

EPIDEMIOLOGI VED GENETISK BETINGET HYPERKOLESTEROLEMI, KARDIOMYOPATI OG LANG QT-TID-SYNDROM

*Trond P. Leren og Knut Erik Berge, Enhet for hjertegenetikk,
Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

Bakgrunn

De tre hovedkategoriene av genetisk sykdom som affiserer hjertet eller karsystemet, og hvor genteknologisk diagnostikk er tilgjengelig, er familiær hyperkolesterolemi, kardiomyopati og lang QT-tid-syndrom. Lite er imidlertid kjent om prevalensen av disse sykdommene i forskjellige deler av landet.

Materiale og metode

Genteknologisk diagnostikk for disse sykdommene gjøres kun ved Enhet for hjertegenetikk, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, slik at man der har oversikt over mutasjonspanoramaet og prevalens av mutasjonsbærere i Norge.

Resultatet

I alt 7013 pasienter har blitt funnet å være mutasjonsbærere for familiær hyperkolesterolemi, kardiomyopati eller lang QT-tid-syndrom. Det er store regionale forskjeller i prevalensen av mutasjonsbærere for de enkelte sykdomskategoriene. Familiær hyperkolesterolemi er hyppig både på Østlandet og på Vestlandet, men sjelden i Trøndelag og i Nord-Norge. Lang QT-tid-syndrom er særlig hyppig i Agder-fylkene, Sør-Trøndelag og i Hordaland, mens kardiomyopati er særlig hyppig på Østlandet og i Hordaland.

Fortolkning

Kjennskap til prevalensen av mutasjonsbærere for de genetiske sykdommene vi har presentert i denne artikkelen, kan være nyttig når man står overfor pasienter med symptomer hvor disse sykdommene er aktuelle differensialdiagnoser. Siden prevalensen av mutasjonsbærere er fremkommet på bakgrunn genetisk utredning som ledd i ordinær helsevesenvisdomhet, er det mulig at forskjeller i rekvireringspraksis kan ha påvirket prevalensestimaterne som uansett må betraktes som minimumsestimater. Noe forsiktighet må derfor utvises ved tolkningen av prevalenstillene.

Genteknologisk diagnostikk er tilgjengelig for tre hovedgrupper av sykdommer som affiserer hjertet eller karsystemet. Disse er genetisk betingete lipidforstyrrelser, hvorav familiær hyperkolesterolemi er vanligst, kardiomyopati og lang QT-tid-syndrom. Alle disse sykdommene gir økt risiko for tidlig hjertedød. For familiær hyperkolesterolemi har slik diagnostikk vært tilgjengelig siden 1998, og for kardiomyopati og lang QT-tid-syndrom har slik diagnostikk vært tilgjengelig siden 2003. Siden genteknologisk diagnostikk for disse sykdommene kun utføres ved Enhet for hjertegenetikk ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, har man her oversikt både over mutasjonspanoramaet og den geografiske fordelingen av mutasjonsbærere. I denne artikkelen presenteres prevalensen av mutasjonsbærere i de enkelte fylkene på bakgrunn av gjeldende rekvireringspraksis. Hensikten er å gi klinikere informasjon om hyppigheten av genetisk betingete lipidforstyrrelser og genetisk betingete hjertesykdommer, og å informere om tilgjengeligheten av genteknologisk diagnostikk for disse sykdommene.

