



Genetisk rådgivning ved autisme

Karen Brøndum-Nielsen,
John F. Kennedy Institutet, Glostrup

Arv og miljø ved autisme.

Ud fra familie- og tvillingestudier samt viden om enkelte årsagsfaktorer er der i dag ingen tvivl om, at autisme har en biologisk baggrund influeret af genetiske faktorer, hvilket er en ny tankegang i forhold til opfattelsen for 25-30 år siden, da genetiske faktorer ansås for at spille en ubetydelig rolle. Diskussionen om arv kontra miljø ("nature versus nurture") afspejler en generel diskussion gennem dette århundrede om disse faktoreres betydning i det hele taget for intelligens, adfærd og personlighed. At autisme har en biologisk basis i form af hjernemæssig afvigelse afspejler sig også i det faktum, at mental retardering (psykisk udviklingshæmning) og epilepsi ofte ses ved autisme. Men der findes i dag ingen enkelt biologisk markør, som f.eks. ved en blodprøveanalyse eller hjerne-scanning kan bruges til at stille diagnosen autisme.

Flere befolkningsundersøgelser har vist en prævalens (hyppighed) på mellem 0.7 -15.5 per 10.000 med en gennemsnitlig værdi på 5 per 10.000. Der er en markant overvægt af drenge i forhold til piger (dreng/pige ratio 2-4/1). Der synes ikke at være geografisk eller socioøkonomisk variation i forekomst, hvilket også taler for en biologisk basis.

Erfaringer fra tvillingestudier.

Ved tvillingestudier undersøger man forekomsten af autisme hos begge tvillinger og sammenligner enæggede med tveæggede. Enæggede tvillinger er genetisk set identiske, mens tveæggede har 50% af deres gener fælles, ligesom søskende. Hvis en tilstand er rent arveligt bestemt vil man forvente, at der hos enæggede vil være 100% overensstemmelse mellem de to tvillingers tilstand, dvs. er den ene autist vil den anden også være det. Ved sådanne undersøgelser så man en meget høj andel af enæggede autistiske tvillinger, sammenlignet med tveæggede. Dette tyder på en stærk genetisk disposition. Men samtidig er forekomsten af autisme blandt søskende til et barn med autisme kun ca. 2-6%, og går man længere ud i familien falder forekomsten til samme niveau som baggrundsbefolkningens. Alt i alt betyder dette, at der sandsynligvis er tale om et samspil af flere gener, og et aktuelt bud er 3-4 gener. Der er flere internationale studier i gang med henblik på at finde disse gener. Danmark deltager også i disse studier.

Årsager til autisme.

Kendte genetiske syndromer

Langt de fleste tilfælde af autisme har ikke for øjeblikket nogen kendt årsag, og kan betegnes som "idiopatisk" autisme. Man regner med, at der hos mellem 10 og 25% kan stilles en medicinsk diagnose, og de hyppigste af disse er fragilt X syndrom og tuberøs sclerose. Også visse kromosomsygdomme kan ledsages af autisme.

Fragilt X syndrom er et for tiden uheldeligt handicap med mental retardering, hyperaktivitet og autistiske træk eller autisme. Handicappet er arveligt og nedarves X-bundet. Alle mødre til børn med fragilt X syndrom er anlægshævere, og der er derfor en høj risiko for, at søskende til børn med fragilt X også arver sygdommen. Det er muligt at stille diagnosen fragilt X syndrom samt foretage anlægshæver- fosterdiagnostik ved hjælp af en DNA analyse af en blodprøve. Ikke alle børn med fragilt X udvikler autisme, og kun en mindre del af personer med autisme har fragilt X. I en oversigt over forekomst af fragilt X syndrom hos autister fandtes fra 0 til 16% med en gennemsnitlig forekomst på 4%, og en gennemgang af undersøgelser over forekomst af autisme hos personer med fragilt X viste en hyppighed fra 5 til 60%. Det har været fremført, at mental retardering, som er det almindeligste symptom i forbindelse med fragilt X syndrom er risikofaktoren for udvikling af autisme, snarere end en specifik association mellem fragilt X syndrom og autisme. Sammenfald af de to tilstande er dog langt hyppigere end tilfældigt sammentræf.

