

Information för professionen

Diagnostik och behandling vid dilaterad kardiomyopati

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en inte helt ovanlig orsak till hjärtsvikt, med en prevalens på ca 1:2500 i befolkningen. Man uppskattar att 20-35% av fallen är ärftligt betingade. Ärftligheten är vanligtvis autosomt dominant med nedsatt penetrans. I begreppet DCM ryms en mängd olika sjukdomar med skild etiologi men med gemensam klinisk och ekokardiografisk bild som också kan likna den vid hjärtsvikt av annan orsak, t.ex. ischemisk hjärtsjukdom. Sjukdomarna leder obehandlade till progredierande vänsterkammardilatation, sviktande kammarfunktion och slutligen död eller hjärtrtransplantation. Då DCM ofta drabbar relativt unga personer är det den vanligaste orsaken till hjärtrtransplantation.

Det är av vikt att genomföra en strukturerad etiologitredning då tillståndet ibland har behandlingsbara orsaker, och åtgärder riktade mot dessa avsevärt förbättrar prognosen. Noggrann etiologitredning är också av vikt för att familjeutredning ska vara kostnadseffektiv och inte orsaka onödig oro i berörda familjer.

I. Diagnostiska kriterier för DCM:

Kardiomyopati definieras som hjärtsjukdom i avsaknad av förklarande

- Kranskärslsjukdom
- Kongenital hjärtsjukdom
- Onormal hemodynamisk belastning
 - Hypertoni
 - Vitier
 - Perifera shuntar

Diagnosen DCM baseras på fynd från avbildande undersökning, oftast ekokardiografi och för att den ska ställas krävs, förutom avsaknad av ovan nämnda sjukdomsorsaker:

Nedsatt vänsterkammarmfunktion

(LVEF < 45 % eller fraktionsförkortning < 25 %)

och

Signifikant dilatation av vänster kammare

(Ånddiastolisk diameter (LVEDD) > 117 % av förväntat)

Hos små eller kortväxta personer, särskilt barn, bör man korrigera LVEDD med hänsyn till BSA och ålder enligt Henrys ekvation: $45,3(BSA)^{1/3} - 0,03(\text{ålder}) - 7,2$

Exempel

40 årig man, 185 cm, 80 kg >57 mm

40-årig kvinna, 165 cm, 55 kg >52 mm

II. Etiologi vid DCM

Symtom och kliniska fynd är i många fall likartade vid hjärtsvikt orsakad av DCM oavsett bakomliggande etiologi och vid kammardilatation och hjärtsvikt av annan genes, oftast kranskärslsjukdom. Den farmakologiska behandlingen skiljer sig heller inte, utan patienterna ska oavsett etiologi behandlas enligt gängse riktlinjer för hjärtsvikt. Trots detta finns anledning att söka eventuell orsak till tillståndet då elimination/behandling av orsaken ofta avsevärt förbättrar patientens prognos och detta är också nödvändigt för att identifiera de individer som kan lida av familjär DCM.

Nedan redovisas de sjukdomar som sorteras under begreppet DCM. Dessa tillstånd bör betraktas som differentialdiagnoser till familjär DCM och om möjligt uteslutas före familjeutredning initieras.

Idiopatisk DCM (iDCM)

I de fall där man inte kan fastställa etiologin till sjukdomen och den ej heller bedöms vara familjär benämns den idiopatisk, iDCM. I denna grupp finns sannolikt många patienter med restillstånd efter myokarditer, men nog också många patienter som egentligen har en familjär DCM.

Familjär DCM

Screeningstudier har visat att i upp till 35 % av iDCM-fallen finns familjär sjukdomsförekomst. Diagnosen familjär DCM sätts om patienten har minst en förstegradssläkting som också uppfyller diagnoskriterierna, eller drabbats av plötslig hjärtdöd före 35 års ålder.

DCM vid muskeldystrofi

De X-bundet recessiva sjukdomarna Mb Becker och Mb Duchenne kan ge hjärtengagemang i form av DCM. Vid Duchennes muskeldystrofi finns data från en liten studie som talar för behandling med ACE-hämmare redan innan synlig vänsterkammarpåverkan utvecklas.

Limb-Girdle muskeldystrofi är en grupp ärftliga muskelsjukdomar (90 % autosomt recessiv, 10 % autosomt dominant) varav vissa kan ge DCM.

