

# Långt QT-syndrom kan behandlas effektivt

## Viktigt identifiera mutationsbärare



**STEEN M JENSEN**, docent, överläkare, Hjärtcentrum  
steen.jensen@medicin.umu.se  
**EVA-LENA STATTIN**, överläkare, avdelningen för klinisk genetik  
**ANNIKA RYDBERG**, med dr, över-

läkare, barnhjärtmottagningen, barn-och ungdomskliniken; samtliga Centrum för kardiovaskulär genetik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Medfött långt QT-syndrom (LQTS) är en autosomt dominant jonkanalsjukdom, som kan manifesteras sig som svimning och plötslig död på grund av ventrikulär takykardi. Att ärftligheten är autosomt dominant innebär att patientens barn, syskon och föräldrar har 50 procent risk att ha samma mutation som patienten och därmed risk att utveckla samma sjukdom.

Prevalensen anges mycket varierande från 1/2 500 till 1/10 000, motsvarande 900–3 600 mutationsbärare i Sverige.

Det uppskattas att 30–50 procent av mutationsbärarna förblir symtomfria, medan 4–5 procent dör plötsligt, och att bärare av LQTS-gen har ökad risk för plötslig död eller svimning även om QT-tiden är normal. I en registerstudie med 647 obehandlade patienter med LQTS fick 13 procent hjärtstopp eller dog plötsligt före 40 års ålder under en medeluppföljningstid på 28 år [1]. QT-tid längre än 500 ms indikerar ökad risk för plötslig död eller svimning, men på grund av varierande penetrans och expressivitet är risken ökad även hos bärare med normal QT-tid, varför riskbedömning inte kan utföras endast kliniskt utan bör göras med hjälp av genanalys.

Behandling med betablockerare under en 5-årsperiod reducerade risken för svimning, hjärtstopp eller plötslig död 0,97 per år till 0,31 per år hos probander och från 0,26 per år till 0,15 per år hos diagnostiserade släktingar, enligt en retrospektiv registerstudie [2]. Behandling med betablockerare reducerade risken för hjärtstopp eller plötslig död med 60 procent, enligt en nyligen publicerad registerstudie omfattande 812 vuxna genotypade patienter med LQTS [3]. Effekten var störst hos patienter med långa QTc-intervall (korrigerad QT-tid), den relativt låga totaleffekten kan möjligen förklaras av osäkerhet om patienten verkligen använde den ordinerade betablockeraren.

### Mätning av QT-tid

QT-tiden bör alltid korrigeras för hjärtfrekvens. Hos vuxna används traditionellt Bazetts formel ( $QTc = QT$  i sekunder delad med roten ur föregående RR-intervall i sekunder), som fungerar bra vid hjärtfrekvens 60–90/min men som tenderar att överkorrigera vid hög hjärtfrekvens och underkorrigera vid

### FAKTA. Ordlista

**Proband:** Den som diagnostiseras först i en familj (indexfall)

**Fenotyp:** En egenskap hos en individ, t ex en sjukdom

**Genotyp:** Den bakomliggande genetiska konstitutionen

**Dominant ärftlighetsgång:** Avvikelse i en av två alleler (heterozygot) leder till sjukdom.

**Recessiv ärftlighetsgång:** Avvikelse i båda allelerna (homozygot) krävs för att leda till sjukdom.

**Förstagsadsläktingar:** Föräldrar, syskon, barn

**Andragradsläktingar:** Far- och morföräldrar och deras barn, syskon, kusiner

**Penetrans:**

- Inkomplett – inte alla med mutationen får sjukdomen
- Komplett – alla med mutationen får sjukdomen

**Expressivitet:** Grad av sjukdom i relation till alla med genotypen

**Missensmutation:** Ett basparsutbyte, dvs en nukleotid byts ut mot en annan, och ett felaktigt protein kodas vid translationen.

**Nonsensmutation:** Byte av ett baspar, ledande till en stoppkodon, vilket terminerar translationen, vilket i sin tur leder till en trunkerad proteinprodukt

**Deletion:** Förlust av nukleotider/baspar

**Läsramsmutation:** En eller flera nukleotider (ett antal inte jämnt delbart med tre) tas bort eller läggs till på ena strängen i DNA-molekylen; detta innebär en förskjutning av läsramen (frameshift).

