

Information för professionen

Diagnostik och behandling vid familjära thorakala aortasjukdomar



Stora kroppspulsådern, aorta, kan drabbas av försvagningar som kan leda till bristningar inom kärlväggen. Detta kallas aortadissektion. Denna ovanliga sjukdom sitter nästan alltid i den första delen av aorta som ligger närmast hjärtat. När sjukdomen är ärftlig kallas den för Familjär thorakal aortasjukdom (HTAD – Heritable Thoracic Aortic Diseases).

Olika typer av HTAD är bl. a. HTAD med ACTA2- eller MYLK-mutation, Loeys-Dietz syndrom, Marfan syndrom och vaskulär form av Ehlers-Danlos syndrom.

HTAD med ACTA2-mutation

Alfa-actin är det huvudsakliga kontraktila proteinet i glatta muskelceller och utgör stommen för sarcomerens tunna filament. Skador i detta protein förväntas därför ha betydelse för sammanfogning och sammansättning av kärlväggens glatta muskulatur. Anses utgöra orsaken till 14 % av icke-syndromatisk HTAD. Dominant ärftlighetsgång, dvs om anlaget är nedärvt så 50 % risk för förstagradssläktingar. Beaktat sjukdomens allvarliga karaktär så skall alltid presymtomatisk anlagsbärartest föregås av genetisk vägledning.

Litteraturen är sparsam men ACTA2-mutationer förefaller framför allt vara förknippad med typ-A aortadissektioner och kranskärlsdissektioner. Moya-moya bild finns beskriven. Livedo reticularis och iris flocculi anges vara vanliga.

Kärlsjukdom:

75% av anlagsbärare anses drabbas av kärlkomplikationer. Typ-A Aortadissektioner vanligast men typ-B är inte ovanlig. Aortadilatationen kan vara mest uttalad i sinus eller ascendens. Ökad förekomst av BAV och PDA. I litteraturen anges tidig debut av kranskärlssjukdom och stroke. Moya-Moyaliknande bild med bilaterala carotisooclusioner och fusiforma aneurysm proximalt om ocklusionerna har beskrivits. Intrakraniella aneurysm ovanliga.

Medelålder vid dissektion:

Medelålder vid dissektion 25-35 år men varierar beroende av genvariant. Kärlkomplikationer har beskrivits vid vissa genvarianter redan hos tonåringar.

Utredning vid verifierat bärarskap:

Ekokardiografi med mätning av aorta ascendens diameter och kartläggning av aorta- och mitralisklaffar

MR-angio eller DT-angio av kärlen från bäcken upp till intrakraniellt.

TAM-rond efter utredning

Uppföljning av vuxna bärare:

Om primärutredning visar aneurysm skall kärlavsnittet kontrolleras efter 6 månader första gången för att påvisa eventuell tillväxt. Om inte bilden föranleder annat rekommenderas därefter årliga kontroller med:

Ekokardiografi

MR-angio (eller DT-angio) av kärlen från bäcken upp till intrakraniellt

TAM-rond vid progress eller behov

Profylaktisk behandling:

1. Carvedilol, upptrappning till 25 mg dagligen.
2. Candesartan 8 mg dagligen alternativt losartan 50-100 mg.
3. BT < 130/80 mm Hg.

Levnadsråd

Avråd från kontaktsporter, tävlingsidrott och kraftig isometrisk träning.

Graviditet

Det föreligger en ökad risk för aortadissektion eller aneurysmruptur under graviditet eller postpartumperiod. Profylaktisk operation av aorta ascendens skall övervägas även vid minimal aortadilatation.

Indikation för profylaktisk operation hos vuxna:

Aorta ascendens 45 mm diameter (DT, yttermått), eller växer > 5 mm på ett år.

Särskilda hänsynstagande vid operation:

Ej kärlskör som EDS men kan vara särskilda problem med fortsatt dilatation efter stentning.