DCM vid myokardit

Som regel orsakas tillståndet av virusinfektioner, etiologin vid myokardit kan också vara autoimmun eller toxisk. Som regel är vänsterkammaren vid akut myokardit inte dilaterad, men DCM-bild kan ses efter genomgången myokardit.

Andra orsaker till DCM

DCM kan också vara associerat med en rad andra tillstånd, som missbruk (alkohol, kokain), cytostatikabehandling, graviditet (peripartumkardiomyopati), undernäring, långvarig takykardi mm.

III. Praktisk utredning vid misstänkt DCM.

Anamnes

Kardiovaskulära riskfaktorer? Hypertoni (grad, duration och behandling) Anginasymtom? Aktuell infektion? Alkoholanamnes. Tidigare cytostatikabehandling?
Familjeanamnes: DCM eller plötsliga dödsfall? Ålder?

Blodprover

Blodstatus, vätskestatus, lever/gallstatus, proBNP, troponin T, Glukos (rutinprover vid hjärtsvikt).
pEth? (Markör för alkoholkonsumtion)

TSH (avseende thyreotoxikos)

CRP (Myokardit?)

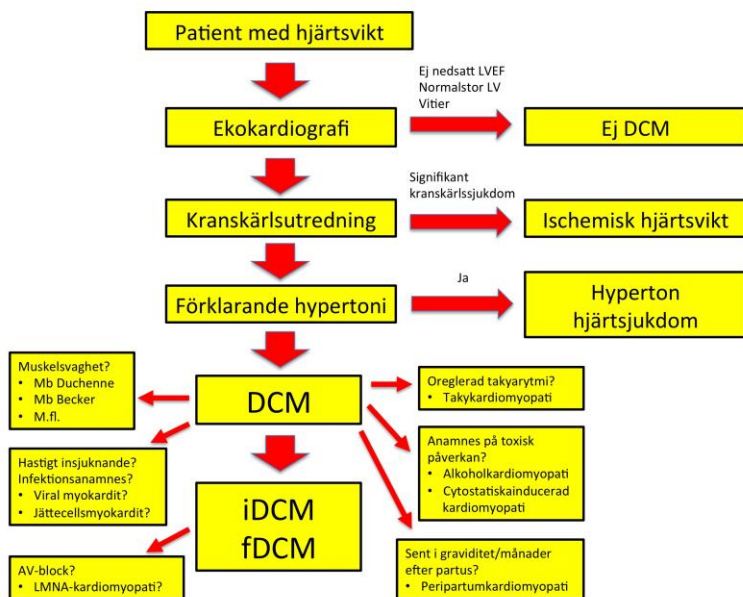
Virusserologi har mycket begränsat värde, då fynden är ospecifika och undersökningen är lite sensitiv för att påvisa viral myokardit.

EKG/Arbets-EKG

Ofta ses ST-T-förändringar och vänstersidigt skänkelblock. Dessa förändringar minskar värdet av arbets-ÅKG vid diagnostik av koronarinsufficiens. Arbets-EKG ger dock en objektivisering av fysisk arbetsförmåga. AV-block bör väcka misstanke om LMNA-associerad DCM.

Ekokardiografi

Ekokardiografi bör ingå i den initiala utredningen av all hjärtsvikt. Ytterligare undersökning bör genomföras några månader efter optimal medicinering satts in. Därefter kan det vara av värde att regelbundet följa patienter med ekokardiografi med några års intervall och vid förvärrade sviktsymtom.



Utredningsmall vid oklar systolisk hjärtsvikt. Denna utredning bör genomföras före diagnos fastställs och före kardiogenetiskt centrum kontaktas.

Kranskärlutredning

Koronarangiografi eller DT kranskärl. Görs vid ålder >35 år eller om riskfaktorer och anamnes talar för ischemisk hjärtsjukdom hos yngre patient.

Magnetresonanstomografi

Kan vara ett alternativ eller komplement till ekokardiografen. MRT ger en bra uppfattning om vänsterkammarens massa, volym och funktion, grad av icke viabelt myokard (fibros) ses med Gadoliniumkontrast. Lokalisering av fibros och ödem kan bidra vid myokarditdiagnostik.

Familjeutredning

Se särskilt avsnitt nedan.

Hjärtmuskelbiopsi

Vid snabb progress och/eller dåligt svar på medicinering, främst avseende jättecells-myokardit

IV. Familjär DCM (fDCM)

Ärftlighet

Från screeningstudier vet vi att 20-35 % av DCM-fallen är ärftliga, fDCM. Ärftligheten är vanligtvis autosomt dominant. Sjukdomspenetransen är varierande och det kan vara svårt att anamnesticke fastställa om sjukdomen är familjär eller inte. De familjära formerna debuterar ofta i medelåldern, kring 40 års ålder, men stor variation finns, också inom samma familj.

