



Mb. Osler – HHT.
For pasienter og pårørende
Gardermoen november 2021
11.november 2021

Overlege Ketil Heimdal

Seksjon for klinisk genetikk, Avdeling for medisinsk genetikk



Disposisjon

Kort om mb Osler – HHT

Gener og arv ved HHT

Undersøkelse om fysisk aktivitet og HHT

Nye retningslinjer for diagnostikk og behandling
av HHT

HHT og COVID-19



TEAMWORK!
WORKING TOGETHER GETS THE GOODS!



Mb Osler – kjært barn med flere navn



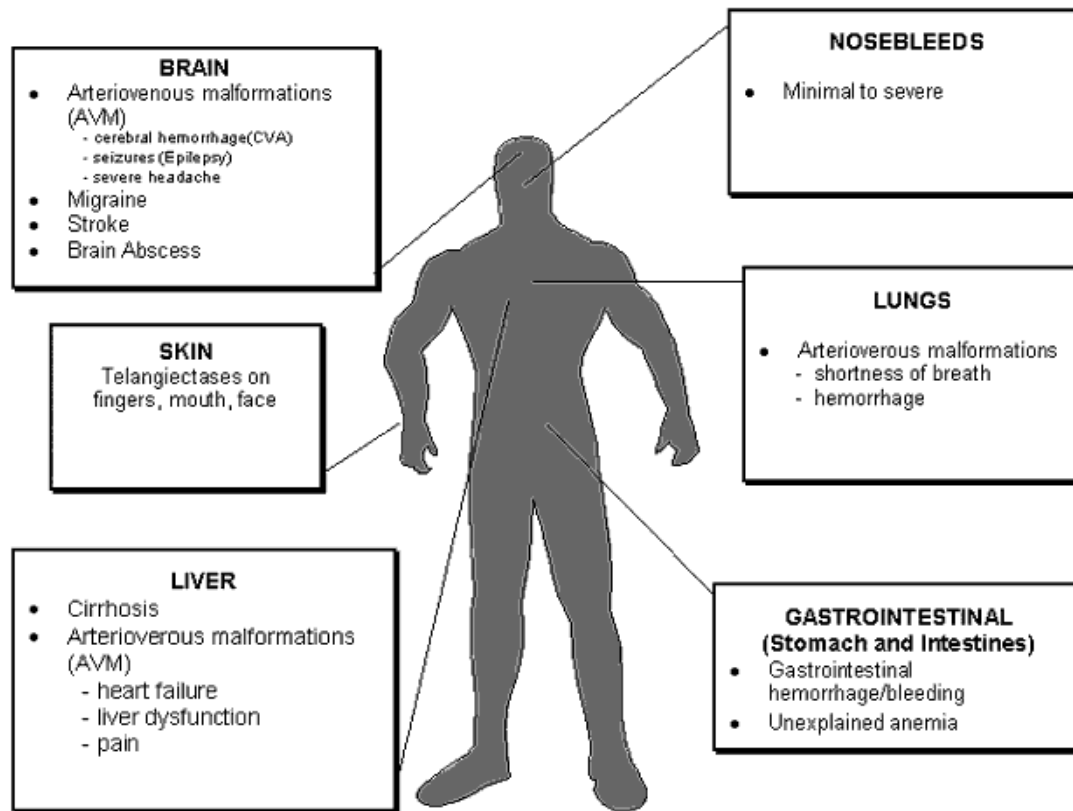
Osler – Rendu – Weber
Arvelig neseblødning + telangiectasier

**HHT - Hereditary Hemorrhagic
Telangiectasia**

Symptomer fra mange organer

- ”multisystem-sykdom”

- men først og fremst neseblødninger



Diagnosen stilles ved å telle opp symptomer og funn

”Tellende funn” ved Osler – Curacao kriteriene

- Neseblødninger (epistaxis): spontane og gjentatte (nattlige)
- Mucocutane telangiectasier – lepper, munnhule, fingre, nese
- Visceral arteriovenøse malformasjoner (AVM) Lunge, Sentralnervesystem, Lever, Mage-tarm
- Familie historie: far, mor, eller søsken HHT