**Splice-site-mutation:** En förändring i DNA-sekvensen, vilket innebär en förändrad intranskription, delar av exoner deleteras eller delar av introner inkluderas i mRNA-transkriptet.

låg. Normalt överstiger QTc inte 440 ms hos män och 460 ms hos kvinnor. Det kan ibland vara svårt att mäta QT-tiden; men en QTc-tid  $\geq 480$  ms utan annan förklaring anses vara patologisk, Tabell I [4]. Vid grenblock antas QTc  $> 500$  ms vara patologiskt. Hos barn, särskilt nyfödda, kan det vara svårt att bestämma T-vågens slut, QTc  $< 440$  ms anses dock vara normalt. Neonatalt anses QTc 440–470 ms vara gränsvärden, och upprepade EKG-undersökningar rekommenderas [5].

QT-tiden bör mätas i 3–5 konsekutiva slag i avledningarna II, V5 och V6, och medelvärdet från den längsta avledningen används. Det är särskilt svårt att bestämma var T-vågen slutar när T-våg och U-våg är tätt på varandra. Slutet av T-vågen lig-

### SAMMANFATTAT

**Kongenitalt** långt QT-syndrom (LQTS) är en autosomt dominant ärftlig sjukdom orsakad av förändringar i myocyternas jonkanaler. Tillståndet är associerat med förlängd ventrikulär repolarisation, och det kan kliniskt manifesteras sig som förlängd QT-tid samt svimning och plötslig död orsakad av ventrikulär takykardi.

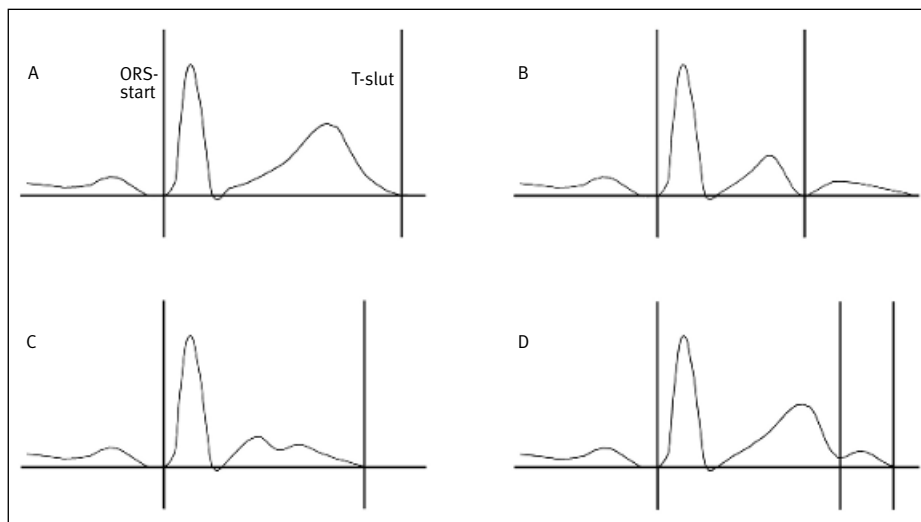
**Diagnostik** grundad enbart på uppmätt QT-tid är otillräcklig. Normal QT-tid utesluter inte att patienten är mutationsbärare.

**Riskbedömning** kan inte utföras endast kliniskt utan bör göras med hjälp av genanalys,

eftersom risken är ökad även hos mutationsbärare med normal QT-tid på grund av varierande penetrans och expressivitet.

**Behandling** med betablockerare reducerar risken för svimning, hjärtstopp och plötslig död.

**Eftersom** effektiv behandling finns att erbjuda, är det oacceptabelt att inte försöka identifiera mutationsbärare, oberoende av QT-tid, och erbjuda information och förebyggande behandling. Detta kan genomföras med hjälp av familjemottagning.



