

LOEYS-DIETZ' SYNDROM - UTFORDRINGER VED DIAGNOSTIKK OG GENETISK VEILEDNING



En litteraturstudie av medisinstudent **Thea Bjerkestrand Bøe**.
Veileder professor **Benedicte Paus**, avdeling for klinisk genetikk, Oslo
Universitetssykehus.

Det medisinske fakultet, Universitet i Oslo

2018

Abstract

Background: Significant technological progress has made us capable of analyzing our entire genetic material and increasing our knowledge regarding genetic diseases. Genomic analysis is used in the diagnostic work-up and can confirm several clinical diseases, but can also bring forth a number of questions and uncertainties in affected individuals. It also leads to diagnostic challenges for clinicians as diagnostic work-ups involves a great deal of uncertainty. Professional genetic counseling and precise information to patients are important to ensure adequate follow-up and treatment.

Objective: To review relevant and available literature regarding the hereditary connective tissue disorder Loeys-Dietz' syndrome and discuss specific challenges related to this severe and potentially life-threatening genetic disease regarding the diagnostic work-up and genetic counseling of affected individuals and their relatives.

Method: A literature search was conducted in PubMed with the key words «Loeys Dietz syndrome» and «genetic counseling AND Loeys Dietz syndrome». In addition information was gathered from web sites, textbooks and relevant sources in the reference list.

Results: Several challenging factors in the diagnostic workup of Loeys-Dietz' syndrome were identified. Aspects that were emphasized concerned diagnostics due to the discovery of mutations of uncertain clinical significance, variable and unspecific clinical manifestations and challenges concerning communication of uncertainties to the patient.

Conclusion: There are numerous challenges related to diagnosis and counseling in Loeys-Dietz' syndrome and several aspects have been addressed. The focus should be on increasing awareness of clinical and molecular characteristics to discover individuals at risk of severe vascular pathology and ensure necessary interdisciplinary follow-up and adequate treatment. International collaboration in diagnosis and research is necessary to increase competence regarding this infrequent group of patients.

Bakgrunn: Betydelige teknologiske fremskritt har gjort det mulig å analysere hele arvematerialet vårt og øke vår kunnskap om genetiske sykdommer. Genanalyser brukes i diagnostikkarbeidet og kan bekrefte mange kliniske diagnoser, men også føre til uavklarte spørsmål og usikkerhet for pasientene i sentrum. I tillegg byr det på diagnostiske utfordringer for klinikerne der arbeidet tidvis er heftet med stor usikkerhet. Det er viktig med profesjonell genetisk veiledning og god informasjon til pasientene slik at de kan sikres rett oppfølging og behandling.

Mål: Å gjennomgå tilgjengelig og relevant litteratur om den arvelige bindevevssykdommen Loeys-Dietz' syndrom og drøfte spesifikke utfordringer knyttet til denne alvorlige og potensielt livstruende sykdommen når det gjelder det diagnostiske arbeidet og veiledning av affiserte individer og deres familie.

Metode: Gjennomgang av tilgjengelig litteratur etter søk i PubMed med søkeordene «Loeys Dietz syndrome» og «genetic counseling AND Loeys Dietz syndrome». Det er supplert med kunnskap fra nettsider, lærebøker i genetikk og relevante kilder fra referansene som oppgitt.

Resultater: Flere faktorer som problematiserer det diagnostiske arbeidet ved Loeys-Dietz' syndrom har blitt identifisert. Særlig er det lagt vekt på utfordringer ved blant annet påvisning av mutasjoner med usikker klinisk signifikans, variable og uspesifikke kliniske manifestasjoner, samt utfordringer relatert til kommunikasjon av usikkerhet til pasienten.

Konklusjon: Utfordringene knyttet til Loeys-Dietz' syndrom er mange og flere aspekter er belyst. Fokuset bør være rettet mot økt oppmerksomhet mot kliniske og molekylære karakteristika for å kunne tilby tverrfaglig oppfølging og adekvat behandling til personer med risiko for alvorlig arteriesykdom. For å øke kompetanse om denne sjeldne pasientgruppen er det behov for internasjonalt samarbeid om diagnostikk og forskning.

Innholdsfortegnelse

Abstract	2
Innledning	5
Metode	6
Forkortelser	7
Aortaaneurismer	7
Familiære torakale aortaaneurismer og disseksjoner (FTAAD)	8
Syndromisk FTAAD	8
Ikke-syndromisk FTAAD	8
Loeys-Dietz' syndrom	8
Kliniske manifestasjoner	9
Kardiovaskulær affeksjon	11
LDS subtyper	11
LDS1 og LDS2	12
LDS3	12
LDS4 og LDS5	12
LDS og andre bindevevssykdommer	12
Diagnostikk	13
Genetiske undersøkelser og genetisk veiledning	13
Genetisk veiledning	14
Diagnostisk testing	14
Prediktiv gentesting	14
Genetisk prenatal- og preimplantasjonsdiagnostikk	15
Genetiske laboratorieundersøkelser	15
Oppfølging	16
Behandling	17
Diskusjon	18
Utfordringer ved diagnostikk	18
Sykdomsidentifisering	18
Funn av mutasjoner med usikker klinisk betydning	19
Kliniske kriterier for gentesting	20
Utfordringer ved genetisk veiledning	20
Andre utfordringer relatert til LDS	21
Forskning	21
Tidsaspekt	21
Konklusjon	21
Referanseliste	23

Innledning

Fremskritt innen teknologisk utvikling har gjort det mulig å analysere hele vårt arvemateriale og øke vår kunnskap om sykdommer knyttet til mutasjoner i bestemte gener. Den økte mengden informasjon vil kunne gi oss svar på mange hittil ubesvarte spørsmål, men medfører samtidig store utfordringer knyttet til tolkning av informasjonen.

Med denne oppgaven ønsker jeg å ta utgangspunkt i den arvelige bindevevssykdommen Loey-Dietz' syndrom for å belyse de utfordringene klinikere og genetikere vil kunne møte i en hverdag der genetiske analyser kan gi svar på mange uløste gåter, men der våre begrensede tolkningsmuligheter medfører usikkerhet. I sentrum av oppdagelsene er individer og deres slektninger med behov for veiledning og støtte til å foreta gode og informerte valg om egen helse.

Metode

Denne oppgaven er en litteraturstudie om Loeys-Dietz' syndrom. Primært ønsket jeg å inkludere litteratur som tar for seg hovedtrekkene ved sykdommen og ekskludere artikler som i hovedsak handler om andre genetiske bindevevssykdommer, små enkeltstudier og case reports, detaljorienterte artikler relatert til blant annet biokjemiske prosesser og operasjonsteknikker, fremmedspråklige artikler, samt artikler som tar for seg spesifikke trekk ved tilstanden.

