
Hjärtsjukdomarnas genetik

KATRIINA AALTO-SETÄLÄ

Ärftliga hjärtsjukdomar är den vanligaste orsaken till plötslig död vid ung ålder. Under de senaste decennierna har vi fått betydligt mer kunskap om gendefekter och de hjärtsjukdomar de orsakar. I dag finns det många kommersiella genpaneler som kan tas till hjälp om man misstänker ärftlig hjärtsjukdom. I Finland är uppföljning och behandling av ärftliga hjärtsjukdomar koncentrerade till kardiologiska enheter, som tillsammans med primärvården och kliniska genetiker organiserar uppföljningen av patienterna och gendiagnostiken.

Ärftliga hjärtsjukdomar kan vara kardiomyopatier som afficerar hjärtmuskeln eller sjukdomar som påverkar hjärtats elektriska aktivitet och utsätter mutationsbäraren för arytmier som kan vara allvarliga. Sjukdomar i kolesterolmetabolismen predisponerar för ateroskleros, och obehandlad ärftlig hyperkolesterolemi kan leda till hjärtinfarkt hos personer under 50 år.

Att hitta en ärftlig orsak kan hjälpa till att optimera patientens behandling, men framför allt är det till nytta för anhöriga för att personer med ökad risk för att insjukna ska kunna identifieras så tidigt som möjligt och uppföljning, och vid behov behandling för dem, ska kunna ordnas. Dessutom kan gendiagnostiken befria de personer som inte har gendefekten i släkten från vidare uppföljning.

Bakgrund

Redan före den moderna genetikens tidsålder var det känt att ärftlighet spelar en viktig roll vid hjärtsjukdomar. Det finns till exempel släkter där man dör av hjärtinfarkt i ung ålder. Hjärtsjukdomar kan ha flera olika ärftliga former: dominant eller recessivt ärftliga monogena sjukdomar, mitokondriella sjukdomar och multifaktoriella sjukdomar. Ett exempel på en monogen sjukdom är ärftlig familjär hyperkolesterolemi, där en enda gendefekt orsakar hjärtinfarkt hos obehandlade individer redan vid 40–50 års ålder. Koronarsjukdom och hjärtinfarkt är emellertid vanligtvis en multifaktoriell sjukdom orsakad av en kombination av flera gener som var för sig ger en liten predisposition. Dessutom inverkar andra predisponerande sjukdomar och livsfaktorer.

Vid misstanke om en ärftlig hjärtsjukdom måste man fästa särskild vikt vid patientens släktanamnes: Har liknande symtom före-

kommit hos släktingar? Har det förekommit plötslig död i ung ålder i släkten? Att rita ett släkträd hjälper ofta till att få en bild av släktens hjärtsjukdomar och dödsfall, särskilt i ung ålder. Utgående från släkträdet kan man också sluta sig till om det eventuellt är fråga om en dominant ärftlig sjukdom. Det finns i dag kommersiella gentester för att utröna om en sjukdom är ärftlig. Det är bäst att alltid först göra gentestet på den person som har de tydligaste symtomen. Om den personen befinner sig ha en sjukdomsmutation blir det lättare att screena andra släktingar, och alla behöver inte gå igenom hela genpanelen. När mutationen väl har hittats fortsätter man med så kallad kaskadscreening, som innebär att man först undersöker om mutationen förekommer hos barnen och från vilkendera föräldern den har kommit. Sedan går man vidare till syskon och vid behov till kusiner, och endast mutationsbärarnas barn undersöks.

Att vara bärare av en gendefekt betyder inte alltid att man insjuknar. För närvarande vet vi ännu inte varför den kliniska bilden av en sjukdom orsakad av en genetisk defekt varierar hos medlemmar i samma familj. Det kan finnas vissa skyddsfaktorer i genomet som alla bärare av mutationen inte har, eller livsstils- och miljöfaktorer kan vara avgörande för att sjukdomen ska bryta ut. Därför följs alla bärare av sjukdomsframkallande mutationer

SKRIBENTEN

Katriina Aalto-Setälä, professor,
specialist i inre medicin och kardiologi
Tammerfors universitet och Tays Hjärtsjukhus

upp, beroende på mutationen och eventuell sjukdom, antingen på en kardiologisk poliklinik eller inom primärvården. Ett bra samarbete mellan kardiologer, primärvårdsläkare och genetiker är viktigt för uppföljning och behandling av ärftliga hjärtsjukdomar och för att involvera anhöriga i uppföljningen.

