

NGS-panel ärftliga förändringar

Analysen utförs med nya generationens sekvenseringsteknik, next generation sequencing (NGS). Analysen utförs med avseende på genetiska förändringar associerade med ärftliga tillstånd inom områdena metabola sjukdomar (lysosomala, peroxisomala, pyruvatdehydrogenas-brist och riboflavinsvarande sjukdomar), Wilson/kopparmetabolism, hemokromatos, familjära erythrocytosersamt erythrocytenzymdefekter.

Indikation för analysen: Stark misstanke om sjukdom orsakad av genetisk förändring i någon av de ingående generna. Sådan misstanke kan vara baserad på klinisk misstanke och/eller tidigare utredning med biokemiska analyser. Analys kan utföras på flera eller enskilda gener och baseras på frågeställningen. Anlagsbärarskap i ingående gener kan analyseras i vissa fall, efter kontakt med laboratoriet.

Gen	Sjukdom	Gen	Sjukdom
<i>ABCD1</i>	Adrenoleukodystrofi	<i>BLOC1S3</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 8
<i>ABCD3</i>	Kongenital gallsyrasyntes defekt	<i>BPGM</i>	Erythrocytos orsakad av bisfosfoglyceratmutasbrist
<i>ABCD4</i>	Cbl-J	<i>BTB</i>	Biotinidas-brist
<i>ACADM</i>	MCAD-brist	<i>CAT</i>	Acatalasemia
<i>ACADVL</i>	VLCAD-brist	<i>CBS</i>	Homocystinuri
<i>ACAT1</i>	Beta-ketothiolas-brist	<i>CLN3</i>	Ceroidlipofuscinos typ 3
<i>ACBD5</i>	Defect in VLCFA metabolism	<i>CLN5</i>	Ceroidlipofuscinos typ 5
<i>ACOX1</i>	Peroxisomal acyl-CoA oxidasbrist	<i>CLN6</i>	Ceroidlipofuscinos typ 6 / 4A
<i>ADA</i>	SCID orsakad av ADA-brist	<i>CLN8</i>	Ceroidlipofuscinos typ 8
<i>AGA</i>	Aspartylglukosaminuri	<i>CP</i>	Aceruloplasminemia
<i>AGPS</i>	Rhizomel kondrodysplasi typ 3	<i>CPS1</i>	CPS-brist
<i>AGXT</i>	Hyperoxaluri typ 1	<i>CPT1A</i>	CPT1-brist
<i>AK1</i>	Adenylatkinasbrist	<i>CPT2</i>	CPT2-brist
<i>ALDOA</i>	Aldolas A	<i>CTNS</i>	Cystinos
<i>ALDOB</i>	Hereditär fruktosintolerans	<i>CTSA</i>	Galaktosialidos
<i>AMACR</i>	Alfa-metylacyl-CoA racemasbrist	<i>CTSD</i>	Ceroidlipofuscinos typ 10
<i>AP3B1</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 2	<i>CTSF</i>	Ceroidlipofuscinos typ 13
<i>APOA5</i>	Hereditär dyslipidemi	<i>CTSK</i>	Pyknodysostos
<i>APOC2</i>	Hereditär dyslipidemi	<i>CYP27A1</i>	Cerebrotendinös xantomatos
<i>ARG1</i>	Arginas-brist	<i>DBT</i>	MSUD
<i>ARSA</i>	Metakromatisk leukodystrofi	<i>DHCR7</i>	Smith-Lemli-Opitz syndrom
<i>ARSB</i>	Mukopolysackaridos typ VI	<i>DLAT</i>	Pyruvatdehydrogenas-komplex-brist
<i>ASAH1</i>	Mb Farber	<i>DLD</i>	subenhet pyruvatdehydrogenas
<i>ASL</i>	ASL-brist	<i>DNAJC5</i>	Ceroidlipofuscinos typ 4B
<i>ASS1</i>	Citrullinemi typ I	<i>DNM1L</i>	Dynamamin-like protein 1 deficiency
<i>ATP13A2</i>	Ceroidlipofuscinos typ 12	<i>DTNBP1</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 7
<i>ATP7A</i>	Menkes sjukdom	<i>ECHS1</i>	Sekundär PDH-brist
<i>ATP7B</i>	Mb Wilson	<i>EGLN1</i>	Familjär erythrocytos 3
<i>BAAT</i>	Bile acid CoA: Amino acid N-acetyltransferase deficiency	<i>EPAS1</i>	Familjär erythrocytos 4
<i>BCKDHA</i>	MSUD	<i>EPOR</i>	Familjär erythrocytos 1
<i>BCKDHB</i>	MSUD	<i>ETFA</i>	Multipel acyl-CoA dehydrogenasbrist

