

GENETISK TESTING AV FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLEMI, KARDIOMYOPATIER OG KANALOPATIER

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

Enhet for hjertegenetikk (EHG) ved Oslo universitetssykehus (OUS) har siden 1998 utført genetisk testing for familiær hyperkolesterolemi (FH), og i 2003 ble genetisk testing for hypertrofisk kardiomyopati (HCM) og lang QT-tidsyndrom (LQTS) etablert. Siden er tilbudet også utvidet til å omfatte genetisk testing for dilatert kardiomyopati (DCM), arytmogon høyre ventrikel kardiomyopati (ARVC) og katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT). I tillegg kan genetisk utredning av «left ventricular noncompaction cardiomyopathy» (LVNC) gjøres siden genene involvert ved HCM så vel som ved DCM, er beskrevet å kunne forårsake LVNC.

Forutsetningen for å utføre genetisk utredning er at påvisning av en mutasjon skal ha en nytteverdi. Ideelt sett skal annen diagnostisk utredning være utført før genetisk utredning iverksettes, siden genetisk utredning først og fremst skal understøtte og bekrefte en klinisk diagnose. Påvisning av en mutasjon har i seg selv ikke noen behandlingsmessig konsekvens for indekspasienten. Det er det kliniske bildet som avgjør behandlingen, ikke mutasjonen. Derimot vil påvisning av en sykdomsgivende mutasjon ha betydning for identifisering av indekspasientens risikoslektinger med hensyn på å utvikle sykdommen. Det må derfor være etablert et opplegg for oppfølging av mutasjonpositive slektinger før genetisk kaskadescreening settes i gang. Ved EHG har vi et utmerket samarbeid med Kardiologisk avdeling ved OUS, Rikshospitalet. Alle pasienter som blir diagnostisert gjennom kaskadescreening ved EHG, blir henvist til kardiologisk oppfølging ved Kardiologisk avdeling ved OUS, Rikshospitalet.

EHG har en de facto landsfunksjon med hensyn på genetisk utredning av genetisk betingede hjertesykdommer, noe som gjør at vi har oversikt over mutasjonspanoramaet i Norge (1). I denne artikkelen vil vi først og fremst presentere de internasjonale retningslinjene for å utføre genetisk utredning ved ulike hjertesykdommer. Sykdomsbildet og spesifikke funn som skal være tilstede for å stille de ulike diagnosene, samt behandlingstiltak er utenfor vårt fagområde og vil ikke bli beskrevet i detalj.

Genetisk testing

Genetisk utredning ved EHG baserer seg på Sanger-sekvensering som innebærer DNA-sekvensering av ett og ett ekson (= områdene av et gen som inneholder oppskriften til et protein). Det betyr at det ved enkelte kardiomyopatis blir gjennomført opp til 200 separate sekvenseringsanalyser. Sanger-sekvensering refereres ofte som «gullstandarden» ved genetisk testing siden sensitiviteten ved denne teknologien er svært høy.

I de senere årene har det skjedd en rivende utvikling innen DNA-teknologiske undersøkelser, og den nyutviklede teknologien refereres gjerne til som «high throughput sequencing» (HTS) (2). Uten å gå i detalj så innebærer HTS-teknologien at et stort antall gener kan sekvenseres i ett og samme oppsett. Dersom en gjør «eksom-sekvensering», som betyr at alle eksonene i våre om lag 22 000 gener analyseres, genereres en betydelig datamengde som må behandles/vurderes ved ulike tilnæringsstrategier. Hovedproblemet med HTS per i dag er nettopp denne overveldende datamengden, siden vi ennå ikke vet hva all genetisk variasjon betyr. Imidlertid kan

HTS-analysene modifiseres ved å designe «genpakker» som kun omfatter de kjente genene for en bestemt tilstand. Den nye teknologien vil med tiden utvilsomt overta for de tradisjonelle DNA-analysene, men per i dag er vår erfaring at standard Sanger-sekvensering fortsatt er å foretrekke.

