

15q13.3

Medisinske aspekter

Madeleine Fannemel

Avdeling for medisinsk genetikk, OUS

Innhold

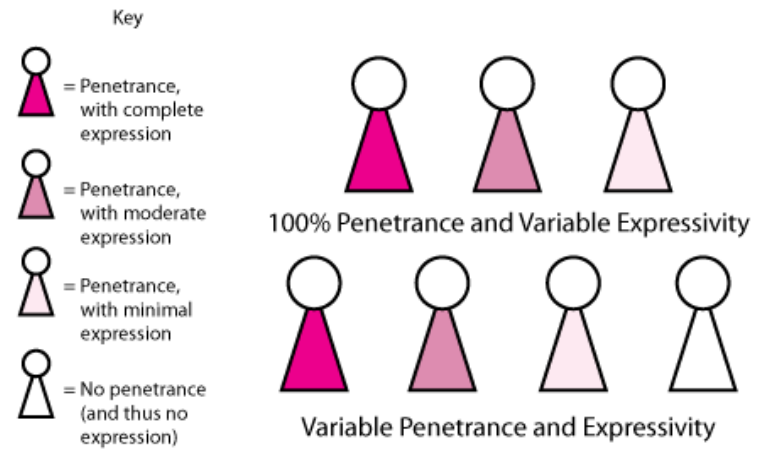
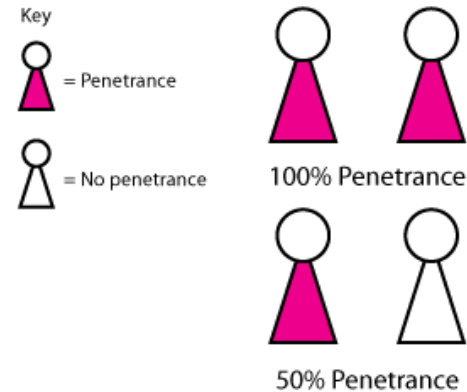
- Generelt om medisinske funn ved 15q13.3 delesjon
- Penetrans og ekspressivitet
- Gjennomgang av to store studier om delesjonen
 - 1. Gillentine 2015
 - 2. Lowther 2015
- Epilepsi ved 15q13.3 delesjon
- Kognitive og atferdsmessige trekk
- Språkproblemer
- Psykiske lidelser
- Andre mindre hyppige trekk
- Oppfølging
- Forekomst

Medisinske problemstillinger ved 15q13.3 delesjon

- Hyppigste symptomer:
 - Forsinket utvikling / kognitive vansker, psykisk utviklingshemming
 - Forsinket språkutvikling
 - Kramper / epilepsi
 - Autismespekterlidelser
 - Psykiske lidelser
 - Atferdsproblemer (reduert oppmerksomhet, hyperaktivitet, stemningslidelser, aggressiv eller impulsiv atferd)
- Andre rapporterte funn:
 - Motoriske vansker
 - Finmotoriske vansker
 - Spesifikke ansiktstrekk
 - Strukturelle hjerneforandringer
 - Hjertemisdannelser
 - Andre misdannelser
 - Synsproblemer
 - Redusert hørsel

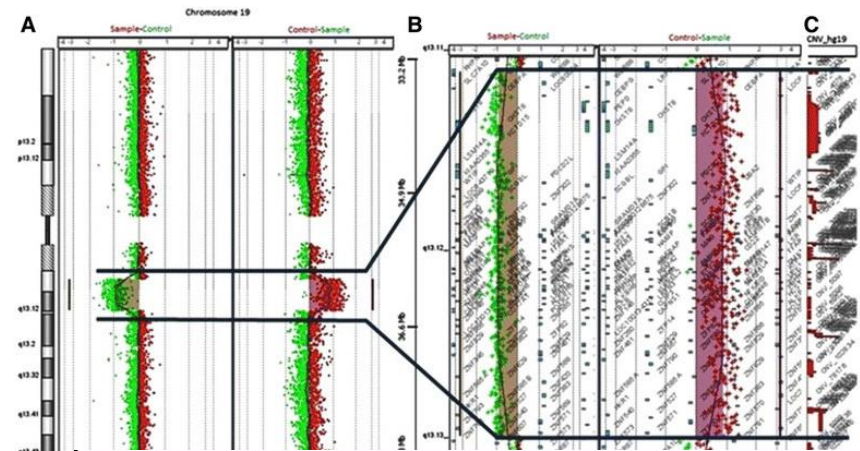
Penetrans og ekspressivitet

- *Penetrans* er sannsynligheten for at et gen eller et trekk uttrykkes. I noen tilfeller blir ikke et dominant gen uttrykt selv om det er til stede.
- *Ekspressivitet* refererer til variasjon i fenotypisk ekspresjon når et gen er penetrant.
- Ved 15q13.3 delesjon kan en forelder være helt frisk eller ha ubetydelige utfordringer, mens barnet kan ha flere utfordringer og mer alvorlig fenotype.



Mulige årsaker til ufullstendig penetrans og variabel ekspressivitet

- Andre kopitallsvarianter på andre kromosomer som kan bidra.
- Publiserte rapporter om andre CNV involvert i autisme som er deletert.
- Variasjoner i enkeltbasepar på det andre kromosom 15 q13.3 eller andre steder på kromosomene.
- Epigenetiske faktorer kan også bidra. Epigenetikk ser på arvelige endringer som ikke skyldes endringer i selve DNA molekylet, men som påvirker hvordan koden leses og brukes.
- Modifiserende gener: Gener som influerer eller endrer hvordan et annet gen uttrykkes og fungerer.
- Miljøfaktorer

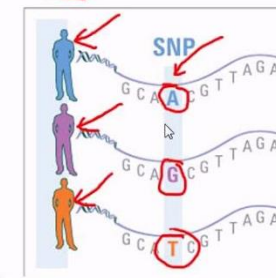


Single nucleotide polymorphism (SNP)

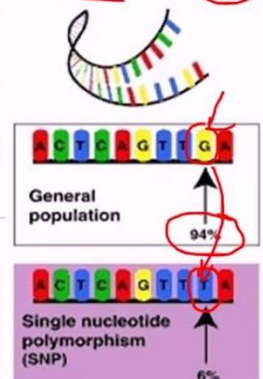
These are positions in a genome where some individuals have one nucleotide (e.g. a G) and others have a different nucleotide (e.g. a C).

Although each SNP could, potentially, have four alleles (because there are four nucleotides),

Normal	TCTAAAGTGTATAA AGATTCAAGCATATT AGATTCAAGCATATT TCTAAAGTGTATAA	Green
Carrier	TCTAAAGTCCGTATAA AGATTCAAGCATATT AGATTCAAGCATATT TCTAAAGTCCGTATAA	Yellow
Disease	TCTAAAGTTCGTATAA AGATTCAAGCATATT AGATTCAAGCATATT TCTAAAGTTCGTATAA	Red



Polymorphism
"Poly" many "morpho" form



Litteraturgjennomgang

- Publisert mye litteratur om 15q13.3 delesjon
- Riktigste bildet dannes ved større studier
- Disse er ofte litteraturgjennomganger eller review artikler. En review artikkel oppsummerer dagens forståelse eller kunnskap om et tema. En review-artikkel eller oversiktsartikkel gjennomgår og oppsummerer tidligere publiserte studier, heller enn å komme med nye fakta eller analyser.
- I det følgende vil jeg gå gjennom to av de største oversiktsartiklene

Oversiktsartikkel av M. Gillentine; Biochem Pharmacol 2015

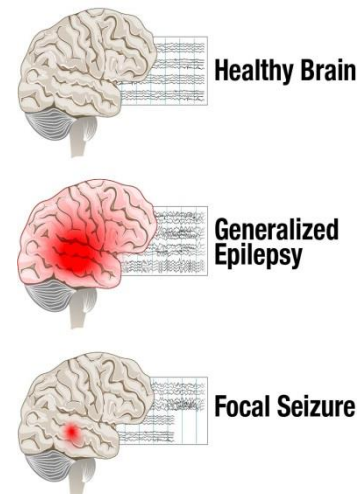
- I studien til M. Gillentine *Biochem Pharmacol* 2015, ble det funnet totalt 363 pasienter i 54 ulike publikasjoner
- De forutsatte at samme person ikke var publisert flere ganger
- De inkluderte alle med delesjon av ulike størrelse, også de få som hadde delesjon på begge kromosom 15
- Inkluderte også de med duplikasjon av ulike størrelser som ikke er med i denne presentasjonen

Generelt om 15q13.3 delesjon.

