

Endnu en genetisk årsag til pludselig uventet hjertedød

Daniel Vega Møller¹, Lars Køber², Ole Havndrup³, Tam Thanh Pham¹, Henning Bundgaard² & Michael Christiansen¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Biokemisk og Immunologisk Afdeling, Statens Serum Institut, 2) Kardiologisk Afdeling, Rigshospitalet, og 3) Kardiologisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Pludselig uventet død hos et yngre familiemedlem rammer altid de tilbageværende familiemedlemmer hårdt. Ud over den åbenbare sorg ved at have mistet et familiemedlem kan der også opstå bekymring for, at der kan være andre pårørende, som kan lide samme skæbne grundet en arvelig lidelse.

Der kan være mange internmedicinske årsager til pludselig uventet død, men hovedparten er kardielt betingede og betegnes *pludselig uventet hjertedød* (*sudden cardiac death* (SCD)). Tilstanden SCD defineres som »død fra uventet cirkulatorisk kollaps, oftest betinget af kardiell arytmie opstået inden for en time efter debut af symptomer« [1]. Dansk Kardiologisk Selskab (DCS) udsendte i 2006 en vejledning vedrørende arvelige hjertesygdomme [2], hvoraf det fremgår at førsteledsslægtninge til tilfælde af SCD hos yngre (< 50 år) bør tilbydes samtale vedrørende optagelse af familieanamnese, klinisk undersøgelse, inklusive elektrokardiogram (EKG) og ekkokardiografi. Derudover kan det komme på tale at udføre sygdomsspecifik mutationscreening under forudsætning af, at der med rimelig sikkerhed hos den SCD-ramte kan etableres en diagnose (diagnosticeret før dødsfaldet eller ved autopsi) blandt de arvelige hjertesygdomme.

Det er kendt, at mutationer i de gener, som er involveret i de arvelige hjertesygdomme, kan disponere for SCD. I den forbindelse bliver det tilgængelige tydeligt, at mutationer i genet der koder for lamin A/C (*LMNA*) kan spille en vigtig rolle ved SCD, dog oftest forudgået af hjerteinsufficiens (noniskæmisk dilateret kardiomyopati (DCM)) og overledningsfor-

styrrelser (atrioventrikulært (AV)-blok), men debut-symptomet kan være SCD.

Konsekvensen af genetisk mutationscreening kan – ud over de eventuelle profylaktiske *device*- eller medicinske tiltag – involvere forsikringsmæssige spørgsmål, erhvervsmæssige konsekvenser, hensyn til dyrkelsen af elitesport samt de psykiske konsekvenser af at få en mulig genetisk sygdomsdisposition hæftet på sig. Det anbefales derfor, at udredningen af denne sygdomsgruppe varetages af læger på tværs af specialer med en særlig interesse og viden inden for området. Dog bør alle læger, som modtager og behandler SCD-tilfælde, være opmærksomme på de muligheder der foreligger inden for molekylær genetik samt på behovet for obduktion og familieudredning hos denne patientgruppe og deres pårørende.

Formålet med denne artikel er dels at præsentere *LMNA* som bidrag til spektret af gener, der er ansvarlige for SCD, dels at fremhæve den mulige konsekvens af at være bærer af en *LMNA*-mutation som raskt/asymptomatisk familiemedlem.

BAGGRUND

Der optræder årligt omkring 55 hjertestop pr. 100.000 indbyggere uden for hospitalerne [3]. Af disse overlever omkring 6,5 procent. Antallet af hjertestop må dog ses som en underestimering, da de repræsenterer tilfælde, hvor der er tilkaldt ambulance og påbegyndt genoplivning. Det er tidligere estimeret, at der er omkring 10.000 tilfælde af SCD årligt i Danmark, hvor de 1.500 er under 50 år [4]. Årsagen til SCD vil for gruppen over 30 år hovedsagelig være



ORDFORKLARINGER

Brugada-syndrom

Syndrom bestående af karakteristiske elektrokardiogramforandringer, typisk i form af højresidigt grenblok samt ST-elevationer i de prækordiale afledninger samt øget risiko for livsfarlige ventrikulære arytmier.

Hutchinson-Gilford-progeria

Sjældent genetisk lidelse, som påvirker huden, det muskuloskeletale system samt karrene og forårsager tidlig aldring hos børn med tab af subkutant fedt og muskler, atrofi af huden, alopecia og nedsat vækst. Middellevetiden er 13 år.