Ikke sjelden identifiseres mutasjoner med usikker betydning. Ulike dataprogrammer som vurderer mutasjonens patogenisitet kan benyttes. Slike prediksjoner er ikke eksakte og må tolkes med forsiktighet. Kosegregasjon mellom fenotype og mutasjon, som innebærer at mutasjonspositive har sykdom, men ikke de mutasjonsnegative, er det et sterkt indisium på at mutasjonen er sykdomsgivende i slekten. Redusert penetrans (= ikke alle mutasjonspositive utvikler sykdom) og varierende alder ved sykdomsdebut vil imidlertid skape problemer ved segregasjonsundersøkelser.

Det er laboratoriet som tar stilling til hvor omfattende genetisk utredning det er indikasjon for å utføre hos den enkelte pasient. Jo større sannsynlighet det er for en genetisk sykdom, jo mer omfattende utredning vil bli foretatt. Det er derfor viktig at blodprøven ledsages av gode kliniske opplysninger som underbygger mistanken om en genetisk sykdom.

Lovverket ved genetisk testing/genetisk veiledning

I henhold til Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi (3) stilles det ikke krav til genetisk veiledning ved diagnostisk testing. Det betyr at en pasient med klinisk fenotype kan testes genetisk uten forutgående veiledning. Derimot stiller lovverket krav til genetisk veiledning ved prediktiv testing, presymptomatisk testing eller bæreresting. Dette gjelder i stor grad familiemedlemmene til en pasient med klinisk fenotype. Ved prediktiv testing av barn under 16 år er det krav til at foreldrene/foresatte skal ha genetisk veiledning. Likeså skal testing av barn under 16 år kun utføres dersom testresultatet vil kunne få behandlingsmessige konsekvenser. Ved genetisk veiledning gjennomgås det aktuelle sykdomsbildet, hvilke forebyggende tiltak som kan iverksettes og prinsipper ved testing og arvegang. Usikkerhet rundt et mutasjonsfunn drøftes

dersom dette er aktuelt. I tillegg påpekes det spesielt at det ikke er opplysningsplikt med hensyn på resultatet fra den genetiske undersøkelsen ved eksempelvis tegning av forsikring, og at forsikringssøkere kan unnlate å opplyse om behandling som er basert på prediktiv testing (4).

Familiær hyperkolesterolemi (FH)

Den vanligste årsaken til FH skyldes mutasjoner i LDL-reseptorgenet, og totalt har per i dag mer enn 6000 nordmenn fått en DNA-verifisert FH-diagnose. Ved EHG er mer enn 230 ulike mutasjoner i LDL-reseptorgenet påvist. I tillegg er om lag 200 personer vist å være heterozygote for mutasjonen R3500Q i APOB-genet som også er en årsak til autosomal dominant hyperkolesterolemi. Mutasjoner i PCSK9-genet er også en kjent, men sjelden årsak til FH. Gitt at prevalensen av heterozygot FH i Norge er 1/300-1/320 (5), betyr det at over 10 000 personer ennå ikke er identifisert i Norge.

Flere diagnostiske algoritmer er utarbeidet som hjelpemidler for å stille en klinisk FH-diagnose (6). Grad av LDL-kolesterol forhøyelse er det kriteriet som bør tillegges mest vekt. Dersom noen i nær slekt har forhøyet LDL-kolesterol, er dette noe som også bør vektlegges. Xanthomknuter betraktes å være patognomonisk for tilstanden, men xanthomknuter foreligger idag hos færre enn 10 % av de som får en DNA-verifisert diagnose (7). Tidlig debuterende iskemisk hjertesykdom, eventuelt hos førstegradsslektninger, er også viktig i totalvurderingen. Det viktigste kriteriet er uansett pasientens totalkolesterol og LDL-kolesterol, noe som gjenspeiles i at disse kriteriene gir høyest «poengscore» i de nevnte algoritmene (6, 7).