Denna artikel fokuserar på monogena hjärtsjukdomar. Först behandlas kardiomyopatier, sedan några ärftliga arytmier och slutligen ärftlig familjär hyperkolesterolemi. Sjukdomarnas uppskattade prevalens visas i tabell 1.

Tabell 1. Prevalensen av ärftliga hjärtsjukdomar.

Sjukdom	Prevalens	Ref
HCM	1:500	12
DCM	1:2500	12
NNCM	1:2000	13
ARVC	1:1000-5000	12
LQTS	1:2500	14
CPVT	1:10000	15
FH	1:200-2500	16

HCM = hypertrofisk kardiomyopati, DCM = dilaterad kardiomyopati, NNCM = non-compaction (trabekulerande) kardiomyopati, ARVC = arytmogen högerkammarkardiomyopati, LQTS = långt QT-syndrom, CPVT = Ärftlig svår ventrikulär takykardi, FH = familjär hyperkolesterolemi

Kardiomyopatier

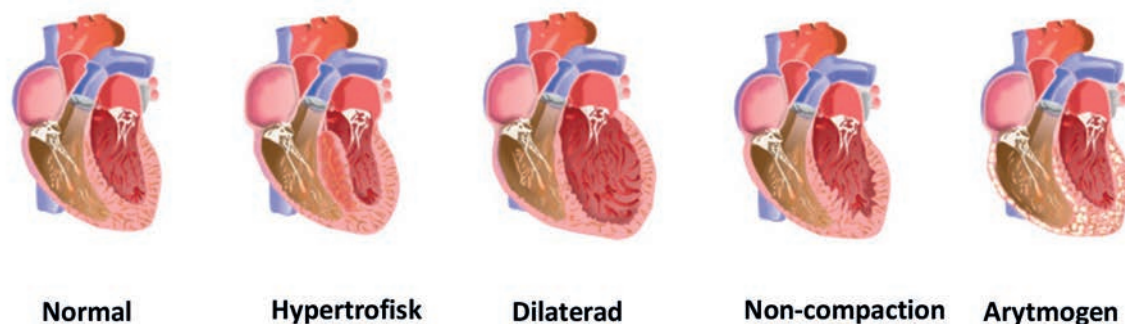
Kardiomyopatier är sjukdomar som afficerar hjärtmuskeln och kan leda till hjärtsvikt, arytmier eller plötslig död (1–2). De indelas i följande grupper efter fenotyp: hypertrofisk kardiomyopati, dilaterad kardiomyopati, non-compaction (trabekulerande) kardiomyopati

och arytmogen kardiomyopati i höger kammare (figur 1). Genetiskt är klassificeringen av kardiomyopatier inte lika tydlig, utan mutationer i en gen kan exempelvis kliniskt orsaka antingen hypertrofi eller dilatation av hjärtmuskeln, och jonkanalfel kan orsaka arytmier eller kardiomyopati.