Sikker Osler hvis 3-4 funn

Mulig eller ”mistenkt” hvis 2 funn

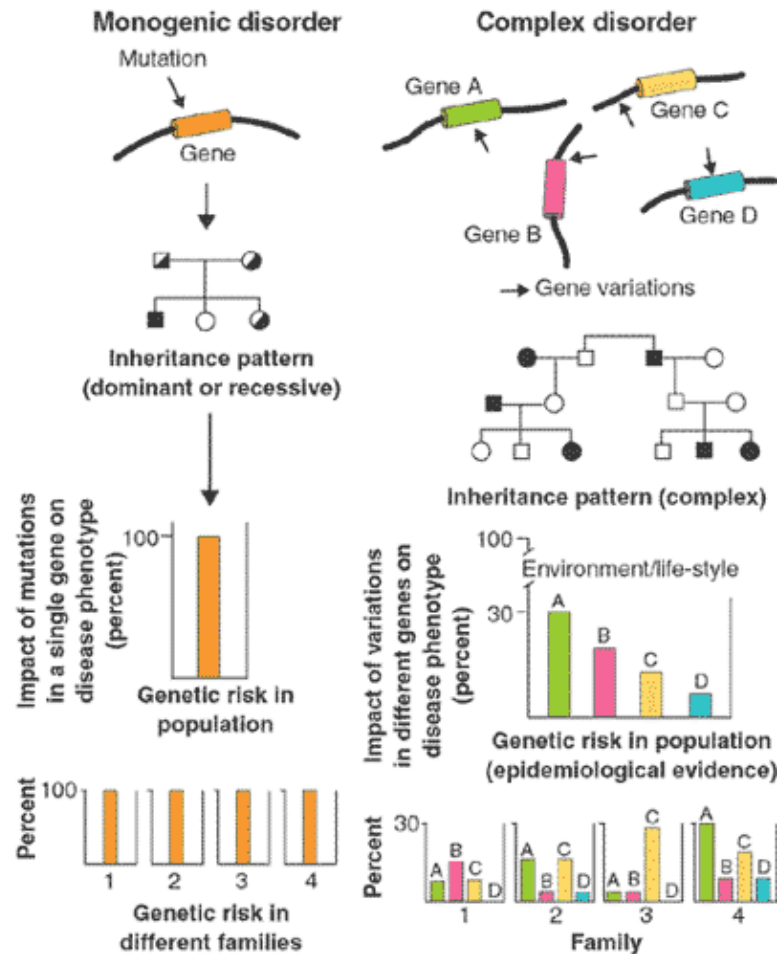
Lite sannsynlig hvis 0-1 funn

Nytt 2015:

Sikker Osler hvis 2 funn + genfeil

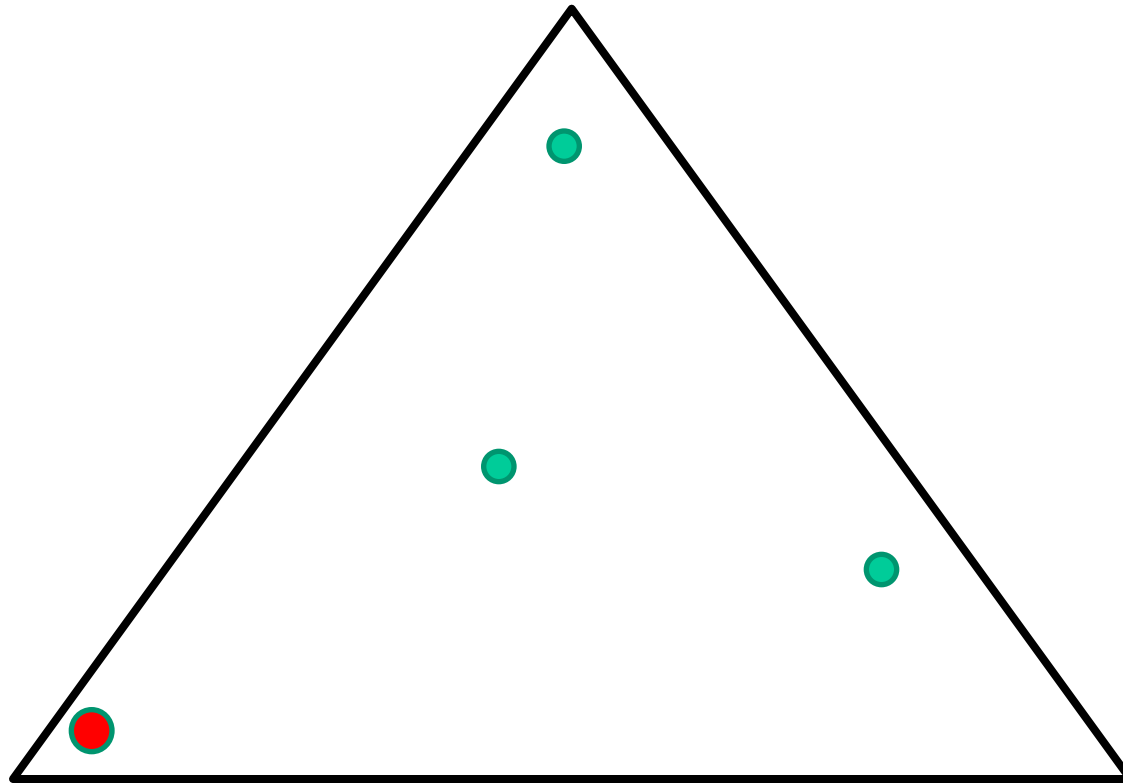


Genetisk sykdom (monogen) vs sykdom som viser genetisk disposisjon (kompleks, multifaktoriell)



Årsak til sykdom

100% miljøbettinget



Enkeltgensykdom
Kromosomsykdom

Polygen =
multifaktoriell



Genetics for dummies

Enkeltgensykdommer

***Autosomal dominant* sykdom (= arvemåten)**

Aldersavhengig *penetrans* (= sjanse for å bli syk gitt at man har genfeil)

