



Ärftliga hjärt-kärlsjukdomar ”kardiogenetik”

*Stellan Mörner
Centrum för Kardiovaskulär Genetik
NUS, Umeå*

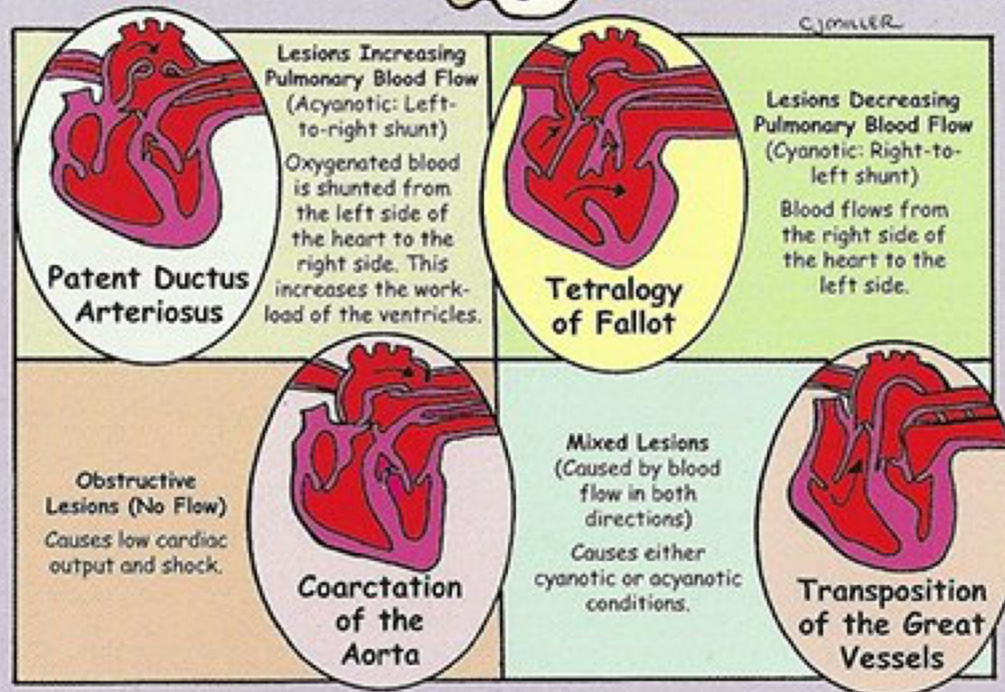
*Umeå
1 februari 2018*

CONGENITAL HEART DEFECTS

There are 35 different types of congenital heart defects, all of which fall into 4 categories.



Really?
I didn't know that.



Medfödda hjärtfel

Kromosomrubbingar kan orsaka syndrom med medfödda hjärtfel

Downs syndrom (trisomi 21)
22q11-deletion (DiGeorges syndrom, CATCH 22)
Turners syndrom

Monogena sjukdomar kan orsaka syndrom med medfödda hjärtfel

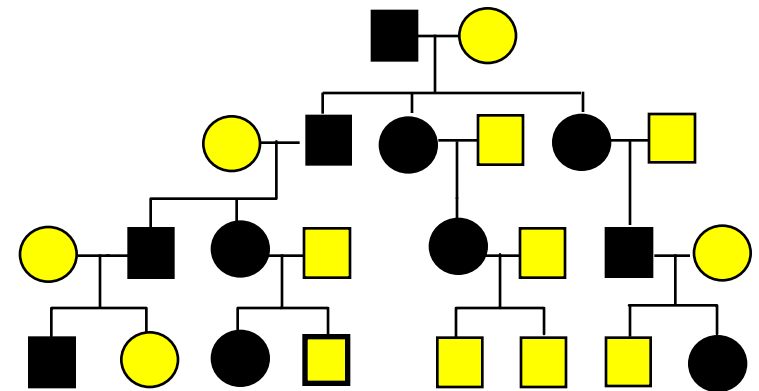
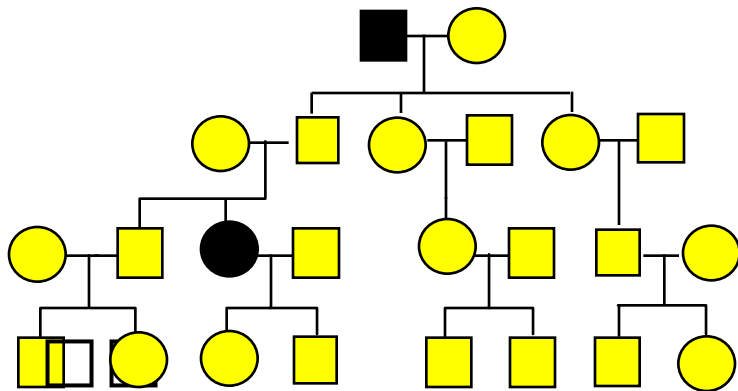
Marfans syndrom
Noonans syndrom
Holt-Oram syndrom mm