Familier partiel lipodystrofi af Dunnigans type

Autosomal dominant lidelse, der er karakteriseret ved gradvist tab af subkutant fedt

fra især over- og underkremitteterne. Hos enkelte ses desuden fedtakkumulering i ansigtet samt *acanthosis nigricans*, glukoseintolerans, som kan føre til udviklingen af diabetes og tidlig debut af aterosklerotiske lidelser.

ICD-shock-terapi

Er udtryk for, at implanterbar kardioverter-defibrillator (ICD)-enheden har givet et stød for at forhindre eller stoppe livstruende ventrikulær arytmie.

Alternativt splice site

Fænomen, hvor et givet gen kan give ophav til flere forskellige proteiner ved at benytte sig af varierende længde af det primære ribonukleinsyretranskript.

iskæmisk hjertesygdom, mens det for gruppen under 30 år ofte vil være arvelige arytmisygdomme (Brugada-, lang QT (LQTS)- og kort QT (SQTS)-syndrom, samt katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (KPVT)) eller strukturelt betingede hjertesygdomme (hypertrofisk kardiomyopati (HCM) samt arytmogen højreventrikelkardiomyopati (ARVC)) [5, 6]. Hvor de strukturelle lidelser – inklusive iskæmi – oftest vil blive belyst ved obduktion, vil tilfældene, der er betinget af arytmiforstyrrelser, oftest fremtræde med normale hjerter. I gruppen af SCD-tilfælde under 35 år vil mellem 5% og 30% have helt normal obduktion. Blandt disse vil 40-53% af tilfældene kunne forklares ved en mutation [7, 8]. Der er fundet mutationer i talrige af de gener, der er associeret med de arvelige hjertesygdomme, som disponerer for SCD. De hyppigste fremgår af **Tabel 1** med undtagelse af de gener, der er ansvarlige for iskæmisk hjertesygdom, da denne sygdomskategori oftest vil erkendes ved obduktion.

LAMIN A/C

LMNA-genet består af 12 kodende regioner (exoner), som koder for de intermediære filamentproteiner lamin A og C ved at gøre brug af et alternativt *splice site* i exon 10 (se **Figur 1**). Laminerne er lokaliseret i kernemembranen samt i cytoplasmaet, hvor de interagerer med de strukturelle proteiner og spiller en rolle i vedligeholdelsen af den strukturelle integritet af kernemembranen samt i organiseringen af kromatin i kernen og påvirker herved transkriptionen af en række gener.

Der er beskrevet mere end 200 forskellige mutationer i *LMNA*, og disse forårsager mere end ti forskellige kliniske tilstande (oftest benævnt laminopatierne), herunder Emery-Dreifuss-muskeldystrofi, Hutchinson-Gilford-progeria, familiær partiel lipodystrofi af Dunnigans type samt DCM [9]. Hvordan forskellige *LMNA*-mutationer forårsager dette spektrum af fænotyper er endnu ikke helt klarlagt.

Hjertets involvering ved laminopatierne kan enten være isoleret eller ledsaget af nogle af de andre kliniske sygdomsleheder. Der er tiltagende evidens for høj penetrans, dvs. at en stor del af mutationsbærerne udvikler sygdom, dog oftest efter trediveårsalderen. Klinisk udvikler patienterne hyppigt tiltagende hjertesvigt, som eventuelt nødvendiggør hjertetransplantation, samt arythmi i form af atrieflimren/flagren, AV-blok, grenblok og/eller ventrikulære arythmier. Mutationer i *LMNA* er den hyppigste årsag til familiær DCM blandt kaukasiere med en frekvens på 7,5% i såvel amerikanske som danske kohorter [10, 11]. Et nyligt arbejde af *Pasotti et al* [12] viste, at 62% fra deres DCM-kohorte, som var bærere af

FAKTABOKS

Der optræder omtrent 10.000 tilfælde af pludselig, uventet hjertedød (SCD) årligt.

Hos afdøde, der er under 35 år, vil mellem 5% og 30% have helt normal obduktion, og der vil kunne findes en genetisk årsag hos omtrent halvdelen af disse.

De hyppigste genetiske årsager til de uforklarede tilfælde skal findes blandt arytmisindromerne: Brugada-, lang QT-, kort QT- og katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi-syndrom.

Mutationer i lamin A/C-genet giver oftest ophav til dilateret kardiomyopati og svært hjertesvigt samt livstruende arythmier, men er også observeret i SCD-tilfælde uden forudgående hjertesygdom.