Ved rekvirering av genetisk utredning av FH er det viktig at det opplyses om ubehandlet lipidstatus (totalkolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglyserider, LDL-kolesterol) fordi denne vil danne grunnlaget for hvor omfattende genetisk utredning som vil bli foretatt.

Alle indekspasienter som får påvist en sykdomsgivende mutasjon, blir kontaktet av en genetisk veileder ved EHG. Pasienter blir da gjort oppmerksom på at førstegradss-

slektninger kan testes for familiens mutasjon etter at de har gitt samtykke til at EHG kan kontakte dem for genetisk veiledning og arrangering av blodprøvetagning. Denne strategien har rekruttert i underkant av 5500 slektninger, hvorav nærmere 2200 så langt er vist å være mutasjonspositiv. En slik molekylærgenetisk diagnose fører til kostholdsendringer og initiert eller intensivert behandling med en ledsagende reduksjon i LDL-kolesterol (7).

Kardiomyopati og kanalopati

I 2011 publiserte Heart Rhythm Society (HRS) og European Heart Rhythm Association (EHRA) en «Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies» (8). Disse anbefalingene vil bli presentert for de ulike tilstandene EHG per i dag tester for.

Kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM):

HCM er en av de vanligste genetiske tilstandene, og ekkokardiografiske undersøkelser har funnet at prevalensen er om lag 1/500 (9). HCM er karakterisert av hjertehypertrofi, uorganisert myokard og fibrose. Arvegangen er autosomal dominant, noe som innebærer at et barn av en mutasjonsbærer vil ha 50 % risiko for å arve den aktuelle mutasjonen. Penetransen er ikke komplett, og ca. 20-40 % av indekspatientenes mutasjonspositive slektninger vil ha tegn til HCM i midten av 40-årsalderen (10, 11). Det er også betydelig grad av variasjon i sykdomsbildet innefor samme slekt.

HRS/EHRA-retningslinjer ved HCM:

1. Genetisk testing av kandidatgener (MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2 og TMP1) **anbefales** hos pasienter som har fått en kardiologisk stillet HCM-diagnose på bakgrunn av klinisk bilde, familiehistorie og EKG/ekkokardiografi-verifisert fenotype.
2. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av nære slektninger dersom slektens indekspatient har fått påvist en sykdomsgivende mutasjon.

EHG utfører DNA-undersøkelser av genene MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, MYL3 og MYL3. Dette er basert på en studie av Richard et al. (12) som kun påviste mutasjoner i disse genene i en stor kohort av HCM-pasienter. Disse genene koder for proteiner som inngår i kardiomyocytens sarkomerer. Nærmere 90 % av alle mutasjonene som vi har identifisert, er i MYBPC3 (57,1 %) og i MYH7 (31,9 %) (13). Retningslinjene fra HRS/EHRA presiserer at det skal være en kardiologisk verifisert HCM-diagnose, og at en ikke skal teste ved kun mistanke om HCM. Mutasjonsdeteksjonsraten ved HCM varierer fra 30-60 %, og i vår kohort av HCM-pasienter identifiserte vi en mutasjon hos 30 % av pasientene (13). Flere forhold påvirker deteksjonsraten, blant annet grad av hypertrofi. Som forventet er andelen mutasjonspositive høyere blant dem med uttalt HCM enn blant dem med en mildere sykdom (14). Dessverre mottar vi ofte sparsomme opplysninger om sykdommens alvorlighetsgrad, men dersom en antar at de første pasientene vi fikk henvist for utredning var pasienter som i en årrekke hadde vært fulgt av kardiolog på bakgrunn av en veletablert og alvorlig fenotype, fant vi at 46,3 % av pasientene var mutasjonspositive. Alder har også betydning. Blant «våre» pasienter under 50 år var 41 % mutasjonspositive, mens 25 % av dem over 50 år fikk påvist en mutasjon i genene vi undersøker (13). Dette kan forklares ved at andre årsaker til hypertrofi øker med økende alder, så som hypertensjon, noe som medfører at den relative andelen av pasienter med genetisk etiologi synker. I vårt materiale har vi ikke tilgang på familiehistorien, men som forventet er det en større andel mutasjonspositive blant dem som også har slektninger med HCM (14).

