

Plötslig död hos unga:

Förslag till riktlinjer för postmortal genetisk analys

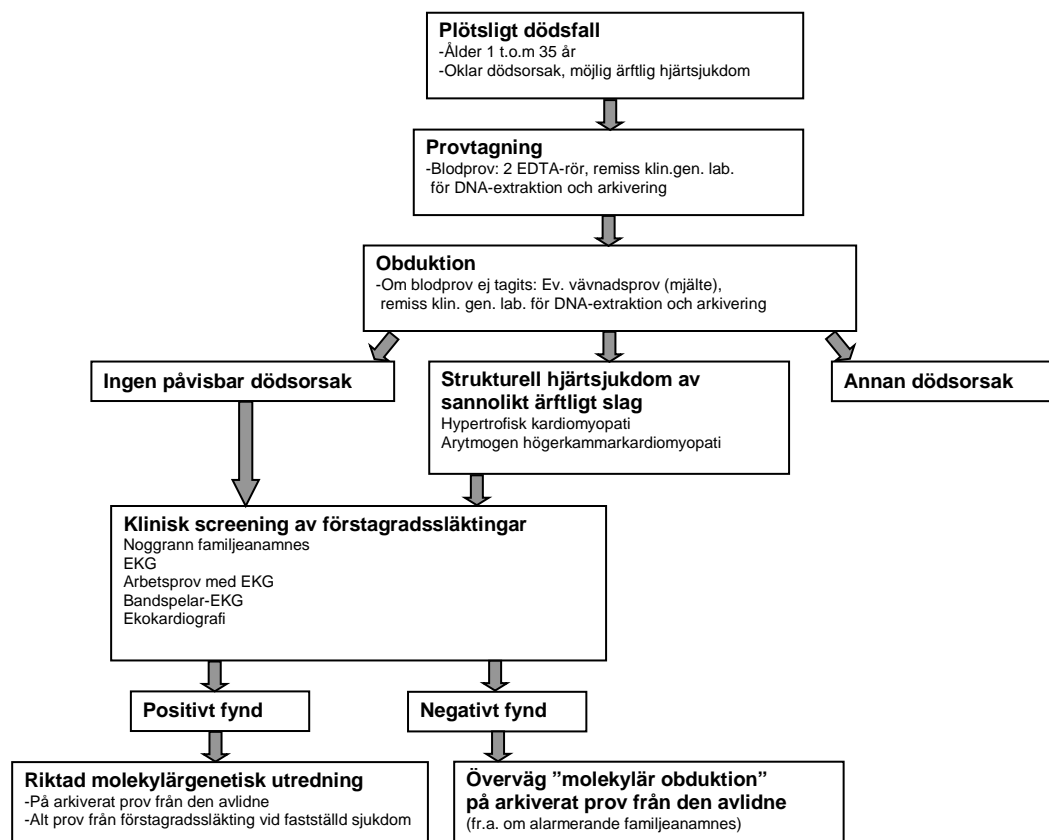
Bakgrund. Plötsliga, oväntade dödsfall hos unga kan bero på arytmier orsakad av ärftlig hjärtsjukdom. I Sverige beräknas detta inträffa i cirka 50 fall per år. Om den bakomliggande sjukdomen kan diagnosticeras kan detta ofta medföra att släktingar till den avlidne kan skyddas mot risk för plötslig död. Detta motiverar en strukturerad handlingsplan, som föreslås i detta dokument.

Detta förslag utarbetades ursprungligen av nedanstående projektgrupp, på uppdrag av svenska kardiologföreningens arbetsgrupp för arytmier, och har förankrats vid samtliga kliniskt genetiska enheter i Sverige. Det avser utredning efter plötsliga dödsfall hos personer med en ålder ≥ 1 år och ≤ 35 år, där man vid dödsfallet har skäl att misstänka ärftlig hjärtsjukdom. Provtagningsanvisningarna för genetisk analys kan emellertid användas även för barn som avlidit före 1 års ålder.

Utvecklingen på detta område är snabb. Den föreslagna handlingsplanen är baserad på den kunskap vi har i nuläget. Strategin kan komma att behöva ändras framöver, varvid nedanstående förslag kommer att omarbetas.

Etiologi och kliniskt genetiska analysmöjligheter. Postmortal genetisk analys kan i vissa fall förklara plötslig arytmidöd genom diagnos av mutationer förknippade med bl.a. långt QT-syndrom, katekolaminerg polymorf ventrikeltachycardi, Brugada's syndrom, kort QT-syndrom, hypertrofisk kardiomyopati, arytmogen högerkammarmarkardiomyopati, eller dilaterad kardiomyopati med AV-block.

Handlingsplan



Provtagning vid plötsligt dödsfall med misstanke om kardiell orsak.

I de fall där dödsfallet inträffat på sjukvårdsinrättning eller där den avlidne införts till sjukhus tas blodprov (två EDTA-rör) så snart som möjligt. Om rören inte skickas samma dag skall de förvaras i kylskåp. De skickas till sjukvårdsregionens enhet för klinisk genetik (se adresser nedan). Remiss bifogas med persondata och texten "DNA-extraktion och arkivering för ev. framtida analys". Provet skickas utan att avvakta resultatet av eventuell obduktion. Kostnaden för provhanteringen debiteras remitterande enhet.

