Arvelige hjertesygdomme hos børn

Retningslinjer for håndtering af børn med arvelige hjertesygdomme

Dansk Pædiatrisk Selskab

og

Dansk Cardiologisk Selskab

2016

Indhold

Arbejdsgruppens medlemmer 2
Indledning 3
Kommissorium 3
Genetisk undersøgelse af børn 4
Bio-informatik 4
Forsikringsmæssige aspekter af familie-udredning af a priori raske børn 4
Aldersafgrænsning – pædiatri overfor øvrige specialer 4
Forudsætninger og samarbejde – involverede specialer 4
SYGDOMSSPECIFIK DEL 5
KARDIOMYOPATIER 5
Syndrom-diagnoser med hjerteinvolvering 5
Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) 5
Familiær dilateret kardiomyopati (DCM) 6
Restriktiv kardiomyopati (RCM) 7
Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati (ARVC) 7
Venstre ventrikel non-compaction (LVNC) 8
Muskeldystrofier (MD) 9
ION-KANAL SYGDOMME 12
Langt QT syndrom (LQTS) 12
Kort QT syndrom (SQTS) 13
Brugada syndrom (BrS) 13
Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT) 14
FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLÆMI (FH) – FOREKOMST AF TIDLIG ISKÆMISK HJERTEKARSYGDOM (IHS) 16
FAMILIÆR AMYLOIDOSE 18
AFLEJRINGSSYGDOM 18
Fabrys sygdom 18
ANDRE ARVELIGE HJERTESYGDOMME 19
Arvelig pulmonal arteriel hypertension (PAH) 19
Arvelige torakale aortasygdomme 19
Syndrom associerede aortasygdomme 19
Non-syndrom associerede aortasygdomme 20
Pludselig uventet hjertedød og overlevere efter hjertestop 21
Hjertemedicin doser til børn 24

Arbejdsgruppens medlemmer

Dansk Pædiatrisk Selskab - DPS

Dorthe Lisbeth Jeppesen, Hvidovre Hospital
Helle Andersen, Odense Universitetshospital
Anne Maria Herskind, Odense Universitetshospital
Jesper Bjerre, Aarhus Universitetshospital
Martin Faber Boxill, Regionshospitalet Viborg
Jesper Reimers, Rigshospitalet

Dansk Cardiologisk Selskab - DCS

Bjarke Risgaard, Rigshospitalet
Bo Winkel, Rigshospitalet
Finn Lund Henriksen, Odense Universitetshospital
Alex Hørby Christensen, Rigshospitalet
Helle Lynge Kanstrup, Aarhus Universitetshospital
Helle Petri, Rigshospitalet
Henning Bundgaard, Rigshospitalet
Henrik Kjærulf Jensen, Aarhus Universitetshospital
Ib Christian Klausen, Regionshospitalet Viborg
Jacob Tfelt-Hansen, Rigshospitalet
Jens Mogensen, Odense Universitetshospital
Juliane Theilade, Herlev-Gentofte Hospital
Lia Evi Bang, Rigshospitalet
Lisbeth Nørum Pedersen, Aarhus Universitetshospital
Morten Steen Kvistholm Jensen, Rigshospitalet
Pernille Corell, Roskilde Sygehus
Reza Jabbari, Bispebjerg Hospital

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik DSMG

Flemming Skovby, Rigshospitalet, Roskilde Sygehus

Øvrige bidragydere

Alfred Peter Born, Rigshospitalet, DPS
Anne Tybjærg Hansen, Rigshospitalet, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Fredrik Folke, Herlev-Gentofte Hospital, DCS
Hanne Hove, Rigshospitalet, DPS

Indledning

Denne vejledning supplerer DCS's Rapport om Arvelige Hjertesygdomme fra 2013 og er udarbejdet i et tæt samarbejde mellem DCS og DPS med bidrag fra en række andre specialer, bl.a. Dansk Selskab for Medicinsk Genetik.