Materiale og metoder

Pasientdataene er innhentet fra det laboratorieadministrative datasystemet som benyttes ved Enhet for hjertegenetikk etter godkjenning fra Personvernombudet. For mutasjonspåvisning er det foretatt DNA-sekvensering av de translaterede eksonene med flankerende intronsekvenser av relevante gener fra pasienter hvor det er mottatt prøve til genetisk utredning. Dette gjelder både pasienter som selv har manifest sykdom (32 %), og slektninger av disse som er henvist til presymptomatisk testing (68 %) som ledd i kaskadescreening. Det er benyttet standard metoder med amplifisering av DNA med polymerase-kjedemetoden (PCR) og påfølgende DNA-sekvensering. For å beregne prevalenstall er det benyttet befolkningsstatistikk per 01.01.12 fra Statistisk sentralbyrå (1). Siden prevalenstallene for mutasjonsbærere er fremkommet på bakgrunn genetisk utredning som ledd i ordinær helsevesenvirksomhet, er det mulig at forskjeller i rekvireringspraksis kan ha påvirket prevalenstallene som

uansett må betraktes som minimumsestimater. Noe forsiktighet må derfor utvises ved tolkningen av prevalenstallene.

Resultater

Familiær hyperkolesterolemi

Ca. 230 forskjellige mutasjoner i genet for *low density lipoprotein-reseptor* (LDLR) er funnet som årsak til familiær hyperkolesterolemi i Norge, og i alt 5181 norske pasienter er funnet å være mutasjonsbærere. I tillegg har 189 pasienter fått påvist mutasjonen p.R3500Q (c.10580G>A) i genet for apolipoprotein B-100 som gir familiær defekt apolipoprotein B-100. Dette er en form for autosomal dominant hyperkolesterolemi som klinisk ikke kan adskilles fra familiær hyperkolesterolemi, og det vil ikke bli skilt mellom disse to formene i denne oversikten. Således har 5370 pasienter blitt funnet å være mutasjonsbærere, noe som gir en prevalens på 1/928. Som det fremgår av den fylkesvise oversikten i tabell 1, er det imidlertid store geografiske forskjeller i prevalensen av mutasjonsbærere.

Mens prevalensen av mutasjonsbærere i fylkene sør for Trøndelag er 1/840, er prevalensen i Trøndelag og nordover 1/1769. Særlig er prevalensen lav i Trøndelagsfylkene og i Troms og Finnmark (tabell 1). En hovedgrunn til disse forskjellene i prevalens er geografiske forskjeller i hyppigheten av de enkelte mutasjonene i LDLR. Mutasjonen c.313+1G>A i LDLR er den hyppigste mutasjonen som årsak til familiær hyperkolesterolemi, og utgjør mutasjonen hos 22 % (1162/5370) av pasientene. Denne mutasjonen er særlig hyppig på Østlandet, og da særlig i Hedmark hvor denne mutasjonen er funnet hos 58 % (167/286) av pasientene. Mutasjonen c.313+1G>A er derimot sjelden på Vestlandet og er årsak til sykdommen kun hos 4 % (64/1531) av pasientene i Rogaland, Hordaland, Sogn og Fjordane og Møre og Romsdal.

Den nest hyppigste mutasjonen i LDLR er p.C210G (c.691T>G) som utgjør mutasjonen hos 12 % (638/5370) av pasientene. Denne mutasjonen er særlig hyppig på Vestlandet, og da særlig i Hordaland hvor 37 % (275/735) av pasientene har denne mutasjonen, mens bare 5 % (67/1395) av

Tabell 1. Folketall og fylkesvis prevalens av pasienter hvor det på bakgrunn av gjeldende rekvireringspraksis er påvist en mutasjon i LDLR som årsak til familiær hyperkolesterolemi.

Fylke	Folketall	Antall pasienter	Prevalens
Oslo	613.285	705	1/870
Akershus	556.254	690	1/806
Østfold	278.352	306	1/910
Hedmark	192.791	286	1/674
Oppland	187.147	141	1/1327
Buskerud	265.164	315	1/842
Vestfold	236.424	299	1/791
Telemark	170.023	258	1/659
Aust-Agder	111.495	128	1/871
Vest-Agder	174.324	201	1/867
Rogaland	443.115	348	1/1273
Hordaland	490.570	735	1/667
Sogn og Fjordane	108.201	210	1/515
Møre og Romsdal	256.628	238	1/1078
Sør-Trøndelag	297.950	104	1/2865
Nord-Trøndelag	133.390	73	1/1827
Nordland	238.320	225	1/1059
Troms	158.650	69	1/2299
Finnmark	73.787	39	1/1892