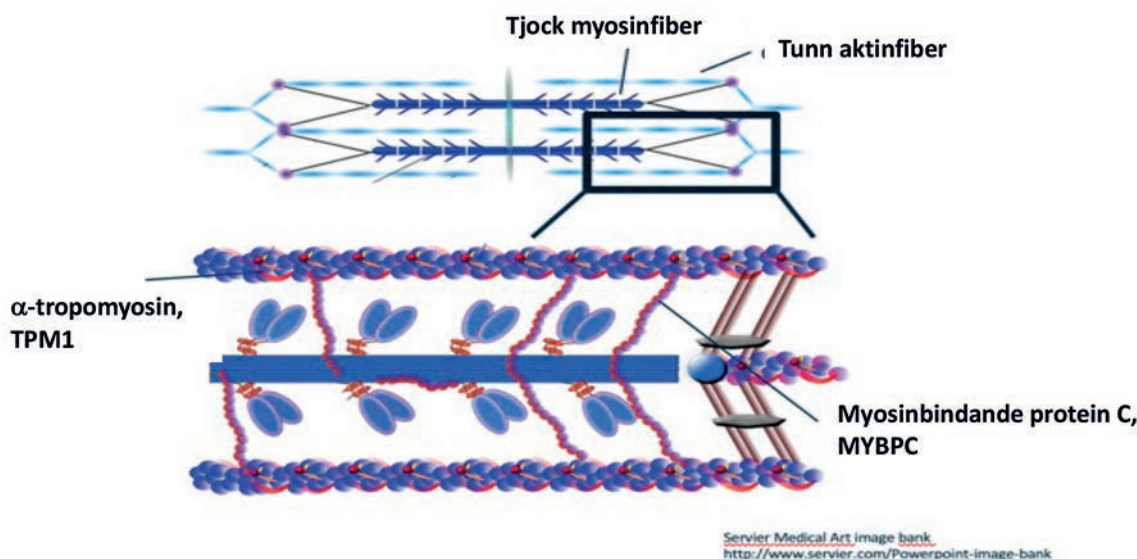
Hypertrofisk kardiomyopati – HCM

Förtjockning av hjärtväggen orsakas oftast av högt blodtryck eller klafffel, men hypertrofi kan också bero på en gendefekt. En sådan ärftlig form måste misstänkas särskilt om patienten inte har någon sjukdom som orsakar hypertrofi, eller om det är känt att en liknande hjärtmuskelförtjockning har diagnostiserats hos nära släktingar. EKG upptäcker lätt redan tidiga förändringar och är därför särskilt bra för uppföljning av asymtomatiska personer vid sidan av ultraljud (3). Hypertrofisk kardiomyopati orsakas vanligtvis av defekter i de gener som kodar för den kontraktile delen av hjärtmuskeln, sarkomeren (figur 2). Sarkomeren består av aktin- och myosintrådar som ger upphov till sammandragning genom att glida in mellan varandra. Flera huvudmutationer, som täcker ungefär en fjärdedel av de finska fallen, har hittats i Finland. Dessa finska huvudmutationer finns i följande sarkomerproteiner: myosinbindande protein C (MYBPC-Q1061X), a-tropomyosin (TPM1-D175N) och b-myosin (MYH7-R1053Q). Dessutom har en huvudmutation observerats i junktofilinen (JPH-T161K) associerad med kalciumfrisättning, men den kliniska bilden är hypertrofi (4).

Symtom på hypertrofisk kardiomyopati är vanligen andfäddhet eller bröstsmärta under ansträngning, arytmikänsla eller till och med plötslig död. Det finns för närvarande ingen



Figur 1. Normalt hjärta och grundprinciperna för hjärtats struktur vid olika kardiomyopatier. Modifierat från Yokusundarum et al, Canadian Journal of Cardiology, [www.onlinecjc.ca/issue/S0828-282X\(21\)X0004-9](http://www.onlinecjc.ca/issue/S0828-282X(21)X0004-9) p. 547–559, April 1, 2021.



Figur 2. Hjärtmuskelcellens funktionella enhet, sarkomeren.

specifik behandling för hypertrofisk kardiomyopati, utan behandlingen är framför allt profylaktisk och symtomatisk. Plötsliga dödsfall är vanligtvis förknippade med intensiv fysisk ansträngning, och särskilt med en sammanstötning under intensiv ansträngning. Tävlingsidrott och lagsport bör därför undvikas. Hos asymtomatiska personer sätts vanligen läkemedelsbehandling inte in, men om de har uttalad hypertrofi bör läkemedel övervägas. Den bästa evidensen för profylax finns för betablockerare och kalciumantagonister. Vid symtom på hjärtsvikt bör en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare övervägas. Vid de svåraste formerna kan till och med kirurgisk reduktion av ventrikelseptum eller kateterstyrd alkoholablation komma i fråga.

Dilaterad kardiomyopati – DCM

Dilaterad kardiomyopati innebär utvidgning av hjärtmuskeln och nedsatt pumpfunktion som inte orsakas av en annan känd hjärtsjukdom (koronarsjukdom eller klaffsjukdom). Dilaterad kardiomyopati är inte alltid ärftlig, utan pumpfunktionen kan också försämrans av till exempel myokardit eller vissa läkemedel mot cancer. Ärftlighet har uppskattats förklara ungefär en tredjedel av etiologin för dilaterad kardiomyopati, men andelen har ökat under de senaste åren i och med att metoderna för analys av komplexa gener har utvecklats (5). Ärftlig dilaterad kardiomyopati kan orsakas av en enda gen och är vanligen dominant ärftlig, men det finns också recessiva former.

Dessutom kan dilaterad kardiomyopati förekomma vid mitokondriell sjukdom. I likhet med hypertrofisk kardiomyopati kan genetiska defekter i sarkomerproteiner också orsaka dilaterad kardiomyopati. Vanliga mutationer som orsakar dilaterad kardiomyopati finns i laminin A/C-genen som kodar för ett kärnmembranprotein eller i sarkomerens titingen.