**Figur 1.** Mätning av QT-tid. Slutet av T-vågen ligger där den korsar den isoelektriska linjen: A) om ingen U-våg finns eller B) om U-vågen är tydligt separerad. C) Om T-vågen är bifasisk mäts till den slutliga korsningen av isoelektriska linjen. D) Ibland är det svårt att avgöra om den andra deflektionen är en del av en bifasisk T-våg eller en tidig U-våg; i sådana fall kan både QT-intervallet och QTU-intervallet mätas.

ger där den korsar den isoelektriska linjen om ingen U-våg finns (Figur 1 A) eller om U-vågen är tydligt separerad (Figur 1 B). När T-vågen är bifasisk mäts till den slutliga korsningen av isoelektriska linjen (Figur 1 C). Ibland är det svårt att avgöra om den andra deflektionen är en del av en bifasisk T-våg eller en tidig U-våg; i sådana fall kan både QT-intervallet och QTU-intervallet mätas (Figur 1 D). Bifasiska T-vågor är ofta synliga i ett flertal avledningar, medan U-vågor är tydligast i laterala prekordialavledningar. Mätosäkerheten ligger inom 20–40 ms [4].

### Riskstratifiering och prognos

**Barn 0–18 år.** Ålder vid första svimning har stor prognostisk betydelse: svimning före 5 års ålder indikerar en svår form av sjukdomen och svimning under första levnadsåret en dålig prognos. Under barndomen har pojkar högre risk för svimning eller plötslig död; vid 15 års ålder vänder detta förhållande, sannolikt påverkat av könshormonerna [6]. Överlevt hjärtstopp ökar risken för nytt hjärtstopp eller plötslig död 13 gånger, i sådana fall är behandling med implanterbar defibrillator (ICD) indicerad [7]. Särskilt hög risk finns vid Jervells och Lange-Nielsens syndrom där 50 procent av obehandlade dör före 15 års ålder [8].

**Vuxna 18–40 år.** QTc >500 ms indikerar hög risk för svimning och för plötslig död, risken tycks öka successivt med ökande QTc-tid [3, 9]. Kvinnligt kön ökar risken för hjärtstopp eller plötslig död 2–3 gånger. Svimning i tidig ålder indikerar ökad risk för hjärtstopp eller plötslig död: ju fler svimningar, desto högre risk [3]. Även den som inte svimmat före 18 års ålder har

**TABELL I.** QT-tider korrigerade med Bazetts formel (QTc) [4].

	1–15 års ålder, ms	Vuxen man, ms	Vuxen kvinna, ms
Normal	<440	<430	<450
Gränsvärde	440–460	430–450	450–470
Förlängd	>460	>450	>470

ökad risk, t ex har en individ med LQTS som aldrig har svimmat men som har QTc i intervallet 500–549 ms en 3 gånger ökad risk för hjärtstopp eller plötslig död jämfört med en individ med LQTS och QTc <500 ms [3].

### Patient med förlängd QT-tid utan

**känd hereditet.** Eftersom mutationen är autosomalt dominant och är mycket stabil, är sannolikheten att träffa på en patient med en de novo-mutation väldigt liten. Studier har visat att andelen de novo-mutationer är mindre än 10 procent. Sannolikheten att en patient utan familjeanamnes på förlängd QT-tid, plötslig svimning eller död skall ha LQTS är således liten. För att värdera denna sannolikhet och därmed bedöma om det finns anledning att utföra genanalys kan man ha hjälp av ett poängräkningssystem där kliniska fynd, symtom och familjehistoria vägs samman (Tabell II). Ett beslut baseras oftare på en samlad klinisk bedömning än på en strikt poängräkning. Adrenerga

stimuli medför avvikande repolarisation hos många LQTS-patienter. Således har infusion av adrenalin använts för att diskriminera LQT1-patienter från kontroller [11], och arbets-EKG med plötslig hög belastning kunde i en blandad LQTS-population skilja mutationsbärare med normal QT-tid från kontroller [12]. Framför allt hos barn har 24-timmars-EKG inklusive T-vågsalternans använts [13]. Värdet av dessa metoder är dock än så länge osäkert när det gäller utredning av patienter med misstänkt LQTS.