pasientene i Oslo og Akershus har denne mutasjonen. Den tredje hyppigste mutasjonen i LDLR er p.P664L (c.2054C>T) som utgjør mutasjonen hos 7 % (382/5370) av pasientene, og er særlig hyppig i Rogaland hvor den er årsak til familiær hyperkolesterolemi hos 37 % (130/348) av pasientene. Også for mange av de andre mutasjonene er det store regionale forskjeller i hyppigheten.

Lang QT-tid-syndrom

Lang QT-tid-syndrom skyldes hovedsakelig en mutasjon i genene *potassium channel, voltage-gated, kqt-like subfamily, member 1* (KCNQ1), *human ether-a-go-go-related gene* (HERG), *sodium channel, voltage-gated, type v, alpha subunit* (SCN5A), *minimal potassium ion channel* (MINK) eller *minimum potassium ion channel-related peptide 1* (MIRP1) (2), og ca. 200 forskjellige mutasjoner er påvist i disse genene hos norske pasienter. Mutasjoner i KCNQ1 er hyppigste årsak til lang QT-tid-syndrom, og mutasjoner i HERG er nest hyppigst (tabell 2). Dette er tilsva-

rende det man finner i andre populasjoner (3). I alt 765 pasienter har blitt funnet å være mutasjonsbærere for en mutasjon som gir lang QT-tid-syndrom. Dette gir en prevalens på 1/6509. Som for familiær hyperkolesterolemi er det imidlertid store geografiske forskjeller i prevalensen av mutasjonsbærere (tabell 2).

Det er svært få mutasjonsbærere i Sogn og Fjordane, Møre og Romsdal, Troms og Finnmark. Derimot er det mange pasienter som er diagnostisert i Agderfylkene. Dette skyldes i hovedsak at mutasjonen p.Q530X (c.1588C>T) i KCNQ1, som er den hyppigste mutasjonen som forårsaker lang QT-tid-syndrom i Norge, er særlig hyppig i Aust- og Vest-Agder. Mens denne mutasjonen finnes hos 26 % (200/765) av mutasjonsbærerne på landsbasis, finnes den hos 80 % (51/64) og 62 % (53/85) av mutasjonsbærerne i henholdsvis Aust- og Vest-Agder. Til sammenlikning er det bare 7 % (7/107) av mutasjonsbærerne i Hordaland, Sogn og Fjordane og Møre og Romsdal som har denne mutasjonen.

Den nest hyppigste mutasjonen i KCNQ1 som årsak til lang QT-tid-syndrom, er mutasjonen c.572_576delTGCGC som finnes hos 10 % (76/765) av mutasjonsbærerne. Mutasjonen er særlig hyppig i Sør-Trøndelag hvor den utgjør mutasjonen hos 66 % (40/61) av pasientene. Den tredje hyppigste mutasjonen i KCNQ1 er p.E261D (c.783G>C) som er årsak til lang QT-tid-syndrom hos 5 % (35/765) av pasientene. Også denne mutasjonen er særlig hyppig i Vest-Agder hvor den utgjør mutasjonen hos 26 % (22/85) av pasientene, og således bidrar til den høye prevalensen av mutasjonsbærere for lang QT-tid-syndrom i Vest-Agder.