Gen	Sjukdom	Gen	Sjukdom
<i>ETFB</i>	Multipel acyl-CoA dehydrogenasbrist	<i>IDS</i>	Mukopolysackaridos typ II
<i>ETFDH</i>	Multipel acyl-CoA dehydrogenasbrist	<i>IDUA</i>	Mukopolysackaridos typ I
<i>FAH</i>	Tyrosinemi typ I	<i>IVD</i>	Isovaleriansyremi
<i>FAR1</i>	RCDP (Rhizomelic chondrodysplasia punctata type?)	<i>KCTD7</i>	Ceroidlipofuscinos typ 14
<i>FBP1</i>	Fruktos 1,6-bisfosfatas-brist	<i>LAMP2</i>	Mb Danon
<i>FLAD1</i>	Riboflavin metabolic pathway/FAD Synthetase	<i>LIAS</i>	Pyruvatdehydrogenas-komplex-brist
<i>FUCA1</i>	Fukosidos	<i>LIPA</i>	Mb Wolman
<i>G6PD</i>	Glukos-6-fosfat-dehydrogenasbrist	<i>LMBRD1</i>	Cbl-F
<i>GAA</i>	Mb Pompe	<i>LMF1</i>	Hereditär dyslipidemi
<i>GALC</i>	Mb Krabbe	<i>LPL</i>	Hereditär dyslipidemi
<i>GALNS</i>	Mukopolysackaridos typ IVa	<i>MAN2B1</i>	α -mannosidos
<i>GBA</i>	Mb Gaucher	<i>MANBA</i>	β -mannosidos
<i>GCDH</i>	Glutarsyrauri typ I	<i>MCOLN1</i>	Mucolipidos typ IV
<i>GCH1</i>	Hyperfenylalaninemi (HPA)	<i>MFF</i>	Peroxisomal fission
<i>GK</i>	Glycerolkinas-brist	<i>MFSD8</i>	Ceroidlipofuscinos typ 7
<i>GLA</i>	Mb Fabry	<i>MMAA</i>	Cbl-A
<i>GLB1</i>	GM1 gangliosidos, Mukopolysackaridos typ IVb	<i>MMAB</i>	Cbl-B
<i>GM2A</i>	GM2-gangliosidos, AB variant (Activator protein deficiency)	<i>MMACHC</i>	Cbl-C
<i>GNE</i>	Sialuri	<i>MMADHC</i>	Cbl-D
<i>GNPAT</i>	Rhizomel kondrodysplasi typ 2	<i>MTHFR</i>	MTHFR-brist
<i>GNPTAB</i>	Mukolipidos typ II/III	<i>MTR</i>	Cbl-G
<i>GNPTG</i>	Mukolipidos typ IIIc	<i>MUT</i>	Metymalonsyremi
<i>GNS</i>	Mukopolysackaridos typ III d	<i>MVK</i>	Mevalonatkinas-brist
<i>GPI</i>	Glukos-6-fosfat-isomerasbrist	<i>NAGA</i>	Mb Schindler
<i>GPIHBP1</i>	Hereditär dyslipidemi	<i>NAGLU</i>	Mukopolysackaridos typ III b
<i>GRN</i>	Ceroidlipofuscinos typ 11	<i>NAGS</i>	NAGS-brist
<i>GSR</i>	Glutationreduktasbrist	<i>NEU1</i>	Sialidos
<i>GSS</i>	Glutationsyntetasbrist	<i>NPC1</i>	Niemann-Pick C1
<i>GUSB</i>	Mukopolysackaridos typ VII	<i>NPC2</i>	Niemann-Pick C2
<i>HADHA</i>	LCHAD-brist	<i>NT5C3A</i>	P5N Pyrimidin 5'-nukleotidas
<i>HADHB</i>	TFP-brist	<i>OTC</i>	OTC-brist
<i>HAMP</i>	Hemokromatos typ 2B	<i>PAH</i>	Hyperfenylalaninemi (HPA)
<i>HEXA</i>	Mb Tay-Sachs	<i>PCBD1</i>	Hyperfenylalaninemi (HPA)
<i>HEXB</i>	Mb Sandhoff	<i>PCCA</i>	Propionsyremi
<i>HFE</i>	Hemokromatos typ 1 / Hereditär hemokromatos	<i>PCCB</i>	Propionsyremi
<i>HFE2</i>	Hemokromatos typ 2A / Juvenil hemokromatos	<i>PDHA1</i>	Pyruvatdehydrogenas-komplex-brist
<i>HGSNAT</i>	Mukopolysackaridos typ III c	<i>PDHB</i>	Pyruvatdehydrogenas-komplex-brist
<i>HIBCH</i>	Sekundär PDH-brist	<i>PDHX</i>	Pyruvatdehydrogenas-komplex-brist
<i>HK1</i>	Hexokinasbrist	<i>PDP1</i>	Pyruvatdehydrogenas-komplex-brist
<i>HPS1</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 1	<i>PEX1</i>	Peroxisomal biogenesstörning
<i>HPS3</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 3	<i>PEX10</i>	Peroxisomal biogenesstörning
<i>HPS4</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 4	<i>PEX11B</i>	Peroxisomal biogenesstörning
<i>HPS5</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 5	<i>PEX12</i>	Peroxisomal biogenesstörning
<i>HPS6</i>	Hermansky-Pudlak syndrom typ 6	<i>PEX13</i>	Peroxisomal biogenesstörning
<i>HSD17B4</i>	D-bifunktionell proteinbrist	<i>PEX14</i>	Peroxisomal biogenesstörning