Genetiken vid DCM är inte fullständigt kartlagd. Vid genetisk utredning finner man idag förklarande, sjukdomsorsakande mutationer hos mindre än 50 % av de familjer där sjukdomen bedöms vara familjär.

Mutationer i *TTN* och *LMNA*-generna är de vanligaste men sjukdomsorsakande mutationer i minst 30 gener har identifierats.

Man har med ett undantag, *LMNA*-mutationer, hittills inte sett några tydliga fenotypiska skillnader mellan olika sjukdomsorsakande mutationer, så den genetiska utredningen syftar främst till att underlätta familjescreening.

LMNA-associerad kardiomyopati

Mutationer i *LMNA*-genen kan ge upphov till DCM och utgör ett särfall. Genen kodar för proteinerna lamin A/C. Dessa mutationer står för ca 6 % av fallen med fDCM. *LMNA*-kardiomyopati är associerad med AV-block och högre risk för plötslig död i ventrikulära arytmier. Vid pacemakerbehov bör man starkt överväga ICD-implantation istället.

Familjeutredning

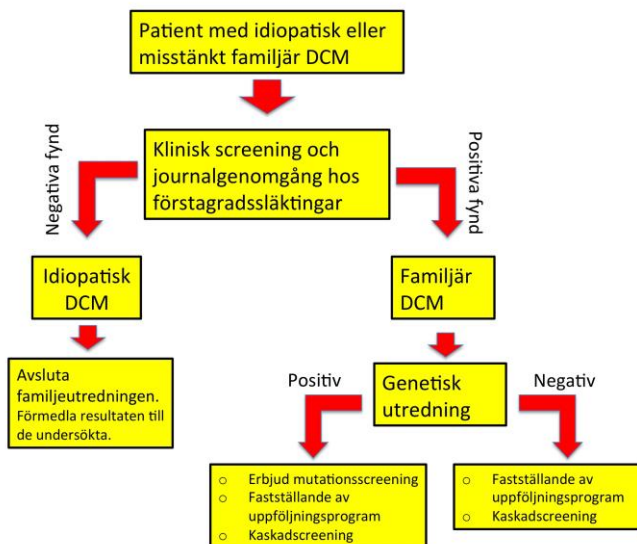
Det är i nuläget inte indicerat att rutinmässigt utreda alla iDCM-patienter genetiskt. De patienter som är aktuella för genetisk utredning är de där man funnit 2 eller fler DCM-

fall i familjen, samt de fall som har samtidigt AV-block. En sådan utredning bör ske i samråd med expertis vid en kardiogenetisk mottagning, adresser finns i slutet på denna information.

I de fall som bedöms vara familjära upptäcks hos ca 40 % en sjukdomsorsakande mutation. De olika sjukdomsorsakande mutationerna ger oftast liknande sjukdomsmanifestationer och prognos, så påvisande av sådan påverkar inte handläggningen av den enskilde patienten, men underlättar handläggningen och uppföljningen av anhöriga. Ett undantag är den LMNA-associerade kardiomyopati som kan ge en mer allvarlig fenotyp, se ovan.

Grundlig etiologikutredning enligt ovan är ett krav före familjeutredning övervägs.

Istället för ett initialt gentest rekommenderas vid familjeutredningen en klinisk screening med ekokardiografi och EKG samt journalgenomgång av förstagrads släktingarna (syskon, barn och ev. föräldrar) till den diagnostiserat sjuke (probanden). Se figur 2. Finner man vid denna engångsscreening belägg för familjär sjukdom bör genetisk utredning med DNA-analys av probanden utföras. En sådan utredning ska föregås av genetisk vägledning, där individen får information om sjukdomen, dess ärftlighet och risk för anhöriga att drabbas.



Förslag till strukturering av familjeutredning vid idiopatisk eller misstänkt familjär DCM.

Finner man en sjukdomsorsakande mutation kan de anhöriga erbjudas presymtomatisk gentestning (anlagsbärartest), efter genetisk vägledning. I de fall av familjär sjukdom där ingen sjukdomsorsakande mutation identifieras bör samtliga förstagrads släktingar

följas upp med regelbundna kliniska kontroller enligt nedan. Man bör vid familjär sjukdom utvidga screeningen ett släktled i taget, s.k. kaskadscreening.

