

Genetik
vid
Aortasjukdomar



210521 Karolina Engström Klinisk genetiker
Klinisk genetik / Kardiogenetik

Klinisk genetik

Klinisk genetik region mottagning

- Allmänogenetisk mottagning
- Onkogenetisk mottagning
- Kardiogenetisk mottagning
- Satellitmottagningar i regionen (Jönköping, Kalmar, Norrköping, Västervik)



Kliniskt genetiskt laboratoriet

- Prenatal fosterdiagnostik
- Hematologisk diagnostik
- Kardiogenetisk diagnostik
- Syndromdiagnostik

Genetisk vägledning

Risk för fler i släkten?



Gravid kvinna ringer- har jag risk för TAAO? Ärftligt?
Syster avled graviditetsvecka 30+ TAAO

Far op aortaaneurysm 70+

45-årig man med aortadissektion?

19-årig kvinna undrar – jag är kort, kan jag ärvt mutation i FBN1 från pappa?

Damen på 65 år med aortadilatation berättar att pappa drunknade, men farbror
hjärtinfarkt- eller var det aortan?

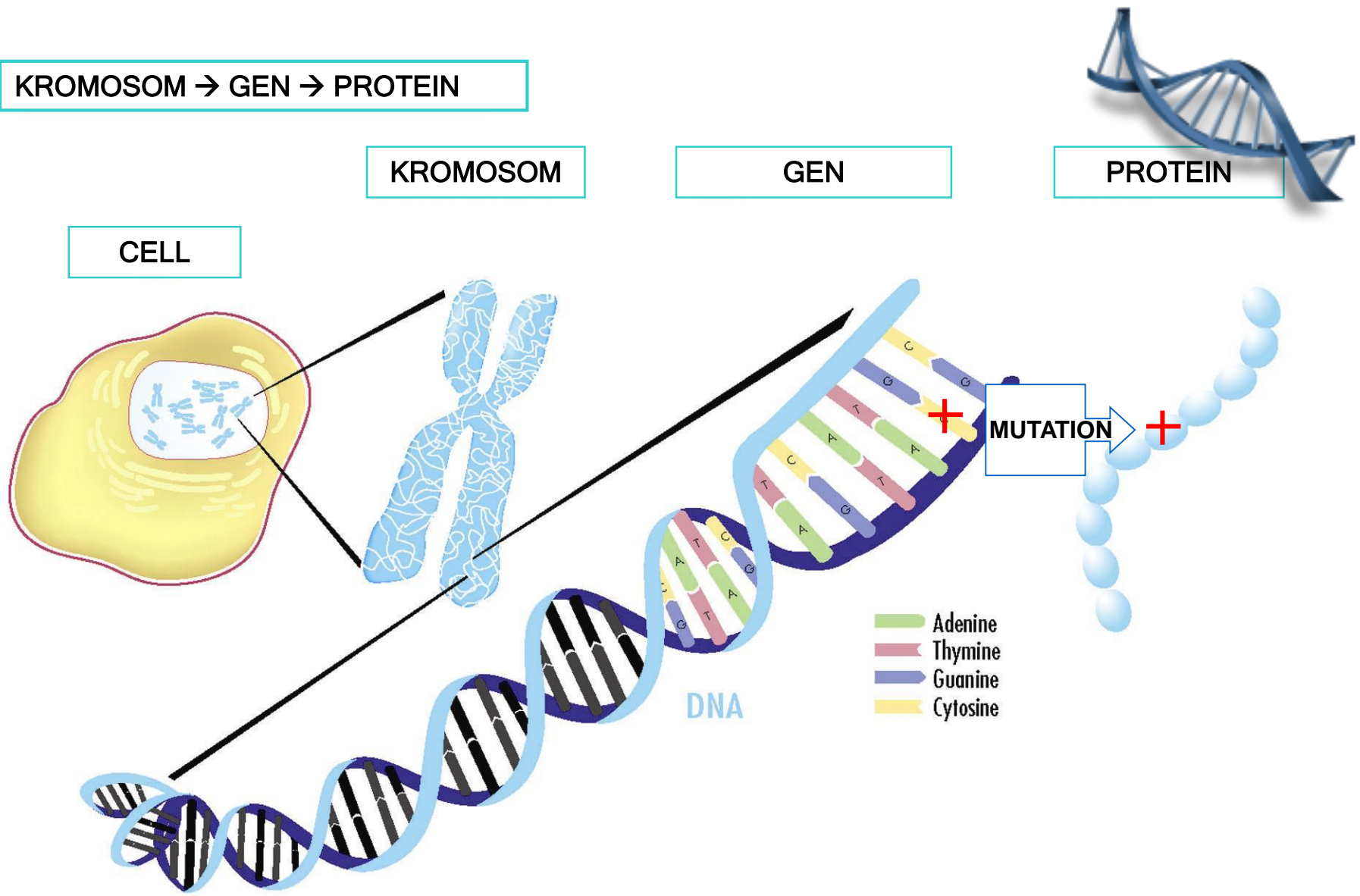
Genetisk undersökning screening – riktad analys