I de flesta fallen hittas ingen uppenbar orsak till medfödda hjärtfel.
Upprepningsrisk vid VSD ca 4-10%, **ärftliga faktorer finns.**

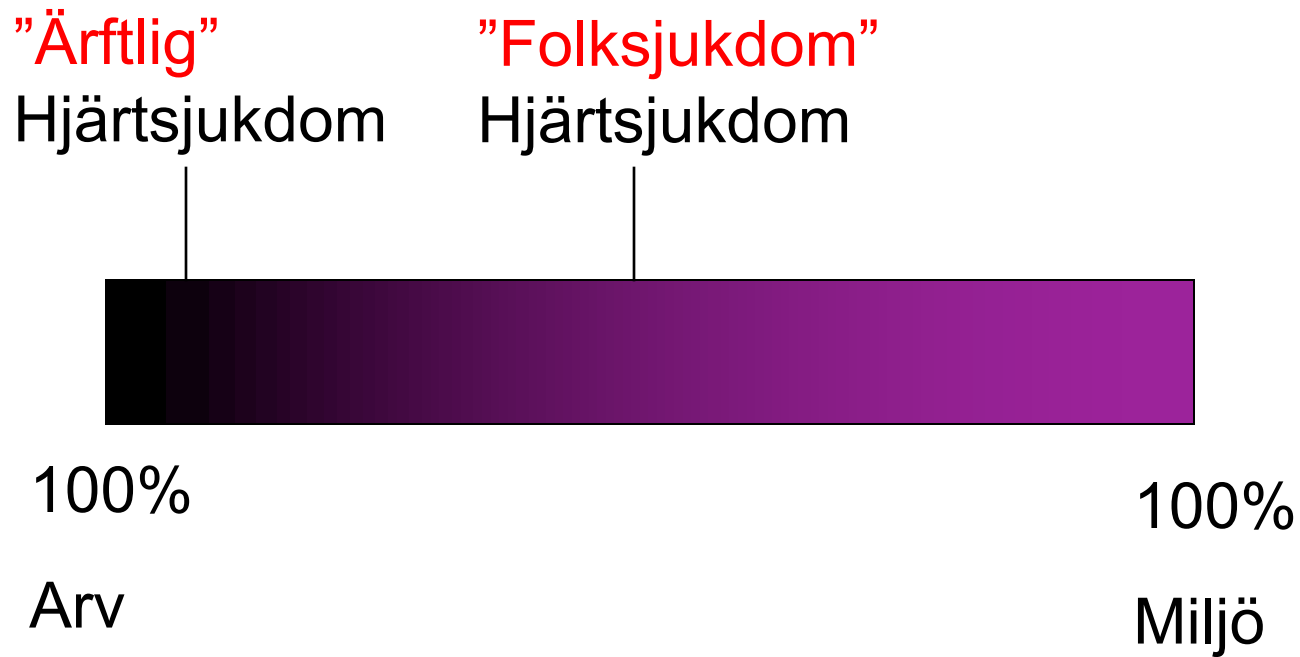
Översikt ärftliga hjärt-kärlsjukdomar

Kardiomyopatier	Jonkanalsjukdomar	Lipidsättnings- Sjukdomar	Aortasjukdomar	Syndrom med hjärt-kärlsjukdom
Hypertrofisk kardiomyopati	Långt QT-syndrom	Familjär hyperkolesterolemi	Familjära thorakala aortaaneurysm	Friedreichs ataxi
Dilaterad kardiomyopati	Kort QT-syndrom	HDL-omsättnings- rubbningar	Marfans syndrom	Duchennes muskeldystrofi
Arrytmogena högerkammars- kardiomyopati	Brugadas syndrom		Ehler-Danlos syndrom typ IV	Fabrys sjukdom
Restriktiv kardiomyopati	Katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi		Loeys-Dietz syndrom	Homocysteinuri
Övriga kardiomyopatier, t.ex. LVNC			Beals Syndrom	Dystrophia myotonica Noonans syndrom

Vad är en ärftlig hjärtsjukdom?



Sjukdomars orsaker



Monogen ärftlighet

Ett "stavfel" i **en enda gen** ger sjukdomen
= **monogenetiska** sjukdomar

t.ex.

