



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 15.05.22

Version nr. 2

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

“Anlægsbærerundersøgelse ved autosomal recessive sygdomme” blev oprindeligt udarbejdet som et holdningspapir i 2015 af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG). Fremlagt og godkendt på DSMG’s årsmøde, november 2015.

Denne guideline er en revision af det oprindelige holdningspapir, som er foretaget af medlemmer fra den oprindelige arbejdsgruppe samt nye medlemmer.

Vi har justeret hele dokumentet, men de primære ændringer er tilføjelse af 3 underafsnit:

- Overvejelser vedr. risikoestimer (side 5-6)
- Rekommandationer for tilbud om anlægsbærerscreening for cystisk fibrose til gravide (side 7)
- Rekommandationer for anlægsbærerscreening hos konsangvine par (side 7)

Revision godkendt: 15.05.2022

Arbejdsgruppens medlemmer

- Morten Dunø, laboratorieleder, Ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet
- Sara Bohnstedt Mørup, 1. reservelæge, Ph.d.-studerende på orlov fra hoveduddannelse ved Afdeling for Genetik, Rigshospitalet. Tovholder
- Pernille Tørring, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Susanne E. Boonen, overlæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Sara Markholt, afdelingslæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Ida Lund, 1. reservelæge, Ph.d., Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Laura Kirstine Sønderberg Roos, afdelingslæge, Ph.d., Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Indholdsfortegnelse

Formål.....	3
Kommissorium.....	3
Introduktion	3
Afgrænsning af området	4
Anlægsbærerundersøgelse	4
Prævalens	4
Genetisk rådgivning	4
Rekommandationer vedr. anlægsbærerundersøgelse af slægtninge/partnere	5
Overvejelser vedr. risikoestimer	5
Eksempel 1 og 2	5
Graf over sammenhængen mellem incidens, anlægsbærerhyppighed og <i>a priori</i> -risiko for par med kendt anlægsbærer	6
Udfordringer i forbindelse med anlægsbærerscreening	7
Alternative metoder til screening for autosomal recessive lidelser	7
Rekommandationer for anlægsbærerscreening uden kendt familieanamnese	7
Rekommandationer for tilbud om anlægsbærerscreening for cystisk fibrose til gravide	7
Rekommandationer for anlægsbærerscreening hos konsangvine par	7
Konklusion	8
Litteraturliste	8

Formål

Formålet med denne guideline er at skabe en fælles referenceramme for, hvornår anlægsbærerundersøgelse er indiceret. Dette gælder primært for slægtninge og eventuelle partnere, efter at en sygdom med autosomal recessiv arvegang er blevet påvist i familien, men også for par/individer uden kendt familiær disposition. Guidelinen er tænkt som en støtte i forbindelse med genetisk udredning og rådgivning ved sygdomme med autosomal recessiv arvegang.

Kommissorium

I takt med at det er blevet muligt at identificere den genetiske ætiologi til et stigende antal recessive sygdomme, er ønsket om testning for anlægsbærerstatus steget. Det er ikke altid hensigtsmæssigt at teste den syges slægtninge for anlægsbærerstatus, hvis man ikke samtidigt kan afklare partnerens status, hvilket kan være vanskeligt ved sygdomme karakteriseret ved stor genetisk heterogenitet. Der ønskes en vejledende guideline for, under hvilke betingelser anlægsbærerudredning er indiceret. Guidelinen kan fungere som "anerkendt faglig standard" på området, og skal have tilslutning fra de forskellige faggrupper inden for specialet Klinisk Genetik.

Guidelinen har til hensigt at

- afgrænse de kliniske situationer der omfattes af denne guideline.
- udarbejde rekommandationer for hvornår der er indikation for anlægsbærerundersøgelse af hhv. ægtefælle/partner til anlægsbærer og slægtninge til et afficeret familiemedlem.
- udarbejde rekommandationer for hvornår der er indikation for anlægsbærerundersøgelse for sygdomme med autosomal recessiv arvegang til personer uden kendt familiær disposition.
- beskrive udfordringer i forbindelse med anlægsbærerundersøgelser samt alternative metoder til screening for anlægsbærerstatus ved sygdomme med autosomal recessive arvegang.

