

Arbejdsgruppen for

Arvelige hjertesygdomme

Hjertegenetikens udvikling

Henning Bundgaard og Henrik Kjærulf Jensen

»Dispositioner« havde i 1960 allerede i mange år været et fast element i den medicinske journal. Da »Dispositioner« refererer til forekomsten af arvelige sygdomme i patientens familie, var genetikken dermed allerede sikret en plads i den kliniske vurdering af den hjertesygge patient for 50 år siden.

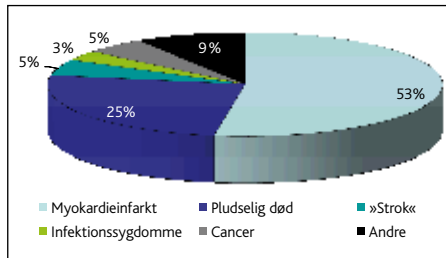
Allerede i 1960-erne kunne forældre til børn med medfødte hjertesygdomme tilbydes genetisk rådgivning i forhold til fremtidig familieplanlægning.

Kvantespringet – at anvende fundet af en arvelig hjertesygdom i en familie – til at tilbyde slægtningene udredning for samme sygdom med det formål at kunne reducere sygelighed og dødelighed af kardiologiske sygdomme før udvikling af manifest hjertesygdom – haltede derimod længe efter. Fraset den »circulære« -bestemte håndtering af Marfan syndrom, var noget af det første i Danmark DCS's rapport »Klinisk retningslinier for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i DK« (2004), hvori man ved tidlig IHD anbefalede »nære slægtninge undersøgt«.

Udviklingen og den kliniske betydning af erkendelse af, at en hjertesygdom har en monogen arvelig ætiologi kan illustreres af det historiske forløb for familiær hyperkolesterolæmi (FH).

FH – fra initiale kliniske observationer til moderne molekylær-kardiologi

I 1930-erne beskrev Müller og Thannhauser en arvelig sygdom med forhøjet plasma-kolesterol, kolesterolaflerjinger i sener og tidlig IHD. Arveligheden af hyperkolesterolæmien blev bl.a. yderligere dokumenteret i danskeren Valdemar Kornerups disputatsarbejde fra 1948. I midt-60-erne kom kolleger fra Southern California School of Medicine, LA, California til Århus og genundersøgte Kornerups familier. Dette førte til Julius Jensen artikel i Circulation i 1967, hvorefter alvorligheden af FH stod lysende klar; Af 62 danske patienter med FH døde ca. 50 % af AMI og yderligere 25 % døde pludseligt – sandsynligvis også af AMI (figur).



Dødsårsag hos 62 danske patienter med familiær hyperkolesterolæmi (Jensen J et al. Circulation 1967;36:77-82)

I DK etableredes en lipidklinik i 1964 på RH. Herudover interesserede overlægen fra Nakskov Sygehus sig for området, men så var gruppen af interesserede klinikere i 60-erne nok også talte – fraset Kornerup.

Det var primært nobelpristagerne fra 1986, Brown & Goldstein, der beskrev den molekylær-genetiske baggrund for FH, nemlig LDL-receptoren og LDL-genet og påviste, at FH hovedsageligt skyldes mutationer i LDL-receptor genet. Flere molekylær-genetiske – og store danske kombinerede epidemiologiske-molekylær-genetiske undersøgelser har haft markant international gennemslagskraft og indflydelse på forståelsen af dyslipidæmiens patogenese og kliniske effekt.

Fra slut 1960-erne var behandling med galdesyre-bindende anionbytter, nikotinsyre og fibrat tilgængelig. De første statiner – pravastatin og lovastatin – kom på markedet i DK i slutningen af 1980-erne. I få tilfælde har partiel intestinal by-pass og LDL-afarese været anvendt i DK.

Trods den voksende viden – herunder Julius Jensens særdeles »hard (heart) outcome data« valgte de fleste klinikere længe at forholde sig »afslappet afventende«.

Gennem 1980-erne var der en – ikke altid lige videnskabelig – »kolesterol-infight« med skarpe synspunkter om betydningen af hyperkolesterolæmi. Denne debat fandt ikke kun sted i DK og den førte heldigvis i 1980-erne til den store – og helt afgørende – skandinaviske undersøgelse – 4S studiet.

I 1994 døde »kolesterol-infighten« derefter med eet slag; 4S påviste en høj-signifikant risikoreduktion for myokardieinfarkt, hjertedød og total død efter 5 års statinbehandling. Siden er tilsvarende primær profylaktisk effekt vist ved forhøjet kolesterolniveau.

Resultaterne af 4S omsatte danske kar-

diologer umiddelbart til daglig klinisk praksis. Hyperkolesterolæmibehandlingen har de sidste 15 år haft stor succes – nu med mere end hver 10. dansker i farmakologisk behandling. Alligevel skyldes en betydelig del af hjertekar-sygeligheden fortsat dyslipidæmi.

FH vs øvrig dyslipidæmi

På grund af den alvorlige FH-fænotype, blev FH som toppen af isbjerget først associeret med IHD, og den indhøstede viden om FH fik stor betydning for forståelsen af dyslipidæmi i almindelighed.

Ud fra vores viden om arveligheden – både af den monogent dominant arvelige FH – men også af den komplekse polygene arvegang ved tidlig IHD, hvor risikoen for IHD er øget med en faktor 2 – 3 hos 1. leds-slægtninge, skulle man forvente, at resultaterne fra 4S og studierne af primær profylakse – var blevet fulgt; nemlig at vi ville kaste os over opsporing og behandling af slægtninge i risiko før manifest IHD.

Enkelte danske kardiologer deltog i familieopsporing ved FH, men slet ikke i et omfang, der kunne nå de estimerede 10.000 danskere med sygdommen.

DCS's rapport »Kliniske retningslinier ... kardiovaskulær sygdom i DK« blev heller ikke nogen stor salgs-succes hos kardiologer. Primær-profylakse er jo også – næsten som ordet siger – noget der primært kan foregå i primær-sektoren. Her var der mere held – bl.a. med en formalisering af bl.a. dyslipidæmi-profylaksen i de praktiserende lægers »hjerteprofylaktiske konsultationer« fra 00-erne.

DCS-rapporten »Arvelige hjertesygdomme« har stimuleret familieopsporingen ved FH – herunder udbredelsen af gen-testning, hvorimod familiehåndteringen ved tidlig IHD ganske vist er på programmet – men stadig med ganske mange delmål foran sig. Danskerne har begejstrede modtaget tilbudet om gentestning – ikke kun for FH – men også for de andre arvelige hjertesygdomme (tabel).

Videnoverførsel fra FH til andre arvelige hjertesygdomme

Langmodigheden fra etablering af viden til

	Arvelighed rapporteret (ca. årstal)	Første gen- eller koblingsfund rapporteret (ca. årstal)
Hypertrofisk kardiomyopati	1958	1989
Familiær dilateret kardiomyopati	1961	1987 (94)
Familiær restriktiv kardiomyopati	1988	2003
Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati	1982	2000
Non-compaction	1990	1997
Muskeldystrofi	-	1979 (87)
Kongenit langt QT-syndrom	1964	1991
Kongenit kort QT syndrom	2000	2006
Brugada syndrom	1992	1995
Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi	1978	2001
Præmatur/tidlig iskæmisk hjertekarsygdom	-	- polygen
Familiær hyperkolesterolemie	1938	1985
Familiær amyloidose	1952	1981
Fabry sygdom	1964	1970
Pulmonal arteriel hypertension	1963	1997
Marfan syndrom	1931	1979 (91)
SCD	1969	-
Medfødt strukturel hjertesygdom	1940-erne	1958

Tabel. Arvelige hjertesygdomme; først rapporterede arvelighed og gen- eller koblingsfund – omtrentlige årstal i nyere medicinsk æra.

klinisk handling, der omgav FH har måske haft en læringsværdi. Således synes »omsætningshastigheden« for nogle af de andre arvelige hjertesygdomme at være højere (se tabel). Fra beskrivelsen af f.eks. Brugada syndrom i 1990-erne til almindelig klinisk accept og håndtering af tilstanden – eller tilsvarende for kort QT syndrom – er således lovende for områdets fremtidige udvikling.

Udviklingen i DCS regi

Efter DCS's årsmøde i 2005 affødte en session om arvelige hjertesygdomme, at der blev nedsat en arbejdsgruppe, der skulle udarbejde anbefalinger til håndtering af området. En arbejdsgruppe med en meget bred repræsentation af super-sub-kardiologi-specialister, klinisk genetikere, pædiatere, jurister, biokemikere og patologer kunne på DCS-årsmødet i 2006 præsentere den færdige rapport; »Arvelige hjertesygdomme«.

DCS har på europæisk niveau været pionerer, dels ved at bidrage til at sætte hjertegenetikken på den kliniske dagsorden, fulgt op af at give gruppen status som permanent arbejdsgruppe – noget som ikke findes i europæisk eller amerikansk kardiologi.

Status for hjertegenetikken

Her i 2010 er der tilbud om familieudred-

ning for en eller flere arvelige hjertesygdomme – omfattende klinisk og genetisk undersøgelse/rådgivning af proband og 1. ledsslægtninge – på ca. 10 kardiologiske afdelinger. Afdelingerne er næsten »fysiske« sammenhængende – gennem en klinisk web-baseret database – som samtidig er vores stamtavle-værktøj. Dermed kan familiestamtavlen – og alle de associerede oplysninger, der er registreret i databasen f.eks. på Skejby Sygehus let udvides når slægtningen, der er flyttet til København, ses af lægerne på f.eks. Rigshospitalet.

Den laboratoriemæssige del er ligeledes etableret, således at alle hjertegenetiske undersøgelser til klinisk anvendelse er tilgængelige i DK. Med den nuværende viden er vi i ca. halvdelen af familierne med arvelig hjertesygdom i stand til at påvise den genetiske sygdomsårsag.

Muligheden for forstervandsundersøgelser er blevet udvidet med den for mange mere acceptable mulighed for ægsortering (præ-implantationsdiagnostik) – og i 00-erne blev dette taget i anvendelse i DK ved arvelige hjertesygdomme.

Visioner for status på DCS's 100 års møde i 2060

Kortere sigt

- Fokus for den nærmeste fremtid
- udbygning af volumen og harmonisering af familieudredning på tværs af DK
- fastlæggelse af klare arbejdsgange for

- henvi- sning og langtidsopfølgning
- uddannelse af »ældre« kardiologer – yngre lærer hjertegenetikken i hoveduddannelsesforløbet

Længere sigt

Den genetiske analyseteknologi udvikler sig ekstremt hurtigt. Analyse-hastighed og kapacitet mangedobles på meget kort tid og udfordrer håndteringen af datamængden. Visionerne for genetikken på længere sigt er

- udvikling af nye systemer for datahåndtering
- identifikation af gen-ændringerne i den resterende ½-del af familierne
- udvikling af klinisk anvendelige algoritmer for genetisk testning ved komplekse sygdomme – helt særlig IHD, men også medfødte strukturelle hjertesygdomme
- at enhver hjertepatient får udført »personalised genetic cardiac profile«, som rutinemæssig del i udredning, risikovurdering og fastlæggelse af behandlingsstrategi
- arvelig hjertesygdom hos fosteret kan indenfor de første få uger af graviditeten afsløres i blodprøve fra moderen
- at familieudredning ved arvelige hjertesygdomme er dokumenteret at medføre en markant reduceret sygelighed og dødelighed af hjertekarsygdomme i DK
- på længste sigt – »genetic-engineering« anvendes til at reparere muterede gener

En femstjernet kollega spurgte – »er I ikke lidt smarte I jeres arbejdsgruppe – alt er jo efterhånden arveligt...« – lidt smågrinende så vi os nødsaget til at give ham ret. Arbejdsgruppen får travlt mange år frem i tiden.

Hans Meinertz takkes for bidrag til dyslipidæmiens historie.

Referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.