

De genetiska aortpatierna

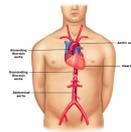
bo.carlberg@umu.se
 Bo Carlberg
 Inst Folkhälsa och Klinisk Medicin
 Umeå Universitet
 Hjärtcentrum
 Norrlands Universitetssjukhus

Centrum för Kardiovaskulär Genetik Hjärtcentrum
 Norrlands Universitetssjukhus
 Umeå

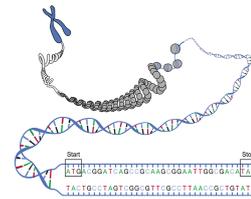
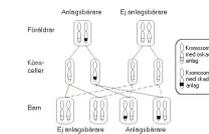


Begrepp

- HTAD – Hereditary Thoracic Aortic Diseases
- FTAAD – Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections
- TAAD - Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections



- Monogen
- Autosomalt Dominant



HTAD "Common" genetic causes

Name	Gene (year)	Protein
Genes encoding components of the extracellular matrix		
Marfan Syndrom	FBN-1 (1991)	Fibrillin-1
Ehlers-Danlos, vascular type	COL3A1 (1989)	Procollagen III
Genes encoding components of TGF-β signaling		
Lönnys-Dietz Syndrom, LDS-1	TGFBR1 (2005)	TGFBR1
LDS-2	TGFBR2 (2006)	TGFBR2
LDS-3, ADS	SMAD3 (2011)	SMAD3
LDS-4	TGFBR2 (2012)	TGFBR2
LDS-5	TGFBR3 (2015)	TGFBR3
Genes encoding components of contractility of smooth muscle cells		
Alpha-actin 2	ACTA2 (2007)	alpha-actin 2
Myosin Heavy Chain -11	MYH11 (2005)	Myosin
Myosin Light Chain Kinase	MYLK (2010)	MLCK

Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus

Orsak till Aortadissektion



VI HITTADE EN MUTATION!!!

För att bedöma om en genetisk variant är kopplad till sjukdom undersöks bl.a.
 Finns varianten beskriven sedan tidigare?
 Frekvens i normalpopulation?
 Effekt på proteinet?
 Sker aminosyreutbyte i viktigt domän?
 Andra species?
 Segregationsanalys?
 Funktionella studier?
 Klinisk Genetik oumbärlig

American College of Medical genetics (ACMG)

Klassifikation av genvarianter

- I. Pathogenic
- II. Likely Pathogenic
- III. Uncertain significance
- IV. Likely Benign
- V. Benign

Vilken nytta har man av att hitta genvarianten?

- Fenotyp
 - Mer kunskap om optimal tid för profylaktisk op
 - Andra syndrommanifestationer uppmärksammas
- Anlagsbärartest enklare
- Många nära släktingar kan frias.
- Kontrollprogram enbart till anlagsbärare
- Profylaktisk läkemedelsbehandling?

Operationsindikation aorta ascendens

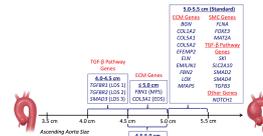


Figure 3. Simplified schematic illustration of ascending aorta dimensions for prophylactic surgical intervention divided by gene categories: LC genes, SMC, contractile unit and metabolic genes, and TGF-β signaling pathway genes. Data derived from Table 11, ESCA, extracellular matrix, LDS, Loeys-Dietz syndrome, MF, Marfan syndrome, SMC, smooth muscle cell EDS, Ehlers-Danlos syndrome.