Nest etter Agderfylkene og Sør-Trøndelag er Hordaland det fylket med høyest prevalens av mutasjonsbærere. Hovedgrunnen til dette er stor hyppighet av mutasjonen p.G306R (c.916 G>C) i HERG. Denne mutasjonen er den hyppigste mutasjonen i HERG og finnes hos 8 % (64/765) av mutasjonsbærerne i Norge. I Hordaland har imidlertid 58 % (58/98) av mutasjonsbærerne denne mutasjonen. Den nest hyppigste mutasjonen i HERG som årsak til lang QT-tid-syndrom, er p.E229X (c.685 G>T) som finnes hos 4 % (33/765) av de norske

Tabell 2. Fylkesvis prevalens av pasienter hvor det på bakgrunn av gjeldende rekvireringspraksis er påvist en mutasjon i gener som årsak til lang QT-tid-syndrom

Fylke	Gener					Prevalens
	KCNQ1	HERG	SCN5A	MINK	MIRP1	
Oslo	56	21	11	3	1	1/6666
Akershus	48	17	5	4	0	1/7517
Østfold	18	11	6	0	0	1/7953
Hedmark	10	1	1	0	0	1/16066
Oppland	17	31	3	0	0	1/3670
Buskerud	26	5	0	0	0	1/8554
Vestfold	20	14	1	0	0	1/6755
Telemark	15	3	0	0	0	1/9446
Aust-Agder	57	7	0	0	0	1/1742
Vest-Agder	81	4	0	0	0	1/2051
Rogaland	10	35	4	0	0	1/9043
Hordaland	20	73	5	0	0	1/5006
Sogn og Fjordane	2	0	0	0	0	1/54101
Møre og Romsdal	6	2	1	0	0	1/28514
Sør-Trøndelag	53	7	0	1	0	1/4884
Nord-Trøndelag	14	5	1	0	0	1/6670
Nordland	6	15	1	0	0	1/10362
Troms	1	1	0	1	0	1/52883
Finmark	0	3	1	0	0	1/18447

pasientene. Denne mutasjonen er særlig hyppig i Rogaland og utgjør mutasjonen hos 55 % (27/49) av pasientene der.

Kardiomyopati

Når det gjelder kardiomyopati, er det etablert genteknologisk diagnostikk for hypertrofisk kardiomyopati, dilatert kardiomyopati og arytmogen høyre ventrikelkardiomyopati (ARVC). Ved hypertrofisk kardiomyopati foretas det mutasjonsscreening i genene *myosin*, *heavy chain 7*, *cardiac muscle*, *beta* (MYH7), *myosin-binding protein c*, *cardiac* (MYBPC3), *troponin T2*, *cardiac* (TNNT2), *troponin I*, *cardiac* (TNNI3), *myosin*, *light chain 2*, *regulatory*, *cardiac*, *slow* (MYL2) og *myosin*, *light chain 3*, *alkali*, *ventricular*, *skeletal*, *slow* (MYL3). Ved dilatert kardiomyopati undersøker man de samme seks genene i tillegg til *lamin A/C* (LMNA) og *actin*, *alpha*, *cardiac muscle* (ACTC). I alt 682 norske pasienter har blitt funnet å være mutasjonsbærere for en mutasjon som årsak til hypertrofisk eller dilatert kardiomyopati. Dette gir en prevalens i befolk-

ningen på 1/7311. De fleste av disse mutasjonsbærerne har en mutasjon i MYBPC3 eller MYH7 (tabell 3), noe man også finner i andre populasjoner (3). Så langt er det ikke funnet noen sikker sykdomsgivende mutasjon i ACTC. I alt er det funnet ca. 140 forskjellige mutasjoner som årsak til hypertrofisk eller dilatert kardiomyopati hos norske pasienter, og 682 norske pasienter er funnet å være mutasjonsbærere. Av disse hadde 604 (89 %) en mutasjon som forårsaker hypertrofisk kardiomyopati, mens 78 (11 %) hadde en mutasjon som forårsaker dilatert kardiomyopati.