Det er muligt at forebygge SCD med kardioverter-defibrillator-implantation hos *LMNA*-mutation-bærere.

TABEL 1

De hyppigste gener (og de korresponderende proteiner) involveret i arvelige hjertesygdomme associeret med pludselig uventet hjertedød.

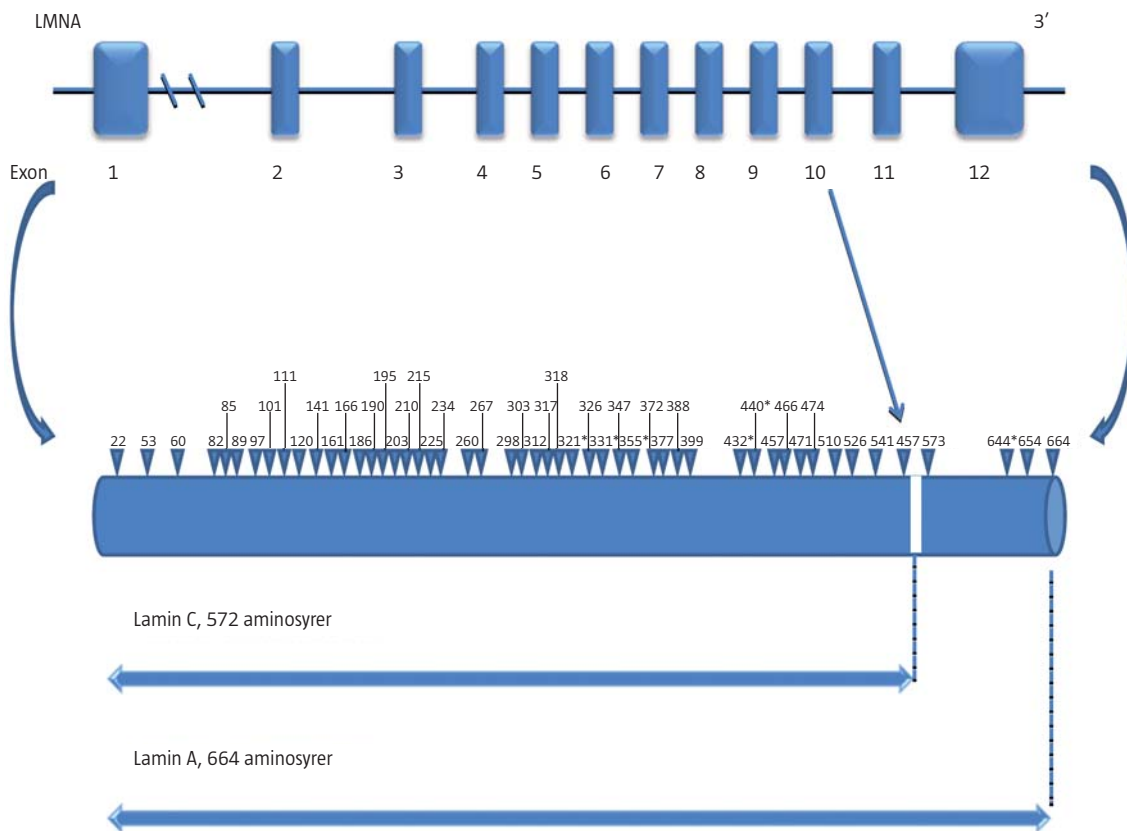
Sygdom/syndrom	Locus	Frekvens blandt patienter med sygdommen, %
<i>Hypertrofisk kardiomyopati</i>		
<i>MYBPC3</i> (myosinbindende protein C)	11p11	25-35
<i>MYH7</i> (β-myosin heavy chain)	14q12	25-35
<i>TNNI3</i> (troponin I)	19q13	1-5
<i>TNNI2</i> (troponin T)	1q32	1-5
<i>TPM1</i> (α-tropomyosin)	15q22	1-5
<i>PLN</i> (phospholamban)	15q22	Sjælden
<i>Arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati</i>		
<i>PKP2</i> (plakophilin 2)	12p11	25
<i>DSG2</i> (desmoglein 2)	18q12	10-15
<i>DSP</i> (desmoplakin)	6p24	10
<i>TGFB3</i> (transmembrane growth factor β-3)	14q23	Sjælden
<i>DSC2</i> (desmocollin 2)	18q21	Sjælden
<i>Lang QT-syndrom</i>		
<i>KCNQ1</i> ; »LQT1« (Kv7.1)	11p15	40-55
<i>KCNH2</i> ; »LQT2« (Kv11.1)	7q35	35-45
<i>SCN5A</i> ; »LQT3« (Nav1.5)	3p21	2-8
<i>ANK2</i> ; »LQT4« (Ankyrin 2)	4q25	Sjælden
<i>KCNE1</i> ; »LQT5« (MinK)	21q22	Sjælden
<i>Brugada-syndrom</i>		
<i>SCN5A</i> (Nav1.5)	3p21	25
<i>Katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi</i>		
<i>RyR2</i> (Ryanodinreceptor 2)	1q42	50-60
<i>CASQ2</i> (Calsequestrin 2)	1p13	Sjælden
<i>Kort QT-syndrom</i>		
<i>KCNQ1</i> (Kv7.1)	11p15	Ukendt
<i>KCNH2</i> (Kv11.1)	7q35	Ukendt
<i>KCNJ2</i> (Kir2.1)	17q23	Ukendt

