



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Udredning og opfølgning af familiær aneurisme sygdom

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Dansk Neuroradiologisk Selskab
Dansk Karkirurgisk Selskab
Dansk Neurokirurgisk Selskab
Dansk Cardiologisk Selskab
Dansk Pædiatrisk Selskab

Godkendt 28.05.20

Version 1.0

Arbejdsgruppens medlemmer

Klinisk Genetik

Birgitte Rode Diness (Rigshospitalet)
Maria Rasmussen (Vejle Sygehus)
Pernille Tørring (Odense Universitetshospital)
Lise Graversen (Aarhus Universitetshospital)
Anne Marie Jelsing (Rigshospitalet)
Saga Elise Eiset (Aarhus Universitetshospital)
Suzanne Granhøj Lindquist (Rigshospitalet)
Sophia Hammer-Hansen (Rigshospitalet, tovholder)

Samarbejdspartnere (udpeget fra de respektive selskaber)

Lasse Ole Zacho Speiser (Dansk Neuroradiologisk Selskab)
Jes Sanddal Lindholt (Dansk Karkirurgisk Selskab)
Niels Sunde (Dansk Neurokirurgisk Selskab)
Torsten Bloch Rasmussen (Dansk Cardiologisk Selskab)
Stense Farholt (Dansk Pædiatrisk Selskab)

Indhold

Indledning.....	3
Forkortelser	4
Henvisningskriterier:	5
Generelt.....	6
1. Intrakranielle aneurismer	6
a. Baggrund.....	6
b. Klinisk genetisk udredning.....	6
c. Risikovurdering og surveillance for intrakranielle aneurismer	7
2. Thorakale aortaaneurismer	8
a. Baggrund.....	8
b. Klinisk genetisk udredning.....	9
c. Risikovurdering og surveillance	9
3. Abdominale aorta aneurismer	11
a. Baggrund.....	11
b. Klinisk genetisk udredning.....	11
c. Risikovurdering og surveillance	12
4. Aneurismer i de muskulære arterier	12
a. Baggrund.....	12
b. Klinisk genetisk udredning.....	13
c. Risikovurdering og surveillance	13
Sygdomme.....	15
1. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom.....	15
2. Moyamoya.....	17
3. Marfans syndrom	17
4. Ehlers-Danlos' syndrom.....	19
5. Loeys-Dietz' syndrom	24
6. Arterioelastose eller -dissektion.....	25
7. Mikroduplikation 16p.13.11	27
8. Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi og Juvenil polypose syndrom	27
9. Andre	29
Referencer	30
Appendix 1: Alarmbrev	36

Indledning

Baggrund og formål med guidelines

Genetisk udredning af patienter og familier med aneurismer har til formål at identificere patienter, som har aneurismer som led i et syndrom f.eks. Marfans syndrom, samt identificere patienter, hvor der forekommer arvelig disposition til aneurismer og dermed indikation for surveillance. Ved påvisning af en patogen variant ved genetisk undersøgelse, er der mulighed for prædiktiv gentest af risikopersoner i familien og dermed mulighed for at tilbyde relevant opfølgning med henblik på at nedsætte morbiditet og mortalitet. Samtidig kan der også være mulighed for prænatal diagnostik, eller præimplantationsgenetisk test.

Følgende guidelines har til formål at være et værktøj til brug ved udredning, risikovurdering og henvisning til surveillance af patienter/familier med aneurismesygdom. Risikovurdering kan være kompleks og vil altid bero på en samlet klinisk vurdering af den konkrete sag.

Generelt om klinisk genetisk udredning

Anamneseoptagelse og objektiv undersøgelse udføres primært på den afficerede person, men hvis denne ikke er i live, bør der så vidt muligt foretages objektiv undersøgelse på alle 1. gradsslægtninge. Det kan endvidere være nødvendigt at henvise 1. gradsslægtninge til f.eks. kardiologisk vurdering af aortarod samt oftalmologisk undersøgelse. Hvis der ved genetisk undersøgelse ikke påvises en patogen variant hos den afficerede, og der er mistanke om mosaicisme, kan molekylærgenetisk undersøgelse af efterkommere overvejes.

Hvis det er muligt at udføre genetisk analyse på væv fra afdøde, kan dette gøres efter aftale med den henviste slægtning uden nødvendigvis at tilbyde klinisk undersøgelse af alle 1. gradsslægtninge.

Prædiktiv gentest af børn forudgås altid af genetisk rådgivning med overvejelser af fordele og ulemper i form af bl.a. intensiv kontrol af børn, der måske senere viser sig slet ikke at være genetisk disponerede eller stigmatisering af klinisk raske børn, der er genetisk disponerede for sygdommen. Forhold vedr. genetisk testning af børn er uddybet i DSMGs guideline.¹

Forkortelser

AAA	Abdominalt aortaaneurisme
ADPKD	Autosomal dominant polycystisk nyresygdom
DCS	Dansk Cardiologisk Selskab
EDS	Ehlers-Danlos' syndrom
HTAAD	Hereditær thorakalt aortaaneurisme eller -dissektion
HHT	Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi
IA	Intrakranielt aneurisme
JPS	Juvenil polypose syndrom
LDS	Loeys-Dietz' syndrom
MMD	Moyamoya disease
MMS	Moyamoya syndrom
MFS	Marfans syndrom
NF1	Neurofibromatose type 1
SAH	Subaraknoidal blødning
TAAD	Thorakalt aortaaneurisme eller -dissektion
TTE	Transthorakal ekkokardiografi

Henvisningskriterier

Nedenstående henvisningskriterier gælder som udgangspunkt afficerede patienter. Er den/de afficerede familiemedlemmer ikke i live, kan 1. gradsslægtninge henvises.

1. Patienter, der har haft et intrakranielt aneurisme (IA) **OG** hvor et eller flere af følgende kriterier er opfyldt:
 - Subarachnoidal blødning (SAH) <45 år på diagnosetidspunktet, som ikke er forklaret af anden årsag
 - Multiple intrakranielle aneurismer
 - Familiehistorie med pludselig tidlig død
 - 1. eller 2. gradsslægtning med IA
 - Mistanke om aneurisme som led i et syndrom: F.eks. ved samtidig forekomst af cystenyrrer, dysmorfe træk, dysproportio, pneumothorax, organruptur, hernier eller luksationer mv.
 - 1. gradsslægtninge med andre former for aneurismer (dog ikke ved en enkelt slægtning med AAA > 60 år)
2. Patienter med thorakalt aortaaneurisme eller -dissektion (TAAD), **OG** hvor et eller flere af følgende kriterier er opfyldt:
 - Under 50 år på diagnosetidspunktet
 - Familiehistorie med tidlig pludselig død
 - 1. eller 2. gradsslægtning med TAAD
 - Mistanke om TAAD som led i et syndrom: F.eks. ved dysmorfe træk, dysproportio mv.
 - Slægtninge med andre former for aneurismer
3. Patienter med abdominalt aorta aneurisme (AAA) med symptomdebut under 50 år, som ikke er forklaret af anden årsag.
4. Patienter mistænkt for at have et syndrom (f.eks. Vaskulær Ehlers Danlos' syndrom) som årsag til AAA.
5. Patienter med dissektion af koronararterier eller cervikalarterier **OG** et eller flere af følgende kriterier:
 - Under 50 år på diagnosetidspunktet og ikke procedurerelateret
 - Bilateralt eller flere events hos samme person
 - Familiehistorie med pludselig tidlig død
 - 1. eller 2. gradsslægtning med arterielt aneurisme
 - Mistanke om aneurisme som led i et syndrom: f.eks. ved dysmorfe træk, dysproportio, pneumothorax, organruptur, hernier og luksationer mv.

Generelt

1. Intrakranielle aneurismer

a. Baggrund

Prævalensen af intrakranielle aneurismer (IA) i populationen er 2-3% og øges med alderen. Subarachnoidalblødning (SAH) som følge af IA er sjælden (ca. 1 ud af 10.000 personer per år), men er forbundet med høj morbiditet og mortalitet (>40% overlever ikke den første måned).² Personer som ryger, har hypertension eller har alkoholmisbrug samt kvinder og personer med en familiehistorie med IA eller SAH har øget risiko for IA og SAH. Der ses en øget prævalens af IA hos patienter med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD), vaskulær Ehlers-Danlos' syndrom (EDS), Marfans syndrom (MFS), Loeys-Dietz' syndrom (LDS), Alagilles syndrom og Neurofibromatosis type 1.

Et større dansk epidemiologisk studie viser, at 1. gradsslægtninge til patienter med SAH har tre til fem gange øget risiko for SAH sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Den absolutte risiko er dog fortsat lav.³

Vores viden om forekomsten af IA hos ADPKD patienter er hovedsageligt baseret på mindre observationelle studier. Studierne indikerer, at prævalensen af asymptomatiske IA påvist ved MR-angiografi er ca. 9-12% hos ADPKD patienter. Prævalensen spænder fra ca. 20-27% hos dem med en familiehistorie med IA eller SAH til ca. 6% hos dem uden en sådan familiehistorie. Patienter med ADPKD er gennemsnitligt yngre, når der forekommer IA ruptur, end det ses i baggrundsbefolkningen (41 år versus 51 år).⁴

b. Klinisk genetisk udredning

Anamnese og familieanamnese:

Efter vanlige retningslinjer men med særlig fokus på forekomst af aneurismer, SAH, aortopati, lever og nyresygdom samt misdannelser.

Klinisk undersøgelse:

- Almindelig objektiv undersøgelse inkl. vurdering af forekomst af dysmorfe træk.
- Evt. Marfan score og Beighton score samt vurdering af hudens konsistens og strækbarhed.⁵⁻⁸
- Overvej ultralydsscanning af nyrerne med henblik på om patienten har ADPKD.

