

## Kasuistik

Ugeskr Læger 2022;184:V80109

# Genetisk udredning ved syndromale patienter – d'oh!

Katrine M. Johannesen<sup>1, 2</sup> & Allan Bayat<sup>2, 3, 4</sup>

1) Genetisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afsnit for Epilepsigenetik og Personlig Medicin, Filadelfia, 3) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, 4) Institut for Lægemediddesign og Farmakologi, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V80109

Patienter kommer i mange størrelse og former, alene eller med deres familie. Nogle har komplekse syndromer, mens andre har enkeltstående symptomer. Fælles for alle er, at den diagnostiske udredning kan være langvarig. Genetisk udredning kan i stigende grad afslutte den diagnostiske odysse, men også muliggøre personlig medicin [1]. Teknologisk udvikling har muliggjort brugen af genpaneler eller exom- eller genomsekventering. Dette vil uvægerligt påvise flere genetiske varianter af usikker klinisk betydning (variants of unknown significance (VUS)) [2]. Grundig objektiv undersøgelse, evt. kombineret med paraklinik, er uundværlig, når den kliniske betydning af en VUS skal vurderes. Brede genetiske undersøgelser medfører desuden en øget risiko for sekundære fund, altså fund af sygdomsfremkaldende varianter associeret med anden sygdom end den, patienten udredes for [2].

Nedenstående sygehistorie er baseret på en kendt tegneseriefigur og illustrerer de diagnostiske og etiske dilemmaer der kan opstå, når man står over for en familie med en mulig genetisk sygdom.

### SYGEHISTORIE

En 39-årig mand blev henvist mhp. genetisk udredning grundet dysmorphe træk samt mild udviklingshæmning. Han sås med uxor og parrets tre børn. Han var født af raske og ubeslægtede forældre og havde en rask halvbror og søster. Flere af probandens mandlige familiemedlemmer havde udviklet kognitive vanskeligheder, efterhånden som de blev ældre. Der var sparsomme informationer vedr. fødsel og graviditet. Patienten havde kongenit gulsot, som aldrig var blevet udredt eller lysbehandlet. Motorisk udvikling var normal, men han havde muligvis gået anden klasse om.

Han havde iskæmisk hjertesygdom og havde gennemgået en tredobbelt bypassoperation samt haft mindst to separate serier af stressinducerede hjerteanfald. Mange års arbejde på et atomkraftværk, der ikke levede op til standarderne, havde gjort ham steril. Hans hørelse var nedsat pga. højlydte rockkoncerter i ungdomsårene.

I sin ungdom havde han været en talentfuld gymnast, men klagede nu over varierende fysisk formåen. Nogle gange havde han svært ved at løbe de mindste afstande, før han besvimede af udmattelse, og andre gange havde han overgået OL-guldmedaljevinderes formåen.

Probanden led af en uimodståelig trang til mad. Trangen til mad resulterede i hyppige overspisninger. Hans favoritter var fødevarer, som han vidste var dårlige for ham, særligt doughnuts, og han ville åbenlyst nægte sund mad som havregryn og frugt til fordel for fede måltider. Endvidere havde han et stort alkoholforbrug.

Han havde koncentrationsproblemer samt vanskeligheder med planlægning og struktur. Skulle angiveligt have en IQ på 55. Han havde et farvekridt, der sad fast i hans frontallap. I 2001 fik han kortvarigt fjernet farvekridtet, hvilket forbigående øgede hans IQ til 105.

Han fremstod usikkert og nemt afledelig med tilbøjelighed til følelsesmæssige udbrud. Ernæringstilstanden var over middel. Han var 183 cm høj og vejede 108 kg. Huden var universelt ikterisk, men sclera var hvide. Der sås sparsom hårpragt og manglende øjenbryn samt desuden brakycefali, proptose, retrognati, små lavtsatte ører, tynd underlæbe og bilateral oligodaktyli. Patientens nære familie, inklusive hustru, præsenterede lignende dysmorfe træk, men fremstod kognitivt normale.



The Simpsons (20th Century Fox Television, USA, 1989-) Foto: Mary Evans/Af Archive/Ritzau Scanpix

## DISKUSSION

Der er flere potentielt medvirkende årsager til probandens lave IQ: hans alkoholproblem, eksponering for radioaktivt affald, gentagne kranietraumer og det farvekridt, der sidder fast i hans hjernefrontallap.

Anamnestisk kunne det være en X-bundet mental retardering, om end der ved disse tilstande typisk ses medfødt udviklingshæmning og ikke tab af færdigheder som i denne familie [3, 4]. Man kan diskutere, om der er indikation for genetisk udredning i denne familie. Børnene fremstår alle kognitivt velfungerende, og probanden planlægger ikke at få flere børn, men der er en mulighed for, at genetisk udredning kan få betydning for øvrige familiemedlemmer. Genetisk udredning benyttes i tiltagende grad i udredning af børn og voksne med en potentiel monogenetisk sygdom; ofte anbefales helgenomsekventering, når der ikke er mistanke om et specifikt syndrom. Som tidligere nævnt vil helgenomsekventering øge risikoen for at finde VUS samt for sekundære fund. Det vil derfor være essentielt, at patienten er informeret sufficent om disse mulige udfald af en bred genetisk analyse.

Bred genetisk udredning ved syndromale patienter er oftest en relevant del af en udredningsstrategi. Dog bør man med de brede genetiske analyser, vi bruger i dag, sikre sig, at genetisk udredning er relevant for patienten, og at patienten er informeret om mulige udfald af en genetisk undersøgelse, inklusive risikoen for sekundære fund. D'oh!

**Korrespondance** *Katrine M. Johannesen*. E-mail: [katrine.johannesen@regionh.dk](mailto:katrine.johannesen@regionh.dk)

**Antaget** 26. oktober 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 12. december 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

**Taksigelser** Ovenstående artikel er tænkt som et humoristisk indspark og er stærk inspireret af en juleartikel i BMJ, som er læseværdig for alle [5].

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V80109

## SUMMARY

### Christmas article: Genetic analysis in syndromic patients – d'oh!

Katrine M Johannesen & Allan Bayat

Ugeskr Læger 2022;184:V80109

Patients come in various shapes and sizes, and even in the event of significant clinical findings such as intellectual disability and dysmorphism, consideration for the patient's need for genetic investigations, as well as the risk of incidental finding must be considered in all cases. This case story, based on a known cartoon figure, illustrates some of the challenges clinicians face when considering genetic testing.

## REFERENCER

1. Wu AC, McMahon P, Lu C. Ending the diagnostic odyssey – is whole-genome sequencing the answer? *JAMA Pediatr.* 2020;174:821-822.
2. Østergaard E, Risom L, Ek J et al. Diagnostisk exomsekventering til udredning af syndromer. *Ugeskr Læger.* 2017;179(17):V10160762.

3. Stevenson RE. Advances in X-linked mental retardation *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:720-724.
4. Rejeb I, Ben Jemaa L, Chaabouni H. X linked mental retardation *Tunis Med.* 2009;87:311-318.
5. Bashir N, Ahmed N, Singh A et al. A precious case from Middle Earth. *BMJ.* 2004;329:1435-1436.