Sjuk individ (index) – screena flera gener

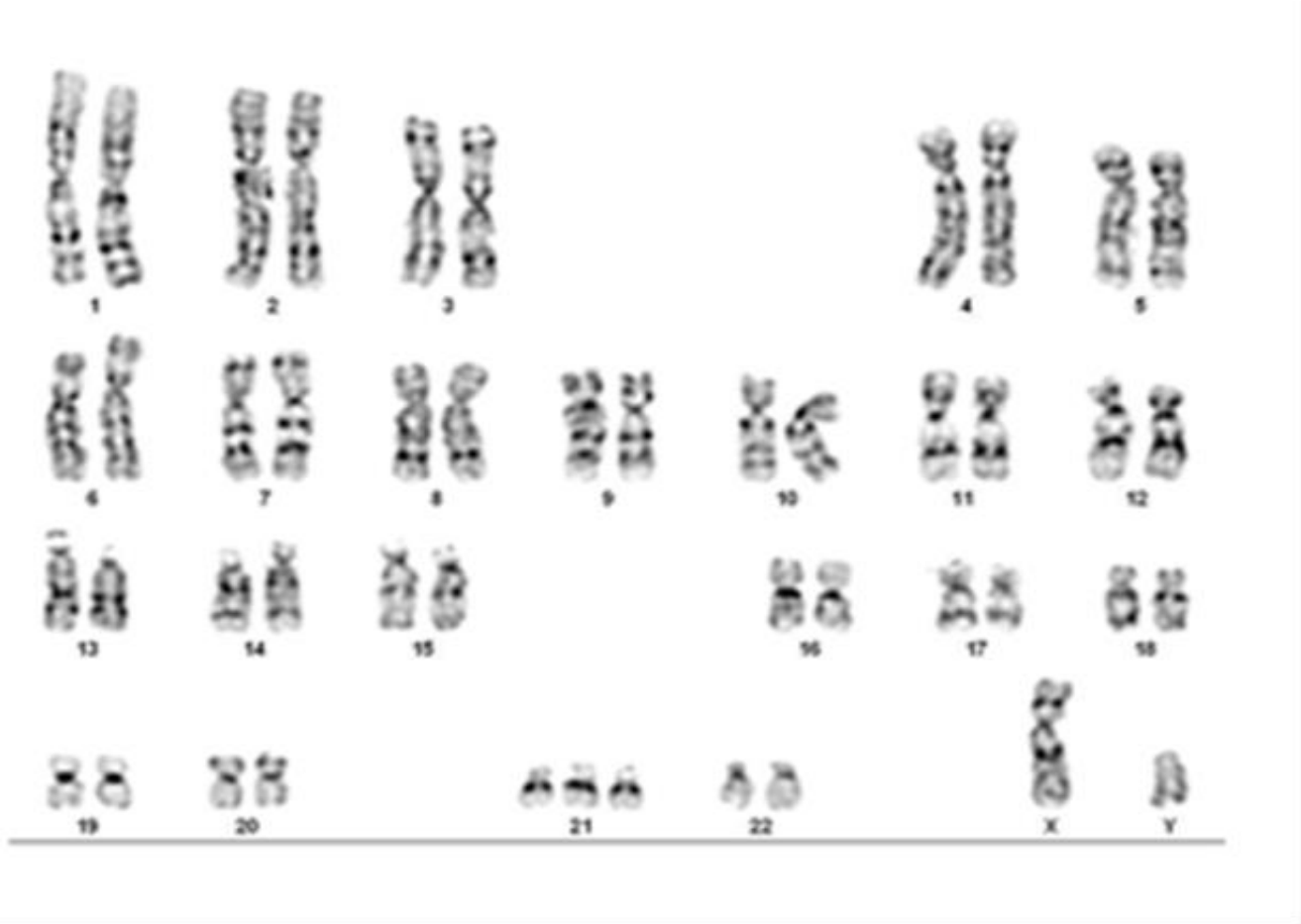
Frisk individ med känd mutation i släkten – analysera riktat