- Hyppigheten av 15q13.3 delesjoner hos personer med kognitive vansker/forsinkelse/PU er 0.29 %
- Den blir funnet hos 1 % i en populasjonen med epilepsi (idiopatisk generalisert epilepsi)
- Delesjonen finnes hyppigere hos personer med schizofreni
- Personer med delesjonen har blitt rekruttert fra ulike typer kohorter, som de med psykisk utviklingshemming, forsinket utvikling, multiple medfødte misdannelser, dysmorfe trekk, autismespekterlidelser, epilepsi.
- Den hyppigste delesjonen er på 1.5-2 Mb. Mellom BP4->BP5
- Penetreansen er beregnet til ca 0,8

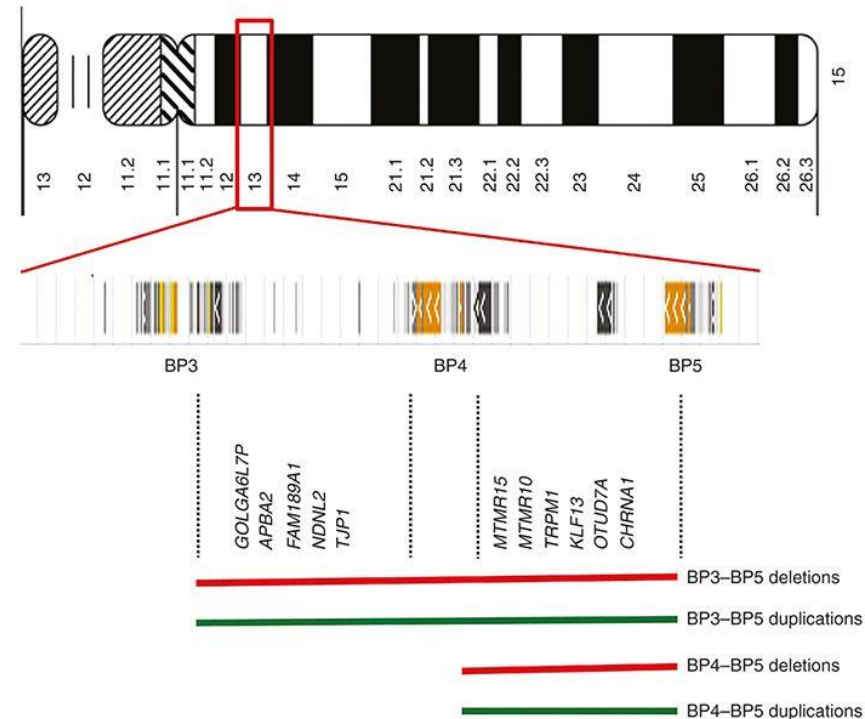


EPILEPSY



Kliniske trekk ved delesjon mellom BP3-BP5

- Delesjonen er på 3.4-3.9 Mb
- Færre beskrevet i litteraturen med denne delesjonen
- Funnet kun 14 personer i denne litteratur gjennomgangen (2015)
- Estimert til at ca 28 % er arvet fra foreldre med ulik type problematikk
- Lærevansker/forsinket utvikling/psykisk utviklingshemming hyppigere ved større delesjoner (75 %)
- Språk- og taleproblemer (67 %)
- Epilepsi, kramper eller EEG forandringer (41.7 %)
- Var også hyppig ADHD (41.7 %), ASD (25 %), hyperfagi (41.7 %), atferdsvansker, overvekt, hypotoni og andre medisinske (50 %) og nevrologiske tilstander (33 %).
- Obs: Små tall!



Kliniske trekk ved delesjon mellom bruddpunkt BP4-BP5

- Delesjon på 1.5-2 Mb
- Dette er den hyppigste delesjonen
- 208 personer identifisert i litteraturen (2015)
- 121 delesjoner hadde ukjent opprinnelse
- Ca 20 % de novo (n=87)
- 12 % arvet fra frisk far, 44 % fra frisk mor
- 8 % arvet fra far med symptomer
- 13.8 % arvet fra mor med symptomer
- 5 personer hadde andre genetiske funn i tillegg

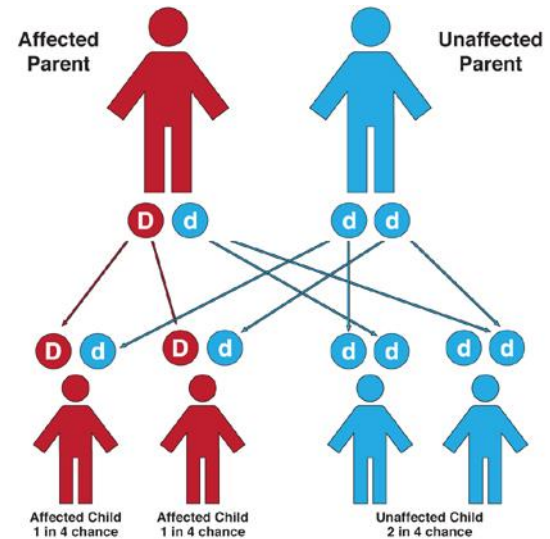
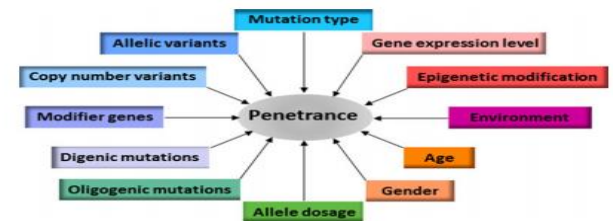


Fig. 1 Some of the different mechanisms underlying the phenomenon of reduced penetrance in human inherited disease.



Kliniske trekk ved 15q13.3 (BP4-BP5)

- 192/208 hadde symptomer
- Varierende fenotype, ofte mer enn ett klinisk trekk
- Litt over halvparten hadde lærevansker/forsinket utvikling/psykisk utviklingshemming (54.7 %, n=105)
- Ca 37 % hadde historie om kramper, epilepsi og/eller unormalt EEG
- Språk og tale problemer hos ca 28 %
- Schizofreni hos 13 %
- ASD eller autistiske trekk hos 11.5 %
- ADHD eller konsentrasjonsproblematikk hos 18.9 %
- Atferdsvansker hos 24 % (aggresjon, impulsivitet)
- Stemningslidelser hos 13 % (bipolar lidelse, angst, depresjon)
- Dymorfe trekk hos 24.5 %, men ingen konsistente trekk
- Hypotoni hos 7,3 %, andre medisinske tilstander hos 7.3 % og nevrologiske tilstander hos 6.8 %.



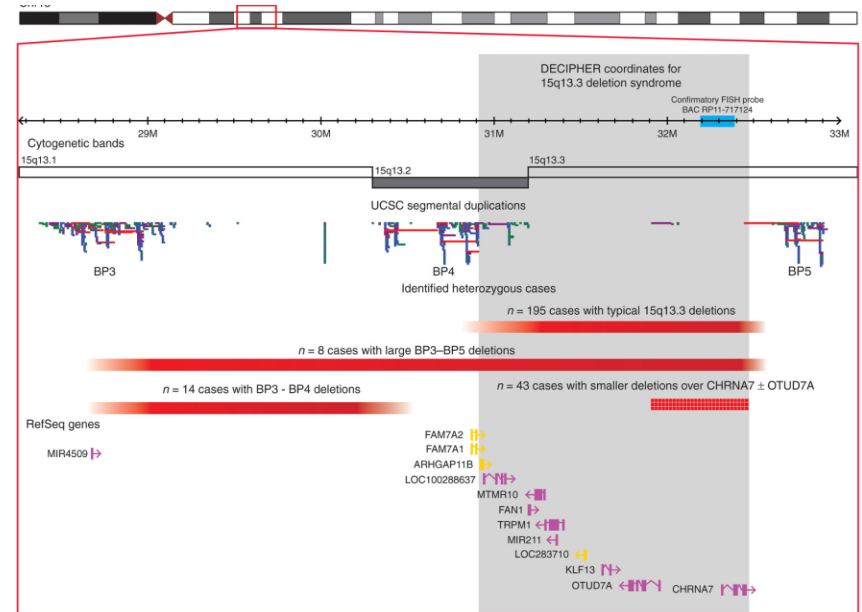
Ulike CHRNA7 delesjoner

N=42

- 7/42 hadde andre genetiske funn i tillegg
- 42.5 % arvet (N=19), 42 % fra far og 52.6 % fra mor
- Ca 30 % av bærerforeldre hadde symptomer
- 5.3 % nyoppståtte

