

## **Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme**

Holdningspapiret er udarbejdet i 2015 af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for medicinsk Genetik og fremlægges på DSMG's årsmøde, november 2015.

GODKENDT: Den 7. november 2015

### **Arbejdsgruppens medlemmer**

- Morten Dunø, laboratorieleder, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet.
- Sara Bohnstedt Mørup, læge, Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret.
- Flemming Wibrand, laboratorieleder, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet.
- Pernille Tørring, læge, PhD, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Birte Maigaard, læge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Susanne Boonen, overlæge, PhD, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Charlotte Kvist Lautrup, overlæge, PhD, Klinisk Genetisk Afdeling, Ålborg Universitetshospital.

### **Formål**

Formålet med dette holdningspapir er at skabe en fælles referenceramme for, hvornår der bør tilbydes anlægsbærerundersøgelse. Dette gælder primært for slægtninge og eventuelle partnere efter at en autosomal recessiv sygdom er blevet påvist i familien, men også for par/individer uden kendt familiær disposition.

### **Kommissorium**

I takt med, at det er blevet muligt at teste genetisk for flere og flere recessive sygdomme, er ønsket om testning for anlægsbærerstatus steget. Det er ikke altid hensigtsmæssigt at teste den syges slægtninge for anlægsbærerstatus, hvis man ikke samtidigt kan afklare partnerens status, hvilket kan være vanskeligt ved sygdomme, som er karakteriseret ved stor genetisk heterogenitet.

Der ønskes et vejledende holdningspapir for under hvilke betingelser, der kan tilbydes anlægsbærerudredning. Holdningspapiret kan fungere som "anerkendt faglig standard" på området, og skal have tilslutning fra de forskellige faggrupper inden for specialet Klinisk Genetik. Holdningspapiret har til hensigt:

- At afgrænse de kliniske situationer, der omfattes af dette holdningspapir.
- At udarbejde rekommandationer for hvornår hhv. ægtefælle/partner til kendt anlægsbærer og slægtninge til et afficeret familiemedlem kan tilbydes anlægsbærerundersøgelse.

- At udarbejde rekommandationer for hvornår der kan tilbydes anlægsbærerundersøgelse for autosomal recessive sygdomme uden kendt familiær disposition.
- At beskrive udfordringer i forbindelse med anlægsbærerundersøgelser samt alternative metoder til screening for autosomal recessive lidelser.

## **Introduktion**

En lang række genetiske sygdomme nedarves med autosomal recessiv arvegang, hvilket vil sige, at en person skal have mutation af begge genets alleler for at udvikle den arvelige sygdom. Ved autosomal recessive sygdomme er den afficerede i familien derfor enten homozygot eller compound heterozygot for mutationer i sygdomsgenet, og forældrene til den afficerede er som hovedregel raske anlægsbærere. Generelt anbefales det, som led i udredningen ved fund af compound heterozygoti, at teste forældrene, i forhold til at verificere, at de fundne varianter sidder på hver deres allel. Såfremt den kliniske diagnose er sikker, og der ikke er behov for familieudredning, kan dette evt. fraviges.

De autosomal recessive sygdomme spænder vidt fra helt milde til meget svære fænotyper. Det skønnes, at vi alle er anlægsbærere af en eller flere recessive sygdomme, men da sygdommene hver især er sjældne, vil et barn med autosomal recessiv sygdom ofte være den første afficerede i familien. Når en autosomal recessiv sygdom er identificeret i en familie, skal der tages stilling til, om der er andre familiemedlemmer, som bør tilbydes anlægsbærerundersøgelse, fx førstegradslægninge eller partnere til anlægsbærere i familien.

## **Afgrænsning af området**

Dette holdningspapir er primært udarbejdet som en støtte i forbindelse med genetisk rådgivning ved autosomal recessive sygdomme. Genetisk rådgivning ved disse sygdomme omfatter både en vurdering af risikoen for fødsel af et sygt barn og stillingtagen til, om der skal tilbydes anlægsbærerundersøgelse for den givne sygdom. Tilbuddet om anlægsbærerundersøgelse skal som hovedregel have en klinisk betydning, oftest i form af et ønske om prænatal diagnostik for sygdommen.

For enkelte recessive sygdomme kan der være en behandlingsmæssig konsekvens af at være anlægsbærer. Disse er ikke omfattet af dette holdningspapir men må håndteres ifølge retningslinjerne for de enkelte sygdomme.

## **Anlægsbærerundersøgelse**

Der skelnes mellem to forskellige typer af anlægsbærerundersøgelser. En anlægsbærertest er en undersøgelse af raske medlemmer af en familie, hvor der forekommer en kendt autosomal recessiv sygdom. Her undersøges slægtinge kun for de(n) i familien kendte mutation(er).

Anlægsbærerscreening defineres derimod som undersøgelse af anlægsbærerstatus hos personer uden kendt familieanamnese for en specifik autosomal recessiv sygdom. Her vil

man ofte analysere enten hele genet for sygdomsfremkaldende mutationer eller udvalgte hot-spot regioner for kendte mutationer. Dette kunne eksempelvis være i forbindelse med undersøgelse af en partner til en kendt anlægsgæber.

De senere års hastige udvikling af sekventeringsteknologier åbner for nye muligheder i forhold til udredning af genetiske sygdomme. På baggrund af dette forventes der i de kommende år en øget diskussion, om hvorvidt anlægsgæberscreening for visse autosomal recessive sygdomme bør tilbydes til befolkningen generelt.

