



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Arvelige hjertesygdomme

**DCS Vejledning
2013 . Nr. 1**

Arvelige Hjertesygdomme

DCS vejledning 2013 nr. 1

Udgivet juni 2013 af:

Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab

Hauser Plads 10

1127 København K

dcs@dadlnet.dk

Copyright © : Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne rapport må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

ISBN: 978-87-92010-64-3

Layout Birger Gregers MDD, Frederiksberg

Tryk: AKA-PRINT A/S

Arvelige hjertesygdomme

Udarbejdet af en arbejdsgruppe under DCS

Arbejdsgruppens medlemmer (alfabetisk)

Alex Hørby Christensen, Rigshospitalet
Anders Gaarsdal Holst, Rigshospitalet
Anna Karin Iréne Axelsson, Rigshospitalet
Anne Mette Soya, Herlev Hospital
Bent Raungaard, Aalborg Universitetshospital
Berit Philbert, Rigshospitalet
Birgitte Diness, Rigshospitalet
Bjarke Risgaard, Rigshospitalet
Bo Gregers Winkel, Rigshospitalet
Finn Gustafsson, Rigshospitalet
Finn Lund Henriksen, Odense Universitetshospital
Flemming Skovby, Rigshospitalet
Gert Espersen, Aalborg Universitetshospital
Hanne Kruse Rasmussen, Bispebjerg Hospital
Helle Petri, Rigshospitalet
Henning Bundgaard, Rigshospitalet (tidligere formand)*
Henning Mølgaard, Aarhus Universitetshospital Skejby
Henrik Kjærulf Jensen, Aarhus Universitetshospital Skejby (formand)*
Ib Christian Klausen, Regionshospitalet Viborg
Jacob Tfelt-Hansen, Rigshospitalet (næstformand)*
Jens Erik Nielsen-Kudsk, Aarhus Universitetshospital Skejby
Jens Jakob Thune, Rigshospitalet
Jens Mogensen, Odense Universitetshospital
Jens Uffe Brorholt-Petersen, Regionshospitalet Herning
Jesper Hastrup Svendsen, Rigshospitalet
Jesper Reimers, Rigshospitalet
Jim Hansen, Gentofte Hospital
Jonas Bille Nielsen, Rigshospitalet
Juliane Theilade, Rigshospitalet
Jørgen Kanters, Københavns Universitet/Gentofte Hospital
Jørn Carlsen, Rigshospitalet
Keld Ejvind Sørensen, Aarhus Universitetshospital Skejby
Kirsten Rasmussen, Vejle Sygehus
Klaus Juul, Rigshospitalet
Kristian Korsgaard Thomsen, Esbjerg Sygehus
Lars Køber, Rigshospitalet
Lars Søndergaard, Rigshospitalet
Lene Hellekov Madsen, Regionshospitalet Herning
Lia Evi Bang, Rigshospitalet
Lone Lemming, Regionshospitalet Herning
Marie Lund, Statens Seruminstitut
Mattis Flyvholm Ranthe, Statens Seruminstitut
Michael Christiansen, Statens Serum Institut
Michael Gilså Hansen, Haderslev Sygehus
Mogens Stig Djurhuus, Odense Universitetshospital

Morten Schou, Rigshospitalet
Morten Steen Jensen, Amager Hospital
Niels Vejlstrup, Rigshospitalet
Ole Eschen, Aalborg Universitetshospital*
Ole Havndrup, Roskilde Hospital
Pernille Corell, Roskilde Hospital
Peter Clemmensen, Rigshospitalet
Peter Riis Hansen, Gentofte Hospital
Reza Jabbari, Rigshospitalet
Steen Pehrson, Rigshospitalet
Thomas Andreas Fischer, Vejle Sygehus
Torsten Bloch Rasmussen, Aarhus Universitetshospital Skejby
Trine Madsen, Aalborg Universitetshospital
Ulrik Hedegaard Eriksen, Vejle Sygehus
Ulrik Thorgren Baandrup, Sygehus Vendsyssel

*Disse medlemmer har varetaget den endelige redaktionelle bearbejdning af vejledningen.

Øvrige bidragydere

Professor, dr.jur. *Mette Hartlev*, Forskningsafdeling II, Det Juridiske Fakultet, Københavns Universitet takkes for gennemlæsning og kommentarer til rapportens juridiske aspekter.

Klinikchef, professor, overlæge, dr.med. *Ulla Feldt-Rasmussen*, Endokrinologisk afdeling PE, Rigshospitalet takkes for gennemlæsning og kommentarer til kapitlet om Fabry's sygdom.

Professor, overlæge, dr.med. *John Vissing*, Neurologisk Klinik N, Rigshospitalet takkes for gennemlæsning og kommentarer til kapitlet om muskeldystrofi.

Professor, overlæge, dr.med. *Torben Ørntoft* og cand.scient., PhD, *Lisbeth Nørum Pedersen* Molekylær Medicinsk afdeling (MOMA), Aarhus Universitetshospital Skejby takkes for gennemlæsning og kommentarer til kapitlet om laboratoriemæssige aspekter af genetiske undersøgelser ved arvelige hjertesygdomme.

Mulige interessekonflikter

Henrik Kjærulf Jensen (formand)

Advisory board: MSD (ophørt), Genzyme (ophørt), Sanofi-Aventis (ophørt), Boehringer Ingelheim (ophørt), BiosenseWebster.

Foredrag/undervisning: MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, Genzyme, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Bayer, AstraZeneca, BiosenseWebster, St. Jude Medical, Medtronic.

Henning Bundgaard

Advisory board: MSD (ophørt)

Foredrag/undervisning: Pfizer, Genzyme, MSD, Shire, AstraZeneca

Jacob Tfelt-Hansen

Nothing declared

Ole Eschen

Advisory board: Nothing declared

Foredrag/undervisning: AstraZeneca

Indhold

Arbejdsgruppens medlemmer (alfabetisk) 3

Øvrige bidragydere 3

Mulige interessekonflikter 4

DCS' konklusioner 7

Indledning 8

Kommissorium (uændret fra 2006) 9

Nomenklatur 10

Alment 11

Indledning 11

Udviklingen siden første rapport 11

Rapport-revisionens formål 11

Klinisk og genetisk udredning 11

Klinisk udredning 11

Kliniske undersøgelser 12

Genetisk udredning 13

Genetisk rådgivning 13

Etiske overvejelser vedrørende undersøgelse af børn 15

Arvelig hjertesygdom og graviditet og fødsel 15

Organisation af familieundersøgelser 15

Juridiske forhold 16

Sygdomsspecifik del 18

Kardiomyopati 18

Hypertrofisk kardiomyopati 18

Familiær dilateret kardiomyopati 21

Restriktiv kardiomyopati 22

Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati 23

Non-compaction kardiomyopati 24

Muskeldystrofi 26

Ion-kanal sygdomme 28

Kongenit langt QT syndrom 28

Kort QT syndrom 29

Brugada syndrom 30

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi 32

Tidlig repolarisations-syndrom 34

Progressive kardiale overledningsforstyrrelser 34

Tidlig iskæmisk hjerte-kar sygdom 36

Familiær hyperkolesterolæmi 37

Aflejrings sygdomme 39

Familiær amyloidose 39

Fabry's sygdom 40

Andre arvelige hjertesygdomme 42

Pulmonal arteriel hypertension 42

Arvelige torakale aortasygdomme 42

Pludselig uventet hjertedød og overlevende efter hjertestop 47

Appendiks 49

Laboratiemæssige aspekter af genetiske undersøgelser ved arvelig hjertesygdom 49

Pjece til patienter og slægtninge 51

Referencer 54

DCS' konklusioner

Dansk Cardiologisk Selskab konkluderer om vejledningen vedrørende Arvelige hjertesygdomme:

- Denne vejledning er en opdatering af DCS vejledning 2006 nr. 1 omhandlende arvelige hjertesygdomme.
- På baggrund af mange nye videnskabelige resultater er retningslinjerne opdateret for kliniske og genetiske undersøgelser af familiemedlemmer til patienter med arvelige hjertesygdomme.
- Retningslinjerne for rådgivning, behandling og opfølgning for disse patienter er ligeledes opdateret.
- Yderligere indeholder revisionen en beskrivelse af flere arvelige hjertesygdomme, der ikke var beskrevet i 2006 udgaven.
- Vejledningen beskriver den udvikling, der har fundet sted vedrørende en samarbejdende organisation på landsplan.
- Vejledningen beskriver det fælles databaseprogram der anvendes i de fleste afdelinger for at opnå ensartede dataoplysninger.
- I et overskueligt grafisk system beskrives kriterier for hvornår og hvordan man skal påbegynde en familieudredning for arvelig hjertesygdom.
- Vejledningen beskriver såvel de lægefaglige som de juridiske aspekter af en familieudredning, med fokus på erhverv, sport, forsikringsforhold, pensionsforhold samt adoptionsvurderinger.
- Vejledningen beskriver de specifikke arvelige hjertesygdomme under overskrifterne Cardiomyopati; Ionkanal sygdomme; Tidlig iskæmisk hjertesygdom – herunder familiær hyperkolesaterolæmi; Aflejrings sygdomme; Pulmonal hypertension samt Aortasygdomme.
- Vejledningen beskriver retningslinjer vedrørende Pludseligt Uventet Hjertedød samt Overlevende Efter Hjertestop.
- Vejledningen afsluttes med et afsnit om laboratoriemæssige aspekter, specielt vedrørende tolkning af den genetiske diagnostik.

Dansk Cardiologisk Selskab foreslår på baggrund af vejledningen:

- Fortsat udbygning af den eksisterende organisation, med fokus på et ensartet tilbud om diagnostik og behandling over hele landet til patienter med arvelige hjertesygdomme.
- Fortsat nært samarbejde mellem de afdelinger der behandler og rådgiver patienter med arvelige hjertesygdomme, med fokus på udbygning af den etablerede database, der skal sikre at patienter eller slægtninge kan opspores og vejledes overalt i Danmark.
- Fortsat uddannelse af kardiologer, der kan varetage udredning af patienter og slægtninge med arvelige hjertesygdomme.

Mogens Lytken Larsen
Formand DCS
Dansk Cardiologisk Selskab

Henrik Kjærulf Jensen
Formand arbejdsgruppen
Dansk Cardiologisk Selskab

Indledning

I 2006 udkom den første rapport fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) om »Arvelige hjertesygdomme« udarbejdet af en skrivegruppe nedsat af DCS i 2005. Gruppen blev i 2009 formelt tildelt status som DCS arbejdsgruppe og er i dag en veletableret gruppe, som er bredt funderet i de hjertemedicinske afdelinger samt enkelte klinisk-genetiske og patologiske afdelinger rundt om i landet.

Den molekylære kardiologi er i hastig udvikling mht. såvel nye sygdomsenheder som nye teknologiske landvindinger. Vi fandt det derfor nødvendigt med en opdatering af rapporten fra 2006. DCS's bestyrelse tilsluttede sig dette initiativ. Bestyrelsen anmodede os om at beholde formatet fra den tidligere rapport samt udarbejde et kortfattet indledende notat om, hvad der konkret er blevet ændret. DCS's bestyrelse fandt ikke anledning til at ændre kommissoriet fra 2006, som er anført nedenfor.

Væsentligste ændringer i den reviderede rapport

Der er foretaget en generel opdatering af almen-afsnittet og af de eksisterende sygdomsspecifikke kapitler. Kapitlet om arvelig hæmo-

kromatose er fjernet, da vi i praksis stort set ikke ser disse patienter i kardiologisk regi. Der er tilføjet nye kapitler om følgende sygdomsenheder: kort QT syndrom, tidlig repolarisations-syndrom, progressive kardiale overledningsforstyrrelser og arvelige torakale aortasygdomme. Kapitlet om arvelige torakale aortasygdomme er drøftet med DCS's arbejdsgruppe for ekkokardiografi, og der er således konsensus om anbefalingerne. Kapitlet om pludselig uventet hjertedød er udvidet med et afsnit om overlevelse efter hjertestop (aborted SCD). Da hovedparten af de arvelige hjertesygdomme viser sig hos yngre, har vi for hver af sygdommene tilføjet en helt kortfattet anbefaling i forhold til graviditet og fødsel. Kapitlet om laboratoriemæssige aspekter af genetiske undersøgelser ved arvelig hjertesygdom er ligeledes blevet opdateret bl.a. med et nyt afsnit om »next generation sequencing«

Kommissorium (uændret fra 2006)

For et betydeligt antal hjertesygdomme er der identificeret en genetisk ætiologi. Hovedparten af disse sygdomme er dominant arvelige. Dette indebærer, at 1. ledsslægtninge (forældre, søskende og børn), som hver især har 50%'s risiko for også at bære den sygdomsfremkaldende genændring, har risiko for at udvikle samme sygdom som probanden. Det er dog ikke alle anlægsbærere, der udvikler den pågældende sygdom, ligesom sygdomsmanifestationerne kan variere betydeligt. Dette indebærer, at den kliniske karakteristik også i denne sammenhæng vil spille en afgørende rolle for håndteringen af slægtningene.

For flere af de pågældende sygdomme kan livstruende hjertesygdom, f.eks. arytmie være debutsymptom. Ved familieundersøgelse vil hovedparten af de slægtninge, der er i risiko, kunne identificeres og dermed kunne tilbydes tidlig rådgivning og behandling.

Formålet med dette arbejde er at fremsætte forslag til retningslinjer for udredning af slægtninge til patienter med arvelige kardiovaskulære sygdomme mhp at kunne forbedre information, rådgivning og behandling. Denne indsats forventes at kunne reducere udviklingen af alvorlige sygdomsmanifestationer og pludselig død.

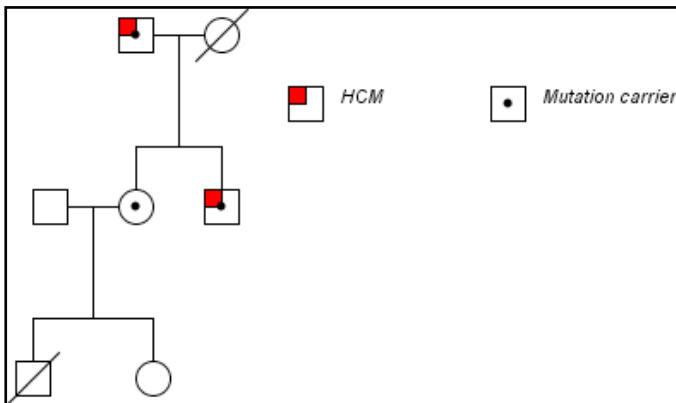
Arbejdsgruppens kommissorium er:

1. At afgrænse, hvilke sygdomme det drejer sig om
2. At afgrænse, i hvilke tilfælde slægtninge skal tilbydes udredning
3. For hver af sygdommene at angive rekommandationer i forhold til slægtningene vedr.:
 - a. Klinisk udredningsprogram – dvs. hvilke undersøgelser, der indgår i udredningen.
 - b. Genetisk udredningsprogram – dvs. hvilke gener, der evt. foreslås undersøgt.
 - c. Plan for langtidsopfølgning.
4. At udarbejde patient- og slægtningeinformation.
5. At fremsætte forslag til organisering af den genetiske kardiovaskulære udredning i Danmark, herunder:
 - a. At fremsætte estimater over omfanget af de kliniske, genetiske og klinisk genetisk rådgivningsmæssige aktiviteter gruppens rekommandationer forventes at medføre.
 - b. At fremsætte forslag til dokumentation af aktiviteterne.
 - c. At fremsætte estimater over økonomisk ressourcebehov.
6. At fremsætte forslag til formidling og implementering af gruppens forslag.

Nomenklatur

Proband:	(= Index case) - Den første i en familie, der diagnosticeres
Fænotype:	Den kliniske fremtoning
Genotype:	Den genetiske information – oftest brugt ift. et bestemt locus eller gen
Locus heterogenitet:	Mutationer i forskellige gener kan medføre ét bestemt sygdomsbillede
Allel heterogenitet:	Forskellige mutationer i ét gen kan medføre ét bestemt sygdomsbillede
Dominant arv:	Abnormalitet i kun et af de to allele gener (heterozygot) giver sygdom
Recessiv arv:	Abnormalitet i begge allele gener (homozygot) kræves, før der udvikles sygdom (undtaget x-bundet recessiv)
Kønsbunden arv:	Arv knyttet til kønskromosomerne
Konsangvine slægtninge:	Slægtninge med blod- (eller rettere gen-) fællesskab
1. ledsslægtninge:	(= første-ledsslægtninge = 1. gradsslægtninge) - Forældre, søskende, børn
Penetrans:	Andelen af mutationsbærere med fænotypisk sygdom. Inkomplet; ikke alle med mutationen får sygdommen – komplet; alle får sygdommen
Expressivitet:	Sværhedsgraden af arvelig sygdom i forhold til alle genetisk disponerede
Heterozygot:	De to allele gener er ikke ens
Homozygot:	De to allele gener er ens
Polymorfi:	Genvariation med allelfrekvens $\geq 1\%$, - som ikke skønnes selvstændig sygdomsfremkaldende
Mutation:	En ændring i genomet – følgende typer ses:
- Missense:	Udskiftning af et basepar, medførende at der indsættes en anden aminosyre
- Nonsense:	Udskiftning af basepar, medførende at der ikke kodes for aminosyre
- Deletion:	Tab af basepar, medførende manglende indsættelse af aminosyre

Figur 1. Stamtavleeksempel.



□ = mand, ○ = kvinde, ↗ = proband, / = afdød

Indledning

Et betydeligt antal hjertekarsygdomme er arvelige. Arvegangen er overvejende autosomal dominant. Dette indebærer, at en patients forældre, søskende og børn (1. ledsslægtninge), som hver især har 50%’s risiko for at bære samme gen-fejl som patienten – er i risiko for at udvikle den samme sygdom. Hovedformålet med familieudredning ved arvelige hjertesygdomme er at sikre, at denne viden anvendes og kommer slægtningene til gavn.

Fleere af de arvelige hjertesygdomme kan debutere med livstruende arytmier. Det drejer sig bl.a. om hypertrofisk kardiomyopati, arytmiogen højre ventrikel kardiomyopati, langt QT syndrom og Brugada syndrom. Andre sygdomme vil kunne være asymptomatiske langt hen i en overvejende irreversibel patologisk udvikling. Det drejer sig bl.a. om familiær hyperkolesterolemie, familiær amyloidose og dilateret kardiomyopati. For disse sygdomme forventes en tidlig indsats at kunne dæmpe sygdomsudviklingen, reducere symptomerne og at kunne forebygge alvorlige komplikationer. Tidlig identifikation af familiemedlemmer i risiko for udvikling af sygdom er derfor hensigtsmæssig. Denne identifikation kan finde sted ved kliniske og genetiske undersøgelser.

Det anslås, at der vil kunne identificeres en sygdomsdisponerende genændring i måske halvdelen af familierne med en arvelig hjertesygdom. Slægtninge i sådanne familier vil i mange tilfælde entydigt kunne identificeres som anlægsbærere og derudfra kunne tilbydes klinisk kontrol. De slægtninge, der ikke er anlægsbærere, kan afsluttes, da de ikke er i risiko for at udvikle sygdommen. I de familier, hvor der ikke kan identificeres en sikkert sygdomsdisponerende genændring, vil det ofte være nødvendigt at tilbyde slægtningene fortsat klinisk kontrol, da de er i risiko for at udvikle pågældende sygdom senere.

Sygdomsmanifestationerne (fænotypen) varierer ofte betydeligt mellem individer – selv mellem slægtninge med identiske genændringer (genotype) og kan spænde fra helt raske mutationsbærere til andre med dødeligt forløbende sygdom. Dette aspekt stiller særlig store krav til information, rådgivning og den kliniske opfølgning.

Familieudredning kan have psykologiske, sociale, arbejds-, sportsforsikrings- og pensionsmæssige konsekvenser. Mulighederne for prænatal diagnostik rummer særlige udfordringer. Dette nødvendiggør, at der i forbindelse med udredning er adgang til flere forskellige faggrupper, og at der etableres en organisation til at varetage dette.

Udviklingen siden første rapport

Siden udgivelsen i 2006 af den første DCS rapport om arvelige hjertesygdomme har vi herhjemme oplevet en betydelig udvikling inden for såvel det kliniske som det molekylær-genetiske område. Flere afdelinger har etableret specialiserede enheder til varetagelse af det stigende antal henviste patienter, og tilsvarende er et stigende antal læger og sygeplejersker involveret. De involverede afdelinger har etableret samarbejder med klinisk genetiske afdelinger og med laboratorier, der foretager gen-analyser. Arbejdsgange og korrespondancer med patienter og pårørende er systematiseret. Der er i DCS-regi udarbejdet patient-informationer for hovedparten af de arvelige hjertesygdomme. I det daglige kliniske arbejde er det af stor betydning, at vi har etableret en national web-baseret database »Progeny«. Heri samles kliniske, genetiske og stamtræ-data, der således er online-

tilgængelige for samtlige deltagende afdelinger rundt om i landet. På nuværende tidspunkt er følgende 8 hospitaler repræsenteret: Aalborg, Viborg, Herning, Aarhus Universitets-hospital Skejby, Odense, Roskilde, Gentofte og Rigshospitalet. Dette har forskningsmæssigt bl.a. udmøntet sig i et nationalt klinisk og molekylær-genetisk survey om langt QT syndrom og et om Brugada syndrom og flere afdelinger er aktive i nordisk samarbejde/web databaser om arytmiogen højreventrikel kardiomyopati og hypertrofisk kardiomyopati.

Rapport-revisionens formål

Det overordnede formål med denne rapport-revision er *at opdatere retningslinjerne for kliniske og genetiske undersøgelser af familiemedlemmer til patienter med arvelige hjertesygdomme samt retningslinjerne for rådgivning, behandling og opfølgning. Desuden indeholder revisionen en opdatering af den række sygdomme, som disse retningslinjer er rettet mod.*

Klinisk og genetisk udredning

For en række hjertesygdomme er der en klar klinisk anvendelighed af at kende den tilgrundliggende genetiske ætiologi. Samtidig identificeres flere og flere sygdoms-associerede gener og forståelsen af mutationers effekt og de tilgrundliggende molekylære patogenetiske effekter øges markant. Antallet af kendte sygdoms-associerede mutationer ved kardiologiske sygdomme og forståelsen af disse har udviklet sig hurtigt. Denne udvikling ventes at accelerere og molekylær-genetiske aspekter får generelt større betydning for flere hjertesygdomme. Dette motiverer løbende opdatering af retningslinjer for klinisk anvendelse af »genetisk kardiologi«.

Familieudredningens metoder og indhold

Elementerne i familieudredning er klinisk udredning, genetisk udredning, genetisk testning og genetisk rådgivning. Det generelle indhold i disse elementer beskrives nedenfor.

Klinisk udredning

Første trin ved mistanke om familiær hjertesygdom er at fastslå, om probanden, dvs. den først-diagnosticerede i familien, har en hjertesygdom med formodet arvelighed, dvs. med en genetisk ætiologi.

Næste trin er at afklare, om patienten har slægtninge og i givet fald at tilbyde et sygdomsspecifikt klinisk udredningsprogram, der kan afklare, om de har tegn på pågældende sygdom.

Familieudredningen starter derfor med optagelse af patientens familieanamnese og optegning af familiens stamtræ. På denne baggrund vurderes arvegangen i familien, hvem der er sandsynlige bærere af den sygdomsfremkaldende gen-ændring, og om der er grund til at tilbyde udredning af andre end 1. ledsslægtningene. Familieudredning starter således med 1. ledsslægtningene, og hvis disse findes klinisk eller genetisk afficerede udvides familieudredningen med »første-ledsslægtningenes første-ledsslægtninge«. Dette betegnes *kaskade-screening*.

Beslutningen om at tilbyde familieudredning bør bero på en samlet, konkret vurdering baseret på detailkendskab til sygdommens penetrans, ekspressivitet, alvorlighed og typisk debutalder. I vurderingen indgår derfor familieanamnese, stamtræ og slægtningenes alder og

Boks 1. Kriterier (retningslinjer) for familieudredning (alle kriterier skal være opfyldte).

1. Probandens diagnose er sikker og der er tale om en arvelig sygdom* (pludselig uventet død undtaget).
2. Probanden har 1. ledsslægtninge. Kriteriet kan også være opfyldt, hvis fjernere slægtninge er suspekte for sygdommen, eller skønnes at have høj risiko for at være anlægsbærere. Findes 1. ledsslægtninge afficerede vil undersøgelse af deres 1. ledsslægtninge være relevant (kaskade-screening).
3. Slægtningene forventes at kunne få gavn af undersøgelsen. Dette bør bl.a. vurderes i forhold til den enkelte slægtnings øvrige forhold, f.eks. anden svær sygdom/invaliditet eller høj alder (f.eks. forældrene til den 65 årige proband). I visse tilfælde vil resultaterne af undersøgelse af sådanne slægtninge dog kunne motiveres af, at resultatet vil kunne få betydning for udredningen af andre familiemedlemmer, f.eks. en anden gren af familien.

* I diagnostisk uafklarede tilfælde kan det, efter konference i multidisciplinært team, overvejes at tilbyde familieudredning, hvis man anser sandsynligheden for, at patienten har en arvelig hjertesygdom for at være høj. Ligeledes kan man i sjældne tilfælde hos patienter med uafklaret diagnose vælge at benytte genetiske undersøgelser i et forsøg på at etablere en diagnose. Dette bør først gøres efter nøje vurdering i multidisciplinært team og forudgået af information til patienten om de begrænsninger genestning har i sådanne tilfælde.

øvrige helbredsforhold. Herudfra vurderes slægtningenes potentielle gavn af en evt. udredning (Boks 1).

Det bør afvejes, på hvilket tidspunkt familieudredning tilbydes. For en ny-diagnosticeret patient, der måske er både fysisk og psykisk påvirket heraf, bør drøftelserne om familieudredning nok udskydes. Det vil kun i sjældne tilfælde være indiceret at iværksætte »akut« familieudredning (Boks 1).

Den kliniske udredning forudgår som hovedregel den genetiske undersøgelse. Dette motiveres bl.a. af følgende 3 forhold; 1. Behandlingen skal som hovedregel baseres på symptomer og kliniske fund, 2. Den molekylær-genetiske undersøgelsesvarighed kan være lang (uger til måneder) og 3. Slægtninge fra familier, hvori der ikke kan påvises en mutation, behandles og følges ud fra kliniske fund alene.

Kontakt til slægtninge

Den initiale kontakt til slægtningene foregår som hovedregel gennem patienten. Slægtningene oplyses forud for udredningen om rationale for tilbuddet om at blive undersøgt for den pågældende sygdom og om de mulige fordele og ulemper, herunder erhvervs-, forsikrings- og pensionsmæssige konsekvenser, af at blive undersøgt. Slægtningen meddeler aktivt, om han/hun accepterer undersøgelsestilbudet (der er udfærdiget standardskrivelse for hver sygdom), inden der indkaldes til undersøgelse.

Geografiske forhold kan vanskeliggøre familieudredningen. Afdelingen, der iværksætter udredningen, er behjælpelig med evt. at finde en lokal afdeling, hvor slægtningene kan blive undersøgt.

I nogle tilfælde vil raske personer uopfordret henvende sig med ønske om undersøgelse for arvelig hjertesygdom. Hvis afdelingen ikke har kendskab til en proband i vedkommendes familie, bør den initiale kontakt nok rettes til klinisk genetikere. Når genetikeren har opsporet familieoplysninger mv. vil personen, hvis det findes indiceret, kunne henvises til kardiologisk udredning.

Kliniske undersøgelser

Slægtningene tilbydes generelt de samme undersøgelser, som indgår i udredningen af probanden. Imidlertid bør undersøgelserne have en særlig lav komplikationsfrekvens, idet risikoen ved undersøgelsen skal ses i forhold til, at slægtningen *a priori* må anses for at være rask – og dermed – igen *a priori* – ikke vil have gavn af undersøgelsen. Undersøgelserne af slægtningene er derfor overvejende ikke-invasive. Giver undersøgelserne imidlertid holdepunkter for manifest sygdom, vil slægtningen naturligvis skulle håndteres som enhver anden patient – herunder tilbydes invasiv undersøgelse, hvis relevant.

Opfølgning

Efter identifikation af syge slægtninge vil der restere en større gruppe slægtninge uden symptomer eller positive objektive fund og andre med borderline symptomer og/eller borderline objektive fund. Der vil være behov for at følge disse slægtninge mhp, om de senere udvikler den pågældende sygdom.

Klinisk håndtering – støttet af genetikken

Udbyttet af de genetiske undersøgelser varierer ganske betydeligt og afhænger af, hvilken sygdom der er tale om. Således finder man for eksempel ved Brugada syndrom kun en mutation i 15-25% af tilfældene, mens »hit-raten« ved langt QT syndrom er ca. 70%. Samtidigt kan det ofte være vanskeligt at fastslå, om en given ændring i arvemassen er sygdomsassocieret eller blot en sjælden normal variant (polymorfi).

Identificeres familiens sygdomsfremkaldende mutation, kan man afslutte opfølgningen af de slægtninge, som er klinisk raske, og som ved molekylær-genetisk undersøgelse ikke får påvist familiens sygdomsfremkaldende mutation. Heri ligger den måske største værdi af genetiske undersøgelser (Boks 2).

I de familier, hvori probandens sygdomsfremkaldende mutation ikke har kunnet identificeres, vil man ikke ud fra genetiske undersøgelser kunne identificere de raske slægtninge, som er i risiko for at udvikle sygdommen på et senere tidspunkt.

Slægtninge fra sådanne familier skal håndteres klinisk og vil – sygdomsafhængigt – enten skulle følges klinisk eller vil evt. kunne erklæres raske og afsluttes, hvis der er normale kliniske fund og lav sandsynlighed for bærer-tilstand. Hvis forskningen senere peger på »nye« sygdomsassocierede gener, vil man ved undersøgelse af disse måske alligevel senere kunne finde en sygdomsfremkaldende mutation.

Behandlingen af slægtningene vil helt overvejende være på almindelig klinisk indikation. Der er dog visse undtagelser; for en slægtning fra en familie med langt QT syndrom vil det positive genetiske svar afføde behandlingstilbud – også til den asymptomatiske slægtning med normalt EKG.

Boks 2. Kriterier (retningslinjer) for genetisk familieudredning.

Rationale

Genetisk testning anvendes til påvisning af en genændring som ætiologisk baggrund for en given klinisk påvist hjertesygdom og til påvisning/udelukkelse af disposition til udvikling af sygdommen hos patientens slægtninge.

Ved de få recessive sygdomme kan genetisk testning afsløre genetisk bærertilstand, der indebærer risiko for sygdommen hos afkom.

Anvendelse

Som hovedregel er det en forudsætning for at iværksætte genetisk undersøgelse af slægtningene, at probandens (formodede) sygdomsfremkaldende mutation er identificeret.

Herudover bør mindst ét af følgende kriterier være opfyldt for, at der blandt familiemedlemmerne, der har gennemført klinisk familieundersøgelse, kan være indikation for, at foretage genetisk undersøgelse:

1. En eller flere slægtninge forventes at kunne få gavn af resultatet. Dette vil overvejende knytte sig til, at opfølgningen kan afsluttes ved negativt genetisk undersøgelsesresultat. Ved f.eks. langt QT syndrom kan det positive genetiske undersøgelsesresultat dog i sig selv afføde behandlingsindikation.
2. Prænatal diagnostik/præimplantations gendiagnostik kan blive relevant. Der oplyses om mulighederne, men disse forventes sjældent anvendt for arvelige hjertesygdomme.

Genetisk udredning

I den genetiske udredning indgår vurdering af genetiske faktorer som årsag til den pågældende sygdom. Udredningen omfatter en detaljeret gennemgang af slægtsforhold (stamtræ), symptomatologi, genetisk testning samt litteraturstudier. Udredningen foretages - afhængig af lokale forhold - i samarbejde mellem kardiolog og klinisk genetiker og skal danne basis for vurdering af diagnosesikkerhed, prognose, gentagelsesrisiko, behandlingsmulighed og behov for profylaktiske undersøgelser samt prænatal diagnostik.

Genetisk testning

Som en del af den genetiske udredning vil der, for en del af de monogent arvelige hjertesygdomme, være mulighed for at foretage genetisk testning for at identificere den genetiske ætiologi. Den genetiske baggrund for arvelige hjertesygdomme er oftest meget heterogen, således at mutationer i det samme sygdoms-gen kan give anledning til forskellige sygdomspræsentationer, og mutationer i forskellige sygdomsgener kan give anledning til den samme sygdom.

Mutationsanalyser har til formål at identificere genetiske variationer af betydning for sygdomsudvikling. Tolkningen af, om en given variation i arvemassen er sygdomsassocieret, kan være vanskelig, da der i arvemassen forekommer mange sjældne normale varianter. Før

man kan udtale sig om en variants mulige sygdomsassociation er det væsentligt at afklare om:

1. Varianten er til stede i en normal kontrol-population - hvilket taler imod en sygdomsassociation
2. Varianten tidligere er identificeret i familier med samme sygdom - hvilket taler for en sygdomsassociation
3. Varianten arves sammen med sygdommen i familien, - hvilket taler for en sygdomsassociation

Til gennemførelse af genetisk testning hører, at den, der testes, er informeret om fordele og ulemper ved testen og har adgang til at få formidlet resultatets betydning for sig selv og sine slægtninge.

Tilfældighedsfund ved gen-testning

Den betydelige gen-teknologiske udvikling har bl.a. medført klinisk anvendelse af den såkaldte »next generation sequencing«, der tillader sekventering af et stort antal gener på én gang (gen-pakker), hele den proteinkodende del af genomet (exomet) eller endog hele genomet. Ved at udvide til at analysere mange gener øges sandsynligheden for, at der gøres tilfældighedsfund, dvs. fund af genændringer, som disponerer til andre sygdomme end den, patienten konkret undersøges for. Sådanne analyser kræver derfor særlig grundig information af patienten. Ved undersøgelse af pakker af gener, exom- og genomundersøgelser bør patienten allerede forud for undersøgelse beslutte, om vedkommende ønsker tilbagemelding om eventuelle tilfældighedsfund.¹

Genetisk rådgivning

I klinisk genetisk terminologi er genetisk rådgivning den samlede betegnelse for den kliniske aktivitet, der rummer elementerne genetisk udredning, rådgivning og risikovurdering, molekylærgenetisk testning og klinisk undersøgelsesprogram. I denne rapport betegner genetisk rådgivning den mere almindelige brug af ordet rådgivning.

Organisation af rådgivningen

Genetisk rådgivning varetages i Danmark overvejende af speciallæger i klinisk genetik. I kardiologisk sammenhæng er situationen anderledes, idet kontakten til patient og slægtninge overvejende bliver varetaget af kardiologiske afdelinger, der som hovedregel informerer og rådgiver forud for de kliniske undersøgelser og tillige initierer den genetiske udredning. Såvel information og rådgivning som den genetiske diagnostik fordrer et tæt samarbejde med klinisk genetikere. De helt særlige aspekter, som bør forbeholdes klinisk genetikere, er rådgivning om prænatal diagnostik og formentlig også rådgivning vedr. undersøgelse af børn (se »Kriterier for tilbud om henvisning til rådgivning ved klinisk genetiker« i boks 5). Struktureringen af familieudredningen og strukturen af samarbejdet mellem kardiologer og klinisk genetikere varierer betydeligt afhængigt af lokale forhold.