Typiske funn:

- Forsinket utvikling/lærevansker/psykisk utviklingshemming (51 %)
- Kramper, epilepsi eller EEG forandringer hos 35 %
- Nevropsykiatriske tilstander inkludert ASD eller autistiske trekk hos 16 %
- ADHD eller oppmerksomhetsvansker hos 13.5 %
- Stemningslidelser (angst og bipolar lidelse) hos 11 %
- Schizofreni hos 2.7 %
- Språk og taleproblemer hos 13.5 %
- Atferdsvansker som aggresjon, hyperfagi og hemmet atferd (19 %)
- Milde dysmorfe trekk, andre medisinske og nevrologiske tilstander rapportert
- Mange av delesjonene inneholder også hele eller deler av OTUD7A genet som er et annet kandidatgen som bidrar til klinikken ved 15q13.3 delesjonen
- OBS: små tall!



Feb 2009, NCBI B37 (hg19)

Chelsea Lowther, Genet Med. 2015

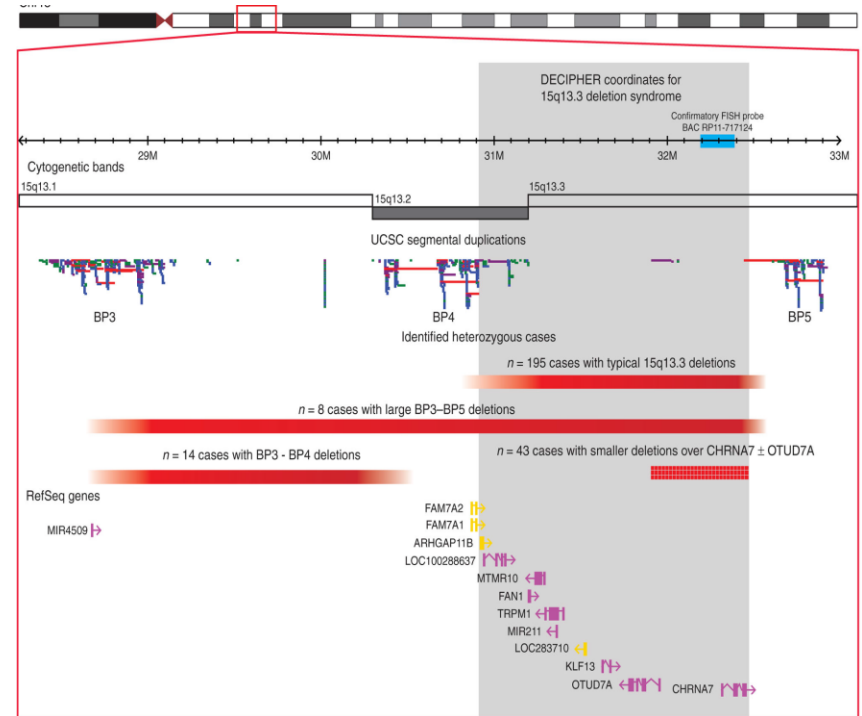
Metode:

- Undersøkte en kontrollpopulasjon av voksne på 24000 for å finne hyppigheten av delesjonen i normalpopulasjonen
- 3 lokale kohorter ble screenet for delesjonen for å finne ut mer om livstids ekspresjonen og penetransen
- 1: en kohort av personer med schizofreni (n=459), 1 person funnet
- 2: en populasjon med hjertefeil (n=502). Ingen funnet.
- 3: Også undersøkte databasen ved Hospital for Sick Children (Toronto) for å finne voksne med delesjonen
- Alle voksne familiemedlemmer til probander med 15q13.3 delesjonen ble rekruttert
- Litteraturstudie hvor alle personer med delesjon publisert i litteratur før 2014 ble forsøkt funnet
- Inkludert var alle med delesjon mellom BP4-5, BP3-BP5, mindre delesjoner i BP4-BP5 regionen

Chelsea Lowhter, Genet Med.2015

Funn – alle grupper

- I alt funnet 260 personer (142 barn, 118 voksne)
- 195 (70 %) hadde den typiske BP4-BP5 delesjonen
- 43 (16.5 %) hadde mindre delesjoner innen BP4-BP5 som kun inneholdt CHRNA7 genet eller både CHRNA7 og deler av OTUD7A genet
- Den større BP3-BP5 delesjonen hos 8 (3.1 %)
- BP3-BP4: 14 (5.4 %) Denne gruppen ble ekskludert fra analysen
- 85 % var arvet og flere fra mor (69 versus 25 på de det var data for)
- 80 % hadde en nevropsykiatrisk diagnose



Chelsea Lowther

Hovedfunn alle grupper

BP4-BP5 delesjoner

- Lærevansker/forsinket utvikling/psykisk utviklingshemming 59 %
- Epilepsi 29.7 %
- Schizofreni 11.8 %
- ASD 10.3 %
- ADHD 7.4 %
- Nevropsykiatriske tilstander 89.1 %

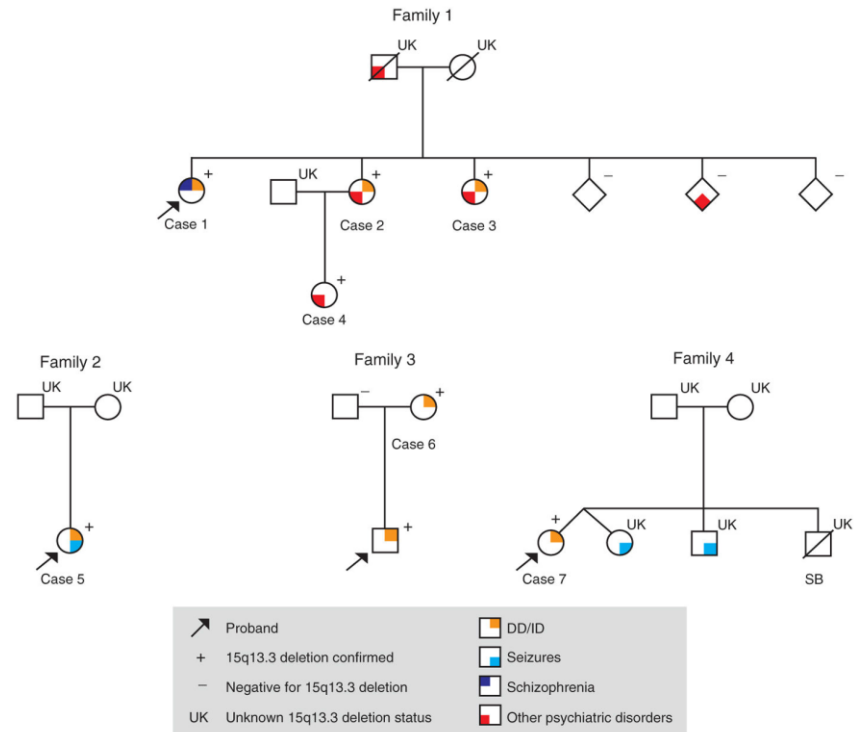
CHRNA7 /+ evt OTUD7A

- Lærevansker/forsinket utvikling/psykisk utviklingshemming 51.2 %
- Epilepsi 16.3 %
- Schizofreni 4.7 %
- ASD 14 %
- ADHD 11.6 %
- Nevropsykiatriske tilstander 76.7 %