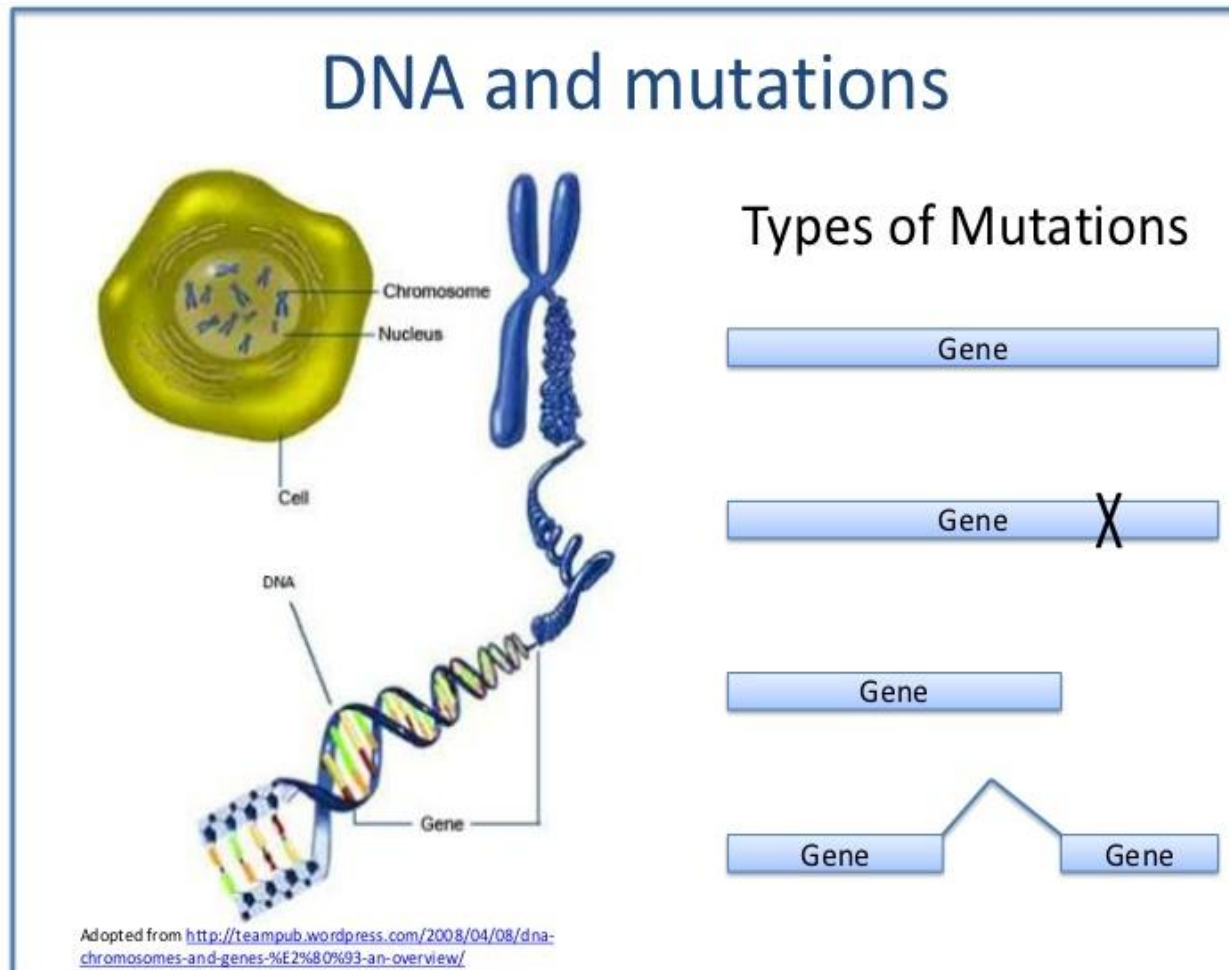
KROMOSOM → GEN → PROTEIN



Kromosomer



Vanliga typer av mutationer



Normal

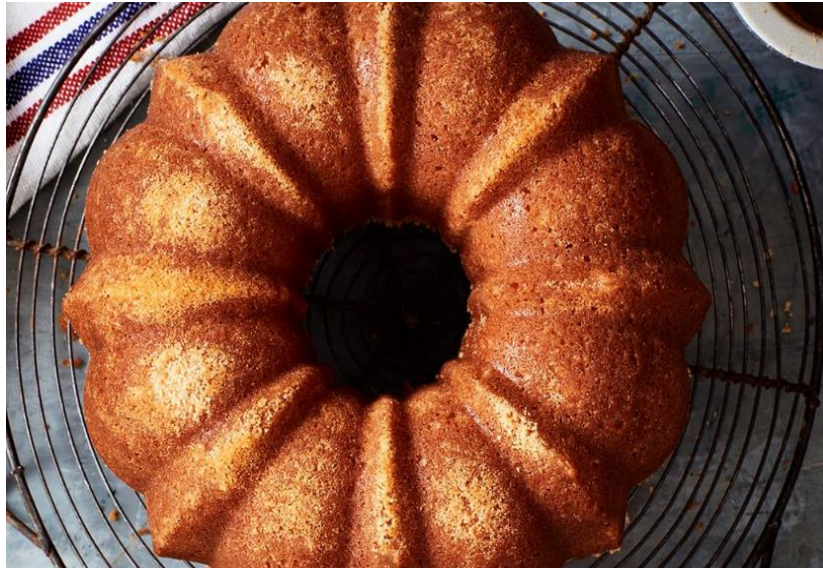
Punktmutation
(nr=position)

Deletion (del)

Insertion (ins)

Klassificera varianten

Hur patogen är varianten?



