

Rekommendationer från Svensk förening för medicinsk genetik (SFMG) avseende hantering av ”oväntade” genetiska fynd vid genomvida analyser

Vid genomvida analyser baserade på nyare former av sekvenseringsteknologier, såsom exom- och helgenomsekvensering, kan ibland ”oväntade” genetiska fynd påvisas, d.v.s. genetiska varianter av potentiell klinisk relevans identifieras, men i andra gener än de som är kopplade till det tillstånd som är under utredning (kallas i engelsk litteratur för ’unsolicited findings’ eller ’secondary findings’). Litteraturen kring hur oväntade genetiska fynd ska hanteras inom klinisk diagnostik är hittills relativt begränsad.

I riktlinjer från American College of Medical Genetics & Genomics föreslås att genetiska fynd i 56 gener alltid återrapporteras vid exom- eller helgenomsekvensering (både hos vuxna och hos barn), där patienterna kan välja om de vill ha reda på resultaten för dessa gener eller ej [1-2]. European Society of Human Genetics föreslår att varianter kan återrapporteras om det finns indikation på ett allvarligt ärftligt tillstånd som kan behandlas, alternativt att prevention är tillgänglig [3]. Vidare föreslås i EuroGentest’s riktlinjer [4] att varje centrum måste ha en tydlig policy innan en genomvid analys erbjuds som kliniskt test, där det framgår dels om systematisk analys görs av oväntade genetiska fynd, dels vilka fynd som i så fall rapporteras tillbaka eller finns tillgänglig i databaser.

För att undvika att påvisa ”oväntade” genetiska fynd rekommenderar SFMG att man i möjligaste mån vid genetiska utredningar gör riktade genanalyser i form av antingen dedikerade genpaneler eller *in silico* genpaneler (d.v.s. där data filtreras och endast förutbestämda gener analyseras) när genomvida analyser har utförts. Om exom- eller helgenomsekvensering ändå är aktuellt, t.ex. vid oklara genetiska tillstånd eller där information om strukturella varianter är högst väsentlig, är det av stor vikt att varje centrum har en tydligt utarbetad policy för att hantera oväntade genetiska fynd, framför allt vad gäller återrapportering av sådana fynd.

Följande punkter bör enligt SFMG beaktas vad gäller hantering och återrapportering av oväntade genetiska fynd:

1. Innan exom- eller helgenomsekvensering beställs ska remitterande läkare informera patienten om att oväntade fynd kan komma att identifieras och att kliniskt relevanta fynd kan återrapporteras.
2. En fördjupad släktanamnes bör tas innan exom- eller helgenomsekvensering beställs för att få indikation om andra ärftliga tillstånd kan föreligga i familjen.
3. Kliniskt relevanta oväntade fynd i högpenetranta gener där behandling/prevention är möjlig eller kan påverka handläggningen kan rapporteras tillbaka. I nuläget definieras ingen lista på gener som ska återrapporteras utan detta diskuteras från fall till fall.
4. Endast patogena eller sannolikt patogena genetiska varianter ska återrapporteras (d.v.s. inga VUS, sannolikt benigna eller benigna varianter ska svaras ut). Heterozygot bärarskap för recessivt ärftlig sjukdom kan rapporteras tillbaka vid kliniskt relevant situation.

5. Om ett oväntat genetiskt fynd påvisas ska laboratoriet först ha en dialog med inremitterande läkare om detta är ett kliniskt relevant fynd för individen/familjen innan patienten informeras. Vid behov kan fyndet diskuteras med en referensgrupp inom SFMG.

Ytterligare detaljerade riktlinjer kring oväntade genetiska fynd och hur dessa hanteras inom sjukvården kommer sannolikt att behöva upprättas allteftersom kunskapen och erfarenheten inom detta område ökar.

Referenser

1. Green et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565–574.
2. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med* 2015;17:68-69.
3. van El et al. Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21:580–584.
4. Matthijs et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24:2-5

Dokumentet upprättat av SFMG:s arbetsgrupp för NGS-baserad diagnostik vid ärftliga tillstånd, 22 juni 2016.