



Medicinsk service  
Labmedicin  
VO Klinisk genetik och Biobank

Skånes universitetssjukhus  
Kärlsektionen,  
VO Thorax och kärl

## PM

# Genetisk utredning av familjer med misstänkt hereditär aortasjukdom i Södra sjukvårdsregionen

### Bakgrund

För att en familj ska vara aktuell för utredning vid Klinisk genetikens mottagning, ska probandens (indexpersonens) diagnos vara fastställd, i detta fall känd mutation av någon gen relaterad till aorta aneurysm. Molekylärgenetisk analys användas för att verifiera diagnosen hereditär aneurysmsjukdom. Genetiskt delas aneurysm in i thorakala och abdominala. För familjära abdominala aneurysm finns inga kända genetiska markörer, utan diagnostiken baserar sig enbart på familjehistorien <http://omim.org/entry/100070>.

- Som hereditär sjukdom med risk för thorakala aneurysm räknas Marfansyndromet (MS) GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>, Loeys-Dietzsyndromet (LDS) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133> Ehlers-Danlos syndromet av vaskulär typ, (EDS IV) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>. samt andra thorakala aneurysm och aortadissektionssyndrom (TAAD) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>

Det ska observeras att en diagnos aldrig kan uteslutas genom molekulärgenetisk analys (se nedan).

MS, LDS och EDS IV nedärvs dominant med en relativt stor andel nymutationer, dvs utan familjehistoria och med hög penetrans och varierande expressivitet. TAAD diagnosen får betraktas som en restgrupp för personer med aortadilatationssyndrom och familjehistoria men som inte passar in i något av de övriga syndromen. Sammanlagt är den molekulärgenetiska bakgrunden för de olika syndromen överlappande varför det är lämpligt att molekulärgenetisk utredning utförs med en genpanel involverade de aktuella generna, för närvarande 18 stycken. Detta är också i dagsläget en kostnadseffektiv strategi.

Sjukdomsassocierade mutationer finns hos över 95% av de undersökta med MS, LDS och EDS IV, medan detektionsgraden är betydligt lägre, ca 20%, vid TAAD vilket också tyder på att denna grupp har en större heterogenitet. I enstaka familjer med TAAD med tydligt dominant högenetrant nedärvning, eller tydlig syndromologi kan man överväga utvidgade analyser med riktade analyser mot andra specifika gener eller helgenom/exom/sekvensering för att finna den orsakande genförändringen. Detta görs i så fall i samråd med Klinisk genetik i Lund.

Avsikten med den molekulärgenetiska analysen är att i första hand bättre kunna avgränsa sjukdomstillståndet samt att i förekommande fall erbjuda presymptomatisk diagnostik för att kunna tidigare lägga bildgivande diagnos (t.ex. screening av bukaorta) och erbjuda förebyggande behandling. Ett andra syfte är att kunna använda resultatet för genotyp/fenotyp korrelationer och därmed förhoppningsvis i framtiden en mer individualiserad bedömning för familjen. Alla patienter med klar familjär anamnes och med kliniskt manifesterad sjukdom bör därför erbjudas molekulärgenetisk utredning. Patienter som är yngre än 50 år bör erbjudas molekulärgenetisk utredning vid oklar familjär anamnes.

Nedanstående rekommendationer för utredning och omhändertagande är upprättat i samråd mellan Kärlsektionen, VO Hematologi och VO Klinisk genetik och biobank.

## **Patientansvarig läkare**

### Molekylärgenetisk utredning av patient med manifest aortaaneurysmsjukdom eller dissektion

För alla patienter som fått diagnosen aortaaneurysmsjukdom, och där man tagit beslut att genomföra molekylärgenetisk utredning skickas 2 rör perifert blod i EDTA-rör (7 ml) till Klinisk genetik med konsultremiss där frågeställning och ev. familjehistoria tydligt framgår. Behandlande klinik svarar för provtagning, inklusive kostnad för analysen, av probanden efter att ha lämnat noggrann information om betydelsen av sjukdomens ärftlighet. Klinisk genetik ansvarar för att analys utförs för den eller de gener som är relevanta för sjukdomen.