Referenser:

Disabella E, Grasso M, Gambarin FI et al. Risk of dissection in thoracic aneurysms associated with mutations of smooth muscle alpha-chain 2 (ACTA2). *Heart* 2011;97:321-26

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease; *JACC* 2010;55:e27-129

Hatzaras M, Tranquilli M, Coady P.M, Barrett J, Bible J.A, Elefteriades. Weight Lifting and Aortic Dissection: More Evidence for a Connection. *Cardiology* 2007;107:103–106

Regalado ES, Guo D, Prakash S et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated with ACTA2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. Published online before print. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000943

Regalado ES, Guo D, Estrera AL. Acute Aortic Dissections With Pregnancy in Women With ACTA2 Mutations. *Am J Med Genet A* 2014;164A:106-12

Loeys-Dietz syndrom

Syndromet beskrevs först 2005. Beror på mutationer i *TGFBR1*¹, *TGFBR2*, *SMAD3* eller *TGFBR2*, mildare fenotyp vid den senare. Ingen kliniskt skillnad i övrigt. Merparten (75 %) är ”de-novo”-mutationer. Dominant ärftlighetsgång, dvs om anlaget är nedärvt så 50 % risk för förstagsradsläktingar. Beaktat sjukdomens allvarliga karaktär så skall alltid presymtomatisk anlagsbärartest föregås av genetisk vägledning.

LDS typ 1 (75%). Ansiktskaraktäristika (hypertelorism, gomspalt, bifid eller bred uvula, kraniosynostos (vanligen båtskalle). Andra skelettmanifestationer förekommer.

LDS typ 2 (25%). Ingen eller endast antydde ansiktskaraktäristika men tunn, genomskinlig hud med blåmärksbenägenhet och dystrofa ärr. Skelettmanifestationer förekommer. Stor variation i kärlmanifestationernas allvarlighetsgrad inom och mellan familjer. De med ansiktskaraktäristika dissekerar tidigare än de utan. Stor risk för graviditetskomplikationer.

¹ *TGFBR1/2*: Transforming Growth Factor Beta Receptor. Okänd skademekanism men möjligen aktivering av samma intracellulära signalsystem som vid Marfan syndrom.

Kärlsjukdom:

Aortasjukdomen börjar ofta med vidgning i sinus valsalva. Dissektion i barndomen förekommer. Ofta aneurysm intrakraniellt eller i halskärl. 50 % av alla aneurysm utanför det område som är nåbart med UKG. Ökad förekomst av BAV, ASD, PDA och mitralvalsprolaps. Utbredd arteriell slingrighet är vanligt, oftast ÖNH-området. Vid mutation i *TGFBR1* möjlig könskillnad där män vanligen får tidigare engagemang av aorta med andra artärer drabbas hos kvinnor.

Medelålder vid dissektion:

Dilatation ofta mätbar i tonåren. Medellivslängd 26 år men grundas nog på de svåraste fenotyperna då syndromet nyligen är karaktäriserat.

Utredning vid verifierat bärarskap:

Ekokardiografi med mätning av aorta ascendens diameter och kartläggning av aorta- och mitralisklaffar

MR-angio eller DT-angio av kärnen från bäcken upp till intrakraniellt. Rtg av hela kotpelaren, fråga efter spondylolistes; Instabiliteter i hela kotpelaren förekommer.

TAM-rond efter utredning.

Uppföljning av vuxna bärare:

Varningstext i journal. Om primärutredning visar aneurysm skall kärlavsnittet kontrolleras efter 6 månader första gången för att påvisa eventuell tillväxt. Om inte bilden föranleder annat rekommenderas därefter årliga kontroller med:

Ekokardiografi.

MR-angio (eller DT-angio) av kärnen från bäcken upp till intrakraniellt. DT-angio undviks eftersom strålbekastningen blir stor på dessa unga individer.

TAM-rond vid progress eller behov.

Profylaktisk behandling:

1. Candesartan 16 mg dagligen, Losartan om hypotension befaras.
2. Om tolerabelt, carvedilol, upptrappning till 25 mg dagligen.
3. BT < 130/80 mm Hg.

Levnadsråd

Avråd från kontaktsporter, tävlingsidrott och kraftig isometrisk träning.

Graviditet

Ökad risk för aortadissektion eller aneurysmruptur under graviditet eller postpartum-period. Uterusruptur beskriven. Diskussion med erfaren Thoraxkirurg innan graviditet önskvärd. Profylaktisk operation övervägs från 40 mm aortarot/ascendensdiameter.