Den hyppigste mutasjonen som årsak til hypertrofisk kardiomyopati, er mutasjonen c.3199+2T>G i MYBPC3. Denne mutasjonen finnes hos 9 % (64/682) av mutasjonsbærerne og er særlig hyppig på Østlandet, og da særlig i Østfold hvor 35 % (26/74) av mutasjonsbærerne har mutasjonen. Det er også en høy prevalens av mutasjonsbærere i Hordaland (tabell 3). Hovedårsaken til dette er stor hyppighet av mutasjonen c.1641_1642delGT i MYBPC3 som årsak til hypertrofisk kardiomyopati. Mens denne mutasjonen utgjør mutasjonen hos 7 % (44/682) av pasientene med hypertrofisk eller dilatert kardiomyopati på landsbasis, utgjør det mutasjonen hos 41 % (44/107) av mutasjonsbærerne i Hordaland. Majoriteten av mutasjonene (65 %, 51/78) som forårsaker dilatert kardiomyopati, er i LMNA (tabell 3). Den hyppigste mutasjonen i LMNA som årsak til dilatert kardiomyopati,

Tabell 3. Fylkesvis prevalens av pasienter hvor det på bakgrunn av gjeldende rekvireringspraksis er påvist en mutasjon i gener som årsak til hypertrofisk kardiomyopati (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2 og MYL3) eller dilatert kardiomyopati (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, MYL3 og LMNA)

Fylke	Gener							Prevalens
	MYH7	MYBPC3	TNNT2	TNNI3	MYL2	MYL3	LMNA	
Oslo	32	40	8	0	0	2	3	1/7215
Akershus	32	55	7	4	2	7	10	1/4754
Østfold	23	40	0	5	4	0	2	1/3762
Hedmark	5	6	0	0	0	1	5	1/11341
Oppland	7	21	0	0	2	0	0	1/6238
Buskerud	9	19	3	0	0	0	12	1/6167
Vestfold	20	17	3	0	0	0	0	1/5911
Telemark	10	7	0	1	0	1	0	1/8949
Aust-Agder	4	2	0	0	0	0	1	1/15928
Vest-Agder	7	9	1	0	1	0	0	1/9685
Rogaland	9	28	2	0	5	1	1	1/9633
Hordaland	18	71	2	15	1	0	0	1/4585
Sogn og Fjordane	0	11	0	0	0	0	0	1/9836
Møre og Romsdal	1	11	0	0	0	0	5	1/15096
Sør-Trøndelag	1	6	0	0	1	0	3	1/27086
Nord-Trøndelag	4	3	1	1	0	3	5	1/7846
Nordland	2	7	1	0	1	0	0	1/21665
Troms	3	0	0	0	0	0	4	1/22664
Finnmark	0	5	0	0	0	0	0	1/14757

og som også gir en svært alvorlig fenotype, er mutasjonen p.R321X (c.961C>T) og hvor 75 % (12/16) av mutasjonsbærerne er fra Buskerud.

Ved ARVC blir det undersøkt for mutasjoner i *plakofilin 2* (PKP2), *desmoplakin* (DSP) og *desmoglein 2* (DSG2). Det er påvist ca. 40 forskjellige mutasjoner i disse genene, og i alt 195 pasienter har blitt funnet å være mutasjonsbærere (tabell 4). Dette gir en prevalens av bærere for mutasjoner som årsak til ARVC på 1/25231. 68 % (134/195) av disse har en mutasjon i PKP2 (tabell 4), og de to hyppigste mutasjonene i PKP2 er c.2146-1G>C og c.2196_2197insG2197_2202delCACACC som utgjør mutasjonen hos henholdsvis 31 % (60/195) og 15 % (30/195) av pasientene. Begge mutasjonene er typiske østlandsmutasjoner og er så langt ikke funnet hos pasienter fra Vestlandet. Mutasjonen c.2146-1G>C er særlig hyppig i Akershus og Buskerud hvor den er årsak til ARVC hos henholdsvis 48 % (25/52) og 58 % (15/26) av pasientene.

Mutasjonen c.2196_2197insG2197_2202delCACACC er særlig hyppig i Vestfold hvor den utgjør mutasjonen hos 85 % (11/13) av pasientene.