I denne vejledning om arvelige hjertesygdomme hos børn, beskrives udredning, behandling og opfølgning af pædiatriske patienter samt familieudredning, der inddrager børn.

For et betydeligt antal hjertesygdomme er der identificeret en genetisk ætiologi. Hovedparten af disse sygdomme er dominant arvelige. Dette indebærer, at første-ledsslægtninge (forældre, søskende og børn), som hver især har 50%'s risiko for også at bære den sygdomsfremkaldende genændring – har risiko for at udvikle samme sygdom som probanden. Det er dog ikke alle anlægsbærere, der udvikler den pågældende sygdom, ligesom sygdomsmanifestationerne kan variere betydeligt. Dette indebærer, at den kliniske karakteristik – her som i den øvrige kardiologi - er afgørende for håndteringen af slægtningene.

For flere af de pågældende sygdomme kan livstruende "hjertesygdom", f.eks. ventrikulær arytmi være debutsymptom. Ved familieundersøgelse vil hovedparten af de slægtninge, der er i risiko, kunne identificeres og dermed kunne tilbydes tidlig rådgivning og behandling.

På denne baggrund har DCS i 2006 med opdatering i 2013 udarbejdet retningslinjer for udredning af slægtninge til voksne patienter med arvelige kardiovaskulære sygdomme.

DCS's retningslinjer omhandler som anført voksne med arvelig hjertesygdom, men kun i begrænset omfang børnene i disse familier, og omhandler ikke børne-probander.

Formålet med dette arbejde er at udvide anbefalingerne vedrørende håndtering af patienter med arvelige hjertesygdomme – og deres slægtninge – til også at omfatte håndtering af børn.

Rapporten "Arvelige Hjertesygdomme" fra DCS 2013 dækker en lang række almene aspekter vedrørende rationale for og indhold af familieudredning, udredningens trin, beskrivelse af kriterier for klinisk henholdsvis genetisk udredning, anbefalinger vedrørende genetisk rådgivning, etiske, organisatoriske, juridiske og laboratoriemæssige aspekter. For hovedparten af disse dele henvises derfor til pågældende rapport.

Anbefalingerne i denne rapport er udarbejdet i et meget nært samarbejde mellem DPS og DCS. Dette har bl.a. været motiveret af, at der er tale om familier, som nok i særlig grad efterlyser, at vi i sundhedsvæsenet tilbyder systematiseret og harmoniseret udredning både for voksne og børn.

Håndtering af voksne med arvelige hjertesygdomme vil således uændret foregå i voksen-kardiologisk regi, medens børn med påvist eller mistænkt arvelig hjertesygdom vil blive tilknyttet de børneafdelinger og kardiologiske afdelinger, som har ekspertise indenfor dette område.

Kommissorium

Arbejdsgruppens kommissorium knytter sig udelukkende til håndtering af børn med påvist eller mistænkt for arvelig hjertesygdom – og omfatter følgende:

1) At afgrænse- og kort motivere, for hvilke sygdomme børne-slægtninge skal tilbydes udredning.
2) For hver af sygdommene at angive rekommandationer i forhold til børne-slægtningene vedr.:
    a. Fra hvilken alder tilbydes klinisk undersøgelse.
    b. Klinisk udredningsprogram – dvs. hvilke undersøgelser, der indgår i udredningen.
    c. For hvilke sygdomme udredningen indeholder anbefaling af genetisk undersøgelse af børn.
    d. Genetisk udredning – dvs. for hvilke sygdomme og fra hvilken alder, der evt. foreslås genetisk udredning.
    e. Plan for langtidsopfølgning, inklusive kontrol-intervaller, undersøgelses-modaliteter og evt. risikoscore.
    f. Evt. forholdsregler vedrørende sport og anden fysisk aktivitet.
3) For børne-probander – og afficerede børne-slægtninge at angive rekommandationer som under 2) b-f.
4) At redegøre for faglige forudsætninger og samarbejder for den genetiske kardiovaskulære udredning i Danmark, således at der opnås sammenhæng mellem håndteringen af familier med børn og voksne.

