

Uppföljning av barn med hjärtsjukdom hos förstagrads släktingar.

Socialstyrelsen har i sina senaste rekommendationer för hjärtsjukvård givit utredning av genetiskt betingade hjärtsjukdomar hög prioritet. Detta har lett till frågor kring hur man ska utreda och följa barn där en eller flera släktingar har visats ha eller bära på anlag för en ärftlig hjärtsjukdom. Då det inte finns nationella riktlinjer för detta har styrelsen för Svensk Barnkardiologisk Förening satt samman dessa råd för läkare som följer dessa barn.

Generellt kan sägas att den stora majoriteten av genetiskt betingade hjärtsjukdomar ärvs med ett autosomt dominant mönster. Detta innebär att barn enbart bör utredas eller följas under misstanke om detta om sjukdomen finns hos förstagrads släktingar såsom föräldrar eller syskon. I de fall sjukdomen finns hos exempelvis far-/morföräldrar eller föräldrarnas syskon ska alltid barnets föräldrar utredas först och indikationen för utredning av barnet blir då helt beroende av fynden hos föräldrarna. I de fall sjukdomen påvisats hos kusiner till barnet skall barnet enbart utredas efter det att sjukdom eller anlag påvisats hos kusinens förälder och att man därefter utrett barnets föräldrar.

Det är också viktigt att komma ihåg att vuxna personer alltid ges möjlighet att avstå från att utredas eller undersökas och att denna möjlighet naturligtvis också ska ges till barn. Konsekvensen av detta blir att äldre barn ska tillfrågas själva om de vill genomgå undersökningarna och att man bör vara väldigt restriktiv med undersökningar på små barn särskilt om den aktuella sjukdomen ger få symtom eller fynd före den ålder där barnet själv kan bestämma om utredningen.

Eftersom släktutredningar vid ärftliga hjärtsjukdomar således är komplicerade och måste anpassas efter ärftlighetsgång och hur sjukdomen manifesteras i olika åldrar anser vi att dessa utredningar i största möjliga mån ska skötas på specialiserade kardiogenetiska mottagningar och att dessa mottagningar bör ha läkare med barnkardiologisk kompetens knutna till sig.

Genetisk provtagning

Möjligheterna att påvisa sjukdomsalstrande mutationer vid ärftliga hjärtsjukdomar har ökat dramatiskt de senaste tio åren. Detta gäller såväl antalet påvisbara mutationer, kostnaderna för analyserna och svarstider. Det är sannolikt att denna utveckling kommer att fortsätta under kommande år, vilket kommer att göra genetisk provtagning alltmer lättillgänglig. I bästa fall kan genetisk provtagning påvisa en säker sjukdomsalstrande mutation hos en drabbad individ och släktingar som inte bär på denna mutation kan då friskförklaras och avskrivas från ytterligare kontroller. Det förekommer dock även många mutationer vars signifikans inte är säker. Dessutom är penetrationen av kända sjukdomsalstrande mutationer ibland ganska låg, varvid en påvisad mutation hos en symptomfri individ inte behöver leda till utveckling av manifest sjukdom. Dessa komplicerande faktorer tillsammans med det faktum att genetisk provtagning alltid bör vara frivillig för individen gör att genetisk provtagning på friska barn ska göras med mycket stor restriktivitet. Vi anser också att den enbart bör göras vid specialiserade kardiogenetiska mottagningar eller av barnkardiolog som personligen är beredd att följa barnet.

Kardiomyopatier

Sjukdomar som hypertrof kardiomyopati (HCM) och arytmogen högerkammarkardiomyopati (ARVC) har sedan många år ansetts ha ett stort inslag av genetiska orsaker och utvecklingen av den genetiska diagnostiken har bekräftat detta. De ärftliga formerna av dessa sjukdomar manifesterar sig dock

sällan kliniskt riktigt tidigt under barndomen. De barn som debuterar med HCM-bild som späda är oftast sporadiska fall i släkten och mycket ofta kopplade till exempelvis Noonans syndrom.

Dilaterad kardiomyopati (DCM) har en betydligt mer varierad etiologi och är genetiskt orsakad i betydligt mindre utsträckning än HCM och ARVC. Undantag för detta gäller för en del specifika varianter där kardiomyopatin kombineras med andra manifestationer. Sjukdomsdebut vid de ärftliga formerna kan dock vara tidigare än vid HCM eller ARVC.

Restriktiv kardiomyopati (RCM) och non-compaction kardiomyopati (LVNC) är bägge ovanliga och mer sällan genetiskt orsakade. Vid RCM debuterar ärftliga former sent under barndomen medan LVNC kan manifestera sig redan från späda ålder.