Tuberøs sclerose kan skyldes to forskellige gener, henholdsvis TSC1 på kromosom no 9 og TSC2 på kromosom no 16. Sygdommen er dominant arvelig, dvs. en genbærer har 50% risiko for at videreføre genet til sit afkom. Genanalyser af blodprøver udføres ikke endnu i Danmark, men kan evt. foretages i udlandet. Det er dog komplicerede laboratorieanalyser som er længe undervejs. Tuberøs sclerose er en sygdom med forekomst af knuder (hamartomer) i mange forskellige organer: øje, hjerne, hud, nyrer. Hjernen er oftest ramt, men i forskellig grad. Forekomst af autisme ved tuberøs sclerose har været kendt længe og er i forskellige studier med forskellige kriterier opgjort til mellem 17 og 68%. I nyere kliniske undersøgelser er frekvensen omkring 25%. Mental retardering, som også er et hyppigt symptom ved tuberøs sclerose, øger risikoen for at udvikle autisme. Hyppigheden af autisme hos tuberøs sclerose patienter med samtidig krampe sygdom er øget, især ved infantile spasmer

(hypsarrrytmi). Generelt forekommer tuberøs sclerose hos ca 1-4% af børn med autisme.

Sammenlagt kan disse to genetiske tilstande således påvises hos 5-8% af autistiske mennesker.

Kromosomsygdomme

En række enkeltstående kromosomafvigelser er beskrevet med autisme, men den præcise sammenhæng er usikker. En undtagelse herfra kan være en tilstand med duplikation af materiale fra kromosom 15, i form af et lille ekstra marker-kromosom deriveret fra kromosom 15. Adskillige børn og unge med mental retardering og autisme eller autistiske træk er rapporteret med denne kromosomafvigelse.

Det er i denne sammenhæng bemærkelsesværdigt, at den hyppigste kromosomsygdom, mongolisme, Down syndrom eller trisomi 21, som samtidig er den hyppigste enkeltårsag til mental retardering, meget sjældent er associeret med autisme.

Hvad er genetisk rådgivning?

Med den øgede fokus på gener og genetik er det naturligt, at forældre og andre slægtninge til autistiske børn ønsker viden om risikoen for at efterfølgende børn kan blive ramt af autisme. Genetisk rådgivning ydes af læger, der er specielt uddannede inden for genetik, ofte i team med en fagspecialist vedrørende den pågældende sygdom. Der er pt 5 klinisk-genetiske afdelinger i Danmark samt en afdeling for Medicinsk genetik på Panuminstituttet.

Hvordan bliver man henvist til genetisk rådgivning?

Familier der har udviklingshæmmede børn, eller børn med autisme kan via deres lokale børneafdeling eller evt. praktiserende læge henvises til en regional klinisk genetisk afdeling med henblik på rådgivning om risiko etc. Flg. afdelinger findes:

- Klinisk-genetisk afdeling, Juliane Marie Centeret, Rigshospitalet, Blegdamsvej, 2100 København Ø.

- John F Kennedy Instituttet, klinisk genetisk afdeling med kromosomlaboratorium, Gl. Landevej 7, 2600 Glostrup.
- Afdeling for medicinsk genetik, Panum Institutet, Københavns Universitet, 2200 København N.
- Klinisk genetisk afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense.
- Klinisk genetisk afdeling, Vejle Sygehus, 7100 Vejle.
- Afdeling for klinisk genetik, Århus kommunehospital, Bartholinbygningen, Universitetsparken, 8000 Århus.

Informationsprocessen i centrum

Genetisk rådgivning er en informationsproces, hvor den rådsøgende bibringes viden om den genetiske sygdom, dens nedarvningsmåde, og de muligheder der findes for behandling og forebyggelse, herunder også fosterdiagnostik. Rådgivningens mål er at sætte den rådsøgende i stand til at træffe egne kvalificerede valg. Dette beskrives også som "non-direktiv" rådgivning. Det kan kræve flere samtaler med "tænkepauser" ind i mellem.

De rådsøgende i denne sammenhæng er oftest: forældre, der tidligere har fået et barn med autisme, og som overvejer flere børn, eller par, som gerne vil have børn og hvor der i den enes familie er et medlem, f.eks. en søskende, med autisme. Også andre rådsøgende forekommer, f.eks. personer med Aspergers syndrom.





Genetisk udredning og diagnose.

Forudsætningen for genetisk rådgivning er en så præcis diagnose som muligt samt oplysninger om familiemedlemmer. Det sidste fås ved systematisk optegning af et stamtræ, idet genetikeren spørger om eventuelle sygdomme og andre mentale handicap hos første- anden- og tredje-gradsslægtinge. Begge sider af familien undersøges.