Dilatert kardiomyopati (DCM):

DCM er karakterisert ved systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel og forstørret venstre ventrikkel. Studier har vist at 25-50 % av DCM tilfellene er arvelige, avhengig av hvilke kliniske kriterier som legges til grunn for å definere om en førstegradslektning er affisert. DCM kan også være en del av et syndrom.

HRS/EHRA-retningslinjer ved DCM:

1. Genetisk testing av LMNA og SCN5A **anbefales** hos pasienter med DCM og betydelig ledningsforstyrrelse og/eller med en familiehistorie med prematur plutselig og uventet hjertedød.
2. Genetisk testing **kan være nyttig** for pasienter med familiær DCM for å bekrefte diagnosen, og dermed iverksette kaskadetesting innenfor familier for identifisere de med størst risiko for arytmier.
3. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av nære slektninger dersom slektens indekspasient har fått påvist en sykdomsgivende mutasjon.

EHG utfører DNA-undersøkelser av genene MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, MYL3, MYL3, LMNA og ACTC ved DCM. SCN5A er ikke en del av genetisk utredning ved DCM, men er et gen som undersøkes ved LQTS (se nedenfor). Som ved HCM avdekkes flest mutasjoner i genene for MYBPC3 og MYH7. Ofte er det sparsomt med andre kjente tilfeller av DCM i indekspasientens familie. Mutasjoner i LMNA forårsaker en alvorlig DCM med flere tilfeller av alvorlig hjertesykdom i nær familie. En viktig risikomarkør er AV-blokk i EKG (15). Så å si alle bærere av en LMNA-mutasjon vil utvikle DCM eller ha arytmier før 65 års alder (16). I tillegg er det beskrevet at mutasjoner i titin (TTN)-genet kan være årsak til 25 % av alle familiære DCM tilfeller (17). Det knytter seg dog en del usikkerhet til dette. TTN-genet er et av de største genene i de humane genom, noe som nærmest umuliggjør genetisk testing ved tradisjonelle teknikker. Derimot vil HTS-teknologien kunne egne seg til analysering av TTN-genet.

Arytmogen høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC):

ARVC er en progressiv og arvelig tilstand som forårsaker ventrikulære arytmier, og ARVC er en av de hyppigste årsakene til plutselig og uventet hjertedød blant personer yngre enn 35 år. «Task force»-diagnostiske kriterier foreligger (18). Disse baserer seg på kliniske, EKG og billeddiag-

nostiske undersøkelser (ekkokardiografi, MR). Myokardbiopsi kan avdekke fett- og bindevevsforandringer. I tidlig sykdomsfase er primært høyre hjertehalvdel affisert, mens i senere sykdomsfaser er ofte også venstre hjertehalvdel rammet, og tilstanden kan forveksles med DCM. En bør derfor vurdere om pasienter med en langtkommet DCM også skal testes for ARVC.

HRS/EHRA retningslinjer ved ARVC:

1. Genetisk testing av DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2 og TMEM43 **kan være nyttig** hos pasienter dersom «task force»-diagnostiske kriterier for ARVC er oppfylt.
2. Genetisk testing **kan vurderes** av pasienter med mulig ARVC (1 major eller 2 minor kriterier) i henhold til 2010 «task force»-kriterier.
3. Genetisk testing **anbefales ikke** av pasienter som kun har oppfylt et minor kriterium i henhold 2010 «task force»-kriterier.
4. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av nære slektninger, dersom slektens indekspasient har fått påvist en sykdomsgivende mutasjon.

