

Vägledning

De flesta genetiska sjukdomar har variabel expressivitet och vissa har nedsatt penetrans. Det här gör det svårt att förutsäga hur en enskild individ kan komma att påverkas i framtiden. Genetisk vägledning kan bistå med förklaringar av dessa begrepp och samtal kring vad vi vet om en specifik sjukdom.


För att bedöma en genetisk sjukdoms expressivitet och penetrans utgår den kliniska genetikern från den detaljerade informationen som publicerats i medicinska tidskrifter och särskilda databaser. Det här är en av anledningarna till att det är viktigt att publicera detaljerad information om barn och vuxna med diagnostiserade genetiska förändringar och att uppgifterna görs tillgängliga (anonymt) i databaser som används av vårdgivaren. Genom att dela information med *Unique* och andra stödgrupper kan man också hjälpa till att definiera och följa de svårigheter som barn och vuxna med sällsynta kromosom- och genavvikelser ställs inför.

Det är viktigt att komma ihåg att de barn och vuxna som är svårast drabbade ofta erbjuds genetiska tester snabbare än de med lindrigare symtom. Följaktligen kan det finnas en underrepresentation av personer som är mindre allvarligt drabbade. Det här kallas ascertainment bias och kan påverka hur svårighetsgraden av en genetisk sjukdom beskrivs. I takt med att fler individer erbjuds genetisk testning och att mer information görs tillgänglig för professionen, kan spektrumet av särdrag och symtom samt spannet av svårighetsgrader för varje tillstånd bli mer känt.

En ytterligare komplikation är att många personer får ett genetiskt testresultat som innefattar en **variant med osäker betydelse (VUS, Variant of Uncertain Significance)**. VUS är kromosom- eller genförändringar där betydelsen för hälsa och utveckling är osäker eller okänd. Om en förälder (som antas vara opåverkad) visar sig föra en VUS vidare till ett barn, som visar tecken på att vara drabbad av en genetisk sjukdom, innebär det att mer forskning behövs för att förstå om den genetiska förändringen skulle kunna orsaka några symtom och om variabel expressivitet (och/eller nedsatt penetrans) har någon roll i detta.

I vissa situationer kan det vara svårt att skilja mellan nedsatt penetrans och variabel expressivitet innan mer information blir tillgänglig.

Centrum för sällsynta diagnoser (karolinska.se)
<https://www.karolinska.se/for-varldgivare/>
karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-sallsynta-diagnoser/



Fullständig penetrans



Nedsatt penetrans



Fullständig penetrans och variabel expressivitet



Nedsatt penetrans och variabel expressivitet



Information Nätverk Stöd



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. Storbritannien.
Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Gå med i Unique och få tillgång till länkar, information och stöd för familjer. Unique är en välgörenhetsorganisation utan statlig finansiering, som existerar helt på donationer och bidrag. Om du kan göra en donation via vår webbplats på www.rarechromo.org/donate.

Denna broschyr ersätter inte personlig medicinsk konsultation och vägledning. Familjer bör konsultera en medicinskt kvalificerad kliniker i alla frågor som rör genetisk diagnos, handläggning och hälsa. Vissa patienter och föräldrar väljer att gå med i en intresseförening eller patientorganisation för att få stöd och för att träffa andra som står inför liknande utmaningar.

Unique är tillgängligt även för medlemskap för personer utanför Storbritannien.

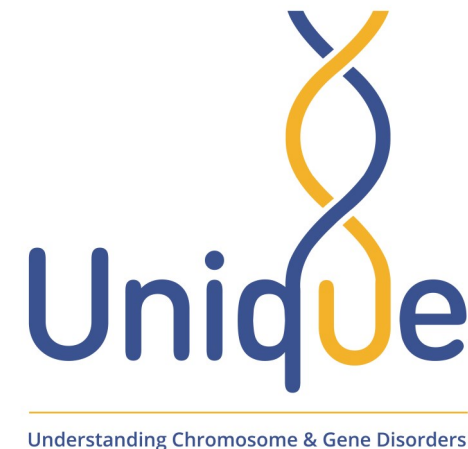
Denna broschyr har skrivits och sammanställts av Unique (AP) och granskats av dr Gregory Costain, Division of Clinical and Metabolic Genetics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Kanada. Detta informationsmaterial är översatt och anpassat till svenska genom ett samarbete mellan Centrum för sällsynta diagnoser, CSD, vid Karolinska universitetssjukhuset (www.karolinska.se/sallsyntadiagnoser) och Unique (www.rarechromo.org) i Storbritannien. Den svenska översättningen anpassad till svensk kontext är gjord av Maria Johansson Solter, överläkare och Charlotta Ingvaldstad Malmgren, genetisk vägledare, Centrum för sällsynta diagnoser, Klinisk genetik, Karolinska (2023).

Version 1 (AP) 2021

Copyright © Unique 2023

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registrerad i England och Wales.

Välgörenhetsorganisationsnummer 1110661
Organisationsnummer 5460413



Variabel expressivitet och nedsatt penetrans

Inlärningssvårigheter och försenad utveckling

rarechromo.org

Vad betyder expressivitet?

Inom genetiken används ordet **expressivitet** för att beskriva omfattningen och svårighetsgraden av de särdrag och symtom som förekommer hos olika individer med samma eller liknande genetiska förändringar.

Vad är variabel expressivitet?

För vissa genetiska förändringar tror man att alla som har samma förändring kommer att få liknande kliniska särdrag eller symtom.