Molekylærgenetisk undersøgelse:

Hvis der er mistanke om ADPKD, kan der foretages analyse af *PKD1* og *PKD2*. Hvis indexpersonen er <15 år, og der ikke er mistanke om et specifikt syndrom, kan man overveje exomsekventering/genomsekventering. Ved mange tilfælde af IA og SAH i en familie, hvor der ikke er mistanke om ovenstående syndromer, kan man overveje molekylærgenetisk analyse af f.eks. *THSD1*, *PCNT* og *ANGPTL6*.⁹⁻¹¹

c. **Risikovurdering og surveillance for intrakranielle aneurismer**

Overvejelser forud for billeddiagnostisk surveillance for IA

Det er vigtigt at overveje, om fundet af et IA vil have en behandlingsmæssig konsekvens, og om personen reelt ønsker viden herom. Visheden om at have et IA, der kan bryde og give en livstruende SAH, kan være meget belastende. Tilmed er den forbyggende behandling ikke uden risiko; ca. 5 % af patienterne får en komplikation (inkl. død) efter endovaskulær behandling og ca. 7 % efter kirurgisk behandling. Fund af et mindre IA vil i mange tilfælde ikke føre til behandling men alene udløse yderligere kontrolscanninger¹².

Risikovurdering

Ikke væsentlig øget risiko

Definition:

- Patienter med visse syndromer, som Marfans syndrom, Alagilles syndrom og Neurofibromatosis type 1 har en øget forekomst af IA.¹³ Evidensen underbygger dog ikke, at disse patienter systematisk tilbydes surveillance for IA, men beslutningen må bero på en individuel vurdering.^{14,15}
- Personer med en førstegradsslægtning med én moyamoya forandring (se afsnit 2. Moyamoya, side 17).

Surveillance: Ingen.

Øget risiko

Definition: Der vurderes at være øget risiko for IA, hvis

- Personen har to 1. gradsslægtninge med verificeret IA eller SAH (f.eks. mor og far eller mor og søster).
- Personen er ADPKD patient og har en 1. gradsslægtning med IA eller SAH.
- Personen er kendt med et syndrom (vaskulær EDS, LDS, mfl.) som er forbundet med en væsentlig øget risiko.

Hvis personen har en 1. gradsslægtning med IA eller SAH OG samtidig én eller flere af følgende risikofaktorer: Hypertension, tobaksrygning eller et alkoholmisbrug, er det omdiskuteret, om personen skal tilbydes surveillance for IA. Beslutningen må bero på en individuel vurdering. Det samme gør sig gældende, hvis en 1. gradsslægtning har SAH i meget ung alder eller multiple IA.

Det kan endvidere overvejes at tilbyde surveillance for IA til ADPKD patienter, som bestrider et højrisikoerhverv (f.eks. piloter), samt til personer som er meget ængstelige på trods af grundig rådgivning.

Surveillance: Personerne henvises til neurokirurgisk afdeling til en samtale vedrørende fordele og ulemper ved surveillance for IA. Hvis personen fastholder ønske om surveillance, tilbydes patienten MR-angiografi eller CT-angiografi i alderen 30-70 år. Personerne tilbydes ikke rutinemæssigt fornyet undersøgelse, hvis der ikke påvises et IA ved den første billeddiagnostiske undersøgelse. Beslutningen om fornyet undersøgelse beror på en individuel vurdering.

Hvis en patient med ADPKD har en 1. gradsslægtning med IA eller SAH, henvises patienten til neurokirurgisk afdeling til en samtale vedrørende fordele og ulemper ved præsymptomatisk screening for IA. Hvis patienten fastholder ønske om surveillance, tilbydes patienten MR-angiografi hvert 5.-10. år i alderen 20-70 år.

2. Thorakale aortaaneurismer

a. Baggrund

Et thorakalt aortaaneurisme er en vedvarende, lokaliseret dilatation af den thorakale del af aorta. Dilatationen skal have en Z-score >2 (se <https://www.marfan.org/dx/zscore>) for at klassificeres som sikkert patologisk. Dog anses absolut diameter af henholdsvis aorta ascendens > 55 mm og aorta descendens > 65 mm for at være interventionskrævende pga. høj risiko for dissektion eller ruptur.¹⁶ Thorakale aortaaneurismer og -dissektioner (TAAD) forekommer oftest i aorta ascendens. Prævalensen af thorakale aortaaneurismer er ukendt, da mange er asymptomatiske. Incidensen er ligeledes usikker, men anslås at være 5-100:100.000/år. TAAD bliver typisk diagnosticeret via transthorakal ekkokardiografi (TTE), CT- eller MR-scanning. Diagnostik og behandling af thorakale aortasygdomme er beskrevet i den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab (<https://www.cardio.dk/aorta>).¹⁷

Faktorer som rygning, hankøn, hypertension og klapmisdannelser (bikuspid aortaklap, coarctatio aortae) synes at øge risikoen. Endvidere er en række arvelige syndromer, f.eks. Marfans syndrom (MFS), forbundet med en øget risiko for TAAD. I en del familier findes en ophobning af TAAD, uden at der kan påvises et specifikt syndrom og/eller en genetisk årsag. Typisk vil personer med en arvelig form for TAAD udvikle dissektion/ruptur tidligere end patienter med enkeltstående (sporadisk) tilfælde af dissektion i familien.¹⁸

Traditionelt har man inddelt de arvelige former for TAAD i de syndromale former (Marfans syndrom, Loeys-Dietz' syndrom, m.fl.) samt i de ikke-syndromale former, men i forbindelse med udvidet adgang til gendiagnostik, står det nu klart, at det ikke altid er muligt at skelne disse grupper fra hinanden. Der er således snarere tale om et kontinuum fra de ikke-syndromale til de syndromale arvelige former. Hos personer med en nyopstået genetisk ætiologi til TAAD er der også tale om en arvelig form for TAAD uden at der foreligger en familieanamnese med aneurismer eller dissektion. I det følgende bruges begrebet hereditær thorakal aortaaneurisme og -dissektion (heritable thoracic aortic aneurysm and dissection, HTAAD) som samlet betegnelse for arvelige former for TAAD, dvs. både i de tilfælde hvor der påvises en molekylærgenetisk forklaring og i de tilfælde hvor der ses en familier ophobning uden påvist genetisk ætiologi.¹⁹

HTAAD nedarves overvejende med autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans. Specielt i de ikke-syndromale familier kan der være raske overspringere.

I det følgende beskrives den generelle udredning for HTAAD og risikovurdering af familier med TAAD. De mest kendte syndromale former for TAAD, såsom Marfans syndrom, er beskrevet nærmere i sygdomsafsnit 3, side 17, og andre former for HTAAD, f.eks. ACTA2-associeret aortopati er beskrevet i det tilsvarende sygdomspecifikke afsnit.

b. Klinisk genetisk udredning

Anamnese og familieanamnese:

Efter vanlige retningslinjer, men med særlig fokus på forekomst af aneurismer, dissektion, organruptur, samt tidlig eller pludselig død. Desuden anamnese med øjensymptomer herunder nethindeløsning og myopi, ledproblemer/hypermobilitet, tidlig artrose, hernier, skeletale problemer f.eks. skoliose eller andre misdannelser, polypose og HHT-stigmata.

Klinisk undersøgelse

- Almindelig objektiv undersøgelse suppleret specifikt med vurdering af forekomst af dysmorfe træk, Marfan system-score (<https://www.marfan.org/dx/score>), Beighton score samt vurdering af hudens konsistens og strækbarhed.⁵⁻⁸
- Det er ofte relevant med henvisning til kardiologisk undersøgelse inklusiv ekkokardiografi til vurdering af aortarod, klapforhold og blodtryksmåling samt evt. oftalmologisk vurdering.

Molekylærgenetisk undersøgelse

Såfremt der er DNA til rådighed fra en afficeret person (eller meget mildt afficeret person), kan genetiske undersøgelser overvejes. De genetiske analyser udføres ved analyse af genpaneler, der som absolut minimum bør omfatte *FBN1*, *ACTA2* og *COL3A1*. Et internationalt ekspertpanel publicerede i 2018 en udvalgt liste af gener associeret med arvelig TAAD.¹⁹ Ved syndromale former kan man overveje array-CGH og/eller udredning for Loeys-Dietz' syndrom (se afsnit side 24). Exomsekventering bør overvejes ved symptomdebut <15 år, ved konsangvine forældre eller når symptomer optræder sammen med udviklingshæmning.

c. Risikovurdering og surveillance

Risikovurdering af familier, hvori der forekommer TAAD, kan være vanskelig og bør altid hvile på en samlet klinisk vurdering.

Ikke væsentlig øget risiko

Definition: Solitært tilfælde hos person >50 år ved symptomdebut uden mistanke om syndrom.

Surveillance: Ingen.

Moderat øget risiko

Definition: Tilfælde hvor der ikke er mistanke om syndrom, eller påvist patogen variant i et HTAAD-associeret gen, men holdepunkter for familiær ophobning f.eks.:

- To eller flere tilfælde af thorakalt aortaaneurisme eller dissektion hos indbyrdes 1. eller 2. gradsslægtninge hvoraf én er 1. gradsslægtning til personen.
- 1. gradsslægtning med aortaaneurisme eller dissektion <50 år.

Surveillance: Kontrol hvert 5. år fra 25 til 70 år i kardiologisk regi.²⁰ Hvis der påvises dilatation, fastlægges videre forløb efter individuel vurdering. Hvis diagnosetidspunkt(erne) i familien afviger væsentlig fra ovenstående, kan start- og sluttidspunkt justeres afhængig af en klinisk vurdering.

Høj risiko

Definition: Patienter med aortopati som led i et syndrom (f.eks. MFS eller LDS) eller heterozygote for en patogen variant i et højt-penetrant gen (f.eks. *ACTA2*, *COL3A1*, *MYLK*, *SMAD4*).

Surveillance: Billeddiagnostisk kontrolprogram og interval afhænger af den primære diagnose. Kontrol foregår i kardiologisk regi jvf. DCS guidelines og national behandlingsvejledning.^{17,20}

Marfans syndrom: jf. DCS guidelines. Ved molekylærgenetisk verificeret MFS, eller ved klinisk mistanke om syndromet anbefales initialt transthorakal ekkokardiografi (TTE) og MR af aorta totalis. Ved normale forhold: TTE årligt og evt. MR. Hvis dilatation påvises, fastlægges hyppigere kontrol. I de familier hvor man ikke kender den patogene variant anbefales billeddiagnostisk kontrol af 1. gradsslægtninge. Kontrolprogram anbefales fra børnealderen.

