

Utredning av anhöriga vid familjär sjukdom utan känd genetisk orsak

Rekommendationer och arbetsätt bland medlemmar i
Svenskt Kardiogenetiskt nätverk

sammanställt av

Anneli Svensson, överläkare

ansvarig för Kardiogenetisk verksamhet, Universitetssjukhuset i Linköping
Ordförande i Svenska Nationella Kardiogenetikregistret

Pia Dahlberg, överläkare

ansvarig för Kardiogenetisk verksamhet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Vice ordförande i Svenska Nationella Kardiogenetikregistret



Syfte

- Detta dokument behandlar familjer där genetisk utredning inte har kunnat påvisa någon sjukdomsorsakande variant eller där genetisk testning av indexpersonen inte varit möjlig.
- Dokumentet sammanfattar rekommendationer och arbetssätt bland medlemmar i Svenskt Kardiogenetiskt nätverk. Där åsikterna går isär redovisas detta.
- **Syftet med den kardiogenetiska verksamheten** är att undvika plötslig hjärtdöd (även om risken för detta som första symtom är liten för vissa diagnoser) eller sjukdomsutveckling.



Identifierade problem

- Livslånga kontrollprogram kan vara svåra att genomföra
- Vem ska organisatoriskt ansvara för dessa kontrollprogram, som kan ta stora resurser?
- Fynd i samband med kontrollprogram ofta i gråzon (ev. sjukdomstecken)
- Kontrollprogram kan påverka individens självbild



Förutsättningar

- Nätverket i dess nuvarande form kan främst uttala sig om uppföljning av vuxna individer, men barnkardiologer har deltagit i arbetet och naturligtvis alltid viktigt att inte barn/unga tappas från familjescreening!
- I begreppet förstagrads släktingar (FGS) inräknas föräldrar, syskon och barn.
- För samtliga diagnoser och rekommendationer gäller att det alltid finns utrymme för anpassning utifrån lokala uppföljningstraditioner samt de respektive familjernas anamnes och önskemål.
- Dessutom kan förstås ev. patologiska fynd under screeningundersökningarna leda till behov av tätare uppföljning och/eller sjukdomsdiagnos varvid uppföljningen blir en annan.
- Om man hos indexfallet funnit genetisk variant som bedömts som VUS (variant of unknown significance) och inte används för anlagsbärartest understryks vikten av regelbunden omvärdering.



Guidelines

- Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, ESC Clinical Practice Guidelines, 2015
- Arvelige Hjertesygdomme, Dansk Cardiologisk Selskab, senast uppdaterad 2018
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases
- Management of patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Nordic countries. Haugaa KH et al. Scand Cardiovasc J. 2015;49(6):299-307.





Europace (2011) 13, 1077–1109
doi:10.1093/europace/eur245

HRS/EHRA EXPERT CONSENSUS STATEMENT

HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies



Europace (2013) 15, 1389–1406
doi:10.1093/europace/eut272

HRS/EHRA/APHRS CONSENSUS STATEMENT

Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Arvelige hjertesygdomme



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu284

ESC GUIDELINES

2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy



European Heart Journal (2015) 36, 3227–3237
doi:10.1093/eurheartj/ehv162

CURRENT OPINION

Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement



European Heart Journal (2015) 36, 2793–2867
doi:10.1093/eurheartj/ehv316

ESC GUIDELINES

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Kaskadscreening (familjeutredning)

- Familjemedlem som har symtom o/el fynd vid undersökning och uppfyller diagnoskriterier ska förstås följas som patient!



Sjukdomsgrupper

Jonkanalsjukdomar:

- Långt QT-syndrom (LQTS)
- Kort QT-tids syndrom (SQTS)
- Brugada's Syndrom (BS)
- Katekolaminerg Polymorf Ventrikel Takykardi (CPVT)

Kardiomyopatier:

- Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)
- Arytmogen högerkammer-kardiomyopati (ARVC)
- Dilaterad kardiomyopati (DCM)

Plötslig hjärtdöd

Ärftlig familjär aortasjukdom

Familjär hyperkolesterolemi (FH)



LQTS (long QT-syndrome)