Gen	Sjukdom	Gen	Sjukdom
<i>PEX19</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SGSH</i>	Mukopolysackaridos typ IIIa
<i>PEX2</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SLC17A5</i>	Mb Salla
<i>PEX26</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SLC22A5</i>	CUD
<i>PEX3</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SLC25A13</i>	Citrullinemi typ II
<i>PEX5</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SLC25A20</i>	CACT-brist
<i>PEX6</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SLC25A32</i>	mitokondriell riboflavintransportör
<i>PEX7</i>	Peroxisomal biogenesstörning	<i>SLC40A1</i>	Hemokromatos typ 4
<i>PFKL</i>	Fosfofruktokinasbrist	<i>SLC52A1</i>	Riboflavinbrist
<i>PFKM</i>	Fosfofruktokinasbrist	<i>SLC52A2</i>	Brown-Vialetto-Van Laere syndrom 2
<i>PGK1</i>	Fosfoglyceratkinasbrist	<i>SLC52A3</i>	Brown-Vialetto-Van Laere syndrom 1
<i>PHYH</i>	Refsums sjukdom	<i>SMPD1</i>	Niemann-Pick A / B
<i>PKLR</i>	Pyruvatkinasbrist	<i>SUMF1</i>	Multipel Sulfatasbrist
<i>PPT1</i>	Ceroidlipofusinos typ 1	<i>TFR2</i>	Hemokromatos typ 3
<i>PSAP</i>	Saposinbrist	<i>TMPRSS6</i>	IRIDA (järnresistent järnbrist-anemi)
<i>PTS</i>	Hyperfenylalaninemi (HPA)	<i>TPI1</i>	Triosfosfatisomerasbrist
<i>QDPR</i>	Hyperfenylalaninemi (HPA)	<i>TPP1</i>	Ceroidlipofusinos typ 2
<i>RFK</i>	Riboflavin kinas	<i>TRIM37</i>	Mulibrey nanism
<i>SCARB2</i>	LIMP2 deficiency	<i>UGT1A1</i>	Gilberts sjukdom / Crigler-Najjars syndrom
<i>SCP2</i>	Sterol-carrier-protein X deficiency	<i>VHL</i>	Familjär erythrocytos 2
<i>HYAL1</i>	Hyaluronidasbrist	<i>PEX16</i>	Peroxisomal biogenesstörning