Vid dilaterad kardiomyopati är vänsterkammardiametern vanligen ökad och pumpeffekten försämrad. Därför är sjukdomssymtomen i typiska fall symtom på hjärtsvikt, såsom dyspné, trötthet och ödem. Till sjukdomen hör också ventrikulära arytmier och till och med plötslig död. I början är sjukdomen ofta symtomfri, och särskilt vid den ärftliga formen anpassar sig kroppen till situationen. Vid den ärftliga formen är det därför viktigt att screena släktingar för att kunna sätta in läkemedelsbehandling och stoppa sjukdomsprogressionen. De läkemedel som används är traditionella läkemedel mot hjärtsvikt (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och betablockerare).

Non-compaction (trabekulerande) kardiomyopati – NCCM

Vid NCCM komprimeras vänsterkammarväggen inte till en väldefinierad vägg, utan den bildar muskulutskott in i kammaren, som i de svåraste fallen fylls med en svampliknande vävnad. Sjukdomen beror på att hjärtväggarna inte komprimeras till muskelvävnad på normalt sätt under fosterutvecklingen.

För närvarande upptäcks en genetisk defekt i ungefär hälften av fallen av NCCM. En del av gendefekterna finns i gener som kodar för sarkomerproteiner, men det finns också defekter i andra gener som är involverade i hjärtfunktionen, inklusive jonkanalgener. Den egentliga patogenesen vid NCCM är oklar.

Symtomen hos patienterna kan variera rätt mycket, men det mest typiska är symtom på hjärtsvikt, och särskilt dyspné vid ansträngning. Behandlingen är närmast inriktad på att förebygga hjärtsvikt och arytmier. Svampstrukturen i vänster kammare och den dåliga kontraktila funktionen predisponerar lätt för koagulation, så behovet av antikoagulationsbehandling måste bedömas från patient till patient.

Arytmogen högerkammarkardiomyopati – ARVC

Vid högerkammarkardiomyopati ersätts hjärtmuskelvävnaden med fettvävnad. Van-

ligtvis drabbar sjukdomen höger kammare, men det kan också förekomma förändringar i vänster kammare.

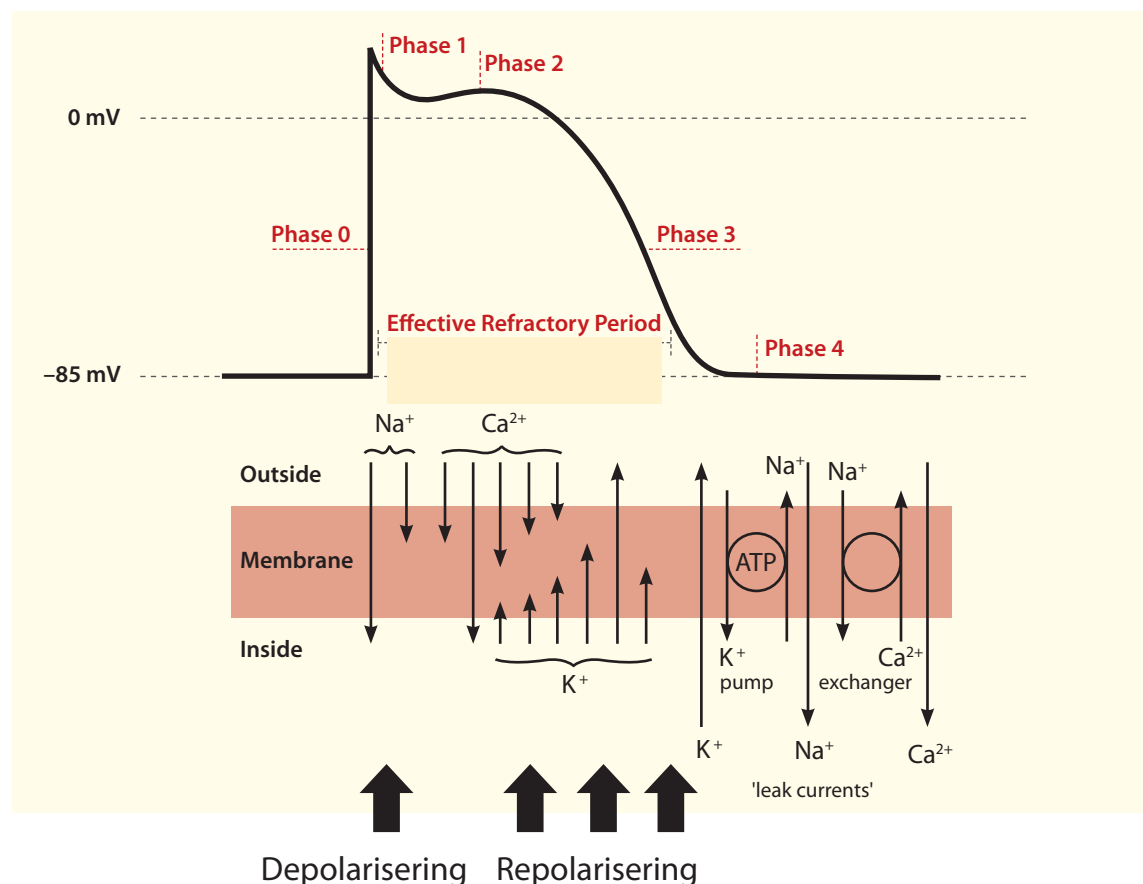
Sjukdomens etiologi är mycket varierande, men de flesta av de genetiska defekter som är associerade med sjukdomen är relaterade till proteiner vid fogarna mellan hjärtmuskulcellerna, där cellerna funktionellt och strukturellt förenas med varandra.