Diskusjon

Vi har i denne artikkelen presentert den geografiske fordelingen av mutasjonsbærere for de tre hovedkategoriene av genetisk sykdom som affiserer hjertet eller karsystemet, og hvor genteknologisk diagnostikk er tilgjengelig. Denne oversikten viser at det er stor geografisk variasjon i hyppigheten av de enkelte sykdomskategoriene. Hovedfunnene er at på bakgrunn av gjeldende henvisningspraksis for molekylærgenetisk utredning, så synes familiær hyperkolesterolemi å være hyppig både på Østlandet og på Vestlandet, men sjelden i Trøndelag og i Nord-Norge. Lang QT-tid-syndrom ser ut til å være særlig hyppig i Agder-fylkene, Sør-Trøndelag og i Hordaland, mens kardiomyopati ser ut til å være særlig hyppige på Østlandet og i

Tabell 4. Fylkesvis prevalens av pasienter hvor det på bakgrunn av gjeldende rekvireringspraksis er påvist en mutasjon i gener som årsak til arytrogen høyre ventrikkelkardiomyopati

Fylke	Gener			Prevalens
	PKP2	DSP	DSG2	
Oslo	15	5	3	1/26665
Akershus	38	8	6	1/10697
Østfold	8	3	3	1/19882
Hedmark	6	1	0	1/27542
Oppland	1	0	0	1/187147
Buskerud	21	4	1	1/10199
Vestfold	13	0	0	1/18186
Telemark	7	0	0	1/24289
Aust-Agder	1	2	1	1/27874
Vest-Agder	4	1	2	1/24903
Rogaland	1	1	1	1/147705
Hordaland	4	3	0	1/70081
Sogn og Fjordane	0	3	0	1/36067
Møre og Romsdal	3	7	0	1/25663
Sør-Trøndelag	7	0	0	1/42564
Nord-Trøndelag	4	0	0	1/33348
Nordland	0	3	1	1/59580
Troms	1	2	0	1/52883
Finnmark	0	0	0	-

Hordaland. ARVC ser primært ut til å finnes på Sør-Østlandet.

Disse prevalenstillene må imidlertid tolkes med forsiktighet siden de ikke er basert på en populasjonsbasert screening, men kun er basert på mutasjonsfunn hos pasienter som har blitt henvist til genetisk utredning. Det er godt mulig at det kan foreligge regionale forskjeller i praksis når det gjelder å rekvirere genteknologisk diagnostikk, noe som vil påvirke prevalenstillene. Særlig må det utvises stor varsomhet i tolkningen av dataene der det kun er et lite antall pasienter som er diagnostisert. Det kan også være geografiske forskjeller i hvilken grad klinikere bidrar til at genteknologisk diagnostiserte pasienter blir informert om arveligheten av sykdommen, og i hvilken grad de bidrar til at nære slektninger får tilbud om genetisk veiledning og eventuell påfølgende gentesting. Det at det foreligger så store geografiske forskjeller i mutasjonspanoramaet for én og samme sykdom, indikerer imidlertid at de geogra-

fiske forskjellene i prevalens av mutasjonsbærere, er reelle.

Videre må prevalenstillene oppfattes som minimumsestimater fordi langt fra alle mutasjonsbærerne i landet er identifisert. Det er imidlertid ukjent hvor stor andel av det totale antall mutasjonsbærere som så langt er identifisert. Dette skyldes at det knytter seg usikkerhet til de publiserte prevalenstillene. Men prevalensen av familiær hyperkolesterolemi, genetisk betingete kardiomyopati og lang QT-tid-syndrom i vestlige befolkninger har vært angitt til å være henholdsvis 1/500 (4), 1/390 (5) og 1/2000 (6), er det gode holdepunkter for at prevalensen av mutasjonsbærere både for familiær hyperkolesterolemi og lang QT-tid-syndrom kan være omkring 1/300 i enkelte deler av landet (7,8). Uansett er det all grunn til å tro at det bare er en mindre andel av det samlede antall norske mutasjonsbærere som så langt er identifisert. Det skal også understrekes at ikke alle mutasjonsbærerne som er identifisert, har manifest sykdom. En viss andel av dem som har testet positivt for slektens mutasjon som ledd i presymptomatisk testing, er uten tegn til klinisk sykdom på grunn av redusert penetrans av den aktuelle sykdommen.

