-500 legvatnsrannsóknir á ári hér á landi til að leita að litningagöllum á fósturskeiði (mynd 4). Í samantekt úr niðurstöðum þessara ára kemur fram að þrístæða 21 er algengasti gallinn sem finnst við litningarannsókn á legvatni, þar næst koma kynlitningagallar, síðan þrístæða 18, þá þrilitnun (triploidy) og loks þrístæða 13. Í fjórðungi tilfella af þeim litningagöllum sem finnast í legvatnsfrumum, kemur í ljós að fóstrið er einkennalaus arfberi fyrir litningagalla (afbrigði) sem annað foreldrið hefur einnig.

Tíðni litningagalla í legvatnssýnum hér á landi sveiflast mjög eftir árum, þar sem sýnin eru ekki mjög mörg miðað við aðstæður hjá öðrum þjóðum, og hefur hún reynst vera á bilinu 1,5-5,0% (mynd 5).

Í kjölfar þess að litningagalli finnst er foreldrunum ætíð boðið upp á erfðaráðgjöf til að gera þeim grein fyrir eðli gallans og úrræðum. Alvarlegur litningagalli leiðir oftast til þess að framkvæmd er fóstureyðing. Lögð er þó rík áhersla á að ákvörðunin sé í höndum foreldranna, en að veittur verði allur sá stuðningur sem heilbrigðiskerfið ræður yfir.



Mynd 4. Fjöldi litningarannsókna á legvatni á ári síðustu 20 árin.



Mynd 5. Hundradshlutfall litningagalla í legvatnssýnum árin 1979-2000. Sveiflur eru miklar milli ára.