Indikation för profylaktisk operation hos vuxna:

Aorta ascendens ≥ 42 mm diameter eller växer > 5 mm på ett år
Aorta descendens (thorakala) > 50 mm, eller växer > 5 mm på ett år
Aorta abdominalis > 40 mm, eller växer > 5 mm på ett år

Särskilda hänsynstagande vid operation:

Ej kärlskär som EDS men kan vara särskilda problem med fortsatt dilatation efter stentning.

Referenser:

Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on the Management of Thoracic Aortic Disease. Can J Cardiol 2014; 30:577-89

Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. Curr Opin Card 2010;25:546-51

Jondeau G, Boileau C. Genetics of thoracic aortic aneurysms. Curr Atheroscler Rep. 2012 Jun;14(3):219-26

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease; JACC 2010;55:e27-129

Hatzaras M, Tranquilli M, Coady P.M, Barrett J, Bible J.A, Elefteriades. Weight Lifting and Aortic Dissection: More Evidence for a Connection. Cardiology 2007;107:103-106

Tran-Fadulu V et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. J Med Genet. 2009;46:607-13

Marfans syndrom

Diagnosen Marfan syndrom baseras på definierade kriterier¹ (se bilaga) och verifieras därefter med genetisk analys. Sannolikt finns en betydande över- och underdiagnostik och syndromet sammanblandas ibland med andra allvarligare bindvävssyndrom som Loeys-Dietz syndrom.

Syndromet karaktäriseras av linsluxation (60 %), dilatation/dissektion av aortaroten, duraektasi, eller en kombination ≥ 4 av 8 systematiska karaktäristika. Höggradig intrafamiljär variabilitet, allt från enstaka symtom till allvarlig neonatalt multiorganengagemang. Vanligt med pneumothorax samt skelettövertväxt där extremiteter är oproportionellt långa, skolios samt uttalat köl- eller trattbröst. Ökad förekomst av myopi, näthinneavlossning och glaukom. Aortarotsdilatation/dissektion, mitralisklaffs prolaps och dilatation proximalt i lungartärerna är vanligt förekommande. Njur- och levercystor är vanligt. Med adekvat medicinsk behandling skiljer sig inte den förväntade överlevnaden från normalpopulationen. Andra tillstånd inom Marfanspektrat är MASS-fenotyp, MVPS samt ELS (se bilaga).

Tjugofem procent har en ”de novo” mutation medan resten har ärvt anlaget från ena eller båda föräldrarna. Ärftlighetsgången är dominant, dvs om anlaget är nedärvt, så 50 % risk för förstagsgradsläktingar. Beaktat sjukdomens allvarliga karaktär så skall alltid presymtomatisk anlagsbärartest föregås av genetisk vägledning.

Kärlsjukdom:

En stor sammanställning av 965 patienter visade; Hälften har ascendensaneurysm vid 30 års ålder och 95 % vid 60 års ålder. Vid 30 års ålder har 50 % opererats eller dissekerat och 75 % vid 60 års ålder². Aneurysm och dissektioner förekommer även i övriga aorta, intrakraniellt och i andra större kärl. Vid 60 års ålder hade 75 % utvecklade mitralvalvsprolaps och 60 % mitralisinsufficiens.

Utredning vid verifierad diagnos:

Ekokardiografi.

MR eller DT-angio av kärlen i thorax, buk och hjärna.

Ögonkonsult.

Uppföljning av vuxna:

Ekokardiografi årligen, oftare vid tecken på tillväxt.

MR/DT-angio individuellt beroende på fynd.

Profylaktisk behandling:

Om tolererbart och oberoende av BT;

Losartan 50 mg x 1-2 upp till Candesartan 16 mg x 2.

Om tolerabelt, dessutom carvedilol upp till 25 mg x 2.

Levnadsråd

Avråd från kontaktsporter, tävlingsidrott och kraftig isometrisk träning.