Marfan Syndrom

Loeys BL et al. The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome. J Med Genet 2010;47:476-85

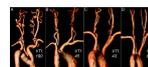
- Aortarotvidgning
- Linsluxation
- Scolios
- Tratt/Kölblööst
- FBN1



Loeys-Dietz syndrome (LDS)

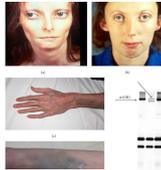
LDS subtype	Gene	Proportion
LDS type 1	TGFBR1	20-25%
LDS type 2	TGFBR2	55-60%
LDS type 3	SMAD3	5-10%
LDS type 4	TGFBR2	5-10%
LDS type 5	TGFBR3	1-5%
LDS type 6	SMAD2	1-5%

- Aortarotaneurysm
- Slingringa artärer
- Dissektion tidigt
- Dissektioner även distalt i aorta och i mindre kärl
- Spondylolistes
- Bifid uvula

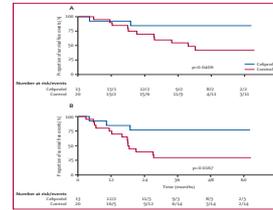


Ehlers-Danlos syndrom av vaskulär typ

- Dissektioner och rupturer i aorta och medelstora kärl
- Tarm-uterusruptur.
- Graviditetskomplikationer
- Kärlsköra. Risker vid op och kateteriseringar
- Celiprolol
- COL3A1



Celiprolol vs Placebo Ehlers-Danlos vaskulär typ



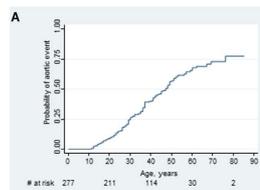
Ong KT et al. Lancet 2010;1476-84

Cheg. Lancet 2010;375:1476-84

ACTA 2

Alfa-Actin 2

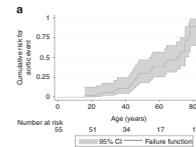
- Typ A och B-dissektioner
- Vanlig i "yngre" åldersgrupper.
- Dissektioner i förhållandevis lätt dilaterade aorta
- Ökad risk för
 - Hjärtinfarkt
 - Stroke
 - Moya moya
- Livedo reticularis
- Ibland andra glatt muskelsymptom
 - Ljusteala pupiller
 - Långsam tarmperistaltik
 - Atonisk urinblåsa



MYLK

Myosin light chain kinase

- MYLK-mutation (Myosin Light Chain Kinase)
 - Dissekerar / rupturer i olika åldrar och ofta utan föregående dilatation
 - Hög penetrans
 - Profylaktisk kirurgi vid ≈ 40 års ålder har rekommenderats



MYH11

gen: MYH-11

protein: Myosin Heavy Chain - 11

HTAD

PDA

Bicuspid aortklaff (BAV)

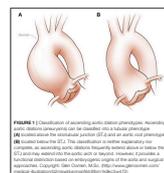
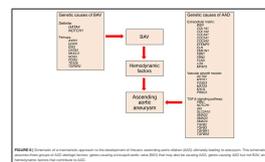


FIGURE 1 | Classification of bicuspid aortic valve (BAV) phenotypes. According to the genetic classification, BAV can be classified into a genetic phenotype (A) or a non-genetic phenotype (B). The classification is based on the presence of a genetic mutation in the FBN1, FBN2, or FBN3 genes. The classification is based on the presence of a genetic mutation in the FBN1, FBN2, or FBN3 genes. The classification is based on the presence of a genetic mutation in the FBN1, FBN2, or FBN3 genes. Copyright: Open Access Article. <http://www.frontiersin.org/> <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01476>

Yassine MN et al. Frontiers in Physiology 2017;8:587

BAV

European Society of Cardiology 2014
Screening in relatives

"Because of BAV's strong familial association, screening of first-degree relatives may be considered. There are no data about the effectiveness (i.e. number of patients to screen to diagnose one otherwise undetected patient) or cost-effectiveness of a screening programme."

Turners Syndrom

Medfödda hjärtdefekter hos 1/3
BAV hos 15-30 %
AoC hos 7-18 %
AD 40/100000/år

X0, XX/X0
1/2500 kvinnor
Kortvuxenhet
Dyslipidemi
Hypertoni
Hjärtinfarkt
Stroke
Ledningshinder, förlängd QT-tid

Vanligen dominerande vidngning i aorta ascendens.
Rekommenderas op vid AoAc \geq 25 mm/BSA
Även descendensdissektioner

Hur upptäcka familjer med HTAD?