Som for HCM og DCM nedarves ARVC som oftest autosomal dominant med redusert penetrans og variabel ekspressivitet. EHG har etablert genetiske analyser av DSC2, DSG2, DSP og PKP2. I tillegg er mutasjoner i RYR2-genet beskrevet å kunne forårsake ARVC. Mutasjoner i PKP2-genet er den hyppigste årsaken til ARVC. Genetisk variasjon i ARVC-relaterte gener forekommer hyppig blant friske personer (19).

Venstre ventrikkel «noncompaction»-kardiomyopati (LVNC):

Ved LVNC foreligger det betydelige trabekulering i venstre ventrikkel. Det synes å være en overlappende fenotype mellom LVNC og HCM så vel som DCM. Sykdomsbildet varierer fra alvorlig hjertesvikt og arytmier til ingen symptomer. LVNC kan også være en del av kongenitt hjertesykdom. HRS/EHRA-retningslinjer ved LVNC:

1. Genetisk testing **kan være nyttig** av pasienter som har fått en kardiologisk stillet LVNC-diagnosen på bakgrunn av klinisk bilde, familiehistorie og EKG/ekkokardiografi-verifisert fenotype.
2. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av slektninger dersom en sykdomsgivende mutasjon er påvist hos familiens indekspasient.

Siden mutasjoner ved LVNC er beskrevet i de samme sarkomergenene som ved HCM og DCM, utfører EHG også genetisk utredning ved denne tilstanden. I en studie ble det påvist en mutasjon blant 11 av 63 pasienter med LVNC, hvorav MYH7-genet oftest var involvert (20).

Kanalopatier

Lang QT-tidsyndrom (LQTS):

LQTS er en autosomal dominant tilstand karakterisert ved forlenget QT-tid på EKG som skyldes forsinket repolarisering av kardiomyocytten. Dette medfører økt tendens til alvorlige ventrikulære arytmier med økt risiko for plutselig arytmi-betinget død. Mutasjoner i ionekanaler forårsaker LQTS. Siden risikoen for alvorlige arytmier i stor grad kan forebygges ved LQTS, vil påvisning av en sykdomsgivende mutasjon hos en indekspasient kunne ha stor betydning for forebyggende behandlingstiltak hos mutasjonspositive. LQTS debuterer ofte i barnealder. Det vil derfor være indisert å utføre prediktiv testing av barn for identifikasjon av risikoindivider i ung alder. Betablokkere vil redusere risikoen for alvorlige hendelser. I tillegg skal risikopersoner unngå en rekke medikamenter som kan gi lang QT-tid (21).

HRS/EHRA-retningslinjer ved LQTS:

1. Genetisk testing av KCNQ1, HERG (KNCH2) og SCN5A **anbefales** dersom kardiologisk utredning har gitt sterk mistanke om at LQTS foreligger på bakgrunn av klinikk, familiehistorie og EKG-funn.
2. Genetisk testing av KCNQ1, HERG (KNCH2) og SCN5A **anbefales** hos asymptotiske pasienter med QT-tidforlengelse uten påviste utløsende forhold (for eksempel elektrolytt forstyrrelser, hypertrofi, grenblokkemønster etc.)

der QTc-forlengelse defineres som $QTc > 480$ ms før puberteten og $QTc > 500$ ms hos voksne.

3. Genetisk testing av KCNQ1, HERG (KNCH2) og SCN5A **kan vurderes** hos asymptotiske pasienter med tilfeldig påvist QTc-tid forlengelse der QTc-forlengelse defineres som $QTc > 460$ ms før puberteten og $QTc > 480$ ms hos voksne.
4. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av slektninger dersom en sykdomsgivende mutasjon er påvist hos familiens indekspasient.