Remiss

Metabola sjukdomar: Remiss 8 Neurometabola sjukdomar

Hematologiska sjukdomar: Remiss 4 Hematologi

Medicinsk information metabola sjukdomar

Lysosomala sjukdomar

Analysen görs som led i utredning av medfödda lysosomala sjukdomar som beror på olika ärftliga förändringar i den lysosomala funktionen. De lysosomala sjukdomarna indelas i olika grupper baserad på typ av ansamlad substans (Lipidoser, Mukopolysackaridoser, Glykoproteinoser, Neuronal ceroidlipofusinoser, Multipla enzymdefekter och Transportdefekter). Ett drygt 50-tal lysosomala sjukdomar är idag kända. De flesta är orsakade av förändringar i något enzymprotein, alternativt frånvaro av någon co-faktor eller förändrad lysosomal membranfunktion. De beskrivna förändringarna leder till upplagring av icke nedbrytbara naturligt förekommande substanser i organ och utsöndring i kroppsvätskor, vilket i sin tur leder till fortskridande fysiska och/eller intellektuella försämringar.

Analys kan utföras av enskild gen i gruppen om mycket stark klinisk/biokemisk misstanke föreligger.

Följande gener ingår i analyspanelen: *AGA, AP3B1, ARSA, ARSB, ASAH1, ATP13A2, BLOC1S3, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTNS, CTSA, CTSD, CTSF, CTSK, DNAJC5, DTNBP1, FUCA1, GAA, GALC, GALNS, GBA, GLA, GLB1, GNE, GNPTAB, GNPTG, GRN, GNS, GUSB, HEXA, HEXB, HGSNAT, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HYAL1, IDS, IDUA, KCTD7, LAMP2, LIPA, MAN2B1, MANBA, MCOLN1, MFSD8, NAGA, NAGLU, NEU1, NPC1, NPC2, PPT1, PSAP, SGSH, SLC17A5, SMPD1, SUMF1, TPP1.*

Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela

Peroxisomala sjukdomar

Analysen görs som led i utredning av medfödda peroxisomala sjukdomar. Idag är ca 20 sjukdomar kända, som beror på störningar i den peroxisomala funktionen. Peroxisomala sjukdomar kan indelas i två undergrupper; 1. Peroxisomal biogenesstörning (PBD) 2. Isolerad peroxisomal enzymdefekt. Peroxisomal biogenesstörning orsakas av ärftliga förändringar i olika PEX-gener som i sin tur kodar för komponenter som medverkar vid proteinimport över det peroxisomala membranet. Den mest uttalade fenotypen inom denna grupp är klassisk Mb Zellweger. Inom gruppen isolerade peroxisomala enzymdefekter ingår Adrenoleukodystrofi/adrenomyeloneuropati (ALD/AMN), som är den vanligaste peroxisomala sjukdomen (2-5 per 100000 födda pojkar).

Analys kan utföras av enskild gen i gruppen om mycket stark klinisk/biokemisk misstanke föreligger.