Vaskulær Ehlers-Danlos' syndrom: jvf. DCS guidelines. Som ved MFS, inklusiv vurdering af hele aorta og aa. iliacae.

Loeys-Dietz' syndrom: jvf. DCS guidelines. Årlig TTE. Derudover skal MR-skanning af hele aorta inklusiv kar i cerebrum og pelvis overvejes (se s.24)

Patogen variant i *SMAD4*: Billeddiagnostisk kontrol hvert 5. år, hyppigere hvis dilatation påvises. Yderligere suppleres med tilbud om kontrol allerede fra barnealder.

Særlige forhold vdr. gravide: Dansk Cardiologisk Selskab anbefaler, at kvinder med aortasygdom henvises til højt specialiseret center med erfaring i håndtering af hjertesygdom i relation til graviditet. Baggrunden for dette er, at patienter med aortadilatation har øget risiko for aortadissektion i forbindelse med graviditet, og at profylaktisk operation forud for graviditet kan være indiceret.²⁰ Dette omfatter således alle kvinder med moderat eller høj risiko for thorakal aortadilatation, som har fået påvist aortarodsdilatation. Optimalt skal kvinden før planlagt graviditet planlægge forløb med kardiologen.

3. Abdominale aorta aneurismer

a. Baggrund

Abdominalt aorta aneurisme (AAA) defineres som en lokaliseret udvidelse af aorta abdominalis på >50% af den forventede diameter, svarende til >30 mm, og ses hos 1,5-6% af befolkningen med en aldersrelateret stigning i prævalensen.²¹⁻²⁵ Diagnosen stilles oftest ved ultralydsskanning. Nogle lande (USA, England og Sverige) har indført nationale screeningsprogrammer, men det er ikke indført i Danmark. Typisk er AAA asymptomatisk frem til ruptur, som oftest er det debuterende symptom. Dette er forbundet med en mortalitet på ca. 85%.²⁶ Andre symptomer er pulserende abdominal udfyldning, smerter ved palpation og/eller kompression af omkringliggende organer. Risikoen for ruptur stiger med størrelsen af aneurismet. Kontrol af tilvækst og stillingtagen til medicinsk behandling, åben kirurgisk- eller endovaskulær behandling foregår i karkirurgisk regi.

Tilstanden er oftest multifaktorielt betinget, generelt med samme risikofaktorer som ved anden arteriosklerotisk sygdom: alder, hankøn, overvægt, kost, motion, hyperkolesterolæmi, hypertension og især rygning.²⁷ Arvelige faktorer spiller også ind, idet der er beskrevet en familær ophobning i ca. 20-25% af tilfældene af AAA. 1. gradsslægtninge har en øget risiko (ca. dobbelt så høj) for sygdommen.^{28,29} Risikoen er også højere hos slægtninge til personer med AAA <50 år.³⁰ Der er ikke beskrevet monogen ætiologi til familær, isoleret AAA, men AAA kan ses som led i generaliserede vaskulopati og bindevævslidelser. AAA er dog relativt sjældent ved de thorakale aortopati syndromer som f.eks. Marfan syndrom, men ved visse syndromer (vaskulær Ehlers Danlos' syndrom og Loeys Dietz' syndrom) er der rapporteret en høj risiko for aneurismer i flere arterier inklusiv AAA.³¹⁻³³

b. Klinisk genetisk udredning

- Anamnese med fokus på risikofaktorer (rygning, hypertension, hyperkolesterolæmi, overvægt) samt symptomer på perifer karsygdom og affektion af andre kargebeter hos indespisningen og afficerede slægtninge.
- Klinisk undersøgelse med fokus på syndromale manifestationer (beskrevet i TAAD afsnittet 2.b.)
- Molekylærgenetisk udredning: kun indiceret i de tilfælde hvor et syndrom (f.eks. MFS, vaskulær EDS eller LDS) mistænkes, se afsnit 2.b.

c. **Risikovurdering og surveillance**

Ikke væsentlig øget risiko

Definition: Personer fra familier med øget risiko, som enten er beslægtet via en rask person >60 år eller via en rask person, der følges i et kontrolprogram.

Surveillance: Opfordres til sund livsstil og kontrol af modificerbare risikofaktorer (især rygning) via egen læge. Selvom der i disse tilfælde ikke vurderes at være væsentlig øget risiko for underliggende monogen ætiologi, indgår familieanamnesen sammen med co-morbiditet og livsstilsfaktorer i risikovurderingen for den enkelte patient.

Moderat øget risiko

Definition: Førsteledsslægtninge til afficerede med AAA.

Surveillance: Opfordres til sund livsstil og kontrol af modificerbare risikofaktorer (især rygning) via egen læge. Selvom der i disse tilfælde vurderes at være ikke øget risiko for underliggende monogen ætiologi, indgår familieanamnesen sammen med co-morbiditet og livsstilsfaktorer i risikovurderingen for den enkelte. Da selv en enkelt førstegradsslægtning med AAA i flere studier er rapporteret at lede til en væsentlig øget risiko, kan der henvises til ultralydsskanning af aorta abdominalis via karkirurgisk afdeling, hvis vedkommende er fyldt 50 år.^{34,35} Her vil der som oftest blive iværksat skanning hvert 10. år i overensstemmelse med de europæiske guidelines, med ophør ved 70 års alderen såfremt skanningen fortsat viser normale forhold.³⁴

Høj risiko

Definition: Patienter med LDS og vaskulær EDS og evt. MFS.

Surveillance: MR-angiografi fra hoved til pelvis med regelmæssigt interval afhængig af den kliniske vurdering. Håndteres på højt specialiseret afdeling, ofte af et multidisciplinært team.³⁴

4. **Aneurismer i de muskulære arterier (aneurismer i koronarkar, aa. carotis, aa. subclaviae, aa. renales, a. lienalis, aa. mesentericae)**

a. **Baggrund**

Dissektioner af cervikale arterier forekommer hos omkring 2-5 personer pr. 100.000/år og kan medføre cerebral iskæmi, apopleksi, subarachnoidalblødning og død. Incidensen er størst i 5. dekad og forklarer omkring 25% af apopleksier hos yngre patienter. Tilstanden er ikke sjældent bilateral. Patogenesen er ukendt, men formentlig multifaktoriel. Tidligere traume, kiropraktiske manipulationer og akavede stillinger under f.eks. tandbehandling er mistænkt for at være disponerende, men formodentlig spiller også arvelige faktorer en rolle. Den empiriske risiko for samme lidelse hos slægtninge er dog lille, og fordelene ved genetisk udredning er begrænset.³⁶

Spontan dissektion af koronarkar forekommer hyppigst hos kvinder og hos personer <50 år og er ikke associeret med de vanlige kardiovaskulære risikofaktorer.³⁷ De fleste tilfælde er sporadiske. Halskar- og koronarkardissektion kan selvfølgelig være første manifestation på en generaliseret karlidelse, og når det forekommer hos personer under 50 år eller hos mere end en person i en familie, bør det følges op med tilbud om udredning.

Dissektion af øvrige muskulære arterier hos personer <50 år er en sjælden tilstand, og der er en høj forekomst af monogenetisk sygdom hos de ramte.

b. Klinisk genetisk udredning

Anamnese og familieanamnese:

Efter vanlige retningslinjer men med særlig fokus på forekomst af aneurismer, dissektion, organruptur og tidlig død, øjensymptomer, ledsymptomer og tidlig artrose, hernier, skeletale symptomer og misdannelser.

Klinisk undersøgelse:

- Almindelig objektiv undersøgelse suppleret med Marfan score og Beighton score, samt vurdering af hudens konsistens og strækbarhed.⁵⁻⁸
- Enkeltstående vurdering af aortarod, f.eks. med ekkokardiografi.

Molekylærgenetisk undersøgelse:

Hvis der er DNA tilgængelig fra en afficeret person: Analyse af *COL3A1*, *ACTA2*, *COL5A1*, udredning for Loey's- Dietz' syndrom og evt. yderligere gener afhængig af klinisk mistanke. Hvis indexpersonen er <15 år overvejes exomsekventering/genomsekventering som førstevalg.

c. Risikovurdering og surveillance

Ikke væsentlig øget risiko:

Definition:

- Ikke kliniske holdepunkter for et syndrom hos en person med dissektion hvor der ikke er andre afficerede i familien og normal genetisk undersøgelse
- Asymptomatisk 1. gradsslægtning til en patient med én arteriel dissektion/ bilateral cervikal kardissektion hvor der ikke er andre tilfælde i familien og ikke klinisk mistanke om syndrom.

Surveillance: Ingen.

Moderat øget risiko

Definition: Hvis der ikke er kliniske holdepunkter for et syndrom, og den genetisk undersøgelse er normal, vurderes indexpersonen og 1. gradsslægtninge til afficerede som havende moderat

øget risiko, hvis der har været to tilfælde af muskulære kardissektioner enten hos samme person eller hos to 1. gradsslægtninge. Undtaget er dog tilfælde, hvor der er tale om bilateral cervikal kardissektion, hvor der ikke vurderes at være øget risiko for slægtninge.

Surveillance: Informeres om forholdsregler ved pludseligt opståede smerter.

Høj risiko

Definition: Patienter med påvist patogen variant i et høj-risiko gen.

Opfølgning: Informeres om forholdsregler ved pludseligt opståede smerter, evt. udlevering af "alarmbrev" (se Appendix 1). Intraarterielle procedurer tilbydes kun på vital indikation.

Opfølgning i et Center for Sjældne Sygdomme.

Sygdomme

1. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom

Baggrund

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) er den hyppigste monogene årsag til terminalt nyresvigt med en prævalens på 1:400 til 1:1000. Sygdommen er karakteriseret ved udvikling af bilaterale nyrecyster, hypertension og progredierende nyresvigt. Symptomer på ADPKD kan være hæmaturi, cysteinfektion, nyresten, smerter og opspilet mave. Der kan forekomme en række ekstrarenale sygdomsmanifestationer som levercyster, cyster i pancreas, arachnoidea, thyroidea og vesiculæ seminales, og der ses en overhyppighed af hernier, colondivertikler, aortainsufficiens, mitralklapprolaps, dissektion af den thorakale aorta og intrakranielle aneurismer.

