


Klinisk Biokemisk Afdeling, AHH	Udskrevet er dokumentet ikke dokumentstyret.				Niveau: Øvrige	
	CASR-gen;DNA				dokumenter	
Dokument ID: 6714	Forfatter: LAM	Redaktør: LAM	Dokumentansvarlig: Special	Version: 2.0	Godkendt af: MF	
Dokumentbrugere: Alle					2020-02-12	

1) Generelle data

Bestillingskode:

NPU19257 DNA(spec.)—CASR-gen; sekv.var. = ?

Analysenavn:

DNA(spec.)-CASR-gen;(Nyfamilie)

IUPAC navn og kode:

NPU195257 CASR-gen;DNA

Bestillingsbemærkninger:

Ved rekvirering af CASR-gen;DNA (NPU19257) undersøges for både mutationer i CASR-genet, i exon 2 af AP2S1-genet med fokus på DNA-mutationerne i kodon 15 og GNA11-genet. For beskrivelse af AP2S1-genanalysen henvises til analyseinfo for AP2S1-gen(NG_033136.1: exon 2);DNA(spec.) eller NPU58534. For beskrivelse af GNA11-genanalysen henvises til analyseinfo for GNA11-gen;DNA eller NPU59089.

For patienter der tidligere er undersøgt for mutationer i CASR-genet på Klinisk Biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital, er det muligt kun at rekvirere analysen af exon 2 af AP2S1-genet (AP2S1-gen;DNA (NPU58534)) og/eller GNA11-genet (GNA11-gen;DNA (NPU59089)). Klinisk Biokemisk afdeling på Hvidovre Hospital opbevarer DNA til kvalitetsformål efter endt analysering af CASR. Derfor kan afdelingen vælge at kontakte os for at høre, om vi eventuelt har DNA på de pågældende patienter, inden der rekvireres fornyet blodprøvetagning til AP2S1/GNA11-genanalyse. Såfremt AP2S1/GNA11-genanalysen kan foretages på en tidligere DNA-prøve, er det vigtigt at tjekke for prøvesvar i SP under den oprindelige blodprøvetagningsdato for CASR (denne dato kan oplyses af Klinisk Biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital). For rekvirering af AP2S1-exon2-genet alene på ny blodprøve henvises til "analyseinfo" for dette gen (AP2S1-gen;DNA). For rekvirering af GNA11 alene på ny blodprøve henvises til "analyseinfo" for dette gen (GNA11-gen;DNA).

Udførelse:

Alle hverdage.

Mulige prioriteter og forventet svartid:

<u>Prioritet</u>	<u>Svartid fra prøvetagning</u>
Rutine:	90 % af alle prøver er besvaret inden for 3 måneder.

Forberedelse:

Ingen særlige forberedelser.

Prøvetagning:

Blodprøverne kan tages i et indstik. To personer SKAL verificere patienten og underskrive blanket. Der udtages et glas 4 mL K2-EDTA (lila4S), der mærkes med **DNACASR-etiket** samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten, og et glas 4 mL K2-EDTA (lilla4S) mærket med **DNAKONT-etiket** samt navnelabel fra prøvetagningsblanketten.

Forsendelse:

Fra kliniske afdelinger på hospitalet eller praksis:

Fuldblod opbevares i køleskab (4-8°C) indtil afhentning til Klinisk Biokemisk afdeling, Hvidovre Hospital.

2) Kliniske data

Indikation:

Mistanke om Familiær Hypocalcurisk Hypercalcæmi (FHH), Autosomal Dominant Hypocalcæmi (ADH) eller Neonatal Svær primær HyperParaThyroidisme (NSHPT) (OMIM CASR:601199, OMIM APS21:602242, OMIM GNA11:139313)

Referenceinterval:

Ikke relevant

Ringegrænse:

Ingen

Tolkning:

Variabelt mutationsspektrum.

Medicinsk baggrund:

Calcium-Sensing Receptor (CaSR) er en G-proteinkoblet receptor, der er udtrykt i parathyroideahormon (PTH)-producerende celler i gll. parathyroideae og i de renale tubulusceller. Via receptorens registrering af den ekstracellulære calciumkoncentration reguleres sekretion af PTH. CaSR-genet er stærkt konserveret i hvirveldyr, og den humane udgave af receptoren har 93 % lighed med den bovine i gll. parathyroideae og CaSR i rottenyrer.

Mutationer i CASR-genet kan inddeles i aktiverende (*gain-of-function*) og inaktiverende (*loss-of-function*). De aktiverende mutationer er forbundet med **Autosomal Dominant Hypocalcæmi** (ADH) kendetegnet ved lav P-calcium og lav eller normal PTH. Patofysiologisk er CaSR mere sensitiv overfor calcium i ekstracellulærvæsken, hvorfor der skal en lavere calciumkoncentration til, førend produktionen af PTH øges. De fleste aktiverende mutationer påvises i den del af genet, der koder for receptorens ekstracellulære domæne. Aktiverende mutationer er også påvist ved nogle former for **sporadisk ideopatisk hypoparathyroidisme**. I sjældne tilfælde kan aktiverende mutationer i GNA11 udløse ADH. ADH forårsaget af mutationer i CASR benævnes ADH1 mens mutationer i GNA11 benævnes ADH2.