Kliniske trekk ved 15q13.3 delesjon

Funn lokal kohort

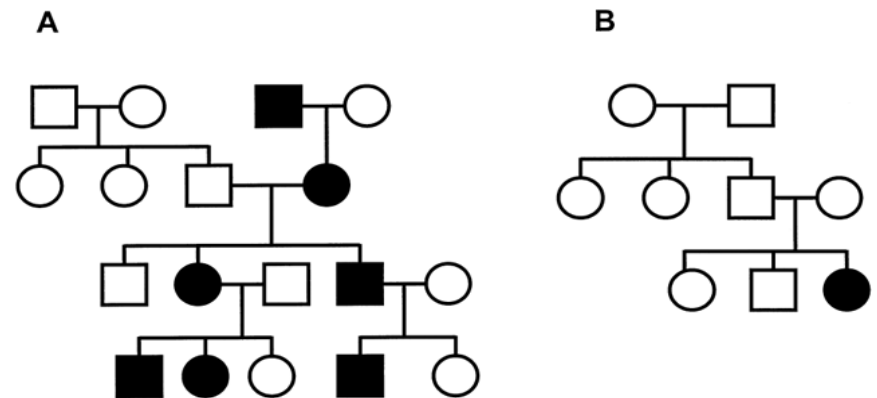
- Det ble funnet 7 voksne fra 4 familier med delesjon i den lokale kohorten
- Fra familie 1 ble det funnet to søstre og en niece. Totalt 6 testet, men ikke alle hadde delesjonen.
- Denne ble funnet i kohorten med schizofreni
- Probandene fra familie 2 og familie 4 ble funnet i den lokale databasen
- Familie 3 ble testet fordi det ble født et affisert barn



Kliniske trekk ved 15q13.3 delesjon

Funn hos barn

- Funnet 133 barn
- Like mange gutter og jenter
- De fleste delesjonene var arvet: 77/91
- Det var flere som var arvet fra mor enn fra far
- Like mange gutter som jenter blant dem med arvede delesjoner (26 og 25)

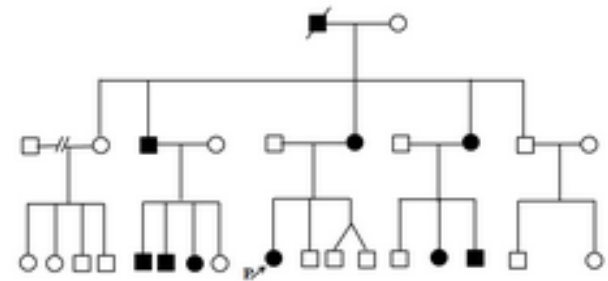


Kliniske trekk ved 15q13.3 delesjon

Funn hos barn

Hvorfor ble barna undersøkt:

- 105 (79 %) av barna ble undersøkt pga forsinket utvikling / psykisk utviklingshemming og/eller medfødte misdannelser.
- Andre årsaker til undersøkelse var epilepsi/kramper eller ASD.
- Noen ble funnet ved kaskadetesting
- Når flere trekk ble inkludert var det 89(66.9%) som hadde forsinket utvikling/PU.
- Av disse hadde 27 (30 %) hadde gjort kognitiv utredning som understøttet diagnosen forsinket utvikling/psykisk utviklingshemming



Kaskadetesting

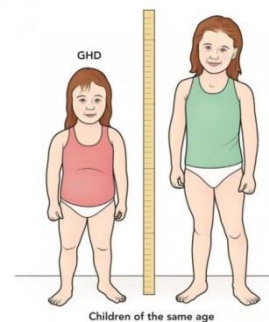
Funn hos barn med 15 q13.3 delesjon

- De så også på en undergruppe av 46 barn
- I denne gruppen var årsaken til undersøkelsen ekskludert. Kun trekk som var til stede hos minst 3 eller flere ble inkludert.
- Atferdsproblemer var de hyppigste, med ADHD, hyperaktivitet, selvskading, dårlig konsentrasjon og oppmerksomhet, impulsivitet og andre atferdsavvik
- Språkproblemer 22 %
- Stemningslidelser 9 %
- Strukturelle hjerneanomalier hos 7.5 % ved MR
- Hypotoni 13.5 %
- Hjertefeil hos 3 %



Kliniske trekk ved 15q13.3 delesjon, funn hos barn

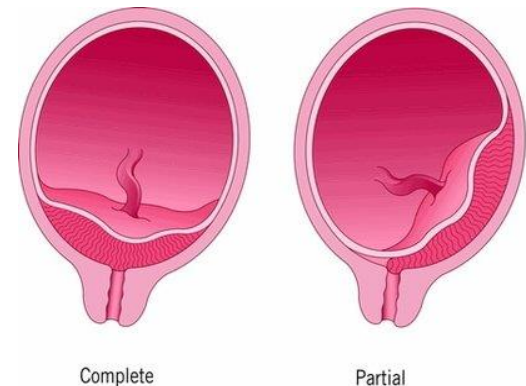
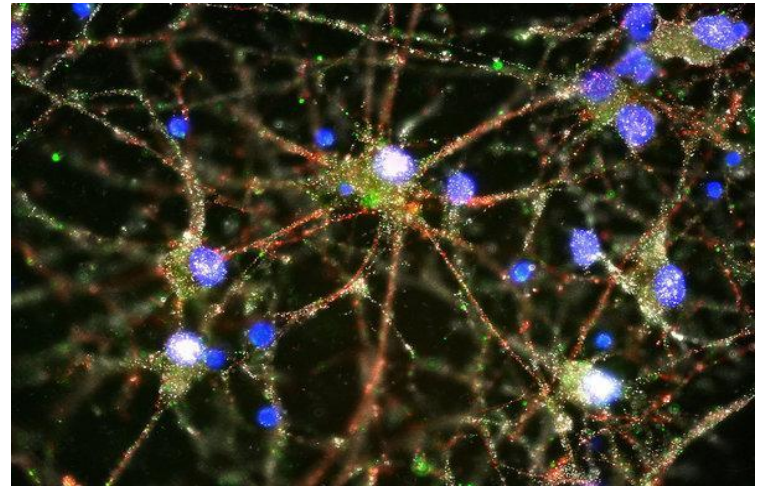
- 55 barn fikk målt hodeomkrets:
 - 10 med mikrocefali,
 - 15 med makrocefali
- 55 ble målt:
 - 14 var kortvokste
 - 13 var høye
- 48 barn ble veid:
 - 7 var undervektige
 - 15 var overvektige
- Ingen spesifikke dysmorfe trekk identifisert hos barn



Kliniske trekk ved 15q13.3 delesjon, funn hos voksne

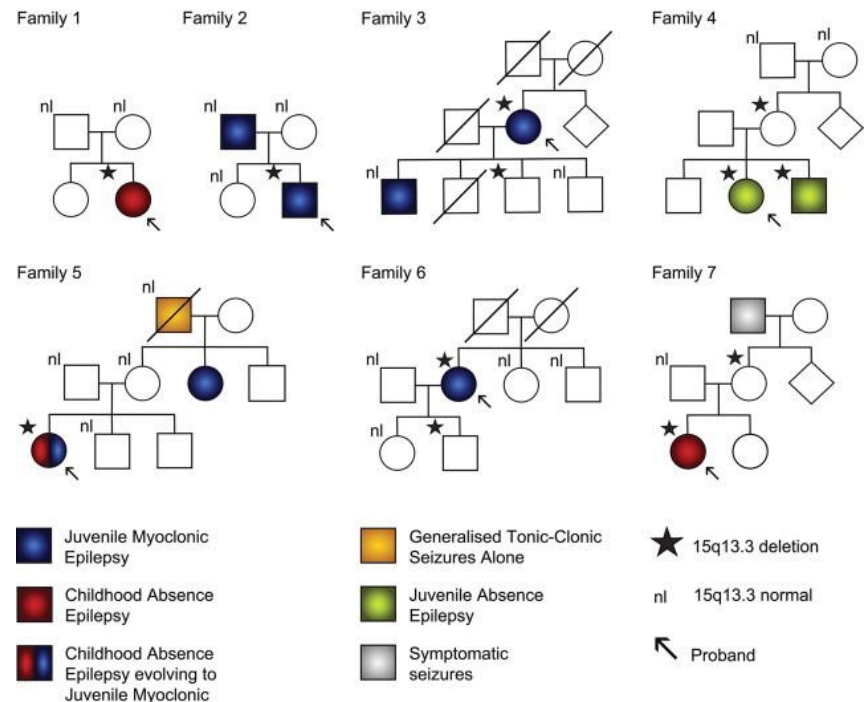
N=113: 63 kvinner, 42 menn, 8 ukjent

- Ca 50 % (62) av de voksne ble funnet fordi de hadde barn med ulike typer utfordringer
- Av de 62 voksne hadde ca 50 % ulike nevropsykiatriske tilstander. Ingen med schizofreni i denne gruppen
- De resterende voksne (51) ble funnet pga at de var andre slektninger enn foreldre, eller at de selv ble funnet som proband. Hyppigste funn i denne gruppen av voksne var schizofreni.
- Hyppigste funn hos en undergruppe med voksne hvor flere ulike kliniske funn ble inkludert, var psykisk utviklingshemming/forsinket utvikling (n=53, 47 %), schizofreni (22 %), epilepsi/kramper.
- Mindre hyppig var: stemningslidelser, språkproblemer, aggresjon og ADHD
- Kun 10 (18%) av de voksne hadde evneskårer som viste psykisk utviklingshemming
- Også funnet en sammenheng mellom delesjon og placenta previa