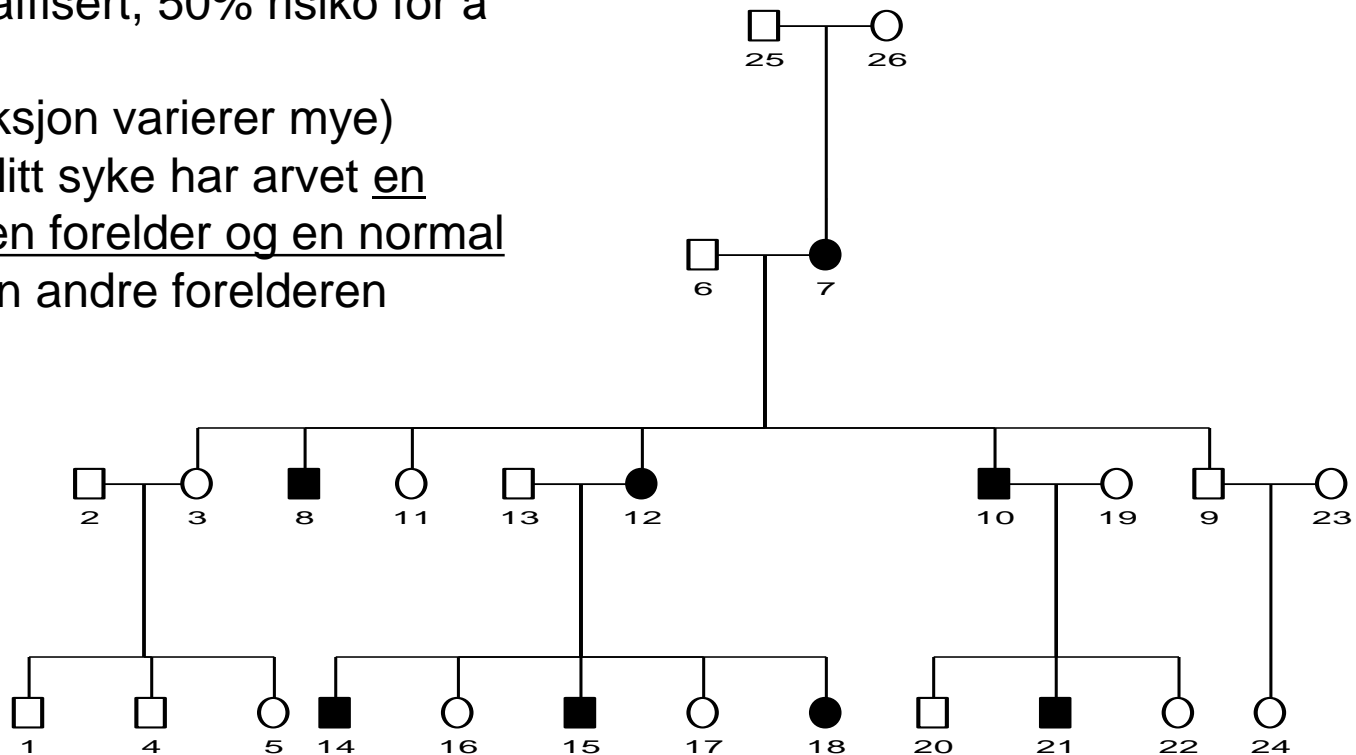
Variierende *ekspressivitet* (= hvilken type sykdom får man – neseblødning, prikker i ansikt/slimhinner, affeksjon av indre organer)

Nesten ikke nye mutasjoner (ENG, ACVRL1=ALK1)