Graviditet

Klart ökad risk för aortadissektion eller aneurysmruptur under graviditet eller postpartumperiod. Därför rekommenderas profylaktisk aortaoperation redan vid en aortarotsdiameter över 40 mm⁴. Alla kvinnor med Marfan syndrom måste därför informeras om detta. Gravid kvinna med Marfan syndrom men med normala aortamått följs med ekokardiografi var- varannan månad.

Indikation för profylaktisk operation hos vuxna:

Aortarot ≥ 50 mm^{3,4}

Aortarot ≥ 45 mm; Om familjeanamnes på dissektion, eller tillväxt > 2 mm/år⁴

Aortarot > 40 mm; Inför planerad graviditet⁴

Särskilda hänsynstagande vid operation:

Nej

Referenser:

1. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Bart L Loeys, Harry C Dietz, Alan C Braverman, et al. J Med Genet 2010 47: 476-485
2. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. Eur Heart J 2010;31:2221-23
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. JACC 2010;55:e27-129
4. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart diseases (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-96

Diagnoskriterier: Marfans syndrom och marfanspektra tillstånd

I de fall där Ghentkriterierna¹ (box 1) uppfylls kan avvikelser i *FBN1*-genen påvisas hos 92 - 95 % av fallen. Hos vuxna (≥ 20 år) finns utöver Marfan syndrom tre möjliga differentialdiagnoser (MASS-fenotyp, MVPS samt ELS).

Marfans syndrom

Huvudsymtomen består av linsluxation, dilatation/dissektion av aortaroten, duraektasi² eller en kombination ≥ 4 av 8 systematiska karaktäristika (box 2).

Klinisk diagnostik hos en inpatient kräver att huvudkriterier fylls i två organsystem och sidokriterier från ett tredje organsystem. I de fall där det finns en klinisk Marfan-diagnos hos en förstegradssläkting, eller en tidigare känd *FBN1*-mutation i familjen, räcker det om ett huvud- och ett sidokriterium uppfylls i två olika organsystem.

Diagnosen Marfan syndrom är möjlig även om *FBN1*-genen screenats utan avvikelser;

Om det föreligger en aortarotsdilatation ($Z \geq 2$) eller aortarotsdissektion men ingen linsluxation.

OCH

Om systematiska karaktäristika ≥ 7 poäng (box 2)

OCH

Om bindvävssyndromen Shprintzen-Goldberg, Loeys-Dietz samt den vaskulära formen av Ehlers-Danlos syndrom uteslutits genetiskt.

Diagnosen Marfans syndrom är också möjlig vid endast linsluxation utan engagemang av aortaroten men då krävs påvisande av en tidigare känd *FBNI*-mutation. Om det påvisas en mutation i *FBNI*-genen som inte tidigare är känt associerad med kärlpåverkan skall man istället klassificera tillståndet som ELS (ectopia lentissyndrom).

MASS-fenotyp

Myopi (≥ -3 dioptrier), mitralisklaffsprolaps, icke progredierande gränsdilatation av aortaroten ($Z \leq 2$), systematiska karaktäristika ≥ 5 poäng (box 2) samt minst en skelettavvikelse och striae men ingen linsluxation.

MVPS (Mitralisklaffsprolapssyndrom)

Mitralisklaffsprolaps och gränsdilatation av aortaroten ($Z \leq 2$) utan linsluxation.

ELS (Ectopia lentissyndrom)

Linsluxation med eller utan systematiska karaktäristika med en mutation i *FBNI*-genen som inte tidigare är känt associerad med kärlpåverkan eller utan påvisad mutation i *FBNI*-genen.

¹The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Bart L Loeys, Harry C Dietz, Alan C Braverman, et al. *J Med Genet* 2010 47: 476-485

²Duraektasi är sensitivt med icke specifikt för Marfan syndrom. Är också vanligt förekommande vid Loeys-Dietz syndrom samt i enstaka fall vid den vaskulära formen av EDS. Duraektasi har därför inte samma diagnostiska tyngd som linsluxation och dilatation/dissektion av aortaroten vid bedömning av Marfan syndrom

Box 1 Revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome and related conditions

In the absence of family history:

- (1) Ao ($Z \geq 2$) AND EL=MFS*
- (2) Ao ($Z \geq 2$) AND *FBN1*=MFS
- (3) Ao ($Z \geq 2$) AND Syst (≥ 7 pts)=MFS*
- (4) EL AND *FBN1* with known Ao=MFS

EL with or without Syst AND with an *FBN1* not known with Ao or no *FBN1*=ELS

Ao ($Z < 2$) AND Syst (≥ 5 with at least one skeletal feature) without EL=MASS

MVP AND Ao ($Z < 2$) AND Syst (< 5) without EL=MVPS

In the presence of family history:

- (5) EL AND FH of MFS (as defined above)=MFS
- (6) Syst (≥ 7 pts) AND FH of MFS (as defined above)=MFS*
- (7) Ao ($Z \geq 2$ above 20 years old, ≥ 3 below 20 years) + FH of MFS (as defined above)=MFS*

* Caveat: without discriminating features of SGS, LDS or vEDS (as defined in table 1) AND after *TGFBR1/2*, collagen biochemistry, *COL3A1* testing if indicated. Other conditions/genes will emerge with time.

Ao, aortic diameter at the sinuses of Valsalva above indicated Z-score or aortic root dissection; EL, ectopia lentis; ELS, ectopia lentis syndrome; *FBN1*, fibrillin-1 mutation (as defined in box 3); *FBN1* not known with Ao, *FBN1* mutation that has not previously been associated aortic root aneurysm/dissection; *FBN1* with known Ao, *FBN1* mutation that has been identified in an individual with aortic aneurysm; MASS, myopia, mitral valve prolapse, borderline ($Z < 2$) aortic root dilatation, striae, skeletal findings phenotype; MFS, Marfan syndrome; MVPS, mitral valve prolapse syndrome; Syst, systemic score (see box 2); and Z, Z-score.

Box 2 Scoring of systemic features

- ▶ Wrist AND thumb sign – 3 (wrist OR thumb sign – 1)
 - ▶ Pectus carinatum deformity – 2 (pectus excavatum or chest asymmetry – 1)
 - ▶ Hindfoot deformity – 2 (plain pes planus – 1)
 - ▶ Pneumothorax – 2
 - ▶ Dural ectasia – 2
 - ▶ Protrusio acetabuli – 2
 - ▶ Reduced US/LS AND increased arm/height AND no severe scoliosis – 1
 - ▶ Scoliosis or thoracolumbar kyphosis – 1
 - ▶ Reduced elbow extension – 1
 - ▶ Facial features (3/5) – 1 (dolichocephaly, enophthalmos, downslanting palpebral fissures, malar hypoplasia, retrognathia)
 - ▶ Skin striae – 1
 - ▶ Myopia > 3 diopters – 1
 - ▶ Mitral valve prolapse (all types) – 1
- Maximum total: 20 points; score ≥ 7 indicates systemic involvement; US/LS, upper segment/lower segment ratio.

Kvot armspann/längd ≥ 1.05 . US/LS kvot $\leq 0,85$

Striae på udda lokalisationer

Pga. av bristande specificitet ingår *ej* led-överörlighet, hög gom, ärrbräck eller recidiverande bräck längre i syndromet.

Hos 30 % har anlaget uppstått som ny mutation medan resterande har ärvt anlaget från endera föräldern.

Dominant ärftlighet med hög penetrans och mycket variabel expressivitet.

Aortaroten skall mätas i nivå med sinus valsalva.

Stanford B dissektion utgör 10 % av dissektionerna hos de med Marfan syndrom.

Vaskulär form av Ehlers-Danlos syndrom

Pga av uttalad bindvävsvaghet hög risk för spontana bristningar i bukens hålorgan inkl. tarm samt aneurysm och dissektion i medelstora kärl. Perforation av sigmoidum är vanligast men även tunntarm och magsäck kan drabbas. Mer än 80 % är symtomatiska vid 40 år och medellivslängden är 48 år. Dödligheten bland män är 2-3 gånger högre och insjuknandet tidigare. Kvinnor har 15 år längre överlevnadstid. Karaktäriseras i övrigt av tunn genomskinlig hud, större blåmärke. Överrörlighet ffa i småleder. Ibland avvikande ansiktsdrag (tunna läppar samtiltrum, spetsig näsa samt stora ögon). Åldrat utseende i ansikte samt händer. Vanligt med ljumskbräck, pneumothorax och ledluxationer. De flesta barn med sjukdomen har få komplikationer varför sjukdom kan förbli oupptäckt.