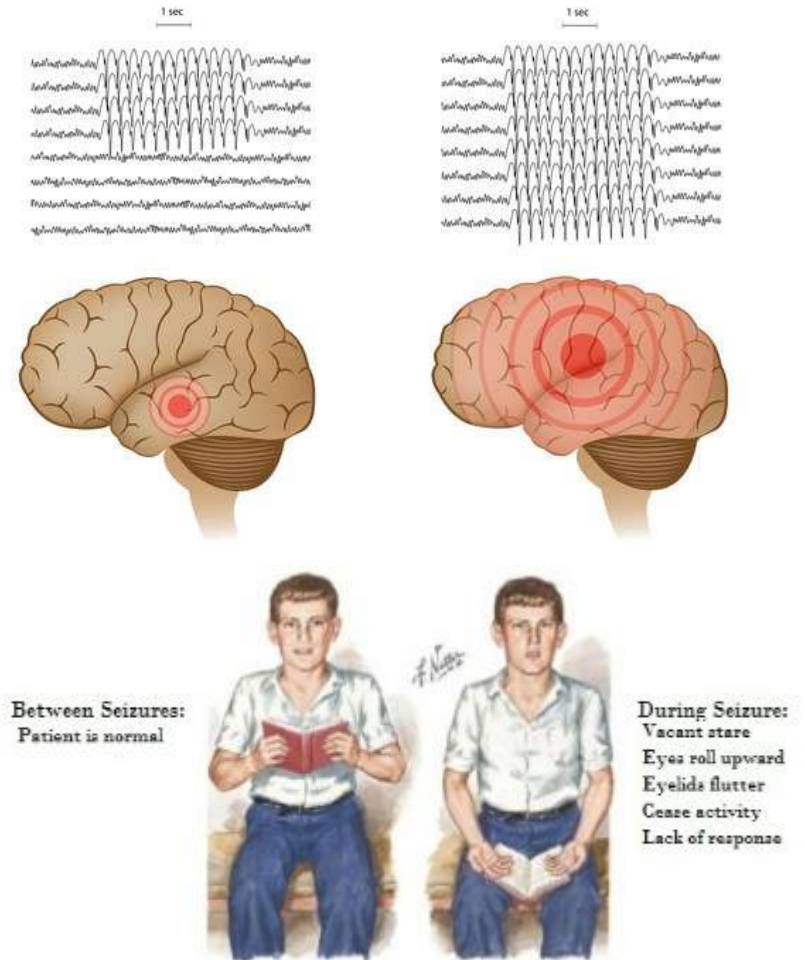
Epilepsi ved 15q13.3 delesjon

- 15q13.3 delesjon blir funnet hos ca 1 % hos de med ideopatisk generalisert epilepsi (Helbig)
- Undersøkelsen til Dibbens:
 - 539 personer med epilepsi undersøkt
 - Ca 4000 kontrollpersoner
 - Ingen av de med epilepsi hadde schizofreni, autisme eller kognitive vansker
 - Det ble funnet 7 familier med mikrodelesjon
 - 3 personer med mikrodelesjon hadde juvenil myoklon epilepsi
 - 3 med epilepsianfall med absenser hos barn
 - 1 med juvenil absens epilepsi
 - Frekvensen av mikrodelesjon i kohorten var dermed 1.3 %
 - Ingen delesjon funnet i noen av kontrollene
 - IGE er en av de hyppigste kliniske funn ved denne delesjonen
 - Odds ratio beregnet til 68.2 for IGE
 - Denne måler den økte risikoen som delesjonen medfører for å utvikle epilepsi
 - Som det fremgår av figur, har ikke alle med delesjon epilepsi, og vice versa.



Generelt om epilepsi/kramper

- Data fra ulike publikasjoner, små tall
- Noen har bare et enkelt krampeanfall
- Når krampene debuterer, er variabelt
 - Noen får kramper som barn, andre debuterer i ungdoms alder eller voksen alder
- Alle typer anfall er registrert
- De er sjelden behandlingsresistente
- CHRNA7 genet anses ansvarlig



Sharp 2008, Ben-Shachar 2009, van Bon 2009, Muhle 2011, Hoppman-Chaney 2012.

Atferdsprofil/problematikk

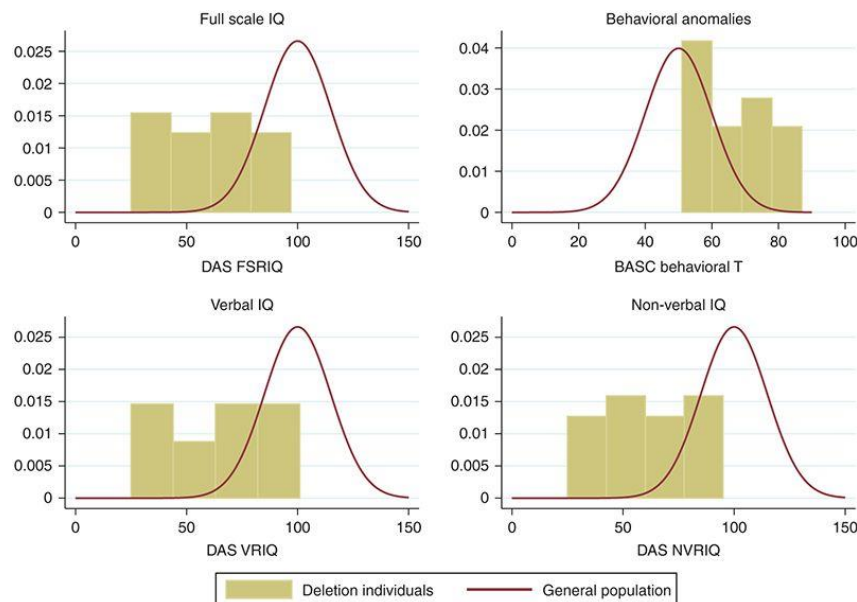
- Systematisk atferdsstudie fra Baylor College of Medicine
- 18 personer i alder 12-18 år undersøkt medisinsk og atferdsmessig
- 3 hadde BP3-BP5 delesjon, resterende BP4-5 delesjon. 14 menn og 4 kvinner. Både høyde, vekt og hodeomkrets var i normalområdet.
- Mer enn halvparten testet pga ulike grader av kognitive vansker
- Hyppigste medisinske komorbide funn var epilepsi /kramper, funnet hos 28 % (n=5)
- Hyptoni hos 17 % (n=3)
- 2 hadde testikler som ikke var i pungen
- 2 med hjertefeil.
- I gjennomsnitt satt de ved 10 mnd, krabbet ved 12 mnd, gikk ved 19 mnd, hadde sine første ord ved 26 mnd.