Ofta är det dock ett spektrum av särdrag och symtom hos personer med samma eller liknande genetiska förändringar. Vissa personer kan vara lindrigt påverkade, medan andra är måttligt eller svårt påverkade av samma genetiska förändring. Om det visar sig att majoriteten av individerna har liknande särdrag och symptom, vad gäller typ och svårighetsgrad, kan expressiviteten (variabilitet i expression) beskrivas som låg. Om det däremot finns ett brett spektrum av särdrag och symptom som observeras hos olika individer, och att svårighetsgraden varierar inom ett brett intervall, kan expressiviteten beskrivas som hög.

Hur vanligt är variabel expressivitet?

Det är svårt att uppskatta hur vanligt det är med variabel expressivitet eftersom det finns så många olika genetiska tillstånd för vilka det inte finns fullständig information. Man tror dock att det är vanligt för de genetiska förändringar, t.ex. deletioner och duplikationer, som är förknippade med inlärningssvårigheter och försenad utveckling. Det kan också vara svårare att mäta variabel expressivitet för mer nyligen identifierade sjukdomar som är kopplade till en enda gen eftersom så få familjer med dessa tillstånd har beskrivits, även de i fall man vet att de finns.

Hur påverkar variabel expressivitet mig eller mitt barn?

Variabel expressivitet innebär att olika individer, till och med olika familjemedlemmar med samma eller liknande genetiska förändringar, kan påverkas på olika sätt och i varierande grad. Det går däremot inte att fastställa exakt hur en person kommer att påverkas baserat på hans eller hennes genetiska diagnos.

Vad betyder penetrans?

Inom genetiken används ordet **penetrans** för att beskriva andelen individer med en viss genetisk förändring, t.ex. en duplikation, deletion eller genvariant, som uppvisar några särdrag eller symtom på just den genetiska sjukdomen.

Vad är nedsatt penetrans?

För vissa genetiska sjukdomar tror man att alla som har samma eller liknande genetiska förändringar kommer att påverkas (få kliniska symtom). Det här kallas **fullständig penetrans**.

Ibland kan det vara så att en del individer uppenbart påverkas av en viss genetisk förändring, medan andra med samma eller liknande genetiska förändringar inte uppvisar några tydliga särdrag eller symtom. Det här betyder att den genetiska förändringens penetrans är **nedsatt** (eller **ofullständig**).

Penetransen för ett genetiskt tillstånd mäts i procent. Låt oss till exempel säga att av 100 personer med samma genetiska förändring är det 90 som uppvisar kliniska symtom och 10 som förefaller opåverkade. Då skulle den genetiska förändringen sägas ha 90 % penetrans.

En hög penetrans i procent betyder att särdrag och symtom observeras hos en stor andel av de individer som har en viss genetisk förändring. En låg penetrans i procent betyder att symtom endast observeras hos ett fåtal individer med den specifika genetiska förändringen. Ibland kan det till och med vara svårt att vara säker på att den genetiska förändringen orsakar (eller bidrar till) symtomen.

Hur vanligt är nedsatt penetrans?

Det är svårt att uppskatta hur vanligt det är med nedsatt penetrans eftersom det finns så många olika genetiska tillstånd för vilka det inte finns fullständig information. Fenomenet har observerats för vissa genetiska förändringar, t.ex. deletioner och duplikationer, som är förknippade med inlärningssvårigheter och försenad utveckling. Det är svårare att mäta penetransen för mer nyligen identifierade sjukdomar som är kopplade till en enda gen eftersom så få familjer med dessa tillstånd har beskrivits, men också på grund av att de tester som används för att identifiera sådana genetiska förändringar hos personer med särdrag eller symptom för ett tillstånd, ännu inte erbjuds allmänt till personer utan symptom (såvida de inte är föräldrar till ett barn med tillståndet).

Hur påverkar nedsatt penetrans mig eller mitt barn?

Fullständig penetrans brukar vara relativt lätt att förstå, men nedsatt penetrans kan vara förvirrande för en viss diagnos eftersom en del personer kan vara uppenbart drabbade, medan andra med samma genetiska förändring inte uppvisar några tydliga särdrag eller symtom. Det här kan inträffa i familjer där en opåverkad förälder för en genetisk förändring vidare till ett barn som påverkas.

När det gäller genetiska tillstånd med nedsatt penetrans finns det ingen möjlighet att tillförlitligt i förväg avgöra om ett barn kommer att påverkas eller inte baserat på hans eller hennes genetiska diagnos.

Faktorer som kan påverka expressivitet och penetrans

Överlag vet man idag mycket lite om de faktorer som påverkar expressivitet och penetrans. Det kan vara väldigt svårt att bestämma expressiviteten och/eller penetransen för ett genetiskt tillstånd.

För många genetiska tillstånd kan symptomdebuten hänga samman med olika faktorer, som ålder, kön, genetisk bakgrund, ytterligare genetiska förändringar, variationer i genernas aktivitetsnivåer och olika miljöfaktorer.

Expressivitet och penetrans påverkas sannolikt av varje individs unika genetiska bakgrund. Vi bär alla på en mängd genetiska förändringar som vi inte är medvetna om och som i sig kanske inte påverkar vår hälsa och utveckling, men som när de kombineras med andra genetiska förändringar kan bidra till symtom.

Individer kan också ha olika nivåer av genuttryck för en viss gen.

Expressivitet och penetrans kan också påverkas av om individen är man eller kvinna. Detta gäller inte bara för genetiska varianter på X-kromosomen (vanligtvis har kvinnor två X-kromosomer och män en). Det har att göra med att vi har många gener som är **präglade**, dvs. vars aktivitet beror på personens biologiska kön (exempelvis är vissa gener "avstängda" hos män, medan andra är "avstängda" hos kvinnor).

Penetransen ges också ibland olika värden i olika åldrar (särskilt vid sent debuterande symtom).