Om blodprovstagning inte genomförts kan vävnadsprov från mjälte tas vid klinisk eller rättsmedicinsk obduktion och skickas enligt ovan, alternativt färskfrysas vid obducerande enhet. Om obduktion inte utförs kan muskelbiopsi tas. Det är viktigt att ett "DNA-vänligt" material sparas från den avlidne då det inte går att sekvensera gener på DNA extraherat ur formalinfixerat paraffinbäddat material.

Klinisk screening av förstegradssläktingar.

Om genomförd obduktion inte kan påvisa någon dödsorsak skall förstegradssläktingar (föräldrar, barn och syskon till den avlidne) efter noggrann information erbjudas klinisk screening av ärftlig hjärtsjukdom. Kontakt med klinisk genetiker rekommenderas i detta skede, för planering/initiering av information till och undersökningar av de anhöriga.

Om obduktionen visar tecken på strukturell hjärtsjukdom av sannolikt ärftligt slag (hypertrofisk kardiomyopati eller arytmogen högerkammarmarkardiomyopati), skall förstegradssläktingarna i samarbete med klinisk genetiker och efter noggrann information erbjudas riktad klinisk undersökning avseende den aktuella hjärtsjukdomen.

Om den avlidne inte tidigare behandlats av kardiolog skall den läkare som handlagt dödsfallet etablera kontakt mellan förstegradssläktingar och hjärtspecialist, som ansvarar för att den ovan beskrivna undersökningen av förstegradssläktingarna kommer till stånd.

Om den avlidne förts direkt till rättsmedicinsk obduktion, och anhöriga tar kontakt med den rättsmedicinska avdelningen för besked om dödsorsaken, bör den som meddelar obduktionsresultatet (dvs. ingen påvisbar dödsorsak, eller strukturell hjärtsjukdom av sannolikt ärftligt slag) informera om att klinisk screening av förstegradssläktingar bör genomföras av hjärtspecialist i samråd med klinisk genetiker.

Som grundläggande klinisk screening rekommenderas:

- Noggrann familjeanamnes
- EKG
- Arbetsprov med EKG
- Bandspelar-EKG
- Ekokardiografi

Beroende på utfallet av dessa undersökningar kan ytterligare diagnostiska åtgärder bli aktuella.

Baserat på fynden vid den kliniska screeningen kan riktad molekylärgenetisk utredning därefter göras på det arkiverade provet från den avlidne eller från förstegradssläktingar där hjärtsjukdomen kunnat fastställas, för att bekräfta diagnosen molekylärgenetiskt. Om en sjukdomsorsakande mutation kan identifieras, så kan detta fynd användas för presymptomatisk testning i den aktuella familjen. En sådan molekylärgenetisk utredning sker i samarbete mellan kardiolog och avd. för

klinisk genetik, som ansvarar för de genetiska analyserna. Familjemedlemmar som visar sig vara anlagsbärare skall erbjudas prevention och behandling samt inkluderas i ett kontrollprogram.

Om en ärftlig arytmi sjukdom diagnosticeras vid den kliniska screeningen skall familjen omhändertas i ett kliniskt kontrollprogram för den aktuella sjukdomen, även om ingen sjukdomsorsakande mutation identifieras.

Om tecken på ärftlig hjärtsjukdom hos förstegradssläktingar inte kan påvisas vid screeningen kan molekylärgenetisk utredning på det arkiverade provet från den avlidne ändå övervägas ("molekylär obduktion"). Detta är fr.a. aktuellt om det vid den kliniska screeningen framkommit en alarmerande familjeanamnes (syncopeattacker, krampanfall av okänd orsak, drunkning av oklar orsak, eller andra fall av plötslig död). I så fall bör i första hand övervägas genetiska analyser för jonkanalsjukdomar som inte är associerade med strukturell hjärtsjukdom, d.v.s. långt QT-syndrom, katekolaminerg polymorf ventrikeltachykardi och Brugadas syndrom.

Adresser till kliniskt genetiska enheter i Sverige:

- Genetiska kliniken, Labmedicin, Medicinsk Service, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund.
Telefon 046-17 33 62/046-17 75 46
- Kliniskt genetiska avdelningen, Universitetssjukhuset i Linköping, 581 85 Linköping.
Telefon 013-22 3127
- Klinisk genetik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.
Telefon 031-34 34 414/031-34 34 206
- Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm.
Telefon 08-51 77 24 72
- Kliniskt genetiska avdelningen, Rudbecklaboratoriet, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.
Telefon 018-611 59 40
- Klinisk genetik, Laboriemedicin, byggnad 6M, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå.
Telefon 090-785 28 00

Dokument utarbetades våren 2010 av denna projektgrupp :

Catarina Lundin, Genetiska kliniken, Labmedicin Skåne, Lund

Stellan Mörner, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Pyotr Platonov, Arytmikliniken Lund, Skånes universitetssjukhus

Annika Rydberg, Barn- och ungdomskliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Eva-Lena Stattin, Klinisk genetik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Aase Wistén, Geriatrik/rehabkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå

*Johan Brandt, Arytmikliniken Lund, Skånes universitetssjukhus (ordförande, svenska
cardiologföreningens arbetsgrupp för arytmi)*

Uppdatering genomförd januari 2016 av Catarina Lundin, Pyotr Platonov och Eva-Lena Stattin.

10 05 03/160115