    Derudover ønskes, at rapport-gruppen yderligere varetager følgende (ikke som del af rapporten)

5) At udarbejde patient- og slægtningeinformation til børn og forældre.
6) At fremsætte forslag til formidling og implementering af gruppens forslag.

Arbejdsgruppen blev anmodet om at tage udgangspunkt i DCS's rapport "Arvelige Hjertesygdomme" fra 2013 og for hver af sygdommene at udarbejde et kort tillæg omhandlende håndteringen af børnene. Måtte der være arvelige hjerte-kar-sygdomme, som ikke er medtaget i DCS-rapporten fra 2013 må arbejdsgruppen tage stilling til om disse tilstande skal medinddrages.

Kommissoriet blev udarbejdet af bestyrelserne i DCS og DPS i fællesskab.

Genetisk undersøgelse af børn

Genetisk undersøgelse af børn forudsætter genetisk rådgivning og informeret samtykke fra forældrene. Børn i alderen 15-17 år kan selv samtykke, men også her skal forældremyndighedsindehaveren informeres og inddrages i den unges beslutning. Rådgivningen bør omfatte information om i hvor stor en del af klinisk sikre tilfælde, der kan påvises mutation, om nedsat penetrans, variabel ekspressivitet og om at en normal mutationsanalyse ikke udelukker den mistænkte diagnose.
Genetisk undersøgelse bliver oftest opfattet som synonymt med molekylærgenetisk undersøgelse (mutationsanalyse), men i nogle sammenhænge kan andre parakliniske undersøgelser fastslå en genetisk diagnose (se eksempel 1 nedenfor).
Hensynet til barnets tarv spiller en afgørende rolle for beslutningen om genetisk undersøgelse. Ved kliniske manifestationer eller mulighed for behandling/forebyggelse af den pågældende sygdom, vil genetisk undersøgelse i visse tilfælde kunne bekræfte diagnosen og tillade tidlig intervention til gavn for barnet. Afkræftelse af diagnosen fritager barnet for at deltage i monitorering for sygdomsdebut. Pædiater eller kardiolog med særlig erfaring med genetisk rådgivning og fortolkning af genetiske analyser kan varetage rådgivningen, evt. med tilbud om supplerende rådgivning på Klinisk Genetisk afdeling med grundig drøftelse af problemer som stigmatisering og forsikringsproblemer.
Eksempel 1. 8-årig dreng med disposition til familiær hyperkolesterolæmi (FH) og total kolesterol 9. Sidstnævnte sandsynliggør diagnosen FH, og start af statinbehandling kræver ikke molekylærgenetisk undersøgelse for familiens LDLR-mutation. Omvendt vil et normalt mutationssvar hos hans tvillingebror med total kolesterol 5,5 fritage denne for langvarig opfølgning med gentagne kolesterolanalyser.
Er der tale om en sygdom uden mulighed for intervention i barnealderen, eller om en sygdom med debut i voksenalderen, er genetisk undersøgelse i barnealderen næppe i barnets tarv, men kan vente til sygdomsdebut eller til barnet selv kan give informeret samtykke eller er myndig.
Eksempel 2. 5-årig dreng med familiær disposition til hypertrofisk kardiomyopati. Barnet tilbydes klinisk opfølgning. Fund af familiens mutation hos barnet vil ved denne sygdom ikke få terapeutisk konsekvens, og molekylærgenetisk afklaring bør almindeligvis vente til barnet selv kan tage stilling, dvs. iht Sundhedsloven fra 15-16 års alderen.
I enkelte tilfælde vil der være et pres fra forældre om afklaring af børns mutationsstatus, som man kan vælge at efterkomme efter gentagne, grundige samtaler. I drøftelserne med forældrene om evt.genetisk testning af barnet før 15-16 års alderen kan bl.a. indgå sygdommens debut-tidspunkt og sværhedsgrad i familien og det kliniske kontrolprogram. Disse overvejelser gælder generelt for de sygdomme, for hvilke, der i rapportens "Sygdomsspecifikke" del anføres, at genetisk testning almindeligvis tilbydes fra 15-16 års alderen.