2 ägg

2 dl strösocker

3 dl vetemjöl

1,5 tsk bakpulver

0,5 tsk vaniljsocker

50 g smör

1 dl mjölk

Tolka & klassificera varianter

Richards et al 2015

- Populationsdatabaser
- Disease databaser
- Publicerad litteratur
- Icke publicerad litt eget lab
- In-silico prediktionsverktyg

Tolkningsregler enligt AMCG

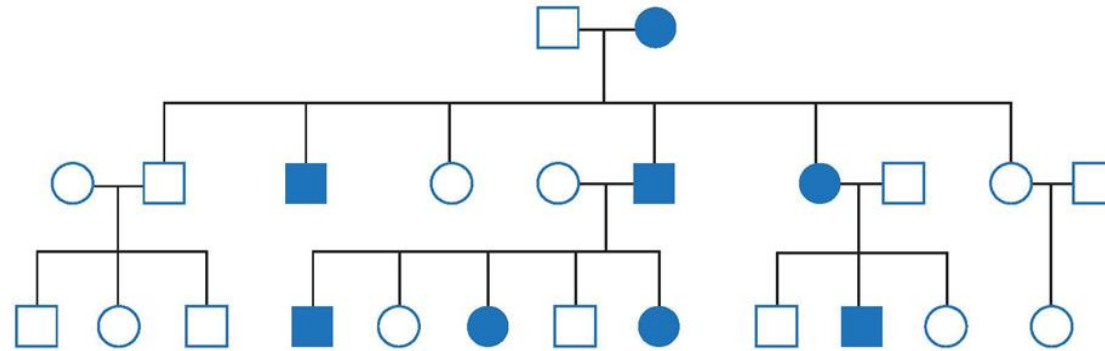
Utfall:

- Patogen
- Troligtvis patogen
- **Oklar betydelse (VUS)**
- Troligen benign
- Benign



Utifrån rådande kunskapsläge
Ny bedömning 3-5 år VUS eller...?

Autosomal Dominant Inheritance



Characteristics of Autosomal Dominant Inheritance

- Multiple generations are affected.
- Males and females are equally likely to be affected.
- Male to male transmission occurs.
- Each offspring of an affected parent has a 50% chance of being affected and a 50% chance of being unaffected.

Hereditär aortasjukdom?

- Bakgrund:

Thorakala aortaaaneurysm ofta asymtomatiska, förstoras över tid. De flesta dissektioner sker i närvaro av aneurysm.

- Stanford criteria:

Typ A dissektioner – a ascendens, oavsett om descendens involveras eller ej.

Typ B- börjar i descendens, neråt, ev till a abdominal. Typ B mer sällan död, ingen förstoring desc aorta.

- DeBaKey: klassificerings system. Definierar utifrån var riften uppstått och utbredning.

Thorakal aortasjukdom ärftlighet – mutation påvisas?

20 % av de med TAAD (som inte har ett syndrom) har familjehistoria

30% av familjer med "aortasjukdom" har patogen variant i någon av de ca 20 vanligaste generna vid aortasjdm

Individ <56 år med aortadissektion och avsaknad familjehistoria: 10% har mutation i känd gen

Tidigare: syndrom - icke syndrom.

(Syndrom = symtom utanför aorta)

Men en patogen mut i FBN1 kan dels visa sig som Marfan syndrom och extrakardiella symtom, eller bara delar av symtombilden.

Nytta???
Varje gen beh bedömas för sig – guide screening, diagnos, handläggning
Möjliggör testning av friska släktingar – kontroller.

Syndrom vid TAAD

- Marfan (MFS) – FBN1
- Loeys-Dietz syndrom (LDS) – TGFBR1/2, SMAD3, TGFB2 osv...
- Ehler-Danlos Syndrom (EDS) – vaskulär form COL3A1
mfl

Sämre prognos vid syndromiska former?
Kir intervention vid lägre diameter?

Syndromiska former ca 20% av all TAAD

Socialstyrelsen ovanliga diagnoser // genereview

Marfan syndrom

- Ärftlig bindvävssjukdom varierat uttryck
- Bv stödjefunktion påverkat pga mutation FBN1 – ECM fibrillin (hållfasthet aorta, upphängning lins). Proteinet firbrillin uttrycks i flera olika vävnader.
- AD, 50%.
- 25% de novo
- 1/5 000- 1/10 000
- Symtom: varierar mkt mellan individer !
Vad tittar ni efter?

Status:

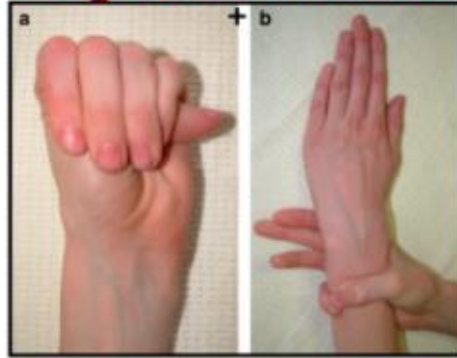
- Skelett- Längd Arm/ben/fot/fingr/tår
Armspann
Fötter Valgus
Bröstkorg skolios, excavatum/carinatum
Tumtecken, handleds-

Ansikte långsmalt, hög/smal gom, trångt
- Ögon – Närsynt/linslux
- Hjärta/kärl – ao-rotsdil el diss upptill 80%(?)
även påverkan mitralis/tricuspidalisklaffar
- Lungor- spontanpnmthx 10%
- Nervsystem- duraektasier lumbalt
- Hud/leder – striae, ärrbräck, ljumskbräck.
Hypermobil el stel armbågsleder
- Blodtryck – högt?