Ved EHG har vi etablert genetiske analyser for KCNQ1, HERG og SCN5A. I tillegg utfører vi genetiske analyser av MINK (KCNE1) og MIRP1 (KCNE2). Mutasjoner i en rekke andre gener er beskrevet ved LQTS, men ved å teste for mutasjoner i KCNQ1, HERG og SCN5A vil majoriteten av mutasjonspositive pasienter identifiseres. Mutasjoner i disse genene gir opphav til ulikt sykdomsbilde (mutasjoner i KCNQ1, HERG og SCN5A fører til henholdsvis LQT1, LQT2 og LQT3). Hvilke faktorer som utløser arytmier og hvor effektiv betablokkade er, er avhengig av hvilken LQT-type som foreligger. Informasjon om hvilket gen mutasjonen er i, har ved LQTS derfor betydning for valg av behandlingsstrategi.

I en oversiktartikkel om LQTS av Schwartz og Ackerman (21) anføres det at genetisk testing først bør vurderes når annen utredning har gitt sterk mistanke om at pasienten virkelig har LQTS. Flere forhold påvirker mutasjonsdeteksjonsraten, og grad av QTc-tid-forlengelse har størst innflytelse. I 2008 beskrev vi vår erfaring vedrørende genetisk testing ved LQTS (22). I den totale kohorten på 169 ubeslektede indekspasienter fant vi en mutasjon hos 32 %, men hos dem med sikkert forlenget QTc, fant vi en mutasjon hos 51 %. Hos dem med mest sikker diagnose, fant vi en mutasjon hos 71 % (22). Tilsvarende observasjoner er beskrevet av andre (23).

Grad av QTc-forlengelse har betydning for prognosen, og mutasjonspositive slektninger med normal QTc har langt mindre risiko for LQTS-betingede hendelser enn mutasjonspositive individer med QTc-forlengelse. Likevel har de som tilhører den

første gruppen, høyere risiko enn sine mutasjonsnegative slektninger (24). Det forskes også på andre markører for risikovurdering hos LQTS-pasienter (25, 26).

Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT):

CPVT er i de aller fleste tilfellene en autosomal dominant tilstand med økt risiko for ventrikulære arytmier utløst av adrenergt stress, og med synkope, hjerrestans eller plutselig hjertedød som mulige utfall. Symptomer debuterer ofte før 10 års alder, og innen 40 års alder har majoriteten av pasientene gjennomgått en eller flere CPVT-betingede episoder. I mange slekter er det flere tilfeller av plutselig død i ung alder.

HRS/EHRA-retningslinjer ved CPVT:

1. Genetisk testing av RYR2 og CASQ2 **anbefales** dersom kardiologisk utredning har gitt sterk mistanke om at CPVT foreligger på bakgrunn av klinikk, familiehistorie og EKG-funn i forbindelse med belastningstest eller ved katekolamin infusjon.
2. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av slektinger dersom en sykdomsgivende mutasjon er påvist hos familiens indekspasient.

Ved CPVT undersøker EHG 46 eksoner av RYR2-genets 105 eksoner, og majoriteten av rapporterte mutasjoner i RYR2-genet er lokalisert i disse eksonene (27). Likevel kan vi ikke utelukke at det forekommer mutasjoner i eksoner vi ikke har etablert DNA-analyser for, dersom vår utredning er negativ. Mutasjoner i RYR2-genet forårsaker en autosomal dominant form for CPVT og er den hyppigste årsaken til CPVT, mens mutasjoner i CASQ2 er beskrevet ved en autosomal recessiv og svært sjelden form for CPVT (28). EHG undersøker også CASQ2-genet dersom indikasjon foreligger.