Sygdommen nedarves med autosomal dominant arvegang. Hos ca. 90% af patienterne med ADPKD kan man påvise en patogen variant i *PKD1* eller *PKD2*. Hos en lille andel af patienterne kan man påvise en patogen variant i *GANAB* (ca. 0,3%) eller *DNAJB11* (ca. 0,1%). Ved molekylærgenetisk analyse af *PKD1* er det vigtigt at være opmærksom på, at genet har seks pseudogener samt meget GC rige regioner, hvilket vanskeliggør analysen.³⁸

Diagnosen ADPKD kan stilles, hvis patienten opfylder de aldersafhængige billeddiagnostiske kriterier, og patienten samtidig har en 1. gradsslægtning med ADPKD, eller hvis patienten har fået påvist en patogen variant i *PKD1*, *PKD2*, *GANAB* eller *DNAJB11*.^{39,40}

Ca. 10-15% af patienterne har ikke en familiehistorie med ADPKD. Har patienten bilateralt, forstørrede, cystiske nyrer og eventuelt ekstrarenale sygdomsmanifestationer som f.eks. levercyster, er det dog en stærk indikator for, at patienten har ADPKD. Særligt hos yngre patienter med få cyster uden familiehistorie med ADPKD kan det være nødvendigt at fortage molekylærgenetisk analyse for at bekræfte diagnosen eller med nogen sikkerhed udelukke diagnosen.

Omkring halvdelen af patienterne med ADPKD har udviklet terminalt nyresvigt ved 60 års alderen.

Patogene varianter i *GANAB* giver vanligvis anledning til mild cystenysygdom med levercyster. Levercyster kan også være den dominerende sygdomsmanifestation. Patogene varianter i *DNAJB11* giver vanligvis anledning til udvikling af mindre nyrecyster bilateralt uden forstørrelse af nyrerne. Sygdomsbilledet kan ligne autosomal dominant tubulointerstitiel nyresygdom.³⁸

Risikovurdering og surveillance

Patienter med ADPKD og patienter, som er sikkert disponeret til ADPKD, henvises til nærmeste nyremedicinske afdeling. På de fleste nyremedicinske afdelinger vil man følge patienterne med regelmæssige kontroller. På enkelte nyremedicinske afdelinger følges kun patienter med nedsat nyrefunktion. Lægerne på nyremedicinsk afdeling vil henvise patienten til eventuelle kardiologiske kontroller, hvis de skønner det nødvendigt. Det anbefales ikke rutinemæssigt.

Risikovurdering:

Intrakranielle aneurismer: Hvis ADPKD-patienten har en 1. gradsslægtning med IA og/eller SAH har patienten øget risiko. Se afsnit 1.c for tilbud om surveillance.

Thorakale aneurismer/dissektion: Hvis ADPKD-patienten har en 1. gradsslægtning med ADPKD og thorakalt aorta aneurisme eller dissektion, har patienten en moderat øget risiko. Se afsnit 2.c for tilbud om surveillance.

Kontrol af slægtninge

Hvis familiens sygdomsfremkaldende variant er kendt, kan slægtninge tilbydes prædiktiv gentest, eller slægtninge kan udredes i henhold til de billeddiagnostiske kriterier. Hvis en slægtning, som er i risiko for at være disponeret til ADPKD, ikke ønsker at vide om han/hun har arvet dispositionen, anbefales blodtrykskontrol hos egen læge.

Generelt anbefales ikke prædiktiv gentest af børn, og der anbefales ej heller præsymptomatisk ultralydsscanning af nyrerne til børn.

Da 10-35% af børn disponeret til ADPKD har hypertension, anbefales det, at børn af ADPKD patienter får foretaget blodtrykskontrol hvert 3. år ved egen læge fra fem års alderen.⁴¹

Graviditet

Kvinder som ønsker at opnå graviditet, og som behandles med ACE hæmmere eller angiotension II receptor blokkere, bør overgå til anden antihypertensiv behandling forud for opnåelse af graviditet, da behandlingen kan være teratogen. Gravide kvinder med ADPKD bør følges på føtalmedicinsk afdeling mhp. monitorering af komplikationer hos den gravide (f.eks. forhøjet blodtryk, urinvejsinfektioner, oligohydramios og præemklampsi) og fosteret (f.eks. intrauterin væksthæmning og nyrecyster).⁴

Det er forholdsvist sjældent, at der er ønske om prænatal diagnostik, da ADPKD overvejende er en sent debuterende sygdom. Et par, som venter et barn i risiko for at være disponeret til ADPKD, bør informeres om, at prænatale scanninger kan påvise nyrecyster og dermed afsløre, at fosteret er sikkert disponeret.

Sportsudøvelse

Kontaktsport, som kan medføre slag og spark i nyreregionen, anbefales ikke til ADPKD patienter med store, cystiske nyrer.

Patientforening

<https://nyre.dk/>

Der er udgivet to pjecer om ADPKD målretter patienterne og deres pårørende:

https://nyre.dk/wp-content/uploads/2014/10/Polycystisk_nyresygdom_2015.pdf

https://nyre.dk/wp-content/uploads/2014/10/Har-du-cystenyre_2017.pdf

2. Moyamoya

Baggrund

Cerebral moyamoya angiopati er kort beskrevet i det følgende, da sygdommen foruden iskæmisk stroke kan være associeret med IA. Det ligger udenfor denne guideline at beskrive risikovurdering og kontrolprogram yderligere.

Sygdommen karakteriseret ved progressiv stenose af den terminale del af a. carotis interna associeret med dannelse af netværk af tynde kollaterale kar.⁴² Sygdommen medfører risiko for iskæmisk stroke og kan ramme både børn og voksne. Betegnelsen Moyamoya disese (MMD) refererer til isoleret og idiopatisk forekomst af sygdommen, mens Moyamoya syndrom (MMS) omfatter erhvervet forekomst (eksempelvis sekundært til bestråling) og forekomst som led i en række kromosomale eller monogent betingede sygdomme (Downs syndrom og neurofibromatose type 1). Ætiologien ved MMD er stadig uafklaret, men det antages, baseret på familiære tilfælde og højere prævalens i visse (østasiatiske) populationer, at genetiske faktorer spiller en væsentlig rolle. Den genetiske baggrund er mest sandsynligt heterogen.⁴³ En variant i *RNF213* gen (p. R4810K) er associeret med MMD og er vist at øge risikoen for MMD, primært i familiære tilfælde i østasiatiske (særligt japanske) populationer.⁴⁴ Der synes imidlertid at være store etniske forskelle, og associationen er ikke genfundet blandt europæere og amerikanere med ikke-asiatisk baggrund.⁴⁵ Sjældne varianter i genen er imidlertid for nylig beskrevet i kaukasiske familier med MMD.

Ved fund af varianter i *RNF213* er det fortsat vanskeligt - i det enkelte tilfælde - at udtale sig sikkert om kausalitet, patofysiologi og penetrans, hvorfor genetisk udredning på nuværende tidspunkt vurderes at have begrænset klinisk relevans.

Risikovurdering og surveillance

Der vurderes ikke at være holdepunkt for anbefaling af kontrolprogram til personer med én førstegradsslægtning med moyamoya forandring. Patienter med moyamoya som led i et genetisk syndrom, følges i et Center for Sjældne Sygdomme.

3. Marfans syndrom

Baggrund

Marfans syndrom (MFS) er en arvelig bindevævssygdom med involvering af flere organsystemer, herunder øget længdevækst af rørknogler (bl.a. lange ekstremiteter, araknoidaktyli, pectus excavatum/carinatum), skoliose, øjne (bl.a. myopi, risiko for retinaløsning og linseluksation) og det kardiovaskulære system (bl.a. aortarodsdilatation og mitral- og tricuspidalklapprolaps). Det fænotypiske spektrum spænder fra milde symptomer til svær og progredierende neonatal multiorgan sygdom. Prævalensen er 1:5000-1:10.000.⁴⁶

MFS følger autosomal dominant arvegang med høj penetrans og variabel ekspressivitet, også intrafamiliar. I >95% af tilfældene kan der påvises en patogen variant i *FBN1*.⁵ Der er ingen sikker genotype-fænotype korrelation. Hos 25% af patienterne er varianten opstået *de novo*, mens varianten er nedarvet fra en forælder hos 75% af patienterne.⁴⁶

Diagnosen MFS stilles ud fra de reviderede Ghent kriterier, hvor familieanamnese, en patogen variant i *FBN1*, kardinalsymptomer og en fænotypisk score indgår.⁵

Det er primært kardiovaskulære komplikationer, især aortadissektion, som medfører øget mortalitet. Med relevant kontrol og behandling forventes gennemsnitlevetiden at være næsten normal.⁴⁶ Der ses ofte mild aortadilatation i barneårene, men dissektion er sjælden. Alvorlige symptomer på MFS forekommer sjældent tidligt i livet.⁴⁷

Risikovurdering og surveillance

Høj risiko for TAA, se afsnit 2.c. Følges i kardiologisk regi som skitseret i DCS rapporten "Arvelige hjertesygdomme" og DCS' nationalbehandlingsvejledning^{17,20}

Børn følges som minimum med ekkokardiografi hvert 2. år som skitseret i "Arvelige hjertesygdomme hos børn".⁴⁸

Patienter med MFS skal tilbydes opfølgning i et Center for Sjældne Sygdomme.

Kontrol af slægtninge

Der er indikation for at tilbyde prædiktiv gentest i familien. Vedrørende prædiktiv gentest af børn henvises til ovenstående afsnit "generelt om klinisk genetisk udredning," s. 3.

Personer med en patogen variant i *FBN1* og personer, der opfylder de kliniske kriterier for MFS anbefales at følge kontrolprogrammet. Børn af MFS patienter, der endnu ikke er genetisk testede, bør ligeledes følges med kontroller. Ved mistanke om mosaicisme hos patienten skal kontrol af efterkommere overvejes.

Graviditet

Under graviditet og postpartum er risikoen for aortadilatation/dissektion øget. Der anbefales derfor hyppigere billeddiagnostiske undersøgelser under graviditet og i ugerne efter fødslen. De europæiske guidelines anbefaler kontrol hver 2. måned gennem graviditeten, hyppigere ved aortarodsdilatation.⁴⁹ Hvis det er muligt, bør et kontrolprogram planlægges før graviditet.