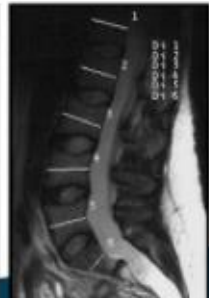


Marfan systemic score



3 points

2
points



Diagnos Marfan syndrom

- Kombinera
Famijehistoria, klinisk us (ulj hjärta/aortarot + ögon),
bilddiagnostik, genetik;

Gentkriterier

- **Definitiv** om ngt av nedan:
Diss/dil aortarot* & bilat linslux
& FBN1 patogen variant
& MFS i familjen
Bilat linsluxation & FBN1 patogen variant

25% har INTE
fam historia

* >2SD över medelvärde baserat på längd & vikt ($Z > 2$)

Andra syndrom: Loeys-Dietz syndrom (LDS)

TGFBR1/2 – LDS 1, 2 (2005)

SMAD3 – LDS typ 3

TGFB2 – LDS typ 4

T. Tingström, et al.

Clinica Chimica Acta 501 (2020) 222–228

OSV...

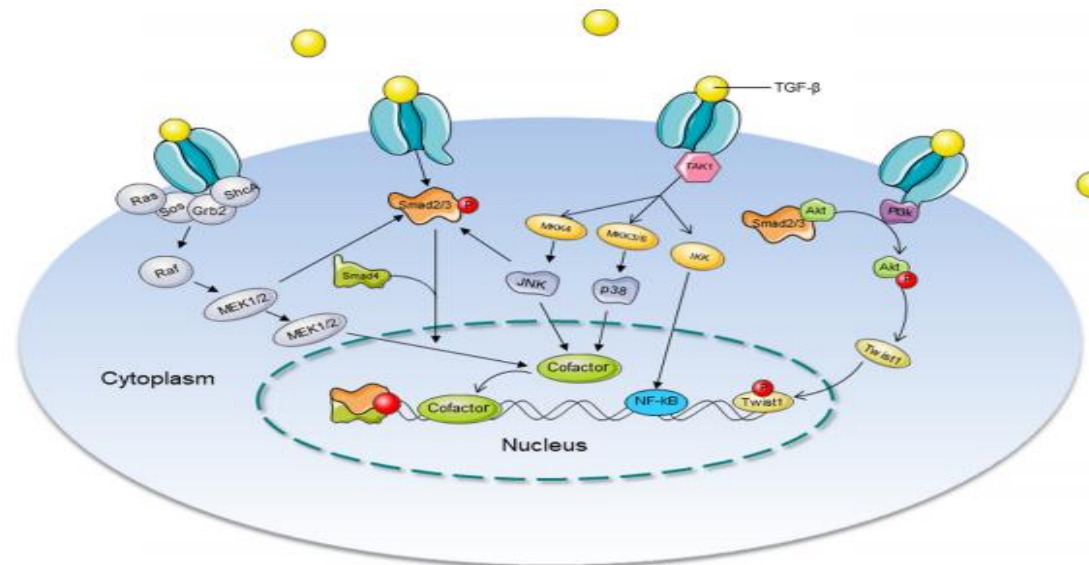


Fig. 1. The classical and non-classical TGF-β pathways are shown. From the left, the first image is the ERK pathway, which can affect the TGF-β classical pathway by activating Smad3 (the second image). The third image is the JNK pathway. JNK can promote the phosphorylation of Smad3. The fourth image is the AKT pathway. Smad3 can bind to AKT and promote AKT phosphorylation. All three pathways can affect the function and metabolism of cells by entering the nucleus.

LDS forts

- Tidigare debutålder
- Intrakraniella aneurysm och dissektioner / andra artärer
- slingriga kärl (vascular **tortuosity**)
- Symtom variabla:
 - **Likna** MFS ev pectus, skolios, osteoartrit, överrörligt, striae mm
 - Likna v-EDS lätt blåmärke, translucent skin, atrofa ärr, uterus ruptur vid graviditet
- **"Typiska"** LDS – hypertelorism, bifid uvula/gomspalt, kraniosynostos, klumpfot, retrognati tex.
- Allvarligare än MFS. Kärlkomplikationer även barn
Signifikant risk dissektion <5cm (Loeys et al N Engl J Med 2006)
Hög mortalitet; median life expectancy 37 år.