**LQTS och graviditet.** I en nyligen publicerad studie var risken för hjärtstopp eller plötslig död ökad 9 månader post partum (hazard-kvot 4,1, konfidensintervall 1,7–9,5), medan risken under graviditet inte var signifikant högre [14]. Behandling med betablockerare reducerade antalet händelser signifikant, och författarna konkluderade att även om små mängder betablockerare överförs till barnet via modersmjölken överväger

**TABELL II.** Diagnostiska kriterier från år 1993: ≥4 poäng hög sannolikhet för LQTS, 2–3 poäng intermediär risk och ≤1 poäng liten sannolikhet för LQTS [10].

	Poäng
QTc	
≥480 ms	3
460–470 ms	2
450 ms (män)	1
Dokumenterad torsade de pointes	2
T-vågsalternans	1
Bifasisk T-våg i minst 3 avledningar	1
Bradykardi (barn)	0,5
Svimning (inte poäng för både torsade de pointes och svimning)	
Vid stress eller ansträngning	2
Annat svimning	1
Medfödd dövhet	0,5
Släkting med LQTS	1
Oförklarad plötslig död hos förstagsläkting <30 år	0,5

## FAKTA 1. Behandling vid olika mutationstyper

**LQT1-mutationer** (KCNQ1-genen) är den vanligast förekommande varianten och finns hos cirka 60 procent av patienterna. Andelen bärare med normal QTc uppges vara 36 procent [1]. LQT1-patienterna är särskilt känsliga för adrenerga stimuli, och arythmi utlöses oftast av fysisk ansträngning, speciellt simning utgör en hög risk. LQT1-patienterna har god effekt av behandling med betablockerare. Cirka 10 procent får symptomrecidiv och då oftast på grund av bristfälligt medicinintag [21].

**LQT2-mutationer** (KCNH2-genen) är den näst vanligast förekommande varianten och finns hos cirka 30 procent av patienterna. Cirka 19 procent av LQT2-patienterna har normal QT-tid [1]. Symtom utlöses ofta av emotionell stress och plötsliga ljud, t ex väckarklocka eller telefonsignal under sömn. Även LQT2-patienter har bra effekt av behandling med betablockerare, även om 23 procent får recidiv efter insatt behandling [21].

**LQT3-mutationer** (SCN5A-genen) finns hos 5–10 procent

av patienterna. Endast 10 procent av genbärarna har normal QT-tid [1]. Symtomen uppstår oftast i vila, och risken för att dö i samband med en arythmi är högre än vid LQT1 och LQT2, 20 procent mot 4 procent [22]. Betablockerare har osäker effekt; cirka 30 procent får recidiv under behandling, och primärprofylaktisk behandling med implanterbar defibrillator (ICD) kan vara aktuell [21]. Natriumkanalblockad med mexiletin, lidokain, och flekainid har i experimentella studier visats normalisera repolarisationen, men kliniska långtidsstudier saknas.

**Mutationer** i generna LQT4, LQT5, LQT6, LQT7 (Anderson–Tawilis syndrom), LQT8 (Timothys syndrom), LQT9 och LQT10 är mycket sällsynta och utgör mindre än 5 procent av LQTS-populationen.

**Patienter** med Jervells och Lange-Nielsens syndrom är homozygota eller sammansatt heterozygota (compoundheterozygota) och har en 50-procentig risk för hjärtstopp eller plötslig död upp till 30 års ålder trots behandling med betablockerare [23].

nyttan för mamman. Risken var särskilt uttalad hos kvinnor med LQT2-mutation.

**Prenataldiagnostik.** Prenataldiagnostik efterfrågas vid Jervells och Lange-Nielsens syndrom, som karakteriseras av lång QT-tid, ofta >500 ms, risk för plötslig död och kongenital dövhet. Jervells och Lange-Nielsens syndrom nedärvs autosomt recessivt och orsakas av homozygota eller sammansatt heterozygota sjukdomsorsakande mutationer i KNCQ1- eller KCNE1-genen. Prenataldiagnostik kan erbjudas när mutationer är identifierade i familjen. Prenataldiagnostik brukar sällan efterfrågas vid sjukdomar som LQTS, eftersom effektiv behandling finns att erbjuda.