Hypertrofisk kardiomyopati

Långt QT-syndrom

Familjär hyperkolesterolemi

Familjär aortasjukdom

Genetisk diagnostik möjlig!

Polygen ärftlighet

En förändring i **många** gener kan **delvis** bidra till sjukdomen, tillsammans med miljöfaktorer

t.ex.

Typ 2 Diabetes

Hjärtinfarkt/kärlkramp

Stroke

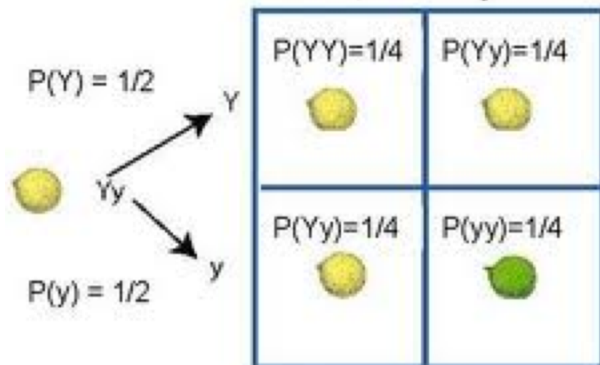
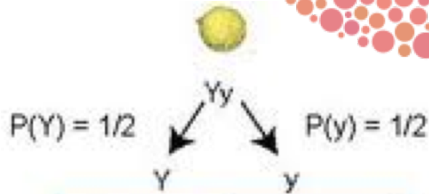
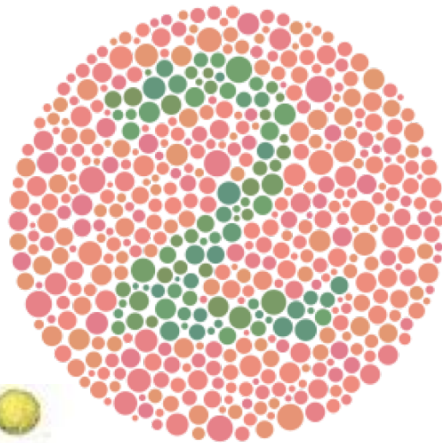
Högt blodtryck

Alzheimer

Genetisk diagnostik är inte möjlig!

Ärftliga tillstånd

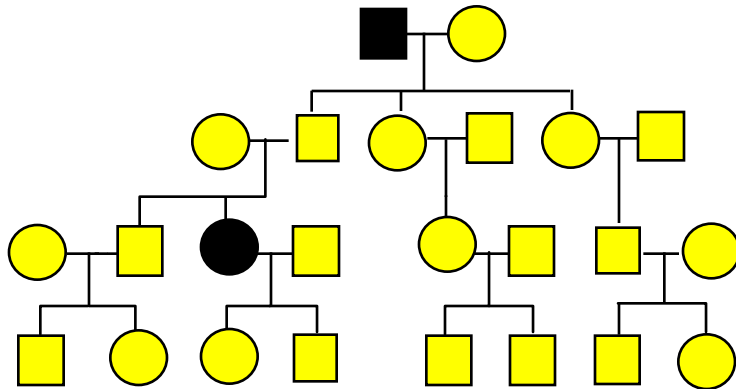
Monogen



Polygen

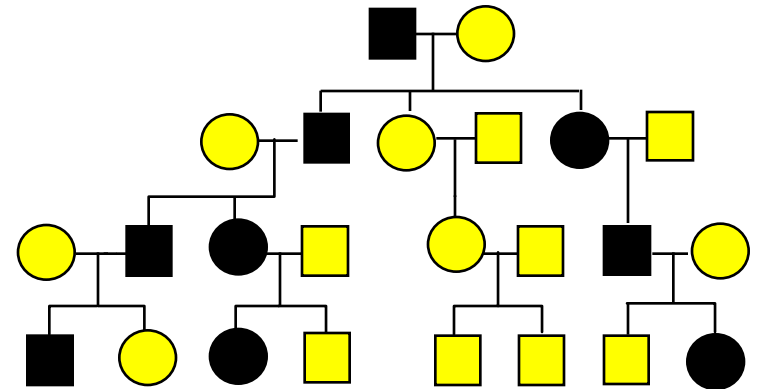


Polygen (+miljö)