For å svare på den aktuelle problemstillingen ble det gjort søk i PubMed med søkeordet «Loeys-Dietz syndrome» 18. desember 2017. Det ble ikke gitt begrensninger i selve søket, verken publikasjonsår eller artikkeltype. Søket gav 401 treff. Ut i fra eksklusjonskriteriene ble artiklenes relevans initialt vurdert ut fra tittel og/eller abstrakt med det resultat at 348 artikler ble forkastet. Innholdet i de ekskluderte artiklene er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1

	OPPSUMMERING AV INNHOLDET I EKSKLUDERTE ARTIKLER	ANTALL ARTIKLER EKSKLUDERT
1	Artikler som hovedsakelig handler om andre genetiske bindevevssykdommer	47
2	Case reports, små enkeltstudier, spesifikke populasjoner	87
3	Spesifikke mutasjoner	5
4	Andre språk enn engelsk, norsk, svensk	15
5	Avanserte tekniske analyser eller detaljnivå på biokjemiske prosesser/signaleringsveier/histopatologiske materiale	43
6	Operasjonsartikler med fokus på spesifikke operasjonsteknikker/prosedyrer	27
7	Behandling rettet mot en spesifikk del av sykdommen, som skoliose eller endovaskulær behandling	9
8	Redaksjonelle kommentarer, leserbrev	6
9	Artikler som hovedsakelig omhandler svangerskap	12
10	Artikler som hovedsakelig fokuserer på spesifikke trekk ved sykdommen, eksempelvis; hypermobilitet, eksem, frakturrisiko og lignende	42
11	Anestesirelaterte artikler	6
12	Artikler som hovedsakelig omhandler radiologi, inkludert nevroradiologi eller ekkokardiografi	14
13	Artikkel som avklarer nomenklatur	1
14	Artikler som hovedsakelig dreier seg om prenatal- eller neonatalperioden eller pediatri	11
15	Medikamentell behandling	9
16	Dyreforsøk	9
17	Artikler som ikke er tilgjengelige	5
	ANTALL EKSKLUDERTE ARTIKLER FRA ORIGINALSØKET	348

Deretter gjennomgikk jeg de resterende 53 artiklene i sin helhet, og ekskluderte ytterligere 31 på grunn av manglende relevans for eksempel der det ble lagt mer vekt på andre tilstander enn Loeys-Dietz' syndrom eller overlappende innhold med andre artikler. De 22 gjenværende artiklene som ble inkludert fra søket mitt er oversiktsartikler om LDS samt flere av de originale artiklene som initialt beskrev sykdommen.

Det ble gjort et søk i PubMed 3. januar 2018 med søkeord «genetic counseling AND Loeys-Dietz syndrome», med 8 treff hvorav den ene relevante artikkelen allerede var inkludert fra søket om «Loeys-Dietz syndrome» .

Jeg har brukt lærebøker i medisinsk genetikk for å dekke basalkunnskap og for å finne forklaringer på genetiske uttrykk. I tillegg har jeg brukt en rekke relevante nettsider innen genetikk for å finne bilder og for å supplere med ytterligere informasjon, for eksempel «Online Mendelian Inheritance in Man».

I tilfellene der referansene jeg har brukt har basert seg på kilder som ikke er dekket av søket mitt har disse blitt gjennomgått og inkludert ved relevans.

Forkortelser

Sentrale forkortelser i oppgaven er forklart i tabellen under.

Tabell 2

OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
FTAAD	Familiære torakale aortaaneurismer og disseksjoner
LDS	Loeys-Dietz' syndrom
MFS	Marfans syndrom
vEDS	Vaskulær Ehlers-Danlos' syndrom
VUS	Variant of unknown significance

Aortaaneurismer

Aortaaneurismer er en relativt hyppig forekommende tilstand med høy morbiditet og mortalitet som følge av disseksjoner og rumperte aneurismer (1-3). Det er anslått at det utgjør 1-2% av dødsårsakene i industrialiserte land (4).

Aneurismene inndeles etter lokalisering, for eksempel abdominale og torakale aneurismer (5). Den hyppigste formen er de abdominale aneurismene som vanligvis opptrer sporadisk og typisk er assosiert med aterosklerose. Ved torakale aortaaneurismer og disseksjoner er det genetiske bidraget anslått å være betydelig, og i om lag 20% av tilfellene har pasienten minst én førstegradsslektning med aneurisme (6, 7). Det er oppdaget mutasjoner i en rekke gener som er årsak til flere kjente bindevevssykdommer. Likevel er det fremdeles mange

ubesvarte spørsmål rundt disse sykdommene, og for majoriteten av pasientene er den genetiske årsaken fortsatt ukjent (1).

Familiære torakale aortaaneurismer og disseksjoner (FTAAD)

Det er beskrevet over 30 arvelige tilstander som disponerer for torakal aneurismesykdom (8). Det er vanlig å bruke betegnelsen FTAAD om disse tilstandene, og de deles inn i to ulike former; syndromisk og ikke-syndromisk FTAAD (9).

Syndromisk FTAAD

Dette er multisystemsykdommer der hjerte- og karaffeksjon er en av manifestasjonene. Blant de syndromiske formene finnes Marfans syndrom (MFS) og Loeys-Dietz' syndrom (LDS) (4).

Forekomsten av de ulike sykdommene varierer. Mens det på verdensbasis er anslått å være mellom 4-17 personer pr 100 000 mennesker som har MFS er det knyttet stor usikkerhet til forekomsten av de andre genetiske bindevevssykdommene (10). Prevalensen av LDS er ukjent, men man regner med at LDS forekommer langt sjeldnere enn MFS (11), og i 2015 var det om lag 40-50 kjente tilfeller av LDS i Norge (12).

Ikke-syndromisk FTAAD

Ved denne formen for FTAAD domineres det klinisk bildet utelukkende av hjerte- og karaffeksjon. Blant de ikke-syndromiske formene for FTAAD kjenner vi til genmutasjoner i ACTA2, MYLK og MYH11, samt en rekke andre gener (9).

Loeys-Dietz' syndrom

Loeys-Dietz' syndrom (LDS) er en autosomal dominant arvelig bindevevssykdom med omfattende systemisk affeksjon som først ble beskrevet i 2005 (13). Bakgrunnen for de initiale pasientrapportene i ti affiserte familier var de kliniske manifestasjonene som fenotypisk overlappet med MFS, men der genanalyser avdekket mutasjoner i andre gener enn i fibrillingenet (FBN1) som er det sykdomsgivende genet i MFS (14).

Karakteristisk for LDS er triaden hypertelorisme (økt avstand mellom øynene, figur 1 (15)), spaltet gane eller uvula (figur 2 (16)), og aortaaneurisme eller slyngede arterier – på engelsk omtalt som "arterial tortuosity" (17). Utover disse trekkene har studier også vist at mutasjonene fører til omfattende systemisk affeksjon med utbredt involvering av ulike organsystemer (6, 17).



Figur 1 Hypertelorisme



Figur 2 Bifid uvula

Opprinnelig ble det beskrevet mutasjoner i gener som koder for cytokinreseptorer i «transforming growth factor- β (TGF- β) signaleringsveien; «transforming growth factor β reseptor I» (TGFB1) og «transforming growth factor β reseptor II» (TGFB2) (13). TGF- β signaleringsveien er viktig for strukturen og sammensetningen av ekstracellulær matriks. De fleste mutasjonene som er kjent til nå fører typisk til tap av funksjon av det endelige genproduktet, men med en totaleffekt på vevsnivå som resulterer i økt signalering (13, 14).