Indikation för genetisk provtagning

- Proband i familj med familjär ansamling av dissektioner/aneurysm i thorakalaorta.
- Förstagsläkting till individ med molekylärgenetiskt verifierad HTAD.
- Patient med påvisad thorakal aortasjukdom med kliniska tecken till syndromsjukdom (Marfan, Loeys-Dietz Syndrom, vaskulär Ehlers Danlos syndrom m.fl.).
- Patienter under 50-60 år med aortadissektion eller idiopatiskt thorakalt aortaaneurysm utan familjeanamnes

Hur hitta?

ACC/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines
JACC 2010;55:e27-130

- **Är sjukdomen ärftlig?**
Förstagsläktingar till patienter med idiopatisk aortadissektion
(Lynch et al. 2007; JACC 2007;40:1001-1007)
- **Ja, Finns fler anlagsbärare?**
Om sjukdomsframkallande gen identifierats hos patient med aortasjukdom rekommenderas genetisk provtagning av förstagsläktingar efter genetisk vägledning
(Lynch et al. 2007; JACC 2007;40:1001-1007)
- **Ja, men om molekylärgenetisk undersökning är negativ.**
Första- och andragsläktingar till patienter från släkter med dissektioner
(Lynch et al. 2007; JACC 2007;40:1001-1007)

Socialstyrelsens Riktlinjer –2015
Kaskadtestning
av genetisk hjärt-kärlsjukdom

Hälsa- och sjukvården bör erbjuda kaskadtestning med klinisk eller genetisk undersökning för att identifiera genetisk hjärt-kärlsjukdom hos förstagsläktingar till personer med familjär kardiomyopati, familjär jonkanalsjukdom, familjära thorakala aortaaneurysmer och aortadissektioner (inklusive Marfans syndrom) eller familjär hyperkolesterolemi (prioriteras 3).
Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en stor svårighetsgrad och att tidig upptäckt och behandling av sjukdomen leder till minskad sjuklighet och dödlighet.

Läkemedelbehandling vid Thorakal Aortasjukdom Antihypertensiva medel

- I första hand Betablockerare och/eller ARB

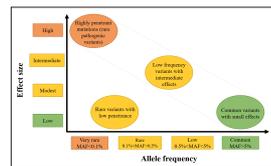
US Food and Drug Administration (FDA) issues new warning against the use of **fluoroquinolones** in people with Marfan syndrome and other related genetic aortic conditions.

The FDA has just released a **warning** indicating that fluoroquinolones, a commonly prescribed class of antibiotics that includes *Avelox, Cipro, Factive, Levaquin, and Ofloxacin*, should not be used in people with certain genetic conditions that are associated with aortic aneurysms and dissections such as *Marfan, Ehlers-Danlos, and Loeys Dietz syndromes*. A review of several recent studies shows that people who have taken a fluoroquinolone are **twice as likely to experience an aortic aneurysm or dissection** than those who have not taken one of these drugs.

Ciproxin®
Laxinol®
Laxinetic®
Avelox®

Graviditet hos individer med vidgad thorakal aorta

- Bör vara planerad
- Behövs profylaktisk kirurgi?
- Beta-blockad
- Följ aortamått under graviditet
- Kan vara aktuellt med planerat sectio



SCAPIS Umeå
5% av alla 50-65 åringar har en vidgad aorta ascendens.

CENTRAL ILLUSTRATION Evaluation of the Clinical Utility of Genes for Inherited Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (HTADs)