Referencer kan oplyses ved henvendelse til forfatterne.

en *LMNA*-mutation, udviklede livstruende arythmier (den mediane opfølgingsperiode var på 57 måneder (36-107 måneder)).

FIGUR 1

Præsentation af lamin A/C-genet (*LMNA*) samt korresponderende protein med angivelse af det alternative *splice site* ved den hvide bjælke i proteinet, som muliggør dannelsen af henholdsvis lamin A og C. Mutationer, der er associerede med dilateret kardiomyopati, og deres position i proteinet er indikeret med pile, hvor nummeret refererer til aminosyrenummer i proteinet.



*) Mutationer fundet i dansk noniskæmisk dilateret kardiomyopatikohorte [11].

Der er som anført endnu ikke fundet nogen korrelation mellem en given *LMNA*-mutation og den fænotypiske fremtræden eller kardielle involvering. I en metaanalyse fandt man, at 92% af *LMNA*-mutationsbærere over 30 år udviklede en eller anden form for arythmi, uanfægtet af hvilken fænotype de havde [13]. Det bekymrende ved *LMNA* mutationsbærerne er, at arythmierne kan komme forud for hjertesvigtssymptomer, og SCD kan således være debutsymptomet. Der er observeret SCD hos en asymptomatisk slægtning til en DCM-patient, hvor begge var bærere af den samme *LMNA*-mutation. Det bemærkelsesværdige var, at hjertets punpefunktion var normal, samt at der ingen tegn var på forudgående hjertesvigt eller arythmi hos den afdøde [14]. I et andet studie blev der hos 42% af asymptomatiske *LMNA*-mutationsbærere, hvor det eneste »symptom« var overledningsforstyrrelser (opfølgingsperiode $33,9 \pm 21$ måneder), påvist relevant shockterapi efter implantation af en implanterbar kardioverter-defibrillator (ICD)-enhed [15]. Mutationer i *LMNA* ser således ud til at være en risikofaktor for SCD som kan forebygges med ICD også hos asymptomatiske/raske individer.

SCREENING AF MUTATIONER I *LMNA* VED PLUDELIG UVENTET HJERTEDØD

Molekylærgenetisk obduktion, dvs. hvor man udtager væv/blod med henblik på genetisk undersøgelse i forbindelse med den vanlige obduktion, kan være hensigtsmæssig at foretage i tilfælde af SCD, hvor en strukturel hjertelidelse mistænkes (HCM, DCM og ARVC), men også med henblik på risikostratificering eller behandling af de afficerede slægtninge i de tilfælde, hvor der findes et strukturelt normalt hjerte [16]. Det bør dog have in mente, at en grundig klinisk undersøgelse af de pårørende i omkring halvdelen af tilfældene afslører den underliggende kardiologiske diagnose [7]. Den makro-/mikroskopiske undersøgelse af et SCD-tilfælde vil ikke altid kunne guide genetisk screening, da eksempelvis mutationer i *LMNA* kan være til stede ved såvel strukturelle lidelser (DCM) som ved helt normal obduktion. Såfremt molekylærgenetisk udredning ønskes foretaget, er de fem hjertecentre aktuelt involveret i dette, og flere hospitaler vil følge efter inden for kort tid. Principperne og faldgruberne ved genetisk testning fremgår af DCS's rapport [2].

Ved optagelsen af familieanamnesen bør der derfor fokuseres på familiemedlemmer med SCD, hjertesvigt, muskelsvind samt pacemakere, EKG-forandringer hyppigst i form af AV-blok ud over symptomer i form af synkope, nærsynkope og hjertebanken.