Rådgivningens indhold

Specifikke genetiske oplysninger om en person involverer uundgåeligt dennes familie bredt. Påvisning af en sygdomsfremkaldende mutation forpligter til sammen med den testede at diskutere, om,

og i givet fald hvorledes, denne information skal kommunikeres til familiemedlemmer. Disse kan alt efter arvemåde og sygdom være i risiko for at være asymptomatiske sygdomsgebærere, med risiko for selv at udvikle sygdommen, eller for at få børn med sygdommen. Som hovedregel aftales med patienten, at vedkommende informerer sine familiemedlemmer om, at der er fundet en arvelig hjertesygdom i familien og om, at sundhedsvæsenet tilbyder udredning for at afklare, om slægtningene også kan have arvet denne sygdom. Samtidig sikres slægtningene direkte adgang til struktureret professionel bistand og al efterfølgende information, rådgivning mv. af slægtningene tilbydes af sundhedsvæsenet. I Progeny-databasen registreres, om den enkelte patient accepterer, at vedkommendes genetiske test-resultat må videregives til andre slægtninge.

Rådgivning tilbydes individuelt eller til familien samlet. Da familiemedlemmerne ikke altid har samme interesse i information, informeres primært patienten, idet denne bedst kan vurdere og spørge ind til, om familiemedlemmerne hver især ønsker en sådan information. Under udredningsforløbet er patienten alligevel ofte i kontakt med familiemedlemmerne for at etablere stamtræet og for at indhente informationer. Kontakten til patient og familie finder sted ved samtaler før, under og efter udredningen. I denne proces er det væsentligt at informere om risikoen for at få den pågældende sygdom. Vejledningen sigter på at være neutral og fyldstgørende og give de vejledningssøgende det bedste grundlag for selv at træffe et for dem rigtigt valg (Boks 3).

Boks 3. Der gennemføres typisk 2-3 samtaler i forbindelse med genetisk testning.

Første samtale: Der informeres om testtype, testvarighed, testevne til at konfirmere den mistænkte diagnose, familiære og psykologiske aspekter. I forbindelse med denne samtale vil den kliniske udredning typisk iværksættes.

Anden samtale: Der tages blodprøver ved patientens klare ønske herom (evt. blodprøve ved 1. samtale).

Tredje samtale: Der informeres om testsvaret og personlige og familiemæssige konsekvenser heraf drøftes. Personer med påvist mutation tilbydes som hovedregel yderligere samtaler.

Ad samtale 1 og 2

De genetiske mekanismer bag sygdommen forklares. Der drøftes prognose og behandlingsmuligheder. Hvis relevant, drøftes forhold vedrørende forplantning, dvs. spørgsmål om at få flere børn, prænatal diagnostik, abort og fertilitetsbehandling/adoption. Hvis genetisk testning er mulig og findes indiceret i den aktuelle familie, diskuteres dette. Analyserne er ofte tidskrævende – uger til måneder - hvilket familien oplyses om før testning.

Der informeres om, at hvis en formodet sygdomsfremkaldende mutation påvises hos probanden, kan slægtningene tilbydes genetisk testning af, om de har arvet netop *denne* gen-ændring. Analysevarigheden er her kortere, da der kun undersøges for familiens kendte mutation.

Der informeres om, hvordan det videre forløb afhænger af de 3 mulige udfald af genetisk testning (Boks 4).

Ad samtale 3

Resultaterne af den genetiske test formidles til probanden/slægtningene ved den genetiske rådgivningsproces. Konsekvenserne af resultaterne gennemgås igen og videre opfølgingsplan aftales.

Boks 4. Mulige udfald af gen-diagnostik.

Sygdomsfremkaldende mutation er identificeret i familien:

1. Familiemedlemmer, som er mutationsbærere, tilbydes klinisk kontrol, da de er i risiko for at udvikle pågældende sygdom.
2. Familiemedlemmer, som *ikke* er mutationsbærere, afsluttes, da de kun har en risiko for udvikling af pågældende sygdom, der svarer til baggrundsbefolkningens.

Sygdomsfremkaldende mutation har ikke kunnet påvises i familien:

Familiemedlemmer tilbydes klinisk opfølgning, da man ikke kan afgøre, om de er i risiko for at udvikle pågældende sygdom.

Boks 5. Kriterier (retningslinjer) for tilbud om henvisning til rådgivning ved klinisk genetiker.

I flg. tilfælde bør der tilbydes henvisning til klinisk genetiker, mens lokale forhold vil afgøre klinisk genetikers øvrige funktion i udredningen.

1. At der er påvist arvelig hjertesygdom hos en person, der påtænker at forplante sig, mhp.
Diskussion af prænatal diagnostik, herunder PGD (præimplantations-genetisk diagnostik).
2. At der er påvist arvelig hjertesygdom hos en person, der har børn <18 år, mhp.
Diskussion af præsymptomatisk diagnostik af ikke-myndige.
3. Når en patient eller familie i øvrigt måtte ønske henvisning.

Manglende samtykke fra probanden

Ønsker patienten med påvist arvelig sygdom ikke, at familiemedlemmerne informeres herom, og disse dermed unddrages muligheden for udredning, opstår et særligt etisk dilemma. I forbindelse med genetisk udredning for arvelig cancer har sundhedsmyndighederne anbefalet, at vurderingen af om familiemedlemmerne skal informeres uden den primære undersøgtes samtykke, kan overlades til et lægeligt skøn, men at en sådan omgåelse forudsætter mulighed for behandling eller betydende profylaktiske tiltag. Skønnes kontakt til slægtningene indiceret ud fra en sådan overvejelse, kan der således uden probandens samtykke rettes direkte kontakt til slægtningene. Et sådant skridt bør kun foregå efter grundige forsøg på at nå til forståelse med probanden. Kontakt til slægtningene uden probandens accept kræver desuden, at probanden informeres herom. En tilsvarende problemstil-

ling vil kunne opstå for arvelige hjertesygdomme, f.eks. ved langt QT-syndrom. I praksis opstår problemet imidlertid meget sjældent. Derimod ses nok oftere, at en proband måske ikke synes at have overskud til at påtage sig kontakten til og informationen af slægtingene, men beder os om at gøre det. Indgås der en sådan aftale, synes dette at være juridisk acceptabelt.

Etiske overvejelser vedrørende undersøgelse af børn

Der er ingen lovgivning på området, men generelt anbefales ikke genetisk undersøgelse af børn med mindre der »i væsentlig grad er mulighed for at forebygge, sinke udbrud eller hindre manifestationer af alvorlig sygdom« (Etisk Råd).

Den vigtigste grundlæggende etiske overvejelse knytter sig til spørgsmålet om ethvert individs ret til at vide – og ret til *ikke* at vide

Bruger forældrene deres myndighed over barnet til at gennemføre undersøgelsen, kan man argumentere for, at de har kompromitteret barnets ret til ikke at vide.

Det anbefales derfor, at man afventer indtil barnet er myndigt eller selv er i stand til at forstå problemstillingen – og dermed selv kan tage stilling til at blive undersøgt. Sundhedsloven regulerer dette forhold og børn i alle aldre skal inddrages svarende til deres psykiske modenhedsniveau. Fra fyldte 15 år er det barnet/den unge, der formelt giver samtykke til udredning og behandling, mens forældre/værgere frem til fyldte 18 år har krav på at være inddraget i processen.

Over for dette aspekt af at beskytte barnets etiske rettigheder står risikoen for ikke at beskytte barnets helbred. Bliver barnet således ikke undersøgt, kan det unddrages muligheden for behandling, som kan være af betydning for både sygelighed og dødelighed.

Spørgsmålet er derefter:

For hvilke sygdomme og

Hvornår – dvs. i hvilken alder –

skal der undersøges for, at der »i væsentlig grad er mulighed for at forebygge eller sinke udbrud af alvorlig sygdom« uden at kompromittere barnets etiske rettigheder unødigt (Boks 6). Den komplekse problemstilling vedrørende undersøgelse af børne-slægtinge er beskrevet i forhold til kardiomyopati i et holdningspapir fra ESC og undersøgt i et nyere dansk studie.^{2 3}

Det opleves ofte som en stor belastning for forældrene og barnet at vide, at der er risiko for, at barnet er mutations-bærer, så afklaring heraf kan i sig selv være værdifuldt. En fordel ved at lade barnet gen teste før 15-års alderen vil være, at børn, der viser sig ikke at have mutationen, herefter kan ophøre med kontrolbesøgene på hospitalet og dermed blive sparet for unødigt bekymring. Imidlertid kan påvisning af en mutation hos barnet være en belastning.

Det kliniske indtryk er, at forældrenes største bekymring i forbindelse med påvisning af arvelig hjertesygdom ofte knytter sig til, om deres børn også kan rammes. Derfor er der behov for grundig information og rådgivning om de etiske problemstillinger, der kan opstå, når de skal vælge, om der skal foretages genetisk diagnostik af barnet eller ej. I denne rådgivningsproces kan man med fordel inddrage

klinisk genetikere og pædiatere for at tilvejebringe det bedst mulige grundlag for forældrene at træffe det for dem bedste valg på. Forældrenes endelige stillingtagen er naturligvis meget tungtvejende.

Boks 6. Anbefalinger for undersøgelse af børne-slægtinge.

1. Børn anbefales almindeligvis ikke genetisk undersøgt for sygdomme, der helt overvejende debuterer efter den alder, hvor barnet selv kan tage stilling (15-18 år).
2. Hvis der for en given sygdom ses alvorlig – og behandlelig - affektion i barnealderen tilbydes klinisk undersøgelse og opfølgning fra den alder dette ses.
3. Hvis der kan være falsk negative resultater af klinisk undersøgelse, og et positivt genetisk svar a priori skønnes at munde ud i aktiv behandling (f.eks. medicinsk behandling, pacemaker- eller ICD-implantation eller ophør med elitesport) anbefales genetisk undersøgelse (forudsætter at familiens mutation kan identificeres).

Arvelig hjertesygdom og graviditet og fødsel

For flere af de arvelige hjertesygdomme kan præimplantations-diagnostik eller prænatal diagnostik være relevant, og det bør overvejes at tilbyde patienten/parret henvisning til rådgivning på klinisk genetisk afdeling allerede ved graviditetsønske. Da nogle arvelige hjertesygdomme kan udgøre en komplicerende faktor under graviditet og fødsel, og barnet kan være afficeret, bør det også overvejes at henvise kvinden med arvelig hjertesygdom til klinik med ekspertise i håndtering af gravide med hjertesygdom - igen - gerne allerede ved graviditetsønske. Under de enkelte sygdomme er de mere specifikke anbefalinger anført.

Organisation af familieundersøgelser

Familieundersøgelser fordrer en anden organisationsindretning end den vanlige, hvor der kun er tale om håndtering af én patient af gangen. Designet af en sådan tværfaglig organisation (Boks 7 og 8) vil kunne variere betydeligt og vil afhænge af en lang række lokale forhold. Et flertal i arbejdsgruppen har derfor valgt ikke at angive præcise forslag til en sådan indretning, men kun at angive en række af de faktorer, der bør indgå i overvejelserne om organisationsstrukturen (Boks 7).

Den kliniske udredning og opfølgning varetages i dag af en række kardiologiske afdelinger, der har den nødvendige interesse, ekspertise, erfaring og personale. Aktuelt (2013) findes større ekspertise i familieudredning af arvelige hjertesygdomme på Rigshospitalet, Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital, Gentofte Hospital, Roskilde Hospital, Regionshospitalet Viborg, Regionshospitalet Herning, Vejle Sygehus og Esbjerg Sygehus. På en række andre kardiologiske afdelinger er der oparbejdet erfaring i håndtering af familieudredning.

Boks 7. I overvejelserne om organisering af familieudredning for arvelige hjertesygdomme indgår:

- Fra patienter og slægtninge er der et betydeligt og voksende krav om familierådgivning og undersøgelse ved arvelige hjertesygdomme.
- Der skal være et homogent tilbud til patienter fra alle dele af landet.
- Pga. det indholdsmæssige såvel som det forventede volumen skal både læger på lokalsygehusene og i hjertecentrene bidrage ifm. familieudredning og opfølgning.
- Området kræver et særligt klinisk set-up til familieundersøgelser, inddragende lægesekretærer og specialuddannede sygeplejersker.
- Indsatsen er helt overvejende knyttet til håndteringen af slægtningene.
- De involverede fagpersoner skal have en række særlige kompetencer, herunder i håndteringen af de særlige etiske og juridiske aspekter, der knytter sig til undersøgelse af raske.
- Organiseringen af udredning/behandling bør afhænge af hyppigheden af sygdommen.
 - Nogle centre specialiserer sig i visse sygdomme, andre centre i andre sygdomme.
 - Der bør formentlig være mindst to centre for hver sygdom – også de mest sjældne, men det vil være relevant med flere centre for de hyppigste sygdomme.
- Genetiske undersøgelser er et teknisk vanskeligt og følsomt område og udredningen bør varetages af særligt interesse-rede.
- For flere af de arvelige hjerte-sygdomme henvises aktuelt til udredning/behandling på centre, bl.a. motiveret af kravene til ekspertise og adgang til alle undersøgelsesmodaliteter.
- Diagnosesikkerheden er altafgørende for rationalet for familieundersøgelser.
- Laboriemæssigt adskiller gen-diagnostikken sig afgørende fra andre biokemiske rutineanalyser. De genetiske analyser er komplicerede og fortolkningen af resultaterne ofte vanskelig og kræver nært samarbejde mellem kardiolog og klinisk genetiker (se appendiks).
- På trods af den omfattende videnskabelige aktivitet på det molekylær-kardiologiske område findes der ikke litteratur med nøje angivelser af, hvorledes familieudredning og -opfølgning ved arvelige hjertesygdomme skal foregå. Derfor er der behov for, at vi i Danmark systematisk indsamler og bearbejder et erfaringsgrundlag, der med tiden (forventeligt) vil kunne bidrage til evidensen på området.
- Håndteringen af probanderne og deres slægtninge vil i en række tilfælde kræve samarbejde mellem flere faggrupper – f.eks. klinisk genetiker, psykologer, socialrådgivere, diætister, patologer, retsmedicinere, neurologer, pædiatere, gynækologer/obstetrikere (prænatal diagnostik/mulighed for ægsortering) og idrætsmedicinere. Et sådant multidiscipli-

nært teamfordrer et vist volumen for at kunne fungere og opbygge ekspertise.

- Ventetiderne på kliniske undersøgelser og svar på genetiske undersøgelser skal være sammenlignelige med andre ventetider i sygehusvæsenet.

Juridiske forhold

Boks 8. Forslag til organisering af patient-flow ifm. udredning og opfølgning ved arvelige hjertesygdomme.

1. Lokalt vurderes om patienten og dennes evt. familie opfylder »Kriterier for klinisk og/eller genetisk familieudredning«.
2. Opfyldes kriterierne henvises probanden til det kardiologiske center.
3. Den henviste proband indkaldes, og efter bekræftelse af diagnosen vurderes familieanamnesen, og stamtræet udarbejdes i web-databasen Progeny. Efter identifikation og orientering af 1. ledsslægtningene via probanden, indkaldes disse. Evt. indkaldes andre slægtninge, som ud fra familieanamnesen synes »suspekter« eller af anden grund skønnes at kunne have gavn heraf.
4. Opfyldes »Kriterier for genetisk familieudredning« iværksættes dette via pågældende centers laboriemæssige samarbejdspartner.
5. De slægtninge, der (klinisk) diagnosticeres, sættes i behandling som andre »patienter«.
6. De slægtninge, der er asymptomatiske og ikke objektivt har holdpunkter for diagnosen:
 - Overvejes tilbudt rådgivning ved klinisk genetiker, hvis relevant.
 - Tilbagehenvises til henvisende afdeling mhp på opfølgning, som anbefalet for den enkelte sygdom – afhængigt af lokale aftaler. Regelmæssige konferencer mellem centrene og de henvisende afdelinger synes hensigtsmæssigt.
7. Håndtering afhængigt af det genetiske test-resultat:
 - Hvis der kommer negativt resultat af gen-diagnostikken, indkaldes slægtningen til information herom og det meddeles lokal-sygehuset – og opfølgningen afsluttes.
 - Hvis der er positivt resultat af gen-diagnostikken, indkaldes patienten på ny til centret mhp. information, rådgivning mv. Afhængig af alder, risikoprofil etc. tilbage-henvises patienten til opfølgning lokalt/evt. suppleret med kontrol med lange intervaller i centret, - bl.a. af hensyn til etablering af erfaringsgrundlag.
 - Hvis der ikke kan påvises en gen-ændring følges slægtningen som under punkt 5, hvis de er syge, - ellers som under punkt 6.
8. Af forskningshensyn overvejes etablering af en biobank, dvs. en bank, der samler blodprøver fra dem, der får foretaget genetisk undersøgelse. I sin enkleste form er hver af de deltagende centre »bank-filial« for sine familier.

Dansk lovgivning indeholder på en række punkter specifikke begrænsninger vedrørende arbejdsgivers, pensions- og forsikringssekskabers adgang til at søge indsigt i personlige helbredsforhold for så vidt angår den personlige risiko for udvikling af sygdom i fremtiden. I lov om brug af helbredsoplysninger m.v. på arbejdsmarkedet fra 1996 står der således ⁴: »En arbejdsgiver må ikke i forbindelse med ansættelse eller under ansættelse af en lønmodtager anmode om, indhente eller modtage og gøre brug af helbredsoplysninger med det formål at få belyst lønmodtagerens risiko for at udvikle eller pådrage sig sygdomme«. Lønmodtagere sikres således mod diskrimination ved ansættelsesforhold på baggrund af f.eks. genetisk disposition. I lov om forsikringsaftaler og firmapensionskasser står (§ 3a): ⁵ »Selskabet må ikke i forbindelse med eller efter indgåelse af aftaler efter denne lov anmode om, indhente eller modtage og bruge oplysninger, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle eller pådrage sig sygdomme, herunder kræve undersøgelser, som er nødvendige for at tilvejebringe sådanne oplysninger. Det gælder dog ikke oplysninger om den pågældendes eller andre personers nuværende eller tidligere helbredstilstand«. Herved begrænses retten til at søge indsigt i den personlige risiko også for så vidt angår personlige genetiske forhold og anvendelse af gentest.

En rask slægtning, der undersøges eller opfølges som led i familieredning, anses således ikke forpligtet til at oplyse herom, idet dette ikke anses for at være en oplysning om helbredstilstand, men derimod om en undersøgelse af en patients risiko for at udvikle eller pådrage sig en sygdom - jf. ovenstående - og det er således et forhold, som forsikringssekskabet ikke må spørge om. Findes der imidlertid kliniske tegn på sygdom, vil dette skulle oplyses.

Ud over oplysninger om forsikringstagerens egne helbredsforhold, er det i følge loven også eksplicit tilladt for selskabet at spørge til andre familiemedlemmers sygdomme, herunder også muligt arvelige sygdomme. Selvom der udelades oplysninger om egne genetiske forhold og selvom genetiske undersøgelser evt. viser helt normale fund, vil oplysningen om, at f.eks. forsikringstagerens fader/moder har langt QT syndrom *a priori* betyde en 50%'s risiko for, at forsikringstageren har arvet anlægget og evt. senere kan udvikle sygdommen. På denne baggrund vil selskabet måske vurdere risikoen for stor og afvise optagelse eller tegning af forsikring eller på anden måde stille vedkommende ringere. Disse forhold skal slægtningene informeres om før iværksættelse af udredning (Boks 9). »Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik« udgivet af Sundhedsstyrelsen i 2004 fastlægger rammerne for samme.⁶ I forhold til tidligere er hovedvægten lagt på information mhp. at muliggøre informeret valg iht. formålsbeskrivelsen: »Formålet med fosterdiagnostik er - inden for rammerne af dansk lovgivning – at bistå en gravid kvinde, som ønsker en sådan bistand, med at træffe sine egne valg. Neutral og fyldestgørende rådgivning er en forudsætning herfor. Såvel retten til at vide, som retten til ikke at vide, skal respekteres. Undersøgelser, som ikke i sig selv er forbundet med en risiko for fostret, skal i det mulige omfang gå forud for undersøgelser, som kan indebære en sådan risiko. Undersøgelserne tager sigte på at påvise eller udelukke alvorlige sygdomme eller handicap hos fostret, herunder at afklare og optimere eventuelle behandlingsmuligheder. Formålet med fosterdiagnostik er ikke at forhindre fødsel

af børn med alvorlig sygdom eller handicap. Der ydes hjælp og støtte til familier, hvor et barn som følge af sygdom eller handicap har krav på særlig behandling, pleje og omsorg, og fosterdiagnostik omfatter også at informere om disse hjælpemuligheder.«

Disse betragtninger gælder med samme vigtighed i forhold til viden om mulige arvelige forhold, som tilvejebringes ved undersøgelse for arvelige hjertesygdomme i kardiologisk regi. Den prænatale genetiske rådgivnings rammer er ligeså detaljerede fastlagte, idet: »Rådgivning i tilfælde, hvor der foreligger oplysning om familiære risikofaktorer, er som hovedregel en klinisk-genetisk specialopgave, men der kan evt. efter lokal aftale være delegation til fødestedet af bestemte problemstillinger. Formålet er at afklare den genetiske risiko og informere om den tilstand, som risikoen angår, som grundlag for kvindens stillingtagen til evt. yderligere undersøgelser, herunder evt. invasiv diagnostik.«

Sundhedsloven, der samler al lovgivning om sundhedsvæsenet, trådte i kraft 1. januar 2007.⁷ Af Sundhedsloven fremgår principper vedrørende patienters retsstilling, ret til undersøgelse og behandling, principper for informeret samtykke, aktindsigt, sundhedsvæsenets organisation mm. Patientjournaler vil ifm. familieredning ofte indeholde oplysninger om familiemedlemmers forhold. Aktindsigtsretten gælder kun egne forhold. Regler for samtykke tolkes generelt således, at der normalt skal foreligge et skriftligt samtykke fra personer, fra hvem der i forbindelse med familieredning indhentes oplysninger om helbredsforhold, herunder undersøgelsesresultater.

Boks 9. Juridiske aspekter af at deltage i familieundersøgelser.

Slægtningene skal forud for accept af tilbud om udredning være informeret om, at deltagelse vil kunne få negative konsekvenser i forhold til:

- Erhvervsvalg (herunder deltagelse i elitesport)
- Forsikringsforhold (livsforsikring)
- Pensionsforhold
- Adoptionsvurdering

Sygdomsspecifik del Kardiomyopati

Kardiomyopatiene omfatter en lang række myokardiesygdomme, som kendetegnes ved varierende grader af lokaliserede eller udbredte myokardieforandringer. Forandringerne kan give anledning til systolisk og/eller diastolisk dysfunktion og i nogle tilfælde alvorlige ventrikulære takyarytmier. Symptomatologien er stærkt varierende. Den tidligere opfattelse, at kardiomyopatiene kunne adskilles stringent ud fra den tilgrundliggende årsag, er ikke i overensstemmelse med de kliniske fund. Derfor er der på europæisk plan foreslået en ny klassifikation, som i højere grad opdeler kardiomyopatiene efter deres kliniske præsentation – fænotypen.⁸ Dette er foretrukket, idet den tilgrundliggende årsag i mange tilfælde først fastslås efter omfattende kardiologisk og genetisk udredning.

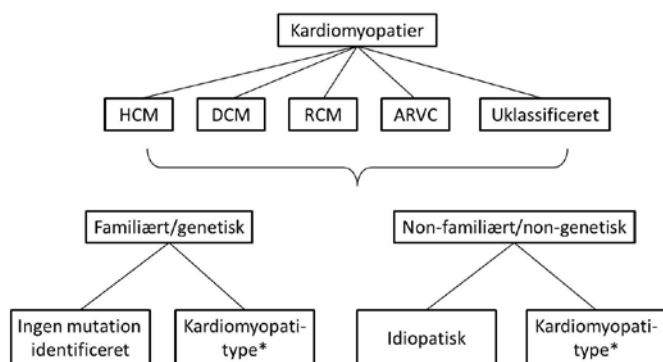
Kardiomyopati defineres nu som:

- Strukturel og funktionel hjertesygdom, som ikke kan tilskrives koronarsygdom, hypertension, klapsygdomme eller kongenitte hjertesygdomme.

Kardiomyopatiene inddeles efter (Figur 2):

- Morfologiske og funktionelle fænotyper
- Familiær/genetisk eller non-familiær/non-genetisk forekomst

Dette nye syn på kardiomyopatiene betyder væsentligst, at en række veldefinerede aflejringssygdomme, metaboliske og neurologiske sygdomme samt pædiatriske syndromer med kardiell involvering nu også betragtes som kardiomyopati (Tabel 1). Det har vist sig, at mutationer i det samme gen kan manifestere sig med forskellige fænotyper. Således kan hypertrofisk kardiomyopati (HCM), dilateret kardiomyopati (DCM) og restriktiv kardiomyopati (RCM) have et fælles genetisk substrat, og fænotyperne kan derfor optræde side om side i samme familie. Hos den enkelte patient kan fænotypen ændre sig fra f.eks. HCM til DCM eller fra typisk arytmogent højre ventrikel kardiomyopati (ARVC) til DCM, og der kan således også ses blandings-fænotyper. Identifikation af kardiomyopati skal føre til detaljeret udredning for mulige årsager afhængigt af den kliniske præsentation og den familiære eller non-familiære forekomst. Der er et helt særligt behov for at identificere mulige reversible årsager til en given fænotypisk præsentation. For en patient med en HCM fænotype kunne det f.eks. dreje sig om at afklare, om der kunne være tale om en potentielt reversibel



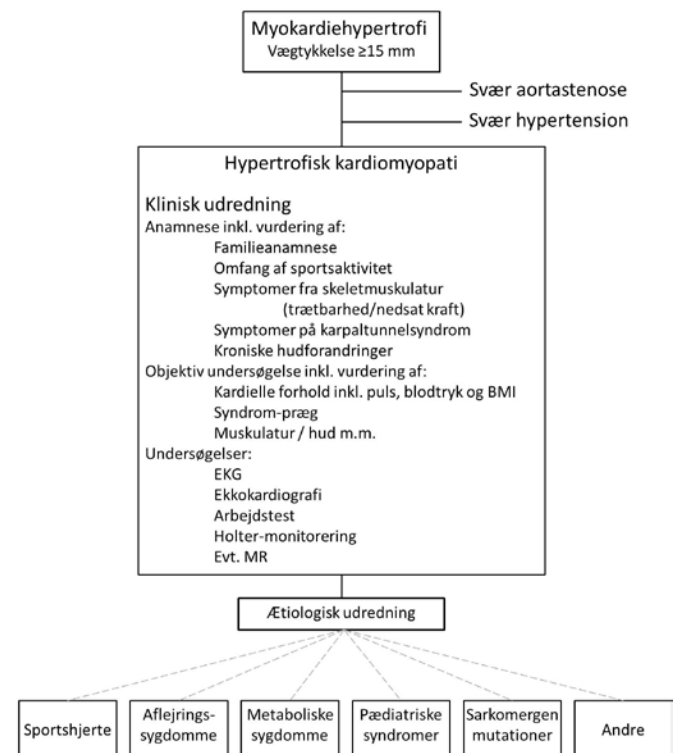
Figur 2. Skematisk klassifikation af kardiomyopati. HCM, hypertrofisk kardiomyopati; DCM, dilateret kardiomyopati; ARVC, arytmogent højre ventrikel kardiomyopati; RCM, restriktiv kardiomyopati. *Se Tabel 1. Bearbejdet efter Elliott et al.⁸

sygdom, som Fabry's sygdom eller carnitin-transporter-defekt (CTD). Denne sub-klassificering kræver, at der foreligger klare kliniske, biokemiske og genetiske udredningsalgoritmer. Se de specifikke afsnit.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en af de hyppigste arvelige hjertesygdomme og defineres ved forekomst af et fortykket myokardium i fravær af betydende hypertension og hjerteklap-sygdom.⁸ Definitionen er ny og inkluderer nu en lang række tilstande, som kan give anledning til myokardiehypertrofi, hvilket afspejler et ønske om at gøre definitionen mere klinisk operationel. Årsagerne til HCM omfatter således sarkomergen-mutationer, aflejringssygdomme, metaboliske sygdomme, neurologiske sygdomme samt pædiatriske syndromer (Tabel 1). Hypertrofiudvikling er under indflydelse af såvel race som køn. Som følge af den nye definition bliver udredningen af den specifikke ætiologi ved HCM helt central (Figur 3).

Karakteristik af patienter med myokardiehypertrofi



Figur 3. Udredningen af patienter med myokardiehypertrofi individualiseres ud fra resultaterne af de kliniske og ekkokardiografiske undersøgelser samt familiæanamnesen. Hvis der er indikation for molekylær-genetisk undersøgelser undersøges initialt sarkomer-gener og ved negative undersøgelsesresultater undersøges øvrige HCM-associerede gener.

Myokardiehypertrofien ved HCM er oftest lokaliseret til septum interventrikulært, om end et hvilket som helst segment eller hele myokardiet kan være involveret. Hypertrofien giver hos op til 1/3 af patienterne anledning til dynamisk obstruktion af venstre ventrikels udløbsdel i hvile (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati) med varierende grader af systolisk anterior bevægelse af mitralklappen (SAM).

Tabel 1. Kardiomyopati; Inddeling og ætologi.

	HCM	DCM	ARVC	RCM	Uklassificerede
Familiære/ genetiske	Ingen mutation identificeret Sarcomergen-mutationer Glycogen-aflejringssygdom Pompe Forbes' Danon Lysosomal-aflejringssygdom Anderson-Fabry Hurler's Ændringer i fedt-metabolismen Carnitin transporter defekt Phosphorylase B kinase mangel Mitochondrie mutationer Syndrom HCM Noonan's syndrom LEOPARD syndrom Friedreich's ataxi Beckwith-Wiedemann syndromsyndrom Swyer's syndrom Andre Phospholamban mutationer Familiær amyloidose	Ingen mutation identificeret Mutationer i gener relateret til: Sarcomeret Cytoskelet Nucleus- membran Intercalated- disc protein Mitochondrier	Ingen mutation identificeret Desmosom- relateret Non-desmosom relateret	Ingen mutation identificeret Sarcomergen mutationer (Troponin I) Familiær amyloidose Desminopati Pseuxanthoma elasticum Hæmokromatose Anderson-Fabry Glycogen aflejringssygdom	Venstre ventrikel non-compaction Barth syndrom Lamin A/C mutation ZASP mutation α-dystrobrevin mutation
Non-familiære/ non-genetiske	Overvægt Spædbørn af diabetiske mødre »Sportshjerte« Amyloidose (AL/prealbumin)	Myocarditis Infektios Toxisk Immunologisk Kawasaki sygdom Churg Strauss syndrom Stofmisbrug/doping Medikamentelt induceret Graviditets-associeret Endokrine sygdomme Mangelsygdomme Alkohol-induceret Takykardi-induceret	Autoimmun? Infektios?	Amyloidose (AL/prealbumin) Sclerodermi Endomyokardiel fibrose Hypereosinophililt syndrom Idiopatisk Kromosom-forandringer Medikamentelt induceret (kemoterapi, serotonin, methysergid, ergotamine eller kviksølv) Carcinoid heart disease Metastatisk cancers Strålings-induceret	Tako Tsubo kardiomyopati

Bearbejdet efter Elliott et al.⁸

Hos yderligere ca. 1/3 af patienterne kan ses dynamisk udløbsobstruktion under fysisk arbejde eller ved Valsalva-manøvre.⁹ HCM forårsaget af sarcomergen-mutationer er histologisk karakteriseret ved hvirveldannelse og uorden af hypertrofierede myocytter med en øget mængde interstitiel fibrose.¹⁰ Disse karakteristiske forandringer kan dog også ses ved andre tilstande, ligesom forekomsten er meget varierende hos patienter med HCM. Andre årsagsspecifikke patologiske forandringer ses hos patienter med HCM forårsaget af metaboliske, neurologiske eller aflejringssygdomme. Det kliniske udtryk af sygdommen varierer fra asymptomatiske mutationsbærere uden påviselig sygdom til patienter med svær hypertrofi, betydende hjertesvigtssymptomer eller pludselig død. HCM anses for at være den hyppigste årsag til pludselig hjertedød blandt yngre mennesker. Ekstra-kardielle symptomer kan være dominerende i de tilfælde, hvor HCM optræder som led i et syndrom, metaboliske, neurologiske eller aflejringssygdomme.^{11 12 13} Der ses ofte stor variation i sygdomspræsentationen, selv blandt familiemedlemmer, som bærer identiske mutationer.

Typiske symptomer på den myokardielle involvering hos HCM patienter er åndenød og brystsmertter, som ofte er anstrengelsesrelaterede. Øvrige symptomer er hjertebanken, nærbesvimelser og besvimelser. Debutsymptomerne kan typisk opstå i forbindelse med fysisk anstrengelse, dehydrering, infektionssygdomme eller lignende. En stor del af patienterne forbliver dog asymptomatiske.

Der kan findes kardielle mislyde, EKG forandringer, ventrikulære

og supraventrikulære arytmier, forhøjet troponin og subendokardiel iskæmi. Ved KAG kan ses »myocardial bridging«.

Prognosen for patienter med HCM er stærk varierende og er bl.a. afhængigt af sværhedsgrad og forekomsten af risikofaktorer for pludselig hjertedød. Ved nogle syndromer og associerede neurologiske sygdomme er der betydelig afkortet forventet levetid,¹³ mens de fleste patienter med sarcomergen-mutationer har nær-normal livslængde.¹⁴ Ved risikostratificering kan der identificeres en subgruppe af HCM patienter med forøget risiko for pludselig hjertedød.¹⁵

HCM arves oftest, men ikke udelukkende, autosomt dominant og er hyppigst forårsaget af mutationer i gener, der koder for proteiner i hjertets sarkomer. Der er beskrevet mere end 14 sygdoms-associerede gener og mere end 1400 forskellige sygdomsfremkaldende mutationer er rapporteret.¹⁶ En stor del af HCM familierne har deres egen »private« mutation, og i enkelte familier findes mere end en selvstændig sygdomsfremkaldende mutation, hvilket gør den molekylærgenetiske diagnostik udfordrende.¹⁷ Undersøgelse af samtlige kendte sygdomsgener associeret med HCM muliggør identifikation af en mutation i op til 60% af familierne. Motivationen for at foretage familie-screening er væsentligst at identificere slægtninge med øget risiko for pludselig død og at forebygge alvorlige sygdomskomplikationer.

1. Prævalens: 1:500 eller ca. 10.000 patienter i Danmark.
2. Arvegang: Langt hyppigst autosomt dominant og skyldes mu-

Tabel 2. Vejledende intervaller for klinisk kontrol af patienter med hypertrofisk kardiomyopati og deres slægtninge.

	Klinisk og ekkokardiografisk undersøgelse			Risikostratificering***
	12-18 år	18-50 år	> 50 år	
HCM patienter	12 mdr	12-18 mdr*	12-18 mdr*	12-8 mdr
Raske 1. ledslægtninge				
a. Mutationsbærere	12-18 mdr	5 år	5 år**	Ingen
b. Genotype neg. familier	12-18 mdr	5 år	5 år**	Ingen

* Ved stabile ekkokardiografiske forhold ved 2-3 kontroller og uændrede symptomer kan intervallerne for ekkokardiografi øges til f.eks. 5 år.

** Overvejes afsluttet, hvis normal TTE og EKG ved 60 års alderen. *** Se tabel 3.

tationer i sarkomer-gener. I enkelte tilfælde er der beskrevet mutationer i 2 forskellige sygdomsgener i samme familie. Ved andre specifikke HCM undertyper ses andre arvegegne.