Category A	Category B	Category C	Category D
DEFINITIVE COL1A1 COL1A2 COL3A1 COL4A1 COL4A2 COL5A1 COL5A2 COL6A1 COL6A2 COL7A1 COL7A2 COL8A1 COL8A2 COL9A1 COL9A2 COL10A1 COL10A2 COL11A1 COL11A2 COL12A1 COL12A2 COL13A1 COL13A2 COL14A1 COL14A2 COL15A1 COL15A2 COL16A1 COL16A2 COL17A1 COL17A2 COL18A1 COL18A2 COL19A1 COL19A2 COL20A1 COL20A2 COL21A1 COL21A2 COL22A1 COL22A2 COL23A1 COL23A2 COL24A1 COL24A2 COL25A1 COL25A2 COL26A1 COL26A2 COL27A1 COL27A2 COL28A1 COL28A2 COL29A1 COL29A2 COL30A1 COL30A2 COL31A1 COL31A2 COL32A1 COL32A2 COL33A1 COL33A2 COL34A1 COL34A2 COL35A1 COL35A2 COL36A1 COL36A2 COL37A1 COL37A2 COL38A1 COL38A2 COL39A1 COL39A2 COL40A1 COL40A2 COL41A1 COL41A2 COL42A1 COL42A2 COL43A1 COL43A2 COL44A1 COL44A2 COL45A1 COL45A2 COL46A1 COL46A2 COL47A1 COL47A2 COL48A1 COL48A2 COL49A1 COL49A2 COL50A1 COL50A2 COL51A1 COL51A2 COL52A1 COL52A2 COL53A1 COL53A2 COL54A1 COL54A2 COL55A1 COL55A2 COL56A1 COL56A2 COL57A1 COL57A2 COL58A1 COL58A2 COL59A1 COL59A2 COL60A1 COL60A2 COL61A1 COL61A2 COL62A1 COL62A2 COL63A1 COL63A2 COL64A1 COL64A2 COL65A1 COL65A2 COL66A1 COL66A2 COL67A1 COL67A2 COL68A1 COL68A2 COL69A1 COL69A2 COL70A1 COL70A2 COL71A1 COL71A2 COL72A1 COL72A2 COL73A1 COL73A2 COL74A1 COL74A2 COL75A1 COL75A2 COL76A1 COL76A2 COL77A1 COL77A2 COL78A1 COL78A2 COL79A1 COL79A2 COL80A1 COL80A2 COL81A1 COL81A2 COL82A1 COL82A2 COL83A1 COL83A2 COL84A1 COL84A2 COL85A1 COL85A2 COL86A1 COL86A2 COL87A1 COL87A2 COL88A1 COL88A2 COL89A1 COL89A2 COL90A1 COL90A2 COL91A1 COL91A2 COL92A1 COL92A2 COL93A1 COL93A2 COL94A1 COL94A2 COL95A1 COL95A2 COL96A1 COL96A2 COL97A1 COL97A2 COL98A1 COL98A2 COL99A1 COL99A2 COL100A1 COL100A2	MODERATE ACTA1 ACTA2 ACTA3 ACTA4 ACTA5 ACTA6 ACTA7 ACTA8 ACTA9 ACTA10 ACTA11 ACTA12 ACTA13 ACTA14 ACTA15 ACTA16 ACTA17 ACTA18 ACTA19 ACTA20 ACTA21 ACTA22 ACTA23 ACTA24 ACTA25 ACTA26 ACTA27 ACTA28 ACTA29 ACTA30 ACTA31 ACTA32 ACTA33 ACTA34 ACTA35 ACTA36 ACTA37 ACTA38 ACTA39 ACTA40 ACTA41 ACTA42 ACTA43 ACTA44 ACTA45 ACTA46 ACTA47 ACTA48 ACTA49 ACTA50 ACTA51 ACTA52 ACTA53 ACTA54 ACTA55 ACTA56 ACTA57 ACTA58 ACTA59 ACTA60 ACTA61 ACTA62 ACTA63 ACTA64 ACTA65 ACTA66 ACTA67 ACTA68 ACTA69 ACTA70 ACTA71 ACTA72 ACTA73 ACTA74 ACTA75 ACTA76 ACTA77 ACTA78 ACTA79 ACTA80 ACTA81 ACTA82 ACTA83 ACTA84 ACTA85 ACTA86 ACTA87 ACTA88 ACTA89 ACTA90 ACTA91 ACTA92 ACTA93 ACTA94 ACTA95 ACTA96 ACTA97 ACTA98 ACTA99 ACTA100	RECENT ACTA101 ACTA102 ACTA103 ACTA104 ACTA105 ACTA106 ACTA107 ACTA108 ACTA109 ACTA110 ACTA111 