Symtomen är främst arytmier som debuterar i tidig vuxenålder. I diagnostiken är ultraljud och magnetkameraundersökning av hjärtat centrala, samt biopsi som visar fettvävnad i hjärtmuskeln.

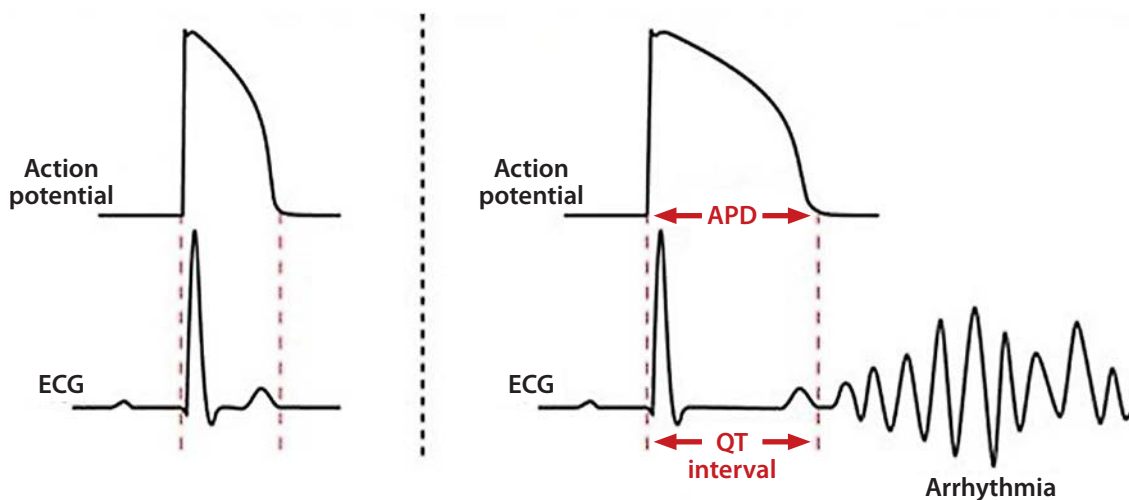
Vid behandling är förebyggande av arytmier viktigt, likaså behandling av eventuell hjärtsvikt. Implanterbar defibrillator (ICD) måste övervägas på ett tidigt stadium.

Ärftliga arytmier

Det finns många olika jonkanaler i hjärtat som exakt reglerar membranspänningen i myo-



Figur 3. Hjärtmuskulcellens elektriska funktion, aktionspotentialen. I början är aktionspotentialen i fas 0, varvid Na-kanalerna öppnas och det sker depolarisering. I fas 2 strömmar kalcium in i cellen och initierar sammandragning. Vid repolarisering öppnas K-kanalerna och kalium strömmar ut ur cellen tills vilospänningen igen uppnås. Modifierad: <https://step1.medbullets.com/cardiovascular/108015/myocardial-action-potential>.



Figur 4. LQTS. Till vänster cellens normala aktionspotential och motsvarande EKG. Till höger är aktionspotentialen förlängd, vilket återspeglas av förlängt QT-intervall på EKG. Detta kan utlösa ventrikulär takykardi.

kardcellen. Fogarna mellan myokardcellerna möjliggör för en elektrisk impuls att snabbt fortplanta sig i hjärtmuskeln. Kalciumjoner spelar en nyckelroll för sambandet mellan hjärtats elektriska aktivitet och mekaniska sammandragning och avslappning. Mutationer i dessa olika gener som är involverade i hjärtats elektriska aktivitet utsätter en individ för olika arytmier.