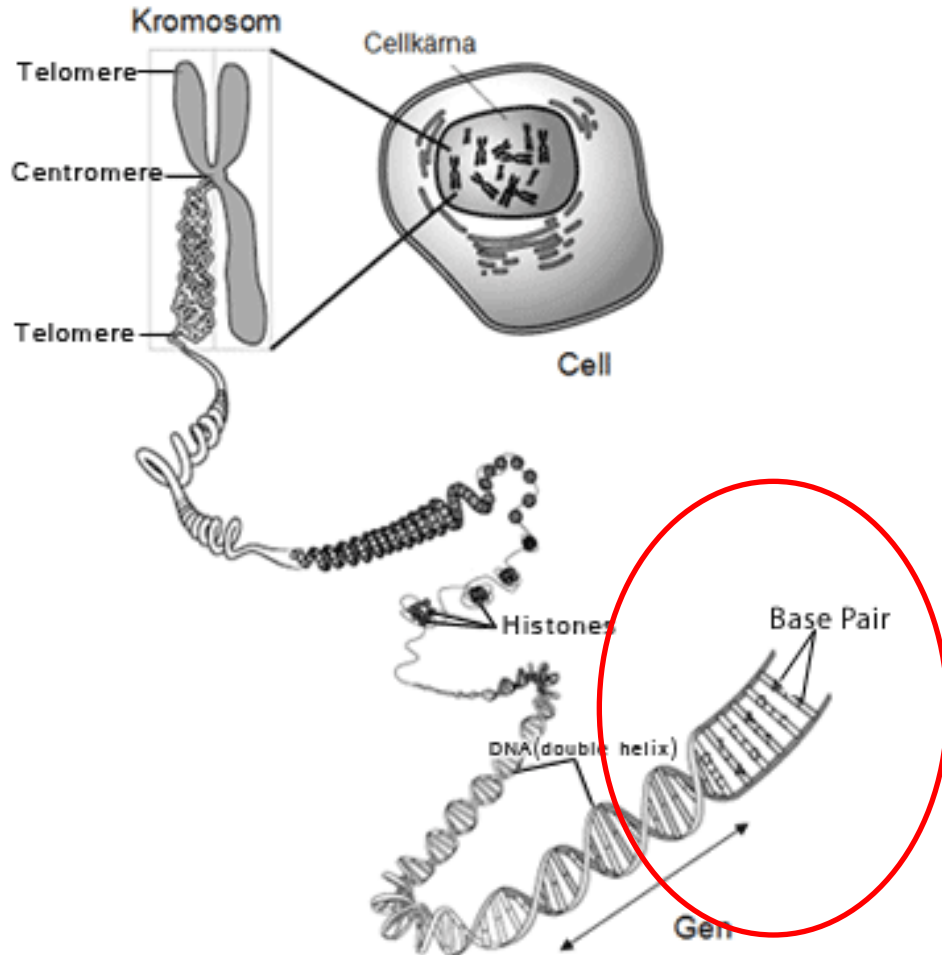
Hypertoni
Stroke
Förmaksflimmer
Hjärtinfarkt,
(utom FH)

Monogen



Kardiomyopati
Jonkanalsjukdomar
etc

Genetiska alfabetet



C A G T





Genetiska alfabetet

**"Han kom som ett yrväder en aprilafton och hade ett höganäskrus i en svångrem om halsen."
— August Strindberg, Hemsöborna**

**Svenska alfabetet: 28 bokstäver,
1- 130? bokstäver/ord**

**"GGC TGC GCC CGC CTG CTG CCG ACC AAC CAA CCC
GCA CTG GGC"**

DNA-alfabetet: 4 bokstäver, alltid 3 "bokstäver"/aminosyra

Mutationer är stavfel i vår DNA

Polymorfi: Normal variation i DNA-sekvensen

Missense mutation: Ett basparsutbyte, då en nukleotid byts mot en annan och leder till att fel aminosyra sätts in i proteinet.

Nonsense mutation: Ett basparsutbyte som leder till ett stoppkodon och resulterar i ett förkortat (trunkerat) protein.

Insertion/deletion: Insättning resp. bortfall av extra DNA som inte hör till genen och leder till en störd translation, ofta med förkortat protein som följd.

Reven raskar över isen



Stavfel med olika betydelse

Han kom som ett yrväder en aprilafton och hade ett höganäskrus i en svångrem om halsen

Tillåtet stavfel "Polymorfi"

Han köm som ett yrväder en aprilafton och hade ett höganäskrus i en svångrem om halsen

Otillåtet stavfel "Missense"

Hon kom som ett yrväder en aprilafton och hade ett höganäskrus i en svångrem om halsen

Otillåtet stavfel "Insertion"

Han kor mso met tyrväde re naprilafto noc hhad eet thöganäskru s ie nsvångre mo mhalse n