Följande gener ingår i analyspanelen: *ABCD1, ACOX1, AGPS, AGXT, AMACR, BAAT, CAT, DNMI1, GNPAT, HSD17B4, MVK, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PHYH, TRIM37.*

Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela

Neurometabolasjukdomar

Analysen görs som led i utredning av medfödda neurometabolasjukdomar (i första hand med peroxisomaleller lysosomal dysfunktion). Utöver gener kopplade till lysosomala och peroxisomala sjukdomar (för medicinsk bakgrund se information ovan), innehåller panelen gener associerade med defekter i kolesterolmetabolism (Smith-Lemli-Opitz (SLO) samt Cerebrotendinös Xantomatos (CTX)). SLO orsakas av brist på enzymet 7-dehydrokolesterolreduktas som omvandlar 7-dehydrokolesterol till kolesterol. Kliniskt har Smith-Lemli-Opitz sjukdom indelats i två former, en försvagad med långsammare förlopp (typ I) och en snabb under neonatalperioden letal form med allvarliga multipla missbildningar (typ II). Vanligt förekommande är syndaktyli mellan 2:a och 3:e tån. CTX orsakas av brist på enzymet sterol-27-hydroxylas och därmed en sekundär ackumulering av kolestanol. Bristen av enzymet leder till ackumulering av steroler i xantom i olika sensor samt lunga, skelett och CNS. CTX är en långsamt fortskridande sjukdom där det första symtomet oftast är kronisk diarré.

Analys kan utföras av enskild gen i gruppen om mycket stark klinisk/biokemisk misstanke föreligger.

Följande gener ingår i analyspanelen: *AGA, AP3B1, ARSA, ARSB, ASAH1, ATP13A2, BLOC1S3, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTNS, CTSA, CTSD, CTSF, CTSK, DNAJC5, DTNBP1, FUCA1, GAA, GALC, GALNS, GBA, GLA, GLB1, GNE, GNPTAB, GNPTG, GRN, GNS, GUSB, HEXA, HEXB, HGSNAT, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HYAL1, IDS, IDUA, KCTD7, LAMP2, LIPA, MAN2B1, MANBA, MCOLN1, MFSD8, NAGA, NAGLU, NEU1, NPC1, NPC2, PPT1, PSAP, SGSH, SLC17A5, SMPD1, SUMF1, TPP1, ABCD1, ACOX1, AGPS, AGXT, AMACR, BAAT, CAT, DNMI1, GNPAT, HSD17B4, MVK, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PHYH, TRIM37, CYP27A1, DHCR7.*

Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela

Pyruvatdehydrogenas-brist

Analys utförs efter klinisk/biokemisk misstanke om pyruvatdehydrogenas-brist (PDH-brist). Sjukdomen orsakas av bristande funktion hos en av tre subenheter (E1, E2 och E3) i pyruvatdehydrogenaskomplexet (PDHc). PDHc omvandlar pyruvat till acetyl-CoA i mitokondria och spelar en viktig roll i oxidationen av kolhydrater. Den vanligaste orsaken till PDH-brist (ca 90%) är mutationer i *PDHA1*, som kodar för E1 subenheten, men sjukdomen kan också orsakas av mutationer i någon av fem andra gener som alla kodar för proteiner av betydelse för PDH funktion.

Sjukdomen finns i olika svårighetsgrader. Hos de flesta visar sig symtomen under de första levnadsmånaderna i form av nedsatt muskeltonus och försenad utveckling. Andra vanliga symtom, som kommer något senare, är ataxi, spasticitet, muskelsvaghet och epilepsi. Det finns också lindrigare former av sjukdomen som visar sig först hos äldre barn och vuxna. Följande gener ingår i analyspanelen: *DLAT, PDHA1, PDHB, PDPI, LIAS, PDHX*.
Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela

Riboflavinsvarande metabola sjukdomar

Analys utförs efter klinisk/biokemisk misstanke om multipel acyl-CoA dehydrogenas-brist (MADD) eller riboflavintransportördefekter (RTD). MADD kan presenteras i olika svårighetsgrader. Svåra neonatala former har dålig prognos, men milda former, som kan debutera hos äldre barn och även i vuxen ålder, svarar på riboflavinbehandling och har därmed mycket bättre prognos. Vanliga symptom hos milda former är cykliska kräkningar och muskelsvaghet. RTD (gammal benämningen: Brown-Vialetto-Van Laere/Fazio Londe sjukdom) påverkar nervsystemet i form av progredierande bulbar palsy och en sjukdomsbild som liknar amyotrofisk lateralskleros. Sensorineural hörselnedsättning kan också förekomma. Debutåldern kan variera mellan 4 månader och 27 år, och riboflavinbehandling har lyckats förhindra sjukdomsprogressen eller förbättra patientens tillstånd hos alla publicerade fall.

Följande gener ingår i analyspanelen: *ETF A, ETF B, ETF DH, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3*.
Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela.

Intermediär metabolism

Syftet med den här panelen är att erbjuda genetisk karakterisering av de sjukdomarna som ingår i nyföddhetscreeningen och som verifieras biokemisk i vårt laboratorium, nämligen hyperfenylalaninemi, MCAD-brist, LCHAD-brist, TFP-brist, CPT1-brist, CPT2-brist, CACT-brist, CUD, glutarsyrauri typ I, metylmalonsyrauri, propionsyreemi, isovaleriansyreemi, beta-ketotiolas-brist, citrullinemi typ 1 och 2, ASL-brist, arginas-brist, tyrosinemi typ 1, MSUD och homocystinuri. Panelen innehåller även gener kopplade till ureacykeldefekter, som inte ingår i nyföddhetscreeningen men som upptäcks relativt ofta med våra biokemiska screeningstester (OTC-brist, NAGS-brist och CPS-brist). Ytterligare en subpanel innehåller tre gener som tidigare har sekvenserats med Sanger-teknik, men har nu överförs till aktuell NGS-panel. Två av generna är kopplade till sjukdomar som biokemiskt presenterar med glyceroluri (glycerolkinas-brist och fruktos 1,6-bisfosfatas-brist) och den tredje är kopplad till hereditär fruktosintolerans.
Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela.

Wilson/Kopparmetabolism

Analysen utförs vid klinisk/biokemisk misstanke om Mb Wilson, Mb Menkes eller aceruloplasminemi. Analys kan utföras av enskild gen i gruppen om specifik misstanke föreligger.

Patienter med Mb Wilson presenterar sig med lever-eller neurologisk påverkan. Debutåldern varierar från 3 till över 50 år. Mb Menkes brukar debutera vid några månaders ålder med kramper och nedsatt muskeltonus och drabbar framför allt pojkar (X-bundetärlighet). Klassiskasymptom är vridna hår (pili torti). Aceruloplasminemi debuterar i vuxen åldern med neurologisk bild i form av chorea, cerebellar ataxi, dystoni, parkinsonism och psykiatriska symptom, degeneration av retina och diabetes mellitus. Analys av S-koppar, S-ceruloplasmin och U-koppar är centralt för diagnostik av de tre sjukdomarna.

Följande gener ingår i analyspanelen: *ATP7A, ATP7B, CP*.

Kontakt för konsultation: Jorge Asin Cayuela

Medicinsk information hematologiska sjukdomar

Erytrocytenzymdefekt/hyperbilirubinemi

Analys kan utföras som led i utredning av misstänkt erytrocytenzymdefekt. Biokemisk utredning avseende aktivitet av glukos 6-fosfatdehydrogenas (G6PD) och pyruvatkinas (PK) ska vara utförd. Analysen används också för att verifiera biokemiskt diagnosticerad PK-brist.

Erytrocytenzymdefekt kan misstänkas baserat på familjehistoria och vid nyfödd oförklarad bilirubinstegring eller icke-immunmedierad icke-sfärocytisk hemolytisk anemi utan förklaring. Följande gener ingår i analyspanelen: *GPI, PKLR, PFKM, PFKL, TPII, ALDOA, HK1, PGK1, GSR, GSS, NT5C3A, AK1, ADA, TMPRSS6, G6PD, UGT1A1*.

Kontakt för konsultation: Sofia Grund

Erytrocytoser

Analysen utförs vid primär erythrocytosis där misstanke om familjär form finns. Tillståndet kan misstänkas baserat på insjuknandeålder och familjehistoria. Polycytemia vera, tumörsjukdom med EPO-produktion samt hemoglobinvariant med ändrad syrgasaffinitet bör ha uteslutits, liksom sekundär erythrocytosis.

Följande gener ingår i analyspanelen: *EPOR, VHL, EGLN1, EPAS1, BPGM*.

Kontakt för konsultation: Sofia Grund

Hereditär hemokromatos

Analys kan utföras i fall av påvisad hemokromatos där sekundär hemokromatos samt hereditär hemokromatos (HH) typ 1 har uteslutits. HH finns i ett flertal typer, där typ 1 är den i Sverige särklass vanligaste formen. Genotypning av HFE-genen för diagnos av HH typ 1 utförs som separat analys. Övriga former av HH ger i de flesta fall järninlagring i yngre åldrar än vad som ses vid typ 1, men insjuknandeåldern varierar mellan de olika typerna. HH kan föreliggavid S-Transferrinmättnad >45% (hos både kvinnor och män) i kombination med förhöjt S-Ferritin (>200 µg/L hos män och >130 µg/L hos kvinnor) alternativt vid histologiskt eller MRI-påvisad järninlagring. S-Hepcidin är lågt. Vid Ferroportinsjukdom (HH typ 4) ses vanligen inte förhöjd transferrinmättnad eller lågt S-Hepcidin. Observera att andra former av genetiskt orsakad hemokromatos som ej täcks av denna genpanel finns, såsom hypotransferrinemi, defekt DMT1, aceruloplasminemi med flera.

Följande gener ingår i analyspanelen: *HFE, HFE2, HAMP, TFR2, SLC40A1*.

Kontakt för konsultation: Sofia Grund

Teknisk information

Analysen baseras på riktad sekvensering med NGS-teknik (Next Generation Sequencing) av kodande exon samt närliggande splice sites (enligt RefSeq-databas och assembly Feb. 2009 (GRCh37/hg19)), hos nedan angivna gener. För provupparbetning används hybridiseringsbaserad anrikning med hjälp av SureSelectXT Target Enrichment teknologi (Agilent®). Sekvensering utförs med MiSeq instrument (Illumina®). Genetiska förändringar i form av punktmutationer samt mindre insertioner och deletioner (max 8 baspar) detekteras genom variant calling.

Varianterna filtreras för att identifiera de förändringar som möjligen kan vara sjukdomsorsakande. Förändringar med en allelfrekvens över 3% hos den globala befolkningen filtreras bort. Därefter exkluderas även varianter som inte påverkar det protein som genen kodar för, dvs. tysta mutationer (synonymous) samt varianter i intron som inte annoteras som splice sites.

Copy number analys, baserat på variation i sekvenseringsdjup, används för att möjliggöra detektion av större deletioner (>1 Kb). Detektion av alla stora deletioner kan dock inte garanteras. Alla fynd kontrolleras avseende ärftlighetsmönster och jämförs med information tillgänglig i databaser. Endast varianter som bedöms vara av relevans för den kliniska frågeställningen rapporteras i svaret, enligt riktlinjer från SFMG (Svensk förening för medicinsk genetik).

Anlagsbärarskap för autosomt recessiva sjukdomar rapporteras inte. Information om detta finns tillgänglig vid behov.

Kontakt

Tekniska frågor

Emma Samuelsson, Genanalys tel 031-3427891

Konsultation

För metabola sjukdomar: Jorge Asin Cayuela, docent, överläkare, tel 031-3428822

För hematologi-associerade tillstånd: Sofia Grund, med.dr., överläkare, tel 031-3428412

Övergripande medicinskt ansvarig

Linda Fogelstrand, docent, specialistläkare, tel 031-3429296