Långt QT-syndrom – LQTS

Långt QT-syndrom kan vara antingen ärftligt eller förvärvat (7–8). I den ärftliga formen har personen en genetisk defekt i någon gen som påverkar hjärtcellens repolarisering, det vill säga hur snabbt cellmembranets membran-spänning återgår till det normala (figur 3). Den förvärvade formen orsakas vanligtvis av ett läkemedel som förlänger hjärtmuskulcellernas repolariseringstid. Sådana läkemedel är exempelvis vissa antipsykotika och antihistaminer (<http://crediblemeds.org>). En annan vanlig förvärvad orsak till förlängt QT-intervall är elektrolytstörningar.

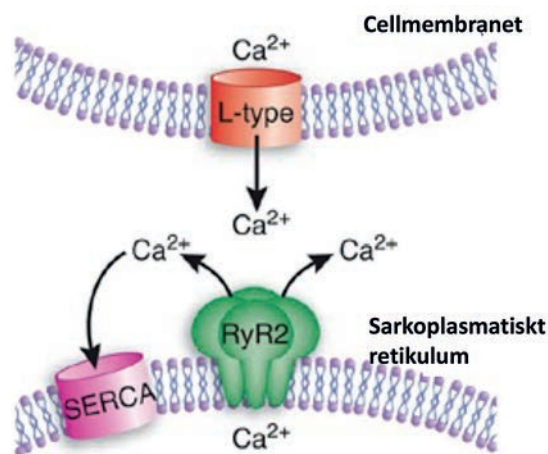
Denna arytm kan spontant återgå till sinusrytm och kliniskt ge kortvarig medvetslöshet, men den kan också utvecklas till ventrikelflimmer och orsaka plötslig död (figur 4). I Finland har detta förtjänstfullt studerats och hos oss har fyra huvudmutationer observerats, vilka förklarar de flesta fallen av ärftligt långt QT-syndrom hos finländarna (9). Två av dessa huvudmutationer finns i den gen som kodar för den långsamma K-kanalen (KCNQ1) och två i den gen som kodar för den snabba K-kanalen (KCNH2 eller hERG). LQTS kan delas

in i undertyper baserat på vilken jonkanal som är defekt. LQT1-3 är definitivt de vanligaste. Sett ur individens perspektiv är det viktigt att upptäcka om en genetisk defekt ligger bakom LQTS. För det första underlättar det screening av släktingar, men det finns också skillnader i förekomsten av allvarliga arytmier mellan olika subtyper. LQT1 är den vanligaste subtypen. Typiskt för den är att den kan orsaka allvarliga arytmier och till och med plötsliga dödsfall vid fysisk ansträngning. Betablockerare är en bra läkemedelsbehandling vid LQT1, och den bör sättas in för alla bärare av gendefekten. LQT2 är den näst vanligaste subtypen, men vid den utlöses arytmien av att personen blir uppskrämd. Betablockerare rekommenderas också för bärare av denna gendefekt. LQT3 är lyckligtvis relativt sällsynt, eftersom det inte finns någon bra läkemedelsbehandling för den. Vid den defekten förekommer svåra arytmier om natten då hjärtfrekvensen är som lägst, så läkemedel som bromsar rytmen kan förvärra symtomen. Därför är rekommendationen för närvarande att installera en pacemaker eller en ICD med en gång om en patient med LQT3 har haft anfall av medvetslöshet eller har en allvarlig släktanamnes med avseende på arytmier.

Ärftlig svår ventrikulär takykardi – CPVT

Vid CPVT förekommer ventrikulära extrasystolier och till och med livshotande ventrikulär takykardi, som bara manifesteras vid ansträngning eller ökad hjärtfrekvens vid psykisk stress (10). I vila är patienternas EKG helt normalt och denna sjukdom är inte

associerad med någon strukturell abnormitet i hjärtat. CPVT beror på onormal frisättning av kalcium från ett intracellulärt lager (sarkoplasmatiskt retikulum) i myokardcellerna (figur 5). Kalcium frigörs från lagringen via kanaler som bildas av ryanodinproteiner, och det finns en defekt i genen RyR2 som kodar för dessa kanaler. Dessa kanaler är ofta så kallat läckande, det vill säga att kalcium kontinuerligt frigörs till cellslemmet, medan kanalen under normala förhållanden antingen är öppen eller är stängd beroende på hjärtsykeln.