Risikoen for aortadissektion i forbindelse med graviditet er estimeret til ca. 3%. Aortadiameter er en afgørende risikofaktor for dissektion. Ved stor aortadiameter anbefales forebyggende kirurgi forud for graviditet.⁴⁹

Sportsudøvelse

Dansk Cardiologisk Selskab fraråder konkurrencesport ved sikker aortasygdom, uanset ætiologi. Patienter med thorakale aortasygdomme anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan.^{20,24} Ved MFS frarådes kontaktsport og isometriske aktiviteter, grundet frygt for dissektion og ruptur ved traume eller gentagen og hurtig blodtrykstigning.⁴⁶ Ved rådgivning omkring fysisk aktivitet hos patienter med MFS, som er vurderet i øget risiko for udvikling af aneurisme og karruptur, anbefales konference med kardiolog.

Patientforening

Landsforeningen for Marfans Syndrom: www.marfan.dk

4. Ehlers-Danlos' syndrom

Det ligger udenfor denne guidelines formål at beskrive diagnose og opfølgning af patienter med non-vaskulær Ehlers-Danlos' syndrom (EDS). De øvrige EDS typer er nævnt i de næstfølgende afsnit, da de ofte drøftes i forbindelse med udredning for aneurismer.

Baggrund

Definition:

Ehlers-Danlos' syndrom er en klinisk og genetisk heterogen gruppe af arvelige bindevævssygdomme.⁵⁰ I den seneste internationale klassifikation fra 2017 inddeles EDS i 13 subtyper (Tabel 1), hvoraf særligt vaskulær EDS giver risiko for udvikling af aneurismer og ruptur af de store og mellemstore arterier.^{51,52} Den nye klassifikation indeholder kliniske kriterier, men lægger op til, at den endelige diagnose kun stilles hvis den bekræftes molekylærgenetisk, fraset for hypermobil EDS, hvor den underliggende genetiske årsag fortsat er ukendt.

EDS subtype	Arvegang	Involverede gener
Classical EDS	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i> Sjældent <i>COL1A1</i> : <i>c.934C>T, p.(Arg312Cys)</i>
Classical-like EDS	AR	<i>TNXB</i>
Cardiac-valvular EDS	AR	<i>COL1A2</i>
Vascular EDS	AD	<i>COL3A1</i> Sjældent <i>COL1A1</i> : <i>c.934C>T, p.(Arg312Cys)</i> <i>c.1720C>T, p.(Arg574Cys)</i> <i>c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)</i>
Hypermobile EDS	AD	Ukendt
Arthrochalasia EDS	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
Dermatosparaxis EDS	AR	<i>ADAMTS2</i>
Kyphoscoliotic EDS	AR	<i>PLOD1, FKBP14</i>
Brittle cornea syndrome	AR	<i>ZNF469, PRDM5</i>
Spondylodysplastic EDS	AR	<i>B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13</i>
Musculocontractural EDS	AR	<i>CHST14, DSE</i>
Myopathic EDS	AD / AR	<i>COL12A1</i>
Periodontal EDS	AD	<i>C1R, C1S</i>

Tabel 1. EDS subtyper og genetik. Efter Malfait et al 2017.⁵¹

Sygdomspræsentation

EDS er overordnet kendetegnet ved hypermobile led, overstrækbar hud og skrøbeligt bindevæv.⁵¹

Klassisk EDS

Ved klassisk EDS kan der i tillæg til ovenstående ses bl.a. dej-agtig hud, øget tendens til blå mærker og knudeligende forandringer i hud og underhud (molluscoide pseudotumorer og subkutane sfæroider).⁵¹ Den estimerede prævalens er 1:20.000.⁵³

Der er rapporteret aortarodsdilatation hos patienter med klassisk EDS, men sjældent med progression, og generelt vurderes risikoen for vaskulære komplikationer at være lav. Aneurismer og/eller ruptur af mellemstore arterier er dog beskrevet hos nogle patienter med en patogen variant i *COL5A1* eller *COL1A1*, hos enkelte med debut i barne- eller ungdomsårene.^{52,54}

Vaskulær EDS

Vaskulær EDS er bl.a. karakteriseret ved tidlig arterieruptur, spontan tarmperforation og graviditetsrelateret uterusruptur. Endvidere ses øget tendens til blå mærker, påfaldende gennemsigtig hud og særlige ansigtstræk. Til gengæld er hypermobilitet kun tilstede i mindre grad og da i de små led, ligesom der sjældent ses overstrækbarhed af huden.^{51,55,56} Den estimerede prævalens er 1:90.000.⁵²

Der er holdepunkter for, at *COL3A1* haploinsufficiens medfører en lidt mildere fænotype end varianter med dominant negativ effekt, og gennemsnitsalderen ved vaskulære events er ca. 10 år højere hos patienter med haploinsufficiens. Sammenhængen er dog ikke tilstrækkelig veletableret til at ændre ved anbefalingerne vedr. kontrolprogram.⁵⁷

Hypermobil EDS

Hypermobil EDS er en klinisk udelukkelsesdiagnose og er forholdsvis hyppig med en anslået prævalens på 1-5:10.000. Tilstanden er karakteriseret ved generaliseret ledhypermobilitet, muskuloskeletale komplikationer og systemiske tegn til bindevævslidelse.⁵¹ Der er rapporteret aortarodsdilatation hos 11-33% af patienterne med hypermobil EDS. Dilatationen kan debutere i barnealderen, men progredierer sjældent. Risikoen for dissektion er ikke øget ved normal aortadiameter, og generelt vurderes risikoen for vaskulære komplikationer at være endog meget lav. Mitralklapsprolaps forekommer men er sjældent hæmodynamisk betydende.⁵⁸ Mistanke om hypermobil EDS i familier uden tidlig død, aortadissektion eller organruptur udgør ikke i sig selv indikation for genetisk udredning eller rådgivning i klinisk genetisk regi, og det ligger ud over denne guideline at beskrive denne tilstand i detaljer.

Øvrige subtyper af EDS

De øvrige subtyper af EDS er meget sjældne, og herunder nævnes blot de, som tidligere er beskrevet som værende associeret med alvorlige, vaskulære komplikationer. For en systematisk beskrivelse henvises til *Malfait et al 2017*.⁵¹

Ved cardiac-valvular EDS er der beskrevet alvorlig og progredierende aorta- og mitralklapsdysfunktion hos alle voksne afficerede, men der er ikke rapporteret øget risiko for udvikling af aneurismer.⁵¹ Den estimerede prævalens af sygdommen er <1:1.000.000.

Kyphoscoliotic EDS er en meget sjælden subtype af EDS, som til dato kun er rapporteret hos lidt over 100 patienter på verdensplan. Blandt disse er der rapporteret adskillige tilfælde af arterieruptur og aneurismdannelse hos især teenagere og yngre voksne, involverende aorta, mellemstore arterier og koronarkar. Desuden er der rapporteret tilfælde af hjerteklapsygdom. Neonatalt er der beskrevet intracerebral blødning.⁵²

Endelig ses der ved visse *COL1A1* og *COL1A2* varianter, som medfører glycin-substitution eller exon-skiping i den N-terminale del af type 1 kollagen, en særlig fænotype, der er beskrevet som et overlap mellem EDS og osteogenesis imperfecta. Hos nogle af disse patienter er der rapporteret alvorlige, vaskulære komplikationer, herunder intracerebral blødning.⁵²

Arvegang

Arvegangen er autosomal dominant for klassisk og vaskulær EDS, men autosomal recessiv for mange af de nye undertyper (se Tabel 1, s. 19).

Ved klassisk EDS og vaskulær EDS er der hos ca. 50% en *de novo* variant, og 50% har en variant nedarvet fra en forælder. Penetransen afhænger af subtypen, men menes at være tæt på 100%⁵³ Både somatisk og germline mosaicisme er rapporteret.

Diagnose

I den nyeste internationale klassifikation fra 2017 foreslås det, at den endelige diagnose for alle subtyper af EDS, fraset hypermobil type, baseres på resultatet af en molekylærgenetisk analyse.⁵¹ For alle subtyper findes desuden kliniske kriterier, som kan identificere/sandsynliggøre diagnosen. Der henvises til *Malfait et al 2017*.⁵¹

Prognose

Ved vaskulær EDS er den forventede levetid nedsat, men der ses stort aldersspænd (fra 10-80 år) afhængigt af fænotypen og den underliggende patogene variant. Den primære dødsårsag er arteriel dissektion eller ruptur med organsvigt.⁵⁶

Den forventede levetid er ikke beskrevet for andre subtyper af EDS, men må formodes at afhænge af risikoen for vaskulær og visceral ruptur.

Risikovurdering og surveillance

Klassisk EDS

Ved klassisk EDS synes risikoen for alvorlige, vaskulære komplikationer at være lav. *GeneReview* foreslår enkeltstående ekkokardiografi på diagnosetidspunktet og herefter kun yderligere kontrol ved abnorme forhold.⁵³ Der er risiko for aortarodsdilatation, som dog sjældent progredierer.⁵² Undtagelser er patienter med *COL5A1*-varianter, der medfører glycin-substitution, samt de sjældne tilfælde af klassisk EDS, som skyldes *COL1A1*-varianten, c.934C>T (se Tabel 1, s.19). Disse bør følges som ved vaskulær EDS, se nedenstående.

Klassisk EDS kan derfor ikke anses som årsag i familier, som udredes pga. anamnese med aneurismer. Her må man overveje, om der kan være tale om to separate tilstande.

Børn med klassisk EDS har tilbud om kontrolforløb i et Center for Sjældne Sygdomme uagtet, at der ikke er øget risiko for betydende kardiovaskulære symptomer. Voksne med svære gener fra bevægeapparatet kan henvises til vurdering i reumatologisk regi.

Vaskulær EDS

Intrakranielle aneurismer: væsentlig øget risiko.

Thorakalt: Høj risiko.

Abdominal: Høj risiko.

Alarmbrev (se Appendix 1) udleveres.

Det falder udenfor denne guideline at anbefale et specifikt kontrolprogram til denne patientgruppe, som følges i et Center for Sjældne Sygdomme.