Introduktion

En lang række genetiske sygdomme nedarves med autosomal recessiv arvegang, hvilket vil sige, at en person skal have en sygdomsdisponerende variant i begge sygdomsgenets alleler for at udvikle den pågældende sygdom. Ved sygdomme med autosomal recessiv arvegang er den afficerede i familien derfor enten homozygot eller compound heterozygot for sygdomsdisponerende varianter i sygdomsgenet, og forældrene til den afficerede er som hovedregel raske anlægsbærere (heterozygote). Det anbefales generelt at teste forældrene for at verificere, at de påviste genvarianter sidder på hver deres allel. Såfremt den kliniske diagnose er sikker, og der ikke er indikation for familieudredning, kan dette evt. undlades. Sygdomme med autosomal recessiv arvegang spænder klinisk vidt - fra helt milde til meget alvorlige fænotyper. Det skønnes, at vi alle er anlægsbærere for flere sygdomme med autosomal recessiv arvegang. Men, da sygdommene hver især er sjældne, vil et barn med en sygdom med autosomal recessiv arvegang ofte være den første og eneste afficerede i familien. Når en sådan sygdom er identificeret i en familie, skal der tages stilling til, om der er andre familiemedlemmer, som bør tilbydes anlægsbærerundersøgelse, fx førstegradslægtninge eller partnere til anlægsbærere i familien.

Afgrænsning af området

Genetisk udredning og rådgivning ved sygdomme med autosomal recessiv arvegang omfatter både en vurdering af risikoen for fødsel af endnu et sygt barn og stillingtagen til, om der er indikation for anlægsbærerundersøgelse for den givne sygdom. Tilbuddet om anlægsbærerundersøgelse skal som hovedregel have en klinisk betydning, oftest i form af et ønske om prænatal diagnostik eller præimplantationsgenetisk test (PGT) for sygdommen. For enkelte sygdomme med autosomal recessiv arvegang kan det have en behandlingsmæssig konsekvens at konstatere, at en person er anlægsbærer. Disse er ikke omfattet af denne guideline, men må håndteres i henhold til retningslinjerne for de enkelte sygdomme.

Anlægsbærerundersøgelse

Der skelnes mellem to forskellige typer anlægsbærerundersøgelse:

1. Anlægsbærertest, som er en undersøgelse af raske slægtninge i en familie, hvor der forekommer en kendt sygdom med autosomal recessiv arvegang. Her undersøges slægtninge kun for de(n) i familien kendte sygdomsdisponerende variant(er).
2. Anlægsbærerscreening defineres derimod som undersøgelse af anlægsbærerstatus hos personer uden kendt familieanamnese for en given sygdom med autosomal recessiv arvegang. Her vil man ofte analysere enten hele genet for sygdomsdisponerende varianter eller udvalgte *hotspot*-regioner for kendte sygdomsdisponerende varianter. Dette kunne fx ske i forbindelse med undersøgelse af en partner til en kendt anlægsbærer. De senere års hastige teknologiske udvikling af sekventeringsteknologier og de faldende priser herfor åbner for nye muligheder i forhold til udredning af patienter med genetiske sygdomme. På denne baggrund forventes der i de kommende år en øget diskussion om, hvorvidt anlægsbærerscreening for visse sygdomme med autosomal recessiv arvegang bør tilbydes til befolkningen generelt. Herunder evt. tilbud om generel anlægsbærerscreening af konsangvine par, som har øget risiko for sygdom med autosomal recessiv arvegang hos deres fælles børn.

Prævalens

I Europa antages det, at prævalensen af sygdomme med autosomal recessiv arvegang hos levendefødte børn er mellem 0,25 og 0,5 %. Dermed har 1-2 % af alle par risiko for at få et barn med en sygdom med autosomal recessiv arvegang. Ved konsangvinitet estimeres risikoen at være forøget med ca. en faktor 2 (Brøndum-Nielsen, 2003).

Genetisk rådgivning

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

Rekommandationer vedr. anlægsbærerundersøgelse af slægtninge/partnere

Arbejdsgruppen har valgt at fastholde den tidligere fastsatte tærskel på 1/800 jf. diskussion og beslutning i DSMG-regi (i 2015).

- For par, hvis potentielle børn har en *a priori*-risiko¹ for en given sygdom på $< 1/800$, er anlægsbærerundersøgelse som hovedregel ikke indiceret.
- Et tilbud om anlægsbærerundersøgelse kan overvejes til par, hvis potentielle børn har en *a priori*-risiko for en given sygdom, der er $> 1/800$.