**Postmortaldiagnostik.** Det har nyligen visats att vid plötslig oförklarad död hos unga (SUD [sudden unexplained death], dvs dödsfall efter 1 års ålder som inte kan förklaras efter obduktion) finns hos 22–35 procent en ärftlig jonkanalsjukdom, vanligen LQTS (20 procent) eller katekolaminerg polymorf ventrikulär takykardi (CPVT [catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia], 15 procent) [15–17]. Mot denna bakgrund förefaller det rimligt att genetisk testning för LQTS och CPVT ingår i utredningen vid SUD. I de fall där en mutation identifieras bör förstgradsläktingar erbjudas mutationsanalys och vid behov förebyggande behandling. Bland familjer med plötslig spädbarnsdöd (SIDS, sudden infant death syndrome) identifieras LQTS-relaterade mutationer hos 5–10 procent [18–20].

## FAKTA 2. Samlade behandlingsrekommendationer

### Behandling enligt rekommendation från European Society of Cardiology [8]

#### Rekommendationsklass I:

- Livsstilsrekommendation till alla med LQTS-diagnos ställd genetiskt eller kliniskt. Evidensgrad B
- Betablockerare till patienter med förlängd QT-tid. Evidensgrad B
- Implanterbar defibrillator (ICD) efter överlevt hjärtstopp. Evidensgrad A

#### Rekommendationsklass IIa:

- Betablockerare till patienter med normal QT-tid. Evidensgrad B
- ICD vid svimning eller ventrikeltakykardi trots behandling med betablockerare. Evidensgrad B

#### Rekommendationsklass IIb:

- Vänstersidig sympatisk denervering vid svimning, torsade de pointes eller hjärtstopp trots behandling med betablockerare. Evidensgrad B
- Profylaktisk ICD hos patienter med hög risk för hjärtstopp, t ex LQT2 och LQT3. Evidensgrad B

Rekommendationsklass I: Evidens eller enighet om att behandlingen är till nytta  
Rekommendationsklass II: Divergerande evidens och/eller oenighet om behandlingens nytta

Rekommendationsklass IIa: Övervägande evidens/enighet om att behandlingen är till nytta

Rekommendationsklass IIb: Nyttan är mindre väl fastställd enligt evidens/opinion  
Evidensgrad A: Data från multipla randomiserade studier eller metaanalyser

Evidensgrad B: Data från en randomiserad studie eller från icke-randomiserade studier

## Behandling

Behandlingsrekommendationer sammanfattas i Fakta 1 och Fakta 2.

Alla mutationsbärare bör undvika tävlingsidrott. Ingen LQTS-patient bör simma ensam. Alla mutationsbärare måste vara medvetna om vikten av att undvika mediciner som förlänger repolarisationen. Lista över mediciner som bör undvikas kan ses på [www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm](http://www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm). Det är även viktigt att undvika kaliumbrist, t ex vid magsjuka eller intag av kaliumsänkande medicin.

Den grundläggande farmakologiska behandlingen är betablockad [8]. Symtomatiska mutationsbärare och även asymtomatiska mutationsbärare med förlängd QT-tid bör behandlas med betablockerare. Däremot är det inte visat att mutationsbärare med normal QT-tid har nytta av sådan behandling. Vilken betablockerare som bör användas är inte känt, men atenolol är mindre effektivt och bör undvikas [24]. Optimal dos är inte heller känd. Maximal betablockad kan försäkras genom att maximal hjärtfrekvens är högst 130/min. För att öka ordinationsföljsamheten har vi hos asymtomatiska vuxna använt en relativt låg dos, t ex metoprolol 50 mg 1 gång dagligen och ökad vid behov.

Alla barn och ungdomar bör behandlas förebyggande med betablockad. Den rekommenderade substansen är propranolol med startdos 1 mg/kg kroppsvikt/dygn och successiv ökning till underhållsdos på 3 mg/kg kroppsvikt/dygn (max 4 mg/kg kroppsvikt/dygn). Vid biverkningar kan man även hos mindre barn pröva metoprolol 1–2 mg/kg kroppsvikt/dygn (max 6 mg/kg kroppsvikt/dygn), men då krävs ex tempore-beredningar. Upp mot tonåren är det ofta lämpligt att gå över till depåpreparat av metoprolol.