Familier med børn med arvelig hjertesygdom kan være kandidater til prænatal diagnostik eller præimplantationsgenetisk diagnostik (ægsortering), hvis de vil sikre at evt. kommende børn ikke får samme sygdom. Genetisk rådgivning med drøftelse af familiens forplantningsmæssige alternativer hører hjemme i Klinisk Genetisk regi.
Eksempel 3.
En 32-årig kvinde falder om med hjertestop og genoplives. Hun diagnosticeres med langt QT syndrom. Der påvises en sikkert sygdomsfremkaldende mutation i et gen, der koder for en kalium-kanal. Hendes 1½ år gamle datter har normalt EKG, men idet positivt gen-fund hos barnet generelt vil afføde behandlingsindikation, tilbydes genetisk undersøgelse af barnet. Barnet bærer mutationen og sættes derfor umiddelbart i primær-profylaktisk behandling med beta-blokker.
Eksempel 4. 25-årig kvinde med familiær disposition til amyloidose; faderen død efter hjertetransplantation. Har selv ingen kliniske tegn på hjertesygdom som følge af amyloidose, men er positiv for familiens transthyretin-mutation og har derfor 50% risiko for at føre mutationen videre. Efter genetisk rådgivning vælger den pågældende at forsøge præimplantationsgenetisk diagnostik og føder senere tvillinger uden familiens mutation.

Bio-informatik

Ved fund af en genetisk variant ved molekylærgenetisk undersøgelse kan det være vanskeligt at afgøre, om den givne variant er sygdomsfremkaldende eller blot er en ikke-betydende genetisk variant (polymorfi). Fortolkningen af tvivlstilfælde har betydning for den genetiske rådgivning og kan ændre sig over tid, efterhånden som der bliver samlet mere viden om de enkelte varianter. En tæt kontakt mellem laboratorium, bioinformatikkere og klinikere er derfor vigtig, og det kan være nødvendigt at revurdere molekylærgenetiske fund af en vis alder.

Forsikringsmæssige aspekter af familie-udredning af a priori raske børn

Der henvises til rapporten Arvelige Hjertesygdomme, 2013 side 17.
Påvises der en arvelig hjertesygdom vil forsikringstageren være forpligtet til på forlangende at oplyse livsforsikrings- eller pensionskasse (F&P) om dette ved nytegning. F&P må derimod ikke spørge om resultat om gen-testning. Imidlertid må de med den nuværende lovgivning spørge, om der er sygdom i familien. Denne information kan få negative konsekvenser ift. bl.a. F&P. I DK tegner man almindeligvis først livsforsikring eller opretter pensionsordning når man er over 18 år. Barnet risikerer derfor, at vedkommende efter etablering af en klinisk hjertediagnose i barndommen, som voksen kan få vanskeligheder med at oprette livsforsikring eller pension – eller at det bliver dyrere. Imidlertid kan dette i en sådan familie også ses alene fordi det oplyses, at f.eks. faren har en arvelig hjertesygdom.

Aldersafgrænsning – pædiatri overfor øvrige specialer

Denne rapports indeholder en række anbefalinger for, ved hvilken alder børn og unge bør undersøges og behandles. Særligt på baggrund af, at der er tale om håndtering af familier, er samarbejdet – og systematikken i håndteringen - mellem de pædiatriske og de kardiologiske afdelinger helt afgørende. Nogle steder er der en afgrænsning mellem pædiatri og øvrige specialer ved 15 år, mens grænsen andre steder er 18 år.