- ❑ Vem: alla FGS
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + EKG + arbetsprov
- ❑ Start: ingen åldersgräns
- ❑ Hur ofta: EKG-kontroll 1–2 ggr med 1–3 års mellanrum, speciellt om <18 års ålder vid första kontroll (i alla fall något EKG bör tas vid 20–25 års ålder)
- ❑ Stopp: hos asymtomatisk individ med upprepade normala EKG avslutas kontrollerna
 - (Kliniskt/praktiskt gör vissa centra så, begränsat stöd för vare sig avslut eller fortsatt uppföljning i guidelines)



SQTS (short QT-syndrome)

- Vem: alla FGS
- Vad: anamnes + kliniskt status + EKG
- Start: ingen åldersgräns
- Hur ofta: danska riktlinjer rekommenderar årligen
- Stopp: tills vidare



Brugadas syndrom

- ❑ Vem: alla FGS
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + EKG (inkl avl V1-V2 uppflyttade till interkostalrum 2 vilket ökar chansen att fånga Brugada-mönstret)
 - vissa centra gör Ajmalinprovokation och avslutar kontroller om vilo-EKG + provokation är ua
- ❑ Start: ingen åldergräns
- ❑ Hur ofta: enl. danska riktlinjer kliniska kontroller med EKG med 1–2 års mellanrum
- ❑ Stopp: hos symptomfri individ >40 års ålder med minst 8 normala EKG:n avslutas kontrollerna



CPVT (katekolaminerg polymorf VT)

- ❑ Vem: alla FGS
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + arbetsprov
 - för yngre barn Holter-registrering från 1 års ålder
- ❑ Start: ingen åldersgräns
- ❑ Hur ofta: vartannat år <18 års ålder, därefter vart tredje år alt endast vid symptom (synkope) om första ua
- ❑ Stopp: tills vidare alt endast vid symptom
 - enl danska rek tills vidare med 1-2 års intervall
 - här gör vi olika i landet



Tabell jonkanaler

Utvärderingar	LQTS	SQTS	Brugadas syndrom	CPVT
Start av utredning, ålder	Nyfödd/ barnåren	Barnaåren	Barnaåren	Barnaåren
Anamnes	Synkope, hjärtsymptom vid ansträngning (LQTS1), höga ljud (LQTS2), sömn/vila (LQTS3)	Synkope, hjärtklappning	Synkope, hjärtklappning (symptom vid sjukdom/ feber)	Synkope, hjärtklappning, ansträngnings-utlösta symptom
EKG	X	X	X	X
Arbetsprov	X ²			X ²
24-48 h Holter	X ²	X ¹	X ¹	X ²
Uppföljning	Var 1–3 år	Var 2–5 år	Var 1–3 år	Var 3 år
Screening avbryts om neg vid	> 30 år eller efter 3–5 års uppföljning	Tills vidare	50–60 år eller >40 år om 8 normala EKG	Tills vidare alt endast vid symptom ³
1. vid misstänkt kammararytmi eller presynkope/ synkope				
2. Holter med lek ersätter arbetsprov hos yngre barn				
3. Varierar i landet, inga klara rekommendationer i guidelines				



HCM

- ❑ Vem: alla FGS
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + EKG + UKG
 - hos barn ofta Holter också
- ❑ Start: enl. ESC:s riktlinjer vid ca 6 års ålder hos individer i familjer med malign familjehistoria hos barn, annars ca 10 års ålder
 - svenska barnkard rek senast vid 6 års ålder vid benign familjehistoria och
 - Vid malign familjehistoria o/el på familjens önskemål först vid 6-12 mån ålder, intervallen därefter bestäms av fynd och barnets ålder
- ❑ Hur ofta: enl ESC och barnkard med 1–2 års mellanrum under barn- och ungdomsåren, hos vuxna med 2–5 års mellanrum
- ❑ Stopp: 50–60 års ålder, delvis beroende av uppföljningstiden



ARVC

*Tillgång på tex
magnetkameraundersökn (MRI) o
SAECG skiljer sig mellan centra,
uppföljnings-traditioner likaså.