Mutasjonene i TGFB1 og TGFB2 dannet grunnlaget for betegnelsene LDS1 og LDS2, men det var den kliniske affeksjonen som gav den endelige definisjonen på betegnelsene. Personer med LDS1 hadde typisk kraniofacial affeksjon bestående av spaltet gane, kraniosynostose (når kraniets suturer lukkes for tidlig) og hypertelorisme. LDS2 ble brukt om pasientene med manglende kraniofacial affeksjon og typisk mer hud- og leddaffeksjon (13).

Senere har det blitt beskrevet ytterligere tre gener der mutasjoner gir liknende fenotypisk uttrykk; «mothers against decapentaplegic homolog 3» (SMAD3), «transforming growth factor β 2 ligand» (TGFB2) og «transforming growth factor β 3» (TGFB3) som i Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM) er klassifisert som henholdsvis LDS3, LDS4 og LDS5 (tabell 3) (18).

Det er nå blitt vanlig å klassifisere LDS subtypene ut i fra hvilket gen som er affisert, uavhengig av klinisk affeksjon (19).

Tabell 3

Subtype	Affisert gen		OMIM-nummer
LDS1	TGFB1	Transforming growth factor β reseptor I	#609192
LDS2	TGFB2	Transforming growth factor β reseptor II	#610168
LDS3	SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3	#613795
LDS4	TGFB2	Transforming growth factor β 2	#614816
LDS5	TGFB3	Transforming growth factor β 3	#615582

Kliniske manifestasjoner

De kliniske manifestasjonene omfatter et spekter fra mild aortasykdom uten signifikante utseendetrekk til svært karakteristisk kraniofacial- og kroppsdysmorfologi med alvorlig og utbredt karpatologi (20, 21). Hovedtrekkene i de kliniske manifestasjonene er oppsummert nedenfor i tabell 4 og 5. De kan hovedsakelig deles inn i fire hovedgrupper basert på hvilket organ som er affisert; kar, kraniofacial, skjelett og hud (6, 14). Tabell 6 demonstrerer den omfattende systemiske affeksjonen med en rekke tilleggfenomener som er beskrevet for enkelte pasienter, og som forekommer hyppigere hos LDS-pasienter enn i normalbefolkningen (14, 19).

Tabell 4

KARAFFEKSJON			
Aneurismer	Slyngede kar		
Aorta:	Kar i hodet og nakke:	Aorta:	Iliacaarteriene
Rot	Karotidene	Ascenderende	
Ascenderende	Vertebrale	Aortabuen	
Descenderende	Intrakraniale	Descenderende	
Abdominal		Abdominal	

Tabell 5

KRANIOFACIAL	SKJELETT	HUD
Kraniosynostose	Pectusdeformiteter	Tynn, gjennomskinnelig hud
Hypertelorisme	Leddkontrakturer	Glatt, lillaaktig hud
Spaltet gane/uvula	Hypermobile ledd	Forsinket sårtilheling
Exo-/esotropi	Araknodaktyli	Hernier
Blå sklera	Klumpfot	
Retrognati	Skoliose	
Malar hypoplasi	Cervikal instabilitet	
Netthinneløsning		

Tabell 6

ANDRE MANIFESTASJONER		
Hjerte	Medfødt hjertesykdom	Annet
	Bicuspide aortaklaffer Atrioseptumdefekt (ASD) Åpenstående ductus arteriosus (PDA)	Arytmier Venstre ventrikel hypertrofi (VVH)
Svangerskapsrelaterte komplikasjoner (1)	Aortadisseksjoner Uterusruptur	
Nevrologi	Psykisk utviklingshemming	
Diverse	Allergier og atopi Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (5)	

Kardiovaskulær affeksjon

Raskt progredierende aortaaneurisme er et karakteristisk trekk ved LDS, særlig dilatasjon av aortaroten i nivå med sinus av Valsalva (6). Vanligvis forblir pasientene asymptomatiske inntil disseksjon eller ruptur av aneurismet inntreffer (22).

Karaffeksjonen varierer i stor grad fra milde til alvorlige kardiovaskulære fenotyper, og det er sett en sammenheng der omfattende kraniofacial affeksjon korrelerer godt med første kardiovaskulære hendelse i ung alder, definert som kirurgi, disseksjon eller død. I tillegg er det med å predikere utfallet av de kardiovaskulære hendelsene (13).

Det er rapportert om et stort spenn i alder ved første alvorlige vaskulære hendelse og det er beskrevet aortadiseseksjon hos et tre måneder gammelt barn (19). Trolig er det en sammenheng med hvilken subtype LDS man har. De initiale rapportene fant at gjennomsnittsalder for død hos pasienter med LDS var 26,0 år (6, 13), og medianoverlevelse i de initiale kliniske rapportene var 37 år, med torakal disseksjon som ledende dødsårsak der gjennomsnittsalder ved første disseksjon var 26,7 år (13). I de nyeste rapportene er tendensen at de vaskulære hendelsene i hovedsak ikke opptrer like tidlig som først antatt (20). Likevel inntreffer de vaskulære hendelsene hos LDS-pasientene ofte tidligere i sykdomsforløpet enn ved andre sammenliknbare bindevevssykdommer. Dette belyser viktigheten av å diskriminere mellom sykdommene og fordelene ved at pasientene får verifisert sin diagnose (13).

Et annet viktig aspekt ved karpatologien er at det er vist at LDS tenderer å ha mer aggressivt forløp ved at aneurismene kan rumpere ved mindre diameter enn beskrevet ved andre genetiske bindevevssykdommene (3, 17). Aortadiseseksjon har blitt observert ved aortadiameter på 3,9 cm hos voksne pasienter, og dermed ved verdier langt under grensen for profylaktisk kirurgi ved MFS (13). Nyere forskning har antydnet at konsekvensene av karpatologien likevel ikke er så dramatiske som først antatt og at de nåværende grenser for profylaktisk aortakirurgi kan være for lave (20). Det er også vurdert at det trolig er forskjeller mellom subtypene der de med LDS2 kan ha behov for kirurgisk intervensjon ved et tidligere tidspunkt enn de andre subtypene (8). Det er dermed stilt spørsmål om dagens behandlingsgrenser er for aggressiv hos enkelte individer, særlig hos de med mildest affeksjon (20).

Med økt fokus og interesse for feltet har man de senere årene lagt vekt på betydningen av å skille syndromene fra hverandre.

LDS subtyper

Det er glidende overganger mellom klinikken ved de ulike typene LDS, og det er tilnærmet umulig å skille subtypene fra hverandre klinisk (23). Det er likevel blitt forsøkt å beskrive noen karakteristika som er mer typiske for de enkelte subtypene. Disse beskrivelsene bærer preg av at det meste av litteraturen omhandler LDS1 og 2, de tilstandene som først ble beskrevet.

LDS1 og LDS2

Det er oppdaget at pasienter med LDS1/2 og betydelig klinisk affeksjon har en særlig økt risiko for aortaruptur ved ung alder og ved mindre aortadiameter enn ved andre aneurismesyndromer (13, 14, 17) og sammenliknet med de andre subtypene LDS (24). Nyere forskning tyder på at spesifikke mutasjoner gir et særlig aggressivt forløp mens andre mutasjoner på sin side gir et mildere forløp (24).