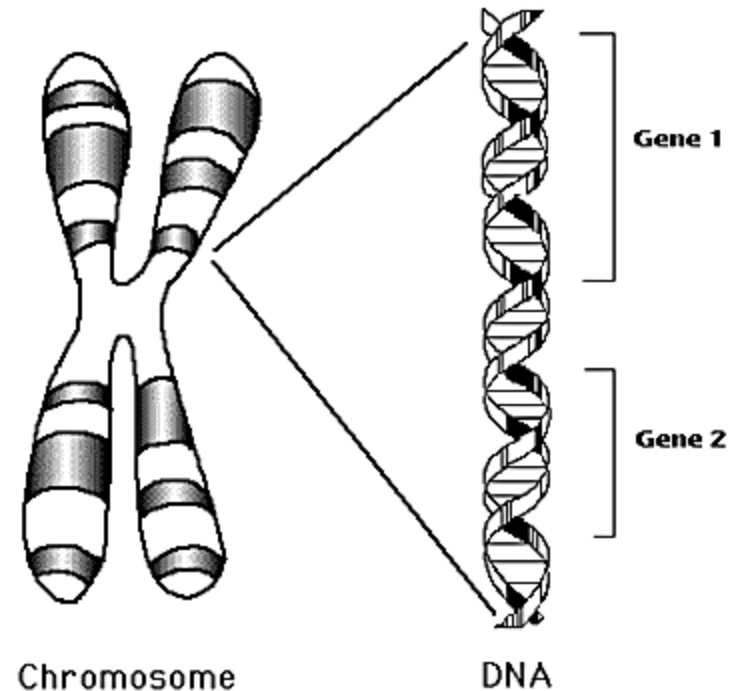
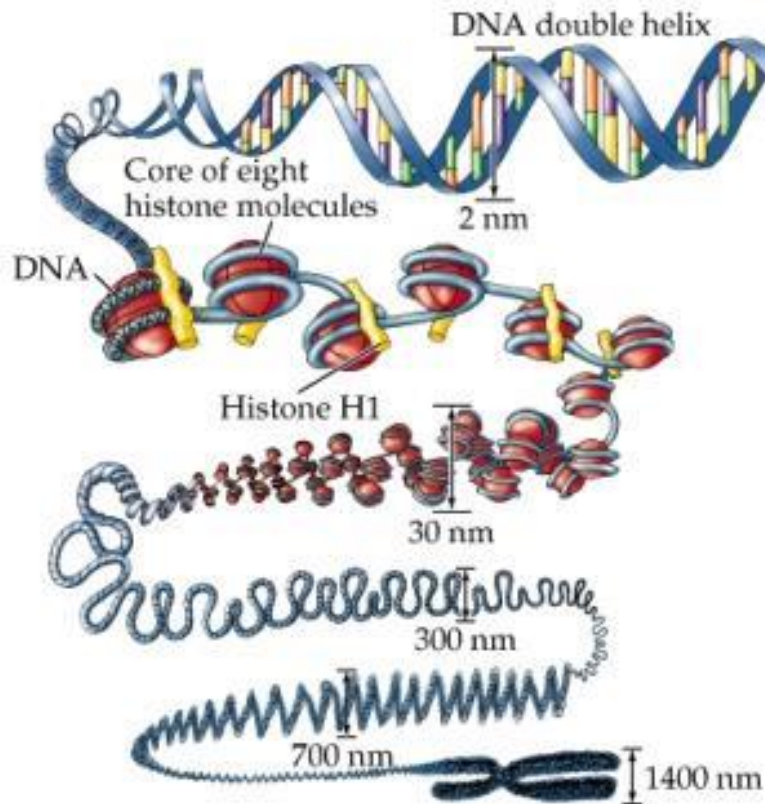


Autosomt dominant arvegang

- Flere generasjoner affiserte
- Kvinner og menn like ofte affisert
- Hvert barn av affisert forelder har 50% risiko for å bli affisert, 50% risiko for å ikke bli affisert
- (Grad av affeksjon varierer mye)
- De som har blitt syke har arvet en mutasjon fra en forelder og en normal genkopi fra den andre forelderen



Gener, kromosomer og DNA arves i par (Glem X og Y)