Figur 5. CPVT – svår ärftlig ventrikulär takykardi. I normala fall åstadkommer kalcium som kommit ur den så kallade kalciumkanalen av L-typ på cellmembranet att kalcium frigörs för intracellulära lager genom RyR2-kanalen och orsakar cellkontraktion. Vid CPVT är RyR2 defekt och lite kalcium frigörs hela tiden.

Behandlingen syftar till att förebygga arytmier och betablockerare är de primära läkemedlen. Vid uppföljning är det viktigt hur pulsen reagerar på fysisk ansträngning (arbetsprov och uppföljning med 24-timmars Holter-EKG). Också flekainid används för att förhindra arytmier, men det är förknippat med risker.

Familjär hyperkolesterolemi – FH

Det flesta hyperkolesterolemierna är polygena och multifaktoriella, där det förhöjda kolesterolet beror på flera faktorer. Rent monogen hyperkolesterolemi är familjär. Den receptor som normalt avlägsnar LDL-kolesterol från blodomloppet är då defekt, vilket gör att kolesterol ackumuleras i blodomloppet och så småningom också i artärväggen (figur 6). Flera så kallade huvudmutationer har an-

rikats i Finland, och de täcker tillsammans in majoriteten av de finska FH-patienterna (11). Vanligen har heterozygota FH-patienter en LDL-kolesterolnivå på mer än 5 mmol/l, medan nivån hos homozygoter är långt över tio. Lyckligtvis är den homozygota formen mycket sällsynt och kräver att en person har fått gendefekten från båda föräldrarna. I sällsynta fall kan FH bero på defekter i andra gener, såsom apoB eller PCSK9. De genpaneler som för närvarande är tillgängliga testar alla kända gener som orsakar FH när en patient misstänks ha sjukdomen.

FH-patienterna är länge helt symtomfria, tills aterosklerosen gått så långt att den orsakar symtom. Därför är det mycket viktigt att identifiera bärare av gendefekterna så tidigt som möjligt – redan i barndomen – för att kunna sätta in effektiv läkemedelsbehandling. De kliniska manifestationerna av FH är tidig koronarsjukdom och hjärtinfarkt hos män i åldern 30–40 år och hos kvinnor cirka tio år senare, om kolesterolmedicinering inte har startats i tid. Andra kliniska fynd inkluderar mindre vanliga xantom i akillessenorna, xantelasmer i de mediala delarna av det övre ögonlocket och i ögat som en ring runt iris (arcus lipoides).

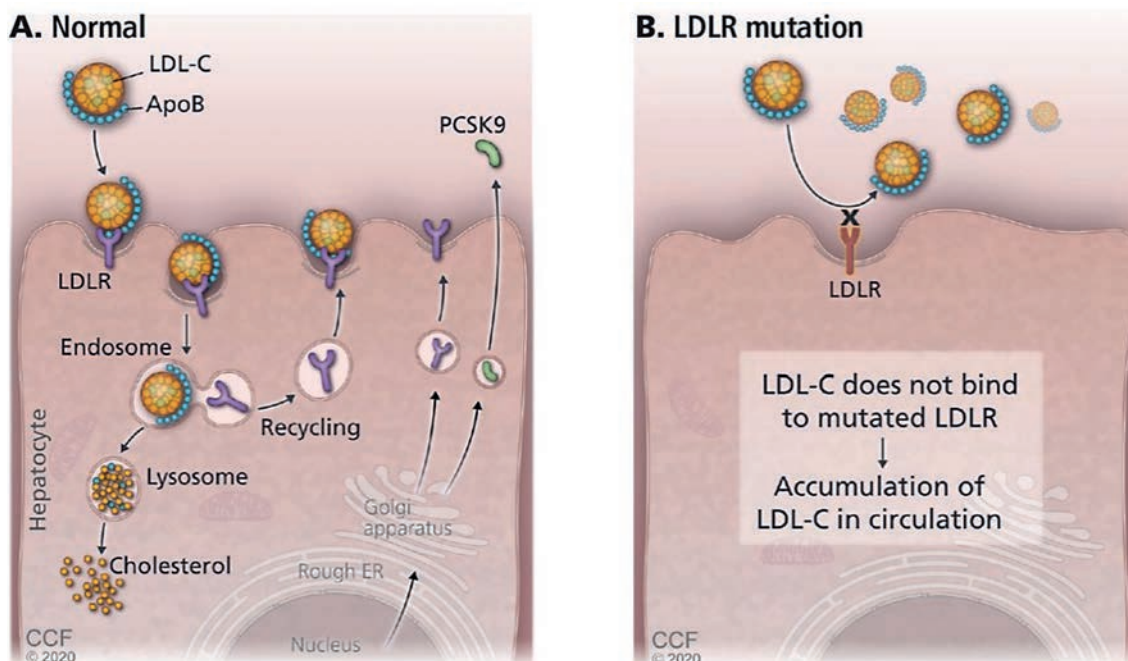
God behandling finns att erbjuda för FH-patienter. För de flesta är statinbehandling tillräcklig för att normalisera kolesterolnivåerna, och den kan vid behov kompletteras med ezetimib eller en PCSK9-hämmare. Det är alltså viktigt att starta behandlingen så tidigt som möjligt för att minimera kolesterolbelastningen på artärväggarna, och därmed förhindra slutresultatet av artärsjukdom såsom hjärtinfarkt och plötslig död.