Forudsætninger og samarbejde – involverede specialer

Udover det pædiatriske (med speciale i børne-kardiologi) og det kardiologiske speciale bidrager en række andre specialer til håndteringen af børn med arvelige hjertesygdomme. Det drejer sig bl.a. om klinisk genetik, obstetrik, patologi,

retsmedicin, neurologi og klinisk biokemi. Derudover er der samarbejde med klinikkerne for sjældne sygdomme.
Yderligere er de arvelige hjertesygdomme hos børn relativt sjældne. Udredning, behandling og kontrol af de arvelige hjertesygdomme bør derfor ikke kun tilrettelægges således, at der sikres tilstrækkelig patientvolumen og ekspertise, men også således at øvrige involverede specialer er tilgængelige.
Endelig skal det kunne tilgodeses, at familierne vil forvente, at udredningen af slægtningene foregår i koordinerede og sammenhængende forløb.
Flere steder er der oprettet regelmæssige konferencer med repræsentanter fra de anførte specialer.

SYGDOMSSPECIFIK DEL

KARDIOMYOPATIER

Syndrom-diagnoser med hjerteinvolvering

Påvises en syndrom-diagnose med hjerteinvolvering, vil familie-udredningen typisk foregå i den special-funktion, som håndterer det samlede syndrom. Det drejer sig bl.a. om metaboliske sygdomme og primære muskelsygdomme.

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Definition

Uforklaret fortykkelse af myokardiet med Z-score >2 (Online beregner http://www.parameterz.com/sites/m-mode, Kampmann C et al.[1]). Der er kun ekkokardiografisk referenceområde for septal og bagvægstykkelse. Ofte ses septal hypertrofi, men hypertrofien kan også være apikal eller koncentrisk.

Prævalens

1:500 i baggrundsbefolkningen. Anslået 15 børn med påvist diagnose i DK.

Ætiologi

Som hos voksne påvises oftest mutationer i sarcomergener, men HCM ses desuden som led i metaboliske sygdomme (fedtsyre-oxidations-defekter, glykogen-aflejringssygdomme, lysosomale eller mitokondrielle sygdomme) eller syndromer (Noonan, LEOPARD, Friedreich ataxia, Beckwith-Wiedemann) (DCS rapport, tabel 1). Yderligere ses en reversibel HCM fænotype hos børn af diabetiske mødre. Ved debut tidligere end 1 års alderen er ætiologien hyppigst metaboliske sygdomme eller syndromer.

Symptomer

Børn med HCM er oftest asymptomatiske, men der kan ses anstrengelsesudløste brystsmerter, funktions-dyspnø, palpitationer (atrieflimmer/flagren), synkoper og pludselig død. HCM er en hyppig årsag til pludselig uventet hjertedød hos børn og unge under 35 år.

Prognose

Mindre end 5% af HCM patienter får nedsat systolisk funktion (EF <50 %). Senkomplikationer er progredierende hjerteinsufficiens, arytmier og risiko for SCD.

Debut af HCM før 1 års alderen[6], HCM som led i syndrom, HCM som led i medfødt metabolisk lidelse eller hjertesvigtsymptomer på diagnosetidspunktet er forbundet med særligt dårlig prognose[2]. Samtidig tilstedeværelse af flere risikofaktorer (alder <1 år, kombineret dilateret/hypertrofisk kardiomyopati fænotype, hjertesvigtsymptomer og flere abnorme ekkokardiografiske mål) antyder, at tæt opfølgning er relevant pga. risiko for udvikling af komplikationer.

Primær udredning

Barne HCM proband

- Anamnese, alm klinisk us, BT, EKG, metabolisk screening. Ved syndromsuspicio foretages evt. arrayCGH/specifik syndrom PCR.
- Ekkokardiografi: LV dimensioner, LVEF (MOD BP), MI, LA størrelse, E/A ratio, E/'E, SAM, venstre ventrikel udløbs-obstruktion (LVOTO) inkl. Valsalva. Andre årsager til hypertrofi (klapsygdom, coarctatio aortae) udelukkes.
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning, evt. ved klinisk genetiker.
- Risikostratificering for SCD udføres årligt v/ alder > 8 år og omfatter:
    - Holter monitorering 48 t.
    - Ekkokardiografi.
    - Anamnese (fokus på synkoper).
    - Evt. arbejdstest (fra 10 år): BT respons, arytmi.