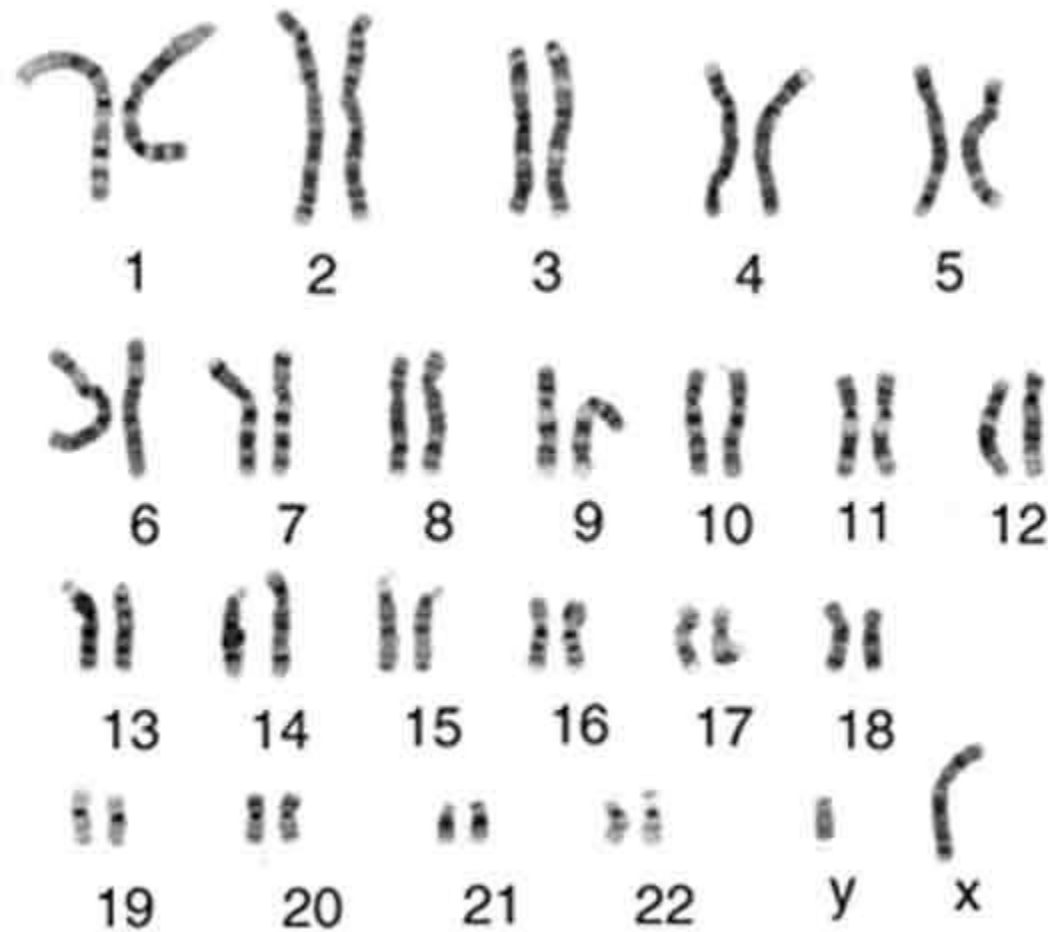


Genes

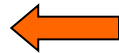
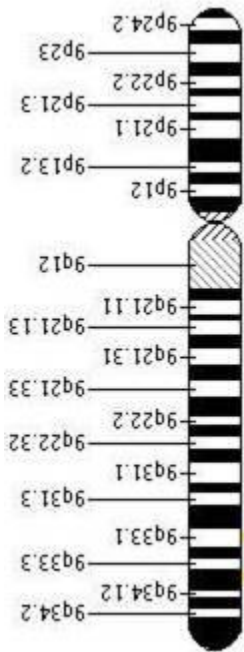
Kromosomer: 23
par

Gener:
22 000 par

DNA:
3,3 milliarder
(par) koder



Gener ved Oslers sykdom



ENG – 45 %

ACVRL1 = ALK1 - 45 %

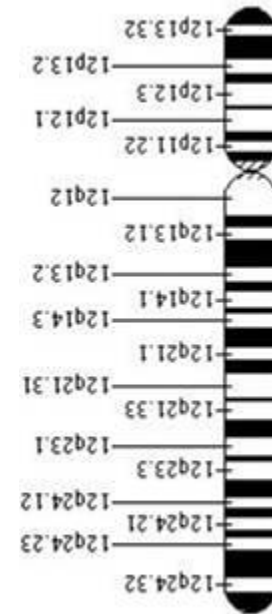


SMAD4 – 3-5 %

GDF12? - < 1 %?

HHT3 (5q31) - ? %

Andre - ? %



Molekylær diagnostikk – hver familie sin egen mutasjon

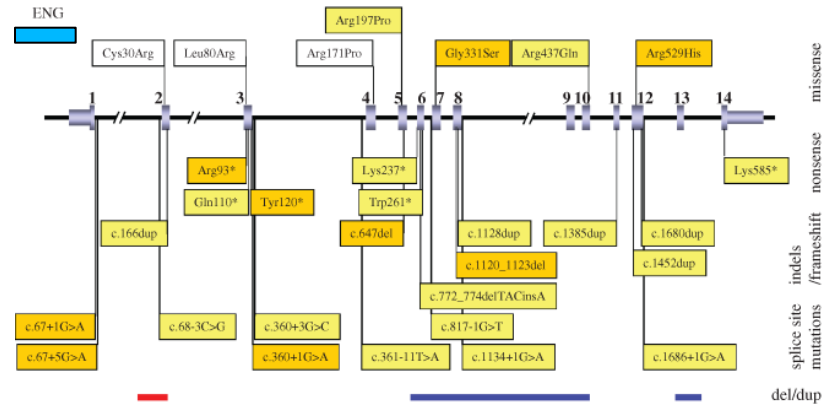
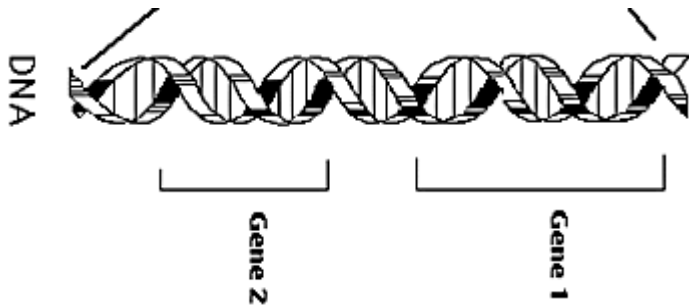


Gentesting, Norge 2015 (2021)

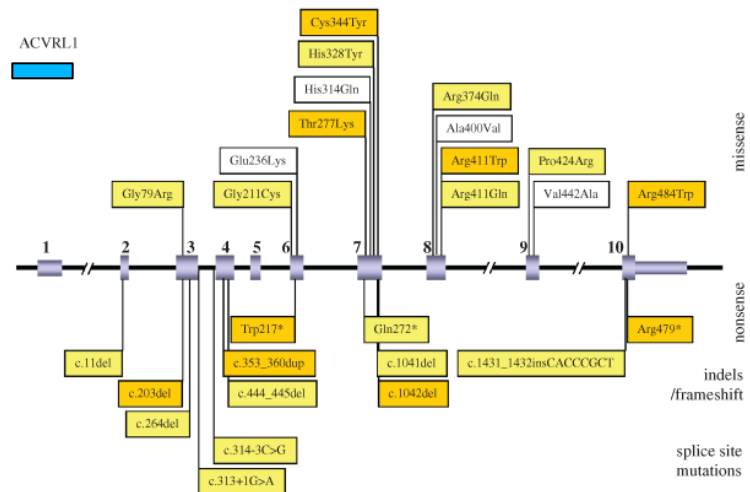
- i 2014 kjente vi ca 330 (2021: 515) pasienter på *genetisk* avdeling
- Vi fant en DNA *variant* i 105 av 113 familier med Osler = 93 %
- 8 varianter var vanskelige å klassifisere
 - Fant sikker *mutasjon* i 97 / 113 familier
- ENG og ACVRL1 varianter omtrent like hyppig
 - (Vi kjenner 2-3 familier med SMAD4 mutasjoner)
 - 2021
 - 100+ familier med 41 ulike ACVRL1 mutasjoner
 - Helgelandsmutasjonen hos 40 familier
 - 60+ familier med 48 ulike ENG mutasjoner