I enkelte studier er det vist en tendens til at pasienter med LDS1 er lettere affisert enn pasienter med LDS2 (20), og at LDS2 er assosiert med mer aggressiv vaskulær patologi der symptomer inntreffer ved yngre alder enn ved andre subtyper og med økt risiko for affeksjon av andre aortasegmenter enn aorta ascendens (8, 20). Det er vist at pasienter med TGFBR2-mutasjoner gjennomgår aortakirurgi tidligere enn pasienter med LDS1-mutasjoner, og de har fem ganger økt risiko for aortakirurgi sammenliknet med pasienter med TGFBR1-mutasjoner (20). En norsk studie fra 2017 indikerer at pasienter med LDS2 har en tendens til kardiovaskulære hendelser ved mindre aortadiameter enn de andre subtypene, likevel er tallene små og man kan ikke konkludere med statistisk signifikans (8).

LDS3

De initiale rapportene på individer med SMAD3-mutasjoner ble opprinnelig beskrevet som «osteoarthritis syndrome». Et markant trekk som skiller denne typen fra de andre typene LDS er den utbredte forekomsten av artrose som debuterer i tidlig alder. De første rapportene beskrev radiologisk påvist artrose i et eller flere ledd ved medianalder 42 år, primært med affeksjon av knær, columna og basis av tommelen. I motsetning til aldersbetinget håndartrose er det ikke beskrevet atroseforandringer i distale eller proksimale interfalangealledd (2). Artroseforandringene er utbredte blant SMAD3-mutasjonene, men er likevel ikke obligate (1).

Det er beskrevet mitralklaffinsuffisiens hos om lag halvparten av pasientene med denne mutasjonen (8, 11), samt tilfeller med konsentrisk venstre ventrikkelhypertrofi og atrieflimmer (19). Alvorlighetsgrad av hjerte- og karaffeksjonen hos individer med SMAD3-mutasjoner karakteriseres gjerne som moderat (24).

LDS4 og LDS5

Det er per i dag sparsom litteratur om disse subtypene, men erfaringene som til nå er gjort i arbeidet med LDS4/5 pasienter tyder på at disse er mildere affisert enn ved LDS1/2/3 (24, 25). For LDS4 pasienter er det beskrevet pasienter med marfanoid habitus, med blant annet arachnodaktyli (lange, tynne fingre) (26). Utover dette er det ikke beskrevet særegne trekk ved disse undergruppene av LDS som bidrar til å differensiere de fra de andre typene.

LDS og andre bindevevssykdommer

De tre mest kjente syndromiske vaskulære bindevevssykdommene er Marfans syndrom (MFS), vaskulær Ehlers-Danlos' syndrom (vEDS) og LDS. Det er i mange tilfeller overlappende klinisk affeksjon og genanalyser er nødvendig for å stille riktig diagnose. Genetisk veiledning

er viktig for å gi informasjon om behandling og prognose da dette varierer mellom de ulike sykdommene. Et eksempel er at den aggressive kardiopatologien ved LDS og vEDS krever intervensjon på et tidligere tidspunkt enn typisk beskrevet for MFS (6, 17).

Et annet eksempel på at det er viktig å differensiere mellom sykdommene er at arteriene hos pasienter med LDS ikke er like skjøre som beskrevet ved vEDS. Behandlingsmessig og prognostisk har dette stor betydning da LDS-pasientene generelt tolererer elektiv kirurgi godt og at resultatene etter kirurgi er svært gode (13).

Diagnostikk

Omlag 75% av de kjente tilfellene med LDS skyldes de novo mutasjoner, mens de resterende 25% er nedarvet fra en av foreldrene (6, 22). Det er hevdet at de mest alvorlige tilfellene med markert kraniofacial- og skjelettaffeksjon skyldes de novo mutasjoner, mens de mildere formene antas å være forårsaket av nedarvede mutasjoner (17).

Arvelig aortasykdom viser genetisk heterogenitet, det vil si at en tilstand kan forårsakes av mutasjoner i ulike gener (27). Som nevnt tidligere er det stor grad av overlapp mellom de kliniske manifestasjonene både for subtypene LDS, men òg mellom de ulike genetiske bindevevssykdommene. Da oppfølging og behandling er ulik for de forskjellige sykdommene er verdien i et nøyaktig diagnostisk arbeid uvurderlig.

Klinisk genetikk dreier seg i hovedsak om direkte håndtering av personer med genetiske sykdommer, og hovedoppgavene er genetisk veiledning og diagnostikk (28).

Utredningen av en mistenkt genetisk sykdom er sammensatt, og det er en rekke faktorer som spiller inn. Indikasjon for utredning er mistanke om sykdom basert på karakteristiske trekk og gjenkjenning av sentrale fenotypiske egenskaper, sykdomsopphopning i familien eller et familiemedlem med påvist mutasjon. Selve utredningsprosessen innebærer vurdering av dysmorfologi og genetiske og biokjemiske laboratorieundersøkelser (28, 29).

Genetiske undersøkelser og genetisk veiledning

En genetisk undersøkelse defineres som analyse av arvematerialet for å oppdage abnormaliteter som kan forårsake genetisk sykdom (30). Sentralt i arbeidet med medisinsk genetikk og genetisk testing er bioteknologiloven som regulerer den humanmedisinske bruken av genteknologi.

Det er aktuelt med genetisk undersøkelse ved hovedsakelig tre ulike problemstillinger:

- For å etablere eller bekrefte en diagnose hos probanden. Probanden er den personen som til enhver tid undersøkes (31).
- Prediktiv testing.
- Prenatal- og preimplantasjonsdiagnostikk.

Loverket skiller mellom ulike situasjoner der det er aktuelt med genetisk testing og forutsetter genetisk veiledning i visse situasjoner. §5-1 definerer genetiske undersøkelser som «alle typer analyser av menneskets arvestoff, både på nukleinsyre- (DNA/RNA) og kromosomnivå, av genprodukter og deres funksjon, eller organundersøkelser som har til hensikt å gi informasjon om menneskets arveegenskaper». Videre skiller loven mellom a) diagnostiske tester, b) presymptomatiske, prediktive og bærediagnostiske tester og c) genetiske undersøkelser for kjønnsbestemmelse i en gruppe (unntatt for identifikasjonsformål). Det er særlig gentesting av pasienter som er i gruppe b som er strengt lovregulert (29).

Genetisk veiledning

Genetisk veiledning kan defineres som prosessen «der man hjelper folk til å forstå og håndtere de medisinske, psykologiske og familiære følgene av de genetiske bidrag til sykdom» (32). Det er lagt opp til at veiledningen skal være «ikke-direktiv». Det vil si at den genetiske veilederen ikke skal legge føringer for valgene pasienten tar, men legge til rette for at pasientene er i stand til å ta et selvstendig informert valg (33). I nyere tid er det lagt større vekt på prinsippet om delt beslutningstaking mellom individet og veilederen (27).

