



Ulf Kristoffersson, docent, överläkare, genetiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
(Ulf.Kristoffersson@klingen.lu.se)

Ny kunskap om arv och ärftlighet ger nya aspekter på hjärtsjukdom

Ungefär 2–4 procent av befolkningen har 25–50 procents risk att drabbas av monogen ärftlig sjukdom. Till detta kommer att en stor del av risken att drabbas av någon folksjukdom innefattar genetiska komponenter. Det har uppskattats att cirka två tredjedelar av all sjuklighet har genetisk bakgrund [1]. Denna kan vara beroende på mutationer med låg genomslagskraft, låg penetrans. Ett exempel är 1100delC-mutationen i CHECK2-genen, där kvinnliga bärare verkar ha en fördubblad, dvs ungefär 20-procentig, livstidsrisk att drabbas av bröstcancer [2].

I detta nummer av Läkartidningen ger Gunnar Sjöberg och medarbetare en genomgång av hereditära kardiomyopier. Hypertrofa kardiomyopier är betydligt vanligare än dilaterade, och tillsammans förekommer dessa båda kardiomyopiformer hos drygt 1 av 500 individer. Insjuknande sker oftast i unga år, och odiagnostiserad dilaterad eller hypertrof kardiomyopati är en av de vanligaste dödsorsakerna hos yngre vuxna.

Genetiska riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom finns inte enbart vid kardiomyopier. Bortsett från olika missbild-



ILLUSTRATION: ALFRED PASIRAK/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Tack vare molekylärgenetiska landvinningar är det möjligt att ställa presymtomatisk diagnos vid hypertrof eller dilaterad kardiomyopati, en av de vanligaste dödsorsakerna hos yngre vuxna. Detta blir nu en utmaning för vården – framsynhet krävs.

ningssyndrom – inkluderande missbildningar av hjärta-kärl, ofta med genetisk komponent, som förekommer hos ungefär 1 av 500 nyfödda – finns ett stort antal andra ärftliga monogena tillstånd, både med dominant och recessivt ärftlighetsmönster, som Marfans syndrom och långt QT-syndrom.

Utmaning för vården

Några få av dessa sjukdomar, t ex Marfans syndrom, uppvisar en klinisk och genetiskt sammanhållen bild med dominant nedärvning, hög penetrans samt ett klart samband med mutationer i en specifik gen, fibrillin-1-genen. Dock finns även vid Marfans syndrom differentialdiagnostiska problem; den kliniska bilden kan vara atypisk men ändå med mutation i fibrillin-1-genen [3].

Det stora flertalet av de kardiovaskulära sjukdomarna har dock på molekylär nivå en mycket heterogen bakgrund och är än så länge inte fullständigt genetiskt kartlagda. Det finns också ett bristande samband mellan klinisk bild och mutationer, samtidigt som samma kliniska bild kan återfinnas vid mutationer i många olika gener. Sjöberg och medarbetare ger en god översikt över denna komplexitet vid de hereditära kardiomyopatierna.

Denna komplexitet gör det till en utmaning för hälso- och sjukvården att ta till sig och tillämpa de nya forskningsrönen. Än så länge är undersökning av en gen med sekvensering, dvs avläsning baspar för baspar, en komplicerad och tidsödande metodik, där fynden inte alltid är lättolkade. För att rätt kunna tolka undersökningsresultaten krävs specialkunskap om varje enskild gen [4].

Detta innebär att molekylärgenetiska utredningar ofta blir kostsamma och tidsödande, även om man med stor sannolikhet kommer att finna att vissa gener oftare än andra är muterade. Sannolikt finns dock en heterogenitet mellan olika befolkningar. Man kan inte heller förvänta sig att finna mutationer hos alla dem man undersöker, vilket Sjöberg och medarbetare också understryker.

Profylax mot plötslig hjärtdöd

För den enskilde patienten kan det vara av intresse att veta exakt vilken genetisk förändring som orsakat familjens sjukdom, medan detta i hälso- och sjukvården kan uppfattas som en onödig kostnad om vetenskapen inte leder till någon åtgärd. Om det inte finns några möjligheter till profylax, som vid

Sammanfattat

Kardiovaskulära sjukdomar med debut i yngre åldrar är ofta ärftliga.

Molekylärgenetisk diagnostik kan förbättra möjligheten till presymtomatisk diagnostik i drabbade familjer.

Förbättrad presymtomatisk diagnostik kan rikta förebyggande sjukvårdsåtgärder mot dem som har högst risk att insjukna, och kan därmed vara kostnadseffektiv.

Se även artikeln på sidan 845 i detta nummer.

II Fakta

Mer information på nätet

För mer information om genetik och hjärt-kärlsjukdomar finns bra översikter via »GeneClinics« webbplats (www.genetests.org).

På webbplatsen för »The National Coalition for Health Professional Education in Genetics« (NCHPEG) (www.nchpeg.org) finns värdefull information om genetiska utredningar för den som inte är specialist.