EHG har vært involvert i genetisk utredning av flere store familier med CPVT i samarbeid med Kardiologisk avdeling ved OUS, Rikshospitalet (29). Familienmedlemmene har vært innforstått med at det foreligger en alvorlig tilstand i slekten ettersom flere tilsynelatende friske har dødd brått og uventet i ung alder. Ved å avdekke den syk-

domsgivende mutasjonen kan prediktiv testing tilbys i disse slektene. På denne måten har risikoindivider blitt identifisert. Disse har blitt henvist til kardiolog, og forebyggende tiltak har så blitt initiert. Belastningstest har vist at de fleste mutasjonsbærere får hyppige ventrikulære ekstrasystoler ved pulsstigning (29).

Brugadas syndrom:

Ved Brugadas syndrom foreligger det karakteristiske EKG-forandringer, ofte ledsaget av ledningsforstyrrelser, alvorlige arytmier og positiv familiehistorie. Tilstanden er ikke hyppig i vår del av verden, men er en ikke sjelden årsak til plutselig død hos ung menn i øst-Asia. Flekainidtest er positiv i 80 % av pasientene med Brugadas syndrom.

HRS/EHRA-retningslinjer ved Brugadas syndrom:

1. Genetisk testing av SCN5A **kan være nyttig** dersom kardiologisk utredning har gitt sterk mistanke om at Brugada syndrom foreligger på bakgrunn av klinikk, familiehistorie og EKG-funn.
2. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av slektinger dersom en sykdomsgivende mutasjon er påvist hos familiens indekspasient.

Mutasjoner i SCN5A påvises blant 15-30 % av pasienter med Brugadas syndrom. Ved å identifisere risikoindivider kan ulike råd gis. Blant annet bør en vise forsiktighet med en rekke medikamenter ved Brugadas syndrom, og febersituasjoner skal om mulig unngås. Derfor bør man være liberal med febernedsettende medikamenter i forbindelse med feberepisoder.

Genetisk utredning ved plutselig død:

En forutsetning for å kunne gjennomføre genetisk utredning av en avdød er at det i forbindelse med obduksjon er tatt egnet biologisk materiale av den avdøde. Formalinfiksert vev er uegnet, da dette gir dårlig kvalitet av DNA og dermed vanskeliggjør DNA-sekvensering. Gir obduksjon sterk mistanke om en spesifikk diagnose, som for eksempel HCM, kan genetisk utredning for HCM iverksettes. Viser obduksjon hos en ung person ingen kardial patologi, kan LQTS

eller CPVT ha forårsaket det plutselige dødsfallet.

HRS/EHRA-retningslinjer ved plutselig død:

1. Det **anbefales** å sørge for at biologisk materiale, som egner seg for genetiske tester, tas av en avdød som dør plutselig og uventet.
2. Ved negativ autopsi **kan en vurdere** å undersøke RYR2, KCNQ1, HERG (KCNH2) og SCN5A i et forsøk på å identifisere dødsårsaken. Dersom mye tyder på at LQTS eller CPVT forårsaket dødsfallet, anbefales det å teste de nevnte genene.
3. Mutasjonsspesifikk testing **anbefales** av slektninger dersom en sykdomsgivende mutasjon er påvist hos avdøde.

Blant unge personer som dør plutselig og uventet, og der en ikke finner noen dødsårsak ved obduksjon, vil en mulig patogen LQTS- eller CPVT-mutasjon påvises hos opptil 15-20 %. Vi fant en mutasjon i LQTS-assosierte gener hos 17 % av de avdøde som vi fikk henvist til EHG (22). I et samarbeid med danske kollegaer ble en potensiell LQTS- eller CPVT-mutasjon påvist hos henholdsvis 11 % og 9,8 % blant avdøde personer som døde brått og uventet før fylte 35 år (30, 31).

Genetisk utredning av personer som har overlevd hjertestans:

Blant personer > 40 år med hjertestans er koronarsykdom den vanligste årsaken, mens blant yngre personer kan HCM og ARVC være årsak. Identifiseres ingen tegn til strukturell hjertesykdom, kan LQTS, CPVT eller Brugadas syndrom ha forårsaket hjertestansen.