Med hensyn til diagnosen vil den genetiske rådgiver indhente oplysninger fra andre professionelle vedrørende personens tidligere historie og evt. foretagne undersøgelser, også med henblik på om eventuelle nye medicinske/genetiske undersøgelser er påkrævet. Det sidste kan være relevant, hvis personen er voksen og tidligere udredning er foretaget for flere år siden. I den genetiske rådgivningssituation diskuteres med den/de rådsøgende, hvorledes relevant information tilvejebringes. Hvis probanden er et lidt fjernere familiemedlem er det nødvendigt sammen med de rådsøgende at overveje hvorledes emnet kan bringes på bane i familien.

Som hovedregel tager genetikeren ikke direkte kontakt med andre familiemedlemmer (uopfordret henvendelse undgås), men den rådsøgende familie kontakter først relevante familiemedlemmer, som herefter kan inddrages i samtale, hvis det er relevant og nødvendigt. Hvis der ikke kan tilvejebringes relevante oplysninger, kan den genetiske rådgivningsproces ikke videreføres, og genetikeren må evt. gøre opmærksom på, at grundlaget for at udtale sig om risikoen er for spinkelt. Det er indlysende, at håndtering af informationsspørgsmålet i familier er et følsomt område, som kræver omtanke og hensyn, og man må sikre sig informeret samtykke ved fremskaffelse af oplysninger.

I lyset af foregående afsnit om årsager vil en DNA-undersøgelse for fragilt X hos en autist meget ofte være en relevant del af udredningen, ligesom kliniske undersøgelser med henblik på tuberøs sclerose. Hos mentalt retarderede med autisme vil en almindelig kromosomundersøgelse være indiceret. Andre undersøgelser afhænger af det kliniske billede, herunder om der er andre symptomer udover autisme.

Empirisk gentagelsesrisiko og handlemuligheder.

På basis af den foretagne genetiske udredning vil det være muligt at give en vurdering af gentagelsesrisikoen i familien. Hvis andre tilgrundliggende genetiske sygdomme er udelukket, må man

vurdere familiens risiko ud fra såkaldte empiriske risikotal. Disse er gennemsnitlige tal som fremkommer ved ovennævnte familieundersøgelser af idiopatisk autisme. Det kan være meget vanskeligt for familien at forholde sig til begrebet risiko, herunder øget risiko, og en given risiko fortolkes af den enkelte i lyset af flere andre faktorer. En risiko på ca 5% for et afficeret barn kan opleves som meget stor, hvis handicappet opleves som meget alvorligt, selv om den nævnte risiko jo indebærer en chance for et rask barn på 95%. Der er ved idiopatisk autisme ikke mulighed for specifikke fosterdiagnostiske undersøgelser som kan påvise autisme. Tidligere undersøgelser har vist, at en del par stopper med at få børn efter et autistisk barn, eller vælger at få kun et barn efter.

Som nævnt er gentagelsesrisikoen for søskende til en autist 3-7%, men dette kan eventuelt modificeres i lyset af familiehistorie. Der er en risiko såvel for autisme som for andre beslægtede tilstande. I nogle studier synes risikoen for udviklingsforstyrrelse hos søskende at være større hvis barnet med autisme er en pige.

Hvis en af forældrene får børn med en ny partner, er risikoen for autisme hos halvsøskende sandsynligvis mindre. For 2. og 3. gradsslægtinge, dvs. f.eks. fætre og kusiner, niecer, nevøer, mm. er gentagelsesrisikoen meget lille, og nærmer sig befolkningsrisikoen.

Konklusioner

Autisme har en genetisk basis, men arvelige faktorer spiller muligvis sammen med miljøfaktorer, herunder faktorer, der virker under graviditet/fødsel. Det er vigtigt, at der foretages medicinske undersøgelser for at udelukke/påvise en kendt årsag til autisme. Nogle få kendte genetiske sygdomme kan medføre eller være ledsaget af autisme. Disse har et velkendt arvemønster.

Nedarvningsmønstret ved autisme er i øvrigt komplekst, og formentlig er der ved "idiopatisk" autisme mindst 3-4 gener, som virker sammen. Disse gener er ikke identificeret endnu, men international forskningsindsats kan føre til påvisning af sådanne disponerende gener.

Det er i dag ikke muligt at stille diagnosen autisme på basis af en biologisk markør, der kan undersøges i f.eks. en blodprøve eller en fostervandsprøve.

En udførlig litteraturliste kan fås hos forfatteren