Øvrige subtyper:

Der findes for nuværende ikke tilstrækkelig evidens for generelle anbefalinger om aneurismekontrol ved de øvrige, sjældne undertyper af EDS. Tilrettelæggelse af et evt. klinisk kontrolprogram bør ske efter individuel vurdering. Molekylærgenetiske varianter, som kræver særlig opmærksomhed, er nævnt i Tabel 1.

Børn med andre typer af EDS har tilbud om kontrolforløb i et Center for Sjældne Sygdomme uagtet, om der er øget risiko for betydende kardiovaskulære symptomer.

Kontrol af slægtninge

Der kan være indikation for at tilbyde prædiktiv gentest i familien. Vedrørende prædiktiv gentest af børn henvises til afsnit "Klinisk genetisk udredning generelt" s. 3, ved vaskulær EDS vil der generelt være indikation for at tilbyde dette.

Personer med en patogen variant i et gen associeret med EDS af relevante subtyper, skal følges med kontroller. Børn af EDS patienter med relevante subtyper, der ikke er genetisk testede, skal ligeledes følges med kontroller. Ved mistanke om mosaicisme hos patienten skal kontrol af efterkommere overvejes.

Graviditet

Se afsnit 2.c.

Klassisk EDS

Ved graviditet er beskrevet øget risiko for præmaturitet og sædepræsentation hos fosteret, men ikke for vaskulære komplikationer.⁵³

Vaskulær EDS

I et retrospektivt studie af 526 kvinder med sygdommen, er der ikke fundet forskelle i overlevelse hos de kvinder, der havde født, sammenlignet med de kvinder, der ikke havde født.⁵⁹ Samme studie fandt at ca. 5% af 565 registrerede fødsler var forbundet med maternel død, men de anvendte data strækker sig over perioden, 1976-2012. De hyppigste komplikationer i forbindelse med graviditet var 3./4. grads bristninger (20%) og præterm fødsel (19%). Af livstruende komplikationer sås arteriel dissektion/ruptur, uterusruptur og kirurgiske komplikationer.

Hypermobil EDS

Ved graviditet er der beskrevet øget risiko for hurtig fødsel, men ikke øget risiko for vaskulære komplikationer.⁵⁸

Øvrige subtyper

Forhold vedrørende graviditet er ikke beskrevet for de øvrige subtyper af EDS.

Sportsudøvelse

Som ved MFS når det gælder vaskulær EDS eller andre typer EDS med analoge kardiovaskulære symptomer.

Ved alle EDS-typer, uanset risikoen for vaskulære komplikationer, bør den fysiske aktivitet ske under hensyntagen til graden af ledinstabilitet.^{53,55,56,58}

Patientforening

<https://ehlersdanlos.dk/>

<https://www.ehlers-danlos.com/>

5. Loeys-Dietz' syndrom

Baggrund

Sygdomspræsentation

Loeys-Dietz' Syndrom (LDS) er en sjælden bindevævssygdom, der typisk manifesterer sig ved hypertelorisme, bifid/bred uvula/ganespalte, snoede arterier og aneurismer. Aneurismer ses cerebralt, i aorta (både thorakalt, og abdominalt) samt i aortas sidegrene.⁶⁰⁻⁶² De fleste patienter med LDS udvikler aortarodsdilatation.⁶³ Aortadissektion forekommer ved mindre aortadiameter og i yngre alder end ved Marfan syndrom. Ved LDS ses ofte snoede arterier cerebralt og på halsen.^{60,64} LDS skyldes dysreguleret TGF-beta aktivitet.^{64,65} Prævalensen er ukendt.

Arvegang

Arvegangen ved LDS er autosomal dominant. Ved LDS har ca. 75% en *de novo* variant.⁶⁰ Der er både inter- og intrafamiliar variabilitet, og som oftest fuld penetrans, selvom sjældne tilfælde af nedsat penetrans er beskrevet.⁶⁰

Diagnose

Diagnosen forudsætter at der findes fænotypiske træk forenelige med LDS samt en patogen variant i *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1* eller *TGFBR2*.⁶⁰ Det formodes, at der i fremtiden vil blive identificeret yderligere gener associeret til LDS.⁶⁰

Prognose

I det første studie af 90 LDS patienter var medianoverlevelsen 37 år for hele gruppen.⁶² I et nyere studie af 441 LDS patienter sås 80% at være i live ved 60 års alderen.⁶⁶ Den forventede levetid er altså væsentlig længere, end hvad den første publikation indikerede, hvilket er i overensstemmelse med den kliniske erfaring fra danske LDS patienter.

Risikovurdering og surveillance

Risikoen for cerebrale, thorakale, abdominale og muskulære aneurismer er høj sammenlignet med baggrundsbefolkningen.

Patienter med LDS anbefales:

- Årlig ekkokardiografi. evt. hyppigere afhængigt af kliniske fund. Se afsnit 2c.
- MR-angiografi fra hoved til pelvis anbefales initialt og herefter med intervaller på 1-3 år afhængigt af kliniske fund.^{20,67}
- Klinisk kontrol i et Center for Sjældne Sygdomme.
- Alarmbrev (se Appendix 1) udleveres.

Kontrol af slægtninge

Der er indikation for at tilbyde prædiktiv gentest i familien. Vedrørende prædiktiv gentest af børn henvises til afsnittet under ”generelt om klinisk genetisk udredning” på side 3.

Personer med en patogen variant i et gen associeret med LDS bør tilbydes kontrol. Børn af LDS patienter, der ikke er genetisk testede, bør ligeledes tilbydes kontrol. Ved klinisk LDS, hvor man ikke har påvist en patogen variant, bør kontrol af efterkommere overvejes.

Der er indikation for at starte surveillance i barndommen, idet ca. 25% har vaskulære events før 20 års alderen.^{48,60,66}

Graviditet

Under graviditet og postpartum er der øget risiko for aortadilatation/dissektion og uterusruptur. Der anbefales derfor billeddiagnostiske undersøgelser hyppigere under graviditet og i ugerne efter fødslen. Om muligt bør forløbet planlægges før graviditeten.

I den første publikation blev der rapporteret seks graviditeter ud af 21 med enten uterusruptur eller aneurismedissektion under graviditet.⁶⁵ Efterfølgende studier har opgjort komplikationer ved yderligere 184 graviditeter og fundet ét tilfælde af aortadissektion og ét tilfælde af pludselig død af ukendt årsag.^{31,68} Risikoen synes således mindre end først antaget. Et stort studie har opgjort andelen, der får aortaruptur under graviditet til 1,6%.⁶⁶ Det er uvist, hvor meget graviditet øger risikoen for aneurismedissektion i forhold til LDS patienternes generelle risiko.

Patienter med LDS anbefales ofte kejsersnit fremfor vaginal fødsel pga. risiko for uterusruptur samt den teoretiske risiko for aortadissektion i forbindelse med vaginal fødsel.⁶⁸ Pga. ovenstående og den formodede øgede risiko for uterusruptur i efterfølgende graviditeter ved sectio antae kan dette dog ikke anses som evidensbaseret.

Sportsudøvelse

Som ved Marfans syndrom, se side 17.

Patientforeninger (link)

Landsforeningen for Marfans Syndrom optager patienter med LDS: www.marfan.dk

6. *Hereditær thorakal aortaaneurisme eller -dissektion*

Baggrund:

Hereditær thorkalt aortaaneurisme eller -dissektion (heritable thoracic aortic aneurysm and dissection, HTAAD) er en betegnelse for de tilfælde af thorakal aneurisme sygdom, hvor der enten påvises en genetisk årsag til sygdommen, eller der er en familiær ophobning af sygdommen uden påvist genetisk årsag.¹⁹ HTAAD kan defineres som tilstedeværelse af thorakalt aortaaneurisme eller -

dissektion i fravær af kendte risikofaktorer (aterosklerose, svær systemisk hypertension, inflammatorisk aortitis) samt et eller flere af følgende kriterier: a) alder <60 år; b) familieanamnese med TAAAD hos en 1.ledsslægtning; c) en patogen variant i et gen associeret med TAAAD.^{19,69} Histopatologisk ses overvejende cystisk mediadegeneration som ved de øvrige arvelige bindevævssygdomme.⁷⁰ Mortaliteten hos patienter med HTAAD er som ved MFS.⁷¹ I det følgende beskrives de væsentlige monogene former for HTAAD, som ikke er behandlet i separate afsnit.

Molekylærgenetisk er der flere gener, som er associeret med HTAAD, og det forventes at flere beskrives i de kommende år. I det nedenstående beskrives to gener med stærk association til HTAAD.

ACTA2:

Patienter med heterozygote, patogene varianter i *ACTA2* kan præsentere sig klinisk både som non-syndromal og i syndromal. Patogene varianter i *ACTA2* er en af de hyppigste årsager til non-syndromal HTAAD og forårsager 12-21% af tilfældene.⁷² En del af patienter med patogene varianter i *ACTA2* er yderligere disponeret til at udvikle tidlig apopleksi og koronararteriesygdom samt en karakteristisk, cerebrovaskulær sygdom.⁷² Dette ses hyppigst hos patienter med varianter i Arg258, Arg118, og Arg149.⁷³ Patogene heterozygote missense varianter i Arg179 forårsager ikke HTAAD, men multisystem smooth muscle dysfunction syndrome, som medfører dysfunktion af glatte muskelceller, og er associeret med en lang række symptomer, herunder pulmonal hypertension, ductus arteriosus persistens, coarctatio aortae, moya-moya lignende cerebrovaskulær sygdom med stenose og dilatation af cerebrale kar, tortuøsitet af retinale arterioler, brachial arterieokklusion, kongenit mydriasis, hypoperistaltik og malrotation af tarmen samt hypoton blære.^{72,74}

MYLK:

For nyligt er patogene varianter i *MYLK* (myosin light chain kinase) beskrevet som værende associeret med HTAAD, hvor dissektioner forekommer ved mindre aortadiametre end man normalt vurderer som operationskrævende.^{75,76} Denne fænotype overlapper derfor til dels med karakteristika ved vaskulær EDS forårsaget af varianter medførende COL3A1 haploinsufficiens.⁵⁷ Nyere studier har identificeret patogene varianter i *MYLK* som årsag til HTAAD med autosomal dominant arvegang, hvor dissektion synes at forekomme ved lavere aortadiametre end hvor man normalt anbefaler profylaktisk operation af aorta ascendens med indsættelse af rørprotese.^{75,76}

Risikovurdering og surveillance

Høj risiko:

Definition: Patienter med påvist patogen variant i et HTAAD-associeret gen.