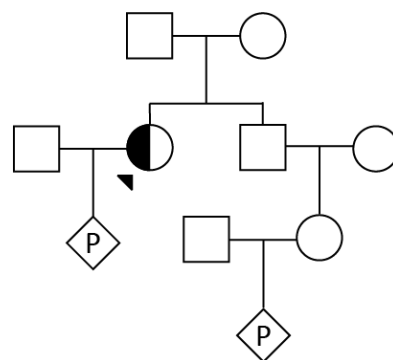
Genetisk heterogenitet, evt. kendte prævalente varianter, risikoen for vanskeligt tolkeligt fund samt sygdommens alvorlighedsgrad bør indgå i disse overvejelser, som beskrevet i de næste afsnit. Risikoen beregnes for par, som planlægger graviditet og efterspørger risikovurdering. Det anbefales ikke at undersøge andre familiedømmer (mellemliggende slægtled) for at kvalificere *a priori*-risikoen. Hvis *a priori*-risikoen for et afficeret barn er $> 1/800$ bør par tilbydes anlægsbærerundersøgelse, såfremt det er teknisk muligt at udføre en sådan undersøgelse af en rimelig kvalitet og med et rimeligt ressourceforbrug.

Overvejelser vedr. risikoestimerer

Arbejdsgruppen anerkender, at det for mange sygdomme med autosomal recessiv arvegang kan være vanskeligt at tilvejebringe et akkurat estimat af sygdommens prævalens, dette specielt i relation til etnicitet, og de foreslåede grænser er derfor at betragte som vejledende. En række genetiske sygdomme er karakteriseret ved en betydelig heterogenitet. Fx. kan Bardet-Biedl syndrom skyldes biallelliske varianter i ca. 20 forskellige gener. Når den ene partner er kendt anlægsbærer, er det her kun relevant at forholde sig til anlægsbærerfrekvensen for varianter i dette enkelte gen frem for den overordnede prævalens af sygdommen. Hvis der er tale om en sygdom med relativt få prævalente sygdomsdisponerende genvarianter, som fx cystisk fibrose, kan det overvejes at tilbyde anlægsbærerundersøgelse for disse specifikke varianter på trods af de foreslåede risikogrænser.

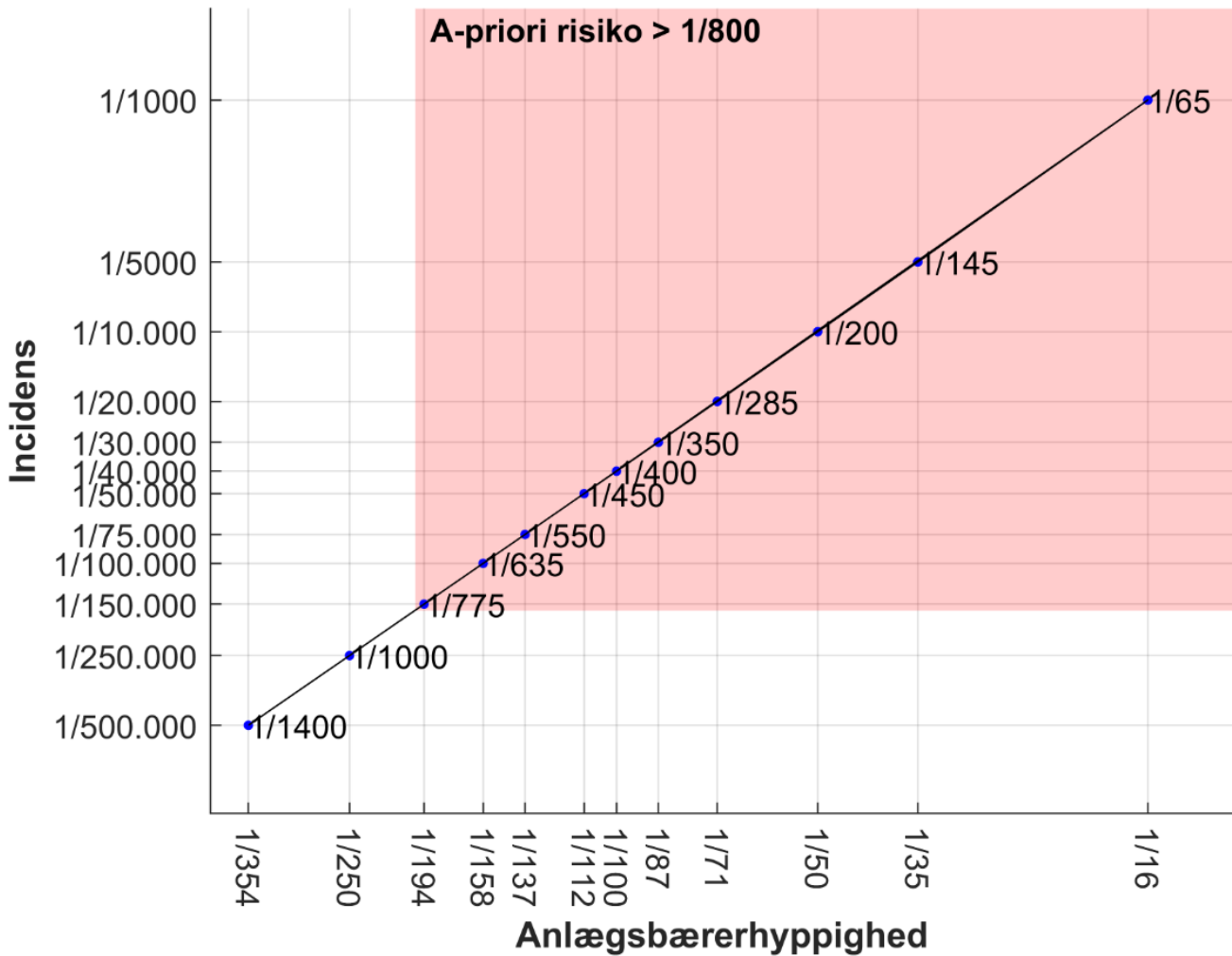
Eksempel 1: Hos en kendt anlægsbærer for en sygdom med en anlægsbærerhyppighed i befolkningen på 1 %, svarende til en incidens på 1/40.000, vil risikoen for at et barn med en ubeslægtet partner vil blive afficeret være 1/400 ($1 \cdot 1/100 \cdot 1/4$).

