

Svimning, plötslig död och hjärtarytmi orsakad av nyupptäckt genmutation i kalmodulin

AUTOREFERAT. En tidigare ej beskriven genmutation i kalmodulin, ett centralt protein för cellens kalciumstyrning, har upptäckts i en svensk släkt med kliniska symtom som svimning och plötslig död vid ansträngning och oro. Primära arytmier som långt QT-syndrom (LQTS) och katekolaminerg polymorf ventrikulär takykardi (CPVT) kan ge liknande symtom, och genmutationen för CPVT förändrar hjärtcellens kalciumomsättning via framför allt ryanodinreceptorn (RyR2).

Kalmodulin innehåller fyra klassiska bindningsställen för kalcium, påverkar den intracellulära kalciumomsättningen och interagerar med ett stort antal andra intracellulära proteiner. Det är ett viktigt protein med samma aminosyrauppbyggnad hos alla ryggradsdjur. Det mänskliga genomet har tre oberoende kalmodulingener, vilket visar proteinets betydelse.

Undersökning av en stor släkt med kopplingsanalys och genetiska markörer indikerade sjukdomslokalisering på kromosom 14. Haplotypanalys konfirmerade avvikelser hos endast familjemedlemmar med symtom och talade således för 100 procents penetrans. DNA-sekvensbestämning påvisade där efter missensmutation på genen för kalmodulin 1. Mutationen kunde inte påvisas hos en stor kontrollgrupp friska per-

»Inom familjen hade två barn plötsligt avlidit, ett av dem vid simning.«

soner eller återfinnas vid sökning i genetiska databaser. Genavvikelsen ändrar kalmodulins bindning till och interaktion med ryanodinpeptiden och kalcium, med ett sannolikt intracellulärt kalciumläckage.

Två familjer med kalmodulinmutationer (CALM 1) presenteras. En svensk släkt inkluderar fyra generationer och består av 13 medlemmar med påvisade mutationer. Alla hade en sjukhistoria med svimning/misstänkt svimning vid ansträngning och ibland vid kraftigt ljud.

Den först beskrivna patienten i familjen, en då 12-årig pojke, svimmade upprepade gånger vid fotbollsspel. EKG vid första akutbesöket visade sinusbradykardi, prominent U-våg i högersidiga bröstavledningar men normal korrigerad QT-tid. Inom familjen hade två barn plötsligt avlidit, ett av dem vid simning. En yngre vuxen kvinna hade återupplivats och därefter erhållit intrakardiell hjärtdefibrillator.

Alla familjemedlemmar med misstänkt eller verifierad svimning och mutation erhöill betareceptorblockerare, varvid

symtomen försvann. Hos två av de ursprungligen undersökta patienterna uppträdde ventrikulära extraslag och en kort polymorf ventrikeltakykardi vid arbetsprov. Vid screening för mutation i ryanodinreceptorn (CPVT) och senare för avvikelse i kalmodulin påvisades ytterligare en de novo-kalmodulinmutation hos en yngre patient från en annan familj. I båda familjerna har ett flertal medlemmar genomgått genetisk utredning utan hållpunkter för LQTS eller klassisk CPVT.

I den aktuella artikeln beskrivs mutationer i en kalmodulingen som ger CPVT-liknande symtom med svimning, hjärtarytmi och plötslig död. Mutationen orsakar sannolikt en defekt interaktion mellan kalmodulin och ryanodin med ändrad intracellulär kalciumbindning. Fynden har möjliggjort presymtomatisk genetisk diagnostik och behandling i den svenska släkten.

Undersökning av kalmodulingenerna kan övervägas vid CPVT-liknande symtom, hjärtarytmi och oförklarlig plötslig hjärtdöd under ansträngning.

Göran Wetrell

docent, barnkardiolog, avdelningen för pediatrik, Lunds universitet

Inger Fosdal

överläkare, barnläkare, Visby lasarett

Nyegaard M, et al. Am J Hum Genet. 2012;91:703-12.

Nytt om övervakning av patienter med traumatisk hjärnskada

I New England Journal of Medicine presenteras en studie i vilken man tittat på övervakning av patienter med traumatisk hjärnskada. Studien har gjorts under 2008-2011 vid sjukhus i Bolivia och Ecuador. 324 patienter över 13 års ålder som vårdades på intensivvårdsavdelning ingick. Alla hade traumatisk hjärnskada och GCS-poäng mellan 3 och 8. Den vanligaste anledningen till skadan var trafikolycka, som svarade för närmare hälften av fallen.

Deltagarna lottades till två grupper. En grupp fick standardbehandling, dvs det intrakraniella trycket mättes i hjärnparenkymet för att monitorera förloppet och kunna intervensera vid en tryckstegring över 20 mm Hg. En annan grupp följdes med neurologiska test och DT. Deltagarna följdes sedan avseende både överlevnad och funktionella och neuropsykologiska sequelae, där det

sistnämnda mättes upp till sex månader efter traumat med ett 20-tal olika parametrar, däribland minne, inlärningsförmåga samt exekutiv, språklig och motorisk funktion. Allt detta slogs samman till ett sammansatt mått med en poäng mellan 0 och 100, där 0 är sämsta tänkbara utfall.

Det visade sig att det inte förelåg några större skillnader mellan grupperna; genomsnittspoängen var 53 i gruppen som monitorerats med DT och 56 i tryckmättningsgruppen. Inte heller när man tittade specifikt på vårdtid på IVA eller mortalitet under de sex månader som följde traumat noterades några större skillnader. Sexmånadersmortaliteten var 39 procent i tryckmättningsgruppen mot 41 procent i gruppen där man använt DT och kliniska test.

I ett avseende skilde sig dock grupperna. Det var vanligare att patienter som observerats med DT fick någon typ av



DT och kliniska test skulle kunna ersätta intrakraniell tryckmätning.

Foto: SPL/IBL

behandling för att skydda hjärnan, däribland hyperosmolär vätsketillförsel eller hyperventilering. Intrakraniell tryckmätning är standard vid svår traumatisk hjärnskada på många håll i världen. Resultaten indikerar att metoden skulle kunna ersättas av kliniska test och DT då detta inte tycks påverka vare sig överlevnad, sequelae eller vårdtid på IVA jämfört med tryckmätning.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Chesnut R, et al. N Engl J Med. 2012;367(26):2471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1207363