3. Symptomer: Hyppigst dyspnø og angina. Øvrige symptomer omfatter hjertebanken, nærsynkoper, synkoper og pludselig død. Debutssymptomer opstår oftest i forbindelse med fysisk anstrengelse, dehydrering, infektionssygdomme eller lignende.

4. Diagnostiske kriterier:

- Hos indeks-patienter/probander defineres HCM som øget venstre ventrikel-vægtykkelse, der ikke skyldes hypertension eller klapsygdom.⁸ Den diagnostiske grænse er en vægtykkelse ≥ 15 mm.¹⁶
- Børn anses for at have HCM når vægtykkelsen korrigeret for kropsoverflade (BSA) overstiger middelværdien for en normal reference population + 2 standard deviationer (Z score > 2).¹⁶
- Hos slægtninge til HCM patienter defineres HCM som hos probanden, men her er den diagnostiske grænse en vægtykkelse ≥ 13 mm.¹⁶

Diagnosen stilles primært med ekkokardiografi, men tilsvarende fund ved MR- eller CT-skanning er diagnostiske. EKG-forandringer, arytmier, mindre grader af hypertrofi, symptomer og andre abnorme fund kan ses hos patienter og slægtninge, hvor HCM mistænkes. Disse forandringer skal tages alvorligt, men er ofte for uspecifikke til at stille diagnosen uden samtidige billeddiagnostiske forandringer.¹⁶⁻¹⁸ Den kliniske opfølgning (Tabel 2) vil ofte afklare den diagnostiske tvivl.

5. Sygdomsassocierede gener:

Mere end 14 sygdomsfremkaldende gener relaterede til hjertets sarkomerer er identificeret. De hyppigste er:

- Myosin bindende protein C (MYBPC3) ~ 25%
- Beta myosin tung kæde (MYH7) ~ 20%
- Troponin T (TNNT2) < 5%
- Troponin I (TNNI3) < 5%
- Alfa tropomyosin (TPM1) < 5%
- Alfa hjerte aktin (ACTC) < 5%
- Myosin essentiel let kæde (MYL2) < 5%
- Myosin regulatorisk let kæde (MYL3) < 5%

Pædiatriske syndromer, metaboliske, neurologiske og aflejrings-sygdomme som årsag til HCM, kan i nogle tilfælde diagnosticeres med specifikke genetiske tests.

6. Klinisk undersøgelse af HCM patienter (Figur 3):

- Anamnese, inkl. hypertensions-, sports-, og familie-anamnese.
- Klinisk undersøgelse inkl. BT og vægt, vurdering om der er syndrom-karakteristika.

- EKG med særlig vægt på hypertrofi, Q-takker og ST-segment ændringer.
- Ekkokardiografi med særlig vægt på hypertrofi, udløbsobstruktion, SAM og mitralinsufficiens (se www.ekkokardiografi.dk).
- Arbejdstest med fokus på blodtryksresponsen.
- To døgn ambulante EKG monitorering med fokus på SVT og VT.
- Evt. MR scanning med ledsagende gadolinium kontrastundersøgelse til påvisning af myokardiel fibrose (late gadolinium enhancement, LGE). MR synes at være en lovende ny metode til anvendelse ved risikostratificering.
- Metaboliske tests kan anvendes ved mistanke om specifikke årsager til HCM.
- Ved brystsmerte; KAG eller koronar CT.

7. Risikostratificering for pludselig hjertedød (SCD) (Tabel 3):

- Genoplivet efter hjertestop og sustained VT betragtes som absolutte risikofaktorer, og tilstedeværelsen af en af disse faktorer giver almindeligvis indikation for implantation af en *implantable cardioverter-defibrillator* (ICD).
- Derudover vurderes med 12-18 måneders intervaller indikationen for ICD implantation ud fra en samlet vurdering af 5 relative risikofaktorer. Patienter uden risikofaktorer har meget lille risiko for SCD, mens patienter med > 1 risikofaktor kan tilbydes ICD implantation efter individuel vurdering af den samlede risikoprofil.¹⁹

8. Familieudredning:

Klinisk undersøgelse af slægtninge. Indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening), og kan udvides til fjernere slægtninge ved anamnestic mistanke om HCM, ved et manglende led i familiestamtræet eller efter særligt ønske fra disse. Slægtninge screenes for HCM med ekkokardiografi, EKG og klinisk undersøgelse – herunder kliniske og parakliniske undersøgelser for den specifikke årsag til HCM, der er påvist hos probanden.

9. Genetiske undersøgelser:

Indfries »Kriterier for genetisk familieudredning«, tilbydes dette. Hyppigheden af positive genfund er op til 60%.

10. Klinisk kontrol (Tabel 2):

Der er ikke konsensus om starttidspunktet for klinisk kontrol af børneslægtninge. Nogle anbefaler kontrol fra barnet fylder 12 år. Andre anbefaler, under hensyntagen til, at HCM kan optræde hos mindre børn, at der tilbydes kontrol fra ca. 5-års alderen. I afvejningen af starttidspunkt kan indgå alderen ved diagnosetidspunktet af andre afficerede i familien, sværhedsgraden og familiens ønske.

11. Graviditet: Evidensen for håndtering af gravide er begrænset. Graviditet kan som oftest gennemføres uden komplikationer hos asymptomatiske eller velbehandlede patienter.¹⁶ Alvorlige komplikationer ses sjældent og er hyppigst ved forekomst af multiple risikofaktorer eller betydende udløbsgradient.²⁰ Graviditetskontrol og valg af fødested individualiseres.
12. Behandling: Behandlingen individualiseres i forhold til den til grundliggende årsag til HCM.
- Asymptomatiske patienter: Ingen behandling.
 - Angina, dyspnø: Primært betablokker-, alternativt verapamil-behandling. Forsigtighed ved anvendelse af verapamil til patienter med udløbsgradient på grund af risiko for lungeødem (opstart under indlæggelse anbefales).
 - Ved persisterende, medicinsk behandlingsrefraktær angina, dyspnø (NYHA III-IV) eller recidiverende synkoper og samtidig høj udløbsgradient (almindeligvis >50 mmHg i hvile og >100 mmHg ved provokation (Valsalva manøvre)) kan septal alkoholablation eller kirurgisk myektomi overvejes.
 - Supraventrikulær arytmi: Antiarytmisk behandling. DC konvertering. Antikoagulation bør overvejes, selv ved kun kortere løb af SVT på Holter-monitoreringen.
 - ICD implantation efter individuel risikostratificering oftest ved >1 risikofaktor.
 - I sjældne tilfælde er årsagsspecifik behandling mulig, som for eksempel ved Fabry's sygdom eller ved carnitin transporter defekt (CTD). Sidstnævnte recessivt arvede sygdom ses med øget hyppighed hos færing.
13. Sportsudøvelse:
Patienter, som opfylder diagnostiske kriterier for HCM frarådes elitesportsudøvelse og fysisk aktivitet, som kan ligestilles hermed. HCM patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Tabel 3. Risikofaktorer for pludselig død hos HCM patienter.

Absolute risikofaktorer
1. Genoplivet hjertestop
2. Sustained VT
Relative risikofaktorer
1. Pludselig død i familien hos familiemedlem < 40 år.
2. Svær hypertrofi med maksimal vægtykkelse \geq 30 mm.
3. Synkope, der ikke er forklaret af andre årsager.
4. Abnormt blodtryksrespons*, systolisk stigning < 20 mmHg eller fald > 20 mmHg (cykeltest).
5. Non-sustained VT†, \geq 3 komplekser med frekvens > 120 pr min.

* Hos patienter < 50 år.

† Mindre værdi hos patienter > 50 år.

Familier dilateret kardiomyopati

Dilateret kardiomyopati (DCM) er en hjertemuskel sygdom karakteriseret ved dilatation og systolisk funktionsnedsættelse af venstre og evt. også højre ventrikel. En betydelig del af de idiopatiske tilfælde er genetisk betingede. Idiopatisk DCM er en udelukkelsesdiagnose, som

kræver, at der ikke er tale om sekundær nedsat venstre ventrikelfunktion som følge af f.eks. hypertension, klapsygdom, koronarsygdom, kongenitte hjertesygdomme, myokarditis, aflejrings sygdom, toksisk påvirkning (fx adriamycin eller alkoholisme), takykardi (længerevarende hurtig atrieflimren) eller peripartum kardiomyopati.

I op mod 50% af de idiopatiske tilfælde er der familiær forekomst af sygdommen, hvor årsagen ofte er genetisk betinget. Der er fundet mange forskellige sygdomsgener, som koder for proteiner udtrykt i bl.a. cytoskelettet, sarkomeret, mitokondrierne eller kernemembraner (Tabel 1). Der er ingen patognomoniske histologiske forandringer i myokardiet.

Den mest almindelige manifestation af sygdommen er hjerstein-sufficiens, om end en del af patienterne er asymptomatiske. DCM kan optræde i alle aldre. Blandt DCM patienter er mortaliteten 7-10% per år, hvoraf 2/3 dør af hjerstein-sufficiens og 1/4 dør pludseligt. I nogle familier er der en høj forekomst af pludselig hjertedød trods en relativ beskedent hjertemuskel påvirkning. Dette gælder især i familier, som har mutationer i genet, der koder for kernemembranproteinet lamin A/C, hvor også atrieflimren, sinoatriale og AV-nodale overledningsforstyrrelser, samt VT er hyppigt forekommende. Enkelte af disse patienter har tillige skeletmuskeldystrofi.^{21 22 23}

Formålet med familieudredningen er at foretage en tidlig identifikation af familiemedlemmer med tegn på sygdom. Dette muliggør iværksættelse af tidlig hjertesvigtbehandling, hvorved ventrikelfunktionen forhåbentligt kan bevares i længere tid og tiden til symptomdebut udsættes. Derudover er det muligt at tilbyde vejledning vedrørende erhvervsvalg og sport. I nogle familier kan identifikation af sygdommen give indikation for profylaktisk pacemaker eller ICD behandling.

- Prævalens: Usikker. I Framingham-studiet fra 1989 var prævalensen 1:2.500, sv.t. ~2.500 i DK.
- Der er formentlig en del asymptomatiske bærere. Incidensen er usikker, 50-80 tilfælde per million indbyggere per år.
- Arvegang: Særdeles heterogen. I de fleste tilfælde (90%) autosomal dominant, mindre ofte X-bundet (dystrofin genet) og autosomal recessiv. Inkomplet penetrans og betydelig variabel udtrykkelighed.
- Symptomer og tegn: Dyspnø, træthed, ødemer, arytmier, arteriel emboli, pludselig hjertedød. Hos asymptomatiske: abnormt EKG, hjerteektasi ved røntgen af thorax, ventrikulære arytmier.
- Klinisk diagnose: idiopatisk DCM er en eksklusionsdiagnose, som forudsætter, at der er gennemført udredning, der udelukker anden ætiologi. Ekkokardiografi er den vigtigste diagnostiske undersøgelse til at stille diagnosen, klassificere sværhedsgraden (og dermed prognosen) samt udelukke valvulære og kongenitte årsager. For indpatienten kræver udredningen også, at koronararteriesygdom udelukkes ved KAG eller koronar CT-scanning, eventuel myokardiopsi ved mistanke om myokarditis, allergisk reaktion (eosinofili), sarkoidose, amyloidose eller mistanke om ARVC. Endvidere biokemisk screening med thyroideale (thyreotoksikose), gammaglutamyltransferase (alkoholpåvirkning), plasmaglucoze og HbA1c (diabetes mellitus), creatininkinase (muskeldystrofi), ferritin (hæmokromatose), DNA-antistof (bindevævssygdom) og hvad om-

stændighederne ellers måtte give mistanke om. Da det ofte drejer sig om yngre/midaldrende patienter med en potentiel alvorlig prognose, bør de henvises tidligt til vurdering på højt specialiseret enhed med henblik på invasiv udredning og prognosevurdering samt stillingtagen til yderligere behandling.

6. Behandling: Hjereteinsufficiensbehandling i henhold til gældende retningslinjer. Hos den asymptomatiske person med sikre tegn på systolisk dysfunktion, ACE-hæmmer/ARB og eventuelt betablokker-behandling (ingen dokumenteret effekt af betablokker). ICD-behandling overvejes specielt ved lamin A/C kardiomyopati.
7. Risikomarkører for pludselig død: Familiehistorie med pludselig død, uforklaret synkope og symptomatisk non-sustained VT.
8. Udredning af slægtninge. Indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening), hvis:
 - a. Der er påvist DCM hos flere (≥ 2 afficerede) i familien eller
 - b. Probanden er < 50 (-60) år (individualiseres) med idiopatisk DCM eller
 - c. Slægtningen er kvinde, som er bærer af dystrofin-gen-mutation, eller
 - d. Probandens DCM er led i et syndrom (f.eks. muskeldystrofi eller mitokondriemutation);
 - i Klinisk:
 1. ledsslægtninge tilbydes undersøgelse med EKG og ekkokardiografi. Principielt undersøges børn først fra 15 års alderen medmindre familiehistorien eller særlige forhold godtgør noget andet. Såfremt der i familiehistorien er en eller flere personer med dokumenteret eller mistænkt DCM, må udredningen udvides i henhold hertil. Forekomst i familien af hjertetransplantation, hjertesvigt i ung alder (< 60 år), død af hjertesvigt/hjerteekstasi eller uforklaret pludselig død, giver mistanke om familiært forekommende DCM. Hvis der er mistanke om X-bunden DCM screenes 2. generations slægtninge også.
 - ii Genetisk:

Hvis vanlige kriterier er opfyldt: Undersøgelse for mutationer i sarcomergener, lamin A/C og evt. SCN5A – eller anden specifik mistænkt genetisk ætiologi – f.eks. mitokondriel DNA mutation. Ved DCM som led i syndrom udredes – hvis relevant – genetisk i forhold til syndromet.
9. Behandling og opfølgning af slægtninge:
 - a. Normal ekkokardiografi og EKG: Følges klinisk og ekkokardiografisk med lange intervaller (4-5 år). Informeres om symptomer på sygdommen, som skal give anledning til fornyet henvendelse.
 - b. Normal ekkokardiografi og EKG, men familiehistorien indeholder pludselig hjertedød, genoplivet hjertestop eller symptomatisk VT: Klinisk og ekkokardiografisk undersøgelse hvert 3. år.
 - c. Grænsesignifikante forandringer i EKG og eller ved ekkokardiografi: Kontrol årligt indtil afklaring.
 - d. Sikre tegn på DCM: Ved symptomer behandling i henhold til almindelige retningslinjer. Hos den asymptomatiske ACE-

hæmmer/ARB og evt. betablokker-behandling. Kontrol i henhold til almindelige retningslinjer.

10. Graviditet og fødsel: Ved reduceret LVEF og ved hjertesvigtssymptomer er der øget maternel risiko. Der bør før graviditet tilbydes vurdering ved læge med særlig ekspertise i graviditet hos hjertesygge.
11. Sportsdeltagelse: Ved DCM frarådes konkurrencesport. DCM patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Restriktiv kardiomyopati

Restriktiv kardiomyopati (RCM) er en sjælden tilstand, som er karakteriseret ved en øget stivhed af ventriklene, hvilket medfører en abnorm hurtig stigning i det ventrikulære fyldningsstryk på trods af, at stivheden kun tillader en beskedent øgning i volumen.^{24 25}

Tilstanden har altid været vanskelig at definere, da restriktive fyldningsmønstre kan ses ved en række forskellige lidelser og i overensstemmelse hermed, har man i de europæiske guidelines valgt en mere deskriptiv definition end tidligere.⁸ Således defineres RCM ved tilstedeværelse af restriktiv ventrikulær fysiologi i tilstedeværelse af normal eller reduceret systolisk volumen og normal vægtykkelse. Det har tidligere været et krav, at den systoliske funktion skulle være normal, hvilket dog sjældent ses. Restriktiv fysiologi ses også ved DCM og kan forekomme hos patienter i slutstadiet af HCM og betragtes i den sammenhæng ikke som RCM.

Atrierne er ofte monstrøst forstørrede, og der er hyppigt ledsagende supraventrikulær arytmie. Ikke sjældent debuterer RCM med emboliske fænomener. Klinisk er sygdommen karakteriseret ved fremadskridende højre- og venstresidigt hjertesvigt. Prognosen er generelt dårlig til trods for intensiv medicinsk behandling og kræver ofte hjertetransplantation.²⁶

RCM kan være idiopatisk, familiær eller betinget af forskellige systemsygdomme, herunder amyloidose, sarcoidose, carcinoid hjertesygdom, sklerodermi eller toksiske påvirkninger (Tabel 1). I den familiært optrædende dominant arvelige form for RCM er der ved genetiske undersøgelser hyppigst fundet mutationer i genet, der koder for Troponin I.²⁷ Der findes ofte i disse familier tilfælde med HCM. I andre familier har tilstanden været associeret med overledningsforstyrrelser, skeletmuskul-dystrofi og mutationer i desmin-genet. Langt sjældnere ses tilstanden med recessiv arvegang ved hæmochromatose, glykogen-aflejringssygdomme eller ved den X-bundne Anderson-Fabry sygdom.

Restriktiv ventrikulær fysiologi kan også skyldes fibrose af endokardiet med nedsat fyldning af ventriklene til følge. Disse tilstande kan ses med eosinofili (hypereosinofile syndromer, HES) eller uden eosinofili (endomyokardiel fibrose, EMF).

I den vestlige hemisfære er amyloidose formentlig den hyppigste årsag til RCM, mens HES eller Loeffler's endokardielle sygdom er hyppigst forekommende i den ækvatoriale del af Afrika.

Klinisk-genetisk udredning: I de tilfælde, hvor årsagen til RCM er uafklaret eller skyldes amyloidose, bør de familiært forekommende former overvejes, og patientens slægtninge (kaskade-screening) bør tilbydes klinisk udredning for tilstedeværelse af hjertesygdom. Eventuel supplerende genetisk udredning følger anbefalingerne for HCM.

Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati

Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati (eng. ARVC, tidligere ARVD) er en progressiv hjertemuskelsygdom kendetegnet ved ventrikulære takyarytmier, højre og/eller venstre ventrikel-involvering og myokardieinfiltrationer med fedt og/eller fibrose. Sygdommen er relativ sjælden, men ARVC er en hyppig årsag til pludselig hjerthedød.²⁸ I et italiensk studie fandt man således tegn til ARVC hos 20% af pludselig hjerthedede. De klassiske symptomer skyldes ventrikulære arytmier, men den fænotypiske præsentation kan variere meget, også inden for samme familie. Det kliniske forløb er ligeledes variabelt, men oftest er det kendetegnet ved en kortere periode (hot phase) med stor arytmisk aktivitet efterfulgt af en latent fase, der kan vare årevis. Et progressivt forløb med indledende eller samtidig involvering af venstre eller begge ventrikler kan dog også ses.^{29 30 31 32 33 34 35 36 37}

Ved ARVC ses ofte familier ophobning af tilfældene, og hos 25-40% af patienterne kan påvises en sygdomsassocieret mutation. Hidtil er der identificeret 10 sikre ARVC-associerede gener, og langt de fleste mutationer er fundet i gener, der koder for desmosomproteiner. Ud fra vores eksisterende viden kan prognosen ikke forudsiges ud fra kendskab til, hvilket desmosomgen der er mutationer i. Den typiske arvegang er autosomal dominant med nedsat penetrans, der kan være helt ned til 20-30%. Ekspressiviteten kan ligeledes variere. Tilstedeværelse af mere end én genetisk variant hos samme patient er ikke sjælden, og der er fremsat hypoteser om, at det kræver flere samtidige genetiske varianter at udvikle den fulde fænotype.^{38 39 40 41} Den væsentligste motivation for at foretage familieundersøgelse er at kunne identificere og tilbyde kontrol og profylaktisk behandling af slægtninge med øget risiko for pludselig død.

1. Prævalens: Sygdommen har en estimeret prævalens på ca. 1 per 5.000. I Danmark vil dette svare til mere end 1.000 patienter. Da de strukturelle forandringer kan være beskedne, er der formentlig tale om en underdiagnosticeret tilstand. ARVC er svagt overrepræsenteret hos mænd og hos meget fysisk aktive individer.
 2. Arvegang: Sygdommen arves almindeligvis autosomal dominant, men kan også forekomme med recessiv og poly-gen arvegang. Der er varierende penetrans og ekspressivitet. For *TMEM43*-genet er der dog fuld penetrans og generelt en mere alvorlig prognose for mænd end kvinder.
 3. Involverede gener:
 - a. Autosomal dominant nedarvede former for ARVC:
 1. Plakophilin-2 (*PKP2*)
 2. Desmoplakin (*DSP*)
 3. Desmoglein-2 (*DSG2*)
 4. Plakoglobin (*JUP*)
 5. Desmocollin-2 (*DSC2*)
 6. Transmembran protein 43 (*TMEM43*)Nyere undersøgelser har også associeret generne desmin (*DES*), lamin A/C (*LMNA*), titin (*TTN*) og phospholamban (*PLN*) med ARVC, men hyppigheden af mutationer i disse gener er ukendt..
 - b. Autosomale recessive former er beskrevet for de fem desmosomgener (1-5 i ovenstående). Her kan forekomme varierende grader af ledsagende hud- og hårforandringer.
4. Symptomer: I det typiske sygdomsbillede indgår ventrikulære

takyarytmier, som kan give anledning til palpitationer, svimmelhed, synkope og pludselig hjerthed. Alderen ved symptomdebut er i gennemsnit 35 år, men sygdommen kan debutere hos børn og hos ældre mennesker. Sygdommen kan også debutere med hjerter-vigtssymptomer, og der er tiltagende erkendelse af, at venstre ventrikel involvering kan være den primære manifestation ved ARVC.

5. Udredning af proband: ARVC er en syndrom-diagnose, dvs. der anvendes en række diagnostiske kriterier for at stille diagnosen. Kriterierne vægtes forskelligt, således at der opereres med »major« og »minor« kriterier. Diagnosen er ofte vanskelig at stille. Opdaterede kriterier blev publiceret i 2010.³⁴ (Tabel 4).

Den typiske udredning omfatter:

- a. Klinisk udredning:
 - 12 aflednings EKG
 - Ekkokardiografi
 - Holter monitorering
 - Signal-averaged EKG
 - MR scanning af hjertet

Arbejdstest kan overvejes ved anstrengelsesrelaterede symptomer. I særlige tilfælde kan invasiv udredning med højre ventrikel angiografi, myokardiebiopsi og elektrofysiologisk undersøgelse også være relevant. Ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom eller kongenit koronarabnormali udføres (CT)-KAG.

I visse tilfælde er debutsymptomet pludselig død, og diagnosen stilles først ved autopsi. En proband med oplagte ARVC-forandringer ved autopsi sidestilles med en proband, der opfylder de diagnostiske kriterier og udredning af slægtninge anbefales jf. nedennævnte.

- b. Genetisk udredning: Gen-diagnostik indgår i de nye diagnostiske kriterier og anbefales udført, da det kan få konsekvens for både patienten og dennes familie. Det er dog ofte vanskeligt definitivt at afgøre, om en gen-variant er sygdomsfremkaldende.
6. Udredning af slægtninge: Indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening):
 - a. Klinisk: Tilbydes vanligvis fra 15-16 års alderen. I visse tilfælde, herunder ved familieanamnese med alvorlige arytmihændelser før puberteten, kan tidligere udredning være relevant. Udredningen omfatter:
 - Anamnese og klinisk undersøgelse.
 - Non-invasiv udredning:
 - 12 aflednings EKG
 - ekkokardiografi
 - signal-averaged EKG (SAEKG)
 - Holter monitorering
 - MR scanning af hjertet.
 - Såfremt den non-invasive udredning giver mistanke om ARVC, kan invasiv udredning være relevant.
 - b. Genetisk: Hvis der er fundet en sygdomsfremkaldende mutation hos probanden, tilbydes familiemedlemmerne genetisk undersøgelse.
 7. Risikomarkører: En stor udfordring i håndteringen af patienter og

- pårørende med ARVC er manglen på et effektivt værktøj til risikostratificering. Kombinationen af højre- og/eller venstresidigt hjertesvigt sammen med påviste ventrikulære takyarytmier er en stærk prædiktør for dårlig prognose. Retrospektive opgørelser tyder på, at følgende karakteristika er associerede med øget risiko for pludselig død: 1) synkope, 2) symptomdebut i tidlig alder, 3) familieanamnese med pludselig uventet død, 4) QRS-dispersion >40 ms. Elektrofysiologisk undersøgelse er uegnet til risikostratificering.
8. Behandling af den symptomatiske patient med ARVC: Der findes ingen kausal behandling af ARVC. Primær behandling anses at være ICD-behandling, som forbedrer overlevelsen. Komplikationshyppigheden til ICD er dog høj hos denne patientgruppe, og i et amerikansk studie havde 24% af patienterne en operationskrævende komplikation inden for en fem års periode.³⁷ Typiske komplikationer er blødning, infektion, perforation, elektrodeproblemer og inappropriete shocks. Baggrunden for den høje forekomst af komplikationer er formentlig, at der er tale om yngre, fysisk aktive individer med vægudtyndning af højre ventrikel, og at sygdommen ofte er progressiv. Behandling med ICD kan evt. suppleres med medicinsk antiarytmisk behandling eller kateter-baseret radiofrekvensablation. Ved nedsat venstre ventrikelfunktion gives antikongestiv behandling. I meget sjældne tilfælde kan hjertetransplantation blive relevant. Patienter med ARVC herunder ICD bærere bør følges med ekkokardiografi for at detektere udvikling af venstre ventrikel involvering (ét til tre års intervaller).
9. Behandling og opfølgning af slægtninge:
- Symptomatiske der opfylder de diagnostiske kriterier: Håndteres som anført under pkt. 8.
 - Symptomatiske der ikke opfylder de diagnostiske kriterier: Individuel vurdering ud fra udredningsfund og risikomarkører (pkt. 7). Hvis patienten ikke har ICD da hyppige kliniske kontroller (f.eks. 1 års intervaller) med EKG, Holter og ekkokardiografi. Ved ICD, da som nævnt under pkt. 8.
- Asymptomatiske familiemedlemmer, der opfylder de diagnostiske kriterier: Generel tilbageholdenhed med ICD hvilket dog kan være relevant jvf. risikomarkører i pkt. 7. Hyppige kliniske kontroller (f.eks. 1 års intervaller) med EKG, Holter og ekkokardiografi og hurtig revurdering ved symptomdebut.
 - Asymptomatiske med ikke-diagnostiske positive eller borderline kliniske fund: Følges uden ICD med ca. 2 års intervaller. Ved kontrollerne optages arytmianamnese, og der suppleres med EKG, ekkokardiografi og Holter-monitorering.
 - Asymptomatiske uden positive fund: Følges med ca. 5 års intervaller mhp. detektion af senere udvikling af sygdomstegn.
 - I familier med kendt sygdomsassocieret mutation kan slægtninge med negativ gen-test afsluttes. Slægtninge, der følges, orienteres om, at kontakte behandler ved fremkomst af symptomer. Opfølgningen kan evt. afsluttes omkring 60 års alderen hos asymptomatiske patienter, hvis udredningen har vist normale forhold, og der ikke er nogen mutation kendt i familien. Der er dog ingen dokumentation for dette.
10. Graviditet og fødsel: De fleste patienter med ARVC kan gennemgå normal graviditet og fødsel. Generelt anbefales, at patienterne føder på sygehus med erfaring i håndtering af gravide med hjertesygdom. Ved nedsat venstre ventrikelfunktion, da anbefalinger som ved dilateret kardiomyopati.
11. Sportsdeltagelse: Der er konsensus om, at deltagelse i konkurrencesport frarådes hos patienter med ARVC. ARVC patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Tabel 4. Diagnostiske kriterier for ARVC.

I. Strukturelle/funktionelle abnormiteter i højre ventrikel

Major
Ved 2D ekkokardiografi
Regional akinesi, dyskinesi eller aneurisme af højre ventrikel og et af følgende:
i PLAX RVOT ≥ 32 mm slutdiastolisk
ii PSAX RVOT ≥ 36 mm slutdiastolisk
iii Fractional area change $\leq 33\%$

Ved MR-scanning
Regional akinesi, dyskinesi eller dyssynkroni af højre ventrikel og et af følgende:
i Ratio af højre ventrikels slut-diastolisk volumen til BSA ≥ 110 ml/m² (mænd) eller ≥ 100 ml/m² (kvinder).
ii Højre ventrikels uddrivningsfraktion $\leq 40\%$.

Ved højre ventrikel kontrastangiografi
Regional akinesi, dyskinesi eller aneurisme af højre ventrikel.

Minor
Ved 2D ekkokardiografi
Regional akinesi eller dyskinesi af højre ventrikel og et af følgende:
i PLAX RVOT ≥ 29 til < 32 mm slutdiastolisk
ii PSAX RVOT ≥ 32 til < 36 mm slutdiastolisk
iii Fractional area change $> 33\%$ til $\leq 40\%$

Ved MR-scanning
Regional akinesi, dyskinesi eller dyssynkroni af højre ventrikel og et af følgende:
i Ratio af højre ventrikels slut-diastolisk volumen til BSA ≥ 100 ml/m² til < 110 ml/m² (mænd) eller ≥ 90 til < 100 ml/m² (kvinder).
ii Højre ventrikels uddrivningsfraktion $> 40\%$ til $\leq 45\%$.

II. Vævs karakteristika

Major
Residual myocytter $< 60\%$ ved morfometrisk analyse ($< 50\%$ hvis estimeret) og bindevævsinfiltrationer i højre ventrikels frie væg i ≥ 1 prøve, med eller uden ledsagende fedtinfiltrationer ved biopsi.

Minor
Residual myocytter 60-75% ved morfometrisk analyse (50-65% hvis estimeret) og bindevævsinfiltrationer i højre ventrikels frie væg i ≥ 1 prøve, med eller uden ledsagende fedtinfiltrationer ved biopsi.

III. Repolariseringsabnormiteter

Major
Negative T-takker i V1-V3 (fravær af grenblok og alder > 14 år).

Minor
Negative T-takker i V1-V2 (fravær af grenblok og alder > 14 år) eller i V4, V5 eller V6.
Negative T-takker i V1-V4 (med grenblok og alder > 14 år).

IV. Repolarisations/konduktionsabnormiteter

Major
Epsilon-takker i V1-V3 på gentagne EKG'er.

Minor
Sene potentialer ved signal-averaged EKG. Defineret som tilstedeværelse af en af nedennævnte parametre og fravær af QRS varighed ≥ 110 ms på 12-aflednings EKG:
i Filtret QRS-varighed ≥ 114 ms.
ii Varighed af terminale QRS under $40 \mu\text{V}$ er ≥ 38 ms.
iii Root-mean-square voltage af terminale $40 \text{ ms} \leq 20 \mu\text{V}$.
iv Terminal activation duration af QRS ≥ 55 ms (fravær af grenblok).

V. Arytmier

Major
Ventrikulær takykardi (non-sustained/sustained) med venstresidig grenblokskonfiguration og superior akse (negativt nettoareal af QRS-komplekserne i II, III og aVF og positivt i aVL).

Minor
Ventrikulær takykardi (non-sustained/sustained) med venstresidig grenblokskonfiguration og inferior (positivt nettoareal af QRS-komplekserne i II, III, aVF og negativt i aVL) eller ukendt akse.

Hyppige ventrikulære ekstrasystoler (> 500 per døgn).

VI. Familieanamnese

Major
1. ledsslægtning med ARVC dokumenteret ved obduktion eller kirurgi.
1. ledsslægtning med ARVC diagnosticeret med nuværende diagnostiske kriterier. Identifikation af formodet sygdomsfremkaldende mutation hos patienten.

Minor
Historie med ARVC i 1. ledsslægtning, hvor de diagnostiske kriterier ikke kan appliceres.
Pludselig hjertedød (< 35 år) hos første grads slægtning grundet formodet ARVC.
Patologisk bekræftet ARVC i anden grads slægtning.

Kriterierne regnes som opfyldte ved tilstedeværelse af minimum 2 major, 1 major og 2 minor eller 4 minor kriterier fra forskellige kategorier. ARVC = Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati; BSA: Kropsoverfladeareal; EKG = Elektrokardiogram; PLAX: Parasternalt længdesnit; PSAX: Parasternalt tværsnit; RVOT: Højre ventrikels udløbsdel.

Non-compaction kardiomyopati

Non-compaction kardiomyopati er primært lokaliseret til venstre ventrikel. Sygdommen skyldes formentlig mangelfuld tilbagedannelse af endomyokardiet, som i den tidlige fostertilstand er non-kompakt og udfylder venstre ventrikel. Dette medfører en øget trabekulering

af ventriklen.⁴² Non-compaction kan optræde isoleret eller som led i kongenit hjertesygdom, genetiske syndromer eller som led i neuromuskulære sygdomme. Non-compaction optræder familiært, og der kan i samme familie ses tilfælde med såvel DCM som HCM, altså flere »sygdomsbilleder« fremkaldt af én og samme mutation (Tabel 1).

Symptomer og fund: Klinisk hjerteinsufficiens og nedsat LVEF med trabekulering af ventriklen, ofte apikalt (ligner sinusoider). Embolisering og ventrikulære arytmier forekommer. EKG 'et kan være normalt eller vise hypertrofi, grenblok, dårlig R-taks progression, afladede T-takker eller Q-takker.

Prognose: Sygdommen er til stede ved fødslen og kan være årsag til tidlig debut af hjerteinsufficiens hos børn. Ofte præsenterer patienterne sig dog først i voksenlivet med symptomer på hjertesvigt. Da tilstanden er sjælden, er det vanskeligt at udtale sig om prognosen, men den svarer formentligt til prognosen ved andre former for hjerteinsufficiens med nedsat EF. Eventuel behov for transplantation er korreleret til tidlig debut.

1. Prævalens: Ukendt, men sjælden.
2. Arvegang: Hyppigst autosomal dominant arvegang.
3. Diagnostiske kriterier: Ekkokardiografi eller MR; trabekler og flowfyldte recesser i venstre ventrikel, 2-laget struktur af væggen (tykt ikke kompakt lag og et tyndt kompakt lag med ratio > 2). Der findes andre diagnostiske kriterier, men der er ingen konsensus om disse. LVEF er ofte nedsat, men kan være normal (fx ved screening af slægtninge).
4. Genetik: Flere forskellige sygdoms-associerede gener er beskrevet.
 - a. Sarcomer-gener som ved HCM og DCM
 - b. Taffazin (X-bundet), A-dystrobrevin, Cypher/ZASP
5. Symptomer: Hjerteinsufficiens, arytmier og emboliske fænomener.
6. Udredning:

Klinisk: Som patienter med hjerteinsufficiens. Familie- udredning indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) fra barnealderen og omfatter:

 - a. EKG
 - b. Ekkokardiografi
 - c. Holter-monitorering

Genetisk: Hvis kriterierne er opfyldte.
7. Behandling: Som ved DCM. AK-behandling tilbydes ved mistænkt eller erkendt embolisering. Profylaktisk AK- eller magnyl- behandling kan overvejes ved nedsat EF, da samtidig tilstedeværelse af store trabekelområder og nedsat kontraktilitet formentlig øger risikoen for trombedannelse.
8. Opfølgning af slægtninge:
 - a. Normal ekkokardiografi og EKG; Følges klinisk og ekkokardiografisk med lange intervaller (3-5 år). Informeres om symptomer på sygdommen, som skal give anledning til fornyet henvendelse. Anbefalingen af opfølgning er motiveret af, at slægtninge til patienter med non-compaction kan udvikle DCM eller HCM senere i livet uden forudgående non-compaction.
 - b. Sikre tegn på non-compaction; Se ovenfor (punkt 7).
 - c. I familier med kendt sygdoms-associeret mutation kan slægtninge med negativ gen-test afsluttes.
9. Graviditet og fødsel: Ved påvirket funktion af venstre ventrikel – da anbefalinger som ved DCM.
10. Sportsdeltagelse: Følger anbefalingerne for DCM. Patienterne anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Muskeldystrofi

Muskeldystrofi (MD) betegner en heterogen gruppe af arvelige muskelsvindsygdomme, karakteriserede ved progressivt tab af muskelmasse og -kraft. Debutalder, sværhedsgrad og arvegang for de forskellige sygdomme varierer. De tilgrundliggende gendefekter og associerede proteinprodukter er identificeret hos de fleste MD-typer. Ved nogle typer MD ses samtidig hjertepåvirkning. Dette kan omfatte dilateret kardiomyopati (DCM), overledningsforstyrrelser og arytmier. Hjertepåvirkningen ved MD kan skyldes en degenerativ proces med fibrose- og fedtinfiltration i myokardiet.^{43 44 45 34} Graden af hjertepåvirkning varierer betydeligt imellem sygdomsgrupperne, men også mellem patienter med samme MD-type og er ofte uafhængig af graden af muskelpåvirkning.