Barn med föräldrar eller syskon som drabbats av någon av dessa kardiomyopatier bör följas på barnkardiologisk mottagning eller av barnläkare som självständigt utför ekokardiografi. Undantag kan göras i de fall där man påvisat en sjukdomsalstrande mutation hos den sjuka släktingen samtidigt som barnet saknar denna mutation. Tidpunkt för när kontrollerna bör starta, vad de bör innehålla och hur ofta de bör göras varierar med vilken typ av kardiomyopati som är aktuell. European Society of Cardiology (ESC) har ställt samman mycket väl genomtänkta och välgrundade riktlinjer för detta i följande dokument:

[Charron et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2010;31:2715-2728.](#)

Arytmier

Ärftliga arytmier utan samtidig kardiomyopatibild orsakas oftast av mutationer i jonkanalproteiner. De vanligaste av dessa är långt QT-syndrom (LQTS), katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT) och Brugada syndrom. För dessa finns också en ständigt ökande möjlighet för påvisande av sjukdomsalstrande mutationer hos drabbade individer. För LQTS och Brugada kan genetisk provtagning ihop med EKG, eventuellt med läkemedelsprovokation inte bara utesluta utan även bekräfta diagnosen hos symptomfria förstagsläktingar vid en enskild utredning. Detta skiljer sig från kardiomyopatier där normala undersökningar tidigt i livet inte på något sätt utesluter att sjukdomen manifesterar sig senare. För CPVT är vilo-EKG och provokationstester inte lika konklusiva.

Bedömning av barn med släktingar som har någon av dessa sjukdomar bör göras vid kardiogenetisk mottagning eller av barnkardiolog med arytmiiintresse.

Pulmonell hypertension

Pulmonell hypertension utan relation till medfödda hjärtfel, lungsjukdomar eller lungmissbildningar eller persisterande fetal cirkulation (PPHN) är mycket sällsynt. I denna grupp finns en mindre andel som är ärftligt orsakad med mutationer i framför allt BMPR-2-genen (bone morphogenic protein receptor 2). Dessa mutationer har dock låg penetrans så att endast 20% av bärarna kommer att utveckla manifest sjukdom. Eftersom sjukdomen mycket sällan manifesterar sig före tonåren och konsekvensen av ett positivt genetiskt prov är så osäker är provtagning på barn som inte kan ges möjlighet att själva ta ställning till om de vill genomgå provtagningen direkt olämplig. ESC har nyligen uppdaterat riktlinjer för pulmonell hypertension och rekommenderar att barn med idiopatisk eller ärftlig pulmonell hypertension kontrolleras med ekokardiografi och EKG årligen. Eftersom det saknas

stöd för att behandling före manifestation av sjukdomen i form av symtom eller tecken till förhöjt lungartärtryck på ekokardiografi påverkar sjukdomsförloppet anser vi att kontrollerna kan börja när barnet nått lågstadieåldern och göras vartannat år upp till tonåren och därefter årligen. Dessa kontroller kan göras på barnkardiologisk mottagning eller av barnläkare med kompetens att självständigt utföra ekokardiografi.

[2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur Heart J 2015;doi:10.1093/eurheartj/317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317)

Familjär hyperkolesterolemi

Den heterozygot formen av denna sjukdom är förhållandevis vanligt förekommande, men leder inte till manifest hjärt-kärlsjukdom under barndom eller tonår utan först i 35-årsåldern. Tillgängliga data talar för att tidigt startad statinbehandling från tio års ålder tillsammans med råd om adekvat kost och motion kan förskjuta hjärt-kärlsjukdomen till en ålder som motsvarar den hos normalbefolkningen. Barn med förstegradssläktingar som har arvet för hyperkolesterolemi har därför en klar vinst med provtagning för LDL-kolesterol senast vid 10 års ålder. Det finns även möjlighet till genetisk provtagning med de begränsningar i barnets självbestämmande som nämnts ovan. Dessa barn har dock inget behov av specialiserad barnkardiologisk vård utan både provtagning och statinbehandling kan skötas via en allmänpediatrisk mottagning. ESC har nyligen utkommit med utmärkta riktlinjer om denna sjukdom.

[Wiegmann et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015;36:2425-2437](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv2437)

Bindvävssjukdomar med kärlengagemang

Marfans syndrom är den vanligaste av dessa och orsakas i sin familjära form av en mutation i fibrillin-1 (FBN 1) genen. I denna form av sjukdomen är dock manifestationer i form av aortarotsdilatation mycket ovanlig före tio-årsåldern. Från denna ålder kan profylaktisk läkemedelsbehandling med angiotensin II receptor-blockad och/eller β -receptor-blockad fördröja ytterligare aortarotsdilatation. Barn med förstegradssläktingar med Marfans syndrom eller bärare av FBN 1 genen bör därför följas på barnkardiologisk mottagning eller av barnläkare med kompetens att självständigt utföra ekokardiografi från denna ålder. Barn som uppvisar tydliga andra manifestationer på Marfans syndrom bör undersökas tidigare. De svåraste formerna med uttalade manifestationer redan under spädbarnsåret är dock inte nedärvda utan spontana fall i respektive familj.

Andra ärftliga bindvävssjukdomar som Loeys-Dietz-syndrom (transforming growth factor β , TGF- β) och den vaskulära formen av Ehlers-Danlos-syndrom (kollagen typ III, COL3A1) har tidigare debut av vaskulära manifestationer än Marfans syndrom. Barn med förstegradssläktingar som har någon av dessa sjukdomar bör därför följas på barnkardiologisk mottagning eller av barnläkare med kompetens att självständigt utföra ekokardiografi från skolåldern. Alla dessa sjukdomar har dock även flera manifestationer från andra organ såsom skelett, leder och cerebrala kärl och har behöver därför även följas av antingen andra organspecialister eller på allmänpediatrisk mottagning.

För styrelsen I Svensk Barnkardiologisk Förening
151204

Håkan Wåhlander