Om inga belägg för familjär sjukdom finns efter denna engångsscreening bedöms probanden lida av iDCM och släktutredningen avslutas. Det är viktigt att meddela familjen dessa fynd.

Uppföljning och behandling av asymtomatiska anhöriga.

Anhöriga som bär sjukdomsorsakande mutation och förstagradssläktingar till sjuk individ i familjer där ingen mutation identifierats följs kliniskt med EKG och ekokardiografi vart 2-5 år upp till ca 60 års ålder. Riktlinjer rekommenderar screening från 10-12 års ålder, men detta kan modifieras i den enskilda familjen utifrån debutålder i familjen, förekomst av allvarliga sjukdomsfall (t.ex. arytmibenägenhet) och individuella faktorer som idrottsutövande. Barn och ungdomar bör kontrolleras med 1-2 års intervall.

Normala ekokardiografiska fynd avseende kammardimensioner och systolisk funktion indikerar liten risk för utvecklande av sjukdom på några års sikt. Kammardilatation eller lindrig systolisk dysfunktion kan vara ett förstadium till DCM och indicerar tätare uppföljning.

V. Behandling och prognos

DCM behandlas enligt riktlinjer för hjärtsviktsbehandling. Detta gäller såväl medikamentell och devicerterapi som indikationer för hjärttransplantation. Man bör om möjligt eliminera sjukdomsorsakande faktorer, som t.ex. alkoholkonsumtion, thyreotoxikos mm. DCM med andra specifika etiologier, såsom peripartumkardiomyopati eller jättecellsmiokardit kräver särskilt omhändertagande.

Behandling och uppföljning vid specialistmottagning bör vara livslång då sjukdomen, trots ofta god respons på initial terapi ofta är progressiv och man långt efter diagnostidpunkt kan se försämring. Faktorer som vid diagnostidpunkt har visat sig associerade till sämre prognos är uttalad kammardilatation, låg LVEF, vänstersidigt skänkelblock och låg funktionsnivå (NYHA-klass).

Det finns inga vetenskapliga belägg för att erbjuda friska mutationsbärare medikamentell eller annan behandling. Farmakologisk hjärtsviktsbehandling bör initieras vid nedsatt vänsterkammarmfunktion, även i avsaknad av symtom. Om anhörig eller mutationsbärare utvecklar begynnande kammardilatation med bevarad LVEF får man ta en diskussion med denna kring medicinering, men i nuläget saknas evidens för att sådan behandling har prognostisk effekt.

Var skall jag vända mig för att få information?

Centrum för Kardiovaskulär Genetik
Hjärtcentrum/klinisk fysiologi
Norrlands universitetssjukhus
901 85 UMEÅ.
Telefon: 090-785 13 19, 785 89 36
E-post: ckg@vll.se
Hemsida: <http://www.vll.se/ckg>
Informationsbroschyrer finns för nedladdning på hemsidan.



Katarina Englund, Genetisk vägledare
Stellan Mörner, Överläkare, Docent, Hjärtcentrum
Peter Nyberg, Överläkare, Klinisk genetik
Björn Pilebro, Specialistläkare kardiologi, Hjärtcentrum

Adresser till de kliniskt genetiska enheterna i Sverige

Norra sjukvårdsregionen:

Klinisk Genetik
Laboratiemedicin,
byggnad 6M, Itr
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå
Tel: 090-785 28 00
Fax: 090-12 81 63

Uppsala Örebroregionen:

Kliniskt genetiska avdelningen
Rudbecklaboratoriet
Akademiska barnsjukhuset
751 85 Uppsala
Tel: 018-611 59 43
Fax: 018-55 40 25

Stockholmsregionen:

Kliniskt genetiska avdelningen
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm
Tel: 08-517 724 72
Fax: 08-32 77 34

Sydöstra sjukvårdsregionen:

Kliniskt genetiska avdelningen
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel: 013-22 31 27
Fax: 013-22 31 60

Västra Götalandsregionen:

Postadress:
Klinisk genetik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
Besöksadress:
Klinisk genetik
Medicinaregatan 3B
Tel: 031-343 44 14 /
031-343 42 06 (sekr)
Fax: 031-84 21 60

Södra sjukvårdsregionen:

Genetiska kliniken
Labmedicindivision
Medicinsk service, Region Skåne
221 85 Lund
Tel: 046-17 75 46
Fax: 046-13 10 61

Version 190103