HRS/EHRA-retningslinjer ved overlevd hjertestans:

1. Genetiske testing av personer som har overlevd hjertestans skal ta **utgangspunkt** i resultatet fra kardiologisk utredning.
2. Genetisk testing for kardiomyopati eller kanalopati **anbefales ikke** dersom kardiologisk utredning ikke finner

holdepunkter for disse tilstandene hos personer som har overlevd hjertestans.

Før genetisk utredning iverksettes av personer som har overlevd hjertestans, skal det med andre ord være en klinisk mistanke for tilstanden som det skal testes for. Påvises en mutasjon kan også slektninger testes for aktuelle mutasjoner.

Oppsummering:

- Genetisk diagnostikk skal utføres i all hovedsak for å identifisere en genetisk årsak til aktuelle tilstand.
- Den aktuelle tilstanden skal være diagnostisert på bakgrunn av en kardiologisk utredning.
- Gode kliniske opplysninger må fremkomme i forbindelse med rekvirering.
- Lovverket stiller krav til genetisk veiledning i forbindelse med prediktiv testing.
- Et oppfølgingsopplegg må være etablert før prediktiv testing tilbys.

Referanseliste:

1. Leren TP, Berge KE. Epidemiologi ved genetisk betinget hyperkolesterolemi, kardiomyopati og lang QT-tid-syndrom. Hjerteforum no 1, 2013: 26: 33-39.
2. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE et al. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. Cell 2013; 155: 27-38.
3. <http://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100>
4. Markestad T. Opplysninger om arvelig disposisjon ved søknad om helseforsikring. Tidsskr Nor legeforen. 2013; 133: 1163-1164.
5. Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. Clin Genet. 1976; 9: 203-33.
6. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an under-recognized cause of early cardiovascular disease. CMAJ 2006; 174: 1124-1129.
7. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. Community Genet. 2008; 11: 26-35.
8. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies

- and Cardiomyopathies Heart Rhythm. 2011; 8: 1308-1339.
9. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
 10. Michels M, Soliman OI, Pfefferkorn J et al. Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2593-2598.
 11. Christiaans I, Birnie E, van Langen IM et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. *Eur Heart J*. 2010; 31: 842-848
 12. Richard P, Charron P, Carrier L et al. EURO-GENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-2232.
 13. Berge KE, Leren T. *Clin Genet*. 2013. 2014; 86: 355-360.
 14. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 463-469.
 15. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014; 16: 563-571.
 16. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1250-1260.
 17. Herman DS, Lam L, Matthew RG et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012; 16: 366: 619-628.
 18. Marcus FI, McKenna, Duane Sherrill WJ et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121: 1533-1541.
 19. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2317-2327.
 20. Klaassen S, Probst S, Oechslin E et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008; 117: 2893-2901.
 21. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3109-3116.
 22. Berge KE, Haugaa KH, Früh 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: 362-368.
 23. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ et al. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2613-2620.
 24. 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: 51-59.
 25. Haugaa KH, Amlie JP, Berge KE, Leren TP, Smiseth OA, Edvardsen T. Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: mechanical consequences of ion channel dysfunction. *Circulation*. 2010; 122: 1355-1363.
 26. Haugaa KH, Edvardsen T, Leren TP, Gran JM, Smiseth OA, Amlie JP. Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2009; 30: 330-337.
 27. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2065-2074.
 28. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2002; 18: e21-26
 29. Haugaa KH, Leren IS, Berge KE et al. High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening. *Europace* 2010; 12: 417-423.
 30. Larsen MK, Berge KE, Leren TP et al. Postmortem genetic testing of the ryanodine receptor 2 (RYR2) gene in a cohort of sudden unexplained death cases. *Int J Legal Med*. 2013; 127: 139-144.
 31. Winkel BG, Larsen MK, Berge KE et al. The prevalence of mutations in KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23: 1092-1098.