Det er flere trinn i prosessen med genetisk veiledning som må integreres (32):

- **Risikovurdering:** Samle og tolke familie- og sykehistorie for å vurdere sannsynligheten for at sykdommen vil inntreffe eller gjenta seg.
- **Opplæring:** øke pasientens forståelse om arv, testing, mestring, forebygging, ressurser og forskning. Under dette punktet inngår å lage et slektstre for å kartlegge mulige affiserte familiemedlemmer, og lettere se mønstre i sykdomshistorien.
- **Veiledning:** for å fremme informerte valg og tilpasning til risikoen eller tilstanden.

Diagnostisk testing

Diagnostisk testing brukes om de tilfellene der det er sykdomsmistanke hos et individ og der den genetiske testingen gjøres som ledd i et utredningsarbeid. For LDS kan mistanken være karakteristisk utseende eller aneurismesykdom, eller med trekk som minner om andre bindevevssykdommer som MFS (34). Ved slik diagnostikk er det ikke lovbestemt med genetisk veiledning, men veiledning kan likevel med fordel gis før og særlig etter at diagnosen er stilt (27).

Prediktiv gentesting

Prediktive gentester er tester som utføres på asymptotiske personer der det er en kjent mutasjon i familien eller de tilfellene det kan forekomme en genetisk tilstand i familien og de ønsker en genetisk undersøkelse for å se om de vil utvikle sykdommen. Typisk er det identifisert et indekstille med en kjent mutasjon der øvrig familie ønsker å teste seg for den aktuelle genmutasjonen. Ved prediktiv testing skal det gjennomføres genetisk veiledning før, under og i etterkant av at den genetiske undersøkelse gjennomføres (27).

Under problemstillingen prediktiv testing kommer ofte også utfordringene knyttet til gentesting av barn.

Gentesting av barn

Som nevnt tidligere følger LDS en autosomal dominant arvegang, som gjør at det er 50% sannsynlighet for at barn av affiserte individer arver sykdommen (17). Bioteknologiloven har egne bestemmelser som regulerer gentesting av barn og i §5-7 under "Genetisk undersøkelse av barn" lyder lovteksten som følger "Genetisk undersøkelse som omfattes av § 5-1 annet ledd bokstav b (prediktiv testing), skal ikke utføres på barn før barnet er fylt 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet" (29). Det vil si at ved sykdom der man behandlingsmessig ikke har noe å tilby barnet eller der tilstanden ikke viser seg før i senere alder, skal man vente til barnet er myndig i helseerettslig forstand slik at vedkommende selv kan avgjøre om de ønsker å teste seg eller ikke.

Genetisk prenatal- og preimplantasjonsdiagnostikk

Aktuelt ved svangerskap der det er risiko for at den genetiske sykdommen går i arv, og kan gjennomføres forutsatt at mutasjonen er kjent (35). Ved prenataldiagnostikk undersøkes føtale celler for å påvise eller utelukke sykdom (29). Ved preimplantasjonsdiagnostikk vil det genetiske materialet undersøkes før det befruktete egget implanteres hos mor (36).

Foreldrene skal gis genetisk veiledning ved disse undersøkelsene (29).

Genetiske laboratorieundersøkelser

Sentralt i utredningsarbeidet av indekspersonen (det første individet i en familie som man bruker som utgangspunkt) i en familie er blodprøver med DNA-testing ved hjelp av nestegenerasjonssekvensering. Ved mistanke om en genetisk bindevevssykdom er det per nå et testpanel bestående av 44 gener som sekvenseres for å påvise en mulig årsak til fenotypen (8).

En antar at alle mennesker har en genetisk sekvensvariant av typen missense-mutasjon per i gjennomsnitt 1000 nukleotider i gensekvensen. Det kan derfor være flere hundre varianter som avviker fra referansesekvensen i ett eneste gen. Mutasjonene som er årsak til LDS er ofte samme type, og det kan derfor være vanskelig for laboratoriet å avgjøre om funnet er en genetisk normalvariant eller om mutasjonen er sannsynlig sykdomsgivende. Ved funn av genvarianter som avviker fra variantene beskrevet hos normalbefolkningen må man vurdere sannsynligheten for om mutasjonen er sykdomsgivende. Det er utarbeidet store internasjonale registre for henholdsvis friske kontroller og spesifikke sykdommer der man kan sjekke om aktuelle mutasjon er beskrevet tidligere. Ved LDS er det oftest ikke tilfellet da sykdommen ofte er forårsaket av såkalte "private mutasjoner" der hver familie har sin egen sykdomsgivende genvariant. Avdelingene vil da utrede teoretisk sannsynlighet for at varianten er sykdomsgivende basert på predikasjon av aminosyreforandringer i genproduktet ved hjelp av dataalgoritmer eller kunnskap om effekten av genproduktet.

American College of Medical Genetics (ACMG) har publisert internasjonale retningslinjer for klassifisering av genetiske sekvensvarianter i henhold til patogenisitet (37). Disse benyttes av de fleste norske laboratorier. Sekvensvarianter med usikker kliniske betydning betegnes her som «unclassified variants». Studier har imidlertid vist at ulike laboratorier tolker sekvensvarianter ulikt på tross av at kriteriene blir benyttet (38).

Oppfølging

Pasienter med LDS trenger livslang oppfølging av ulike spesialister (12, 39) og det er særlig den høye risikoen for raskt progredierende aneurismesykdom som krever tett monitorering, helst av tverrfaglige team (19). Eksempel på det siste er et nylig opprettet pilotprosjekt som er et samarbeid mellom flere avdelinger ved Oslo Universitetssykehus og TRS kompetansesenter for sjelden sykdommer på Sunnaas. Det er opprettet egen poliklinikk for arvelige bindevevssykdommer med arteriesykdom der målet er å bedre koordineringen og logistikken rundt tilbudet til affiserte pasienter enten med bekreftet sykdom eller sterk mistanke om aktuell sykdom, deriblant LDS (40).

Tross stor variasjon i klinisk affeksjon mellom individer er oppfølgingsanbefalingene av hjerte- og karaffeksjon lik for alle med diagnostisert LDS uavhengig av subtype.

Alle individer med LDS bør ha tett oppfølging med ekkokardiografi for å fremstille aortaroten, ascenderende aorta og klaffeapparatet. I utgangspunktet er det foreslått årlige kontroller, men hyppigere oppfølging kan være nødvendig og det må vurderes på individuelt grunnlag (19).

Det er vist at halvparten av pasientene har aneurismer lokalisert utenfor et område der de kan avdekkes ved ekkokardiografi, og det nødvendiggjør bruken av ytterligere bildediagnostikk (6). Ved diagnosetidspunkt er det anbefalt å utføre en baseline CT/MR-angiografi med 3D-fremstilling av kar fra hode til bekken og deretter bør undersøkelsen gjentas etter ett år (1, 6, 19). Hvor ofte denne undersøkelsen senere bør gjentas vurderes individuelt og avhenger av oppdagede aneurismers størrelse, lokalisasjon og progresjonshastighet. Dersom ikke karpatologi avdekkes anbefales det å gjenta bildeundersøkelsene med to års intervaller. Andre manifestasjoner som atrieflimmer, hjertesvikt osv. behandles per protokoll (19).