1. **Sygdomsgruppe 1;** Typisk sygdomsdebut i barndom (Tabel 5). Patienter med Duchenne (DMD) og Becker (BMD) muskeldystrofi (tilstande associerede med abnormiteter i dystrophin-glycoprotein komplekset) har høj risiko for udvikling af DCM. Sekundært her til ses øget risiko for arytmier, herunder atriale arytmier, overledningsforstyrrelser, mono- og polymorf VT, samt hjertesvigt. DMD debuterer typisk før 5 års alderen. DCM præsenterer sig typisk i teenage-årerne og er en hyppig dødsårsag.⁴⁶ BMD præsenterer sig senere (debut ca. 11 års alderen) og har et mildere sygdomsforløb. Det er i et dansk studie vist, at op til ca. 50% af patienter med BMD har hjerteinvolvement, og trods den ofte mildere skeletmuskelpåvirkning er DCM den hyppigste dødsårsag.^{47 48 49} Levetiden er reduceret til ca. 25 og 40-50 år for hhv. DMD og BMD.

Anbefalinger vedr. profylaktisk ICD adskiller sig ikke fra kriterierne for andre former for non-iskæmisk DCM.⁵⁰

Kongenit myopati er en overordnet betegnelse for en gruppe sjældne muskelsvindsygdomme med varierende arvegang. Kardial involvering er kun sporadisk beskrevet og er som oftest kun til stede hos patienter med merosin defekt, dystroglykanopati og laminopati. Ved sidstnævnte gruppe er ventrikulære arytmier beskrevet som årsag til SCD.⁵¹
2. **Sygdomsgruppe 2;** Typisk sygdomsdebut i voksenalderen (Tabel 5). Patienter med mutationer i kernemembranproteinet lamin A/C (LMNA) kan præsentere sig som Limb Girdle MD (LGMD) type 1B også kaldet dominant nedarvet Emery-Dreifuss MD. Disse patienter har høj risiko for hjerteinvolvement. Man skal være opmærksom på, at en LMNA mutation isoleret kan præsentere sig kardialt, dvs. uden øvrig muskelaffectation. Oftest ses primært atriale arytmier med progression til overledningsforstyrrelser og DCM.⁵² SCD kan være primær-symptom og tæt opfølgning af disse patienter anbefales.⁵³ Der er ofte behov for pacing, og ICD fremfor PM bør overvejes grundet den øgede risiko for både brady- og takyarytmier.³⁸^{54 55 56} Ved familier DCM er LMNA-mutation et relativt hyppigt fund.^{57 58}

Ved LGMD type 2 er arvegangen autosomal recessiv. Det er vist, at op til 24% af patienterne har hjerteinvolvement. Dette præsenterer sig hyppigst ved subtyperne LGMD type 2I og E i form af DCM og overledningsforstyrrelser.⁴⁹

Ved dystrophia myotonica type 1 (DM1) er overledningsforstyrrelser og arytmier hyppige fund, og yderligere ses DCM.

Tabel 5. Muskeldystrofier. Prævalens og arvegang. Frekvens og type af den dominerende hjerteinvolvering.

	Prævalens i DK	Arvegang	Frekvens for hjerteinvolvering	Primær form for kardial involvering
Sygdomsgruppe 1				
Duchenne muskeldystrofi (DMD)	220	XR	> 90% ved alder 18 år	DCM
Becker muskeldystrofi (BMD)	200	XR	60 -75%	DCM
Kongenit myopati	200	Variierer	Generelt lav	DCM, AV-blok
Sygdomsgruppe 2				
Limb-girdle muskeldystrofi (LGMD)	400	AD/AR	Type 1B > 90% Type 2C-2F < 25% Type 2I: 20-80% (aldersafhængigt)	Variierer fra benigne overledningsforstyrrelser til DCM, VT og SCD
Emery-Dreifuss	40	XR/AR/AD	> 90%	Overledningsforstyrrelser, DCM
Dystrophia myotonica type 1 (DM1)	1500	AD	Overledningsforstyrrelser: 60-80% Atriale arytmier 10-20% DCM 5-15%	Overledningsforstyrrelser
Fascioscapulohumeral muskeldystrofi (FSH)	500	AD	5-15%	Benigne overledningsforstyrrelser

XR: x-bunden recessiv; AR: autosomt recessiv; AD: autosomt dominant; var.: varierende arvegang; DCM: dilateret kardiomyopati; VT: ventrikulær tachykardi; SCD: Pludselig hjertedød.

Atriale arytmier er desuden en uafhængig risikofaktor for pludselig død, og op til 1/3 af alle dødsfald er pludselige eller uventede.⁴⁴ Overledningsforstyrrelserne progredierer ofte til symptomatisk AV-blok, og der ses ikke helt sjældent ventrikulær takykardi. Internationale guidelines anbefaler derfor øget opmærksomhed på denne patientgruppe mhp. tidlig anlæggelse af profylaktisk PM/ICD.^{50 59 60}

Fascio-scapulo-humeral muskeldystrofi (FSH) er kun sjældent associeret med strukturel hjertesygdom eller arytmier. Overledningsforstyrrelser er ligeledes kun sporadisk beskrevet med sjælden behov for PM/ICD.^{50 61}

Generelt gælder, at kardial involvering kan debutere flere år forud for de muskulære manifestationer. Desuden er progressionen af den kardiale involvering ikke nødvendigvis relateret til omfanget af ændringer i grundsygdommen. Særligt kan patienter med LMNA-mutation udelukkende præsentere sig med hjerteinvolvering uden ledsagende symptomer eller objektive tegn på skeletmuskelpåvirkning.

- Diagnose: Patienter med mistænkt MD udredes og karakteriseres ved de neurologiske landsdelscentre i Aarhus og København. Diagnosen baseres på klinik, blodprøver (især CK, myoglobin og TSH), genetisk undersøgelse, proteinanalyser og evt. muskelbiopsi og elektromyografi.

I vurderingen af den kardiologiske patient med DCM bør der i udredningen indgå overvejelser, om sygdommen kunne være led i MD.

- Hjertesymptomer: Debutsymptomer kan være palpitationer, svimmelhed, synkoper, dyspnø og pludselig død. Ofte har patienterne dog ingen symptomer pga. deres underliggende muskelsyg-

dom. Klassiske symptomer på hjerteinsufficiens er kun til stede hos en mindre gruppe MD patienter. DMD patienter frembyder ofte atypiske symptomer som utilpashed, hoste, øget svedtendens og ændret respiration. Dette skyldes formentlig de reducerede krav til hjerte og kredsløb grundet drengenes yderst reducerede fysiske formåen.

- Udredning og kontrol: Generelt bør MD patienter tilbydes kardiologisk undersøgelse og kontrol ved landsdelscentre grundet sygdommens sjældenhed og særlige forhold. Der foreligger ingen klare, veldokumenterede rekommandationer for udredning og kontrol af mulig hjerteinvolvering ved MD. Hyppigheden af kontrol afhænger af MD-type. Ved manifest hjertepåvirkning følger kontrol og behandling almindelige kardiologiske retningslinjer.

Sygdomsgruppe 1: Disse patienter frembyder kun sjældent symptomer på hjerteinsufficiens trods betydelig reduceret pumpefunktion. Der anbefales EKG og ekkokardiografi én gang årligt fra 12 års alderen.

Sygdomsgruppe 2: Diagnosen stilles hovedsageligt hos voksne, som trods deres muskelsygdom har en relativ høj fysisk kapacitet. Som minimum anvendes kliniske symptomer, tegn på hjerteinsufficiens samt EKG som primær screening for hjertesygdom, når diagnosen stilles.

Der anbefales øget opmærksomhed på patienter med LGMD type 1B, grundet risiko for LMNA-associeret DCM og patienten bør udredes med EKG, Holter-monitorering og ekkokardiografi. Klinisk ikke-afficerede patienter med LGMD type 1B bør kontrolleres hvert 2-5 år eller ved nyopståede hjertesymptomer med EKG og ekkokardiografi⁶².

Ved DM1 anbefales undersøgelse for hjertepåvirkning med EKG,

Holter-monitorering og ekkokardiografi, når diagnosen stilles. Hvis der ikke findes tegn på hjertepåvirkning anbefales EKG og Holter-monitorering hvert 2. år og ekko hvert 4. år⁵⁹.

Ved FSH tages primært EKG når diagnosen stilles. Yderligere udredning findes kun indiceret, såfremt patienten viser tegn på hjertesygdom og følger i så fald almindelige kardiologiske retningslinjer.

6. Udredning af slægtninge: Finder sted via de neurologiske landsdelscentre.

Kvindelige bærere af gendefekten for DMD og BMD har en øget forekomst af DCM. Hovedparten er dog uden symptomer og har kun lette kardiale forandringer. Vedrørende hjertemedicinsk screening – se under dilateret kardiomyopati.

7. Formål med kardiologisk undersøgelse af MD patienter: At identificere patienter med asymptomatisk hjertesygdom. Behandlingsmålet er at forlænge livet ved tidligt at reducere eller standse

progressionen af hjertesygdommen. Ved symptomer på hjertesygdom har behandlingen desuden det mål at eliminere eller reducere disse.

8. Behandling: MD patienter med tegn på kardiomyopati (EF < 55%), bør tilbydes behandling med ACE-hæmmere/ARB og eventuelt betablokade.⁶³ Ved symptomer på hjerteinsufficiens behandles efter gældende retningslinjer. Anbefalinger vedr. profylaktisk ICD adskiller sig ikke fra kriterierne for andre former for non-iskæmisk DCM.⁵⁰
9. Graviditet og fødsel: Ved reduceret venstre ventrikelfunktion – da anbefalinger som ved DCM. Vurderes samtidig i neurologisk regi ift. grundsygdommens mulige betydning for graviditet.
10. Sportsdeltagelse: Ved nedsat venstre ventrikelfunktion følges anbefalingerne for DCM. I den udstrækning det er muligt anbefales MD patienter fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis

Ion-kanal sygdomme

Kongenit langt QT syndrom

Kongenit langt QT syndrom (LQTS) er en arvelig hjertesygdom karakteriseret ved forlængelse af den ventrikulære repolarisationsvarighed (QT intervallet) og øget forekomst af livstruende ventrikulær takyarytmi, der kan manifestere sig ved hjertebanken, svimmelhed, nærsynkope, synkope eller pludselig død. Symptomerne kan udløses af anstrengelse, emotionelt stress, lyd eller forekomme i hvile.

LQTS debuterer i næsten halvdelen af tilfældene med synkope eller pludselig død før 20-årsalderen.⁶⁴ Betablokade reducerer antallet af arytmihændelser fra ca. 1.0 til 0.3 per år hos probander og fra 0.3 til 0.2 hos slægtninge. Behandling med betablokade reducerer dødeligheden med 60-70%.⁶⁵ Ubehandlet er mortaliteten 1-2% per år. Efter første synkope er 1-års mortaliteten ca. 20% og 15-års mortaliteten ca. 50%. Tidlig (præsymptomatisk) diagnostik og behandling kan derfor være livreddende. Internationalt anbefales klinisk screening af slægtninge til patienter med LQTS. Imidlertid er der ved klinisk screening falsk negative («silent mutation carriers»), som også er i risiko for pludselig død. På denne baggrund anbefales, at slægtningene gen testes, hvis familiens mutation er identificeret.

Det kan være vanskeligt at bestemme QT intervallet, som varierer over tid. Et normalt QTc udelukker ikke sikkert, at sygdommen kan være tilstede, men risikoen for events stiger med stigende QTc interval. Grænsesignifikant forlængelse kan medføre tolkningsvanskeligheder. Et frekvens-korrigeret QT interval (QTc) ≥ 480 msec uden anden ætiologisk forklaring betragtes som patologisk.

Ved LQTS ses ofte »private« mutationer og stærkt varierende ekspressivitet og penetrans, dog er der - mellem generne - fundet nogen familær ophobning af Torsades des Pointes (TdP)-udløsende faktorer: Fysisk aktivitet ved LQT1, lydpåvirkning ved LQT2 og hvile/søvn ved LQT3. Der er ikke nogen rekommandation for genspecifik behandling. Mutations-bærere uden forlænget QTc (omkring 25% af LQTS) har en lavere risiko for pludselig død end klinisk afficerede personer, men risikoen er signifikant forhøjet i forhold til baggrundsbefolkning (kumuleret ses aborteret hjertestop/pludselig uventet hjertedød (SCD) hos 5% ved 40 års alderen.⁶⁶ Dette betyder, at klinisk screening fejlagtigt vil kunne frikende personer. Der foreligger ikke studier af effekten af behandlingen af asymptomatiske gen-bærere uden kliniske fund. Værdien af gen-diagnostik er at kunne identificere gen-bærere («silent mutation carriers») uden symptomer eller signifikante kliniske fund og at kunne afkræfte gen-bærer-status – og dermed risikoen for at udvikle sygdommen.^{67 68 69 70}

Motivationen for at foretage familiescreening er væsentligst at kunne identificere og tilbyde profylaktisk behandling til slægtninge med øget risiko for pludselig død.

1. Prævalens: Angives meget varierende fra størrelsesordenen 1:5.000 - 10.000 og op til 1:1.000 - 3.000. Varierende forekomst imellem forskellige opgørelser afspejler formentlig dels reelle regionale forskelle i sygdommens forekomst og dels underdiagnosticering. I Danmark er prævalensen relativ lav. Desuden er den kliniske prævalens formentlig i den lave ende af det interval, hvorimod »den genetiske prævalens« formentlig er i den høje ende af intervallet. I Danmark er den kliniske prævalens omkring 1:20.000. I modsætning hertil er det vist i et dansk studie, at 1:31

personer i den generelle befolkning er bærer af en genetisk variant, der tidligere har været associeret med LQTS.⁷¹ Endvidere ses erhvervet LQTS ved »provokation« med f.eks. farmaka, strukturel hjertesygdom, elektrolytforstyrrelser; hyppigheden af erhvervet LQTS er ukendt. For vurdering af risiko for lægemiddelinduceret QTc forlængelse henvises til hjemmesiden www.qtdrugs.org.

2. Arvegang: Hovedsagelig autosomt dominant arvelig med enkelte undtagelser (Jervell-Lange-Nielsen, der arves autosomt recessivt og optræder kombineret med medfødt døvhed).

Tablet 6. Schwartz score (sandsynlighed for LQTS).

QTc	≥ 480 ms	3 point
	460-470 ms	2 point
	≥ 450 ms (kun mænd)	1 point
Dokumenteret TdP VT*		2 point
T-taks alternans		1 point
'Hakker' i T-takken i mindst 3 afledninger		1 point
Langsom puls ift. alder (kun børn)		½ point
Synkope*	Under stress/fys. Anstrengelse	2 point
	Andre omstændigheder	1 point
Medfødt døvhed		½ point
Familieanamnese	Slægtning med LQTS	1 point
	Uforklaret SCD hos 1. ledsslægtning < 30 år.	½ point

* Der kan ikke gives point for både TdP VT og synkope.

3. Involverede gener: Der er identificeret 13 gener, hvori mutationer kan medføre LQTS. 95% af patienterne med en kendt mutation har mutationer i KCNQ1 (LQT1), hERG (LQT2) eller SCN5A (LQT3).
4. Symptomer: Hjertebanken, svimmelhed, nærsynkoper, synkoper eller pludselig død. Ikke helt sjældent mistolket som epilepsi.
5. Diagnostiske kriterier: Score efter Schwartz kriterierne ≥ 4 point høj sandsynlighed for LQTS, 2-3 point intermediær og ≤ 1 point lav sandsynlighed for LQTS.⁷² I praksis vil diagnosen nok oftere baseres på en samlet klinisk vurdering. Således fandtes i en dansk kohorte kun ≥ 4 point hos ca. 75% af genotype positive LQTS patienter.
6. Genetisk undersøgelse: Opfyldes »Kriterier for genetisk familieudredning«, tilbydes gen-test – se punkt 8b.
7. Risikomarkører for pludselig uventet død:
 - a. Kliniske faktorer: Tidligt debuterende synkope eller overlevet hjertestop, >1 synkope, synkope trods betablokkerbehandling, overlevet hjertestop, dokumenteret TdP.^{73 74}
 - b. Paraklinisk: QTc >500 ms
 - c. Genetisk: Specifikke mutationer synes forbundet med forhøjet risiko for synkope og hjertestop, men det er vanskeligt at anvende denne information i den kliniske håndtering af

- patienterne.^{75 76} Herudover har patienter med det recessive Jervell-Lange-Nielsens syndrom, homozygot eller compound mutationer i KCNQ1 og/eller KCNE1 en særlig malign prognose.⁷⁷
8. Udredning af slægtninge. Tilbydes 1. ledsslægtninge (kaskadescreening) fra fødslen:
 - a. Klinisk:
 - i Anamnese
 - ii Klinisk undersøgelse
 - iii EKG
 - iv Af mere tvivlsom værdi er Holter-monitorering, arbejdstest og adrenalintest og disse undersøgelser anbefales ikke rutinemæssigt.
Elektrofysiologisk us. er *ikke* indiceret.
 - b. Genetisk: Er familiens formodede sygdomsfremkaldende mutation identificeret, tilbydes undersøgelse for denne specifikke mutation.
 9. Behandling af probanden: Symptomatiske:
 - a. Betablokkerbehandling.
 - b. Interventionelt: ICD efter hjertestop og efter synkope trods betablokkerbehandling.
 - c. Undgå QT forlængende farmaka og lav plasma-kalium.
 - d. Undgå konkurrencesport.
 10. Behandling af slægtninge: Principielt som probanden; slægtningene kan inddeles i flg. grupper
 - a. Symptomatisk og/eller opfyldende kliniske diagnostiske kriterier: Behandles iht. guidelines (se punkt 9).
 - b. Asymptomatisk og opfyldende kliniske diagnostiske kriterier:
 - i Betablokkerbehandling
 - ii Som for probanden vedr. konkurrencesport, QT forlængende og plasma-K reducerende farmaka.
 - c. Mutations-bærer uden symptomer og uden kliniske diagnostiske fund:
 - i Betablokkerbehandling (kan overvejes udeladt, hvis diagnosen stilles efter 40 års alderen).
 - ii Som for probanden vedr. konkurrencesport, QT forlængende og plasma-K reducerende farmaka.
 - d. Asymptomatisk uden positive kliniske diagnostiske fund og ingen genetisk svar:
 - i Ingen behandling – kun opfølgning.
 11. Klinisk opfølgning:
 - a. Probander og slægtninge med positive fund og/eller symptomer: iht. almindelige guidelines.
 - b. Asymptomatisk og ingen positive kliniske fund
 - i Negativ genetik: Afsluttet.
 - ii Positiv genetik: Ca. 2 år mellem kontroller.
 - iii Intet genetisk svar: Aldersafhængigt: 1-2 år mellem kontroller – hyppigst i teenage-alderen, hvor risikoen er størst.
 12. Håndtering af børn: Eftersom betablokkerbehandling er både effektiv og almindeligvis uden alvorlige bivirkninger og eftersom LQTS hyppigt debuterer i barne- eller ungdomsårene tilbydes udredning af børn tidligst muligt, evt. umiddelbart efter fødslen, hvis LQTS er konstateret hos en 1. ledsslægtning.

13. Graviditet og fødsel: LQTS patienter tilbydes henvisning til genetisk rådgivning ved graviditetsønske. I særlige tilfælde kan der være indikation for præimplantations genetisk diagnostik (ægsortering) eller placenta-biopsi. Under graviditeten tilbydes supplerende fosterskanninger, da behandling med betablokkere kan være forbundet med risiko for intrauterin væksthæmning. Gravide med LQTS kan føde normalt – også hvis de er ICD bærere. Fødslen skal foregå på hospital med erfaring og ekspertise inden for gravide med hjertesygdom. Barnet skal overvåges nøje efter fødslen mht QT-interval, og pga. risiko for udvikling af hypoglykæmi, såfremt moderen er i betablokker behandling. Frekvensen af symptomer er ikke øget under graviditeten, men er let forhøjet i den postpartu-periode.
14. Sportsdeltagelse: Der er kun sparsom evidens for, at fysisk udfoldelse udgør en risiko for LQTS patienter, som er i betablokkerbehandling. Traditionelt har guidelines frarådet LQTS patienters deltagelse i konkurrencesport. Arbejds-gruppen anbefaler, at LQTS patienter informeres om, at der kan ses symptomer i form af synkope eller klinisk hjertestop i forbindelse med fysisk aktivitet, men at risikoen er meget lille for velbehandlede. Der tilrådes forsigtighed ved svømning især ved LQT1. LQTS patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Kort QT syndrom

Kort QT syndrom (SQTS) er en autosomal dominant arvelig hjertesygdom karakteriseret ved forkortelse af den ventrikulære repolarisations-varighed (QT intervallet) og øget forekomst af livstruende ventrikulær takyarytmi og atrieflimren, der kan manifestere sig ved hjertebanken, svimmelhed, nærsynkope, synkope eller pludselig død. Symptomerne kan udløses af anstrengelse, men kan også forekomme i hvile og under søvn.

SQTS blev først beskrevet i 2000. Siden er der kun rapporteret 50-100 tilfælde på verdensplan, hvilket begrænser vores viden om SQTS.^{78 79 80} Fra det europæiske »Short QT Registry« foreligger der data på 51 patienter med SQTS med ca. 5 års opfølgning.⁸¹ Fra registeret er der rapporteret om høj risiko for pludselig hjertedød i alle aldre, at symptomatiske patienter har høj risiko for livstruende arytmier, og at farmakologisk QT-forlængelse med kinidin behandlingsmæssigt synes at have god effekt på VT-induktion og VT-episoder. ICD behandling er dog indtil videre den primære behandling, selvom der kan være risiko for T-taks oversensning og deraf følgende inappropriat ICD stød.

Selvom det diagnostiske kendemærke ved SQTS er et kort QT interval, er der ikke konsensus om en entydig grænseværdi set i lyset af, at der er et vist overlap mellem syge og tilsyneladende raske familiedømmer. Mistanken vil nok oftest rejses hos den symptomatiske patient ved QTc <350ms med høje spidse T-takker (Figur 4). Man skal være opmærksom på, at SQTS patienter dårligt kan reducere deres QT interval ved takykardi, hvorfor QTc beregnet med Bazett's formel ved takykardi kan normaliseres kunstigt. SQTS kan forekomme samtidig med Brugada syndrom. De diagnostiske kriterier er ikke endeligt fastlagte, men et canadisk forslag fra 2011, baseret på 61 patienter, indeholder de nok mest egnede kriterier.⁸²

1. Prævalens: Ukendt, lav. Kun meget få familier er diagnosticeret i DK.
2. Arvegang: Autosomal dominant. Hyppigst diagnosticeret hos mænd – oftest i 20 års alderen.
3. Symptomer: Palpitationer, nær-synkoper, synkoper eller pludselig hjertedød.
4. Diagnostiske kriterier: Score efter SQTS 2011 kriterier (Tabel 7): ≥ 4 point høj sandsynlighed for SQTS, 3 point intermediær og ≤ 2 point lav sandsynlighed for SQTS. Der skal være strukturelt normalt hjerte.

Tabel 7. SQTS score (sandsynlighed for SQTS).

QTc	< 370 ms	1 point
	< 350 ms	2 point
	< 330 ms	3 point
J punkt – T peak interval*	< 120 ms	1 point
Klinisk anamnese**	Pludselig uventet hjertedød (SCD)	2 point
	Dokumenteret polymorf VT eller VF	2 point
	Uforklaret synkope	1 point
	Atrieflimren	1 point
Familie anamnese***	1. el. 2. grads slægtning med høj sandsynlighed for SQTS.	2 point
	1. el. 2. grads slægtning med autopsi-negativ SCD.	1 point
	Pludselig uventet død hos børn under 1 år.	1 point
Genotype****	Genotype positiv	2 point
	Mutation af ukendt betydning i relevant gen.	1 point
	Mutation af ukendt betydning i relevant gen.	1 point

* J punkt – T peak interval skal udmåles i præcordial-afledning med størst amplitude.

** Episoder skal være uforklarede. Der gives kun point for én af følgende: SCD, VT/VF eller uforklaret synkope.

*** Der gives kun point for én af hændelserne.

**** Der gives kun point såfremt der er opnået minimum 1 point for QTc eller J punkt-T peak interval.

5. Genetisk undersøgelse; Opfyldes »Kriterier for genetisk familieudredning«, tilbydes gen-test – se punkt 8.
6. Risikomarkører: Endnu ingen kendte, men høj score ift. tabel 7 kan måske anvendes vejledende.
7. Udredning af slægtninge. Tilbydes 1. ledslægtninge (kaskade-screening) fra barnealderen:
 - a. Klinisk; anamnese, klinisk undersøgelse, EKG, evt. Holter.
 - b. Genetisk; Er familiens formodede sygdomsfremkaldende mutation identificeret og opfyldes »Kriterier for genetisk familieudredning« tilbydes undersøgelse for denne specifikke mutation.
8. Involverede gener: KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1, KCNJ8 og Sur2A.⁸³
9. Behandling af patienter med SQTS: Begrænset erfaring med medicinsk behandling (evt. kinidin). ICD behandling bør overvejes. Patienterne har typisk høje spidse T-takker, hvilket øger risikoen for T-taks oversensing.
10. Behandling af slægtninge:

- a. Symptomatisk og/eller opfylder diagnostiske kriterier med høj score (Tabel 7): Behandles som probanden.
- b. Asymptomatisk med diagnostisk høj score; Individualiseres, men bør nok behandles som probanden.
- c. Mutationsbærer uden symptomer og uden diagnostisk høj score: Ingen behandling – følges.
- d. Asymptomatisk og uden diagnostisk høj score og uden påvist sygdomsfremkaldende mutation i familien; Ingen behandling – følges.

11. Klinisk opfølgning:

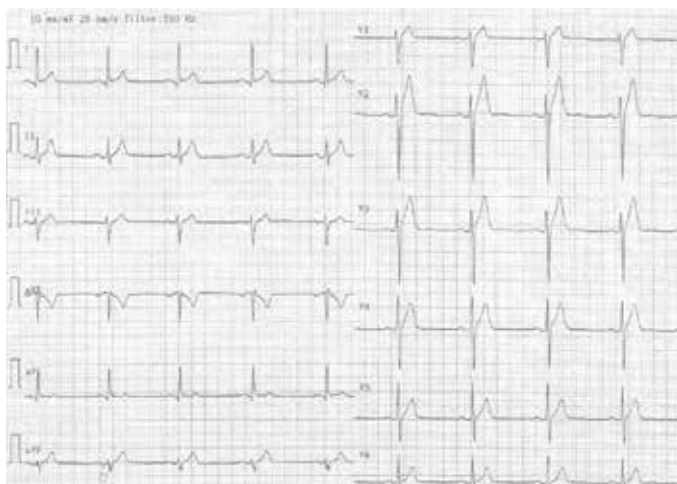
- a. Proband: Klinisk med EKG årligt.
- b. Slægtninge:
 - i Negativt gensvar: Afsluttes.
 - ii Positivt gensvar: Følges som probanden.
 - iii Intet gensvar: Følges som probanden.

12. Undersøgelse af børn: Da SQTS er rapporteret i barnealderen, bør børn i alle aldre formentlig tilbydes klinisk udredning, hvorimod genetisk udredning nok ikke er indiceret.

13. Graviditet og fødsel: Ingen data.

14. Sportsdeltagelse: Ingen data, men SQTS patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Figur 4. EKG-12 fra SQTS patient.



Brugada syndrom

Brugada syndrom (BrS) er karakteriseret ved de klassiske EKG-forandringer (se nedenfor) i de højresidige forvægtsafledninger (V_{1-3}) og strukturelt normalt hjerte og er associeret med en høj forekomst af pludselig uventet død.

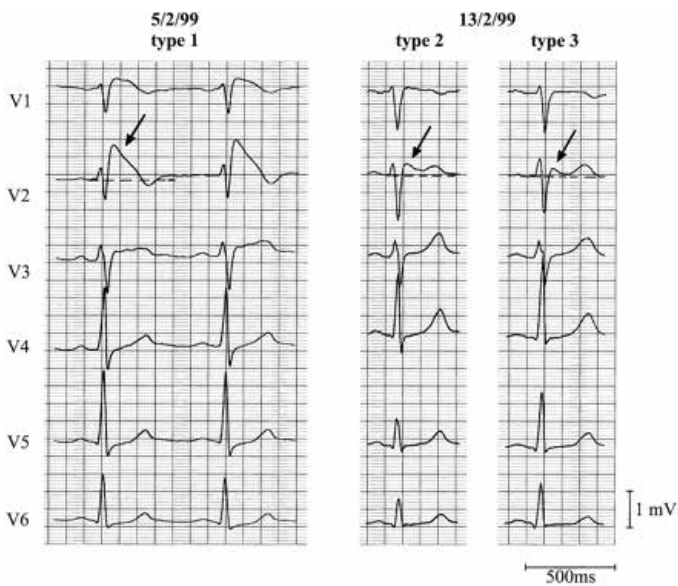
Sygdommen er særlig hyppig i Sydøstasien (Thailand, Laos og Filippinerne), men findes i hele verden. Medianalderen for debut ved BrS er ca. 40 år, men debut af sygdommen er rapporteret hos nyfødte, og den ældste var 84 år.

Diagnosen forudsætter EKG-forandringer (type 1) og kliniske symptomer eller familieanamnese. Der findes tre forskellige former for EKG-forandringer (type 1, 2 og 3), som ses ifm BrS. Af disse er kun type 1 forandringerne diagnostiske for BrS. Indgift af klasse IC antia-

rytmika (natriumkanal-blokkere) kan fremkalde eller accentuere disse EKG-forandringer.

EKG-forandringerne er som regel dynamiske, og man kan derfor have skjult (concealed) BrS mønster. Det kan derfor diskuteres, hvor mange EKG-optagelser, der skal udføres, før man med acceptabel sikkerhed kan udelukke de spontane og diagnostiske EKG-forandringer. Farmakologisk ændring fra et type 3 til et type 2 ST-elevationsmønster anses for inkonklusivt med hensyn til diagnosen BrS.

Figur 5. Forskellige ST elevationsmønstre ved Brugada syndrom (henholdsvis type 1, 2 og 3).



Type 1 BrS forandringer er »coved type« ST elevation (> 2 mm (0.2 mV)) efterfulgt af en negativ T tak.

Type 2 BrS forandringer har et sadel-formet udseende med høj afgang af ST segmentet (> 2 mm) og en »bakke-dal« (mellem de 2 toppe i »saddelen«) med > 1 mm ST-elevation efterfulgt af pos. eller bifasisk T tak.

Type 3 BrS forandringer findes som enten coved eller sadel-formet ST elevation (< 1 mm).

Der findes patienter, som både opfylder EKG kriterier for BrS og diagnostiske kriterier for ARVC. Desuden ser der ud til at være overlap mellem BrS og langt og kort QT syndrom. Der er talrige muligheder (differentialdiagnoser) for fejltolkning af ST elevationsmønstre som BrS forandringer: Atypisk RBBB og inkomplet RBBB, LV hypertrofi, tidlig repolarisation, perikarditis, akut koronar syndrom, lungeemboli, aortadissektion, muskeldystrofi (Duchenne), thiaminmangel, hyperkaliæmi, hypercalciæmi, ARVC, pectus excavatum, hypotermi, kompression af RVOT, bl.a. som følge af tumor eller hæmoperikardium og som fund efter DC konvertering. BrS EKG mønsteret kan desuden fremprovokeres af mange forskellige slags medicin (bl.a. antiarytmika, antipsykotika, alkohol og kokain – se www.brugadadrugs.org).

I det hidtidige største registerstudie (FINGER registry) har man vist en hændelsesrate (SCD, appropriate ICD shocks eller sustained VT) per år på 7,7% for patienter med forudgående aborted SCD, 1,9% for patienter med synkope og 0,5% for asymptomatiske patienter (alene med et type 1 EKG mønster).

Den eneste effektive behandling af BrS er ICD behandling. Dog

lader det også til, at kinidin kan sænke antallet af arytmier hos svært symptomatiske patienter.^{84 85 86 87}

1. Prævalens: Anslås til 10 pr. 100.000 indbyggere i Vesten. I Danmark er det opgjort, at der i 2011 var 43 ptt. med BrS.⁸⁸
2. Arvegang: Autosomal dominant, dog mange sporadiske tilfælde.
3. Sygdomsgener: BrS ser ud til at være knyttet hovedsageligt til mutationer i Na-kanalen *SCN5A*.⁸⁹ Man kender således hundredvis af mutationer i *SCN5A*, som er associeret til BrS. Hos cirka 25% af BrS patienter påvises en sygdoms-fremkaldende mutation i *SCN5A*.
4. Symptomer: Typiske symptomer er synkope eller pludselig død i forbindelse med hvile, søvn eller anden tilstand med lav sympatikus-tonus. Herudover er det kendt, at febrile tilstande, eksposition for varme eller visse former for medicin både kan demaskere BrS samt udløse ventrikelflimmer. Omkring 20% af BrS patienter har supraventrikulære takyarytmier, hovedsageligt atrieflimren.
5. Diagnostiske kriterier: Type 1 ST elevationsmønster i mere end 1 af de 3 højresidige (V1-V3) forvægsafledninger spontant eller efter indgift af Na-kanal-blokker (se nedenfor) og **samtidigt** mindst et af følgende kliniske kriterier:
 - a. Dokumenteret VF eller polymorf VT.
 - b. Familieanamnese med pludselig hjertedød før 45 års-alderen.
 - c. Type 1 ST-elevations mønster hos slægtning.
 - d. Inducerbar ventrikulær takyarytmi ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse (se dog nedenfor).
 - e. Synkope.
 - f. Nokturn agonal respiration (lav frekvent »kamp-lignende« vejrtrækning).
6. Risikomarkører:
 - a. Overlevet hjertestop.
 - b. Spontane EKG-forandringer af type 1: Asymptomatiske personer med spontane EKG-forandringer af type 1 har dobbelt så høj risiko for en arytmi-hændelse sammenlignet med patienter, hvor EKG-forandringerne fremkommer ifbm. en flecainid-test. Hos asymptomatiske personer, hvor EKG-forandringerne fremkommer efter farmakologisk stimulation, er arytmirisikoen lav.
 - c. Mandligt køn: Mænds risiko for pludselig død er 2 gange større end kvinders.
 - d. Permanent tilstedeværende EKG-forandringer: Medfører højere arytmirisiko i forhold til påvisning af intermitterende EKG-forandringer.
 - e. Familiær forekomst af BrS ser **ikke** ud til at medføre højere risiko for arytmidød i forhold til sporadiske tilfælde med BrS.
7. Udredning: Specialundersøgelser ved BrS:

EKG med eleveret elektrodeplacering: Der er en del studier, som tyder på højere sensitivitet mht. at opdage et BrS type 1 mønster, hvis EKG 'et tages med V1-3 placeret to interkostalrum mere kranielt end vanligt (interkostalrum 2).⁸⁵ Husk at anføre dette på EKG'et.