Familær Hypocalciurisk Hypercalcæmi (familær benign hypercalcæmi) (FHH) skyldes oftest inaktiverende mutationer i CASR-genet, men kan også udløses af mutationer i gener kodende for proteiner knyttet til CaSR (f.eks. AP2S1 (FHH3) og GNA11 (FHH2)). Hos patienten med FHH ses hypercalcæmi og normal renal udskillelse af calcium. Derudover er PTH normal eller forhøjet.

Neonatal Svær primær HyperParaThyroidisme (NSHPT) er en sjælden tilstand også udløst af inaktiverende mutation i CASR-genet. NSHPT er kendetegnet ved udtalt hypercalcæmi, hyperparathyroidisme samt hyperplasi af parathyroidea, demineralisering af knogler, dyspnø og hypotoni.

For beskrivelse af den medicinske baggrund for genanalyse af AP2S1-genet henvises til "analyseinfo" for dette gen (AP2S1-gen;DNA).

For beskrivelse af den medicinske baggrund for genanalyse af GNA11-genet henvises til "analyseinfo" for dette gen (GNA11-gen;DNA).

Biologisk variation:

Ikke relevant

Intraindividuel biologisk variation:

Ikke relevant

Kritisk forskel:

Ikke relevant

3) Analysetekniske data

Analyseudstyr:

Maxwell 16 (DNA oprensning), PCR-maskine, ABI3500 (DNA sekventering)

Analysemetode /beregningmetode:

CASR-analysemetoden er direkte DNA-sekventering (Sanger-sekventering) af de kodende seks exons 2, 3, 4, 5, 6 og 7, inklusiv exon-/intronovergange, i CASR-genet (NM_000388.3, nukleotid nr. 1 er A i ATG start site).

Positive fund verificeres med Sanger-sekventering af kontrolprøven. Varianterne annoteres jf. retningslinjer fra Human Genome Variation Society (HGVS) og klassificeres som foreskrevet i American College of Medical Genetics (ACMG)-guidelines. DNA-varianter analyseres "in silico" med prædiktionsprogrammerne "Mutation Taster", "Polyphen", "Provean" og "Human Splicing Finder" afhængig af DNA-variant type. Programmerne er baseret på analyse af DNA-varianter i homozygot form. Dette skal have in mente, eftersom de fleste mutationer i CASR-genet forekommer som heterozygote. Fund af almindeligt forekommende DNA-varianter (polymorfier) rapporteres ikke. Der tages forbehold for, at ny viden kan ændre på tolkning af DNA-varianterne.

Der kan i sjældne tilfælde forekomme DNA-varianter, der kan påvirke primer-sensitiviteten, hvorved der er risiko for falsk positivt eller falsk negativt resultat.

For beskrivelse af AP2S1-analysemetoden henvises til "analyseinfo" for dette gen (AP2S1-gen;DNA).

Ekspanderet kombineret relativ måleusikkerhed (k=2):

Ikke relevant

Maksimal dag-til-dag (intermediær) imprecision:

Ikke relevant

Svarafgivelsesinterval:

Svar afgives med henholdsvis et resultat, en fortolkning (såfremt der er identificeret en eller flere DNA-varianter) og en konklusion.

Resultatafsnittet indeholder analyseresultat af primærglas, kontrolglas (analyseres kun såfremt der er fundet DNA-variant i primærglas) og variantklassificering i hht til ACMG guidelines. Derudover beskrives DNA-varianten i resultatafsnittet med tre annoteringer: 1) DNA-variant, der beskriver DNA-variantens c-DNA-position i genet, med AGT start-site som base 1, efterfulgt af variantens zygositet. 2) Aminosyreskift, der opgiver hvilken aminosyre og position af kodon der er påvirket og eventuelt ændret efterfulgt af zygositet. 3) Genotype, der angives efter HGSV internationale guidelines.

Fortolkningsafsnittet giver en generel beskrivelse af den/de DNA-varianter der er fundet. Er DNA-varianten ikke tidligere beskrevet i litteraturen vurderes variantens mulighed for at være sygdomsfremkaldende bl.a. ud fra in-silico analyser. Er DNA-varianten tidligere kendt i litteraturen som sygdomsfremkaldende beskrives dette i afsnittet.

Konklusionsafsnittet sammenfatter de fundne resultater og giver en kort samlet vurdering af DNA-varianternes betydning.

Sporbarhed:

Ikke relevant

Specificitet og interferens:

Ikke relevant

Akkrediteret analyse:

Nej

Analyseres på Hvidovre Hospital.

Distribution

1: Hjemmeside

Revisionslog

Version	Godkendt	Ændringskommentar
2	2020.02.12	