Behov for annen spesialistoppfølging som for eksempel ortoped eller øyelege vurderes individuelt, men det anbefales at alle tar røntgen av cervikalcolumna ved diagnosetidspunkt for å vurdere eventuell instabilitet (6, 13, 19).

Det foreligger anbefalinger på restriksjoner av fysisk aktivitet og pasientene frarådes å drive med kontaktidrett, isometriske øvelser (situps, pushups, pullups, vektløfting) og ellers svært anstrengende aktivitet (6, 19). Sett i lys av dette er det også anbefalt at man i yrkeslivet unngår tung fysisk aktivitet.

Svangerskap hos kvinner med LDS er ikke absolutt kontraindisert og mange kan tolerere svangerskap og fødsel uten uheldige hendelser, men et svangerskap hos kvinner med LDS bør anses som et risikosvangerskap og følges opp i henhold til aktuelle retningslinjer (6). Svangerskap og barseltid hos kvinner med LDS1/LDS2 er forbundet med høyest risiko for alvorlige vaskulære hendelser

Behandling

Det finnes i dag ingen helbredende behandling å tilby pasienter som er rammet av LDS. Identifisering av nøkkelrollene TGF- β -reseptor og nedstrøms signalveier har i patogenesen ved aortaaneurismer (14) har gjort at man har forsøkt å utvikle nye terapeutiske metoder der man kan hemme effekten av den økte TGF- β signaleringen medikamentelt (23). Dermed har man gått fra oppdagelsen av uhelbredelige genetiske sykdommer til å få troen på at man i fremtiden skal kunne spesialtilpasse behandling i henhold til genetisk årsak. Nåværende behandling av LDS omfatter oppfølging i multidisiplinære sentre, bruk av medikamenter som skal stabilisere karveggen og profylaktisk utskiftning av aortaroten (39).

Den nåværende medikamentelle komplikasjonsforebyggende behandlingen av aneurismer mangler evidens for bruk hos LDS-pasienter og i mangel av forskning på denne pasientgruppen baserer bruken seg i hovedsak på kunnskap og erfaring om behandling av pasienter med MFS (3, 17, 19). Den farmakologiske behandlingen er utelukkende symptomatisk. Bruk av betablokkere reduserer det hemodynamiske stresset og vil antakelig redusere dilatasjonshastigheten av aortaroten (6). Det vil kunne utsette behovet for kirurgi, selv om det trolig ikke vil forhindre operative inngrep ved et senere tidspunkt (17).

Kirurgi er i dag den eneste forebyggende behandlingen som på sikt forhindrer prematur død (23). Beslutningen om å gjennomgå aortakirurgi fattes etter en helhetsvurdering med nøye evaluering av aortas størrelse, progresjonshastighet, klaffefunksjon, familiehistorikk, genotype og hvor hardt rammet av sykdom individet er for øvrig (13, 34).

Optimalt tidspunkt for operasjon bør være en avveining mellom risiko for disseksjon og risiko for operasjonskomplikasjoner ved aortakirurgi (7). Dermed er det per i dag ikke konsensus internasjonalt om cut-off verdier for kirurgisk intervensjon. Tidligere anbefalte retningslinjene kirurgisk intervensjon ved en gitt aortadimensjon uavhengig av subtype, og lik behandling uavhengig av det naturlige forløpet hos den enkelte pasient (19). Nedenfor er en tabell (tabell 7) over anbefalingene fra MacGarrick et al (19).

Tabell 7

	Aortaroten	Ascenderende aorta/aortabue	Descenderende aorta	Abdominal aorta
Generelle retningslinjer for intervensjon	Ved 4 cm eller raskt dilaterende: >0,5cm pr år	Tett monitorering > 4,0 cm og individuell vurdering med lav terskel for intervensjon ved rask vekst	4,5-5,0 cm eller raskt dilaterende (>1cm pr år)	4,0-4,5 cm eller rask vekst (>1 cm pr år)

Det har de siste årene kommet studier der resultatene peker i retning av at de initiale anbefalingene for terskel for intervensjon mulig er for lav, særlig hos individer med mild affeksjon (20). Som en konsekvens av dette differensieres det nå mellom de ulike subtypene og intervensjon ved ulik aortarotstørrelse, eksemplifisert i tabell 8 nedenfor. Denne illustrerer aortarotstørrelsene Patel et al ved "The John Hopkins Hospital" bruker som retningslinjer for operasjon (24).

Tabell 8

	LDS1/2	LDS3	LDS4/5
Aortarotstørrelse	4 cm	4-4,5 cm	4,5 cm

Med de generelle anbefalingene i bakhodet, bør man alltid vurdere hver pasient i lys av sin familiehistorie og alder for vaskulære hendelser og behov for kirurgisk intervensjon, og ta avgjørelsen basert på en overveid individuell risikovurdering (41).

Diskusjon

Målet med å utrede disse pasientene er å kunne fastslå om det foreligger en genetisk årsak til symptomene og for eventuelt å kunne spesifisere hvilken sykdom det dreier seg om (39). Mangelen på genotype-fenotype korrelasjon hos LDS-pasientene gjør at individuell rådgivning, oppfølging og behandling er helt nødvendig (2).

En rekke aspekter ved LDS gjør at det er utfordrende å trekke slutninger om forekomst, alvorlighetsgrad og hvordan man best skal kunne følge opp og behandle disse pasientene. En av hovedutfordringene i det diagnostiske arbeidet har opphav i den komplekse prosessen fra arveanlegg til kliniske manifestasjoner.

Utfordringer ved diagnostikk

Sykdomsidentifisering

Nedenfor er det listet opp en rekke faktorer ved LDS som vanskeliggjør arbeidet med sykdomsidentifisering og klassifisering, og som gjør at diagnostikkarbeidet er heftet med betydelig usikkerhet (39).

- **Uspesifikke kliniske manifestasjoner.** Ingen av trekkene i sykdomsbildet beskrevet for LDS er spesifikke og forekommer også ved andre tilstander, som andre genetiske bindevevssykdommer og i normalbefolkningen for øvrig, som for eksempel aortaaneurismer (39).
- **Redusert penetrans** (13). Det vil si at et individ har arvet den sykdomsgivende mutasjonen uten at det gir seg uttrykk fenotypisk. Individet kan likevel overføre den sykdomsgivende mutasjonen videre til neste generasjon (31). Variasjonen i grad av penetrans av ulike sykdommer antas å skyldes faktorer som påvirker fenotypen på andre måter enn variasjon i selve gensekvensen. Blant faktorer som er foreslått å ha en slik påvirkning er alternativ spleising, der primærtranskriptet kan deles opp på ulike måter og dermed gi opphav til ulike proteinprodukter fra samme gen, samt epigenetiske faktorer og effekter av gener som modifierer genuttrykket eller genproduktet (42).
- **Variabel ekspressivitet.** For LDS er det beskrevet stor intra- og interfamilær variasjon av fenotypisk uttrykk (2, 13, 20, 25, 41), det vil si at graden av og typen klinisk affeksjon varierer mellom individer, selv innenfor samme familie. Det kliniske spekteret ved LDS spenner seg fra beskjedne manifestasjoner til alvorlige kardiovaskulære fenotyper som debuterer allerede i barnealder (20).
- **Aldersavhengig manifestasjoner.** Manifestasjoner kan være milde eller helt fraværende ved ung alder. Som for eksempel aortaaneurisme og -disseksjon som på sikt kan utvikle seg og føre til komplikasjoner senere i livet.
- **Funn av mutasjoner med usikker klinisk betydning.**

Funn av mutasjoner med usikker klinisk betydning

Den største utfordringen ved det diagnostiske arbeidet er tilfellene der sekvensering resulterer i funn av en genvariant som avviker fra referansesekvensen i laboratoriet, men der sekvensen ikke tidligere er beskrevet som sykdomsgivende (VUS).