Indgift af Na-kanal-blokker (flecainid-test) i diagnostisk øjemed: Ved mistanke om BrS og ved type 2 eller 3 BrS EKG-mønstre. Flecainid-indgift anses for kontraindiceret ved klassiske type 1 BrS forandringer pga. risiko for behandlingsrefraktær ventrikelflimmer.

Flecainid (2 mg per kg, dog maksimalt 150 mg, indgivet i.v. over 10 min): Indgift afbrydes ved fremkomst af diagnostisk type 1 ST elevationsmønster, ved mere end 2 mm ST elevation af type 2, ved fremkomst af ventrikulære arytmier eller ved mere end 50%’s forlængelse af QRS intervallet ift. udgangsværdien. Antidot er i.v. isoprenalin.

Invasiv elektrofysiologisk undersøgelse: Nyere veludførte studier har ikke kunne vise nogen værdi af inducerbarhed til VT eller VF ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse. De fleste centre i Danmark anvender således ikke dette mere. Det er dog fortsat et omdiskuteret område.

- a. Klinisk:
 - i Anamnese.
 - ii Klinisk undersøgelse.
 - iii EKG med normal og eleveret elektrodeplacering (se ovenfor) – ved mindst 2 lejligheder.
 - iv Ikke-diagnostisk EKG: Non-invasiv farmakologisk stimulation (flecainid-test – se ovenfor)
 - v Ekkokardiografi mhp. at udelukke strukturel hjertesygdom.
 - vi Holter-monitorering mhp. at påvise både SVT og VT kan overvejes.
 - b. Genetisk:
 - i Hvis »Kriterier for genetisk familieudredning« er opfyldt, tilbydes undersøgelse for *SCN5A*-mutation.
8. Behandling:
- a. Indikation for ICD: Symptomatiske patienter (overlevet hjer-testop, synkope, eller agonal nokturn respiration) med type 1 BrS EKG-forandringer (spontan eller efter indgift af Na-kanal-blokker).
 - b. Behandling med kinidin kan overvejes hos patienter med mange ventrikulære arytmier.
 - c. Rådgives om at undgå medicin iht. www.brugadadrugs.org
 - d. Behandling med betablokker eller amiodaron har ingen dokumenteret effekt ved BrS.
 - e. Behandling med klasse 1C antiarytmika anses for at være kontraindiceret.
 - f. Påvisning af sygdomsassocieret gen-mutation afgiver ikke isoleret set behandlingsindikation.
9. Opfølgning:
- a. BrS patient med ICD: Følges i forbindelse med ICD-kontroller.
 - b. Asymptomatisk pt. med type 1 BrS EKG: Følges med 1 - 2 års intervaller på lands-landsdelscenter. Informeres i øvrigt om at straks-henvende sig ved synkope, nær-synkope eller arytmifornemmelse.
 - c. Ved kontrollerne foretages:
 - i Optagelse af arytmianamnese.
 - ii EKG med normal og eleveret elektrodeplacering.
 - iii Med passende intervaller evt. Holter-monitorering.
 - d. Opfølgningen kan evt. reduceres til hvert 3. år fra 60 års - og evt. afsluttes i 70 års alderen.
10. Udredning af slægtninge: Klinisk og genetisk udredning tilbydes 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) fra 15-års alderen. Der følges samme udredning som under punkt 7.

11. Klinisk opfølgning:

- a. Proband: Klinisk med EKG - se punkt 9.
- b. Slægtninge:
 - i Normal EKG og negativt gensvar: Afsluttes.
 - ii Positivt gensvar: Følges som probanden.
 - ii Intet gensvar: Følges som probanden. Følges med kontroller som under punkt 9 med 1-2 års intervaller på landsdelscenter. Ved asymptomatiske slægtninge over 40 år med mindst 8 normale EKG'er taget ved forskellige lejligheder skønnes det forsvarligt at afslutte patienten.

12. Graviditet og fødsel: Der er formentlig ikke øget risiko. Fødsel anbefales dog at foregå på lands-landsdelscenter.

13. Sportsdeltagelse: Det skønnes forsvarligt at dyrke sport, også på konkurrenceplan.

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT) er en sjælden, arvelig arytmisygdom, som viser sig ved anstrengelses- eller emotionelt stress-induceret ventrikulær takykardi (VT), synkope eller pludselig uventet død hos en patient med strukturelt normalt hjerte. Sygdommen rammer oftest børn og teenagere, men kan vise sig i alle aldre. Sygdommen blev initialt defineret ved forekomst af en karakteristisk bidirektional VT (se Figur 6), som kan trigges ved fysisk arbejde. Nyere undersøgelser har imidlertid godtgjort, at EKG fund kan være mere diskrete f.eks. blot en fremkomst af ventrikulære ekstrasystoler (VES) i forbindelse med en arbejdstest.

Ryanodin-receptoren og calsequestrin, som begge er centrale proteiner for kardiomyocytens calcium-homeostase, spiller en central rolle i udviklingen af CPVT. Mutationer i de gener, der koder for de to proteiner, fremkalder excessiv calcium-frigørelse fra det sarcoplasmatiske reticulum, specielt i diastolen, hvilket fremkalder intracellulært calcium-overload. Dette medfører repolarisationsabnormiteter i form af sene efterdepolarisationer (delayed afterdepolarizations (DADs)) og dermed risiko for udvikling af ventrikulære arytmier.^{90 91 92 93 94}

Ved familieundersøgelse tilbydes diagnostik, opfølgning og profylaktisk behandling af slægtninge med øget risiko for død.

1. Prævalens: Sjælden arytmisygdom (estimeret til 1:10.000), der oprindeligt blev beskrevet hos børn, men nyere studier tyder på, at sygdommen også kan debutere i voksenalderen. Formentlig er der i Danmark mindre end 100 patienter med sygdommen.
2. Arvegang: Autosomal dominant arvegang forårsaget af mutationer i genet, der koder for ryanodin-receptor 2 (RyR2) og sjældent calmodullin (CALM1) eller KCNJ2 - en repolariserende kaliumkanal - eller autosomal recessiv arvegang med mutationer i genet, der koder for calsequestrin (CASQ2).
3. Involverede gener:
 - a. Autosomt dominante former for CPVT: Man kender mere end 150 forskellige mutationer i RyR2 og en mutation i CALM1, der er relateret til CPVT. En RyR2 mutation kan identificeres hos ca. 60% af patienter med klinisk CPVT, af disse er 20-30% *de novo* mutationer.^{95 96}

- b. Autosomt recessive former for CPVT: Relateret til mutationer i genet, der koder for CASQ2. Ukendt hyppighed.
4. Symptomer: Debutsymptom er ofte synkope – typisk fremkaldt af fysisk anstrengelse eller emotionelt stress. Pludselig uventet død kan optræde hos tidligere asymptomatiske individer. Gennemsnitsalderen ved symptomdebut hos patienter med CPVT er omkring 8 år. Omkring 30% har positiv familieanamnese med pludselig uventet død, oftest hos børn. Ligesom hos patienter med langt QT syndrom kan svømning ofte være trigger for fatale arytmier hos patienter med CPVT.
 5. Diagnostiske kriterier: Ringe afgrænset sygdomsenhed med anstrengelses- eller emotionelt stress-relateret VT hos patienter med strukturelt normalt hjerte. Arytmien kan være polymorf VT, bidirektionel VT eller ventrikelflimmer (VF). Desuden forekommer supraventrikulære arytmier. Hos nogle patienter ses alene ventrikulære ekstraslag ved fysisk stress.⁹⁷ *Diagnosen CPVT anses for opfyldt når der ses:*
 - a. Polymorf VES eller VT, bidirektionel VT, VF udløst af fysisk eller emotionelt stress.
 - b. Anden årsag er udelukket; elektrolyt-forstyrrelse, farmakologisk behandling (især digoxin) eller strukturel hjertesygdom (bl.a. kardiomyopati, iskæmisk hjertesygdom, kongenit hjertesygdom).
 - c. Primær elektrisk sygdom som Brugada syndrom eller langt QT syndrom er udelukket.

Ved fysisk belastning (eller emotionelt) kommer der typisk tiltagende antal VES, og disse bliver i tiltagende grad organiseret som quadrigemini, trigemini og bigemini og endeligt korte salver af VT, som ofte har bidirektionel VT morfologi. Ses for praktiske formål kun ved CPVT (Figur 6). En normal arbejdstest udelukker ikke CPVT.

Den bidirektionale VT har klassisk højresidig grenblokskonfiguration med alternerende højre og venstresidig aksedeviation. Hvis den fysiske belastning fortsætter vil den bidirektionelle VT ofte blive polymorf og accelerere. Takyarytmien ophører spontant (med mindre den er accelereret til en polymorf VT), når den fysiske anstrengelse ophører, med samme (dog omvendte) gradvise mønstre, hvormed den opstod.

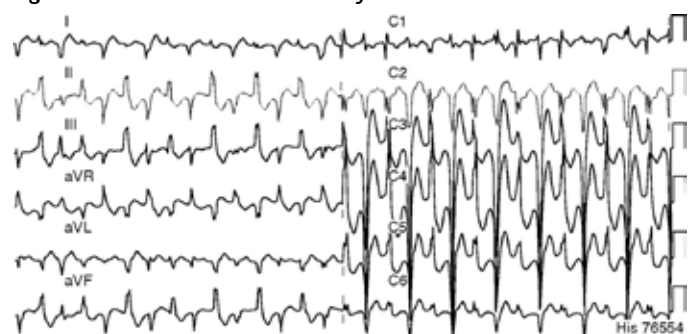
Differentialdiagnose: Torsade de pointes (TdP) VT som led i langt QT syndrom (men takykardien ved CPVT ligner ikke en TdP VT og der er ingen repolarisations-abnormiteter under sinusrytme hos patienten med CPVT). Bidirektionel VT kan ses ved digoxinintoksikation. Ved pludselige uventet dødsfald kategoriseres arytmien ofte som idiopatisk VF.

6. Udredning af slægtninge: Tilbydes 1. ledsslægtninge (kaskadescreening) fra 5-6 års alderen:⁹⁷
 1. Anamnese
 2. Klinisk undersøgelse
 3. EKG, arbejds-EKG (alternativt løb på trapper med telemetri eller Holter), ekkokardiografi og Holter-monitorering.
 - a. Hvis symptomatisk: Udredning som anført ovenfor. Hos voksne 1. ledsslægtninge kan KAG/hjerte CT overvejes, hvis der er symptomer, eller hvis den asymptomatiske slægtning får anstrengelses-relaterede ventrikulære takyarytmier påvist

som led i udredningsprogrammet, især hvis arytmien ikke er fuldt forenelig med diagnosen CPVT.

- b. Hvis asymptomatisk: Udredning som angivet ovenfor. Hvis der ikke fremkommer anstrengelses-relaterede ventrikulære takyarytmier, foretages årlige kontroller inklusiv stress-test. Såfremt der kommer ventrikulære takyarytmier forenelig med diagnosen CPVT, iværksættes behandling (se nedenfor).
- c. Ikke-diagnostisk tilstand/borderline: Følges regelmæssigt (se nedenfor).
7. Genetisk: Hvis »Kriterier for genetisk familieudredning« er opfyldt, kan dette overvejes.
8. Risikomarkører: Besvimelser anses for en risikomarkør.
9. Behandling af patienter med CPVT: Patienterne bør primært behandles med betablokker og sekundært calcium-antagonister eller flecainid i kombination med betablokker. Det er vigtigt, at behandlingen er døgndækkende og livsvarig. ICD behandling bør altid overvejes, idet 22% af betablokker-behandlede CPVT patienter dør i løbet af knapt 7 års opfølgning. Imidlertid er der måske en risiko for, at ICD stød kan udløse arytmier via sympaticusaktivering.⁹⁸ ⁹⁹ CPVT patienterne følges med ½ -1 års intervaller. Amiodaron og klasse 1a og 1b antiarytmika anses for kontraindicerede.
10. Behandling og opfølgning af slægtninge:
 - a. Symptomatisk: Håndteres som anført under pkt. 9. Følges med ½ - 1 års intervaller.
 - b. Asymptomatisk med ikke-diagnostiske positive/borderline kliniske fund: Følges efter start af farmakologisk behandling med ½ - 1 års intervaller.
 - c. Asymptomatisk uden positive kliniske fund med positiv genfund: Betablokker-behandling overvejes. Følges med 1 - 2 års intervaller.
 - d. Asymptomatisk uden positive kliniske fund fra familie uden genfund: Følges med 1 - 2 års intervaller.
 - e. Slægtninge uden positive kliniske fund og med negative genfund afsluttes.

Figur 6. Bidirektionel ventrikulær takykardi ved CPVT.



Slægtninge orienteres om at kontakte læge ved fremkomst af symptomer. Udredningen bør foregå på lands-landsdelscenter. Påvisning af sygdomsassocieret gen-mutation hos slægtning afgiver ikke isoleret set behandlingsindikation.

11. Graviditet og fødsel: Gravide bør følges på højt specialiseret center.
12. Sportsdeltagelse: Deltagelse i konkurrencesport med intermedieær og høj kardiovaskulær belastning frarådes. Burst træning frarådes.

Der tilrådes forsigtighed ved svømning. CPVT patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Tidlig repolarisations-syndrom

Tidlig repolarisations-syndrom (Early Repolarization Syndrome, ERS) er en relativt ny-erkendt sygdoms enhed karakteriseret ved idiopatisk ventrikelflimren og samtidig et karakteristisk EKG mønster (ERP: »early repolarization«) - se EKG kriterier i punkt 5 nedenfor og figur 7.¹⁰⁰ Et arbejde fra 2008 viste, at 31% af personer, der overlever et hjertestop uden påviselig årsag (idiopatisk ventrikelflimren), har ERP i inferiore afledninger (II, III og aVF) og/eller laterale afledninger (V₄₋₆, I og aVL) (Figur 7) mod 5% i kontrol-materialet.¹⁰⁰ ERP er hyppigt forekommende i normalbefolkningen (1-13%) og især hyppigt hos sorte og blandt atleter.^{101 102 103 104} Nyere data tyder på, at ERP med enten horizontale eller descenderende ST stykker har den dårligste prognose.^{102 105} Resultater fra Framinghamstudiet har peget på en genetisk komponent i ERP. Således havde søskende til personer med ERP dobbelt så høj forekomst af ERP.¹⁰³ Den endelige prognostiske betydning af ERP hos patienter med idiopatisk ventrikelflimmer er endnu ikke afklaret. Litteraturen tyder på en mulig behandlings-effekt af kinidin.

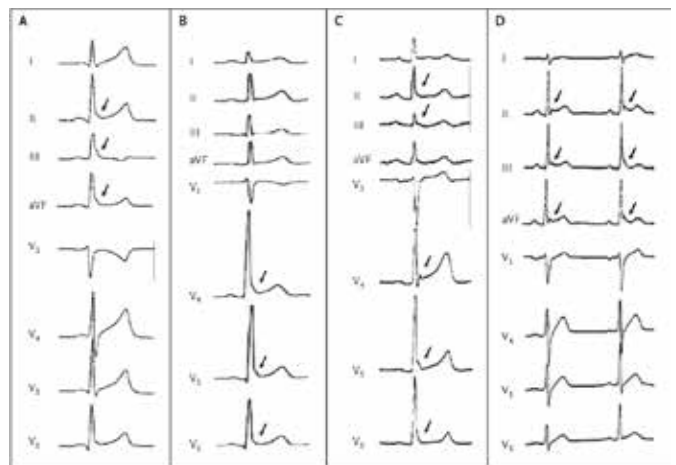
1. Prævalens: Lav, men ca. 30% af patienter med idiopatisk ventrikelflimren har ERS. 1 – 13% i baggrundsbefolkningen har ERP EKG forandringer.
2. Arvegang: Autosomal dominant.
3. Involverede gener: *KCNJ8*, *CACNA1C*, *CACNB2b*, *CACNA2D1*, *ABCC9* og *SCN5A*.¹⁰⁵
4. Symptomer: Hjerterebanken, synkope, ventrikelflimren eller SCD.
5. Diagnostiske EKG kriterier for ERP: J punkt elevation på mindst 1 mm (0.1 mV) i mindst 2 sammenhængende afledninger i de inferiore eller laterale afledninger eller begge (Figur 7). Strukturelt normalt hjerte.
6. Genetisk undersøgelse; Opfyldes »Kriterier for genetisk familieudredning« tilbydes undersøgelse af de anførte gener.
7. Risikomarkører: EKG med horisontale eller descenderende ST stykker.
8. Behandling og opfølgning af patienter med ERS: ICD. Behandling med kinidin kan overvejes.¹⁰⁶ Ved VT storm er der rapporteret effekt af i.v. isoprenalin. Følges klinisk og med EKG med 1-3 års intervaller.
9. Henvisning til familieudredning: Tilbydes ved påvist ERP hos patienter med ventrikelflimren eller SCD.
10. Udredning af slægtninge: Indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) fra 15-16 års alderen:
 - a. Klinisk: Anamnese, klinisk undersøgelse, EKG og evt. Holter.
 - b. Genetisk: Er familiens formodede sygdomsfremkaldende mutation identificeret tilbydes undersøgelse for denne specifikke mutation.
11. Behandling og opfølgning af slægtninge:
 - a. Symptomatisk og opfylder diagnostiske EKG kriterier: Behandling som for probanden overvejes.
 - b. Asymptomatisk med diagnostiske EKG-forandringer: Følges klinisk og med EKG med 1-3 års intervaller.

- c. Asymptomatisk og uden diagnostiske EKG forandringer og uden påvist sygdomsfremkaldende mutation i familien; Følges klinisk og med EKG med 1-3 års intervaller.
- d. Mutationsbærer uden symptomer og uden diagnostiske EKG forandringer: Følges klinisk og med EKG med 1-3 års intervaller.
- e. Asymptomatisk slægtning fra familie med påvist sygdomsfremkaldende mutation afsluttes ved negativ gen-test.

12. Graviditet og fødsel: Ingen data.

13. Sportsdeltagelse: Ingen data. ERP er hyppigt forekommende blandt atleter. ERS patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Figur 7. ERP i EKG fra Haissaguerre et al.¹⁰⁰



EKG eksempler på tidlige repolarisationsforandringer (ERP). I D ses et eksempel på dynamiske ERP forandringer. Pilene indikerer ERP forandringer med J punkt elevation (QRS slurring or notching).

Progressive kardiale overledningsforstyrrelser

Progressive kardiale overledningsforstyrrelser (*progressive cardiac conduction diseases, PCCD*) er en heterogen gruppe af tilstande, der giver anledning til varierende grader af forsinket eller ophævet impuls-overledning i atrierne (forlænget P-taks varighed), AV-knuden (AV-blok) eller i det intraventrikulære ledningssystem (grenblok).⁹⁵ PCCD progredierer oftest med alderen og kan optræde i forbindelse med strukturel eller kongenit hjertesygdom, aflejrings sygdomme og ved specifikke muskelsygdomme. PCCD ses også i en isoleret form uden ledsagende strukturel hjertesygdom eller ekstrakardiel organinvolvement.

Fokus for dette afsnit begrænser sig til familiære former af sidstnævnte kategori. Sådanne isolerede former af PCCD med strukturelt normalt hjerte og familiær ophobning kan ses med overlappende fænotyper i form af pludselig hjertedød, Brugada syndrom, langt QT syndrom, eller kardiomyopati hos probanden eller i dennes familie.^{108 109 110 111 89} Dette skyldes, at den samme genotype (genetiske variant) kan give anledning til varierende grader af disse fænotyper inden for den samme familie eller på tværs af familier. Således kan tidlig debut af PCCD (<40 år) i sjældne tilfælde være første tegn på andre og

mere maligne ion-kanal sygdomme eller kardiomyopati hos probanden eller dennes nære slægtninge.

Motivationen for at foretage genetisk udredning er således væsentligst at kunne identificere og tilbyde profylaktisk behandling til slægtninge med øget risiko for besvimelser, død eller hjertesvigt.

1. Prævalens: I en population af skoleelever uden anden hjertesygdom var prævalensen af PCCD 0,75%.¹¹² Prævalensen af individer med isoleret PCCD og familiær ophobning er ukendt, men formentlig væsentligt lavere.
2. Arvegang: Autosomal dominant, sjældent recessiv.^{113 114}
3. Involverede gener: Hyppigst SCN5A og LMNA.
4. Symptomer: Palpitationer, nær-synkoper, synkoper, åndenød eller pludselig hjertedød.
5. Diagnostiske kriterier: Persisterende og uforklarede EKG forandringer i form af én eller flere af følgende fund;
 - a. Udtalt AV-blok (PR interval > 250 ms, 2. grads AV-blok Mobitz type II eller 3. grads AV-blok),
 - b. Udtalt grenblok (QRS interval > 140 ms).
6. Risikomarkører: EKG med samtidig venstresidig akse-deviation,¹¹⁵ EKG med Brugada syndrom mønster eller forlænget QTc interval indikerer øget risiko for død.
7. Behandling af patienter med PCCD: Der behandles i henhold til internationale guidelines mht. pacemaker og ICD-implantation. Ved mistanke om anden hjerte sygdom, herunder anden ion-kanal sygdom eller kardiomyopati, udredes og behandles efter retningslinjerne for disse. Lægemidler, der hæmmer den kardielle impulsoverledning (f.eks. antidepressiva, visse antiarytmika), bør undgås ved PCCD og i særlig grad, hvis der er identificeret en formodet sygdomsfremkaldende variant i *SCN5A* genet.
8. Udredning og opfølgning af proband: Klinisk undersøgelse, EKG, Holter og ekkokardiografi og eventuelt anden billeddiagnostisk undersøgelse bør foretages initialt. Probanden bør følges med EKG, Holter og ekkokardiografi (ved mistanke om kardiomyopati) med et års mellemrum initialt og herefter afhængig af udviklingen. Hvis »Kriterier for genetisk familieudredning« er opfyldte tilbydes gen-testning.
9. Henvisning af proband til familieudredning: Tilbydes i tilfælde af PCCD inden 40 års alderen i henhold til ovenstående diagnostiske kriterier og **samtidig** familieanamnese med mindst en 1. ledsslægtning med mistænkt eller påvist;
 - a. PCCD inden 40 års alderen i henhold til ovennævnte kriterier.
 - b. Uforklarede synkoper inden 40 års alderen.
 - c. Brugada EKG mønster.
 - d. Forlænget QTc interval (over 480 ms).
 - e. Atrieflimren inden 40 års alderen.
 - f. Pludselig hjertedød inden 40 års alderen.
 - g. Pacemaker eller ICD-implantation inden 40 års alderen.
 - h. Uforklaret dilateret kardiomyopati.
10. Udredning af slægtninge: Indledes med 1. ledsslægtning (kaskadescreening) (alder \geq 18 år):
 - a. Klinisk: 1. ledsslægtninge tilbydes initialt udredning med EKG, Holter monitorering og ekkokardiografi.
 - b. Genetisk: Ved fund af en formodet sygdomsfremkaldende genetisk variant hos probanden tilbydes 1. ledsslægtninge gen-testning.
11. Opfølgning og behandling af slægtninge:
 - a. Symptomatisk eller asymptomatisk med positive kliniske fund behandles som anført under punkt 7.
 - b. Asymptomatisk med positivt gen-fund følges med EKG, Holter og ekkokardiografi (ved mistanke om kardiomyopati) med 3 års mellemrum.
 - c. Asymptomatisk uden positivt gen-fund i familien følges med EKG, Holter og ekkokardiografi (ved mistanke om kardiomyopati) med 3 års mellemrum.
 - d. Slægtninge uden positive kliniske fund og med negativt gen-svar afsluttes.
12. Graviditet og fødsel: Der er muligvis en let øget risiko hos PCCD patienter, som derfor bør følges tæt under graviditeten.¹¹⁶
13. Sportsdeltagelse: PCCD patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Tidlig iskæmisk hjerte-kar sygdom

Iskæmisk hjerte-kar sygdom (IHS) er en multifaktoriel sygdom. En familieanamnese med IHS afspejler derfor såvel genetiske forhold som f.eks. kulturelle og adfærdsmæssige faktorer. Forekomst af IHS hos 1. ledsslægtninge er en stærk og uafhængig risikofaktor for IHS, som *indebærer en 2-3-fold forøgelse af risikoen for IHS*.^{117 118 119 120} Familieanamnese med IHS indgår ikke eller kun sparsomt i de traditionelle risikoalgoritmer (f.eks. SCORE), som derfor kan underestimere risikoen for IHS hos individer med familær forekomst af IHS; dette gælder især ved risikostratificering hos yngre personer. IHS kan klassificeres som tidlig, hvis patienten er < 55 år for mænd og < 60 år for kvinder, men aldersgrænsen sættes ofte ved < 50 år og hos 1. ledsslægtninge øges risikoen med lavere probandalder.^{117 119} Denne aldersgruppe (< 50 år) tegner sig aktuelt for ca. 11% af AMI-tilfældene i Danmark. Imidlertid har ca. 90% af alle AMI-patienter mindst én konventionel, modificerbar risikofaktor (dvs. rygning, dyslipidæmi, hypertension, diabetes mellitus, abdominal overvægt osv.), hver med sit potentielle genetiske bidrag, hvorfor der ved IHS foreløbig kun sjældent er behov for genetisk udredning. En lang række undersøgelser har vist associationer mellem IHS (sædvanligvis AMI) og udvalgte enkelt-nukleotids-polymorfier (*single nucleotide polymorphisms* [SNPs], også kaldet genvarianter) i kandidatgener, hvis genprodukter er impliceret i patofysiologien ved IHS. Det gælder f.eks. mediatorer indenfor lipidmetabolisme, ilt-radikalreaktioner, inflammation, koagulation og insulinresistens (se nedenfor). Der kendes i dag hundredevis af IHS-associerede genvarianter, men analyserne har ofte metodologiske mangler og tidlige rapporter om positive (oftest svage) associationer er ofte blevet afkræftet i mere definitive opfølgingsstudier. Det er omdiskuteret, om bestemmelse af individuelle IHS-associerede genvarianter forbedrer risikostratificering ift. de traditionelle risikoalgoritmer. Det humane genom indeholder >10 millioner SNPs, og genetiske associationsstudier er i blevet revolutioneret af *genome-wide association studies*, som, vha. genchips (*microarrays*), muliggør undersøgelse af associationen mellem et fænotypisk træk (f.eks. IHS) og 100.000-vis af SNPs og mikrosatelitmarkører fordelt over hele genomet, uden behov for a priori-hypoteser om specifikke kausale mekanismer. Sådanne undersøgelser har bl.a. vist association mellem SNPs på kromosom 9p21 og AMI, koronarkalcifikation, blodprop i hjernen, perifer arteriesygdom og arterielle aneurismer, men de tilgrundliggende mekanismer er uafklarede. Udviklingen indenfor molekylærgenetik og bioinformationsteknologi må i fremtiden forventes at give mulighed for samtidig bestemmelse af kombinationen af en lang række genvarianter, hvilket formentlig kan bidrage til forbedret genetisk risikostratificering.^{118 119 120}

Formålet med familieudredningen er at identificere slægtninge med øget risiko for IHS forud for udvikling af manifest sygdom. Principet i håndteringen af slægtninge med disposition til tidlig IHS er at minimere vedkommendes modificerbare risikofaktorer for IHD mest muligt, bl.a. understøttet af risikoestimering vha. SCORE-algoritmen.¹¹⁹

1. Prævalens: I 2010 var der i alt 8.805 patienter med 1. gangs-AMI, af disse var 208 (2,4%) < 40 år og 968 (11%) < 50 år.
2. Arvegang: Polygen, med undtagelse af de monogent betingede dyslipidæmier, hvoraf kun familær hyperkolesterolemia foreløbig er relevant for genetisk diagnostik (se særskilt afsnit).

3. Associerede gener:
 - a. Lipid relaterede gener: LDL receptor, apolipoprotein B, PCSK9, apolipoprotein E, apolipoprotein a, lipoprotein lipase, hepatisk lipase, kolesteryl-ester transfer protein (CETP), ATP-bindende kassette transporter G1 mv.
 - b. Andre gener: Der er fundet association mellem IHS og en lang række SNPs, bl.a. i gener for lymphotoxin alpha, *kinesin-like* protein 6, plasminogen aktivator inhibitor-1, trombospondin-4, endotelial konstitutiv nitrogenoxyd syntetase, angiotensin converting enzyme, angiotensin II type 1-receptor, NAD(P)H oxydase, TGF- β , GPIIb/IIIa-receptor, interleukin-6, TNF- β , 5-lipooxygenase aktiverende protein galektin-2, Toll-like receptor 4, RANTES, CD14, MMP-3 og -9, E-selektin, methylenetetrahydrofolat reduktase, østrogenreceptor, mv. Værdien af mutationer i disse gener er endnu uafklaret.
4. Symptomer: Probander er sædvanligvis asymptomatiske indtil evt. fremkomst af aterosklerotisk sygdom (IHS, cerebrovaskulær sygdom, perifer arteriesygdom osv.).
5. Diagnostiske kriterier: IHS klassificeres her som tidlig, hvis patienten er < 50 år. En familieanamnese med tidlig IHS tyder på genetisk disposition for IHS.
6. Risikomarkører: Sandsynligheden for genetiske bidrag til risikoprofilen øges ved en positiv familieanamnese. Derudover stiger risikoen for pårørende jo flere 1. ledsslægtninge, der har IHS og jo yngre den/de afficerede slægtning(e) er ved IHS-debut.¹¹⁷ Ved svær hyperkolesterolemia (LDL-kolesterol > 5,0 mM), samt tilstedeværelse af senexantomer, arcus cornea mv., må man mistænke familær hyperkolesterolemia.
7. Udredning af proband og 1. ledsslægtninge (kaskade-screening):
 - a. Klinisk: Probander med tidlig IHS bør udredes og behandles svarende til terapimålene ved sekundærforebyggelse. Der udarbejdes familiestamtræ mhp. forekomst af tidlig IHS (her < 50 år). Den behandlende læge på sygehuset initierer en sådan familieudredning. Voksne 1. ledsslægtninge (søskende og børn > 18 år) bør tilbydes udredning. Den omfatter anamneseoptagelse fokuseret på kardiovaskulær sygdom og livsstilsfaktorer (rygning, motion, kost, alkohol mv.), samt måling af BT, kolesteroltal, evt. lipoprotein(a), blodsukker, vægt, højde og taljemål.¹¹⁹ Herudfra beregnes et samlet konventionelt risikoscore (f.eks. SCORE), der må suppleres med et skøn over betydningen af den familiære disposition mhp. individualiseret rådgivning om livsstilsfaktorer, samt stillingtagen til behov for yderligere udredning, behandling og opfølgning. Da 1. ledsslægtninge har ca. 2-3 fold øget risiko for IHS, kan deres konventionelle SCORE-risiko skønsmæssigt ganges med **2-3**, hvorved tidlig og aggressiv primær forebyggelse ofte kommer på tale.
 - a. Molekylær-genetisk: IHS er en kompleks, multifaktoriel sygdom og effekten af at lægge en genetisk risikoprofil oveni de traditionelle risikofaktorer for IHS, kendes ikke. Molekylær-genetiske undersøgelser er derfor aktuelt kun relevante ved mistænkt familær hyperkolesterolemia. Herudover findes der foreløbig intet valideret molekylær-genetisk udredningsprogram ved tidlig IHS.

8. Behandling af proband og slægtninge: Der tilstræbes optimal behandling af de kendte modificerbare risikofaktorer i henhold til aktuelle retningslinjer.
9. Klinisk opfølgning: Følger de generelle retningslinjer i relation til primær eller sekundær profylakse af IHS. Mht. familiær hyperkolesterolemie, se afsnit nedenfor. Slægtninge > 18 år uden tegn til kardiovaskulær sygdom eller behandlingskrævende risikofaktorer i øvrigt kan afsluttes, efter grundig information om værdien af fortsat hjerterigtig livsstil, samt anbefaling af senere kontrol af risikoprofilen via egen læge, f.eks. fra 40-årsalderen.
10. Undersøgelse af børn: Fraset ved familiær hyperkolesterolemie, er der ikke indikation for at undersøge børn og unge < 18 år.
11. Graviditet og fødsel: Gravide med kendt IHS bør følges på specialafdeling i kombination med svangreambulatorium mhp. optimeret kontrol af risikofaktorer under graviditet, fødsel og amning, inkl. undgåelse af føto-toksiciteten af visse typer af kardiovaskulær medicin (f.eks. ACE-hæmmere). For raske kvinder med familiær disposition til tidlig IHS gælder retningslinjerne ovenfor, herunder øget opmærksomhed på IHS-symptomer og rådgivning vedr. primær forebyggelse af IHS.
12. Sportsdeltagelse: Patienter med tidlig IHS har ofte nedsat fysisk kapacitet og derved begrænsninger mht. konkurrencesport. Patienter med tidlig IHS anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis. Raske slægtninge opfordres til sportsudøvelse iht. Sundhedsstyrelsens almindelige anbefalinger.

Familiær hyperkolesterolemie

Familiær hyperkolesterolemie (FH) er en relativ hyppig monogen arvelig sygdom i lipoprotein metabolismen forbundet med betydeligt forhøjet plasma low density lipoprotein (LDL)-kolesterol fra fødslen, senexantomer og risiko for udvikling af tidlig iskæmisk hjerte-kar sygdom (IHS). Hos personer med heterozygot FH (heFH) ses typisk plasma LDL-kolesterol på 5-15 mmol/l. Senexantomer, som er specifikke for sygdommen, er til stede hos ca. halvdelen af midaldrende FH-patienter, men udvikles ikke hos alle. Arcus cornea og xantalasmata ses ofte, men er ikke specifikke for FH. Ubehandlet ses IHS i 30-50 års alderen, og cirka 50% af mænd og 30% af kvinder med ubehandlet heFH har haft et letalt eller ikke letalt myokardieinfarkt, når de er henholdsvis 50 og 60 år gamle. Den meget sjældne homozygote tilstand (hoFH) er yderst alvorlig med plasma LDL-kolesterol på 10-30 mmol/l, kutane- og senexantomer samt arteriosklerose i aorta og koronarcar før 10 års alderen. Hos ubehandlede patienter med hoFH udvikles IHS med stor risiko for kardiovaskulær død typisk inden 15-20 års alderen. Tilfredsstillende kontrol af plasma LDL-kolesterol kan i dag opnås hos de fleste patienter med heFH ved en kombination af fedtfattig kost og kolesterolsænkende farmakologisk behandling. Ved hoFH, er supplerende, selektiv LDL-aferease oftest nødvendig. Der foreligger god dokumentation for, at tidlig diagnose og kolesterolsænkende behandling kan forsinke eller faktisk forebygge udviklingen af tidlig IHS hos personer med FH.