Patient ID	Age (years)	Sex	Height percentile (Z score)	Weight percentile (Z score)	FOC percentile (Z score)	History of seizures	History of hypotonia	Second CNV
1	16	M	<3 (-3.6)	<3 (-5.39)	58 (0.2)	No	No	Yes
2	13	M	34 (-0.42)	68 (0.46)	95 (1.64)	Maybe ^a	No	Yes
3	14	M	62 (0.3)	99 (2.45)	99 (2.28)	No	Yes	No
4	12	M	12 (-1.17)	17 (-0.94)	93 (1.45)	No	No	No
5	12	F	92 (1.42)	99 (2.46)	98 (2.14)	No	No	No
6	15	F	6 (-1.52)	35 (-0.37)	27 (-0.6)	No	Yes	Yes
7	13	M	44 (-0.16)	85 (1.04)	99 (2.53)	Yes ^b	No	No
8	12	M	3 (-1.96)	77 (0.74)	41 (-0.21)	No	No	No
9	12	M	54 (0.09)	96 (1.73)	44 (0.16)	No	No	No
10	14	F	19 (-0.87)	66 (0.42)	93 (1.48)	Yes ^b	No	No
11	13	M	97 (1.94)	96 (1.76)	>99 (3.62)	No	No	No
12	17	M	44 (-0.14)	18 (-0.92)	81 (0.87)	No	No	No
13	15	M	17 (-0.97)	4 (-1.76)	38 (-0.32)	No	No	No
14	18	M	43 (-0.17)	62 (0.32)	12 (-1.15)	Yes ^c	No	No
15	14	F	74 (0.64)	85 (1.05)	75 (0.69)	No	Yes	Yes
16	14	M	39 (-0.28)	>99 (2.76)	>99 (3.64)	Yes ^d	No	No
17	14	M	11 (-1.24)	56 (0.15)	30 (-0.51)	No	No	No
18	14	M	61 (0.28)	90 (1.26)	>99 (2.99)	No	No	Yes
Summary	Average 14.0	14M/4 F	Average 39.3 percentile	Average 64.2 percentile	Average 71.1 percentile	5/18	3/18	5/18*

^aReported staring spells; 24-h video EEG was negative. ^bAbsence seizures. ^cGeneralized tonic-clonic seizures. ^dFrontal-lobe epilepsy. *See **Supplementary Table S2** online for full description.

Atferd/kognitiv funksjon

- Histogram viser ratio IQ mål (mental alder/kronologisk alderx100) sammenlignet med normative skårer med gjennomsnitt 100 og SD 15.
- Verbal IQ ratio var 64.3, ikke verbal IQ ratio var 60.1.
- Selv om fullskala IQ var 60, var det stor individuell variasjon fra 25-88, som viser at fenotypen alene ikke forklares av delesjonen, men også andre modifierende faktorer som påvirker hjernes utvikling.
- Atferd ble målt med BASC2 og ABAS II test
- Personer med delesjon skåret dårligere på atferds symptomindeksen og også på de ulike undergruppene målt med BASC2 (eksternalisering, internalisering, adaptiv skår)
- Atferd som var mest endret i forhold til normale var hyperaktivitet (87.7 pc), oppmerksomhet (84.6 pc), sosial tilbaketrekning (83.6 pc), eksternalisering av problemer 82.3 pc). Annen atferd hvor de skåret dårligere var ADL, funksjonell kommunikasjon og adaptive ferdigheter.
- .
- Prevalensen av ASD var 31 % i denne undersøkelsen målt med valide instrumenter.
- En høy andel var adoptert etter fosterhjemsplassing. Dette kan indikere utfordringer hos biologiske foreldre.
- OBS: studien liten, aldersspredning liten



Atferdsforstyrrelser og autismespektertilstander

- ADHD 7.4-18 % (ulike populasjoner)
- Atferdsproblemer (aggresjon, impulsivitet) 24 % (Gillentine)
- ASD funnet hos 11-14 %
- ASD er definert som en nevrologisk utviklingsforstyrrelse
- Den er karakterisert av vedvarende problemer i sosial kommunikasjon og sosial interaksjon og med restriktive, repetitive mønster i atferd, interesser og aktiviteter.



AUTISM SPECTRUM DISORDER

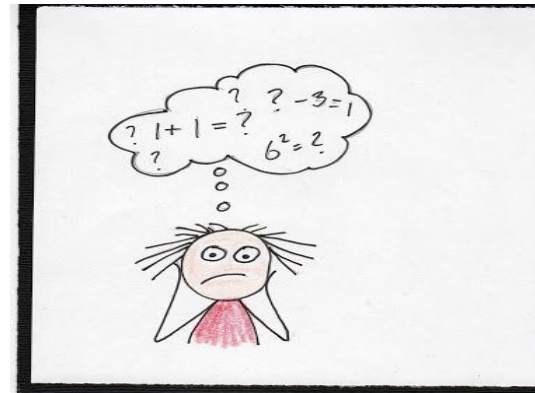
1. SOCIAL COMMUNICATION & INTERACTION

- (1) Social reciprocity ~ how child responds & reciprocates
- (2) Joint attention ~ wanting to share an interest
- (3) Nonverbal communication ~ using or interpreting



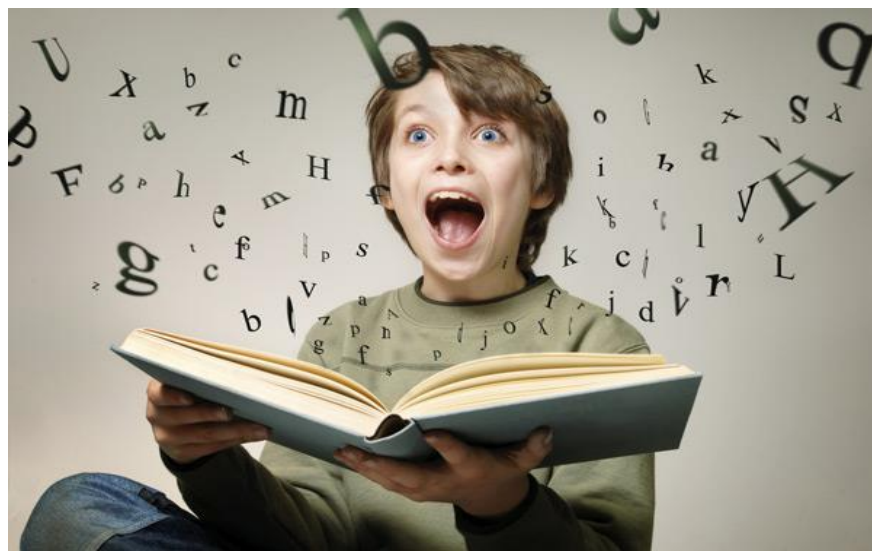
Lærevansker/forsinket utvikling/psykisk utviklingshemming

- Varierende grader fra mild, til moderat til alvorlig
- De fleste ser ut til å ligge i det milde – moderate spekteret
- Alvorlig psykisk utviklingshemming sjeldnere
- Finnes hos ca halvparten



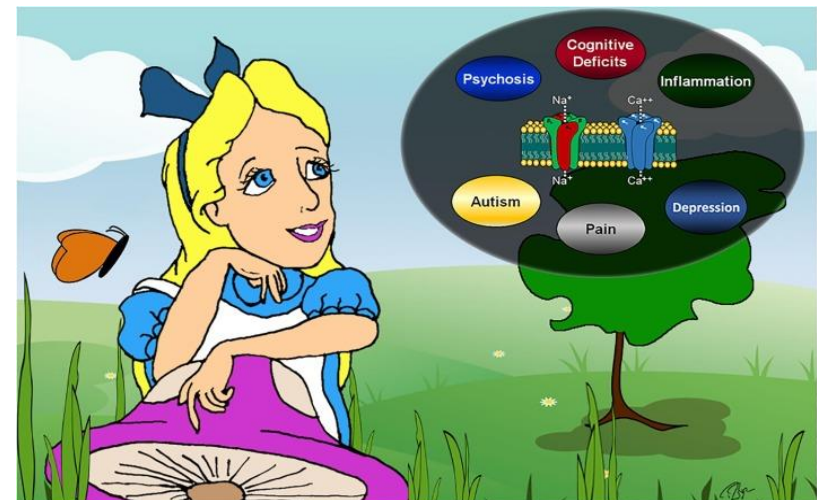
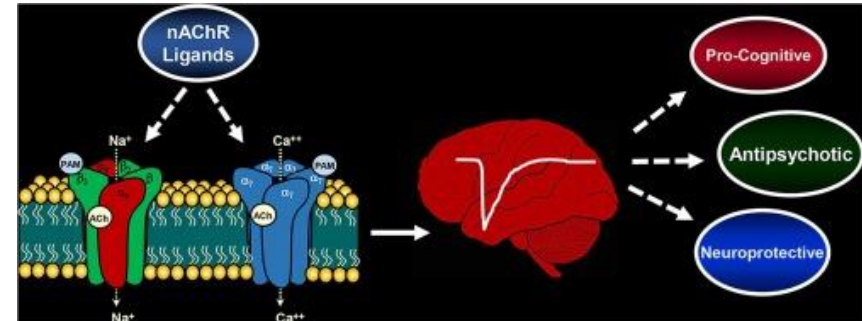
Språk og kommunikasjon