Vælger man at foretage molekylærgenetisk obduktion af et SCD-tilfælde, er det hensigtsmæssigt at inkludere screening for *LMNA*-mutationer også ved SCD uden klinisk erkendbar årsag/strukturel hjertesygdom. Dette virker rimeligt, da implantationen af profylaktisk ICD hos *LMNA*-mutationsbærere kan komme på tale og har større relevans [15] end ved eksempelvis Brugada-syndrom, hvor der blot er observeret relevant shockterapi hos 8% (opfølgingsperiode: 38 måneder \pm 27 måneder) [17]. Et hensigtsmæssigt implantationstidspunkt for profylaktiske devices hos asymptomatiske *LMNA*-mutationsbærere er endnu ikke defineret, men ud fra den eksisterende litteratur kunne en arbitrær grænse sættes til mutationsbærere over 30 år. Der afventes dog fortsat prospektive studier af asymptomatiske *LMNA*-mutationsbærere med henblik på afklaring af dette.

Ved at foretage familiær genotypering af en given mutation, der er fundet hos et SCD-tilfælde, er der mulighed for at identificere de familiemedlemmer, som er mutationsbærere, men nok så vigtigt kan man identificere de slægtninge, som ikke er bærere. Ved positivt mutationsfund hos et familiemedlem kan dette medføre profylaktiske tiltag eller blot ambulantly forløb, mens man ved manglende fund af familiens mutation kan overveje at stoppe yderligere opfølgning hos det pågældende familiemedlem.

Det konkluderes, at livstruende arytmier hyppigt er associeret med *LMNA*-mutationer, og SCD kan være debutsymptomet, som der er mulighed for at forebygge ved implantation af ICD. Der afventes dog fortsat rekommandationer fra de større kardiologiske selskaber vedrørende kliniske retningslinjer for, hvordan man håndterer slægtninge med *LMNA*-mutationer. Indtil disse endeligt foreligger, må der foretages et individuelt skøn baseret på den kliniske undersøgelse med fokus på ekkokardiografiske fund, EKG-forandringer (atrieflimren, AV-blok, gren-blok og ventrikulære arytmier) samt den familiære historie.

KORRESPONDANCE: Daniel Vega Møller, Sektor for Forskning og Udvikling, Klinisk Biokemisk og Immunologisk Afdeling, Statens Serum Institut, 85/141, 2300 København S. E-mail: dvm@ssi.dk

ANTAGET: 17. december 2009

FØRST PÅ NETTET: 19. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-e346.
2. Anelinge hjertesygdomme. Retningslinjer for rådgivning, udredning og op-

følgning af familiemedlemmer. Dansk Kardiologisk Selskab 2006.

www.cardio.dk (1. maj 2009).

3. Årsrapport 2005. Dansk HjerTESTopregister 2005. www.kliniskedatabaser.dk (1. maj 2009).
4. Haunsø S, Christiansen M, Kjeldsen KP. Kardial synkope – uventet pludselig død. *Ugeskr Læger* 2006;168:2536.
5. Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:211-8.
6. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68:1388-92.
7. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670-80.
8. Tan HL, Hofman N, van Langen IM et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112:207-13.
9. Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res* 2007;313:2121-33.
10. Parks SB, Kushner JD, Nauman D et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;156:161-9.
11. Møller DV, Pham TT, Gustafsson F et al. The role of Lamin A/C mutations in Danish patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1031-5.
12. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250-60.
13. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of *LMNA* gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;83:79-83.
14. Fernandez X, Dumont CA, Monserrat L et al. Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 2008;126:136-7.
15. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354:209-10.
16. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HUK position statement. *Heart* 2008;94:502-7.
17. Sacher F, Probst V, Lesaka Y et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-24.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemeddelstyrelsen meddeler, at der pr. 29. november 2010 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (S-01-ED-51) Azarga øjendråber*, 2care4 ApS
- (G-03-DA-04) Crinone vaginalgel*, EuroPharmaDK ApS
- (D-11-AH-02) Elidel creme*, 2care4 ApS
- (C-03-EB-01) Frusamil tabletter*, 2care4 ApS
- (N-03-AX-14) Keppra tabletter*, EuroPharmaDK ApS
- (N-03-AX-15) Zonegran kapsler*, EuroPharmaDK ApS
- (S-01-GX-09) Opatanol øjendråber*, Orifarm A/S
- (S-01-CA-01) Spersadex Comp. øjendråber*, 2care4 ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 29. november 2010.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.