Om utredningen visar att patienten är bärare av en mutation i någon av de undersökta generna, ska patienten (familjen) erbjudas remiss för genetisk information och vägledning på den Klinisk genetik mottagning i Lund. Då det ofta är släktingar som är mest berörda av informationen som ges vid mottagningsbesöket, skall patienten informeras om att även släktingar med fördel kan delta i detta första besök.

## **Klinisk uppföljning**

Har ingen sjukdomsassocierad mutation identifierats hos patienten ska familjen i allmänhet inte remitteras till genetisk mottagning, utan eventuella kliniska kontroller av förstegradssläktingar initieras via patientens kärlläkare på hemortskliniken, enligt nuvarande praxis. Det är viktigt att även släktingar som bor i annat upptagningsområde får tillgång till informationen och kan erbjudas omhändertagande där.

Det regelbundna kliniska uppföljningsprogram som bör tillämpas för friska asymptomatiska mutationsbärande släktingar följer de internationella dokument som finns publicerade inom området, länkar till Gene Reviews, se ovan. Med asymptomatisk menas i detta sammanhang avsaknad av både symptom och kliniska fynd.

I familjer där man inte påvisat en mutation ska samtliga förstegradssläktingar (syskon och barn i första hand) kan erbjudas en tidigare "extra" screening med ultraljud av bukaorta vid 50 års ålder istället för den som vanligtvis erbjuds män vid 65 års ålder. Släktingar bör informeras om att de själva måste administrera detta via primärvården.

Uppföljning av individer med molekylärgenetiskt fastställd diagnos kan ske med bildgivande metod (CT alternativt MR eller ultraljud) 3 till 6 månader efter den första avbildningen av aortan. Frekvensen av efterföljande kontroller kan variera mellan 3-12 månader beroenden på signifikans av fynd. Frekvensen kan minskas om inga förändringar har skett under uppföljning. Uppföljningen ska ske till ev. operation eller tills andra komplikationer tillstöter som förhindrar kirurgisk åtgärd.

## **Besök till genetisk mottagning**

Vid mottagningsbesöket upptas familjehistoria och familjens släkträd kartläggs; innebörden för familjen/probanden av den ärftliga sjukdomen går igenom och de informeras om möjligheter för kliniska uppföljningsprogram. Friska släktingar till proband med molekylärgenetiskt definierad aortasjukdom, som kommer till den genetiska mottagningen och där det bedöms vara indicerat med klinisk uppföljning (se ovan), remitteras av klinisk genetiker till respektive kärnenhet.

## **Presymptomatisk genetisk analys**

Presymptomatisk analys innebär genetisk analys av friska släktingar till patient med genetiskt fastställt hereditärt aortasyndrom. All presymptomatisk genetisk diagnostik utförs först efter att individen fått genetisk vägledning. Detta sker vid den genetiska mottagningen och provsvar lämnas då ut enbart via denna mottagning. Utredningen förutsätter att en sjukdomsorsakande mutation är identifierad i familjen. Eftersom klinisk kontroll i vissa fall kan bli aktuell även hos barn, kan presymptomatisk genetisk diagnostik vara aktuell även för dem. Försiktighetsprincipen är mycket viktig i dessa fall.

Sammanfattning:

Rekommendation för vilka patienter ska utredas molekylärgenetiskt via kärlsektion:

- Alla med familjeanamnes av symptom som kan relateras till aortasjukdom
- Alla med aortasjukdom yngre än 50 år

Blodprov (2 st EDTA-rör) skickas tillsammans med konsultremiss, där klar anamnes framgår, till Klinisk genetik, Akutgatan 8, 221 85 Lund

Patienter med påvisad mutation remitteras till Klinisk genetik för genetisk vägledning och utvidgad familjeutredning

Detta PM skall utvärderas och uppdateras senast 2017-12-31

Dokumentansvariga:

Ulf Kristoffersson, Catarina Lundin, VO Klinisk genetik och Biobank  
Nuno Dias, Kärlsektion, VO för Hematologi och Kärll

Godkänt: 2016-05-11

Maria Soller, Verksamhetschef, VO Klinisk genetik och Biobank  
Tim Resch, Sektionschef, Kärlsektionen, VO Thorax och kärll