- Tale og språkutviklingen er ofte forsinket eller påvirket
- Taleproblemer kan påvirke hvordan en person lager lyder for å danne ord. Eksempler er stamming, utydelig tale, sakte tale, unormal rytme, anstrengt tale, motoriske vansker i oral muskulatur m.m.
- Språkutviklingen ofte forsinket i forhold til det som er forventet ut i fra alder
- Det ekspressive språket ofte mest påvirket
- Noen få mangler talespråk



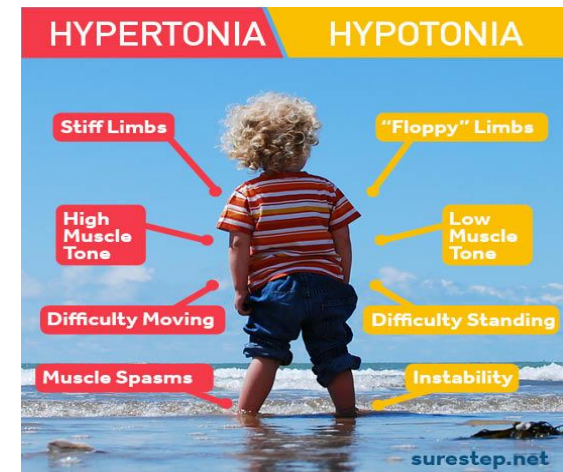
Psykiske lidelser

- Stemningslidelser (bipolar lidelse, angst depresjon) 10-13 %
- Schizofreni 5-13 %
- Ved 15q13.3 delesjon mangler ett av genene for nikotin, acetylcholine receptoren. Det har i 30 år vært forsøkt utviklet et medikament som kan stimulere receptoren uten bivirkninger, men foreløpig forgjeves.
- I flere dyrestudier og studier på mennesker er det vist at nikotin kan bedre flere kognitive funksjoner – som avledbarhet, arbeidsminne, eksekutiv funksjon, bedring av negative symptomer i schizofreni, bedring av ADHD depresjon.
- Det har ikke lyktes å utvikle et medikament som viser seg å ha effekt i kliniske forsøk, og de fleste medisinske firmaer har forlatt denne forskningsmodellen.



Fin- og grovmotoriske vansker

- Barn med 15q13.3 delesjon har ofte forsinkede motoriske milepæler
- Forsinket motorisk utvikling skyldes ofte slapp muskulatur – muskulær hypotoni. Hypotoni er lav tensjon eller motstand i muskel ved passiv bevegelse, noe som ofte vil medføre redusert muskelstyrke
- Finmotoriske vansker er lite beskrevet ved denne delesjonen



Spesielle ansiktstrekk

De spesielle ansiktstrekkene er svært subtile.

- Lite konsistente funn.

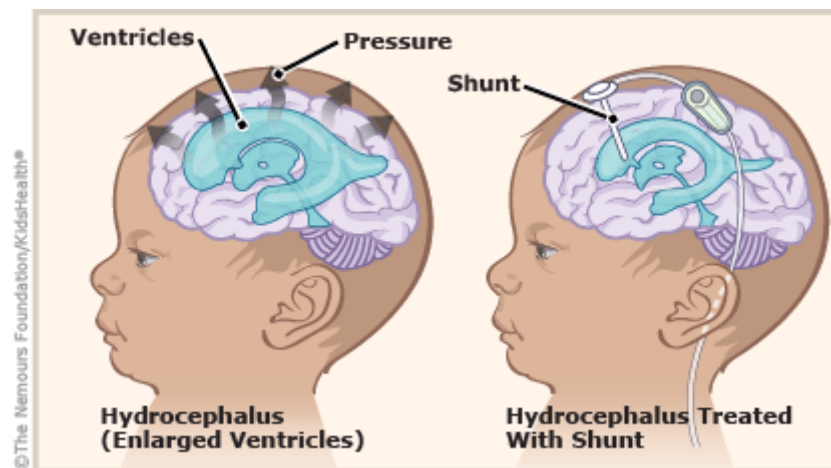
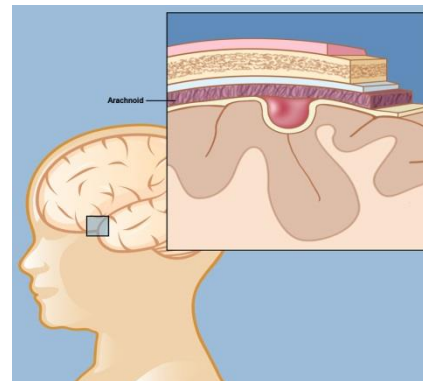
Det som er beskrevet av noen genetikere med lang erfaring, er:

- Lange øyespalter
- Dyptliggende øyne
- Oppadvendte øyespalter
- Epikantus
- Tykke lepper
- Oppadvendt overleppe
- Hypertelorisme (øyne langt fra hverandre)
- Kort filtrum (kort avstand mellom nese og munn)



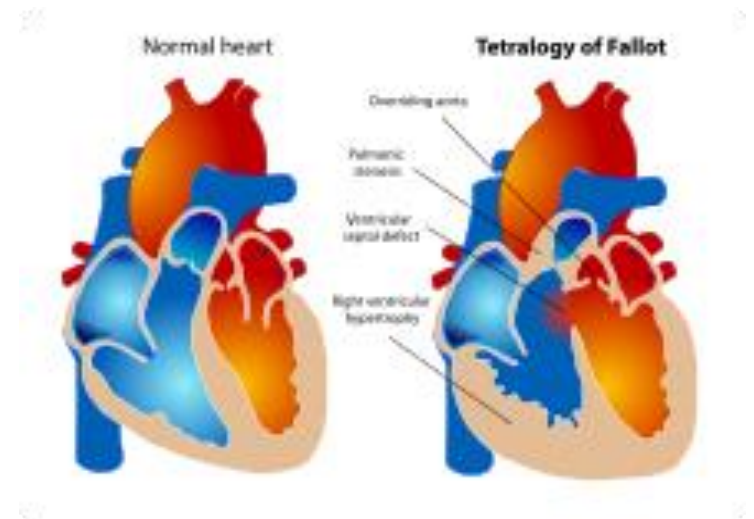
Strukturelle hjerneforandringer

- Kun en hånd full beskrevet i litteraturen
- Ingen større studier hvor det er gjort MR
- Sjelden ? Eller mangel på studier ?
- Forsinket myelinisering, hydrocephalus, arachnoidalalcyster, forandringer i hvit substans