Mutation analysis in Norwegian families with hereditary hemorrhagic telangiectasia: founder mutations in *ACVRL1*



Hver familie har sin egen mutasjon



Varierende ekspressivitet – Hvilke symptomer får pasientene?

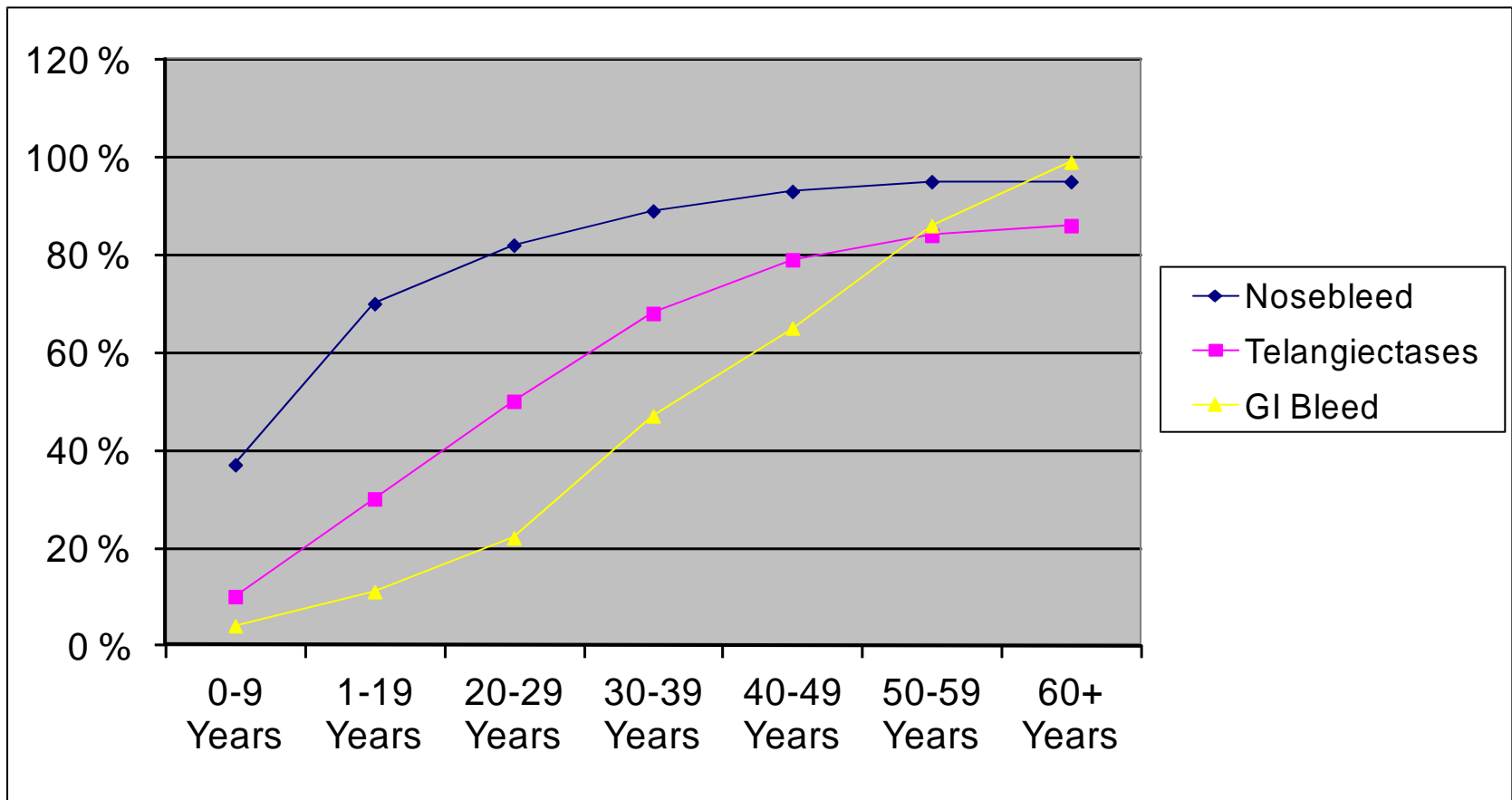
Neseblødninger – 95 %?, ofte fra barnealder

Telangiectasier – 95 %?, ofte fra 30 år

Affeksjon av indre organer (lunge, lever, sentralnervesystem, mage-tarm) –sjeldnere



Aldersavhengig penetrans – eller Når debuterer symptomene?



Hvorfor varierende penetrans og ekspressivitet?

I hvilket gen er det mutasjon?