Dominant ärftlighetsgång, dvs om anlaget är nedärvt så 50 % risk för förstegradsläktingar. Beaktat sjukdomens allvarliga karaktär så skall presymtomatisk anlagsbärartest föregås av genetisk vägledning. Mutationstypen prognostiskt för överlevnad.

Kärlsjukdom:

I hälften av fallen är kärlrupturerna lokaliserade till buk- eller thorax men kan även inträffa i huvud- och nackområdet (25 %) samt i extremiteter (25 %). Rupturerande aneurysm i medelstora kärl t ex mjältartär, dissektioner i aorta eller halskärl samt arteriovenösa fistlar särskilt i sinus cavernosus är typiska. Medelålder för första kärlhändelse var 23 år i ett större material (20 % före 20 års ålder). Dissektion kan förekomma utan dilatation.

Övriga manifestationer:

Ruptur av colon, tunntarm, ventrikel men även lever och mjälte förekommer. Klumpfot (12 %) och medfödda höftledsluxationer (3 %) vanliga.

Medelålder vid dissektion:

23 år.

Utredning vid verifierat bärarskap:

Tydliga rekommendationer saknas.

MR-angio eller DT-angio av kärlen intrakraniellt, i thorax och buk vid diagnos rimlig. Varningstext i journal.

Uppföljning av vuxna bärare:

Tydliga rekommendationer saknas mycket beroende på att undersökningar inte alltid identifierar vilka kärl som senare rupturerar och de risker som finns med förebyggande ingrepp. Rimligt att följa upp avvikande kärlfynd från tidigare kärlhändelser eller primärutredning. Kontrollintervall beroende på kärlpatologi. MR-angio intrakraniellt, i thorax och buk vartannat år även i avsaknad av fynd rimlig. DT-angio undviks eftersom strålbastningen blir stor på dessa unga individer.

Graviditet:

Ökad risk för uterusruptur under graviditet och allvarliga blödningar i peripartum-perioden. Många kvinnor har haft många komplikationsfria förlossningar men mödradödligheten anges vara 12 % (uterus -eller kärlruptur). Kvinnor i fertil ålder med sjukdomen skall informeras om dessa risker. Graviditet handläggs i samråd med specialist och förlossning bör om möjligt ske på sjukhus med kärlkirurgi.

Levnadsråd:

Avstå från kontaktsporter, tävlingsidrott och kraftig isometrisk träning.

Profylaktisk läkemedels behandling:

Alla individer med EDS skall rekommenderas betablockeraren celiprolol i upp-trappande dos till 200 mg x 2 reducerar risken för kärlihändelser. Licenspreparat. Om tolerabelt bör dessutom målblodtryck ligga under 120 mm Hg systoliskt och då i första hand med hjälp av ARB (angiotensionreceptorblockerare).

Indikation för profylaktisk operation hos vuxna:

Tydliga rekommendationer saknas.

Man undviker kirurgiska ingrepp i kärlen så långt möjligt. Däremot finns alltmer positiva erfarenheter av profylaktiska endovaskulära ingrepp men större sammanställningar av utfall saknas.

Särskilda hänsynstagande vid operation:

Elektiv kirurgi endast på mycket väl övervägd indikation och tillsammans med kärlkirurg. Angiografier endast på vitalindikation (t.ex. inför en intervention av livshotande kärlihändelse). Risk för kolonperforation vid koloskopi, andra metoder används så långt möjligt. Livsnödvändig kirurgi (t.ex. vid tarmperforation) måste dock utföras och mortaliteten vid sådana ingrepp beskrivs ha legat kring 15 %.

