



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Klinisk håndtering af kardiogenetiske sekundære fund

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)
Dansk Cardiologisk Selskab (DCS)

Godkendt 30.04.26

Version 1.0

Klinisk håndtering af kardiogenetiske sekundære fund

Udarbejdet i samarbejde mellem Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG), Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS) og Dansk Cardiologisk Selskab (DCS)

Deltagere i arbejdsgruppen:

- Alex Hørby Christensen, Overlæge, Hjerterafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital og Rigshospitalet (DCS)
- Birgitte Rode Diness, Cheflæge, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (DSMG)
- Cristel Hjortshøj, Speciallæge, Børnekardiologisk Afdeling, Rigshospitalet (DPS)
- Dorte Launholt Lildballe, Klinisk laboratoriegenetiker, MOMA, Aarhus Universitetshospital (DSMG)
- Emil Daniel Bartels, Overlæge, Afdeling for Klinisk Biokemi, Rigshospitalet (DSKB/DSMG)
- Lars Idorn, Overlæge, Børnekardiologisk Afdeling, Rigshospitalet (DPS)
- Torsten Bloch Rasmussen, Overlæge, Hjertesygdomme, Aarhus Universitets Hospital (DCS)
- Sophia Hammer-Hansen, Speciallæge, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (DSMG) Tovholder

Formål/kommissorium

Formålet er at beskrive de særlige forhold, der er gældende ved rapportering af kardiogenetiske sekundære fund (SF) samt den efterfølgende klinisk udredning og håndtering af proband og slægtninge. Arbejdet er et supplement til den generelle guideline ”Rapportering af sekundære fund ved omfattende genetiske analyser”, som findes her www.dsmg.dk/guidelines.

Håndtering af kardiogenetiske SF ved både prænatale og postnatale (børn og voksne) analyser varetages i tæt samarbejde mellem fortolkende laboratorier, kliniske genetiske, børnekardiologiske, og kardiologiske afdelinger. Medlemmer fra disse selskaber har derfor været med til at udforme dokumentet.

Forkortelsesliste

ACMG: American College of Medical Genetics

DCS: Dansk Cardiologisk Selskab

DSMG: Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

MDT: multidisciplinære team

SF: sekundære fund

Baggrund

Genetiske sekundære fund er genetiske varianter, som opdages utilsigtet i forbindelse med en genetisk analyse, der er udført pga. anden indikation. Disse fund ligger uden for testens oprindelige formål, men kan have betydning for personens helbred – f.eks. øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Det forbyggende potentiale der er ved identifikation af sygdomsrisiko, før der er kendskab til afficerede familiemedlemmer, fik i 2013 the American College of Medical Genetics (ACMG) til at lave en liste over gener som var ”actionable”, dvs. varianter i gener, hvor der er mulighed for forebyggelse eller tidlig behandling af sygdom. Listen har også i Danmark fungeret som en form for referenceliste for, hvorvidt et fund har forebyggende potentiale.¹ ACMG-actionable-genlisten er dog ikke udtømmende; kardiogenetisk SF kan også påvises i andre gener.

Med den stigende anvendelse af omfattende molekulærgenetiske analyser stiger også antallet af kardiologiske SF, herunder genetiske varianter med potentiel betydning for arvelige hjertekarsygdomme. For at sikre en ensrettet arbejdsgang ift. håndtering af genetiske SF, har DSMG udarbejdet en guideline herfor ”Rapportering af sekundære fund ved omfattende genetiske analyser”, som findes her www.dsmg.dk/guidelines.

Internationale analyser har vist, at når der som et SF påvises patogene varianter hos individer i den generelle befolkning, er penetransen lavere end i afficerede familier.^{2,3} Det betyder, at fundet oftere er uden forebyggende potentiale end fund ved genetisk udredning af et symptom eller hos slægtninge til symptomatiske patienter. Det skal tages med i håndteringen af patienter og slægtninge i familier, hvor der er rapporteret et SF.⁴

Rapportering af kardiogenetiske sekundære fund

Generelt følger beslutningen om rapportering af kardiogenetiske SF (varianter i gener associeret med kardiomyopati, arythmi, aortasygdom eller lipidsygdom) DSMGs guideline for SF. Der rapporteres f.eks. ikke varianter af ukendt betydning. Beslutningen om rapportering afhænger også af patientens valg vedrørende tilbagemelding af SF.