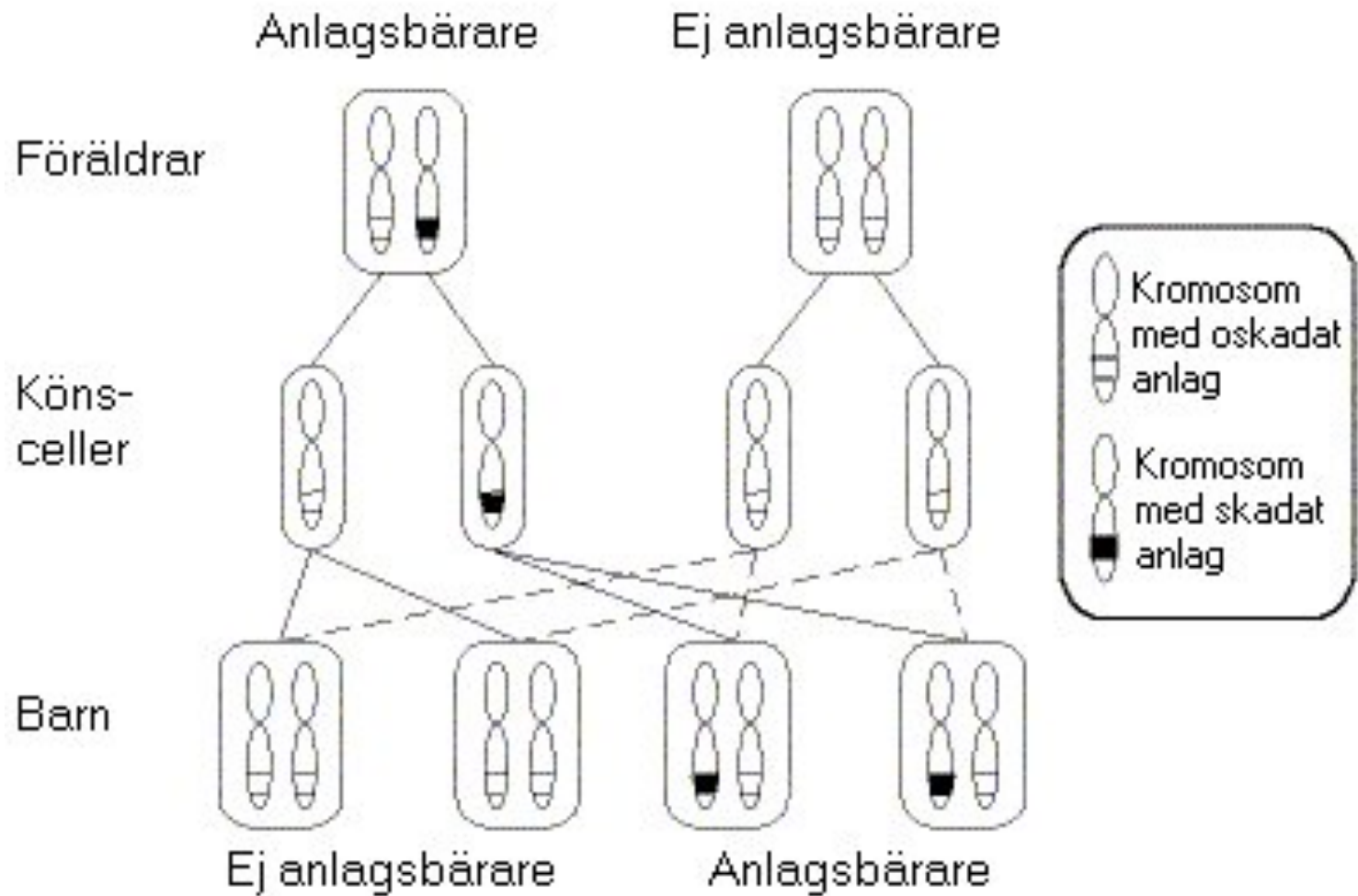
Otillåtet stavfel "Nonsense"

Han kom som.

Nedärvningsmönster

- Autosomalt dominant är **absolut vanligast**
- Könsbunden, t.ex. Fabrys sjukdom, Danon, Duchenne
- Autosomalt recessiv, Friedreich, JLNS, CPVT.
- Mitokondriell, (maternell), ovanlig

Autosomalt dominant sjukdom



Figur. Autosomalt dominant nedärvning

Penetrans, expressivitet och genetisk heterogenitet

- Penetrans: Genomslagskraft av ett sjukdomsanlag
- Expressivitet: Mått på sjukdomens kliniska uttrycksformer
- Genetisk heterogenitet: Mutationer i olika gener kan orsaka en och samma sjukdom

Hjärt-
centrum

Barn- och
ungdoms-
medicin



Medicin-
centrum

Klinisk
genetik

Startsida > Forskning och utveckling > Forskning > Profilområden > Kardiovaskulär genetik

🔊 Lyssna

www.vll.se/ckg

Kardiovaskulär genetik

Kardiovaskulär genetik vid Norrlands universitetssjukhus är ett profilmråde där olika specialiteter inom den högspecialiserade vården samarbetar över klinikgränser på ett unikt sätt.