Ehler-Danlos syndrom (EDS)

- Olika typer av EDS, olika gener, olika symtom
- Vaskulär EDS COL3A1 – mängden kollagen
assoc med ansiktsdrag, ”synliga vener”, lätt blåmärken, ...osv kallas kärltypen EDS.
- vEDS 100% penetrans, 5-10% av EDS (?)
50% de novo
- Sällsynt 1/150 000
- 4% intrakraniella blödningar

Kollagen minskar artärer & **GI** (Ruptur organ GI)
80% komplikation (vasc / GI) **<40** **åå**
- Median survival 51 år., aortadissektion 20% av all död hos vEDS. 68% fatala.
Första komplikation 29 år.
- Typ av mutation kan ev säga något om hur allvarlig bild – men kompliceras av att patienterna kan dissekera vid midsized arterial diameters utan aneurysm-utveckling

4 gener vid non syndromic TAAD

- ACTA2 – 12-20% av familjär TAAD.

Kumulativ risk för dissektion el aortic repair vid **85 åå 76%**

Median ålder för dissektion **35 år**

Vissa mutationer högre risk ocklusiv kärlsjukdom, stroke/ koronarsjuka

Även abdominal AA, coronar aneurysm/dissektion, tortuosity aorta mm.

Även ruptur utan aneurysm.

1/3 ruptur < 5.0 cm. Gravida vid lägre...

ACTA2, MYLK, MYH11, PRKG4 tenderar dissektion/ruptur <5.0 cm

TAAD

Överlappande symtom & många gener

Heritable Thoracic Aortic Disease by Phenotype

The following is a list of clinical features that can be observed

- Marfan syndrome type skeletal features: *BGN*, *FB*, *TGFBR2*
- Marfan syndrome type skeletal features, lens dislocation
- Loeys-Dietz syndrome with Marfan syndrome skeletal features, craniosynostosis, cleft palate/bifid uvula: *TGFBR1*, *TGFBR2*
- Thin, translucent skin; easy bruising; atrophic scars: *COL3A1*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*
- Gastrointestinal rupture; uterine rupture during pregnancy: *COL3A1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*
- Patent ductus arteriosus (PDA): *ACTA2*, *MYH11*, *TGFBR2*
- Livedo reticularis and/or iris flocculi: *ACTA2*
- Congenital mydriasis, PDA, aorto-pulmonary window, Moyamoya-like cerebrovascular disease, pulmonary hypertension, gut malrotation, hypotonic bladder: *ACTA2*, specifically mutation of arginine at residue 179 (Arg179)

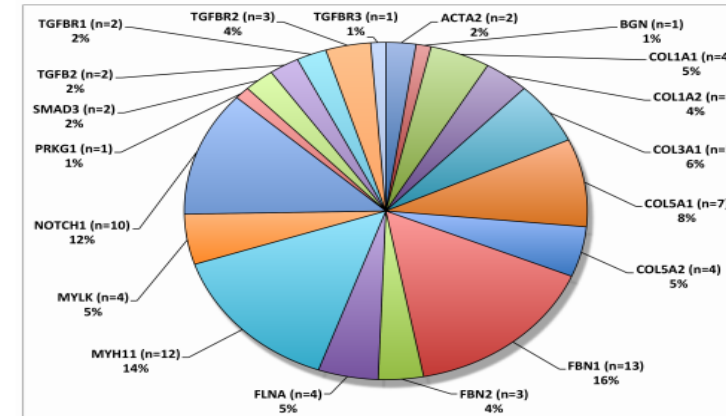
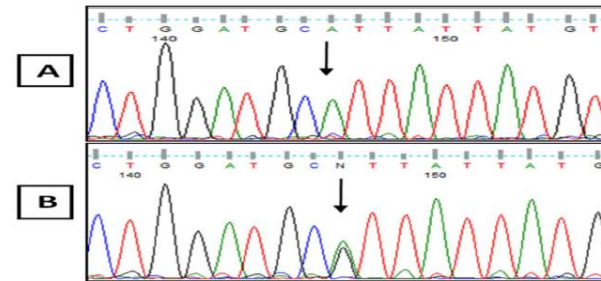


Figure 2. Overall frequency distribution of TAAD associated variants. FBN1 was the most frequently mutated gene in this patient cohort. © 2020 by Edi.Ermes. [30]

Genetisk testning

Genetisk screening;
Aorta/bindvävssjukdom?