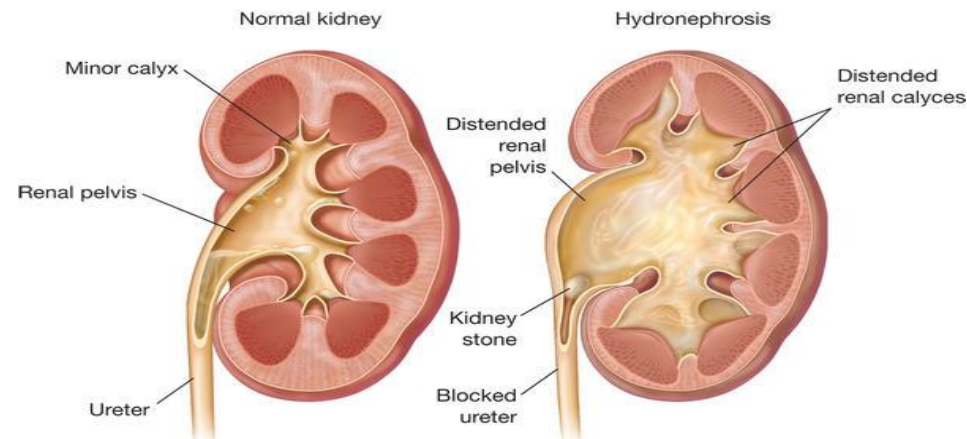
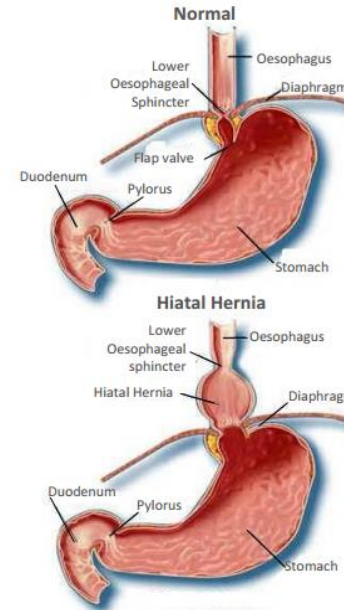
Hjertefeil

- Også sjelden: 2-3 %
- Funn beskrevet er bla Fallots tettrade
- Hypoplasi av høyre hjertehalvdel
- Klaffefeil
- ASD
- Assosiert med KLF13 genet, som er involvert i hjertets utvikling



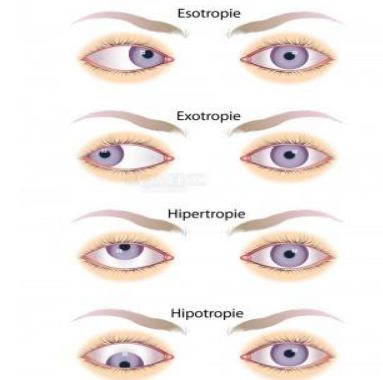
Andre misdannelser/tilstander

- Sjeldne!
- Trenger ikke ha sammenheng med mikrolelesjonen
- Funnet personer med ureteral ektasi
- Hydronefrose
- Inkontinens (fecal)
- Hiatus hernie
- Enteritt (tarmbetennelse)
- Gutter med brystutvikling
- Uvanlig hårvekst
- Hypotyreose (lavt stoffskifte)



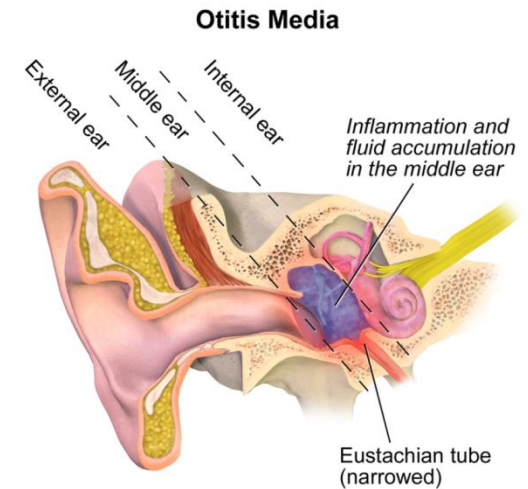
Synsproblemer

- Beskrevet i flere publikasjoner.
- Hyppigst er strabisme (skjeling)
- Astigmatisme
(unormal krumming av hornhinnen/cornea)
- Microftalmus (lite øye)
- Kolobom (utviklingsdefekt i øyets struktur)
- Nystagmus (raske ufrivillige øyebevegelser)
- Langsynthet
- Uklart syn



Annet

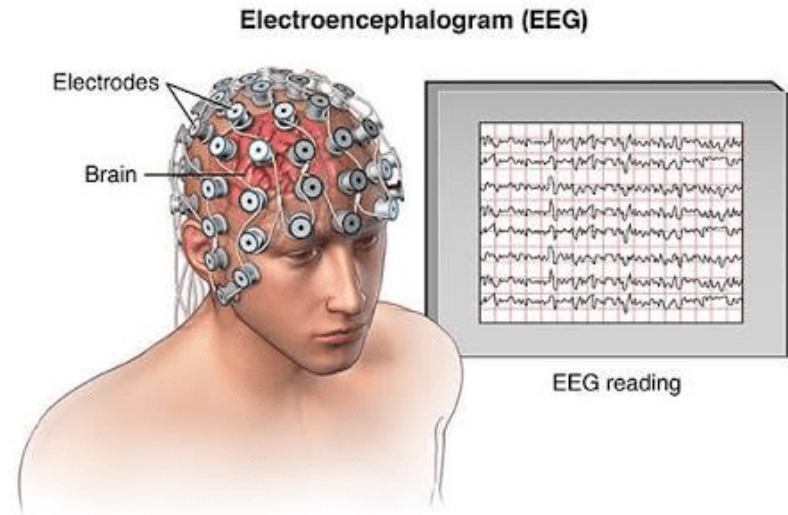
- Normal hørsel vanlig.
 - Noen har gjentatte mellomørebetennelser
- Tannproblemer beskrevet ved de fleste kromosomforandringer
- I denne gruppen lite funn. Noen med malokklusjon av tenner
- Genitale forandringer også vanlig ved kromosomforandringer, men sjelden i denne gruppen



Oppfølging

Når diagnosen stilles:

- Generell klinisk undersøkelse
- Vurdere kognitive evner
- Vurdere språk og tale funksjonen
- Nevropsykologisk utredning og evaluering av utvikling for å fastsette behov for behandling og pedagogisk hjelp
- EEG og nevrologisk vurdering dersom epilepsi/kramper mistenkes
- Ultralyd av hjertet
- Genetisk veiledning



Behandling/oppfølging

- Behandling tilpasses den enkeltes behov.
- Medisinsk behandling for hjertefeil, epilepsi, ASD, psykiske lidelser etter standard prosedyrer
- De fleste som har delesjonen vil ha økt risiko for forsinket utvikling og nevropsykiatriske diagnoser
- Viktig å vurdere deres utvikling og utføre flere kognitive tester for best mulig støtte og oppfølging i undervisning
- Viktig å vurdere språkfunksjon og behov for logoped
- Viktig å være oppmerksom på økt risiko for ulike psykiske lidelser, gripe raskt inn og gi behandling.
- Også viktig å følge vekst.
- Ca 10 % utvikler schizofreni. Viktig å unngå evt utløsende faktorer som bla bruk av cannabis.



Tonic neck reflex



Grasp reflex



Step reflex



Crawl reflex

Forekomst

- I kontrollpopulasjonen på ca 24000 ingen funn (Lowther)
- En annen kontrollpopulasjon på ca 4500 fant heller ingen delesjon
- I den populasjonsbaserte islandske studien på 101655 (en tredjedel av populasjonen) ble det funnet 25 BP4-5 delesjoner (0.025 %)
- 8 CHRNA7 delesjoner (0,0078 %)
- Også estimert til å være 1 på 40000 i den generelle populasjonen, men 1 på 450 til 600 i en populasjon hvor det er ulike utfordringer.



Referanser

- Madelyn Gillentine: The human clinical phenotype of altered CHRNA7 copy number. *Biochem Pharmacol*, 2015
- Chelsea Lowther: Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype; a case series and review of the literature. *Genet Med*, 2015: 149-157
- Mohammed Udin: OTUD7A regulates neurodevelopmental phenotypes in the 15q13.3 microdeletion syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 2017: 278-295
- Ben-Shachar: Microdeletion 15q13.3. *J Med Genet*, 2009;382-8.
- Van Bon. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndrome; *J Med Genet*, 2009.
- Daniel Bertrand: The wonderland of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: *Biochemical Pharmacology*, 2017.
- Leanne M. Dibbens: Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy. *Human Molecular Genetics*, 2009: 3626-3631
- I Helbig: 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 2009: 160-162
- Mark N Ziats: The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome. *Genetics in Medicine*; 2016.
- Hoppman-Chaney: Identification of a single gene deletions at 15q13.3. *Clin Genet* 2013: 346-51
- Sharp: A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat genet*. 2008: 322-8