Sammandrag

Ökad genetisk kunskap hjälper oss att förstå sjukdomar bättre och förhoppningsvis att utveckla bättre behandlingar i framtiden. För närvarande är det vid vissa sjukdomar viktigt att känna till mutationen för att planera rätt behandling och livsstilsriktlinjer, men att identifiera mutationen bakom patientens symtom och sjukdom är framför allt viktigt för de anhöriga för att deras sjukdomsrisk ska kunna bedömas och preventiva insatser sättas in så tidigt som möjligt.

Katriina Aalto-Setälä
katriina.aalto-setala@tuni.fi

Inga bindningar



Figur 6. LDL-receptorn och eliminering av kolesterol från blodcirkulationen. Vanligtvis binds LDL till sin receptor på cellytan och avlägsnas därmed från blodcirkulationen. Vid familjär hyperkolesterolemi är LDL-receptorn defekt och kolesterol ackumuleras i blodcirkulationen.

Modifierad: Shad, NP, Ahmed HM och Tang WHW. Familial hypercholesterolemia: Detect, treat, and ask about family. Cleveland Clinic Journal of Medicine February 87 (2) 109-120, 2020.

Referenser

1. Wilcox JE, Herchberger RE. Genetic cardiomyopathies. Curr Opin Cardiol 33:354-362, 2018.
2. Yogasundaram H, Alhumaid W, Dzwinil T, Christian S, Oudit GY. Cardiomyopathies and genetic testing in heart failure: role in defining phenotype-targeted approaches and management. Canadian Journal of Cardiology, 37:547-559, 2021.
3. Jalanko M, Heliö T, Mustonen P et al. Novel electrocardiographic features in carriers of hypertrophic cardiomyopathy causing sarcomeric mutations. J Electrocardiol. 51: 983-989, 2018.
4. Vanninen SUM, Leivo K, Seppälä EH et al. Heterozygous junctophilin 2 (JPH2) p.(Thr161Lys) is a monogenic cause for HCM in heart failure. PLoS One. 13:e0203422, 2018.
5. Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, Te Riele ASJ. Diagnosis and risk prediction of dilated cardiomyopathy in the era of big data and genomics. J Clin Med 10: 921, 2021
6. Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Genetic testing for Cardiomyopathies in Clinical Practice. Heart Fail Clin, 2:129-137, 2018.
7. Wilde AA, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. Heart. 0:1-7, 2021.
8. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. Arrhythm. Electrophysiol. Rev. 8:122-130, 2019.
9. Marjamaa A, Salomaa V, Newton-Cheh et al. High prevalence of four long QT founder mutations in the Finnish population. Ann Med 41:234-40, 2009.
10. Baltogiannis GG, Lysitsas DN, di Giovanni G et al. CPVT: arrhythmogenesis, therapeutic management, and future perspectives. Front Cardiovasc. Med 6:92, 2019
11. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries – the EAS familial hypercholesterolemia studies collaboration (FHSC). Atherosclerosis, 277:234-255, 2018.

Summary

Genetic cardiac diseases

Genetic cardiac diseases are the most common cause of sudden death in young adults. Our knowledge of different gene mutations has increased due to better, faster and cheaper methods to analyze genetic information.

Genetic cardiac diseases either affect the myocardium (cardiomyopathies) or the electrical system of the heart causing increased risk of arrhythmias. Coronary artery disease at early age can also be due to a mutation in a single gene.

Genetic information benefits the family members the most, since mutation carriers can be identified early, and hopefully the clinical manifestations of the disease can be prevented.