ACTA112 ACTA113 ACTA114 ACTA115 ACTA116 ACTA117 ACTA118 ACTA119 ACTA120 ACTA121 ACTA122 ACTA123 ACTA124 ACTA125 ACTA126 ACTA127 ACTA128 ACTA129 ACTA130 ACTA131 ACTA132 ACTA133 ACTA134 ACTA135 ACTA136 ACTA137 ACTA138 ACTA139 ACTA140 ACTA141 ACTA142 ACTA143 ACTA144 ACTA145 ACTA146 ACTA147 ACTA148 ACTA149 ACTA150 ACTA151 ACTA152 ACTA153 ACTA154 ACTA155 ACTA156 ACTA157 ACTA158 ACTA159 ACTA160 ACTA161 ACTA162 ACTA163 ACTA164 ACTA165 ACTA166 ACTA167 ACTA168 ACTA169 ACTA170 ACTA171 ACTA172 ACTA173 ACTA174 ACTA175 ACTA176 ACTA177 ACTA178 ACTA179 ACTA180 ACTA181 ACTA182 ACTA183 ACTA184 ACTA185 ACTA186 ACTA187 ACTA188 ACTA189 ACTA190 ACTA191 ACTA192 ACTA193 ACTA194 ACTA195 ACTA196 ACTA197 ACTA198 ACTA199 ACTA200	NO EVIDENCE ACTA201 ACTA202 ACTA203 ACTA204 ACTA205 ACTA206 ACTA207 ACTA208 ACTA209 ACTA210 ACTA211 ACTA212 ACTA213 ACTA214 ACTA215 ACTA216 ACTA217 ACTA218 ACTA219 ACTA220 ACTA221 ACTA222 ACTA223 ACTA224 ACTA225 ACTA226 ACTA227 ACTA228 ACTA229 ACTA230 ACTA231 ACTA232 ACTA233 ACTA234 ACTA235 ACTA236 ACTA237 ACTA238 ACTA239 ACTA240 ACTA241 ACTA242 ACTA243 ACTA244 ACTA245 ACTA246 ACTA247 ACTA248 ACTA249 ACTA250 ACTA251 ACTA252 ACTA253 ACTA254 ACTA255 ACTA256 ACTA257 ACTA258 ACTA259 ACTA260 ACTA261 ACTA262 ACTA263 ACTA264 ACTA265 ACTA266 ACTA267 ACTA268 ACTA269 ACTA270 ACTA271 ACTA272 ACTA273 ACTA274 ACTA275 ACTA276 ACTA277 ACTA278 ACTA279 ACTA280 ACTA281 ACTA282 ACTA283 ACTA284 ACTA285 ACTA286 ACTA287 ACTA288 ACTA289 ACTA290 ACTA291 ACTA292 ACTA293 ACTA294 ACTA295 ACTA296 ACTA297 ACTA298 ACTA299 ACTA300

A: definitive or strong gene-disease association
 "HTAD-genes"
 A1: Syndromic
 A2: Non-syndromic

B: moderate or limited gene-disease association
 "Potentially diagnostic genes" that may allow diagnosis of the cause of thoracic aortic enlargement, but which are primarily associated with other clinical features and which do not carry significant risks of progression to aortic dissection

C: limited gene-disease association
 Genes with limited evidence as a mendelian cause of HTAD where diagnosis is primarily based on nonvascular features.

D: No (clinical) evidence for HTAD

Recent genes

JACC 2018;72:605-15

Vi behöver mer kunskap, bättre riskvärdering

- Könsskillnader
- Mäta annat än aortadiametrar?
- Biomarkörer?
- Ta större hänsyn till familjehistorien?
- Ta större hänsyn till ålder?
- Polymorfier som påverkar penetrans?
- Polymorfier som ger lindrig aortavidgning?
- Mm
- Mm