### **Prævalens**

Det antages, at prævalensen i Europa af fødte børn med alvorlige autosomal recessive sygdomme er mellem 0,25 og 0,5 %. Dermed har 1-2 % af alle par risiko for at få et barn med en alvorlig autosomal recessiv sygdom. Ved konsangvinitet er risikoen højere.

### **Genetisk rådgivning**

Som udgangspunkt skal en anlægsgæberundersøgelse rekvireres fra en klinisk genetisk afdeling i forbindelse med genetisk rådgivning. Ved rådgivningen optages en grundig familieanamnese og der optegnes et stamtræ. De relevante diagnoser verificeres og der spørges særligt ind til konsangvinitet og etnicitet. Det bør drøftes, om der er et ønske om prænatal diagnostik for den givne sygdom og der bør foretages risikoberegning ud fra viden om prævalens og anlægsgæberhyppighed for sygdommen. Ud fra ovenstående vurderes det om anlægsgæberundersøgelse for den konkrete sygdom er indiceret.

### **Rekommandationer vedr. anlægsgæberundersøgelse af 1. gradsslægtninge/partnere**

For par med en a-priori risiko mindre end 1:800 er anlægsgæberundersøgelse som hovedregel ikke indiceret.

Arbejdsgruppens holdning er, at et tilbud om anlægsgæberundersøgelse kan overvejes til par, hvis a-priori risiko for et afficeret barn er større end 1:800.

Arbejdsgruppen anerkender, at det for mange autosomal recessive sygdomme kan være vanskeligt at tilvejebringe et præcist estimat af sygdomsprævalensen, dette specielt i relation til etnicitet, og de foreslåede grænser er derfor at betragte som vejledende.

En række af sygdommene er karakteriseret ved en betydelig heterogenicitet. Ved Bardet-Biedl syndrom er der f.eks. mere end 19 gener involveret. Når den ene partner er kendt anlægsgæber, er det her kun relevant at forholde sig til anlægsgæberfrekvensen for dette enkelte gen frem for den overordnede prævalens af sygdommen

Hvis der er tale om en sygdom med relativt få prævalente mutationer, som fx cystisk fibrose, LGMD2I o.a., kan det overvejes at tilbyde anlægsgæberundersøgelse for disse mutationer uafhængigt af de foreslåede risikogrænser.

### **Udfordringer i forbindelse med anlægsbærerscreening**

Med genetiske analyser følger en risiko for identifikation af varianter af ukendt betydning (VUS), hvilket komplicerer den genetiske rådgivning. Risikoen for at identificere en VUS kan reduceres betydeligt ved kun at undersøge for prævalente mutationer, hvis sådanne findes.

For recessive sygdomme der skyldes mutationer i meget store gener, kan det være forbundet med en betydelig udgift at udføre anlægsbærerscreening. Da risikoen for at identificere en VUS må formodes at stige med genets størrelse, bør det her især overvejes, om der findes prævalente mutationer eller evt. hot-spot regioner for mutationer.

### **Alternative metoder til screening for autosomale recessive lidelser.**

I tilfælde hvor anlægsbærerstatus kan belyses ved en biokemisk/metabolisk analyse, bør dette overvejes. Dette vil primært være relevant for metaboliske sygdomme, hvor enzymaktiviteten kan måles i leukocytter. Dog eksisterer der ofte et overlap i enzymaktiviteten mellem vildtype og anlægsbærere, hvilket for nogle metaboliske sygdomme medfører et højt antal inkonklusive resultater. Metodens anvendelighed må derfor overvejes individuelt i samarbejde med Metabolisk laboratorium, Rigshospitalet.

### **Rekommandationer for anlægsbærerscreening uden kendt familieanamnese**

Anlægsbærerscreening for par uden kendt familieanamnese med autosomal recessiv sygdom kan være relevant ved konsangvinitet eller for par fra genetiske isolater. Der bør foretages en litteratursøgning for, om der foreligger vejledende retningslinjer vedrørende anlægsbærerundersøgelse for autosomal recessive sygdomme hos indgifte med den pågældende etniske baggrund eller geografiske oprindelse. Dette er blandt andet relevant for personer, der stammer fra Færøerne, Ashkenazi jøder etc.

### **Situationer, hvor man ikke bør tilbyde anlægsbærerundersøgelse**

For autosomal recessive sygdomme med lav penetrans og høj allelfrekvens bør man afstå fra at tilbyde anlægsbærerundersøgelse.

### **Konklusion**

For par med en a-priori risiko mindre end 1:800 er anlægsbærerundersøgelse som hovedregel ikke indiceret. Et tilbud om anlægsbærerundersøgelse kan overvejes til par, hvor a-priori risikoen for et afficeret barn er større end 1:800. I så fald bør der tages højde for sygdommens sværhedsgrad samt risikoen for identifikation af VUS.

## Litteraturliste

Brøndum-Nielsen K. Fætter-kusine ægteskaber. Ugeskr Læger. 2003 Apr 28;165(18):1849

Ropers HH. On the future of genetic risk assessment. J Community Genet. 2012; 3(3): 229–236.

Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, Schneider A, Stoll K, Wapner R, Watson MS. Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstet Gynecol. 2015 Mar;125(3):653-62.

Henneman L et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. ESHG draft 2015 (in prep).