Surveillance: Følges i kardiologisk regi og tilbydes undersøgelse fra 25-års alderen eller tidligere ved tidlig sygdomsdebut hos indexpersonen. Kontrol hvert 3-5. år omfatter blodtryksskontrol, ekkokardiografi og MR-aorta ved baseline, og evt. hvert 5. år indtil evt. påvist aortadilatation. Ved erkendt aortadilatation årlig ekkokardiografi og MR hvert 3. år. I visse tilfælde, vil hyppigere kontrol

anbefales, baseret på en klinisk vurdering, herunder hvilket HTAAD gen der er påvist en patogen variant i.⁷⁷ DCS opdaterer løbende anbefalinger vdr. kontrolprogrammer, se <https://www.cardio.dk/aorta>. Der gives råd og vejledning inkl. smertevarsel.

Planlægning af kontrolforløb hos børn er en specialistopgave.

Moderat risiko:

Definition: HTAAD familier hvor der ikke påvises en underliggende genetisk forklaring.

Surveillance: Følges i kardiologisk regi jvf. DCS retningslinjer (<https://www.cardio.dk/aorta>) med blodtryksskontrol og billeddiagnostik af aorta i udgangspunkt hvert 5. år fra 25 år eller hyppigere afhængig af genetisk og kardiologisk vurdering (f eks dilatation).^{17,20} Der gives råd og vejledning inkl. smertevarsel.

7. Mikroduplikation 16p.13.11

Baggrund:

Den rekurrenente mikroduplikation på 16p13.11 er i to studier vist at være associeret med en forøget risiko for thorakal aortadissektion.^{78,79} Den absolutte risiko kan ikke estimeres på baggrund af litteraturen. Mikroduplikationen er endvidere associeret med udviklingsforstyrrelser og påvises ved array-CGH foretaget pga. neuropsykiatriske symptomer. Ikke sjældent er duplikationen nedarvet fra en rask forælder.

Risikovurdering og surveillance

Moderat øget risiko for TAAD: billeddiagnostik af aorta hvert 5. år fra 25 år. Se afsnit 2.c.

Patientforening:

<https://www.uniquedanmark.dk/>

8. Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi og Juvenil polypose syndrom

Baggrund

Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi (HHT), også kaldet Mb. Osler, er en vaskulær malformationssygdom. HHT skyldes i langt de fleste tilfælde patogene varianter i *ENG*- eller *ACVRL1*-generne, som medfører klassisk HHT. Disse patientervurderes ikke at være i øget risiko for aortopati. Få (2-3%) af HHT-tilfældene forårsages af patogene varianter i *SMAD4*-genet, som medfører høj risiko for en kombineret fænotype - af HHT og Juvenil polypose syndrom (JPS) - samlet kaldet JP-HHT. Patogene varianter i *SMAD4* medfører øget risiko for thorakal aortadilatation.

JP-HHT nedarves autosomt dominant, med aldersafhængig penetrans for HHT og nedsat penetrans for JPS og aortopati. En relativt stor andel af patienterne har en variant opstået *de novo*.

Der er i flere publikationer samt i den danske *SMAD4*-kohorte påvist flere tilfælde af thorakal aortadilatation, og mindst et tilfælde af pludselig død pga. aortadissektion⁸⁰⁻⁸⁴
Risikoen for aortadilatation er ikke afklaret, men flere studier peger i retning af omkring 30%.^{82,83}
Risikoen for aortadissektion er uafklaret.

Risikovurdering og surveillance

Vedr. klinisk kontrolprogram for HHT og JPS: Det ligger udenfor denne guideline at gennemgå dette, men der kan henvises til *Jelsing et al* og *Faughnan et al.*^{84,85} Patienter med JP-HHT bør tilbydes kontrol og opfølgning ved det nationale HHT-center på OUH.

Vedr. thorakal aortopati:

Ved dansk ekspertkonsensus er man blevet enige om at tilbyde ekkokardiografi (TTE) med 5 års intervaller til voksne, hyppigere, hvis der påvises aortaforstørrelse, samt udredning af børn med TTE før 1-års alderen og igen ved 7-8 års alderen og herefter hvert 5. år. De europæiske samarbejdspartnere i VASCERN – HHT angriber det lidt anderledes, men de tilbyder også TTE eller evt. CT og starter fra (0), 10, eller 18 år og derefter hvert 5 år.

Patientforening:

www.osler.dk

9. Andre

Nedenfor er en række andre sygdomme hvor der er beskrevet en øget hyppighed af aneurisme sygdom.

Syndrom	Arvegang og prævalens	Genetik	Øget risiko for intrakranielle aneurismer	Øget risiko for thorakale aortaaneurismer	Øget risiko for abdominale aortaaneurismer	Øget risiko for muskulære aneurismer eller snoede arterier	Anbefalet kontrol (for aneurisme sygdom)	Referencer
Alagilles syndrom	AD, 50-70% de novo, 1:50.000	<i>JAG1</i> , <i>NOTCH2</i>	+	+	-	-	Kun ved symptomer	86
Alports syndrom	X-linked/AD/AR. 1:50.000	<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , <i>COL4A5</i>	-	+	+	-	Kun ved symptomer	87,88
Fabrys sygdom	X-linked, oftest nedarvet. 1:50.000-117.000	<i>GLA</i>	+	-	-	-	Kun ved symptomer	89
Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps (HANAC)	AD, (6 cases)	<i>COL4A1</i>	+	-	-	-	MR/CT angio	90
Neurofibromatose 1*	AD, 50% de novo. 1:3000	<i>NF1</i>	+	-	-	-	Kun ved symptomer	91
Noonans syndrom	AD, 25-70% de novo. 1:1000-2500	<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>RIT1</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i>	-	++	-	-	fra 15-16 års alderen. TTE initialt. Hvis normal, da TTE hvert 5. år	20,92
Turners syndrom	Oftest de novo. 1:2000-3000 piger	Monosomi X, evt som mosaiktilstand	-	++	-	-	Individualiseret opfølgning, ofte hver 2-5 år.	20,48
Shprintzen-Goldbergs syndrom	AD, sjælden (60 cases)	<i>SKI</i>	+	+	+	+	Som LDS	93

*Neurofibromatose 1 øger risikoen for fibromuskulær dysplasi, som medfører risiko for symptomgivende aorta- og nyrearteriestenose

Referencer

1. *Guideline Vedrørende Genetisk Test Af Børn*. Dansk Selskab for Medicinsk Genetik; 2018.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-642. doi:10.1016/S1474-4422(09)70126-7
3. Gaist D, Vasth M, Tsiropoulos L, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: Follow up study based on national registries in Denmark. *Br Med J*. 2000;320(7228):141-145. doi:10.1136/bmj.320.7228.141
4. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.
5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-485. doi:10.1136/jmg.2009.072785
6. Remvig L, Duhn PH, Ullman S, et al. Skin signs in Ehlers-Danlos syndrome: Clinical tests and para-clinical methods. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):511-517. doi:10.3109/03009741003781977
7. <https://www.ehlers-danlos.com/assessing-joint-hypermobility/>.
8. <https://www.marfan.org/dx/score>.
9. Bourcier R, Le Scouarnec S, Bonnaud S, et al. Rare Coding Variants in ANGPTL6 Are Associated with Familial Forms of Intracranial Aneurysm. *Am J Hum Genet*. 2018;102(1):133-141. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.006
10. Santiago-Sim T, Fang X, Hennessy ML, et al. THSD1 (Thrombospondin Type 1 Domain Containing Protein 1) Mutation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(12):3005-3013. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014161
11. Lorenzo-Betancor O, Blackburn PR, Edwards E et al. PCNT point mutations and familial intracranial aneurysms. *Neurology*. 2018;91(23):e2170-e2181.
12. Mikkelsen R, Hauerberg J, Munthe S, Nielsen TH, et al. Screening for intrakranielle aneurismer. *Dan Med J*. 2019;181(2).
13. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF. Prevalence of intracranial aneurysms in patients with connective tissue diseases: A retrospective study. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1422-1426. doi:10.3174/ajnr.A4718
14. Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: Indications and advice for practice. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):122-128. doi:10.1016/S1474-4422(05)00993-2
15. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, et al. The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2011;31(6):E8. doi:10.3171/2011.9.FOCUS11210
16. Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons >15 years of age. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1189-1194. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.063
17. *Sygdom I Aorta*. Dansk Cardiologisk Selskab, National Behandlingsvejledning 2017, opdateres maj 2020
18. Hannuksela M, Stattin E-L, Johansson B, Carlberg B. Screening for Familial Thoracic Aortic Aneurysms with Aortic Imaging Does Not Detect All Potential Carriers of the Disease. *Aorta*. 2015;3(1):1-8. doi:10.12945/j.aorta.2015.14-052

19. Renard M, Francis C, Ghosh R, et al. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):605-615. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.089
20. *Arvelige Hjertesygdomme, 2013 Opdatering*. Dansk Cardiologisk Selskab; 2013.
21. Ashton H, Buxton M, Day N, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9345):1531-1539. doi:10.1016/S0140-6736(02)11522-4
22. Li X, Zhao G, Zhang J, Duan Z, Xin S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population-a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/journal.pone.0081260
23. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011;124(10):1118-1123. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030379
24. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281
25. Grøndal N, Sjøgaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg*. 2015.
26. Craig K. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2101-2108. doi:10.1056/NEJMc1401430
27. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):539-548. doi:10.1016/j.jvs.2010.05.090
28. Van De Luijngaarden KM, Rouwet E V., Hoeks SE, Stolker RJ, Verhagen HJM, Majoor-Krakauer D. Risk of abdominal aortic aneurysm (AAA) among male and female relatives of AAA patients. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2017;22(2):112-118. doi:10.1177/1358863X16686409
29. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009.
30. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks of aortic aneurysms among siblings in a nationwide Swedish study. *Genet Med*. 2006.
31. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: A primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16(8):576-587. doi:10.1038/gim.2014.11
32. Shalhub S, Byers PH, Hicks KL, et al. A multi-institutional experience in the aortic and arterial pathology in individuals with genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome. In: *Journal of Vascular Surgery*. Vol 70. ; 2019:1543-1554. doi:10.1016/j.jvs.2019.01.069
33. Hagerty T, Geraghty P, Braverman AC. Abdominal Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2017.
34. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8-93. doi:10.1016/j.ejvs.2018.09.020

35. Lindholt JS. Screening of first-degree relatives of patients with abdominal aortic aneurysm. *Ugeskr Laeger*. 2001;163(50):7027-7031.
36. Robertson JJ, Koefman A. Cervical Artery Dissections: A Review. *J Emerg Med*. 2016.
37. Kaadan MI, MacDonald C, Ponzini F, et al. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Genomic Precis Med*. 2018;11(4). doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001933
38. Harris PC, Torres VE. *Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant*. 2002 Jan 10 [updated 2018 Jul 19] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301424>.
39. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):205-212. doi:10.1681/ASN.2008050507
40. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, et al. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(3):746-753. doi:10.1681/ASN.2014030297
41. Cadnapaphornchai MA. Hypertension in children with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(1):21-26. doi:CHR-49767 [pii]
42. Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1977-1984. doi:10.3892/etm.2019.7198
43. Karschnia P, Nishimura S, Louvi A. Cerebrovascular disorders associated with genetic lesions. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(2):283-300.
44. Liao X, Deng J, Dai W, Zhang T, Yan J. Rare variants of RNF213 and moyamoya/non-moyamoya intracranial artery stenosis/occlusion disease risk: A meta-analysis and systematic review. *Environ Health Prev Med*. 2017;22(1):75.
45. Lin J, Sheng W, Chakraborty S. RNF213 Variant Diversity Predisposes Distinct Populations to Dissimilar Cerebrovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2018. doi:doi: 10.1155/2018/6359174.
46. Dietz HC. *Marfan Syndrome*. GeneReviews®, 2001 Apr 18 [updated 2017 Oct 12] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>.
47. Ekhomu O, Naheed ZJ. Aortic Involvement in Pediatric Marfan syndrome: A Review. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(5):887-895. doi:10.1007/s00246-015-1101-0
48. *Arvelige Hjertesygdomme Hos Børn. Retningslinjer for Håndtering Af Børn Med Arvelige Hjertesygdomme*. Dansk Cardiologisk Selskab; 2016.
49. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
50. Peter B, De PA, Beat S, Petros T, J. WR. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1999;77(1):31-37. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O
51. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8-26. doi:10.1002/ajmg.c.31552
52. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Matrix Biol*. 2018;71-72:380-395. doi:10.1016/j.matbio.2018.04.013
53. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. *Classic Ehlers-Danlos Syndrome*. GeneReviews®, 2007 May 29 [updated 2018 Jul 26] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/>.

54. D'Hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: A systematic review. *Genet Med*. 2018;20(6):562-573. doi:10.1038/gim.2017.138
55. Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):40-47. doi:10.1002/ajmg.c.31553
56. Byers, PH. *Vascular Ehlers-Danlos Syndrome*. GeneReviews®, 1999 Sept 2 [updated 2019 Feb 21] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>.
57. Leistriz DF, Pepin MG, Schwarze U, Byers PH. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet Med*. 2011;13(8):717-722. doi:10.1097/GIM.0b013e3182180c89
58. Levy HP. *Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome*. 2004 Oct 22 [updated 2018 Jun 21] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301456>.
59. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med*. 2014;16(12):874-880. doi:10.1038/gim.2014.53
60. Loeys BL, Dietz HC. *Loeys-Dietz Syndrome*. GeneReviews®, 2008 Feb 28 [updated 2018 Mar 1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>.
61. Loeys BL, Holm T, Spevak PJ, Cameron DE, de Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37(3):275-281. [papers3://publication/doi/10.1038/ng1511](https://doi.org/10.1038/ng1511).
62. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-798. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/355/8/788.pdf> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006410210>.
63. Schepers D, Tortora G, Morisaki H, et al. A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. *Hum Mutat*. 2018;39(5):621-634. doi:10.1002/humu.23407
64. Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: An update for the clinician. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(6):546-551. doi:10.1097/HCO.0b013e32833f0220
65. Loeys BL, Holm T, Spevak PJ, Cameron DE, de Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37(3):275-281.
66. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, et al. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(6):548-558. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001485
67. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation*. 2010;121(13):266-369.
68. Frise CJ, Pitcher A, Mackillop L. Loeys-Dietz syndrome and pregnancy: The first ten years. *Int J Cardiol*. 2017;226:21-25. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.024
69. Robertson EN, Van Der Linde D, Sherrah AG, et al. Familial non-syndromal thoracic aortic aneurysms and dissections - Incidence and family screening outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;220:43-51. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.086

70. Verstraeten A, Luyckx I, Loeys B. Aetiology and management of hereditary aortopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(4):197-208. doi:10.1038/nrcardio.2016.211
71. Sherrah AG, Andvik S, Van Der Linde D, et al. Nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and dissection outcomes with marfan syndrome versus bicuspid aortic valve aneurysm. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):618-626. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.039
72. Milewicz DM, Regalado E. *Heritable Thoracic Aortic Disease Overview.* GeneReviews®, 2003 February 13,[updated 2017 Dec 14] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>.
73. Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (ACTA2) Cause Coronary Artery Disease, Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. *Am J Hum Genet.* 2009.
74. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet Part A.* 2010.
75. Wang L, Guo DC, Cao J, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet.* 2010;87(5):701-707. doi:10.1016/j.ajhg.2010.10.006
76. Wallace SE, Regalado ES, Gong L, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants. *Genet Med.* 2019;21(1):144-151. doi:10.1038/s41436-018-0038-0
77. Van De Laar IMBH, Arbustini E, Loeys B, et al. European reference network for rare vascular diseases (VASCERN) consensus statement for the screening and management of patients with pathogenic ACTA2 variants. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1). doi:10.1186/s13023-019-1186-2
78. Nagamani SCS, Erez A, Bader P, et al. Phenotypic manifestations of copy number variation in chromosome 16p13.11. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):280-286.
79. Kuang SQ, Guo DC, Prakash SK, et al. Recurrent chromosome 16p13.1 duplications are a risk factor for aortic dissections. *PLoS Genet.* 2011;7(6):e1002118.
80. Andrabi S, Bekheirnia MR, Robbins-Furman P, Lewis RA, Prior TW, Potocki L. SMAD4 mutation segregating in a family with juvenile polyposis, aortopathy, and mitral valve dysfunction. *Am J Med Genet Part A.* 2011;155(5):1165-1169. doi:10.1002/ajmg.a.33968
81. Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, et al. Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161(1):185-191. doi:10.1002/ajmg.a.35659
82. Heald B, Rigelsky C, Moran R, Laguardia L, O'Malley M, Burke CA ZK. Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile Polyposis Syndrome-Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia due to SMAD4. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167(8):1758-1762.
83. Vorselaars VMM, Diederik A, Prabhudesai V, et al. SMAD4 gene mutation increases the risk of aortic dilation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Int J Cardiol.* 2017;245:114-118. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.059
84. Jelsig AM, Tørring PM, Kjeldsen AD, et al. JP-HHT phenotype in Danish patients with SMAD4 mutations. *Clin Genet.* 2016;90(1):55-62. doi:10.1111/cge.12693
85. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013

86. Spinner NB, Leonard LD, Krantz ID. *Alagille Syndrome*. GeneReviews®, 2000 Maj 19, [updated 2013 feb 28]; 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>.
87. Kashtan CE. *Alport Syndrome*. GeneReviews®, 2001 August 28, [updated 2019 feb 21] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>.
88. Kashtan CE, Segal Y, Flinter F, Makanjuola D, Gan J Sen, Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3554-3560. doi:10.1093/ndt/gfq271
89. Mehta A, Hughes DA. *Fabry Disease*. GeneReviews®, 2002 August 5, [updated January 5 2017] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
90. Plaisier E, Ronco P. *COL4A1-Related Disorders*. GeneReviews®, 2009 S June 25, [updated 2016 July 7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7046/>.
91. Friedman JM. *Neurofibromatosis 1*. GeneReviews®, 1998 Oct 2 [updated 2018 May 17] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
92. Allanson, JE, Roberts A. *Noonan Syndrome*. GeneReviews®, 2001 [updated: February 25, 2016] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>.
93. Greally M. *Shprintzen-Goldberg Syndrom*. GeneReviews®, 2006 [updated: June 13, 2013] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1277/>.

Appendix 1: Alarmbrev

DANSK

Denne patient har vaskulær Ehlers-Danlos'/Loeys-Dietz' syndrom.

Patienten har derfor en forøget risiko for dissektion af den thorakale aorta og fraførende arterier, herunder carotider, aa. renalis, a. lienalis, aa. illiaca etc. Derudover er der også en forøget risiko for hulorganruptur.

Ved pludseligt opståede alvorlige symptomer (smerter, bevidsthedstab), bør karruptur derfor altid overvejes og pt bør skannes på lav indikation, mens intraarteriel kateterisation eller kirurgi medfører høj risiko for karruptur og derfor kun bør foretages på vital indikation. Om muligt skal patienten overføres til højtspecialiseret enhed.

Ved spørgsmål kan der rettes henvendelse til XX

ENGELSK

To the treating physician,

This patient is diagnosed with vascular Ehlers-Danlos'/Loeys-Dietz' Syndrome. The patient is therefore at increased risk of rupture of a large artery (aorta, as well as iliac, carotid, or renal artery). There is also a risk of organ rupture.

In the case of an acute symptom onset, such as severe pain or loss of consciousness, rupture of a great vessel should always be considered as differential diagnoses and the patient should be scanned at a low threshold. Arterial catheterization should be used with great caution and only to identify life-threatening sources of bleeding prior to surgical intervention due to the risk of vascular injury. If possible, the patient should be treated at a highly specialized center.

For any additional information, please contact: XX