ICD är indicerad vid överlevt hjärtstopp och kan övervägas profylaktiskt hos symtomatiska patienter med Jervells och

**TABELL III.** Resultat av tre familjutredningar, där 58 anlagsbärare identifierades och kunde erbjudas information och behandling.

Familj, nummer	Gen	Antal mutationsanalyser	Positiva (män/kvinnor)	Negativa (män/kvinnor)	Kända genom lång QT-tid
1	KCNQ1	37	26 (9/17)	11 (6/5)	8
2	KCNH2	25	14 (8/6)	11 (5/6)	1
3	KCNQ1	33	18 (7/11)	15 (7/8)	3

Lange-Nielsens syndrom [23] och LQT3 och vid samtidig förekomst av syndaktyli (Timothys syndrom) [25]. Pacemakerbehandling är indicerad vid brady- eller pausrelaterade arytmier [26] och vid bradykardi utlöst av betablockad. Hos patienter som fortsätter svimma trots betablockad är vänstersidig sympatisk denervation en möjlig behandling, som dock för närvarande inte utförs i Sverige [27].

### Familjemottagning vid LQTS

I Sverige är patienter med LQTS en försummad patientgrupp, som i många fall inte får adekvat diagnostik och behandling. Trots att sjukdomen ofta manifesterar sig kliniskt i tonåren med svimning eller plötslig död, att dödligheten hos obehandlade patienter är hög och att effektiv terapi är tillgänglig, finns i Sverige idag inget utarbetat vårdprogram eller någon behandlingsstrategi för diagnosgruppen LQTS.

I samarbete med barnkardiolog, vuxenkardiolog och klinisk genetiker vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå startades 2005 en strukturerad verksamhet runt patienterna med LQTS; grunden för verksamheten är en familjemottagning. Syftet med verksamheten är att ge patienter i alla åldrar adekvat diagnostik, gemensam information med genetisk vägledning, rätt behandling och klinisk uppföljning. Verksamheten ingår idag som en del i Centrum för kardiovaskulär genetik vid Norrlands universitetssjukhus.

Så kallad kaskadscreening med identifiering av familjemedlemmar är möjlig sedan genmutationerna upptäcktes på 1990-talet [28]. Probanden erbjuds molekyllärologisk utredning, och i de fall en sjukdomsorsakande mutation identifieras kan övriga familjemedlemmar erbjudas prediktiv testning. Tillsammans med probanden görs ett släktträd inkluderande minst tre generationer (Figur 2). Probanden kontaktar sina släktmedlemmar, lämnar skriftlig information och inbjudan till familjemottagning. Mutationer som orsakar LQTS är möjliga att identifiera hos 70–80 procent av familjer med klinisk diagnos.

**Mottagningsverksamhet.** Till mottagningen har 3–4 generationer inbjudits, vilket inneburit grupper på 6–15 personer. Medverkande personalkategorier vid mottagningen är klinisk genetiker, barnkardiolog, vuxenkardiolog, sjuksköterska, biomedicinsk analytiker och kurator. Besöket inleds med en gemensam information till alla närvarande. Informationen omfattar incidens, etiologi, diagnostik, genetisk bakgrund, familjens specifika LQTS-mutation, ärftlighetsgång, möjlighet att genomgå prediktiv testning och dess betydelse, anfallsrisk, utlösande faktorer och behandlingsstrategier. Särskild betoning läggs på information om vikten av profylaktisk medicinering och risken för intag av preparat som kan förlänga QT-tiden.