Massiv parallellsekvensering (MPS) Next generation sekvensering (NGS)

1. Genpanel

Alla exon från gener
koppling till aorta-bindväv



2. Utvidga analys? Alla exon i kliniskt intressanta
(relevanta) gener ca 7.000 gener (20.000 gener kända)

3. Genom: allt DNA - WGS whole genome sequencing



Genetisk analys

- In house
- Analystid 2-4 mån
- EDTA-rör
- **Index:** screening gener aorta-bindväv
- Presymtomatisk testning av frisk FGS
Riktad analys bara för variant påvisad hos sjuk



Klinisk information		Genetisk information		Laboratorieinformation		Resultat		Diagnostik		
Patentnr	Diagnos	Analysmetod	Analysområde	Analysresultat	Analysområde	Analysresultat	Analysområde	Analysresultat	Analysområde	
123456	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123457	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123458	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123459	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123460	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123461	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123462	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123463	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123464	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123465	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123466	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123467	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123468	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123469	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123470	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123471	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123472	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123473	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123474	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123475	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123476	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123477	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123478	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123479	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123480	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123481	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123482	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123483	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123484	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123485	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123486	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123487	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123488	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123489	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123490	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123491	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123492	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123493	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123494	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123495	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123496	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123497	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123498	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123499	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT
123500	FGS	MLPA	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT	ACTA1	WT



Genetisk utredning vid aortasjukdom?

- I dagsläget US/ViN/Motala:

Remiss i cosmic t kardiogenetisk mottagni
Anamnes, fam historia



Kartläggning släktdiagnos vid behov / ev us
Genetisk vägledning

EDTA-rör för analys

Provsvar

Alt EDTA-rör till klin gen lab m pappers-remiss för endast analys

Genetisk testning; För vem???

- ”Testkriterier under utarbetande”



Vi diskuterade testkriterier som man skulle kunna ge till thoraxkirurger:

- a. Dissektion/klinisk signifikant aorta ascendens dilatation innan 50 åå
- b. Två inbördes förstegradssläktingar (syskon, förälder-barn) som bägge dissekerat/klinisk signifikant aorta ascendens dilatation oavsett ålder.
- c. Misstanke om syndrom fundera på remiss till klinisk genetik

Egentligen är kriterium a. lite vidare gäller även om det är andragradssläktingar men enklare med dessa om vi ska kommunicera extern.

- (Oavsett BAV... enligt disk i aortanätverk)



Utfall genetisk testning TAAD?



Ej påvisat genetisk orsak:

- 70% har inte patologisk variant i analyserade gener för aortasjukdom. (beroende på selektion i gruppen)
- Familjebrev att sprida till förstagrads släktingar så de kan erbjudas kliniska kontroller utifrån bedömning av släkten

Riktlinjer på kardiologföreningens hemsida.

VUS – variant of unclear significans - Rek ny bedömning 2-5 år

Klinisk betydelse av mutation?

- Index – påverkar kontroller, vilka organ, intervention?
Olika gener- olika aggressivt?
Riskbedömning graviditet beroende på gen?
- Förstagrads släktingar i risk? Presymtomatisk testning.
Kliniska kontroller.
- Teoretisk möjlighet till fosterdiagnostik.

Genetisk vägledning



Process som hjälper patienter och familjer att förstå och fatta beslut gällande den rådande ärftliga sjukdom.

"...genetic counseling is a communication process which deals with the human problems associated with the occurrence of a genetic disorder in a family..."

Fraser, 1974

Genetisk vägledning



- Förstår **medicinsk fakta** om sjukdomen
- Förstår **ärftligheten** och **återupprepningsrisken** för släktingar
- Förstår **alternativ** för att hantera återupprepningsrisken
- **väljer sin bästa väg** att gå vidare
- får hjälp att **anpassa** sig till diagnosen och återupprepningsrisken

→ Patientcentrerad process

Patientperspektivet: Psykosociala aspekter



- Ambivalens
- Skuldkänslor
- Rädsla
- Svårt att meddela släktingar
- Försvarsmekanismer/Coping strategier
- Möjlighet till familjeplanering

Diagnostik

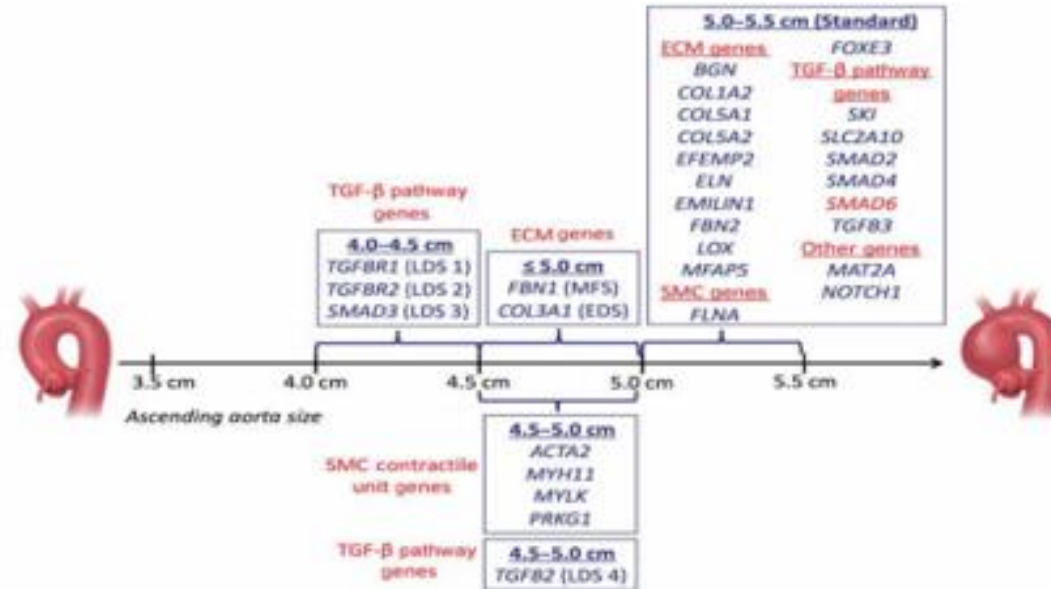
Ärftliga hjärtsjukdomar Genpaneler – NGS