Forskning och utveckling

Forskning

—

Lärande luncher och kaféer

Nyheter

Profilområden

—

Stereotaktisk
funktionell neurokirurgi

+

Behandling av plexus
brachialisskador

+

Kardiovaskulär genetik

—

Utredning vid CKG

Familjär
aortasjuk-
dom

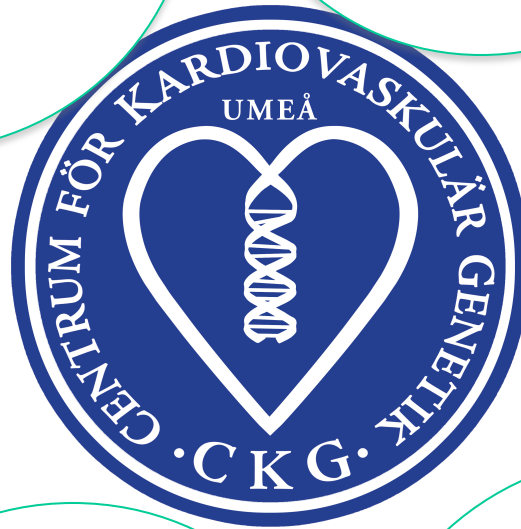
Plötslig
hjärtdöd
<40 år

Familjär
hjärt-
muskel-
sjukdom

Jonkanal-
sjukdomar

Familjär
amyloidos
(Skellefteå
sjukan)

Familjär
Kolesterol-
stegring



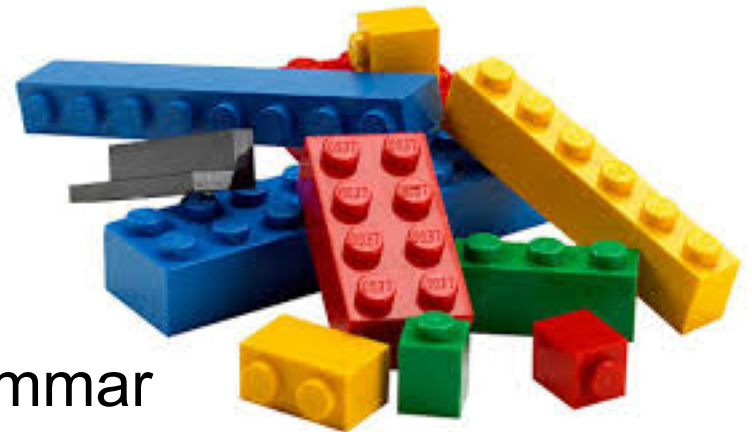
Kardiogenetisk utredning, förutsättningar

- ✓ **Allvarlig sjukdom:** Nedsatt livskvalitet och livslängd
Progressiv sjukdom
Plötslig död
- ✓ **Fenotyp:** Trovärdig klinisk diagnos
Tillförlitliga metoder i klinisk diagnostik
t.ex EKG, ultraljud, arbetsprov, blodprover mm
- ✓ **Genotyp:** Monogen sjukdom
Adekvat gendiagnostik möjlig
- ✓ **Effektiv behandling:** Farmakologisk, invasiv

ALLA MÅSTE VARA UPPFYLLDA!

Kardiogenetisk utredning, komponenter

- Konfirmera monogen sjukdom hos indexfallet
- Pedigree
- Journalgenomgång
- Genetisk vägledning/gentest
- Klinisk screening av familjemedlemmar
- Familjemottagning
- Sjukdomsinformation/behandling
- Kontrollprogram för fen+ and gen+/fen-



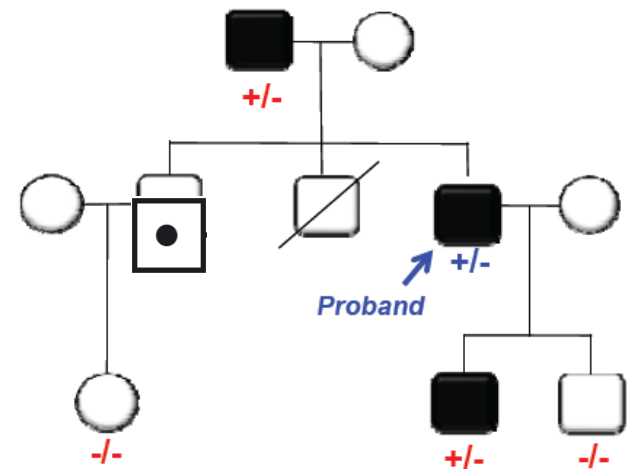
Kardiogenetisk utredning, klinisk applikation

- Huvudsakligen **prediktiv** roll, hitta riskindivider!