Det eksisterer databaser med oversikt over ulike gener og hvor godt konservert de aktuelle gensekvensene er gjennom evolusjonen hos alt fra sebrafisk til primater. Bakgrunnen for å bruke disse databasene som oppslagsverk er at jo bedre bevart gensekvensene er, jo mer nærliggende er det å tro at en mutasjon i aktuelle område vil være sykdomsgivende. Dersom det er fravær av mutasjonen hos friske kontroller vil det også bidra til å styrke mistanke om at mutasjonen er sykdomsgivende (1). Problemet er den aldersavhengige penetransen av de ulike manifestasjonene ved syndromet. Personer med LDS er ofte helt friske inntil en vaskulær hendelse inntreffer, og kan dermed inkluderes i en antatt kontrollgruppe.

På den ene siden vil feiltolkning av en mutasjon ha store konsekvenser for friske individer som får en falsk positiv LDS-diagnose og som må gjennomgå unødvendig utredning, og deretter få omfattende, livslang oppfølging som beskrevet tidligere. I tillegg vil det bli lagt betydelige restriksjoner på aktiviteter (39). De vil risikere å utsettes for en rekke uheldige hendelser som begrensninger i forsikringer, restriksjon med tanke på jobb og

ansettelsesforhold, unødvendig medisiner og profylaktisk kirurgi ved milde aortadilatasjoner. Det vil også forekomme tilfeller med ukorrekt reproduksjonsrådgivning og potensielt betydelig psykososialt stress. Oppfølgingen vil også føre til unødvendige kostnader for samfunnet.

Der man derimot feilaktig konkluderer med at den oppdagede mutasjonen ikke er sykdomsgivende kan det ha katastrofale følger i form av prematur død av vaskulære hendelser som aortadisseksjon eller rumpert aneurisme, hendelser som i stor grad kunne vært unngått med regelmessig oppfølging og effektiv profylaktisk kirurgi.

Kliniske kriterier for gentesting

En rekke sykdommer har et eller en gruppe av spesifikke kliniske sykdomstrekk som gir diagnosen. For LDS stilles diagnosen ved påvisning av genfeil i aktuelle gener. Mangelen på kliniske diagnosekriterier ved LDS kan vanskeliggjøre den initiale vurderingen av hvilke pasienter som bør henvises videre for gentesting, særlig de med sparsomme dysmorfe trekk. En løsning kan være å lage standardiserte retningslinjer for henvisning basert på kliniske kriterier, som dermed ikke avhenger like mye av vurderingene til hver enkelt kliniker. Eksempler på slike kliniske kriterier kan være aneurismesykdom som har oppstått før en viss alder, et visst antall slektninger som har aneurismesykdom før en bestemt alder eller kombinasjonen av bestemte dysmorfe trekk.

Samtidig som samfunnsmessige hensyn krever en løpende kostnad-nytte-vurdering ved bruk av kostbare analyser er det sentralt at retningslinjene fører til liberal inkludering slik at det øker årvåkenheten til klinikere når de har med potensielle LDS-pasienter å gjøre, og sikre rett oppfølging for pasientene.

Utfordringer ved genetisk veiledning

I likhet med diagnostiske utfordringer er mange av utfordringene ved genetisk veiledning av individer med antatt LDS i familien knyttet til det variable spekteret av kliniske manifestasjoner.

I tilfellene der det er stor intrafamiliær variasjon i fenotypisk uttrykk er kunnskapsformidlingen krevende da prognostisk informasjon om LDS som viderefordles er heftet med stor usikkerhet, og pasientens risikooppfatning er preget av slektningenes fenotype.

Særlig er det krevende å kommunisere risiko til pasientene i familier der mutasjonen er av usikker klinisk signifikans. I disse tilfellene baserer estimatet seg på familiehistorien alene, og resultater fra genetisk testing skal ikke ha kliniske konsekvenser. Prediktiv genetisk testing for en usikker mutasjon er en selvmotsigelse. Slektinger blir imidlertid tilbudt genetisk testing for å utrede om mutasjonen følger sykdom i familien. Utført hos et tilstrekkelig høyt antall slektninger kalles dette segregasjonsanalyse. Det må understrekes til pasienten og

hennes behandlere at fravær av en usikker mutasjon ikke skal føre til bortfall av oppfølgingstilbudet.

Sentralt i arbeidet med genetisk veiledning er et godt forarbeid der man tilstreber så nøyaktig gjennomgang av familiehistorie som mulig. Ved familie- eller mutasjonsutredning må relevante diagnoser verifiseres.

Andre utfordringer relatert til LDS

Forskning

Det er også pekt på en rekke forhold som gjør at man ved enkeltstudier kan få sprikende resultater fra det som opprinnelig er beskrevet, og som gjør det vanskelig å konkludere på gruppenivå.

LDS er en sjelden tilstand og med et beskjedent pasientgrunnlag blir pasientrekruttering til forskning begrenset, noe som fører til at enkeltstudier blir små og at resultatene dermed sjeldent blir signifikante (20). En annen svakhet ved det sparsomme pasientgrunnlaget er utfordringene med å dra generelle slutninger basert på den litteraturen man har i dag. I tillegg er resultatene fra enkeltstudier som er publisert heftet med en rekke andre svakheter; inklusjon av pasienter har skjevhet i fordeling av subtyper (13, 20) og begrenset alderssammensetning, eksempelvis at fåtallet av de større studiene inkluderer barn. For å veie opp for disse svakhetene er det lagt vekt på betydningen av å sammenholde kunnskap i større samarbeidende sentre som kan kombinere resultater fra flere studier og populasjoner og som i tillegg rommer et bredere aldersspenn. På denne måten vil man være i stand til å trekke mer generelle konklusjoner for LDS-pasienter som en gruppe. Det vil også medføre at alvorlighetsgraden av aortapatologien bedre kan defineres (20).

Tidsaspekt

En annen utfordring i arbeidet med LDS er det korte tidsrommet man har fulgt pasientene. Med en sykdom som er relativt nyoppdaget har man få data som sier noe om langtidsprognosene og nytten av den tette oppfølgingen og behandlingseffekten. I tillegg har man begrenset informasjon om sykdommens naturlige forløp, særlig variasjonen i forløpet ved hver av subtypene.