Diagnostik och genetisk vägledning för ärftliga hjärtsjukdomar

Frågeställningar/diagnoser inkluderar:

- Arrytmi (Long QT, Short QT, Brugada, CPVT, IVF)
- Kardiomyopati (HCM, DCM, ARVC, LVNC)
- Aorta/bindvävssjukdomar (Marfan, Loeys-Dietz, EDS, TAAD)
- Familjär hyperkolestolemi, severe hypertriglycidaemia
- Plötslig hjärtdöd (SCD)
- Non syndromic congenital heart disease
- RASopathies

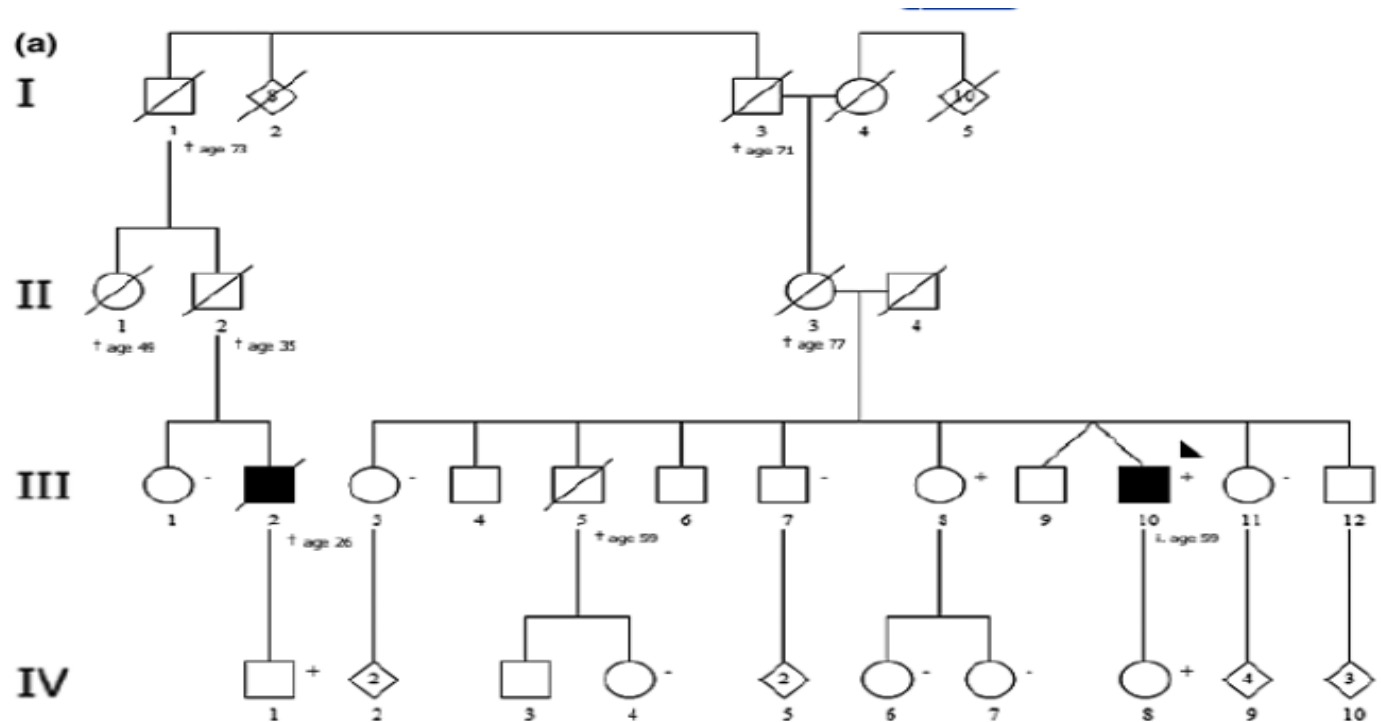
Framtid



- Stora framsteg under 30 år sedan FBN1 påvisades..
- Kunskap – forskning – fenotyp – terapi- intervention - riskbedömning

Kardiogenetik mottagning/Kardiologen
Klinisk genetik

SMAD3



karolina.engstrom@regionostergotland.se



Frågor? Kardiogenetisk mottagning på Kardiologen i första hand
(Alt Klinisk genetik)

karolina.engstrom@regionostergotland.se