Erbjud kaskadtestning

Följ genotyp positiva (fen neg)

Lugna genotyp negativa



- I vissa fall tidigare/aggresivare beh (ex. LMNA)
- Vid vissa sjukdomar behandlas genotypen (ex LQTS)

Kardiogenetisk utredning, guidelines

”Inte bara ett vanligt blodprov”...

Ett gentest får inte ses som ett enkelt blodprov, det är bara en del av den kardiogenetiska utredningen som omfattar;

- a) säkerställande av indexpersonens diagnos
- b) genetisk vägledning inkl. information om genanalysens möjligheter men också begränsningar i form av osäkra eller tveksamma genetiska fynd och
- c) utvärdering av övriga familjen avseende sjukdomens penetrans och expressivitet.



Prio 3, central rekommendation 2015!

Tillstånd: Barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol

Åtgärd: Specifik diagnostik avseende familjär hyperkolesterolemi



Prio 3, central rekommendation 2015!

Tillstånd: Familjär kardiomyopati (HCM), ARVC, DCM, RCM, LVNC), familjär jonkanalsjukdom (LQTS), CPVT, BrS, SQTS), Familjära Thorakala AortaAneurysm och Dissektioner, inkl Marfan syndrom (FTAAD) eller familjär hyperkolesterolemi (FH)

Åtgärd: Kaskadtestning

Hur stort är problemet i Sverige?

- FH 32 450 - 48 000
- Kardiomyopater 27 300
- Jonkanalsjukdomar 10 300
- Aortasjukdomar 3 800 (minus bikuspid Ao-klaff)

Total prevalens ca 74 000 – 89 000 individer!

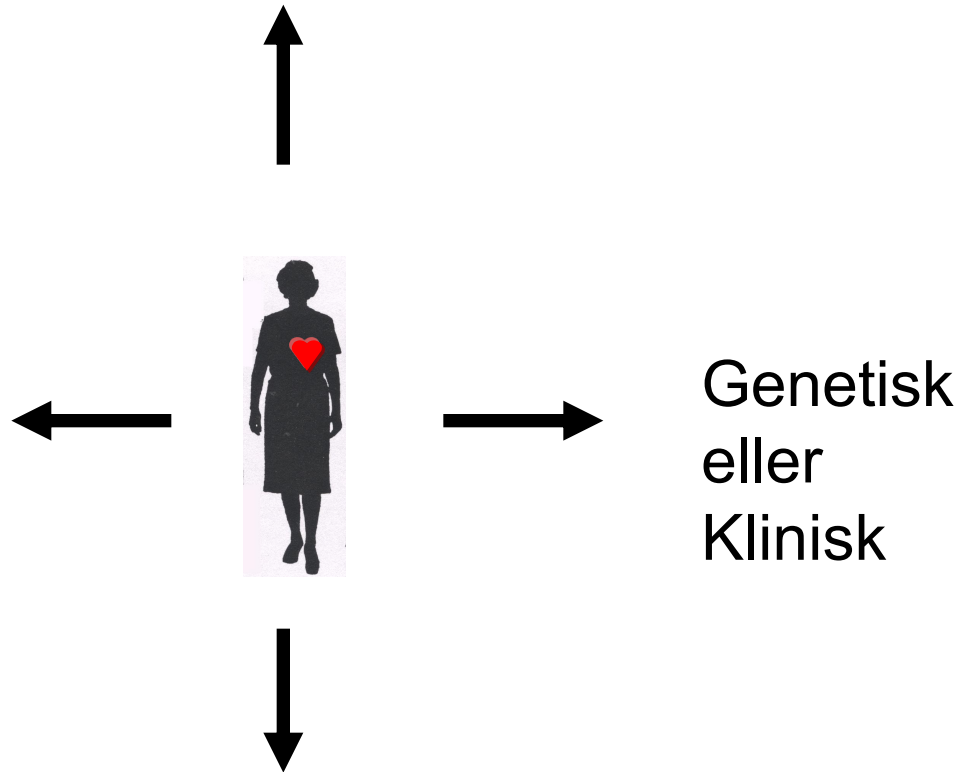
Var finns svårigheterna?