Konklusjon

Usikkerhetene rundt LDS er mange og flere aspekter rundt utfordringene er belyst. I fremtiden bør det være mer fokus på kliniske og molekylære karakteristika hos pasienter og familier i risiko for arteriedisseksjon eller aneurismeruptur, og sørge for den nødvendige tverrfaglige oppfølgingen og behandlingen på riktig tidspunkt for å unngå katastrofale utfall.

Forbedringer i overvåkning og tidlig behandling er med på å forlenge livstiden til affiserte pasienter. Etter hvert som kunnskap og erfaringer med LDS øker vil man i fremtiden måtte revidere klassifiseringer og anbefalinger. På sikt har man forhåpentligvis tilstrekkelig grunnlag til å tilby persontilpasset behandling, og si mer om prognose ved de ulike genmutasjonene.

Erfaringer med individuelle mutasjoner, sykdommens naturlige forløp og behandlingsresultater bør deles og sammenholdes for at man skal kunne utvikle mer evidensbasert veiledning og behandling for pasienter med ulike typer LDS. Den knappe pasientpopulasjonen gjør det vanskelig å dra slutninger på gruppenivå fra enkeltstudier og belyser behovet for et internasjonalt samarbeid for å øke kompetansen.

Referanseliste

1. van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, Bos PK, Bessems JH, Bierma-Zeinstra SM, et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *Journal of medical genetics*. 2012;49(1):47-57.
2. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nature genetics*. 2011;43(2):121-6.
3. Paterick TE, Humphries JA, Ammar KA, Jan MF, Loberg R, Bush M, et al. Aortopathies: etiologies, genetics, differential diagnosis, prognosis and management. *The American journal of medicine*. 2013;126(8):670-8.
4. Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature*. 2011;473(7347):308-16.
5. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annual review of genomics and human genetics*. 2008;9:283-302.
6. Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Current opinion in cardiology*. 2010;25(6):546-51.
7. Hannuksela M, Stattin EL, Nyberg P, Carlberg B. [Familial thoracic aortic aneurysms and dissections can be divided into three different main categories]. *Lakartidningen*. 2014;111(9-10):399-403.
8. Krohg-Sorensen K, Lingaas PS, Lundblad R, Seem E, Paus B, Geiran OR. Cardiovascular surgery in Loeys-Dietz syndrome types 1-4. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017.
9. Sunnaas sykehus. Familiære thorakale aortaaneurismer og disseksjoner (FTAAD): Sunnaas sykehus; [updated 11.2017. Available from: <https://www.sunnaas.no/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/sjeldne-diagnoser/familiere-thorakale-aortaaneurismer-og-disseksjoner-ftaad>.
10. Sunnaas sykehus. Marfans syndrom: Sunnaas sykehus; [updated 2015. Available from: <https://www.sunnaas.no/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/sjeldne-diagnoser/marfans-syndrom>.
11. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CF, Pyeritz RE. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(1):86-99.
12. Krohg-Sorensen K. Behandling og oppfølging av pasienter med karsykdom og arvelig bindevevssykdom [29. juni 2015:[Available from: <http://kirurgen.no/fagstoff/karkirurgi/behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-karsykdom-og-arvelig-bindevevssykdom/>.
13. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *The New England journal of medicine*. 2006;355(8):788-98.
14. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature genetics*. 2005;37(3):275-81.
15. Institute NHGR. Eyes, Widely Spaced [Available from: <https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=71d9f1be67c7f8b6>.
16. Institute NHGR. Uvula, Cleft [cited 2017 September]. Available from: <https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=89bbddff1c94bf45>.
17. Van Laer L, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;802:95-105.
18. OMIM. Phenotypic Series, aortic aneurysm, familial thoracic [Available from: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS609192,PS607086>.

19. MacCarrick G, Black JH, 3rd, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014;16(8):576-87.
20. Teixido-Tura G, Franken R, Galuppo V, Gutierrez Garcia-Moreno L, Borregan M, Mulder BJ, et al. Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loeys-Dietz syndrome. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(8):626-32.
21. Tran-Fadulu V, Pannu H, Kim DH, Vick GW, 3rd, Lonsford CM, Lafont AL, et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. *Journal of medical genetics*. 2009;46(9):607-13.
22. Pomianowski P, Elefteriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2013;2(3):271-9.
23. Van Laer L, Proost D, Loeys BL. Educational paper. Connective tissue disorders with vascular involvement: from gene to therapy. *European journal of pediatrics*. 2013;172(8):997-1005.
24. Patel ND, Crawford T, Magruder JT, Alejo DE, Hibino N, Black J, et al. Cardiovascular operations for Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term results. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;153(2):406-12.
25. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JM, de Graaf BM, van de Beek G, et al. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(13):1324-36.
26. Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nature genetics*. 2012;44(8):916-21.
27. Paus B. Genetisk veiledning. *Klinisk genetikk: En innføringsbok*. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2009. p. 34-56.
28. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Clinical genetics and genetic counseling. In: Dimock K, Hall A, editors. *Medical Genetics*. 4 ed: Mosby Elsevier; 2010. p. 292-310.
29. Norges lover. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) 2004 [updated 2016. Available from: <https://lovdata.no/lov/2003-12-05-100/§1-1>].
30. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genetic testing and Gene therapy. In: Dimock K, Hall A, editors. *Medical Genetics*. 4 ed: Mosby Elsevier; 2010. p. 258-83.
31. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Autosomal Dominant and Recessive Inheritance. *Medical Genetics: Mosby Elsevier*; 2010. p. 56-75.
32. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *Journal of genetic counseling*. 2006;15(2):77-83.
33. Harper PH. General aspects of genetic counselling. In: Koster J, Burrows S, editors. *Practical genetic counselling*. 6 ed: Edward Arnold; 2004. p. 3-20.
34. Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, Jondeau G, Schmidtke J, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFBR1/2) and related phenotypes. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011;19(10).
35. Loeys B, Dietz H. Loeys-Dietz Syndrome Seattle: Gene Reviews; 2008 [updated 2013, juli 11; cited 2017 Desember]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>.
36. Nesgjerd BI. Fosterdiagnostikk Store medisinske leksikon2015 [Available from: <https://sml.snl.no/fosterdiagnostikk>].
37. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(5):405-24.
38. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, McLaughlin HM, Akkari Y, Amaral MD, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *American journal of human genetics*. 2016;98(6):1067-76.

39. von Kodolitsch Y, Kutsche K. Genetic diagnostics of inherited aortic diseases : Medical strategy analysis. *Herz*. 2017;42(5):459-67.
40. Oslo universitetssykehus. 2017 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/hjerte-lunge-og-karklinikken/thoraxkirurgisk-avdeling/klinikk-for-arvelige-bindevevssykdommer-med-arteriesykdom#les-mer-om-klinikk-for-arvelige-bindevevssykdommer-med-arteriesykdom>].
41. Aalberts JJ, van den Berg MP, Bergman JE, du Marchie Sarvaas GJ, Post JG, van Unen H, et al. The many faces of aggressive aortic pathology: Loeys-Dietz syndrome. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2008;16(9):299-304.
42. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Basic Cell Biology: Structure and function of genes and chromosome*. Medical Genetics: Mosby Elsevier; 2010. p. 5-25.