Eksempel 2: I samme familie er anlægsbærers niece gravid (se stamtræ til højre), og hendes risiko for, at et barn med en ubeslægtet partner bliver afficeret er 1/1600 ($1/4 \cdot 1/100 \cdot 1/4$). Således er der ikke umiddelbart et tilbud om anlægsbærerundersøgelse til niecen.



¹ Ved *a priori*-risiko forstås den risiko, der kan estimeres, på baggrund af familie anamnese og viden om anlægsbærer hyppighed, inden den/de potentielle forælder/forældre har fået foretaget anlægsbærertest/screening.

Nedenstående graf viser sammenhængen mellem incidens af en given sygdom med autosomal recessiv ætiologi, anlægsbærerhyppighed og risikoen for sygdommen hos et barn af et par hvor den ene er kendt anlægsbærer og den anden endnu ikke er undersøgt ("*a priori*-risikoen"), under forudsætning af Hardy-Weinberg-proportioner.



Udfordringer i forbindelse med anlægsbærerscreening

Med genetiske analyser følger en risiko for identifikation af varianter af ukendt betydning (VUS), hvilket komplicerer den genetiske rådgivning. Risikoen for at identificere en VUS kan reduceres betydeligt ved udelukkende at undersøge for prævalente sygdomsdisponerende genvarianter, hvis sådanne kendes. For sygdomme med autosomal recessiv arvegang, der skyldes varianter i meget store gener, kan det være forbundet med en betydelig udgift at udføre anlægsbærerscreening. Da risikoen for at identificere en VUS må formodes at stige med genets størrelse, bør det overvejes at undersøge for prævalente varianter eller evt. at undersøge *hotspot*-regioner for varianter, hvis de kendes. Alternativt kan det aftales med det genetiske laboratorium, at der ved anlægsbærerscreening kun rapporteres klasse 4 og 5 varianter - hvilket familierne skal informeres om forinden. Ved normalt resultat af en sådan undersøgelse kan den resterende risiko for at et barn af parret bliver afficeret i mange tilfælde bringes $< 1/800$.