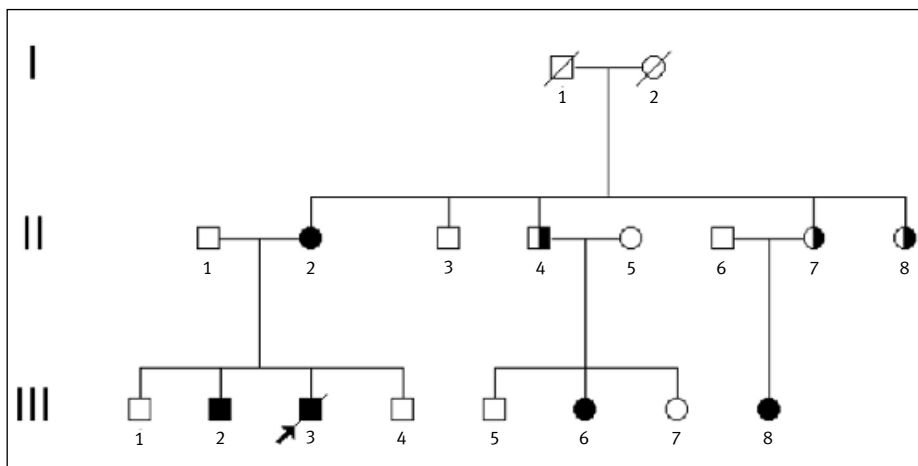
Därefter utförs provtagning (EKG och blodprov för genanalys), och i samband med detta finns utrymme för individuell medicinsk information och konsultation. Under besöket erbjuds även kuratorskontakt på plats eller som uppföljning. Resultatet av EKG-undersökningen meddelas direkt. När svaret på genanalysen föreligger efter 4 veckor meddelas detta enligt överenskommelse vid återbesök, skriftligt eller telefonledes, och eventuell fortsatt uppföljning hos barn- eller vuxenkardiolog fastställs.

**Etik.** Presymtomatisk diagnostik innebär att man identifierar en sjukdomsmarkör eller genetisk förändring hos en individ som inte har några symtom av en ärftlig sjukdom och där det finns möjlighet att påverka ett sjukdomsförlopp hos anlagsbäraren. Genetisk diagnostik är speciell i det avseendet att den information man får om en individ även ger information om andra individer i samma familj. Varje persons beslut påverkar andra släktingars möjlighet att fatta egna oberoende beslut.

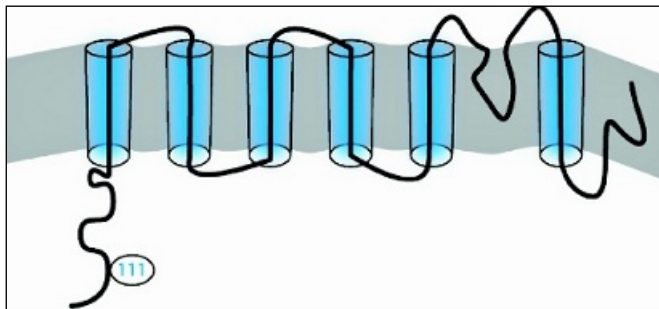
Vid prediktiv testning är det viktigt att den undersöktes egen beslutsrätt skall tillgodoses så att personen uppfattar sin rätt att säga ja eller nej till genetisk diagnostik, en situation med verklig valfrihet för testning skall åstadkommas. Ett informerat samtycke inhämtas alltid.

Principiellt görs inga presymtomatiska test på barn eller ungdomar under 18 års ålder om det inte har en medicinsk betydelse för dem själva. Vid LQTS finns medicinsk indikation, och därför erbjuds även barnen prediktiv testning. Informerat samtycke inhämtas från tonåringar och vårdnadshavare.

**Våra tre första familjutredningar (Tabell III).** I familj nummer 1 hade 6 individer diagnosen LQTS ställd via EKG med lång QT-tid. När en familjär mutation identifierades i KCNQ1-genen i familjen genomgick 37 personer prediktiv testning, 26 individer visade sig vara mutationsbärare. Ett barn som hade lång QT-tid vid upprepade mätningar vid 3 månaders



**Figur 2.** Släktträd av familj med LQTS. Pilen markerar probanden i familjen. Runda symboler är kvinnor och fyrkantiga män. Fyllda symboler markerar individer med lång QT-tid och halvfyllda anlagsbärare med normal QT-tid. Avlidna individer är markerade med ett streck över symbolen.