- Många ärftliga sjukdomar
- Ändå fler gener
- Olika ärftlighetsmönster
- Nedsatt penetrans
- Variabel expressivitet
- Genetisk heterogenitet

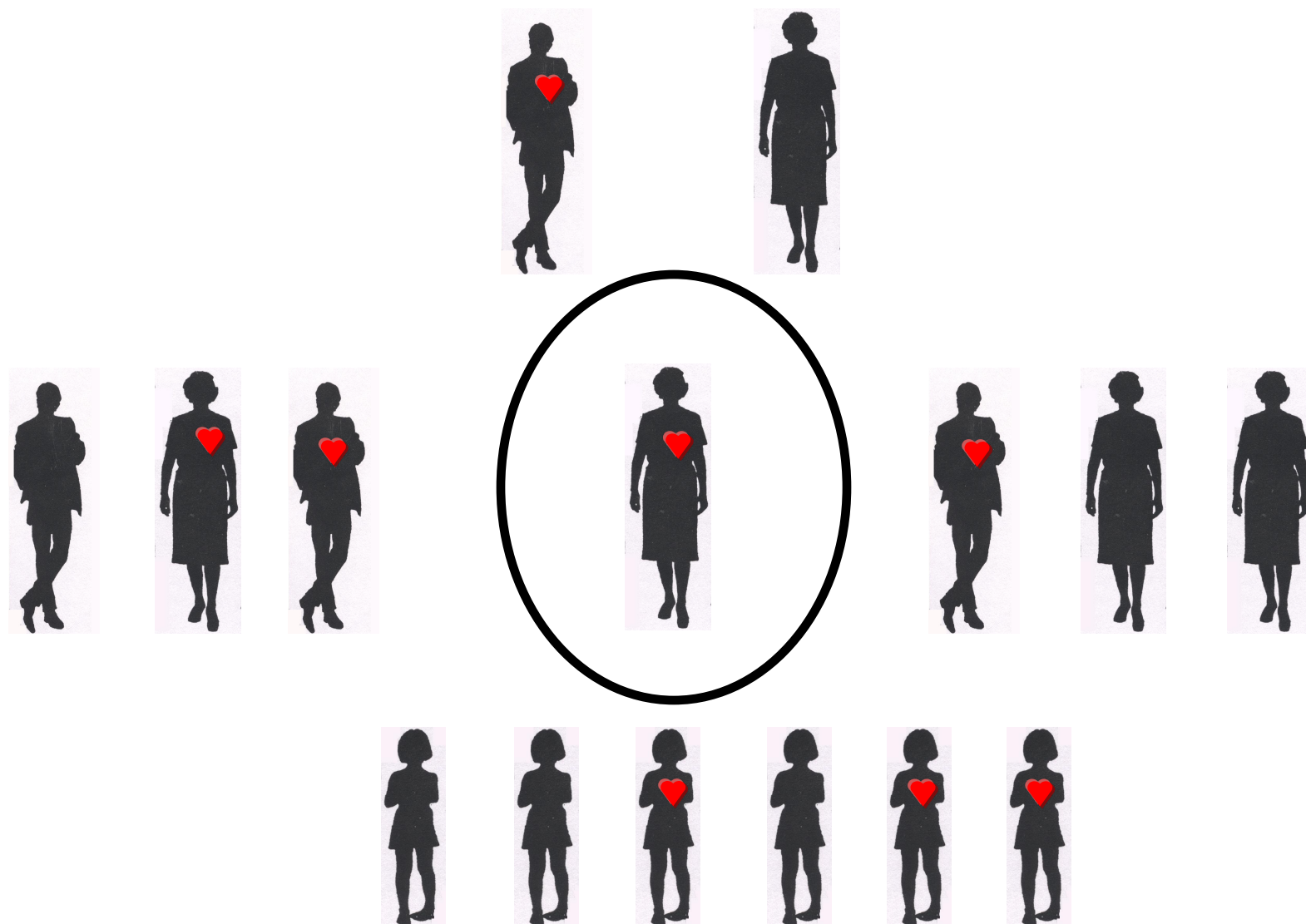
En familjeutredning börjar alltid med en
proband



Princip kaskadtestning



Kaskadtestning av förstagradssläktingar



Kaskadtestning

Man behöver, utgående från en sjuk indexpatient, testa (kliniskt eller genetiskt) 1,7 - 5 förstagsradssläktingar för att identifiera en sjuk individ.



En familjeutredning mynnar ofta ut i en familjemottagning

- Primär utredning av indexfall
 - Identifierad mutation
 - **Ingen** mutation identifierad
- Familjemottagning
 - samla familjemedlemmar
 - genetisk vägledning
 - samlad information
 - råd och behandling
 - planerad utredning / provtagning