Alternative metoder til anlægsbærerscreening for autosomal recessive lidelser

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

Rekommandationer for anlægsbærerscreening af personer uden kendt familieanamnese

Anlægsbærerscreening for sygdom med autosomal recessiv arvegang hos par uden kendt familieanamnese herfor kan være relevant ved konsangvinitet eller hos par fra genetiske isolater. Der bør foretages litteratursøgning for, om der foreligger vejledende retningslinjer vedrørende anlægsbærerundersøgelse for sygdomme med autosomal recessiv arvegang hos konsangvine med den pågældende etniske baggrund eller geografiske oprindelse. Dette er blandt andet relevant for personer, der stammer fra Færøerne, Ashkenaziske jøder samt individer fra regioner med en høj prævalens af hæmoglobinopater, etc.

Rekommandationer for tilbud om anlægsbærerscreening for cystisk fibrose til gravide

Sundhedsstyrelsen behandler aktuelt et forslag vedrørende et nationalt screeningsprogram af gravide for anlægsbærertilstand for cystisk fibrose. Indtil det evt. besluttet at indføre et sådant program, er det som udgangspunkt ikke indiceret at udføre anlægsbærerscreening for cystisk fibrose af gravide, medmindre der er mistanke om cystisk fibrose i familien.

Rekommandationer for anlægsbærerscreening hos konsangvine par

Hos konsangvine par kan anlægsbærerscreening overvejes, hvis der er en familieanamnese med sygdom, hvor recessiv arvegang mistænkes. Hvis der er sparsomme oplysninger om sygdommen, eller fænotypen er uspecifik, fx. mental retardering, kan det, hvis den syge ikke kan undersøges direkte, og der vurderes indikation for genetisk udredning, være mest relevant at tilbyde anlægsbærerscreening vha. omfattende genetisk undersøgelse (for eksempel exom-baseret), da sjældne sygdomme med autosomal recessiv arvegang forventes at tegne sig for en stor del af den forøgede risiko. Resultatet af anlægsbærerscreening ved omfattende genetisk

undersøgelse bør indeholde evt. påvist(e) formodet patogen(e) (LP) og patogen(e) (P) variant(er), men ikke variant(er) af usikker betydning (VUS). For konsangvine par uden familieanamnese med mistanke om sygdom med autosomal recessiv arvegang, er der aktuelt ikke indikation for anlægsbærerscreening.

Konklusion

For par, hvis potentielle børn har en *a priori*-risiko $<1/800$ for en given sygdom med autosomal recessiv arvegang er anlægsbærerundersøgelse som hovedregel ikke indiceret.

Anlægsbærerundersøgelse kan *overvejes* hos par, hvis potentielle børn har en *a priori* risiko for en given sygdom $> 1/800$. I så fald bør der tages højde for den pågældende sygdoms sværhedsgrad, parrets beslutning angående konsekvens for en kommende graviditet, hvis begge parter er anlægsbærere, samt risikoen for identifikation af VUS.

Litteraturliste

- Hoffmann, A. L., Bækgaard, P., Beck, B., & Brøndum-Nielsen, K. (2002). Causes of mental retardation in children of immigrant background. A registry study of the occurrence of consanguinity among parents of mentally retarded children at the Center for Handicapped, Glostrup hospital, county of Copenhagen. *Ugeskrift for Læger*, 165(1), 42-46.
- Brøndum-Nielsen, K. (2003). Fætter-kusine-ægteskaber. *Ugeskrift for Læger*, 165(18), 1849-1850.
- Ropers, H. H. (2012). On the future of genetic risk assessment. *Journal of community genetics*, 3(3), 229-236.
- Edwards, J. G., Feldman, G., Goldberg, J., Gregg, A. R., Norton, M. E., Rose, N. C., ... & Watson, M. S. (2015). Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetrics & Gynecology*, 125(3), 653-662.
- Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., Cornel, M. C., van El, C. G., Forzano, F., ... & Peterlin, B. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. *European journal of human genetics*, 24(6), e1-e12.
- Afzal, R. M., Lund, A. M., & Skovby, F. (2018). The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Molecular genetics and metabolism reports*, 15, 6-10.
- Gregg, A. R., Aarabi, M., Klugman, S., Leach, N. T., Bashford, M. T., Goldwaser, T., ... & Dungan, J. S. (2021). Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 1-14.
- Smed, V. M., Petersen, O. B. B., Gerdes, A. M. A., Diness, B. R., & Sønderberg, L. (2021). Genetisk screening af kommende forældre. *Ugeskr Læger*, 183, V12200933.