**Figur 3.** Schematisk bild av det protein som kodas av KCNQ1-genen. Cirkeln (111) markerar en punktmutation i KCNQ1-genen på kromosom 11p15.5, vilket är den första identifierade svenska founder-mutationen; c.332A>G. Mutationen leder till ett aminosyrautbyte, p.Y111C (p.Tyr111Cys). En KCNQ1-mutation leder till funktionsförlust, vilket innebär ett inadekvat öppnande av kaliumjonkanalen, ett minskat jonflöde ut ur cellen, en oförmåga att upprätthålla elgradienten och därmed förlängd aktionspotential och QT-tid.

ålder visade sig inte vara mutationsbärare, och behandlingen kunde avslutas.

I familj nummer 2 avled en ung man under sömn. Utredning visade lång QT-tid hos hans mor, och en familjär mutation i KCNH2-genen identifierades hos 14 av 25 familjemedlemmar.

I familj nummer 3 identifierades en svensk founder-mutation hos probanden och 17 övriga familjemedlemmar. Även i denna familj kunde behandling med betablockerare avslutas hos ett barn med lång QT-tid och som inte var mutationsbärare.

### Genetisk analys

Som tidigare framgått bör genetisk analys utföras endast efter klinisk bedömning inklusive hereditetsanamnes och inte som screening efter isolerade symtom, t ex svimning. I de flesta fall rör det sig om unika mutationer för en familj [29]. Missensmutationer är de vanligaste mutationerna (72 procent) följt av läsransmutationer (10 procent), nonsens- och splice-site-mutationer, som utgör cirka 5–7 procent vardera [29].

Mutationspanoramata i den finska populationen är unikt och färgas av en stark founder-effekt, fyra mutationer förklarar tre fjärdedelar av LQTS [30]. Det finns indikation på att vi har en liknande bild i vår population, eftersom vi redan identifierat några misstänkta founder-mutationer som förklarar en stor del av fallen. Kännedom om founder-mutationer förenklar den molekylärgenetiska diagnostiken, och det innebär även mindre kostsam utredning.

Vi har använt familjeutredning regionalt men kan ta emot och utföra genetisk analys på prov från hela riket.

Avdelningen för klinisk genetik/Centrum för kardiovaskulär genetik vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå utför sekvensering av KCNQ1- (Figur 3) och KCNH2-genen (lokus för LQT1 och LQT2), i vilka cirka 90 procent av mutationerna vid LQTS identifieras [16, 17]. Utvecklingsarbete pågår för multiplex ligeringsberoende probamplifiering (MLPA) av KCNQ1 och KCNH2, vilket beräknas vara färdigt hösten 2007; med MLPA identifieras deletioner och duplikationer som inte detekteras vid sekvensering. Sekvensering och MLPA av SCN5A (lokus LQT3), i vilken mutationer identifieras hos <5 procent av individer med LQTS, kommer att erbjudas kliniskt från slutet av 2007.

Kostnaden för en fullständig sekvensering är 5 500–7 000 kronor per screenad gen, mutationsanalys görs till en kostnad

av 1 500 kronor per familjemedlem. Sekvensering av en gen tar 3–6 månader och en mutationsanalys högst 28 dagar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

### REFERENSER

- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866-74.
- Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:329-37.
- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is »normal«. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333-6.
- Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C; European Society of Cardiology. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002;23:1329-44.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385-484.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
- Monnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27:2074-80.
- Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1092-8.
- Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*. 2003;362:1457-9.
- Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005;112:207-13.
- Tester DJ, Ackerman MJ. Post-mortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:240-6.
- Ackerman MJ, Siu BL, Sturmer WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2001;286:2264-9.
- Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:361-7.
- Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res*. 2005;67:388-96.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292:1341-4.
- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W, McNitt S, Robinson JL, Qi M, et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(11):1161-8.
- Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*. 2006;259:39-47.
- van Langen IM, Hofman N, Tan HL, Wilde AA. Family and population strategies for screening and counselling of inherited cardiac arrhythmias. *Ann Med*. 2004;36 Suppl 1:116-24.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000;102:1178-85.
- Fodstad H, Swan H, Laitinen P, Piippo K, Paaonon K, Viitasalo M, et al. Four potassium channel mutations account for 73% of the genetic spectrum underlying long-QT syndrome (LQTS) and provide evidence for a strong founder effect in Finland. *Ann Med*. 2004;36 Suppl 1:53-63.