ENG – mer lunge og hjerne

ACVRL1 – mer lever og tarm

Hvilken mutasjon?

Andre faktorer?

(Et eller flere) (andre) gen? – kvinner mer lungeAVM

(En eller flere) miljøfaktorer? – kost? fysisk aktivitet?

Stokastiske faktorer (flaks)?



Genetisk epidemiologi

Forekomst (prevalens):

1:3500 (Fyn) – 1:39000 (Nord England)

1:6500 (Danmark. Norge?) – dvs 825 HHT-pasienter i Norge

Variasjon på grunn av:

Variierende oversikt over hvor mange som har (mild) sykdom - tilstand

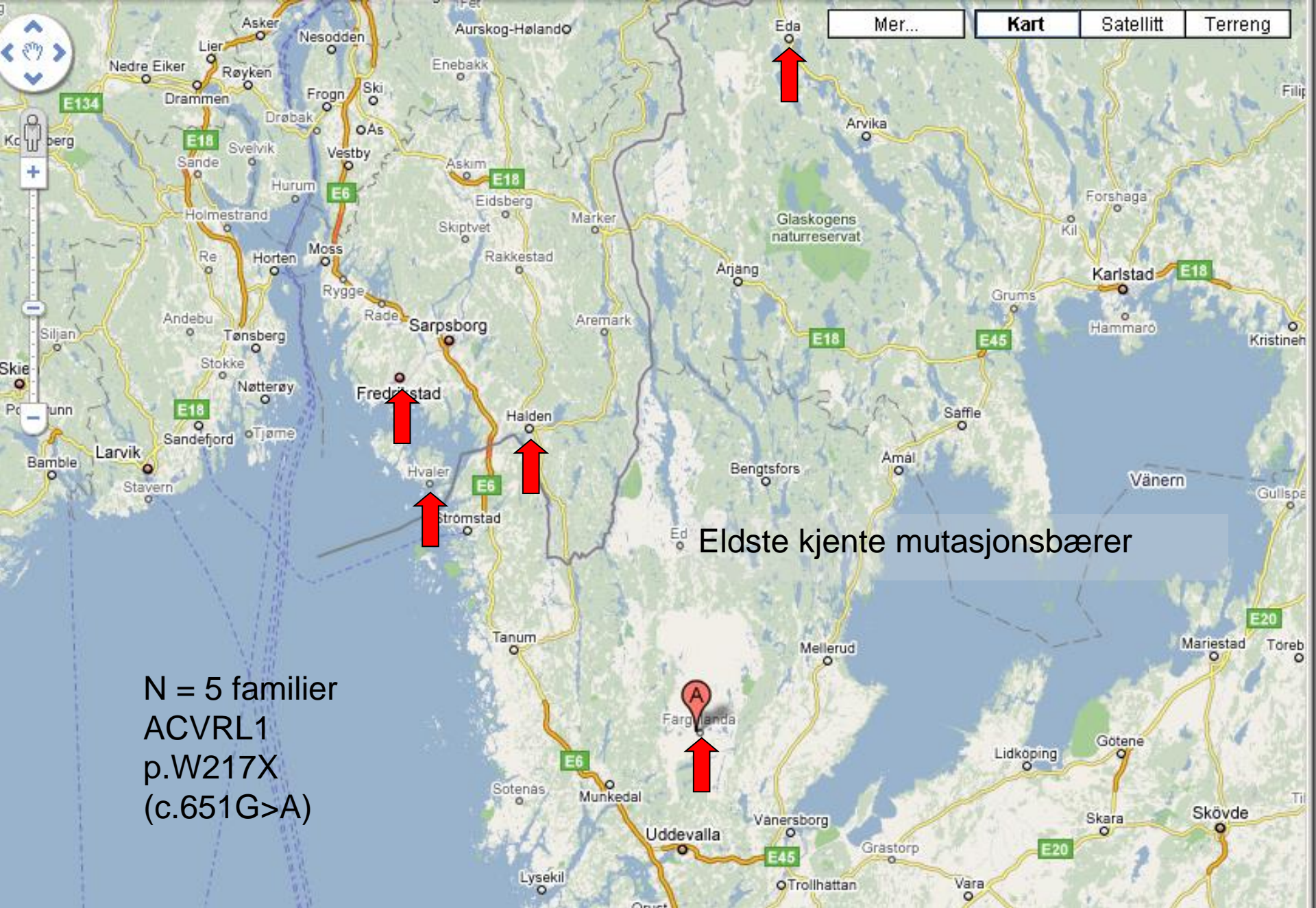
Foundermutasjoner:

Geografisk variasjon i forekomst – egentlig store familier der en mutasjonsbærer fra ”gamle dager” har fått mange etterkommere