- ❑ Vem: alla FGS
- ❑ Vad*: anamnes + kliniskt status +
 - full screening: EKG + Holter + sena potentialer (SAECG) + MR o/el högerkammerinriktat UKG + ev. arbetsprov
 - begränsad screening: EKG + UKG + Holter
- ❑ Start: full screening vid ca 10 års ålder
 - beror bla av familjeanamnesen, mer liberalt/tidigare vid hög idrottsaktivitet
- ❑ Hur ofta: upprepa med 3–5 års intervall hos vuxna om normala fynd
 - med 1-2 års intervall mellan 10–18 år
 - ev. begränsad screening >40–50 års ålder
- ❑ Stopp: om normala fynd vid 55–60 års ålder, delvis avhängigt när uppföljningen startats (bör ha följts >5 år)



DCM

- ❑ Vem: FGS om samtidigt AV-block föreligger eller om >1 i familjen med kardiomyopati eller vid andra skäl (till exempel uttalad sjukdom, överlevt hjärtstopp, plötslig hjärtdöd [SCD])
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + EKG + UKG
- ❑ Start: 10–12 års ålder, delvis beroende på fenotyp i familjen
- ❑ Hur ofta: hos vuxna 2–5 års mellanrum
 - 1-2 års mellanrum om under 18 år
- ❑ Stopp: 50–60 års ålder



Tabell kardiomyopatier

Utvärderingar	HCM	DCM	ARVC
Start utredning, ålder*	Barnaåren, se under HCM ovan	Barnaåren, se under DCM ovan	10 år
EKG	X	X	X
Ultraljud hjärta	X	X	X (högerkammarinriktat)
MRI hjärta	(X)	-	(X)
24 h Holter	hos barn ¹	X ²	X
Signal-medelvärdesbildat EKG (SAECG)	-	-	X
Uppföljningsintervall**	Var 1–2 år (10 - 20 år) Var 2–5 år (>20 år)	Var 1-2 år (<18 år) Var 2–5 år (>20 år)	Var 3–5 år (1-2 år om <18 o/el idrottsaktiv)
Screening avbryts om neg vid	50–60 år	50–60 år	50–60 år

1 = bedöms viktigt hos barn, dock görs det olika frekvent i olika delar av landet.

2 = om konduktionsdefekt hos indexfall

*Start och frekvens av kontroller kan variera beroende på familjeanamnes avseende riskfaktorer, debutålder, komplikationer och typ av kardiomyopati.

**Tätare kontroller under barnåren, främst under pubertala tillväxtspurten.

Plötslig hjärtdöd / SCD

indexfall med neg obduktion inkl genetisk analys

- ❑ Vem: alla FGS
 - ingen formell åldersgräns hos indexfallet för utredning av släktingar
 - i danska riktlinjer anges under 50 års ålder
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + EKG + UKG + arbetsprov
- ❑ Start: ingen åldersgräns
- ❑ Hur ofta: upprepa i regel efter 4–5 år, speciellt om den primära screeningen var före 18 års ålder
- ❑ Stopp: initial samt en uppföljande undersökning, sedan stopp
 - ev ytterligare undersökningar även i frånvaro av fynd, beroende på individens/familjens inställning och önskemål



Familjär thorakal aortasjd (ej syndrom)

- ❑ Vem: alla FGS
 - andragradssläktingar om \geq två fall? Här går åsikterna isär, främst av resursskäl.
- ❑ Vad: anamnes + kliniskt status + UKG med aortabilder
- ❑ Start: ca 20 års ålder beroende av familjens fenotyp
- ❑ Hur ofta: vart 5:e år (något tätare hos ungdomar och beroende av familjens fenotyp)
 - något center upprepar undersökning vid endast ett tillfälle, vid 25–30 års ålder
- ❑ Stopp: vid 50–55 års ålder om normala fynd



Familjär Hyperkolesterolemi

- Vem: alla FGS
- Vad: anamnes + kliniskt status + värdera riskfaktorer inkl. lipider som led i allmän kardiovaskulär prevention, livsstilsråd
- Start: från 8–10 års ålder
- Hur ofta: en gång, vid tveksamhet upprepat efter 2-3 år
- Stopp: om >20 år och normala lipider avslutas kontroller



Kontaktuppgifter

- ❑ Anneli Svensson (Anneli.Svensson@regionostergotland.se)
- ❑ Pia Dahlberg (Pia.I.Dahlberg@vgregion.se)

- ❑ Publikationsdatum 2020-03-10.
- ❑ Publikationsställe: "Kliniska råd" under fliken "Riktlinjer" på Svenska Kardiologföreningens hemsida.
- ❑ För revidering/uppdatering ansvarar Svenska Nationella Kardiogenetikregistrets arbetsgrupp, senast om 3 år.