FH forårsages langt hyppigst af mutationer i genet kodende for LDL-receptoren, der regulerer koncentrationen af plasma LDL-kolesterol ved at internalisere apolipoprotein B-100 (apoB) holdige lipo-

proteiner.¹²¹ Tre LDL-receptor mutationer (W23X, W66G, W556S) forklarer 30-40% af FH i Danmark, resten er overvejende betinget af »private« LDL-receptor mutationer.¹²² I 2013 kendes mere end 70 forskellige LDL-receptor mutationer i Danmark og på verdensplan mere end 1600 (www.ucl.ac.uk.fh og www.umd.necker.fr). Mutationen R3500Q i LDL-receptorliganden apoB forårsager en sygdom, der til forveksling ligner FH både klinisk og biokemisk og betegnes familiær defekt apoB (FDB).¹²³ FDB forløber dog oftest lidt mildere end klassisk FH. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) er determinerende for plasma LDL-kolesterol niveauet, idet PCSK9 binder til LDL-receptorer og direkte forårsager deres nedbrydning. Mutationer, der medfører »gain of function« i PCSK9 genet, forårsager svær FH-analog monogen arvelig hyperkolesterolemie.¹²⁴ Mutationerne er sjældne og skønnes at forklare under 3% af FH.¹²⁵ Omvendt er »loss of function« mutationer i PCSK9 genet forbundet med reduceret LDL-receptor nedbrydning, og derved med lavere LDL-kolesterol koncentrationer i plasma og nedsat risiko for IHS. Disse mutationer er ikke helt sjældne og bidrager til forklaring af populationens kolesterolniveau. Ydermere kan disse mutationer hos individet kamouflere en FH-givende mutation og således forårsage et falskt indtryk af, at FH mutationen er recessiv. Denne omstændighed taler for genetisk udredning af FH. Hæmning af PCSK9 er et mål for nye lægemidler, og der er udviklet monoklonale antistoffer mod PCSK9 med stort LDL-reducerende potentiale. Disse lægemidler er på vej i klinisk kontrollerede undersøgelser. Formålet med familieudredning er at identificere og tilbyde profylaktisk behandling til slægtninge med FH.

1. Prævalens: heFH – 1 : 500, dvs. ca. 10.000 personer i DK; hoFH – 1 : 1.000.000, dvs. 0-5 i DK. Nye undersøgelser (herunder danske) tyder på at prævalensen af heFH er højere end 1 : 500.
2. Arvegang: Autosomal dominant arvegang.
3. Involverede gener:
 - a. LDL-receptor gen (FH – klassisk form).
 - b. ApoB gen (FDB).
 - c. PCSK9 gen (FH-analog, sjældne årsag).
4. Symptomer: FH er generelt asymptomatisk indtil debut af aterosklerotiske manifestationer; angina pectoris, akut koronar syndrom, transitorisk cerebral iskæmi, cerebral trombose eller perifer arteriel sygdom. Senexantomer kan i nogle tilfælde medføre uspecifikke symptomer, der kan føre til fejlvisitation.
5. Diagnostiske kriterier: Hyperkolesterolemie (LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l (> 4,0 mmol/l ved alder < 16 år) og mindst et af nedenstående kriterier:^{126 127 128}
 - a. Patienten eller førsteledsslægtning har senexantomer (hyppigst achillessener, patellarsener, håndens extensorsener) (= sikker FH).
 - b. 1. ledsslægtning med LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l (voksne) eller > 4,0 mmol/l (barn < 16 år) (= sandsynlig FH).
 - c. Forekomst af tidlig IHS i familien; før 60-års alderen hos 1. ledsslægtninge og før 50-års alderen hos 2. ledsslægtninge (= sandsynlig FH).
6. Udredning af proband og slægtninge: Tilbydes initialt 1. ledsslægtninge (kaskade-screening):

Klinisk:

- a. Anamnese med fokus på kardiovaskulære symptomer og familiestamtræ (forekomst af tidlig IHS og/eller hyperkolesterolemie i familien).
- b. Lipid-profil (total-kolesterol, LDL-kolesterol, high density lipoprotein (HDL)-kolesterol, triglycerid (TG)). I udvalgte tilfælde også lipoprotein (a) (Lp(a)).
- c. Klinisk undersøgelse inkl. forekomst af senexantomer.
- d. Hvile-EKG.
- e. Ved klinisk mistanke om IHS suppleres med hjerte-CT eller KAG.

Genetisk: Såfremt de diagnostiske kriterier er opfyldt tilbydes undersøgelse for LDL-receptor mutation og apoB mutation. Sygdomsfremkaldende mutation findes hos mere end halvdelen.^{129 130 131}

7. Risikomarkører: Kendte risikofaktorer som fx tobaksrygning, diabetes mellitus, hypertension og abdominal fedme øger risikoen for udvikling af aterosklerotiske manifestationer.
8. Behandling af proband og slægtninge:
 - a. Generelle kolesterolsænkende tiltag i henhold til ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.¹³²
 - b. Farmakologisk kolesterolsænkning (primært potente statiner, men kombinationsbehandling med andre kolesterolsænkende medikamenter er oftest nødvendig).
 - c. Selektiv LDL-aferease (kun hoFH og svær, farmakologisk refraktær heFH).
9. Behandlingsmål: LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l. Hos personer med særlig høj risiko herunder personer med IHS bør LDL-kolesterol være < 1,8 mmol/l. Disse mål kan være svære at opnå hos personer med FH, men man bør altid opnå mindst en 50% reduktion af LDL-kolesterol.
10. Klinisk opfølgning:
 - a. Efter behandling er iværksat, følges probander/slægtninge med FH typisk i ambulant regi 1-2 gange årligt, med kontrol af lipidstatus og justering af medicinsk behandling. Man skal være opmærksom på debut af aterosklerotiske manifestationer.
 - b. I sjældne tilfælde (jf. ovenstående) findes slægtninge med »normal« kolesterolniveau trods mutation. Sådanne personer bør tilbydes kontrol af lipidstatus, fx hvert andet år indtil omkring 60 års alderen. Slægtninge over 25 år med »nor-

mal« serumkolesterol niveau og »ukendt« genetisk årsag kan afsluttes. Under denne alder bør lipidstatus kontrolleres hvert andet år.

- c. Slægtninge med normal lipidprofil og negativ gen-fund afsluttes.

11. Undersøgelse af børn: Det er individuelt i hvilken alder, det er mest hensigtsmæssigt at tilbyde diagnostik af børn og unge i familier med kendt FH. Diagnosen FH kan oftest (men ikke altid) stilles fra fødslen, men er specielt relevant fra det tidspunkt, hvor farmakologisk behandling kommer på tale. I de fleste familier bør diagnostik tilbydes i ca. 15 års alderen, men internationalt tilbydes diagnostikken i stigende grad i tidlig skolealder og statinbehandling allerede i ca. 10 års alderen.¹³³ Indtil diagnosen foreligger, kan børn og unge spise samme fedtreducerede kost som resten af familien og tilrådes ikke at begynde tobaksrygning. Svær familieanamnese med tidlig forekomst af IHS taler for tidligere diagnostik og behandling. Igen bygger det på en individuel vurdering, men det synes rationelt i de sværeste tilfælde at tilbyde diagnostik og farmakologisk behandling fra 6-10 års alderen. Den raske forælder skal have bestemt sin lipid-profil. Er der mistanke om hoFH (rask forælder har hyperkolesterolemie) eller mulighed for hoFH (begge forældre har FH) bør diagnostik iværksættes så tidligt som muligt, dvs. også hos helt små børn, og familien bør henvises til klinisk genetisk afdeling mhp. rådgivning.
12. Behandling af gravide: Kun den medicinske behandling af FH giver anledning til bemærkninger. Der foreligger imidlertid meget begrænsede data vedrørende lipidsænkende behandling og sikkerhed hos gravide og ammende. Det anbefales, at kvinder informeres om at stoppe behandling med lipidregulerende medicin mindst 3 måneder før graviditetsønske. Behandling genoptages, når amningen er afsluttet. Der er sædvanligvis ikke grund til at kontrollere lipidstatus i perioden. I tilfælde, hvor aterosklerotisk hjertekarsygdom allerede forekommer, eller den gravide har homozygot FH, kan farmakologisk behandling (primært resin) og/eller LDL-aferease overvejes.
13. Sportsdeltagelse: Ingen restriktioner vedrørende sportsaktivitet, hverken på motions- eller elite/konkurrence plan.

Der henvises i øvrigt til holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab om Familiær hyperkolesterolemie (FH) 2012.¹³⁴

Aflejrings sygdomme

Familiær amyloidose

Amyloidoserne er sygdomme, hvor ellers normalt opløseligt protein danner uopløselige ekstracellulære fibrilaflejringer, som kan ødelægge vævene. Det er en såkaldt konformations-sygdom, idet et eller flere af cellens proteiner foldes forkert. Der findes forskellige typer:

Familiær amyloidose er den arvelige form, som vanligvis skyldes mutationer i Transthyretin (TTR) genet, men også kan skyldes mutationer i apolipoprotein A eller atrial natriuretisk peptid generne. TTR, tidligere kaldt præalbumin, er et naturligt forekommende transportprotein af bl.a. thyroxin. Det produceres i leveren. Det abnorme TTR aflejres i forskellige væv, hvilket kan medføre perifer neuropati, nyre-påvirkning, autonom dysfunktion med overvejende gastrointestinale symptomer og kardiomyopati. Det fænotypiske billede er meget afhængigt af mutationen. Den i Danmark forekommende type er karakteriseret ved kardiomyopati, som klinisk debuterer i 35 - 40 års alderen, og ved aflejringer i håndleddets seneskeder som medfører karpaltunnelsyndrom. Ubehandlet har sygdommen et malignt forløb med død af hertesvigt. Abnormt TTR kan immunhistologisk ikke skelnes fra normalt TTR, som ses ved senil systemisk amyloidose. Indtil nu er der beskrevet mere end 100 mutationer, som medfører ændringer i TTR proteinet. Det er typisk én aminosyre (missense mutation), som ændres og det er beskrevet i omkring 40% af de 127 aminosyrer, der er i molekylet. Hyppige varianter er val30met og val122lle. Der er øget forekomst af bestemte mutationer i forskellige etniske grupper og lande.^{135 136 137}

Øvrige amyloidose typer:

- Immunglobulin amyloidoserne, som skyldes plasmacelle-dyskrasier enten i form af primær amyloidose eller sekundært til maligne plasmacelledyskrasier som myelomatose. Det er typisk let kæde protein (AL-amyloid light chain).
- Sekundær amyloidose, som er karakteriseret ved reaktive amyloidfibriller, som produceres i relation til kronisk inflammationstilstande, f.eks. tuberkulose og rheumatoid arthritis (amyloidassocieret protein). Disse typer giver sjældent hjerteinvolvering.
- Hæmodialyse-associeret amyloidose, som er karakteriseret ved beta2-mikroglobulin amyloidfibriller, men sjældent giver hjerteinvolvering.
- Senil systemisk amyloidose skyldes aflejringer, der stammer fra normal Transthyretin, og ses helt overvejende hos personer >70 år. Kan ved autopsi påvises hos op til 25% af 80+ årige, men giver langt sjældnere anledning til hertesygdom. Involverer primært atrier og aorta og sjældnere ventrikler, men kan medføre hertesvigt og AV overledningsforstyrrelser.

Alle de nævnte amyloidosetyper kan medføre kardiell involvering, og det er derfor helt afgørende, at det aflejrede amyloid karakteriseres, og at der undersøges for primær og sekundær amyloidose, før diagnosen familiær amyloidose kan stilles.

Nedenstående gælder udelukkende for den familiære amyloidose. Formålet med familieudredning er at identificere slægtninge med risiko for at udvikle amyloidose og at forebygge sygdomskomplikationer.

1. Prævalens: Sjælden. Optræder i DK overvejende i to familier fra Djursland og Lolland.
2. Involverede gener: I Danmark er den helt dominerende amyloid-variant TTR-leu111met.
3. Arvegang: Autosomal dominant med høj penetrans og ekspressivitet fsv. angår TTR-leu111met mutationen i Danmark, hvorimod andre mutationer har varierende penetrans og ekspressivitet.
4. Symptomer: For TTR-leu111met ses primært symptomer fra hjerte og karpaltunnelsyndrom. Dyspnø, træthed, og – ofte svære - ødemer dominerer. Første symptom er ofte karpaltunnel-symptomer. Mange er opereret herfor, før der kommer kardielle symptomer.
5. Klinisk diagnose: Vævsprøve, hvor der kan påvises amyloid (positiv Congo rød farvning samt grøn dobbeltbrydning i polariseret lys), som ved immunfarvning er af typen Transthyretin. Herunder kontrol-farvning med sera imod andre typer af amyloidose for at sikre en korrekt immunologisk identifikation og udelukkelse af abnorm kappa/lamda ratio ved analyse af lette kæder i blodet. Vævet kan være fra seneskede i håndled, rektumbiopsi, subkutan abdominal fedtbiopsi eller myokardiebiopsi. Kardiell involvering godtgøres af abnormt EKG, udvikling af low voltage (som ikke ses hos alle), samtidig »glinsende« hypertrofi af venstre ventrikels væg ved ekkokardiografi, og positiv myokardiebiopsi. Initialt er billedet foreneligt med restriktiv kardiomyopati. Senere ses også systolisk dysfunktion. MR kan bidrage i diagnostikken, da de morfologiske tegn kan påvises og efter gadolinium indgift får myokardiet en meget abnorm inversion-tid.
6. Behandling: Så snart hjertepåvirkning kan påvises bør patienten henvises til vurdering mhp. evt. levertransplantation. Det anbefales at følge patienten tæt og afvente de første sikre, men beskedne tegn på, at sygdommen også angriber hjertet, og på dette tidspunkt bør patienten i fravær af kontraindikationer listes aktivt til levertransplantation. Patienten følges med EKG og ekkokardiografi. Ved betydelig kardiell involvering (LVEF < 45 %) kan kombineret lever- og hjertetransplantation overvejes. Patienter, som ikke kan transplanteres, behandles overvejende med diuretika. Digoxin og calciumantagonister er kontraindicerede, idet de kan forværre tilstanden. Ved involvering af nervesystemet hos patienten med TTR mutation overvejes behandling med tafamidis (transthyretin stabilizer). Der er endnu ikke (2013) påvist effekt af tafamidis på TTR hjerteinvolvering.
7. Udredning af slægtninge. Indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening): Ved påvist TTR-leu111met variant hos index patient tilbydes primært genetisk undersøgelse af familiemedlemmer fra 15-16 års alderen. Ellers både klinisk og genetisk undersøgelse.
 - a. Klinisk:
 - i. Anamnese.
 - ii. Klinisk undersøgelse.
 - iii. EKG.
 - iv. Ekkokardiografi.
 - b. Genetisk:

Primært for TTR-leu111met varianten, subsidiært for val-30met og val122lle, dog afhængig af etnisk oprindelse og familiehistorie.¹³⁸

8. Behandling og opfølgning af slægtninge:
 - a. Negativ genetik og normale undersøgelser: Afsluttes
 - b. Negativ genetik og positiv klinisk undersøgelse: Diagnosen variant TTR amyloidose revurderes.
 - c. Positiv genetik og normale undersøgelser: Følges årligt med EKG, ekkokardiografi (evt. MR) fra 25-30 års alderen, dog afhængig af variant-type.
 - d. Positiv genetik, positiv klinisk undersøgelse: Se behandling ovenfor.
9. Graviditet og fødsel: Ingen restriktioner eller særlige hensyn, hvis der ikke er påvist hjerteinvolvering. Ved påvist hjerteinvolvering må graviditet nok betragtes som relativt kontraindiceret.
10. Sportsdeltagelse: Ved kardiell involvering bør konkurrencesport formentligt frarådes. Patienter med familiær amyloidose anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Fabry's sygdom

Anderson-Fabry sygdom (Fabry's sygdom) er en sjælden X-bundet sygdom, hvor mangel på α -galaktosidase A medfører progressiv intracellulær ophobning af glukosfingolipider (primært glykotriaosylceramid) i mange forskellige væv.^{139 12} Serum enzymaktiviteten af α -galaktosidase A er hos afficerede mænd ca. 5% af det normale, men hos heterozygote kvinder ses meget varierende værdier spændende fra lave værdier som hos mænd til helt normale niveauer. Kvinders varierende inaktivering af de to X-kromosomer i forskellige organer er en blandt flere forklaringer på de betydelige forskelle i enzymaktivitet - og serumaktiviteten afspejler derfor ikke nødvendigvis organaktiviteten af enzymet hos den enkelte kvinde. Af samme årsag kan der ses meget varierende kliniske billeder selv i den samme familie, hvor afficerede individer har identiske mutationer. Kardiologers opmærksomhed på Fabry-diagnosen er særlig vigtig pga. den potentielt reversible tilstand (se nedenfor), der kan korrigeres ved tilførsel af det manglende enzym, en behandling der er blevet tilbudt i Danmark i mere end 10 år.¹²

Symptomer og kliniske fund: Særlig karakteristisk er, at patienterne – ofte allerede fra barndommen - har voldsomme varme/kuldeprovokerede smerter i hænder og fødder (akroparæstesier/neuropatiske smerter), nedsat/ophævet evne til at svede (hypo-/anhidrosis), samt gastrointestinale symptomer. Senere i forløbet kan sygdommen medføre arteriel hypertension, hypertrofi af venstre ventrikel, hjerteinsufficiens, overledningsforstyrrelser, nyreinsufficiens, angiokeratomer og CNS-involvering med bl.a. apopleksi, tinnitus, og høretab.¹⁴⁰ Desuden er atrieflimren ca. 4 gange hyppigere end i baggrundsbefolkningen. Heterozygote kvinder udvikler som hovedregel også sygdommen, men oftest senere i livet end mænd.¹⁴¹

Den kardielle involvering er hyppig, primært med udvikling af hypertrofi af venstre ventrikel. I enkelte familier er den kardielle involvering dominerende (den kardielle variant). I starten ses normal LVEF, mens vævsdoppler ekkokardiografi formentlig kan påvise nedsat funktion af LV tidligere i forløbet. Med tiden udvikles ofte nedsat LVEF og hjerteinsufficiens. Højre ventrikel er som regel normal. I myokardiopsier kan ses fibrose og ved elektronmikroskopi kan det intracellulært akkumulerede glycolipid evt. ses organiseret

i koncentriske lamelstrukturer. Fibrosen kan evt. verificeres ved MR scanning.

De kardiologiske differentialdiagnoser omfatter bl.a.:

- a. Sportshjerte.
- a. Hypertensiv hjertesygdom.
- a. Amyloidose med kardiell involvering.
- a. Hypertrofisk kardiomyopati af anden årsag.
- a. Hæmokromatose.
- a. Dilateret kardiomyopati af anden genese.

Prognose: Progressivt organsvigt. Nogen regression af den kardielle hypertrofi med enzymsubstitution er beskrevet i flere studier.^{142 143}

¹⁴⁴ Der foreligger ikke dokumentation for, at enzymsubstitution forbedrer overlevelsen.¹⁴³ Den gennemsnitlige levealder er reduceret hos både mænd (~50 år) og kvinder (~70 år) og kardiovaskulær sygdom er den hyppigste dødsårsag.^{139 145}

1. Prævalens: Fabry's sygdom er diagnosticeret hos ca. 70 patienter fra ca. 10 familier i Danmark.
2. Arvegang: X-bundet.
3. Diagnostiske kriterier: Ved klinisk mistanke bekræftes diagnosen hos mænd ved måling af nedsat enzymaktivitet (α -galaktosidase A) i leukocytter og hos kvinder ved genetisk undersøgelse med påvisning af mutation i genet, der koder for α -galaktosidase A.¹⁴⁶
4. Sygdomsgener: Genet, der koder for α -galaktosidase A (GLA).
5. Kardielle fund: Hyppigst ses hypertrofi af venstre ventrikel – evt. med en HCM-lignende fænotype. Der kan ses kort PQ interval uden at dette repræsenterer en WPW-lignende tilstand.
6. Udredning af probander og slægtninge: Patienter mistænkt for Fabry's sygdom; i den kardiologiske klinik specielt med uforklaret hypertrofi eller med både uforklaret hypertrofi, hjerteinsufficiens og evt. andre Fabry-symptomer, henvises til udredning og behandling på specialafdeling (se pkt. 9). Udredning af familiemedlemmer foretages ligeledes på specialafdeling (Endokrinologisk afdeling, Rigshospitalet). Familieudredningen omfatter også børn efter forudgående klinisk genetisk rådgivning, idet børn også ses klinisk afficerede.
 - a. Kardiologiske undersøgelser:
 - i. Familieanamnese.
 - ii. EKG, som ofte viser hypertrofi af venstre ventrikel. AV-blok, evt. kort PQ, grenblok og atrieflimren forekommer.
 - iii. Ekkokardiografi med vurdering af hypertrofi og radial og longitudinal funktion af venstre ventrikel.
 - iv. Koronararteriografi ved brystsmerter eller hjerteinsufficiens.
 - b. Genetik: Undersøgelse foretages på specialafdeling. Tolkning af genetiske undersøgelser kan være vanskelig.
7. Kontrol i kardiologisk regi: Patienter med sygdom og personer med påvist mutation får foretaget klinisk undersøgelse, ekkokardiografi og Holter-monitorering årligt. Hvis der er udviklet en HCM-lignende fænotype, bør der som led i risikostratificering også overvejes årlig arbejds-test.
8. Klinisk kontrol af børn: Dette organiseres af Endokrinologisk afdeling/Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet.
9. Behandling: Primær behandling er enzymsubstitution.¹² Behandling

gen tilbydes fra debut af symptomer og/eller organpåvirkning og organiseres af Endokrinologisk afdeling, Rigshospitalet. Formålet med behandlingen er primært at reducere forekomsten af nyreinsufficiens og hjerteinsufficiens samt øvrige symptommanifestationer. Sekundært behandles organmanifestationer jf. sædvanlige retningslinjer for atrieflimren, hypertension, hjertesvigt, uræmi, CNS-involvering mm.

10. Behandling og opfølgning af slægtninge.

- a. Negativ genetik og normale undersøgelser: Afsluttes.
- b. Positiv genetik og normale undersøgelser: Følges på specialafdeling.
- c. Positiv genetik, positiv klinisk undersøgelse: Se behandling ovenfor.

11. Graviditet: Kvinder med Fabry's sygdom kan gennemføre normal graviditet og fødsel, med mindre der er organ-involvering, der kræver særlige forholdsregler.

12. Sportsdeltagelse: Når der er påvist hjerteinvolvering frarådes deltagelse i konkurrencesport – omend der ikke foreligger dokumentation herfor. Fabry patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Andre arvelige hjertesygdomme

Pulmonal arteriel hypertension

Pulmonal arteriel hypertension (PAH) betegner en gruppe sygdomme, som hæmodynamisk er karakteriseret ved forhøjet pulmonaltryk (middel PA-tryk i hvile >25 mmHg) og lungekar-modstand (>3 Wood units) og samtidig normalt tryk i venstre atrium og lungevenerne (<15 mmHg). PAH udspiller sig i de små pulmonalarterier, hvor karvæggen er fortykket pga. proliferative forandringer i både intima, media og adventitia. Forandringerne medfører lumenforsnævring og tendens til in-situ trombose pga. langsomt flow. Endotheldysfunktion og forøget vasokonstriktor aktivitet er til stede tidligt i sygdomsprocessen. Uden behandling progredierer sygdommen med gradvist stigende lungekar-modstand og efterhånden svigt af højre ventrikel. Nedsat dannelse af NO og prostacyclin samt forøget produktion af endothelin i pulmonalarterierne er vigtige elementer i patofysiologien ved PAH.

PAH uden påviselig årsag (tidligere kaldet primær pulmonal hypertension) kan optræde enten sporadisk (idiopatisk PAH; IPAH) eller som en arvelig tilstand (hereditær PAH; HPAH). Ved familiær PAH er arvegangen autosomal dominant, og i 50% af familierne findes mutationer i genet for »bone morphogenetic protein receptor type 2« (BMPR2). Denne receptor påvirkes af proteiner i TGF- β systemet, der har betydning for vækst, differentiering og apoptose. Mutationer i BMPR2 genet, hvoraf der er beskrevet ca. 300 forskellige, formodes at bidrage til forøget celleproliferation i de små pulmonalarterier ved PAH. Penetransen af BMPR2 mutationer er lav (10-20%), hvorfor kliniske symptomer kan springe generationer over. PAH forekommer også i familier med hereditær hæmoragiske telangiectasier (Osler), og i disse familier er der påvist mutationer i activin receptor-like kinase-1 (ACVRL1) og endoglin (ENG) genet, der begge koder for proteiner, som er receptorer i TGF- β systemet. BMPR2 mutationer forekommer overraskende også hos 25% af IPAH patienter uden familie-anamnese. PAH optræder associeret med bindevævssygdomme (især sklerodermi), HIV infektion, leversygdomme (portal hypertension), medfødt systemisk til pulmonal shunt samt farmaka/toxiner. Også blandt de associerede former for PAH (APAH) er der meddelt BMPR2 mutationer. Det ser således ud, som om ydre faktorer (trigger-faktorer) kan præcipitere sygdommen blandt mutationsbærere.

Ca. 10-15% af PAH patienter er vasoreaktive over for NO. Denne lille gruppe af patienter har en særlig god prognose og kan behandles effektivt med calcium-antagonister. Patienter med BMPR2 mutationer er meget sjældent vasoreaktive (3.7%).

Undersøgelse af slægtninge til IPAH og HPAH patienter er begrundet i det forhold, at der findes specifik og virksom farmakoterapi for sygdommen, og en formodning om, at behandling indledt i en tidlig fase af sygdommen vil forbedre prognosen. ^{147 148 149 150 151 152 153}

1. Incidens: Idiopatisk PAH og familiær PAH 10 pr. år og hele PAH klassen 30 pr. år i DK.
2. Arvegang: Autosomal dominant. Lav penetrans på 10-20%.
3. Symptomer: Dyspnø, træthed og nedsat fysisk funktionsevne. Senere angina, anstrengelsesrelaterede nærsynkoper/synkoper og tegn på højresidig hjertereinsufficiens.
4. Diagnostiske kriterier: Ekkokardiografi: Tricuspidalreturgradient >40 mmHg. Definitiv diagnose kan kun stilles ved højresidig hjertekaterisation: Middel PA-tryk >25 mmHg og PCW <15 mmHg.

Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension, medfødt hjertesygdom og lungesygdom skal være udelukket.

5. Behandling: Farmakologisk: Calciumantagonister (NO-respondere), prostanoider, endothelin-receptor antagonister, fosfodiesterase-5 hæmmere. Lungetransplantation ved svigt af medicinsk behandling.
Andre forhold: Forøget risiko ved anæstesi/operation, hypoxi (herunder ophold i stor højde), appetithæmmende lægemidler og kokain.
6. Prognose og risikomarkører: Ubehandlet er overlevelsen efter 1, 3 og 5 år 68%, 48% og 24%. Forbedret prognose ved farmakologisk behandling. Lav WHO-klasse, 6-min gangtest <350 m, højt RA-tryk, lavt CI, højt PA-tryk, perikardieeffusion, VO_2 max <10 ml/min/kg og forhøjet BNP >180 pg/ml indikerer en dårlig prognose. Bevaret vasoreaktivitet over for NO indikerer en god prognose.
7. Udredning af slægtninge: Indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) fra 15 års alderen.
 - a. Klinisk: 1. ledsslægtninge til patienter med IPAH og HPAH tilbydes ekkokardiografi. I PAH familier har børn og søskende en risiko på 10% for at udvikle sygdommen. Ved normale forhold anbefales ikke yderligere kontrol, men personen opfordres alene til at blive genundersøgt ved symptomer på sygdommen. PAH ses sjældent hos børn og klinisk undersøgelse tilbydes derfor almindeligvis først fra 15-18 års alderen.
 - b. Genetisk: Klinisk genetisk rådgivning og BMPR2 gentest tilrådes for 1. ledsslægtninge til patienter med en kendt BMPR2 mutation eller ved 2 eller flere patienter i familien med PAH. Mutationsnegative slægtninge afsluttes, mens mutationsbærere tilbydes ekkokardiografi med 1-5 års mellemrum mhp at identificere tidlige stadier af PAH.
8. Involverede gener:
 - a. BMPR2: 50% af patienter med familiær PAH og 25% med idiopatisk PAH.¹⁵⁴
 - b. ACVRL1 og ENG: Patienter med både hereditær hæmoragiske telangiectasier (Osler) og PAH.
9. Behandling af slægtninge:
 - a. Asymptomatiske med PAH: Calcium-antagonister til patienter med positiv vasodilatationstest overfor NO.
 - b. Symptomatiske med PAH: Som under punkt 5.
10. Klinisk opfølgning: Alle slægtninge med PAH vil blive fulgt i specialiseret afdeling/center.
11. Graviditet og fødsel: Graviditet er forbundet med høj risiko og frarådes. Ved opstået graviditet er abort indiceret. God prævention er vigtig, da abort også er risikabelt.
12. Sportsdeltagelse: Patienter med PAH frarådes højintensitets sport og svær fysisk udfoldelse. PAH patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis.

Arvelige torakale aortasygdomme

For beskrivelse af udredning og behandling af aortasygdomme henvises til DCS-rapport fra 2008.¹⁵⁵

Familiær forekomst af aorta-aneurismer og/eller -dissektioner kan udover ved Marfan syndrom også ses med familiær ophobning ved bl.a. Ehlers-Danlos, Turner, Loeys-Dietz og Noonans syndromerne,

såvel som i familier uden påviselig syndrom-association, herunder ved bikuspid aortaklap. Både med og uden syndrom-associeret aortasygdom kan der i en del tilfælde påvises en genetisk ætiologi. Mange tilfælde er imidlertid ikke genetisk bestemte, men har anden ætiologi, f.eks. arteriel hypertension, degenerativ eller reumatisk aortaklapygdom, traume eller de sjældne infektiøse eller inflammatoriske aortasygdomme. I denne rapport er fokus de *arvelige torakale aortasygdomme*.

I perioden 1997-2003 blev der i Danmark årligt opereret ca. 60 patienter for torakal aorta-dissektion og ca. 30 patienter for torakal aortaaneurisme.¹⁵⁶ En dansk register-opgørelse viste en incidens af aorta-dissektion på 6:100.000, sv.t. 300 patienter pr. år.¹⁵⁷ DCS har i 2008 anslået, at der årligt er 5-700 nye tilfælde af aortaaneurisme og 3-500 nye tilfælde af aortadissektion.¹⁵⁵ Hovedparten af disse tilfælde ses hos patienter i aldersgruppen 50-80 år. I en dansk opgørelse af unge (1-35 år), der døde pludseligt og uventet fandtes torakal aortadissektion at være dødsårsagen i 21 ud af 314 (7%) autopserede tilfælde.²⁸ Det anslås, at måske op mod 1% af alle dødsfald i de industrialiserede lande skyldes aortaaneurisme.¹⁵⁸ Ud fra en antagelse, om at tidlig behandling reducerer sygeligheden og dødeligheden, er der udarbejdet guidelines for ved hvilke aorta-dimensioner, der bør tilbydes primær-profylaktisk operation.¹⁵⁵ Tilsvarende forventes, at tidlig diagnostik opnået gennem familie-screening vil muliggøre tidlig behandling og dermed reducere sygeligheden og dødeligheden af de arvelige aortasygdomme.

Syndrom-associerede aortasygdomme

Marfan syndrom er en autosomal dominant bindevævssygdom (prævalens 1 : 5.000, dvs. i DK ~1.000) med høj forekomst af aortaaneurisme og -dissektion.¹⁵⁹ Marfan syndrom skyldes overvejende mutation i *FBN1* genet, som koder for fibrillin-1, et glycoprotein, der indgår i aortas elastiske media-fibre. Der er fundet mere end 600 forskellige mutationer.¹⁶⁰ Yderligere er der påvist sygdomsfremkaldende mutationer i *transforming growth factor beta type II receptor* genet, *TGFBR2* (se nedenfor).¹⁶⁰ Der er familier forekomst hos ca. 75% af patienterne og der er høj penetrans. Den fænotypiske præsentation er variabel. Man opererer derfor med begreberne Marfan syndrom og Marfan lignende tilstande. Sidstnævnte er i det væsentligste MASS-fænotypen (**M**itral-klap-prolaps, **A**orta-rod diameter, **S**tria i huden og **S**kelet-forandringer), som kun i beskedent omfang er præget af aortadilatation, samt den såkaldte arvelige aortadilatation/-dissektion. Disse tilstande kontrolleres på samme måde som Marfan syndromet.

Ehlers-Danlos syndrom, vaskulær type (type IV) er en sjælden autosomal dominant sygdom, som skyldes defekt kollagen type III, kodet af *COL3A1* genet. Sygdommen karakteriseres af ruptur af arterier, uterus og tarme, udtalt tendens til blå mærker og karakteristiske ansigtstræk. Særligt pga arterie-rupturerne er den mediane overlevelse kun 48 år.¹⁶⁰

Turner syndrom skyldes undertalligt X kromosom hos en fænotypisk kvinde og er karakteriseret af lav statur; 10 - 25% har bikuspid aortaklap (BAV) og 8% har coarctation. Der er en øget forekomst af aorta-dilatation (~ 30%) og af aorta-dissektion med en middelalder på 35 år.¹⁵⁷ Dissektion ses hos patienter såvel med som uden BAV og/eller coarctation.

Loeys-Dietz syndrom er en meget sjælden autosomal dominant aortaaneurisme-sygdom forårsaget af mutationer i *TGFBR1*, *TGFBR2* (koder for receptorer, der er involveret i kar-vægs-glat-muskel-celle-differentiering og funktion), *SMAD3* (koder for protein, involveret i translokation af signal fra TGF- β receptorer på cellens overflade til nucleus) eller *TGFBR2* (*transforming growth factor- β 2*), og er karakteriseret af snoede arterier med aneurismer (stort set alle har aortarodsaneurisme), hypertelorisme og bifid uvula/ganespalte, og patienterne kan have en syndromagtig ansigts-fremtoning.^{161 162} Den gennemsnitlige levealder er 26 år.¹⁶⁰ Patienter med Loeys-Dietz syndrom er i risiko for aortadissektion ved lille aortadiameter.

Noonans syndrom, *polycystisk nyresygdom (autosomal dominant form)* og *andre typer af Ehlers-Danlos syndrom m.fl.* Disse arvelige sygdomme er i få tilfælde associeret med aorta-dissektion/aneurisme.¹⁶⁰

Non-syndrom associerede aortasygdomme

Der er påvist familier ophobning af aortadissektion og -aneurismer, uden at aortasygdommen er led i et syndrom.^{160 163} Studier har vist, at 10 - 20% af sådanne patienter, der er opereret for aneurisme eller dissektion, har 1. ledsslægtninge med samme tilstand. Patienter fra sådanne familier får manifestationer i yngre alder (~58 år) end patienter med sporadisk forekomst (~66 år), men dog væsentlig senere end patienter med Marfan (~27 år) eller Loeys-Dietz syndrom.¹⁶⁴ Der er primært tale om autosomal dominant arvelighed med betydelig genetisk heterogenitet, variabel ekspression og reduceret penetrans - lavest hos kvinder. I samme familie kan der både ses torakale og abdominale aortaaneurismer.¹⁶⁴ Hos ca. 15-20% af familier med torakal aortaaneurisme eller -dissektion kan der påvises en sygdoms-associeret mutation, som medfører abnorm funktion af aorta-væggens glatte muskelceller (*glat muskelcelle-specifikt alfa-actin (ACTA II)*) eller - *myosin heavy chain 11 (MYH11)*). *TGFBR2* mutationer er fundet i ca. 5% af de non-syndrom-associerede tilfælde.^{165 166}

Bicuspid aortaklap (BAV) forekommer hos 1(-2)% af befolkningen (M:K; 3:1). BAV optræder oftest isoleret, men ses også som led i andre syndromer eller malformationer, hyppigst coarctatio (50-75% af patienter med coarctatio har BAV). BAV kan også forekomme ved bl.a. ASD, VSD og PDA. BAVs genetiske komponent er ca. 90% - helt overvejende autosomal dominant arveligt. I et studie fandtes, at 9% af patienterne med BAV havde slægtninge med BAV, og i familier med > 1 afficeret slægtning sås BAV hos op til 24%.¹⁶⁷ Den specifikke genetiske ætiologi er sparsomt belyst.