Eldste kjente mutasjonsbærer

ACVRL1
p.T277K
(c.830C>A)
N = 13
(av 14) familier





Genetisk epidemiologi

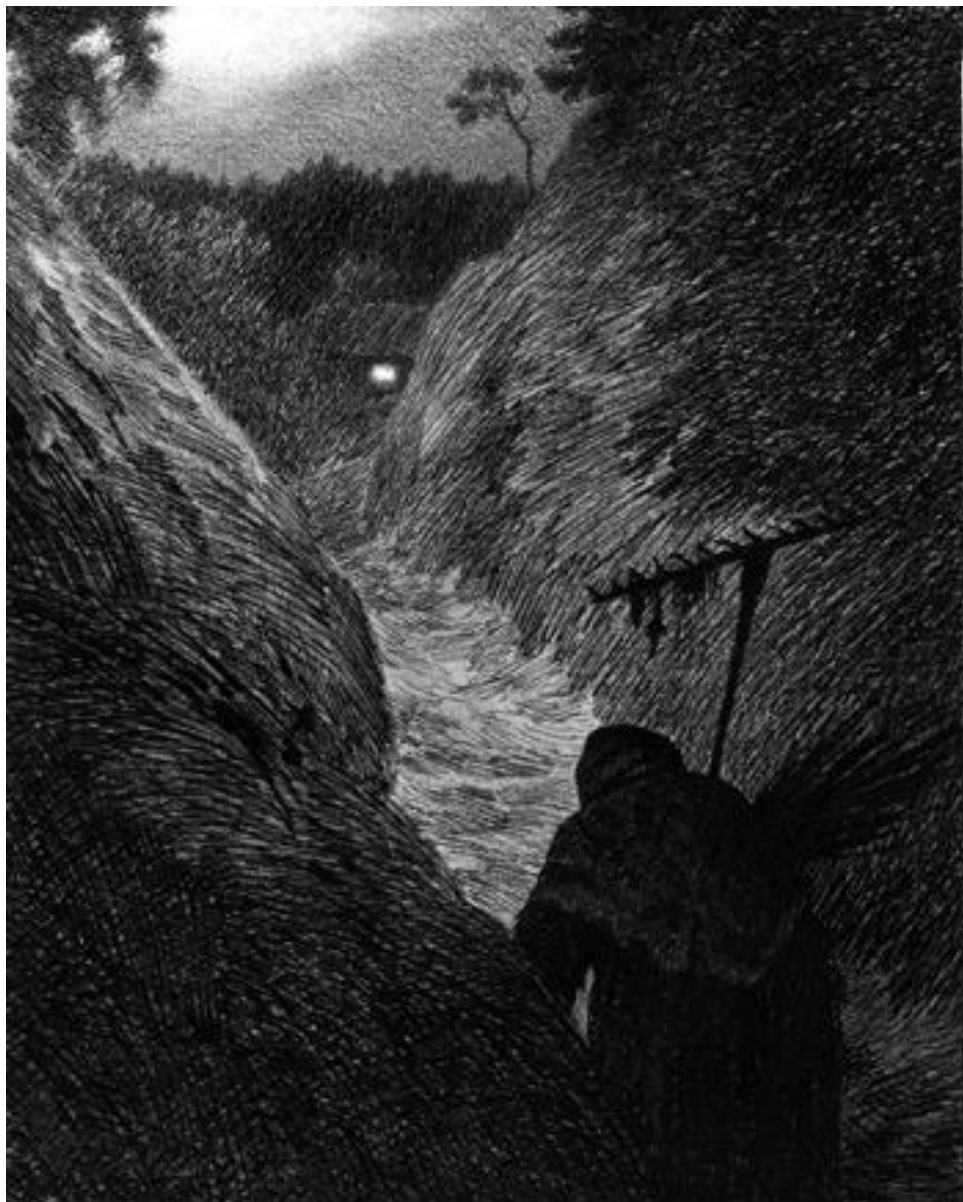
Foundermutasjoner:

Forårsaker geografisk variasjon i forekomst – egentlig store familier der en mutasjonsbærer fra ”gamle dager” har fått mange etterkommere

Forutsetninger:

- Genfeilen må ikke gi vesentlig nedsatt evne til å få barn
 - I praksis: Ikke vesentlig sykdom før 35 år
- Befolkningen må ha vært gjennom en genetisk flaskehals og deretter ekspandert voldsomt





Svartedauden: En genetisk flaskehals som var trangere i Norge enn i resten av Europa

Rundt år 1300 var folketallet omkring 450 000 i Norge.

Svartedauden reduserte befolkningen med 50-60 %, til under 200 000.

Pesten slettet om lag 40 % av folket i Europa i løpet av tre år.

Pesten som hadde sitt opphav i Mongolriket drepte 60-70 % av de som ble smittet.

Foundermutasjoner på Helgeland – so what?

- **Annerledes klinikk:**
 - Oftere mild sykdom?
 - Oftere skipped generation?
 - Mindre komplikasjoner fra indre organer (i hvert fall tidlig i livet?)
- **Forskningspotensiale:**
 - Ideelt materiale for å finne modifierende faktorer (regulatoriske faktorer i cis antatt like), men
 - Trenger komplette data!



Monogene sykdommer – Andre faktorer enn hovedgenet kan være viktige

Osler – mer pAVM hos kvinner (genetisk faktor modifierer)

Fuktig klima / holde nes slimhinnen fuktig hjelper (miljøfaktor modifierer)

?Betyr det noe hva man spiser

?Betyr det noe hvor fysisk aktiv man er?

Enkeltpasienter rapporterer både ja og nei

Ingen litteratur på dette