I serien »The Genetic Family History in Practice« gav NCHPEG sommaren 2004 ut skriften »The pedigree taken to the heart«, som vänder sig till personer verksamma inom kardiovaskulär sjukvård (www.nchpeg.org/newsletter/inpracticesum04.pdf).

Svensk förening för medicinsk genetik har på sin webbplats (www.svls.se) en länksamling med genetisk profil.

Huntingtons sjukdom, kan det dock vid både dominant och recessiv nedärvning vara av vikt för familjemedlemmar att ha vetskap om risken att insjukna.

Vid kardiovaskulära sjukdomar kan emellertid den som vet sig ha en hög risk att insjukna ofta erbjudas någon form av prevention. Sjöberg och medarbetare citerar t ex ett arbete där man efter tre års uppföljning har visat att implantation av kardiell defibrillator hos personer med hereditär kardiomyopati och hög risk för plötslig hjärtdöd har förhindrat livshotande arytmier i 25 procent av fallen. På motsvarande sätt kan implantation av pacemaker hos personer i vissa familjer med långt QT-syndrom förhindra plötslig hjärtdöd [5].

Samarbete – brygga mellan forskning och sjukvård

En säker och välfungerande klinisk diagnostik är förutsättning för en meningsfull genetisk vägledning och utredning. Genom ett nära samarbete mellan kliniker, kliniska genetiker, sjukhusgenetiker (molekylärbioologer) och kardiologer å ena sidan och forskare å den andra kan ny kunskap på ett effektivt sätt införas i sjukvården. För att underlätta denna process har ett nätverk etablerats i USA [6].

Ett exempel där sådan samverkan lyckats i Sverige och anorstädes i västvärlden är framväxten av cancergenetiska mottagningar. Här har på tio år forskningsresultat kunnat omsättas i praktisk sjukvård tack vare samarbete mellan cancerläkare, kliniska genetiker, sjukhusgenetiker och forskare. Detta har lett till förbättrad diagnostik och överlevnad vid framför allt ärftlig tjocktarmscancer och ärftlig bröst-/äggstockscancer som drabbar unga människor. Dessa cancergenetiska mottagningar kan i en framtida sjukvård också fungera som resurscentrum för utbildning och kompetensutveckling för alla sjukvårdsmedarbetare. På så sätt kan den potential som de nya forskningsresultaten om samband mellan arv, ärftlighet och cancer ger bäst utnyttjas för att kunna omsättas i praktisk hälso- och sjukvård.

Tiden är mogen – nu krävs framsynthet

På motsvarande sätt bör hjärtläkare och kliniska genetiker kunna bygga upp ett omhändertagande av familjer med ärftliga hjärt-kärlsjukdomar. Det finns sannolikt stora hälsoekonomiska vinster – verksamheten kan bli kostnadsneutral eller kanske kan kostnaderna för hälso- och sjukvården till och med bli lägre. En viss centralisering av analysverksamheten krävs dock; en relativt stor volym av prov är nödvändig för att upprätthålla kompetensen vid laboratoriet och göra analysarbetet kostnadseffektivt.

Det finns idag god kunskap om sambandet mellan molekylärgenetiska förändringar och hereditära former av kardiovaskulär sjukdom. Vi har dock fortfarande dålig epidemiologisk kunskap om vilka enskilda gener som vanligen är muterade i den svenska befolkningen. Ett nationellt register som det som beskrivs av Sjöberg och medarbetare är ett första steg för att skaffa denna kunskap, och ett sådant register bör inte omfatta enbart dem som insjuknat i barnaåren.

Den behandling som familjemedlemmar erbjuds och som visat sig effektivt förhindra plötslig död hos unga människor är kostsam. Detta kan motivera till att satsa även på relativt kostsamma genetiska utredningar, eftersom de leder till att färre personer behöver behandlas.

Tiden är sannolikt mogen för hälso- och sjukvården att satsa på genetiska undersökningar av såväl kardiomyopati som rytmrubbningar och andra kardiovaskulära tillstånd. Det krävs dock framsynthet från beslutsfattare och intensivt samarbete mellan olika medicinska specialiteter. Även om det på kort sikt kostar pengar – har hälso- och sjukvårdens intressenter råd att avstå?

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Baird PA, Andersson TW, Newcombe HB, Lowre RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42:677-93.
2. Ståhl-Hallengren C, Ukkonen C, Kainulainen K, Kristofferson U, Saxne T, Tomqvist C, et al. An extra cysteine in one of the non calcium binding EGF-like motifs of the FBN1 polypeptide is connected to a novel variant of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 1994;94:709-13.
3. Lehmann-Horn F. Disease-causing mutations or functional polymorphisms. *Acta Myol* 2004;23:85-9.
4. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;4:337-41.
5. Lin AE, Belmont J, Salbert BA, Smoot L. The total is more than the sum of the parts: Phenotyping the heart in cardiovascular genetics clinics. *Am J Hum Genet* 2004; 131A(2):111-4.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista