

Genomet i kardiologien

Henning Bundgaard¹, Birgitte Rode Diness², Jacob Tfelt Hansen¹, Finn Lund Henriksen³, Ole Eschen⁴, Flemming Skovby², Ole Havndrup⁵, Henrik Kjærulf Jensen⁶ & Anne Tybjærg-Hansen⁷

STATUSARTIKEL

- 1) Rigshospitalets Enhed for Arvelige Hjertesygdomme (REAH), Hjertecentret, Rigshospitalet
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- 3) Kardiologisk Afdeling B, Odense Universitetshospital
- 4) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 5) Kardiologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- 6) Kardiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 7) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V06140376

De arvelige hjerte-kar-sygdomme omfatter et bredt sygdomsspektrum: kardiomyopatier, primære arytmi-sygdomme, dyslipidæmier, en række aortasygdomme og andre sjældnere tilstande. Blandt yngre (< 50 år) skyldes pludselig hjertedød og overlevet hjertestop også i mange tilfælde en arvelig hjerte-kar-sygdom.

Arvegangen er helt overvejende autosomal dominant, hvilket indebærer, at halvdelen af patientens førsteledsslægtninge er i risiko for at få samme hjerte-kar-sygdom. Ud fra familieudredning, som indeholder kliniske og genetiske undersøgelser, kan vi i betydeligt omfang skelne mellem slægtninge, som ikke er i risiko, og slægtninge, som er i risiko for at få den arvelige sygdom, som er identificeret i familien. Slægtninge uden risiko kan beroliges, og undersøgelsen afsluttes. Slægtninge med risiko tilbydes opfølgning og afhængig af fund og sygdomsforløb evt. tidlig behandling. Hovedformålet med familieudredningen er netop at kunne tilbyde en tidlig indsats, som forventes at reducere manifestationerne og komplikationerne i forbindelse med disse sygdomme.

Allerede i 2006 udgav Dansk Cardiologisk Selskab de første retningslinjer for systematisk klinisk og genetisk udredning af arvelige hjerte-kar-sygdomme (Tabel 1) [1]. Disse retningslinjer blev udarbejdet i tæt samarbejde mellem kardiologer og bl.a. klinisk genetikere, klinisk biokemikere, patologer, pædiatere og med støtte fra en række andre felter – herunder det juridiske område. Området har opnået stort volumen og har undergået en særdeles positiv udvikling.

Det kræver en særlig organisatorisk indretning og samarbejde mellem flere specialer at håndtere udredning af hele familier med kliniske undersøgelser og gentestning, herunder rådgivningsmæssige, etiske og juridiske aspekter. Denne statusartikels fokus er kort at beskrive de arvelige hjerte-kar-sygdomme og områdets fagorganisatoriske indretning.

KARDIOMYOPATIER

Kardiomyopatierne (Tabel 1) er de strukturelle og funktionelle hjertesygdomme, som ikke har anden ætiologi som f.eks. klap- eller koronarsygdom eller hypertension [2]. Hovedparten er genetisk betingede, mens en mindre del har anden ætiologi som

f.eks. myokarditis, stråle-, alkohol-, takykardi- eller medicininduceret kardiomyopati [3].

Kardiomyopatierne hovedmanifesterer sig som åndenød, hjertebanken, nærbesvimelser og besvimelser, men kardiomyopatierne kan også vise sig med pludselig hjertedød. Kardiomyopatierne debuterer typisk i 30-40-årsalderen, men kan ses hos børn eller først vise sig hos midaldrende eller ældre [4].

Diagnosen er overvejende baseret på klinikken kombineret med billeddiagnostik, hvor ekkokardiografi er hovedhjørnestenen, men MR-skanning og CT anvendes i stigende grad. Myokardiebiopsier udføres ikke rutinemæssigt, men anvendes ved mistanke om aflejrings sygdom. Ved arytmiogen højre ventrikel-kardiomyopati og familiær amyloidose indgår vævskaraktistik i diagnosen. Ved mistanke om Anderson-Fabrys (Fabrys) sygdom [5] eller karnitintransporterdefekt (CTD) [6] foretages der specifikke laboratorietest kombineret med genetiske undersøgelser [3].

Behandlingen afhænger af den specifikke diagnose, symptomer og særlige algoritmer for risikostratificering og kan bl.a. omfatte medicinsk behandling, implanterbar *cardioverter*-defibrillator (ICD)-implantation, arytmiablation, myektomi eller septal-alkoholablation [7], ved Fabrys sygdom enzymsubstitutionsbehandling og ved CTD karnitinbehandling. Muligheden for specifik behandling understreger vigtigheden af at stille den specifikke diagnose. Flere primære muskelsygdomme kan ud over overledningsforstyrrelser og arytmier også medføre kardiomyopati [8-11].

Familieudredning tilbydes generelt til slægtninge fra 15-årsalderen, men ved hypertrofisk kardiomyopati [12] tilbydes det allerede fra 12 (evt. 5)-årsalderen og ved Fabrys sygdom samt CTD så tidligt som muligt (Tabel 1). I vurderingen af starttidspunkt indgår sygdommens debut og manifestationer i familien. Ud fra etiske overvejelser anbefales generelt først gentestning fra 15-16-årsalderen, hvor den unge selv kan tage stilling. Hvis resultatet af gentesten imidlertid a priori skønnes at kunne medføre aktiv behandling fraviges dette princip.

Ved gentestning anvendes specifikke »genpakker« (targeterede *next generation sequencing*-genpaneler) til den enkelte kardiomyopatiunder type, men i



TABEL 1

Arvelige hjerte-kar-sygdomme, for hvilke der i Danmark tilbydes familieudredning. Der er anført estimerede prævalenser, overordnet kodende gener og hyppigheden af fund af sygdomsfremkaldende mutationer for de enkelte sygdomme.

| Sygdomskategori | Anslået prævalens i Danmark, n | Involverede gener kodende for | Positive genfund, % | Alder for tilbud om slægtningeundersøgelser, år [10] |
|--|--------------------------------|--|---------------------|--|
| <i>Kardiomyopati^a</i> | | | | |
| Hypertrofisk kardiomyopati | 10.000 | Hjertemuskelcellens strukturelle proteiner | 40-60 | 12, evt. tidligere |
| Familier dilateret kardiomyopati | 10.000 | | 25-50 | 15 |
| Idiopatisk restriktiv kardiomyopati | Sjælden | | - | 15 |
| Arytmogen ventrikel kardiomyopati | 1.000 | | 40 | 15 |
| <i>Left ventricular noncompaction</i> | Sjælden | | - | 15, evt. fra fødslen |
| Muskeldystrofier | 3.000 | | Høj ^b | 12, evt. tidligere ^b |
| <i>Ionkanalsygdomme</i> | | | | |
| Kongenit langt QT-syndrom | 300-1000 | Hjertemuskelcellens saltkanaler | 70 | 0 |
| Kort QT-syndrom | Sjælden | | - | 0 |
| Brugadasyndrom | 200 | | 30 | 15 |
| Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi | 200 | | 60 | 5 |
| Tidlig repolarisations-syndrom | Sjælden | | - | 15 |
| Kronisk progressiv overlednings-forstyrrelse | 200 | | - | 15 |
| <i>Iskæmisk hjerte-kar-sygdom</i> | | | | |
| Familier hyperkolesterolemie | 10.000 | Lipidmetabolismefaktorer | 50 | 5-10 |
| Tidlig iskæmisk hjerte-kar-sygdom | 5.000 | »Kompleks« | - | 18 |
| <i>Aflejringsygdomme</i> | | | | |
| Familier amyloidose | Sjælden | Transtyretin | 100 | 15 |
| Fabrys sygdom | 100 | α-galaktosidase A | 100 | 0 |
| <i>Andre arvelige hjertesygdomme</i> | | | | |
| Pulmonal arteriel hypertension | 500 | <i>Bone morphogenetic protein receptor type II</i> | > 50 | 15 |
| Arvelige aortasygdomme (syndrom- og nonsyndromassocierede) | 5.000 | Bindeævsfaktorer og proteiner i glat-muskelceller | 20-70 ^b | Oftest 25 ^b |
| Bikuspid aortaklap | - ^c | | - | 15 ^c |
| <i>Pludselig uventet hjertedød < 50 år</i> | | | | |
| Pludselig uventet hjertedød < 50 år | 500 | Sygdomsafhængig | 20 | 15 |
| Hjertestopoverlevende < 50 år | 500 | Sygdomsafhængig | 2 | 15 |

a) Ved en række arvelige tilstande f.eks. Fabrys sygdom, Noonans syndrom, familier amyloidose og karnittransporterdefekt ses også udvikling af kardiomyopati.

b) Afhængig af undertype.

c) Bikuspid aortaklap ses hos 1-2:100 – i Danmark anbefales udredning først ved ophobede familiære tilfælde [10]. Den anførte anbefalede alder for initiering af screening af slægtninge er også betinget af den kliniske eller fænotypiske præsentation i familien.

erkendelse af, at der kan være et betydeligt overlap mellem kardiomyopatiundertyperne går udviklingen i retning af anvendelse af »kardiomyopati-genpakker«. Generelt kan der identificeres sygdomsfremkaldende mutationer i mellem en tredjedel og to tredjedele af familierne [3].

ARYTMISYGDOMME

De primære hjertearytmier (ionkanalsygdommene) (Tabel 1) har genetisk bestemte forandringer i hjertemuskelcellens ionkanaler (K⁺, Na⁺ eller Ca²⁺) [13], hvilket kan medføre arytmier (Figur 1). Oftest er hjertemusklens struktur og funktion i øvrigt normal. Kanalopatierne omfatter langt QT-syndrom (LQTS), Brugadas syndrom, katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT) og kort QT-syndrom (SQTS).

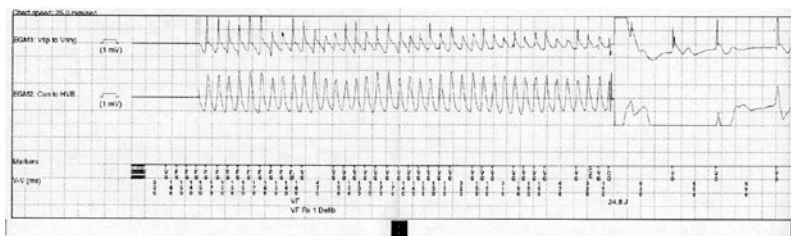
Tidlig repolarisationsyndrom [14] og progressive kardiaale overledningsforstyrrelser [15] kategoriseres også under denne gruppe.

Hovedmanifestationerne er hjertebanken, nærsynkope, synkope eller pludselig hjertedød. Sygdommene kan debutere hos personer i alle aldre, herunder hos børn og unge ved LQTS, CPVT, SQTS, mens Brugadas syndrom, tidlig repolarisationsyndrom og progressive kardiaale overledningsforstyrrelser typisk debuterer i det tidlige voksenliv.

Diagnoserne stilles ud fra den kliniske præsentation og ekg, evt. kombineret med undersøgelser til dokumentation af arytmier (Holter-monitorering, *event recording*) eller provokationsundersøgelser med belastning på cykel (arbejdstest) eller medicinindgift (flecainidtest).

 FIGUR 1

Ekg-udskrift fra implanterbar *cardioverter*-defibrillator (ICD)-episode hos en patient med langt QT-syndrom. Der ses ventrikelflimren, der bliver korrekt konverteret til sinusrytme med ICD-terapi ved afgivelse af et stød med en energi på 24,8 J (markeret).



Behandlingen afhænger af den specifikke diagnose og symptomerne. ICD-behandling anbefales som hovedregel efter overlevet hjertestop eller dokumenterede symptomgivende ventrikulære takyarytmier. Sygdomsspecifikke algoritmer anvendes til afklaring af, om asymptomatiske patienter med mindre alvorlige symptomer skal behandles med medicin alene, eller om pacemaker eller ICD-behandling anbefales [15]. Rådgivning ift. sport og anden fysisk aktivitet og evt. medicinrestriktioner er en vigtig del af behandlingen.

Familieudredning tilbydes førsteledsslægtninge [13]. Også børn undersøges for de sygdomme, der kan give symptomer i barneårene (SQTS, LQTS og CPVT), men ellers undersøges familiemedlemmerne først fra 15-18-årsalderen. Gentestning anvendes ikke differentialdiagnostisk, men kun hvis det er relevant ift. familieudredning. LQTS er en undtagelse, idet der anbefales behandling af slægtninge ud fra et isoleret positivt genfund. En sygdomsfremkaldende mutation kan findes hos mellem en femtedel og tre fjerdedele af patienterne med primære arytmisygdomme [13].

TIDLIG ISKÆMISK HJERTESYGDOM OG FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLÆMI

Iskæmisk hjerte-kar-sygdom (IHS) er en multifaktoriel lidelse. En familieanamnese med IHS kan afspejle såvel genetiske forhold som livsstilsfaktorer herunder rygning, dyslipidæmi, hypertension, diabetes mellitus og overvægt. Forekomst af tidlig IHS hos en førsteledsslægtning er en stærk og uafhængig risikofaktor for IHS og indebærer en 2-3-fold øget risiko. IHS klassificeres som tidlig, hvis patienten er < 55 år for mænd og < 65 år for kvinder. I Danmark tilbydes der familieudredning, hvis probanden er < 50 år [10]. Førsteledsslægtninge > 18 år bør tilbydes udredning. Princippet i håndteringen af slægtninge med disposition til tidlig IHS er at minimere deres modificerbare risikofaktorer for IHS mest muligt.

Ved svær hyperkolesterolemie (lavdensitetslipoproteinkolesterol > 5,0 mM) må man mistænke familiær hyperkolesterolemie (FH) [16]. FH er en relativt hyppig monogen arvelig sygdom i lipoproteinmetabolismen. Ved ubehandlet heterozygot FH ses IHS i 30-50-årsalderen, men langt alvorligere ved den meget sjældne homozygote FH. Der anbefales generelt udredning af førsteledsslægtninge fra 15-årsalderen, men udvikling går mod tidligere udredning [10] og i de sværeste tilfælde anbefales diagnostik og farmakologisk behandling fra ca. otteårsalderen [16, 17].

Tilfredsstillende kontrol af P-lavdensitetslipoproteinkolesterolniveau kan opnås hos de fleste patienter ved en kombination af fedtfattig kost og kolesterol-sænkende farmakologisk behandling med potente statiner.

Der foreligger ikke klinisk anvendelig mulighed for gentestning ved tidlig IHS, fraset ved mistænkt FH, hvor der kan foretages specifik gentestning. Ved FH kan der påvises mutation hos mere end halvdelen af de undersøgte [16].

ARVELIG HJERTESYGDOM SOM LED I SYNDROMER

I fosterets hjerteudvikling indgår en betydelig del af vores ca. 24.000 gener, hvilket forklarer, at kromosomafvigelse og arvelige syndromer ofte er associerede med strukturel hjertesygdom. F.eks. er septumdefekter ved Downs syndrom velkendt, men mindre kromosomale ubalancer, som påvises ved *array*-undersøgelser, er også associeret med hjertemisdannelser. Kongenit strukturel hjertesygdom hos fostre, børn og voksne kan derfor være led i et genetisk betinget syndrom, som yderligere kan være associeret med udviklingshæmning og sygdomme i andre organer. En præcis diagnose kan derfor have stor betydning f.eks. ved planlægning af kontrolprogrammer og støttende foranstaltninger og ved genetisk rådgivning af forældrene inden en ny graviditet.

ARVELIGE AORTASYGDOMME OG BIKUSPID AORTAKLAP

Syndromassocieret

Ved Marfans syndrom er der reduceret bindevævsfunktion pga. dysregulering af *transforming growth factor beta*-signalvejen [18], og ved Ehlers-Danlos syndrom (vaskulær type) er der en genetisk betinget kollagendefekt. Fælles for disse og en række beslægtede syndromer er en tendens til dilatation, aneurismedannelse og dissektion af aorta i en ung alder.

Nonsyndromassocieret

Der forekommer imidlertid også familiær ophobning af aortaaneurismer og -dissektion, som ikke er led i et syndrom [19]. Aortasygdommen forekommer i disse

tilfælde hos personer i en yngre alder end ved sporadisk forekomst, og 10-20% af de opererede patienter har førsteledsslægtninge med samme tilstand. Hos 15-20% af medlemmerne af sådanne familier kan der påvises mutationer, som medfører abnorm funktion af aortavæggens glatmuskelceller [20]. Bikuspid aortaklap (BAV) kan ses isoleret eller som del af flere malformationer. BAVs genetiske komponent er ca. 90% [21, 22].

Familieudredning ved de syndromassocierede aortasygdomme foregår i centrene for sjældne sygdomme, og diagnostik, opfølgning samt behandling af aortainvolvering foregår i kardiologisk regi. For non-syndromassocierede aortasygdomme tilbydes der ved familieophobning generelt slægtningeundersøgelse med ekkokardiografi og MR-skanning fra 25-årsalderen og ved BAV fra 15-årsalderen (Tabel 1) [10].

Ved gentestning anvendes der specifikke »genpakker« for aortasygdom. Generelt kan der identificeres sygdomsfremkaldende mutationer hos hovedparten af medlemmerne af familier med syndromassocieret sygdom og hos 15-20% af medlemmerne af familier med ikkesyndromassocieret sygdom.

PLUDSELIG UVENTET HJERTEDØD OG HJERTESTOPOVERLEVERE

Pludselig uventet hjertedød (SCD) er defineret som pludselig, naturlig og uventet død af uforklaret eller hjertemæssig årsag. Når der er tale om yngre personer (< 50 år) skyldes ca. halvdelen af sådanne dødsfald en arvelig hjertesygdom [23], og tilsvarende er der fundet ophobning af SCD blandt deres førsteledsslægtninge [24]. Dette understøtter vigtigheden af obduktion til afklaring af, om dødsfaldet skyldtes arvelig hjerte-kar-sygdom [25], da dette vil være styrende for en evt. udredning af familien [26]. Hvis afdøde var < 50 år, og obduktionen eller anden dokumentation ikke forklarer dødsfaldet, kan der have været tale om en af de arvelige arytmi-sygdomme [27, 28]. I begge tilfælde vil man tilbyde familieudredning [10].

Flere studier tyder på samme genetiske ætiologi hos yngre patienter, der overlever hjertestop (*aborted* SCD (aSCD)), som ved SCD hos yngre. Derfor tilbydes der også familieudredning ved aSCD med formodet eller påvist tilgrundliggende arvelig hjerte-kar-sygdom [10].

Afhængig af diagnosen omfatter undersøgelserne af slægtningene bl.a. ekg, ekkokardiografi, Holter-monitorering og *late potentials* evt. suppleret med medicinsk provokationstest, arbejdsbelastning eller MR-skanning. Hvis der påvises en specifik diagnose, vil der kunne gentestes ift. denne [10].

KLINISK ORGANISATION

På alle de danske hjertecentre tilbyder man familieudredning ved arvelige hjerte-kar-sygdomme. På en række andre hjerteafdelinger tilbyder man udredning for udvalgte sygdomme. Udredningen foregår i særlige klinikker, som samarbejder med klinisk biokemiske og klinisk genetiske afdelinger om gentestning og yderligere med klinisk genetikere om rådgivning i forbindelse med familieplanlægning og ofte også vedrørende gentestning af børn. Øvrige samarbejdspartnere er bl.a. pædiatere, patologer og retsmedicinere. Et web-baseret stamtræ-/registersystem, Progeny, der let og smidigt giver adgang til klinisk og genetiske data og stamtrædata mellem centrenes hjerteafdelinger giver samtidig let overblik over fundene i en familie og muliggør yderligere, at familieudredning i et center meget enkelt kan fortsætte for slægtninge, der er knyttet til et af de andre centre [10].

TEKNOLOGI OG VIDEREUDVIKLING

Next generation sequencing giver mulighed for væsentlig bredere genetisk screening end hidtil. Der kan således testes for mange hjertesygdomme i samme analyse – eller hele exomet eller genomet kan screenes [29]. De enorme mængder data, som sådanne analyser kan generere, kan imidlertid være særdeles vanskelige at fortolke [30]. Indtil videre anvendes genetikken overvejende til at afklare, hvem af slægtningene der er genbærere – og dermed i risiko – og hvem der ikke er genbærere. Pga. sygdommens og genændringernes betydelige heterogenitet venter vi fortsat med en mere generel anvendelse af genteknologien i differentialdiagnostisk øjemed og til fastlæggelse af individuel behandling.

Klinisk set har området »arvelige hjerte-kar-sygdomme« opfyldt et stort behov, og flere tusinde probander og slægtninge er blevet udredt i de særlige enheder, der over hele landet er udviklet til at varetage



FAKTABOKS

I Danmark er der udarbejdet retningslinjer for systematisk familieudredning (kaskadescreening) ved de arvelige hjerte-kar-sygdomme.

Der er helt overvejende tale om dominant arvelige sygdomme, dvs. halvdelen af førsteledsslægtningene (forældre, søskende og børn) er i risiko for at få samme sygdom.

Flere af de arvelige hjerte-kar-sygdomme kan have synkoper eller pludselig død som første manifestation eller kan forblive asymptomatiske langt hen i en irreversibel sygdomsproces.