Patienten har givet samtykke til tilbagemelding af alle væsentlige helbredsmæssige SF eller tilbagemelding af SF, hvor der er mulighed for forebyggelse eller behandling:

- Kardiogenetisk SF i et gen på den nyeste ACMG liste rapporteres. SF i et gen, som ikke er med på ACMG listen, eller der nyligt er truffet beslutning om, men er associeret med øget risiko for kardiell sygdom, drøftes ved lokal kardiogenetisk multidisciplinære team (MDT) konference. Alternativt drøftes beslutningen mellem relevante kollegaer ved ad hoc MDT, hvis der er behov for akut svarafgivelse.

Patient har ved samtykke til den genetiske analyse udtrykt at der ikke ønskes tilbagemelding af væsentlige helbredsmæssige SF:

- Der skal være særlig gode grunde til at gå imod patientens udtrykkelige ønske. Hvis der er tvivl om hvorvidt sådan grund foreligger, drøftes sagen ved kardiogenetisk MDT og evt. med rekvirerende kliniker med belysning af de sundhedsmæssige og etiske aspekter.

Rådgivning og klinisk udredning ved formidling af kardiogenetiske sekundære fund

Ved identifikation af kardiogenetiske SF er det vigtigt at vælge en opfølgning, der er tilpasset sygdommen associeret med varianten, den forventede penetrans, patientens alder, objektive kliniske fund og den familiære disposition sammenholdt med patientens ønske om tilbagemelding af SF. Ligeledes er det vigtigt med enighed om en fælles strategi på tværs af specialer og de kliniske afdelinger, som håndterer patienterne.

I forbindelse med formidling af et kardiogenetisk SF bør der indhentes relevant anamnese og familieanamnese med fokus på kardiovaskulær sygdom. Der tilbydes henvisning til relevant speciale mhp. videre håndtering, afhængig af hvilken sygdom eller syndrom, der er tale om.

I henvisningen beskrives eventuelle relevante symptomer og fund samt familieanamnese med tydelig angivelse af, at der er tale om et kardiogenetisk SF. Ved den efterfølgende udredning foretages en vurdering af anamnese, familieanamnese og objektive fund før stillingtagen til fremadrettet klinisk kontrol og evt. kaskadescreening.

Det anbefales, at det familiemedlem som aldersmæssigt, eller på baggrund af andre forhold, fx symptomer, mest sandsynligt har udviklet den relevante fænotype, bliver udredt. Ved prænatale SF eller SF hos et barn, vil det således typisk være den forældre, som bærer varianten, der henvises til klinisk vurdering.

Hvis den kliniske vurdering af det relevante individ, samt supplerende anamnese og familieanamnese er negativ, afsluttes patienten som udgangspunkt, og der gøres ikke yderligere i familien. En undtagelse er ved en genotype, hvor data fra baggrundsbefolkningen understøtter høj penetrans; i disse tilfælde tilpasses håndteringen af familien herefter. Når udredningen af det kardiogenetiske SF er afsluttet, orienteres om fund og konklusion ved kardiogenetisk MDT mhp. sikring af feedback mellem fortolkende instans og klinisk afdeling.

Et tæt samarbejde mellem fortolkende laboratorier, klinisk genetiker, børnekardiologer og kardiologer er afgørende. Når det er muligt, bør det tilsigtes at opfølgingsniveau afgøres ved drøftelse ved lokal MDT. Via DCS Arv-gruppe og DSMGs KardioGENet søges det kontinuert sikret, at håndteringen nationalt er ensartet.

Referencer

- 1 Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL *et al.* American College of Medical Genetics and Genomics ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. *Genet Med* 2013; **15**: 565–574.
- 2 Topriceanu CC, Pereira AC, Moon JC, Captur G, Ho CY. Meta-Analysis of Penetrance and Systematic Review on Transition to Disease in Genetic Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2024; **149**: 107–123.
- 3 Biesecker LG. Genomic screening and genomic diagnostic testing - Two very different kettles of fish. *Genome Med* 2019; **11**: 11–13.
- 4 Francesca M, Feo D, Paramonov I, Borrel LM, Töpf A, Hoischen A *et al.* The burden of TTN variants in the genomic era: analysis of 18,462 individuals from the Solve-RD consortium and general recommendations. *Genet Med* 2025; published ahead of print.