BAV er associeret med dilatation af aorta ascendens og, sjældnere, aortaroden, også uden betydende AS eller AI, og der er derfor øget risiko for udvikling af torakal aorta-aneurisme.¹⁶⁸ Familiemedlemmer kan udvikle aorta-aneurisme uden BAV.¹⁶⁰ I et studie af 2.000 patienter, som blev opereret for BAV (oftest pga AS eller AI) havde 20% operationskrævende aneurisme i ascendens (ved BAV iht. guidelines, hvis diameter > 45 mm).¹⁶⁸ Op til 15% af patienter med aorta-dissektion har BAV. Ca. 30 - 40% af aortaklapopererede patienter > 70 år har BAV.¹⁶⁰ Mindst 1/3 af patienterne med BAV skønnes at få behov for klapkirurgi.¹⁶⁹ To studier har vist, at voksne patienter med BAV ikke har reduceret forventet livslængde.¹⁶⁷

1. Diagnose:
 - a. Diagnosen Marfan syndrom er klinisk og stilles på grundlag af de reviderede Ghent kriterier.¹⁵⁹
 - b. Ehlers-Danlos syndrom identificeres ud fra anførte symptomer og fund, evt. understøttet af påvisning af reduceret procollagen III syntese ved hudbiopsi og/eller gen-test.
 - c. Turner syndrom påvises ved kromosomundersøgelse med mosaikscreening hos kvinder med lav statur, manglende pubertetsudvikling og infertilitet, samt visse karakteristiske træk.
 - d. Loeys-Dietz syndrom påvises ud fra den kliniske fremtræden og genetiske undersøgelser.
 - e. Øvrige syndrom-associerede tilstande med mulig aortainvolvering: når diagnosen er stillet undersøges for evt. aorta-sygdom.
 - f. Non-syndrom associeret arvelig øget risiko for aorta-sygdom anses for at være tilstede, når ovenstående er udelukket, og et af flg. kriterier er opfyldte;
 - i Forekomst af ≥ 2 patienter med aortaaneurisme eller dissektion i familien uden anden umiddelbar ætiologi, som f.eks. svær hypertension. Ved kun to tilfælde skal de to være førstegradsslægtninge.
 - ii Forekomst af aortaaneurisme eller –dissektion hos bare én yngre (<50 år).
 - iii BAV hos ≥ 2 i en familie – eller BAV hos én og aortaaneurisme eller –dissektion hos en anden i familien.
2. Udredning af patienter og slægtninge indledes med 1. ledsslægtninge (kaskade-screening): Er der påvist et af ovenstående syndromer (fraset Turner syndrom), eller opfyldes et af kriterierne under punkt f for non-syndrom associeret aortaaneurisme, tilbydes 1. ledsslægtninge udredning iht. tabel 8. Afhængig af ætiologi kan der evt. tilbydes genetisk udredning – se tabel 8. Mere specifikt gælder følgende;
 - a.. Marfan syndrom; For patienter med mistænkt eller diagnosticeret Marfan syndrom finder udredning, diagnose, rådgivning og koordinering af kontrolforanstaltningerne sted på henholdsvis Rigshospitalet (Klinikken for Sjældne Handicap) og Aarhus Universitetshospital Skejby (Center for Sjældne Sygdomme, CSS). Disse centre varetager og foranlediger genetisk undersøgelse, hvis dette findes indiceret. Centrene varetager også familieudredningerne. Genetisk diagnosticerede probanders familiemedlemmer kan testes for den pågældende mutation. Børn af patienter med Marfan syndrom undersøges i barnealderen. Den kardiologiske udredning og livslange kontrol foretages på kardiologisk afdeling Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital Skejby (pædiatriske afdelinger frem til voksenalder).
 - b.. Ehlers-Danlos: som for Marfan syndrom.
 - c.. Turner syndrom: som for Marfan syndrom.
 - d.. Loeys-Dietz syndrom: som for Marfan syndrom.
 - e.. Øvrige syndromassocierede: Følges i specialet vedrørende grundlidelsen og i kardiologisk regi vedr. det kardiovaskulære.
 - f.. Findes der holdepunkter for ikke-syndrom-associeret aorta-sygdom, følges patienterne i kardiologiske centre.
3. Genetisk udredning: Hvis de generelle kriterier for genetisk undersøgelse er opfyldte, kan der tilbydes genetisk udredning ud fra angivelserne i tabellen.
4. Kardiologisk opfølgning: I forbindelse med hver af de billedmæssige kontroller (tabel 8) foretages også almindelig klinisk-kardiologisk kontrol – inklusive BT-kontrol og EKG.¹⁷⁰
 - a. Genotype negative: Slægtninge, som er raske og ikke har arvet familiens sygdomsfremkaldende mutation, afsluttes.
 - b. Genotype positive slægtninge uden positive kliniske fund: Følges som anført i tabellen, børn evt. kun ekko.
 - c. Slægtninge fra familie, der ikke er gen-testet – eller uden påvist (sikker) sygdomsfremkaldende mutation: følges som anført i tabel 8.
 - d. Ikke-opererede patienter med påviste forandringer i aorta eller manifest sygdom følges som minimum årligt med klinisk undersøgelse og ekkokardiografi af venstresidige hjerteklapper og aorta ascendens og evt. MR skanning af hele aorta. For at vurdere vækstraten i aortadiameteren, bør nydiagnosticerede patienter initialt undersøges halvårligt. Ses der ikke tiltagende forandringer kan kontrollen forlænges (se tabel 8).
5. Billedmæssige modaliteter (se Figur 8):
 - a. Ekkokardiografi: Aortaroden, dvs. annulus, sinus og den sinutubulære overgang, skal visualiseres både i et parasternalt længdesnit og i et højt tværsnit. I længdesnittet skal aorta fremstilles tydeligt fra klapniveau op til oven for den sinutubulære overgang. I tværsnittet vil asymmetrisk dilatation, som ved sinus valsalva aneurisme, kunne visualiseres. Arcus aortae fremstilles suprasternalt. Der undersøges for co-arctation (associeret med BAV). Morfologi og funktion af aortaklappen (ved Marfan syndrom også mitralklappen) undersøges.
 - b. CT og MR-skanninger: Anvendes til fremstilling af hele aortatorakalis og aorta-klappen. Af strålemæssige hensyn anbefales primært MR skanning – særligt ved behov for flere fremtidige skanninger. Foretages hjerte-MR, kan det overvejes at undlade samtidig TTE.
6. Medicinsk behandling: Hvis der er påvist aortadilatation anbefales principielt betablokker-behandling evt. suppleret med losartan til alle med et systolisk blodtryk >130 mmHg (ved Marfan > 120 mmHg også uden aorta-dilatation). Behandlingen sænker BT og dP/dt og mindsker derved progressionen i aortarodens dilatation. Der er formentlig tale om en klasseeffekt, og alle betablokkere kan derfor anvendes. Indikationen er stærkest hos patienter med disposition til aortadissektion og hos patienter, hvor sinus aortae er ≥ 4 cm. Angiotensin II antagonist eller ACE-hæmmere bør anvendes, hvis betablokker-behandling ikke kan gennemføres.
7. Kirurgisk behandling: Profylaktisk operation med indsættelse af rørprotese eller kompositgraft anbefales generelt hos voksne ved største aortadiameter >55 mm uafhængigt af graden af aortainsufficiens.¹⁷¹ Ved BAV med risikofaktorer for dissektion (coarctatio aorta, hypertension, familær disposition til dissektion, progression > 2 mm/år) overvejes profylaktisk aorta-operation ved diameter ≥ 50 mm. Ved BAV med operationsindikation pga. aortastenose eller –insufficiens anbefales samtidig profylaktisk aorta-operation ved en diameter ≥ 45 mm.^{171 168} Ved Marfan syndrom overvejes

operation på lavere tærskel (≥ 50 mm), men allerede ved ≥ 45 mm ved risikofaktorer (familiær disposition til dissektion, progression > 2 mm/år, svær aorta-insufficiens) eller ved ønske om graviditet. Hvis aortaklappen er normal eller tæt, kan der udføres en klapbevarende operation, hvor aortaklappen sys op i rørprotesen. Der er øget incidens af mitralprolaps og mitralinsufficiens hos patienter med Marfan syndrom på baggrund af myxomatøse forandringer af mitralklappen. Operationsindikationen er som ved andre former for mitralklappesyndrom.

8. Postoperativ kontrol: Aortaopererede patienter følges årligt med ekkokardiografi og MR scanning af aorta toracalis og abdominalis, subsidiært CT scanning.¹⁵⁵

9. Graviditet: Patienter med aortadilatation har øget risiko for aortadissektion i forbindelse med graviditet, og i visse tilfælde kan profylaktisk operation forud for graviditet være indiceret. Kvinder med aortasygdom henvises til centre med særlige viden og erfaring i håndtering af hjertesygdom i relation til graviditet (se ESC guidelines).¹⁷²

10. Sportsdeltagelse: Konkurrencesport frarådes ved påvist sikker aortasygdom – uanset ætiologi. Patienter med torakale aortasygdomme anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis. Der er ikke holdepunkter for at fraråde sportsaktivitet ved isoleret BAV uden betydende AS eller AI.¹⁶⁷

Tabel 8. Syndrom- og non-syndrom-associeret aorta-sygdom; Prævalens, genetisk ætiologi, screeningsstart, indhold og hyppighed.

	Prævalens	Genetisk ætiologi (hyppigste)	Screenings-start af 1. ledsslægtninge ^I	Screenings hyppighed og billedmæssig modalitet ^{II,III,IV}
Marfan syndrom	1 : 5.000	FBN1, TGFBR2	Børn (RH, AAUH)	Hvis syndromet er mistænkt eller påvist hos 1. ledsslægtninge: TTE + MR initialt. Hvis normal, da TTE årligt og MR hvert 2. år. Hvis dilatation: igen efter ½ år – og hvis stabil – TTE + MR årligt.
Ehlers-Danlos syndrom (type IV)	1 : 250.000	COL3A1	Børn (RH, AAUH)	Som ved Marfan syndrom.
Turner syndrom	1 : 2.500 kvinder	45, X	15 - 16 år	TTE + MR initialt. Hvis normal, da TTE hvert 5. år.
Loeys-Dietz syndrom	Sjælden	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3	Børn (RH, AAUH)	Som ved Marfan syndrom, dog MR årligt. MR inkl. kar i hjerne og pelvis.
Øvrige syndrom-associerede aortasygdomme	1 : 2.500	Afhængig af underliggende syndrom (- men bl.a. PTPN11, SOS1, RAF1)	15 - 16 år	TTE initialt. Hvis normal, - men syndromet mistænkt eller påvist: TTE hver 5. år. Hvis abnorm TTE årligt.
Non-syndrom associeret aortaaneurisme/dissektion	1 : 10.000 person år	ACTA2, MYH11, TGFBR2 m.fl.	25 år	TTE og MR initialt og hvis normal: TTE og MR hvert 5. år. Hvis dilatation: igen efter ½ år og hvis stabil TTE årligt og MR hvert 3. år.
Bicuspid aortaklap (BAV)	1-2 : 100 M:K; 3:1	(Ikke klinisk anvendelig)	15 - 16 år	TTE (A-klap, ascendens og co-arctations-sted) initialt. Hvis normal: afsluttes. Hvis BAV: Evt. MR ^V . Hvis da BAV med normal aortarod/ascendens: TTE hvert 3. år. Ved klap-dysfunktion, aorta-dilatation eller coarctatio: TTE årligt og MR hvert 3. år.
Coarctation	1 : 2.000 M : K; 2 : 1	(Ikke klinisk anvendelig)	15 - 16 år	Som ved BAV.

^I I de amerikanske guidelines angives ikke alder for screeningsstart.^{160 168}

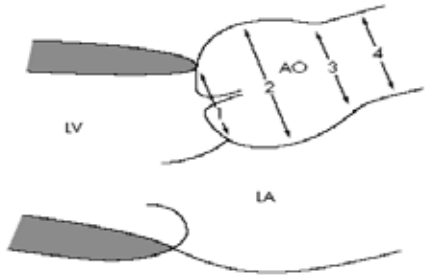
^{II} Ved MR forstås MR af aorta-toracalis (fraset ved Loeys-Dietz syndrom, hvor hele aorta undersøges).

^{III} Hvis der er kontraindikation mod MR – da CT.

^{IV} Hvis familiens sikkert sygdomsfremkaldende mutation ikke findes hos 1. ledsslægtninge afsluttes kontrollen.

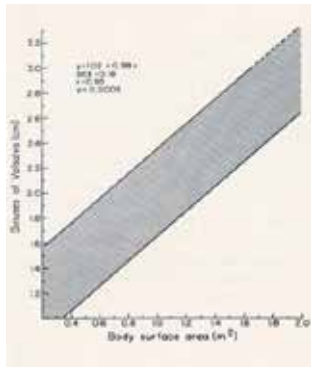
^V Hvis aorta ascendens vurderes tilstrækkelig visualiseret ved ekkokardiografi kan MR udelades.

Figur 8 Nomogrammer for aortaroddiameteren ift. BSA i forskellige aldersgrupper.
Normalgrænser (95% CI) for aortaroden ved sinus Valsalvae (2) i relation til BSA (m²).

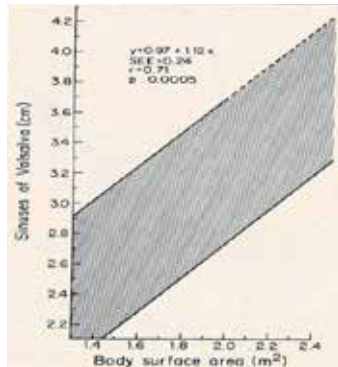


Diameter målt slutdiastolisk (start QRS) i 2D billedet, forkant til forkant ved
 1. Annulus diameter;
 2. Sinus Valsalvae;
 3. Sinotubulære overgang;
 4. Aorta ascendens
 Største normal værdi ved (2): 20 kg: 22 mm; 30 kg: 25 mm; 40 kg: 27 mm;
 50 kg: 30 mm; 60 kg: 33 mm; 70 kg: 35 mm

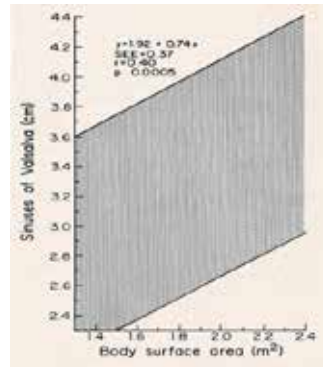
Børn og unge < 15 år:



Voksne 16-40 år:



Voksne > 40 år:



Pludselig uventet hjertedød og overlevende efter hjertestop

Hjertesygdomme udgør en af de hyppigste dødsårsager i Danmark. Således døde 9.290 af hjertesygdomme i år 2010, hvilket sv.t. 17.1% af det samlede antal dødsfald (54.394). En stor del af disse dødsfald indtræffer som *pludselig, uventet hjertedød* - Sudden Cardiac Death (SCD), oftest uden tidligere kendt hjertesygdom. SCD hos yngre er særlig tragisk for familie, venner, kolleger og samfundet generelt og repræsenterer mange tabte leveår.

Definitionen af SCD er »naturlig, ikke-traumatisk død betinget af hjertemæssig eller ukendt årsag. I bevidnede dødsfald skal pludseligt bevidsthedstab indtræffe inden for en time efter symptomdebut. Er der tale om et ikke-bevidnet dødsfald skal personen være set i live og i relativt velbefindende mindre end 24 timer tidligere. Personen kan have haft kendt hjertesygdom, men dødstidspunktet og -måden var uventet.«

Der er påvist familiær ophobning af SCD. Dette indebærer, at der blandt nære slægtninge til patienten med SCD findes personer, der er i højere risiko for SCD end baggrundsbefolkningen.¹⁷³ Opsporing, undersøgelse og behandling af slægtninge til patienter med SCD vil derfor potentielt kunne nedbringe hyppigheden af SCD.

Hovedparten af SCD tilfælde skyldes iskæmisk hjertesygdom.¹⁷⁴ Imidlertid vil en betydelig del af tilfældene, specielt blandt yngre, skyldes arvelige hjertesygdomme som langt QT syndrom, Brugada syndrom, arytmogen højre ventrikel kardiomyopati og hypertrofisk kardiomyopati.²⁸ SCD kan indikere en særlig malign fænotype af sygdommen i den pågældende familie. Ved identifikation af en tilgrundliggende sygdom kan familiemedlemmer tilbydes præsymptomatisk opfølgning og/eller livreddende behandling.

Epidemiologi

I en ny, dansk opgørelse blev 10% af alle dødsfald blandt 1-35 årige klassificeret som pludselige og uventede dødsfald svarende til cirka 100 tilfælde pr. år. Omkring 70% af disse blev klassificeret som SCD.²⁸ Hovedparten af de obducerede fik påvist en diagnose forenelig med arvelig hjertesygdom. I alderen <50 år er der i alt ca. 3.000 dødsfald pr. år i Danmark. Med en formodet stigende frekvens af SCD med alderen og en anslået SCD rate på 15-20% svarer det til ca. 500 SCD pr. år blandt personer <50 år.

I 75-80% af tilfældene af SCD er mekanismen, der fører til kollaps, hurtig ventrikulær takykardi/ventrikelflimmer, hvorimod brady-arytmier formentlig kun udgør en lille del.

Genetisk baggrund for SCD

For den kvantitativt langt største gruppe – iskæmisk hjertesygdom – drejer det sig overvejende om polygen arv, selvom gruppen også indeholder monogent arvelige sygdomme som f.eks. familiær hyperkolesterolemie. Hovedparten af de arvelige ikke-iskæmiske hjertesygdomme er monogent nedarvede. De vigtigste arvelige hjertesygdomme associeret med SCD er anført i tabel 9.

En undersøgelse af ca. 3.000 slægtninge til 470 SCD tilfælde i Danmark i 2000-2006 viste, at risikoen for primært ventrikulære arytmier og kardiomyopati er forøget hos slægtninge til SCD ofre.¹⁷³ Risikoen hos de unge er øget helt op til 40 gange i forhold til baggrundsbefolkningen det første år efter SCD, hvilket dog nok i no-

gen grad er relateret til aktiv opsporing i forbindelse med kaskadescreening af obduktions-verificerede SCD-tilfælde.

Andre faktorer spiller ofte også en betydelig rolle for udvikling af SCD. Blandt umiddelbare faktorer kan nævnes lokale vævsændringer i koncentrationen af Na⁺, K⁺, Mg²⁺ eller Ca²⁺ og påvirkningen af medicin som f.eks. en række QT-interval-forlængende stoffer, bl.a. visse antipsykotika og antibiotika. Effekten af miljøpåvirkninger er også i varierende grad genetisk påvirket.

For detaljer vedrørende gener impliceret i de enkelte sygdomme henvises til de enkelte kapitler i nærværende rapport samt HRS/EHRA expert consensus statement rapporten udgivet i 2011.¹⁷⁵

I tilfælde af uforklaret død (inklusive vuggedød) anbefales, at der tages vævsprøver (for eksempel EDTA-fuldblod) fra til eventuelle senere genetiske analyser. Hvis familieudredning er indiceret, kan det ved disse uforklærede dødsfald overvejes at foretage en (fokuseret) genetisk testning af DNA'et fra den afdøde (f.eks. RYR2, KCNQ1, KCNH2 og SCN5A).¹⁷⁵

Tabel 9. Arvelige hjertesygdomme associeret med SCD.

Kardiomyopati

- Hypertrofisk kardiomyopati
- Familiær dilateret kardiomyopati
- Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati
- Non-compaction kardiomyopati
- Muskeldystrofi
- Idiopatisk restriktiv kardiomyopati

Ion-kanalsygdomme

- Kongenit langt QT syndrom
- Kort QT syndrom
- Brugada syndrom
- Katecholaminerg polymorf VT
- Tidlig repolarisations-syndrom
- Progressive kardiale overledningsforstyrrelser

Iskæmisk hjertekarsygdomme

- Præmatur/tidlig iskæmisk hjertekarsygdom
- Familiær hyperkolesterolemie

Andre arvelige hjertesygdomme

- Familiær torakal aortasygdom
- Pulmonal arterial hypertension
- Familiær amyloidose

Juridiske, familiære og samfundsmæssige aspekter af SCD

Ved pludselig uventet død, som ikke har kunnet forudses af lægefaglige grunde, skal politiet adviseres (Sundhedsloven §179). Der skal herefter som hovedregel afholdes et retslægeligt ligsyn. Dette foretages af politiet sammen med en embedslæge eller retsmediciner. Retslægeligt ligsyn kan i disse tilfælde kun undlades såfremt politi og embedslæge/retsmediciner i fællesskab tager beslutning herom. Retslægelig obduktion skal foretages; 1) når dødsfaldet skyldes et strafbart forhold, eller muligheden herfor ikke kan udelukkes, 2) når døds måden ikke er fastslået eller 3) når dødsårsagen ikke er fastslået med tilstrækkelig sikkerhed ved det retslægelige ligsyn og yderligere retsmedicinske undersøgelser af politimæssige grunde skønnes påkrævet (Sundhedsloven §184).

I DCS' holdningspapir fra 2012, »Pludselige uventede dødsfald <50 år«, anbefaler DCS sammen med Dansk Patologiselskab, Dansk Selskab for Retsmedicin og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik, at alle yngre (< 50år), der dør pludseligt og uventet uden oplagt tilgrundliggende årsag, får foretaget obduktion for at påvise eller afkræfte, om dødsfaldet skyldes en arvelig hjertesygdom.¹⁷⁶

Har man ved retslægeligt ligsyn afgjort, at der ikke skal foretages retslægelig obduktion, bør man stræbe efter at få foretaget lægevidenskabelig obduktion i tilfælde af pludselig død. De arvelige hjertesygdomme, der kan medføre SCD, kan behandles – hvis de opdages i tide. Der er således mulighed for at redde mange tabte leveår ved at identificere og behandle slægtninge i risiko.

Ud fra samfundsmæssige hensyn er der ligeledes behov for at kunne identificere personer med øget risiko for SCD inden for visse erhverv, hvor dette rummer en særlig fare. Dette kunne f.eks. dreje sig om piloter, flyveledere, lokoførere, buschauffører, eller dagplejemødre.

I Danmark er der i hver region hjertecentre, som i samarbejde med klinisk genetiske afdelinger tilbyder familieundersøgelse ved arvelig hjertesygdom – herunder ved SCD hos yngre.

Praktisk afgrænsning af udredning ved SCD <50 år

Litteraturen angiver ingen entydige afgrænsninger af, ved hvilken SCD-alder der er størst sandsynlighed for at finde familiær ophobning af SCD. Generelt antages, at genetiske forhold spiller den største rolle hos yngre (monogen arv) og at miljø-mæssige forhold (samt polygen arv) spiller den største rolle hos ældre. Ud fra en samlet vurdering anbefales familieudredning ved SCD hos personer yngre end ca. 50 år.

Kan der påvises en kardiell dødsårsag vil sandsynligheden for at afgøre, om slægtninge måtte være i risiko være langt større end, hvis der ikke identificeres nogen dødsårsag.

Udredning af slægtninge ved SCD < 50 år

1. Der er påvist en dødsårsag med SCD <50 år
 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) til tilfælde af SCD hos yngre (<50 år) tilbydes sygdoms-specifik familieudredning under forudsætning af, at der med rimelig sikkerhed er stillet en diagnose (diagnosticeret før dødsfaldet eller ud fra obduktion) blandt de arvelige hjertesygdomme.
2. Der er ikke påvist en dødsårsag med SCD <50 år
Kan der ikke etableres en dødsårsag, herunder formodet kardiell forklaring på det pludselige dødsfald (<50 år), kan der alligevel have været tale om kardiell død, for eksempel en primær arytmiogen hjertelidelse. Imidlertid vil der også kunne have været tale om en række andre ikke-kardielle tilstande.

I tilfælde af pludselig død uden kendt årsag, eller i tilfælde hvor der ikke er foretaget obduktion, tilbydes 1. ledsslægtninge (kaskade-screening):

1. Optagelse af familieanamnese med særlig vægt på hjertesygdom/SCD.
2. Almindelig lægeundersøgelse inkl. måling af blodtryk.
3. EKG, ekkokardiografi og evt. Holter-monitorering, arbejdstest og (på lav tærskel) flecainid-test.
4. Bestemmelse af lipid-profil og HbA1c.

Afsløres der herved ingen patologiske forhold, eller forhold der indikerer henvisning til andet speciale, foretages ikke yderligere, fraset eventuelt tilbud om opfølgning (med f.eks. 2 - 5 års intervaller).

Familieudredning ved abortet SCD < 50 år (hjertestop-overlevende)

Patienter, der er genoplivet efter hjertestop, vil - afhængig af omstændighederne – gennemgå en udredning, som, udover almindelig klinisk undersøgelse og biokemisk screening, oftest bl.a. omfatter KAG og ekkokardiografi og, afhængig af den øvrige klinik, evt. suppleres med arbejdstest, hjerte-CT eller hjerte-MR, myokardiibiopsi og elektrofysiologisk undersøgelse (herunder evt. flecainid-test) mv. Identificeres en arvelig hjertesygdom tilbydes udredning af familien i henhold til anbefalingerne for pågældende arvelige hjertesygdom.

For hovedparten af de patienter, der har overlevet hjertestop, kan der påvises en tilgrundliggende hjertesygdom, men der vil restere en mindre gruppe uden en tilgrundliggende årsag. I nogle tilfælde kan der være tale om ikke-kardiell årsag – f.eks. forgiftning – men i andre tilfælde vil der hos yngre være tale om primær arytmi-sygdom, som udredningen (endnu ikke) ikke har kunnet afsløre.¹⁷⁷ Da de primære arytmi-sygdomme overvejende er arvelige, vil det være relevant at tilbyde familie-udredning i sådanne tilfælde. Dette er parallelt til tilbuddet om familie-udredning ved »blank autopsi« (=sudden arrhythmic death syndrome, SADS).

Udredning af slægtninge ved abortet SCD < 50 år (hjertestop-overlevende)

1. Udredning af slægtninge ved abortet SCD <50 år med påvist arvelig hjertesygdom:
 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) tilbydes sygdoms-specifik familieudredning.
 2. Udredning af slægtninge ved abortet SCD <50 år uden påvist ætiologi:
 1. ledsslægtninge (kaskade-screening) tilbydes:
 1. Optagelse af familieanamnese med særlig vægt på hjertesygdom/SCD.
 2. Almindelig lægeundersøgelse inkl. måling af blodtryk.
 3. EKG, ekkokardiografi og evt. Holter-monitorering, arbejdstest og (på lav tærskel) flecainid-test.
- Afsløres der herved ingen patologiske forhold eller forhold, der indikerer henvisning til andet speciale, foretages ikke yderligere, fraset eventuelt tilbud om opfølgning (med f.eks. 2 - 5 års intervaller).

Uddybbende information

For uddybbende information omkring håndtering af pludselige uventede dødsfald <50 år henvises til Holdningspapir nr. 1, 2012, som er tilgængelig på www.cardio.dk (»Pludselige uventede dødsfald under 50 år«).¹⁷⁶

Laboratiemæssige aspekter af genetiske undersøgelser ved arvelig hjertesygdom

Historie

Det har i mange år været kendt, at visse hjertesygdomme arves mendelsk (monogent) eller har en væsentlig arvelig komponent. Med udviklingen i molekylær-genetiske teknikker, kulminerende med sekventeringen af det humane genom, blev det muligt at identificere en lang række genetiske variationer associerede med bestemte hjertesygdomme. I 1989 blev det første gen for hypertrofisk kardiomyopati identificeret, og efterfølgende er det vist, at en lang række arytmi-syndromer er forårsaget af genetiske variationer hovedsageligt i hjertets ionkanal-gener. Hertil kommer en lang række andre hjertesygdomme, der har monogen arvegang.

En sygdom kan skyldes genetisk variation i forskellige gener

Selv om der for de fleste strukturelle hjertelidelser og arytmi-syndromer er tale om monogent arvelige sygdomme (se nedenfor), er det karakteristisk, at de enkelte sygdomme kan forårsages af genetiske variationer i forskellige gener. Således kendes flere end 10 gener, hvori genetiske variationer er associeret med HCM og mindst 13 gener er associeret med langt QT-syndrom. For nogle genes vedkommende er associationen med sygdommen dog usikker. En fuld molekylær-genetisk undersøgelse ved disse sygdomme omfatter således normalt en undersøgelse af flere gener. Hvor omfattende disse analyser skal/kan blive, afhænger dels af tekniske/økonomiske begrænsninger, dels af sandsynligheden for et positivt genetisk fund og den kliniske konsekvens af fundet.

Et andet kendetegn ved de arvelige hjertesygdomme er, at der i nogle tilfælde kan identificeres flere genetiske variationer i et eller flere gener i den samme familie. Således er langt QT-syndrom i cases beskrevet at være forårsaget af to simultant forekommende genetiske variationer i genet KCNQ1 eller en variant i hver af generne KCNQ1 og KCNH2. Det samme gør sig gældende for genetiske variationer, der forårsager hypertrofisk kardiomyopati, hvor ca. 1/3 af patienter med genetiske variationer i MYBPC3 også har genetiske variationer i MYH7. Det er således nødvendigt at gennemgå alle de hyppigst involverede gener for at udelukke, at den sande sygdomsfremkaldende genetiske variation ikke overses.

Private genetisk variationer

Det er karakteristisk for de arvelige hjertesygdomme, at hver familie ofte har sin egen »private« genetiske variation. Dette er i modsætning til eksempelvis cystisk fibrose, hvor >90% af danske familier bærer samme genetiske variation i CFTR genet. Ved arvelige hjertesygdomme er det bl.a. derfor som hovedregel nødvendigt at undersøge hele den relevante »gen-pakke« hos probanden for at identificere genetiske variationer. En anden konsekvens af forekomsten af »private« genetiske variationer er, at det oftest vil være nødvendigt at undersøge om en ny genetisk variation er sygdomsfremkaldende, hvilket stiller store krav til laboratoriets fortolkningskompetencer og til samarbejdet med klinikerne.

Genetisk »hit-rate« ved arvelige hjertesygdomme

Selvom alle kendte gener, der er associeret med de forskellige sygdomme, gennemgås, er det langt fra altid, at der kan findes en genetisk variation, som antages at give anledning til sygdom. Således identificeres en sygdomsfremkaldende genetisk variation i ca. 25% af familier med Brugada syndrom og i 75 – 80% i familier med langt QT syndrom (2013). Dette skyldes bl.a., at forskellige sygdoms-associerede gener endnu ikke er identificerede, men også at genetiske ændringer i de ikke-kodende dele af generne, som typisk ikke undersøges med dagens teknik, kan medføre sygdom. Således bliver det tiltagende klart, at eksempelvis genetiske variationer i regulatoriske områder eller i ikke-kodende RNA også kan være sygdomsforårsagende, ligesom såkaldte epigenetiske forhold nu vides at spille en væsentlig rolle for mange sygdommes udvikling.

Indholdet af molekylær-genetisk undersøgelse ved arvelig hjertesygdom

Formålet med en molekylær genetisk undersøgelse ved arvelige hjertesygdomme er at identificere den genetiske variation, som er den primære årsag til sygdommen i den givne familie. Ved rutineundersøgelser isoleres DNA fra de hvide blodceller i en blodprøve fra patienten. De relevante gener, hvori der tidligere er beskrevet genetiske variationer ved den pågældende sygdom, opformeres ved PCR-teknologi. De opformede sekvenser undersøges ved genetiske variationsundersøgelsesteknikker, sædvanligvis DNA sekventering. Ved anvendelse af state-of-the-art teknologi kan genetiske ændringer i de gener, der undersøges, identificeres med 95 - 99% sikkerhed.

Fortolkning af gen-fund

Det skal sandsynliggøres, at en identificeret gen-ændring er sygdomsfremkaldende. Dette sandsynliggøres med brug af teknikker som beskrevet nedenfor. Når en sygdomsfremkaldende/-disponerende ændring er identificeret, kan familiemedlemmer tilbydes DNA undersøgelse for at fastlægge, om de er bærere af den pågældende genetiske variation. Da denne undersøgelse kun vil fokusere på tilstedeværelsen af denne specifikke genetiske variation, er denne undersøgelse, sammenlignet med proband-undersøgelsen, relativ simpel.

Metoder til vurdering af om en genetisk variation er sygdomsfremkaldende

Sandsynliggørelse af om en genetisk variation er sygdomsfremkaldende kan foretages ved en række tiltag:

1. Hyppigheden af den genetiske variation

Udredningen af genetiske sygdomme kompliceres af forekomsten af ikke-sygdomsfremkaldende genetiske ændringer i alle de kendte gener. Der findes mere end 10 mio. variationer i det humane genom med en hyppighed over 1% (polymorfier). Antallet af mere sjældne, ikke patologisk associerede variationer, er langt større. Selvom en polymorfi ikke er sygdomsfremkaldende kan den dog godt påvirke den kliniske fremtræden og prognose – som »genetic modifiers« - og det kan være vigtigt, at identifikation af sådanne polymorfier indgår i den molekylære udredning. For at afgøre om en genetisk variation

er en polymorfi, bør frekvensen af denne fastlægges i den relevante baggrundspopulation. Til dette formål er der for nyligt offentliggjort data omhandlende den genetiske variation i næsten alle menneskets gener i 6.500 individer (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), og i den kommende tid forventer vi flere af denne slags data offentliggjort.¹⁷⁸ Sådanne data vil tillade bedre diskrimination mellem sygdomsfremkaldende genetiske variationer og tilfældige fund. Det er i den forbindelse vigtigt at bemærke, at kontrolgruppen skal have samme eller lignende etnicitet som patienten, da der er betydelige forskelle i den genetiske variation imellem etniciteter.

2. Familieundersøgelse

Familien undersøges mhp. at fastlægge om den formodede sygdomsfremkaldende genetiske variationen forekommer hos alle afficerede slægtninge («den genetisk variation segregerer med sygdommen»). Forekommer den genetiske variation således ikke hos én eller flere af de syge slægtninge, er den genetisk variation sandsynligvis ikke sygdomsfremkaldende. For denne vurdering er det helt afgørende, at familiemedlemmerne er diagnosticeret korrekt og at familiehistorien vurderes af specialister, der har erfaring i fortolkning og udredning af sygdommen. Sidstnævnte er særlig vanskeligt ved tilstande, som nok kan være arvelige, men er karakteriseret ved en multifaktoriel ætiologi, f.eks. pludselig hjertedød.