Referenser:

Pepin, MG, Byers, P. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>

Pepin MS, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and Genetic Features of Ehlers-Danlos Syndrome typ IV, the Vasculat Type. N Engl J Med 2000;342:673-80

Ong KT, Perdu J, De Backer J et al. Effects of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective, randomized, open, blinded-endpoints trial. Lancet 2010;376:1476-84

Hatzaras M. Tranquilli M. Coady P.M. Barrett J. Bible J.A. Elefteriades. Weight Lifting and Aortic Dissection: More Evidence for a Connection. Cardiology 2007;107:103–106

HTAD med MYLK-mutation

MYLK -MYosin Light chain Kinase är höggradigt uttryckt i glatta muskelceller och har en central funktion för actin-myosin reglerad cytoskelettfunktion. Nedsatt funktion i kärlväggens glatta muskulatur medför sannolikt minskad hållbarhet för pulsvågens biomekaniska stress i thorakal aorta. Histologi av enstaka fall med *MYLK*-relaterad aortasvaghet har visat lätt degeneration av de glatta muskelfibrerna i median tillsammans med inlagring av proteoglykan.

Kärlsjukdom:

Litteraturen är mycket sparsam, endast 10 publicerade patienter med dissektion och våra egna fem patienter. Skador i *MYLK*- genen ger typ-A aortadissektioner men också typ-B aortadissektioner. Aortadissektionen har i åtminstone två av de tio fallen inträffat vid endast lätt vidgade aortadiametrar (4 cm). I vår familj förekommer även intrakraniella aneurysm.

Medelålder vid dissektion:

Medelåldern vid dissektioner hos de 10 publicerade fallen var 65 år men flera patienter har dissekerat före 20 års ålder. Hos oss har en person dissekerat vid 22 års ålder, övriga 40-60 år.

Utredning vid verifierat bärarskap:

Ekokardiografi med mätning av aorta ascendens diameter och kartläggning av aorta- och mitralisklaffar.

Därefter årliga kontroller av anlagsbärare.

MR-angio eller DT-angio av kärlen från bäcken upp till intrakraniellt vid diagnos. TAM-rond efter utredning.

Uppföljning av vuxna bärare:

Om primärutredning visar aneurysm skall kärlavsnittet kontrolleras igen efter 6 månader för att påvisa eventuell tillväxt. Om inte bilden föranleder annat rekommenderas därefter årliga kontroller med ekokardiografi.

MR-angio (eller DT-angio) av kärlen från bäcken upp till intrakraniellt som följs upp individuellt vid positiva fynd. Vid normala fynd, tills vidare kontroll vart 5:e år.

TAM-rond vid progress eller behov.

Profylaktisk behandling:

1. Carvedilol, upptrappning till 25 mg dagligen.
2. Losartan 50-100 mg, alternativt candesartan 8-32 mg dagligen.
3. BT < 130/80 mm Hg.

Levnadsråd

Avråd från kontaktsporter, tävlingsidrott och kraftig isometrisk träning.

Graviditet

Intet känt och inga sådana komplikationer kända i vår familj men det föreligger rimligen en ökad risk för aortadissektion eller aneurysmruptur under graviditet eller postpartumperiod. Rimligt att följa anlagsbärare med ekokardiografi varannan månad under graviditet.

Indikation för profylaktisk operation hos vuxna:

Inga erfarenheter finns. Dissektioner har inträffat vid nära normala aortadiametrar. För närvarande rekommenderar vi operation vid aortarot eller aorta ascendens överstigande 40 mm.

Särskilda hänsynstagande vid operation:

Erfarenhet från egna två fall har inte visat några tecken till särskild kärlskörhet under operation.

Referenser:

Wang L, Guo DC, Cao J et al. Mutations in Myosin Light Chain Kinase Cause Familial Aortic Dissections. Am J Hum Gen 2010;87:701-707

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@regionvasterbotten.se

Hemsida: regionvasterbotten.se/ckg

Informationsbroschyrer finns för nedladdning på hemsidan.



Bo Carlberg, Överläkare, Docent, Medicincentrum

Katarina Englund, Genetisk vägledare

Peter Nyberg, Överläkare, Klinisk genetik

Adresser till de kliniskt genetiska enheterna i Sverige

Norra sjukvårdsregionen:

Klinisk Genetik

Laboratoriemedicin,

byggnad 6M, 1tr

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