Formålet med udredning af slægtningene er at muliggøre tidlig diagnostik og behandling.

For børneslægtninge venter man generelt med udredning, til barnet selv kan tage stilling, dvs. fra omkring 15-årsalderen, men tidligere, hvis sygdommen ses i barnealderen.

Familieudredning for arvelige hjerte-kar-sygdomme tilbydes p.t. på otte danske hospitaler.

dette. Overordnet set synes området at være skræddersyet til at kunne tilbyde fokuseret profylakse inden for kardiologien til en helt særlig højrisikogruppe – de manifesterede hjerte-kar-syges slægtninge.

KORRESPONDANCE: Henning Bundgaard, Rigshospitalets Enhed for Arvelige Hjertesygdomme, Hjertecentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: henningbundgaard@dadlnet.dk

ANTAGET: 17. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Arvelige hjertesygdomme. 1 ed. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2006.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
3. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis: a position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448-58.
4. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48-54.
5. Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B et al. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail* 2010;12:535-40.
6. Poulsen SD, Lund AM, Christensen E et al. Karnittransporterdefekt er en arvelig sygdom med høj hyppighed på Færøerne. *Ugeskr Læger* 2012;174:1217-9.
7. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart* 2013;99:1012-7.
8. Sveen ML, Thune JJ, Kober L et al. Cardiac involvement in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2 and Becker muscular dystrophy. *Arch Neurol* 2008;65:1196-201.
9. Petri H, Vissing J, Witting N et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012;160:82-8.
10. Vejledning. Arvelige hjertesygdomme. 1 ed. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2013.
11. Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2014;35:2158-64.
12. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381:242-55.
13. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13:1077-109.
14. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-23.
15. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15:1389-406.
16. Familær hyperkolesterolemie. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2012.
17. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315-20.
18. Akhurst RJ. The paradoxical TGF-beta vasculopathies. *Nat Genet* 2012;44:838-9.
19. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e129.
20. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488-93.
21. Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:180297.
22. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
23. Ferrero-Miliani L, Holst AG, Pehrson S et al. Strategy for clinical evaluation and screening of sudden cardiac death relatives. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:619-35.
24. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW et al. Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 2013;34:503-11.
25. Crotti L. Genetic predisposition to sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:46-50.
26. Pludselige uventede dødsfald <50 år – rekommendationer for systematiske obduktioner og ved påvisning af arvelig hjertesygdom sikring af mulighed for efterfølgende undersøgelse af slægtninge. 1 ed. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2012.
27. Wong LC, Behr ER. Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions. *Europace* 28. feb 2014 (epub ahead of print).
28. Martin CA, Huang CL, Matthews GD. The role of ion channelopathies in sudden cardiac death: implications for clinical practice. *Ann Med* 2013;45:364-74.
29. Churko JM, Mantalas GL, Snyder MP et al. Overview of high throughput sequencing technologies to elucidate molecular pathways in cardiovascular diseases. *Circ Res* 2013;112:1613-23.
30. Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:571-83.

Genomet og kræftsygdommene

Finn Cilius Nielsen & Ulrik Lassen

STATUSARTIKEL

Genomisk Medicin og
Onkologisk Klinik,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V07140419

Kræft skyldes DNA-skader, der bibringer kroppens celler evnen til at dele sig uuhæmmet. Mange års forskning inden for området har givet os en meget detaljeret forståelse af de involverede gener og mekanismerne for sygdommen ved både arvelige og sporadiske tilfælde. Det har dels skabt grundlag for brugen af gendiagnostik baseret på de tilgrundliggende molekylære abnormiteter, dels muliggjort fremstillingen af nye farmaka, som med høj specificitet kan hæmme centrale proteiner i kræftcellerne. Selvom kræftprocessen følger bestemte veje, er især solide tumorer heterogene, og hver tumor har sit særlige mønster af

mutationer og ændringer i genekspression. Derfor har genomisk baserede metoder som *microarray* og *next generation sequencing* (NGS), der giver et globalt billede af de patogene forandringer, fået en særlig plads i moderne kræftdiagnostik.

KRÆFTBIOLOGI

Fra de tidligste embryonale stadier akkumuleres mutationer i cellernes genom. Mutationer opstår under celledelingen eller efter eksponering for kemikalier, mikroorganismer eller stråling. Karcinogenesen kan anskues som en evolutionær proces, hvor erhvervede