Forekomst af raske bærere af en genetisk variation vil ikke i sig selv udelukke, at den fundne genetiske variation er kausal, idet det er karakteristisk for en række hjertesygdomme, at de udviser stærkt varierende penetrans og expressivitet. Familieundersøgelser kan desuden ikke altid gennemføres, da der i en del familier ikke vil være adgang til genetisk materiale fra et tilstrækkeligt antal afficerede personer.

3. Bioinformatisk udredning

Ud fra databaser over genetiske variationer eller ud fra den videnskabelige litteratur kan det undersøges, om andre familier med den specifikke sygdom tidligere er beskrevet som bærere af den konkrete genetiske variation. Er den genetiske variation fundet hos andre udredte familier, underbygger det, at den er sygdomsfremkaldende. Det er dog væsentligt, at fortolkningen af denne information foretages af specialister, idet megen offentlig tilgængelig information ikke er tilstrækkeligt underbygget. Ligeledes kan særlige genetiske variationstyper, der involverer regulatoriske områder undersøges i computermodeller. Endelig kan genetiske databaser bruges til at undersøge, om en bestemt genetisk variation befinder sig i en fylogenetisk set konserveret del af genet (sekvenshomologi undersøgelse) eller måske ligefrem afficerer kendte funktionelle områder (funktionel homologi).

4. Funktionelle undersøgelser

Når der er påvist en genetisk variation, kan man i visse tilfælde *in vitro* undersøge variationens betydning for syntesen - eller funktionen - af det protein, som genet koder for. Eksempelvis kan muterede ion-kanaler undersøges funktionelt efter ekspresion i humane celler ved patch-clamp teknik. Endvidere kan affektion af regulatoriske områder eller områder af betydning for korrekt foldning af proteiner undersøges ved gen-transfektionsteknikker. Sådanne funktionelle un-

dersøgelser spiller en væsentlig rolle ved klarlæggelsen af genetiske hjertesygdommes patogenese, men metoderne er meget ressource- og tidskrævende og kan være vanskelige at tolke, fordi de foregår *in vitro* og under omstændigheder (høj-ekspresion), der afviger fra de konditioner, der findes i hjertecellen *in vivo*. Funktionelle undersøgelser spiller derfor ikke i dag en væsentlig rolle ved udredningen af genetiske hjertesygdomme.

Konsekvensen af det ovenstående er, at en laboratiemæssig udredning ved arvelige hjertesygdomme skal omfatte:

1. Fuldstændig undersøgelse af relevante gener associeret med pågældende sygdom.
2. Familieundersøgelse.
3. Bioinformatisk undersøgelse.

Rapportering af fund

Det anbefales, at resultatet af ovenstående undersøgelser formuleres operationelt med eksempelvis en af følgende konklusioner:

1. Sikker sygdomsfremkaldende genetisk variation: En kendt eller ny genetisk variation, der er overbevisende sygdomsfremkaldende og segregerer med sygdommen i familien. I dette tilfælde kan undersøgelse for forekomst af den genetiske ændring benyttes til at identificere familiemedlemmer, som kan risikere at udvikle sygdom eller - også vigtigt - til at berolige og afslutte udredningen/opfølgningen af ikke-bærere.
2. Variant af ukendt betydning: En ikke tidligere beskrevet genetisk variation er identificeret, og/eller den er ikke overbevisende sygdomsfremkaldende. Her skal fundet vurderes af specielt interesserede klinikere og laboratoriefolk, og der skal opnås konsensus om en fortolkning. Denne fortolkning kan ændres med tiden ud fra ny viden - fra litteraturen, databaser eller fra evt. sygdomsudvikling i familien.
3. Ikke-sygdomsfremkaldende genetisk variation eller ingen genetisk variation fundet. I dette tilfælde baseres diagnostik og opfølgning udelukkende på klinisk vurdering.

Udfald som under punkt 2 vil være hyppigt forekommende og gør det nødvendigt, at udredningen af arvelig hjertesygdom allerede på laboratorieniveauet gennemføres af særligt kvalificerede og i tæt kontakt med klinikken.

Teknologi og omkostninger

Den laboratiemæssige udredning af genetiske hjertesygdomme gennemføres med standardudstyr til brug ved DNA-sekventering og genetisk variationsdetektion.

I øjeblikket gennemføres undersøgelserne rutinemæssigt for en række sygdomme på Rigshospitalet, Statens Serum Institut, Aarhus Universitetshospital og Odense Universitetshospital (kun familiær hyperkolesterolemie). Flere udenlandske laboratorier tilbyder desuden lignende services.

Omkostningerne ved undersøgelserne er ikke ubetydelige. Når familiens sygdomsfremkaldende genetiske variation er identificeret er omkostningerne forbundet med specifik undersøgelse af, om en slægtning har samme genetiske variation, væsentligt lavere.

»Next generation sequencing«

Hidtidig har de fleste laboratorier benyttet den såkaldte Sanger-sekventering, som med høj præcision tillader sekventering af få udvalgte gener. I de senere år er der imidlertid foregået en stor teknologisk udvikling og den såkaldte »next generation sequencing« (NGS) tillader sekventering af større pakker af gener (flere hundreder), hele den proteinkodende del af genomet (exomet) eller endog hele genomet. NGS har, såfremt det anvendes korrekt (høj og uniform coverage), den samme præcision som Sanger-sekventering, og det forventes, at de fleste laboratorier vil skifte til denne teknologi indenfor de næste par år. Det vil formentligt betyde, at man får information om genetiske variationer i et langt større antal gener – måske alle gener – ved en exom-undersøgelse, hvilket medfører udfordringer med tilfældige fund (»tilfældighedsfund«) af gen-ændringer for andre sygdomme eller fund af usikker betydning. De store datamængder, som genereres ved NGS, er desuden en bioinformatisk udfordring.

Svartider ved genetiske undersøgelser

Svartiderne ved klinisk udbudte undersøgelser varierer fra 1-6 måneder, afhængig af hvilket omfang der er tale om. Dette kan synes at være en urimelig lang svartid. Imidlertid skal det erindres, at en genetisk undersøgelse ikke er akut, idet »akut« behandling baseres på kliniske fund og ikke på genetiske. I tilfælde af graviditet i familien, hvor en evt. gen-fejl ønskes anvendt til prænatal diagnostik, vil undersøgelserne nogle gange kunne fremskyndes. Såfremt undersøgelsen foretages som led i en familieudredning og kun omfatter påvisning af en kendt genetisk variation, vil svaret kunne foreligge i løbet af 1-2 uger.

Kvalitetskontrol og dokumentation

Da udredningen af genetiske hjertesygdomme er en aktivitet, som involverer adskillige faggrupper, inkl. kardiologer, klinisk genetikere og molekylær-genetikere, er det meget vigtigt, at der tidligt i udviklingen af fagområdet etableres en tradition for kvalitetskontrol. Således bør de laboratorier, der gennemfører den molekylærgenetiske udvikling underlægges en kvalitetskontrol-model, der som minimum omfatter en dokumentationsdel og en akkrediteringsmodel for laboratorieundersøgelserne. Akkrediteringsmodellen bør omfatte sikker prøveidentifikation og retningslinjer for konfirmatorisk testning samt beskrive brug af eksterne og interne kontroller.

Den laboratorie- og fortolkningsmæssige ekspertise er for de fleste sygdomme aktuelt tilstede i Danmark, men der kan også trækkes på udenlandske laboratorier. Adskillige centre har årelang erfaring med fortolkning af genetiske resultater, så heller ikke på fortolknings-siden mangler der kvalifikationer til en fortsat udvikling af udredningen af arvelige hjertesygdomme i Danmark.

Krav for at iværksætte genetiske undersøgelser

Det er sædvanligvis hensigtsmæssigt, at genetiske undersøgelser kun iværksættes hos personer, der opfylder etablerede og opdaterede diagnostiske kriterier, idet forekomsten af polymorfier og problemer med at dokumentere, at en genetisk variation er/eller ikke er sygdomsfremkaldende, kan medføre store fortolkningsvanskeligheder. Såfremt patienten ikke opfylder de almindelige diagnostiske kriterier, bør genetisk udredning kun finde sted efter grundig drøftelse i mu-

litdisciplinær team eller i form af forskningsprojekter, der er godkendt af det videnskabetiske komite-system. Mange molekylær-genetiske undersøgelser vil være rutineundersøgelser og således underlagt Lægelov, Lov om Sygehusvæsen etc. og tilsyn ved Sundhedsstyrelsen.

Post-analytisk information til klinisk rekvirent bør omfatte:

1. Analyseresultat.
2. Metodologi, herunder, hvilke gener, der er undersøgt og hvordan.
3. Resultatet af den bioinformatiske undersøgelse.
4. En konklusion – se ovenfor for den anbefalede måde at rapportere dette.

Post-analytisk information vedr. enkeltpatienter kan ikke formidles til andre end den rekvirerende læge, eksempelvis ikke til andre laboratorier og læger, der behandler dele af familien, med mindre patienten giver tilladelse hertil. Se almen afsnit.

Pjece til patienter og slægtninge

Hvad er arvelig hjertesygdom?

Hjertesygdom er almindelig, og i en del tilfælde vil mere end én i samme familie fejle noget med hjertet. Det kan være tilfældigt, men det kan også skyldes fælles miljø og fælles tilbøjelighed pga. fælles arvemasse. Mindre hyppigt skyldes hjertesygdommen i en familie en enkelt ændring i arvemassen – en såkaldt gen-fejl eller mutation. Denne pjece omhandler sådanne tilfælde med arvelig hjertesygdom.

Mistanken om en gen-fejl kan opstå, fordi flere i familien har samme type hjertesygdom, eller fordi én i familien har en hjertesygdom af en type, som kan være arvelig.

Den, der har gen-fejlen, vil i de fleste tilfælde have arvet den fra en af sine forældre. Dette kan føre til, at flere medlemmer i en familie udvikler samme hjertesygdom. Men det er selvfølgelig også muligt, at gen-fejlen er opstået første gang hos netop denne person – én skal jo være den første.

Vi har alle to kopier af vores gener, én kopi fra vores far og én kopi fra vores mor. Når vi bliver forældre videregiver vi én af disse to kopier. Dette betyder, at børn af en person, mand eller kvinde, med en gen-fejl i gennemsnit har 50%'s risiko for at arve gen-fejlen, og 50%'s chance for *ikke* at få gen-fejlen. Ved arvelig hjertesygdom er der hyppigst tale om, at man kun skal arve én gen-fejl fra en af sine forældre, for at man er i risiko for at sygdommen kan udvikle sig (autosomal dominant arvegang).

Bliver alle i familien syge?

Nej. I gennemsnit vil det kun være halvdelen af patientens 1. gradsslægtninge (dvs. forældre, søskende og børn), der har samme gen-fejl. Kun dem, der har arvet gen-fejlen, er i risiko for at udvikle sygdommen. Det er vigtigt at understrege, at det *ikke* er alle med gen-fejl, der udvikler sygdommen. De, der udvikler sygdommen, kan få sygdommen i mildere eller sværere grad end den første ramte i familien eller udvikle sygdommen i en anden alder. De arvelige hjertesygdomme springer som regel ikke en generation over.

Hvad kan der gøres?

Nære slægtninge til en patient med en arvelig hjertesygdom kan få genetisk rådgivning, og, hvis de ønsker det, blive undersøgt for om

de har sygdommen. Der er ved arvelig hjertesygdom generelt gode muligheder for at forebygge udvikling af sygdom eller reducere symptomer og risiko.

Forebyggelsen kan omfatte rådgivning om forhold, der vil kunne provokere/forværre sygdommen, rådgivning om kost, ryge- eller motionsvaner eller medicinsk behandling.

I nogle tilfælde vil undersøgelserne vise, at en slægtning også har sygdommen. Denne slægtning kan så blive tilbudt behandling. Ved hjerterytmesygdomme kan behandlingen f.eks. være medicinsk behandling eller i sjældne tilfælde en form for pacemaker-behandling, og ved blodpropper i kranspulsårerne pga. arveligt forhøjet kolesterol-niveau, kan behandlingen være kolesterol-sænkende medicin.

Selvom undersøgelsesresultaterne er fuldstændig normale, vil der i nogle familier være en risiko for, at sygdommen udvikler sig på et senere tidspunkt. I disse tilfælde vil man blive tilbudt regelmæssig kontrol fremover – ofte med 2 til 5 års mellemrum.

Hvordan igangsættes undersøgelse af slægtninge?

På hjerte-afdelinger med ambulatorier for arvelige hjertesygdomme kan nære slægtninge til en patient med en arvelig hjertesygdom blive undersøgt for, om de har samme sygdom.

Vi anbefaler generelt slægtninge at lade sig undersøge, da der er gode muligheder for at forebygge komplikationer til sygdommene og behandle eventuelle symptomer.

Vi har desuden erfaring for, at patientens familiemedlemmer ofte oplever det som værdifuldt at få information om sygdommen og blive rådgivet af specialister.

Rent praktisk giver vi patienten et slægtsskema med hjem og beder ham/hende om at spørge sine slægtninge, om de er interesserede i at blive undersøgt for den sygdom, det drejer sig om. De slægtninge, som er interesserede i at blive undersøgt, noteres på slægtsskemaet. Herefter returnerer patienten slægtsskemaet til os.

De familiemedlemmer, som er anført på slægtsskemaet, vil herefter modtage et brev fra os med tilbud om at blive undersøgt. Dette brev indeholder nogle uddybende informationer. Hvis slægtningen herefter fortsat ønsker at blive undersøgt, skal han/hun selv returnere en »slip« fra dette brev til os. Herefter bliver vedkommende indkaldt til samtale, information og undersøgelser i ambulatoriet for arvelige hjertesygdomme. Nogle gange beder vi om samtykke til at indhente oplysninger om tidligere indlæggelser og undersøgelsesresultater. Nærmeste pårørende til afdøde slægtninge kan også blive bedt om et lignende samtykke.

Undersøgelser undervejs

Omfanget af undersøgelser afhænger af den enkelte hjertesygdom.

Typisk består undersøgelserne af:

- En almindelig lægeundersøgelse.
- Optagelse af hjertekardiogram (ekg).
- Ultralydsskanning af hjertet (ekkokardiografi).
- Blodprøver.

Eventuelt suppleres undersøgelserne med:

- Arbejdsbelastning på en motionscykel.

- 2-døgns optagelse af hjerterytmen (ingen indlæggelse).
- MR skanning af hjertet.

Kan man få taget en blodprøve, der viser, om man har en arvelig hjertesygdom?

Afhængigt af hvilken sygdom der er tale om, vil man hos op til 80% af de syge kunne finde den gen-fejl, der er årsag til sygdommen. Selvom der ikke påvises en gen-fejl ved en sådan undersøgelse, kan der godt være tale om en arvelig lidelse. I familier, hvor der *ikke* er påvist en gen-fejl hos den syge, kan man *ikke* på en blodprøve alene afgøre, hvilke slægtninge der har samme gen-fejl, og hvilke der er gået fri. Derfor vil man som regel tilbyde alle 1. ledsslægtninge rådgivning og undersøgelse, fordi de kunne være i risiko.

I de familier, hvor gen-fejlen er påvist, vil det for hver enkelt af de øvrige slægtninge entydigt kunne afgøres, om vedkommende har gen-fejlen eller ej. Har man gen-fejlen, vil man blive tilbudt kontrol fremover. Hvis man derimod *ikke* har gen-fejlen, vil man ikke være i øget risiko for at udvikle sygdommen, og man vil derfor ikke blive tilbudt yderligere kontrol.

Ud fra familieoplysninger og stamtræet vurderer lægerne hvilke slægtninge, der vil kunne have gavn af gentest. Genundersøgelser foretages kun efter nærmere drøftelser mellem læge og patient og naturligvis kun under forudsætning af at vedkommende ønsker gentest.

Kan gen-ændringen repareres?

Nej, ikke på nuværende tidspunkt. Gen-testen anvendes primært til at afgøre, hvem der bør tilbydes kontrol, og hvem som ikke har forøget risiko for at udvikle sygdommen.

Børn og graviditet i familier med arvelig hjertesygdom

At få diagnosticeret en arvelig sygdom er ofte forbundet med ekstra bekymringer hos dem, der har børn eller ønsker at få børn. Udover at skulle tage stilling til egne helbredsproblemer skal man forholde sig til håndteringen af risiko for sygdom hos sine efterkommere.

Hvis en person med en arvelig hjertesygdom eller med en gen-fejl overvejer at blive forælder eller har mindre børn og overvejer, om disse bør gen-testes, vil vedkommende blive tilbudt henvisning til rådgivning på en klinisk genetisk afdeling. Egen læge har også mulighed for at henvise direkte til genetisk rådgivning på den nærmeste klinisk genetiske afdeling.

I de fleste tilfælde afstår man fra at genteste børn. Den væsentligste begrundelse er, at hovedparten af de arvelige hjertesygdomme ikke rammer i barnealderen. En anden vigtig begrundelse er, at man ved at udsætte beslutningen muliggør, at barnet bliver så stort, at han/hun selv kan tage stilling til gentesten. For de sygdomme, der kan ramme i barne- eller teenage-alderen, vil der selvfølgelig tilbydes forebyggende undersøgelser – og i særlige tilfælde vil man også tilråde gentest af barnet.

Forud for graviditet vil man på klinisk genetiske afdelinger kunne få oplysninger og rådgivning om de særlige forhold, der kan knytte sig til at have arvelig hjertesygdom i familien. Det kan være oplysninger om, hvorvidt der er mulighed for fostervandsundersøgelse eller moderkageprøve for at undersøge om gen-fejlen er videregivet til

fosteret, mulighed for ægsortering ved reagensglasbefrugtning osv. Yderligere vil der kunne være tale om information om, hvilken type opfølgning og eventuel behandling barnet vil blive tilbudt, og hvilke risici sygdommen kan indebære i barne- og voksenalderen.

Forsikringer og pensionsordninger

Når man ønsker at tegne en forsikring eller pensionsordning, kan man blive bedt om at afgive helbredsoplysninger på tro og love. Pensions- og forsikringsselskaber har ret til at spørge, om der er arvelig sygdom i familien. Denne oplysning vil kunne blive anvendt af pensions- og forsikringsselskaber til at vurdere, om de overhovedet vil tilbyde en pensions- og forsikrings-ordning – eller om forsikringspræmien skal være højere end hos andre.

I forbindelse med undersøgelse af slægtninge for hjertesygdom, finder man lejlighedsvist tegn på sygdom hos familiemedlemmer, som føler sig helt raske. Det kan efterfølgende betyde, at det er vanskeligt at tegne forsikringer eller pensionsordninger. Man bør derfor som rask slægtning uden symptomer på hjertesygdom overveje sine forsikrings- og pensionsforhold forud for den første hjerteundersøgelse.

Hvis undersøgelserne af hjertet ikke viser tegn på hjertesygdom, er det gældende praksis, at al viden om undersøgelserne er privat, og ikke videregives til andre af hverken sygehus eller egen læge.

Som følge af denne praksis opfattes det generelt således, at forsikringsselskaberne ikke har adgang til eller krav på at vide, at man har været til hjerteundersøgelse og er blevet gen-testet. Heller ikke, hvis man som rask person uden sygdomstegn går til hjertekontrol på hospitalet.

Adoption

Erkendt hjertesygdom kan også få betydning, hvis man ønsker at adoptere et barn.

Ekstrem fysisk belastning

Skulle det vise sig, at man har en hjertesygdom, råder vi nogle gange til, at man undlader at deltage i ekstremsport eller at arbejde i erhverv med svær fysisk belastning. Derimod vil vi ved stort set alle de arvelige hjertesygdomme anbefale, at man dyrker sport på almindelig motionsplan for at holde sig i god form – som alle andre.

Referencer

- 1 Genom-undersøgelser, genetiske tests – Det Etske Råd. <http://etiskraad.dk/genom-undersoegelser> (accessed 28 Jan2013).
- 2 Charron P, Arad M, Arbustini E, *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;**31**:2715–26.
- 3 Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, *et al.* Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;**127**:48–54.
- 4 Lov om brug af helbredsoplysninger m.v. på arbejdsmarkedet (Helbredslov) - retsinformation.dk. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=81200> (accessed 26 Dec2012).
- 5 Lov om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser (Forbud mod anvendelse af visse helbredsmaessige oplysninger ved tegning m.v. af forsikringer og pensioner) - retsinformation.dk. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=84997> (accessed 26 Dec2012).
- 6 http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret_valg.pdf.
- 7 Sundhedsloven - Bekendtgørelse af sundhedsloven - retsinformation.dk. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=130455> (accessed 26 Dec2012).
- 8 Elliott P, Andersson B, Arbustini E, *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270–6.
- 9 Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, *et al.* Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;**94**:1288–94.
- 10 Lamke GT, Allen RD, Edwards WD, *et al.* Surgical pathology of subaortic septal myectomy associated with hypertrophic cardiomyopathy. A study of 204 cases (1996–2000). *Cardiovasc Pathol* 2003;**12**:149–58.
- 11 Weidemann F, Rummey C, Bijnsens B, *et al.* The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;**125**:1626–34.
- 12 Mehta A, Beck M, Eyskens F, *et al.* Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;**103**:641–59.
- 13 Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, *et al.* Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;**164**:442–8.
- 14 Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, *et al.* Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2006;**92**:785–91.
- 15 Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:2212–8.
- 16 Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, *et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:e212–260.
- 17 Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, *et al.* Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat* 2009;**30**:363–70.
- 18 Delcrè SDL, Di Donna P, Leuzzi S, *et al.* Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* Published Online First: 29 March 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.074
- 19 Miller MA, Gomes JA, Fuster V. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;**4**:667–76.
- 20 Autore C, Conte MR, Piccininno M, *et al.* Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1864–9.
- 21 Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:969–81.
- 22 Vasani RS, Larson MG, Levy D, *et al.* Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 1997;**96**:1863–73.
- 23 Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, *et al.* Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1422–45.
- 24 Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;**336**:267–76.
- 25 Feld S, Caspi A. Familial cardiomyopathy with variable hypertrophic and restrictive features and common HLA haplotype. *Isr J Med Sci* 1992;**28**:277–80.
- 26 Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009;**24**:214–20.
- 27 Mogensen J, Kubo T, Duque M, *et al.* Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;**111**:209–16.
- 28 Winkel BG, Holst AG, Theilade J, *et al.* Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. *Eur Heart J* 2011;**32**:983–90.
- 29 Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, *et al.* Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2175–87.
- 30 Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, *et al.* Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;**115**:1710–20.
- 31 Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, *et al.* Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;**108**:3000–5.
- 32 Thiene G, Nava A, Corrado D, *et al.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;**318**:129–33.
- 33 Corrado D, Leoni L, Link MS, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;**108**:3084–91.
- 34 Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;**31**:806–14.
- 35 Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, *et al.* Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;**110**:1879–84.
- 36 Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;**8**:521–6.
- 37 Bhonsale A, James CA, Tichnell C, *et al.* Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1485–96.
- 38 Bhuiyan ZA, Jongbloed JDH, van der Smagt J, *et al.* Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;**2**:418–27.
- 39 Christensen AH, Benn M, Bundgaard H, *et al.* Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet* 2010;**47**:736–44.
- 40 Dalal D, James C, Devanagondi R, *et al.* Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1416–24.
- 41 Taylor M, Graw S, Sinagra G, *et al.* Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation* 2011;**124**:876–85.
- 42 Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, *et al.* Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005;**26**:187–92.
- 43 Collieran JA, Hawley RJ, Pinnow EE, *et al.* Value of the electrocardiogram in determining cardiac events and mortality in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1997;**80**:1494–7.
- 44 Groh WJ, Groh MR, Saha C, *et al.* Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;**358**:2688–97.
- 45 Mathieu J, Allard P, Potvin L, *et al.* A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;**52**:1658–62.
- 46 Parker AE, Robb SA, Chambers J, *et al.* Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population. *QJM* 2005;**98**:729–36.

- 47 Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;**12**:329–43.
- 48 Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ, et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010;**20**:479–92.
- 49 Sveen M-L, Thune JJ, Køber L, et al. Cardiac involvement in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2 and Becker muscular dystrophy. *Arch Neurol* 2008;**65**:1196–201.
- 50 Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012;**9**:1890–5.
- 51 Finsterer J, Ramaciotti C, Wang CH, et al. Cardiac findings in congenital muscular dystrophies. *Pediatrics* 2010;**126**:538–45.
- 52 Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, et al. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:67–76.
- 53 Fishbein MC, Siegel RJ, Thompson CE, et al. Sudden death of a carrier of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Ann Intern Med* 1993;**119**:900–5.
- 54 Mercuri E, Brown SC, Nihoyannopoulos P, et al. Extreme variability of skeletal and cardiac muscle involvement in patients with mutations in exon 11 of the lamin A/C gene. *Muscle Nerve* 2005;**31**:602–9.
- 55 Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;**354**:209–10.
- 56 Van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:493–500.
- 57 Taylor MRG, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006;**1**:27.
- 58 Van Berlo JH, Duboc D, Pinto YM. Often seen but rarely recognised: cardiac complications of lamin A/C mutations. *Eur Heart J* 2004;**25**:812–4.
- 59 Petri H, Vissing J, Witting N, et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012;**160**:82–8.
- 60 Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;**117**:e350–408.
- 61 Trevisan CP, Pastorello E, Armani M, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol* 2006;**56**:1–5.
- 62 Pagon RARA, Bird TDTD, Dolan CRCR, et al., editors. *GeneReviews*SM. Seattle (WA): : University of Washington, Seattle 1993.
- 63 Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;**154**:596–602.
- 64 Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al. Risk Factors for Recurrent Syncope and Subsequent Fatal or Near-Fatal Events in Children and Adolescents With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:941–50.
- 65 Goldenberg I, Bradley J, Moss A, et al. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:893–901.
- 66 Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:51–9.
- 67 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;**101**:616–23.
- 68 Bundgaard H, Havndrup O, Christiansen M, et al. Long QT syndrome-genes, mechanisms and risks. Indication for genetic family screening? *Ugeskr Laeg* 2006;**168**:2537–42.
- 69 Vincent GM. Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. *Heart* 2001;**86**:12–4.
- 70 Kimbrough J, Moss AJ, Zareba W, et al. Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome. *Circulation* 2001;**104**:557–62.
- 71 Refsgaard L, Holst AG, Sadjadieh G, et al. High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *Eur J Hum Genet* 2012;**20**:905–8.
- 72 Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;**88**:782–4.
- 73 Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, et al. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur J Pediatr* 2009;**168**:1107–15.
- 74 Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:832–7.
- 75 Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, et al. Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1537–43.
- 76 Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to β -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012;**125**:1988–96.
- 77 Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006;**113**:783–90.
- 78 Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;**94**:99–102.
- 79 Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;**108**:965–70.
- 80 Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;**27**:2440–7.
- 81 Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:587–95.
- 82 Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:802–12.
- 83 Templin C, Ghadri J-R, Rougier J-S, et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). *Eur Heart J* 2011;**32**:1077–88.
- 84 Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDictive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:37–45.
- 85 Holst AG, Tangø M, Batchvarov V, et al. Specificity of elevated intercostal space ECG recording for the type 1 Brugada ECG pattern. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;**17**:108–12.
- 86 Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;**111**:659–70.
- 87 Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;**121**:635–43.
- 88 Holst AG, Jensen HK, Eschen O, et al. Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in Brugada syndrome: a nationwide study. *Europace* 2012;**14**:1025–9.
- 89 Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grunnet M, et al. Inherited cardiac diseases caused by mutations in the Nav1.5 sodium channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:107–15.
- 90 Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 2005;**112**:2517–29.
- 91 Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachyarrhythmias in children. *Card Electrophysiol Rev* 2002;**6**:93–5.
- 92 Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;**91**:1512–9.
- 93 Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace* 2005;**7** Suppl 2:3–9.
- 94 Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;**89**:66–70.
- 95 Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;**13**:1077–109.
- 96 Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet* 2012;**91**:703–12.
- 97 Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:1044–52.
- 98 Van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace* 2012;**14**:175–83.
- 99 Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catechol-

- aminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;**15**:380–3.
- 100 Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, *et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;**358**:2016–23.
- 101 McIntyre WF, Pérez-Riera AR, Femenía F, *et al.* Coexisting early repolarization pattern and Brugada syndrome: recognition of potentially overlapping entities. *J Electrocardiol* 2012;**45**:195–8.
- 102 Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, *et al.* Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011;**123**:2666–73.
- 103 Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, *et al.* Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:134–8.
- 104 Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, *et al.* The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:2284–9.
- 105 Rosso R, Glikson E, Belhassen B, *et al.* Distinguishing 'benign' from 'malignant early repolarization': the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012;**9**:225–9.
- 106 Antzelevitch C. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J* 2012;**76**:1054–65.
- 107 Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, *et al.* Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:612–9.
- 108 Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, *et al.* A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;**85**:1206–13.
- 109 Kyndt F, Probst V, Potet F, *et al.* Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001;**104**:3081–6.
- 110 McNair WP, Ku L, Taylor MRG, *et al.* SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004;**110**:2163–7.
- 111 Remme CA, Wilde AAM, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008;**18**:78–87.
- 112 Chiu S-N, Wang J-K, Wu M-H, *et al.* Cardiac conduction disturbance detected in a pediatric population. *J Pediatr* 2008;**152**:85–9.
- 113 Neu A, Eiselt M, Paul M, *et al.* A homozygous SCN5A mutation in a severe, recessive type of cardiac conduction disease. *Hum Mutat* 2010;**31**:E1609–1621.
- 114 Baruteau A-E, Behaghel A, Fouchard S, *et al.* Parental electrocardiographic screening identifies a high degree of inheritance for congenital and childhood nonimmune isolated atrioventricular block. *Circulation* 2012;**126**:1469–77.
- 115 Miller WL, Hodge DO, Hammill SC. Association of uncomplicated electrocardiographic conduction blocks with subsequent cardiac morbidity in a community-based population (Olmsted County, Minnesota). *Am J Cardiol* 2008;**101**:102–6.
- 116 Thaman R, Curtis S, Faganello G, *et al.* Cardiac outcome of pregnancy in women with a pacemaker and women with untreated atrioventricular conduction block. *Europace* 2011;**13**:859–63.
- 117 Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, *et al.* Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:814–21.
- 118 Kibos A, Guerchicoff A. Susceptibility genes for coronary heart disease and myocardial infarction. *Acute Card Care* 2011;**13**:136–42.
- 119 Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635–701.
- 120 Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur Heart J* 2010;**31**:918–25.
- 121 Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992;**1**:445–66.
- 122 Jensen HK. The molecular genetic basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in Denmark. *Danish medical bulletin* 2002;**49**:318–45.
- 123 Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, *et al.* Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research* 1990;**31**:1337–49.
- 124 Abifadel M, Varret M, Rabes J-P, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154–6.
- 125 Damgaard D, Jensen JM, Larsen ML, *et al.* No genetic linkage or molecular evidence for involvement of the PCSK9, ARH or CYP7A1 genes in the Familial Hypercholesterolemia phenotype in a sample of Danish families without pathogenic mutations in the LDL receptor and apoB genes. *Atherosclerosis* 2004;**177**:415–22.
- 126 Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS, *et al.* Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;**43**:943–9.
- 127 Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, *et al.* Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolemia in cascade testing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008;**46**. doi:10.1515/CCLM.2008.135
- 128 Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, *et al.* Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *Journal of Clinical Lipidology* 2011;**5**:S1–S8.
- 129 NICE. Familial hypercholesterolemia. NICE. <http://www.nice.org.uk/> (accessed 30 Dec2012).
- 130 Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MAW, *et al.* Advanced Method for the Identification of Patients with Inherited Hypercholesterolemia. *Seminars in Vascular Medicine* 2004;**4**:59–65.
- 131 Programme WHG. Familial hypercholesterolemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. 1999.<http://apps.who.int/iris/handle/10665/66346?locale=fr> (accessed 30 Dec2012).
- 132 Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011;**32**:1769–818.
- 133 Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, *et al.* Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia - Trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;**226**:315–20.
- 134 DCS holdningspapir. Familier hyperkolesterolemia. 2012.
- 135 Ramløv I, Alves IL, Ramløv PJ, *et al.* A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: identification of a mutant transthyretin-methionine111 variant in serum from patients and carriers. *Am J Med* 1992;**93**:3–8.
- 136 Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, *et al.* Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med* 2003;**254**:225–35.
- 137 Svendsen IH, Steensgaard-Hansen F, Nordvåg BY. A clinical, echocardiographic and genetic characterization of a Danish kindred with familial amyloid transthyretin methionine 111 linked cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998;**19**:782–9.
- 138 Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;**126**:1286–300.
- 139 Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:30.
- 140 Mehta A, Beck M, Elliott P, *et al.* Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009;**374**:1986–96.
- 141 Weidemann F, Niemann M, Sommer C, *et al.* Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest* 2012;**42**:455–62.
- 142 Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, *et al.* Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010;**12**:668–79.
- 143 Pisani A, Visciano B, Roux GD, *et al.* Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab* 2012;**107**:267–75.
- 144 Motwani M, Banyersad S, Woolfson P, *et al.* Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012;**107**:197–202.
- 145 Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, *et al.* Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;**11**:790–6.
- 146 Gambarin FI, Disabella E, Narula J, *et al.* When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010;**106**:1492–9.
- 147 Pulmonal Hypertension. DCS Klaringsrapport. 2005.
- 148 Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984;**129**:194–7.
- 149 Deng Z, Morse JH, Slager SL, *et al.* Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;**67**:737–44.
- 150 Lane KB, Machado RD, Pauciuo MW, *et al.* Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;**26**:81–4.

- 151 McGoon M, Gutterman D, Steen V, *et al.* Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;**126**:14S–34S.
- 152 Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, *et al.* Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;**345**:325–34.
- 153 Newman JH, Trembath RC, Morse JA, *et al.* Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:33S–39S.
- 154 Smith BP, Best DH, Elliott CG. Genetics and pharmacogenomics in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Clin* 2012;**8**:319–30.
- 155 DCS holdningspapir. Diagnostik og behandling af torakale aortasygdomme. 2008.<http://cardio.dk/rapporter/kliniske> (accessed 1 Jan2013).
- 156 Olsen PS, Parvaiz I, Overgaard O, *et al.* Surgery of the thoracic aorta in Denmark 1997-2003. *Ugeskr Laeg* 2007;**169**:510–3.
- 157 Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, *et al.* Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;**16**:430–6.
- 158 Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature* 2011;**473**:308–16.
- 159 Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;**47**:476–85.
- 160 Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;**121**:e266–369.
- 161 Loeys BL, Schwarze U, Holm T, *et al.* Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;**355**:788–98.
- 162 Boileau C, Guo D-C, Hanna N, *et al.* TGFβ2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012;**44**:916–21.
- 163 Halushka MK. Single gene disorders of the aortic wall. *Cardiovasc Pathol* 2012;**21**:240–4.
- 164 Albornoz G, Coady MA, Roberts M, *et al.* Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:1400–5.
- 165 Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, *et al.* Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;**39**:1488–93.
- 166 Pannu H, Fadulu VT, Chang J, *et al.* Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation* 2005;**112**:513–20.
- 167 Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2789–800.
- 168 Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, *et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;**114**:e84–231.
- 169 Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiol Res Pract* 2012;**2012**:180297.
- 170 NBV 2012 - 11. Sygdom i aorta. <http://nbv.cardio.dk/aorta> (accessed 29 Jan2013).
- 171 Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–96.
- 172 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:3147–97.
- 173 Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW, *et al.* Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* Published Online First: 13 November 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs350
- 174 Chugh SS, Jui J, Gunson K, *et al.* Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**44**:1268–75.
- 175 Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;**13**:1077–109.
- 176 Dansk Cardiologisk Selskab. Pludselige uventede dødsfald < 50 år. 2012.
- 177 Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, *et al.* Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;**120**:278–85.
- 178 Exome Variant Server. <http://evs.gs.washington.edu/EVS/> (accessed 1 Jan2013).