Genteknologisk diagnostikk av genetisk betingete lipidforstyrrelser, lang QT-tid-syndrom og kardiomyopati i Norge har et omfang som er større enn det man finner i de fleste land i verden. En viktig grunn til dette er at det i Norge foreligger en takstfinansiering for offentlige poliklinikker. I tillegg til å supplere konvensjonell diagnostikk, er genteknologisk diagnostikk uovertruffen når det gjelder å fastslå om det er en genetisk årsak til sykdommen. Identifisering av den underliggende mutasjonen vil kunne danne grunnlag for å identifisere øvrige slektninger som har den samme genetiske disposisjonen for alvorlig sykdom. De slektningene som etter forutgående genetisk veiledning ønsker å teste seg for slektens mutasjon og som tester positivt for denne mutasjonen, vil deretter kunne tilbys forebyggende behandling med tanke på å unngå alvorlige kardiale hendelser. For familiær hyperkolesterolemi er det godt dokumentert at slik kaskadescreening hvor man tester førstegradsslektninger til allerede diagnos-

tiserte pasienter, i betydelig grad reduserer risikoen for fremtidig hjerte- og karsykdom ved at mutasjonsbærerne blir satt på lipidsenkende behandling (9,10). Også ved lang QT-tid-syndrom har man gode forebyggende behandlingstiltak for dem som blir diagnostisert gjennom kaskadescreening, og som vil redusere risikoen for kardiale hendelser (2,3).

Kjennskap til prevalensen av mutasjonsbærere for de genetiske sykdommene vi har presentert i denne artikkelen, kan være nyttig når man står overfor pasienter med symptomer hvor disse sykdommene kan være aktuelle differensialdiagnoser. Rekvirering av genteknologisk diagnostikk for familiær hyperkolesterolemi kan foretas av alle leger. Derimot krever rekvirering av genteknologisk diagnostikk med tanke på kardiomyopati og lang QT-tid-syndrom at indikasjonsstillingen har vært vurdert av kardiolog eller indremedisiner. Bakgrunnen for dette er nødvendigheten av gode kliniske opplysninger for å kunne planlegge hvilke analyser det er indikasjon for å utføre. For asymptomatiske slektninger til diagnostiserte pasienter er det i henhold til Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi, krav til genetisk veiledning i forkant av eventuell testing.

Referanser

1. <http://www.ssb.no/folkemengde/arkiv/tab-2012-02-23-01.html>
2. Kramer DB, Zimetbaum PJ. Long-QT syndrome. *Cardiol Rev* 2011; 19: 217-25.
3. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation* 2011; 123: 1021-37.
4. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. *The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001: 2863-914.
5. Raju H, Alberg C, Sagoo GS et al. Inherited cardiomyopathies. *BMJ* 2011; 343: d6966
6. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761-7.
7. Leren TP, Solberg K, Rødningen OK et al. Two founder mutations in the LDL receptor gene in Norwegian familial hypercholesterolemia subjects. *Atherosclerosis* 1994; 111: 175-82.
8. Berge KE, Haugaa KH, Frøh A et al. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in Norway indicating a high prevalence of heterozygous mutation carriers. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 362-8.
9. Leren TP, Manshaus T, Skovholt U et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia: Results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 75-85.
10. Umans-Eckenhuis MAW, Defesche JC, Van Dam MJ et al. Long-term compliance with lipid-lowering medication after genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 65-8.