Familieudredning

Barne HCM proband

Forældrene

Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.

Søskende

Klinisk undersøgelse

Søskende til pædiatriske HCM patienter tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår.
Udredningen retter sig efter den påviste ætiologi hos probanden. Herudover;

- Almindelig klinisk undersøgelse med EKG.
- Ekkokardiografi: Som for proband.
- Ingen risikostratificering medmindre diagnosen påvises.

Genetisk undersøgelse

Hvis der er påvist en sygdoms-fremkaldende mutation hos probanden, kan der tilbydes genetisk undersøgelse. Det afhænger af en individuel vurdering og samråd med forældrene, om testning skal ske før 15-16 års-alderen (Se det indledende afsnit om genetisk udredning af børn).

Voksen HCM proband

Hvis probanden først har fået stillet HCM diagnosen i voksenalderen, tilbydes klinisk undersøgelse fra 5 års alderen – evt. først fra 10 års alderen.

Opfølgning af børn

Barne HCM proband

Fornyet undersøgelse ca. 6 mdr. efter diagnosen er stillet. Hvis asymptomatisk og ekkokardiografisk uændret ses barnet til årlig risikostratificering for SCD (se nedenfor). Ved ekkokardiografisk progression eller symptomer ses patienten hyppigere. Ved ICD implantation samtidig opfølgning i ICD ambulatorium.

Søskende til barne HCM proband
Ved normale undersøgelser initialt, undersøges søskende igen 5 og 10 år gamle og fra 10 års alderen årligt til 18 års alderen.

Børn af voksen HCM proband
Ved normale forhold ved første undersøgelse, herefter årligt fra 11- 18 års alderen.

Behandling
Behandlingen retter sig mod den tilgrundliggende ætiologi.
Asymptomatisk: Ingen behandling.
Medicin: Ved symptomer og evt. ved LVOT obstruktion startes betablokker. Calciumantagonist kan alternativt overvejes. Antikoagulations behandling (marevan) ved atrieflimren/flagren (AF).
Kirurgi: Hvis der på trods af relevant medicinsk behandling fortsat er betydende LVOTO og sværere symptomer, kan myektomi være indiceret. Alkohol-ablation udføres almindeligvis ikke hos børn.
ICD: Er indiceret efter genoplivet hjertestop. Derudover vurderes indikationen for ICD ud fra den årlige risiko-score (se nedenfor).
Hjertetransplantation ved end-stage HCM.

Risikostratificering for pludselig død
For børn >8 år er risikofaktorerne for SCD;
Svær hypertrofi (≥30 mm eller Z score ≥6)
Uforklaret synkope
NSVT
SCD i familien
Ved ≥ 2 af disse risikofaktorer overvejes ICD implantation. I særlige tilfælde evt. ICD ved 1 risikofaktor.
Der findes ikke risikostratificering for børn <8 år.

Sportsudøvelse
Der frarådes elitesport eller fysisk aktivitet, der kan sidestilles hermed. Der anbefales fysisk aktivitet på motionsplan, herunder fx deltagelse i skoleidræt. Ingen restriktion ved fænotypisk raske slægtninge.

Referencer

1. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe Heart. 2000 June; 83(6): 667-672.
2. Lipshultz SE et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013; 382: 1889–97
3. O'Mahony C et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2013; 99(8):534-41
4. Östman-Smith I, Rossano JW, Shaddy RE. Hypertrophic cardiomyopathy: do sudden death prevention strategies in children differ between Europe and North America. Curr Opin Cardiol 2013, 28:130–138
5. ESC guidelines 2014, on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy Eur Heart Jl 2014; 35: 2733–2779
6. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM et al. Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children Findings From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation. 2007 Feb 13;115(6):773-81.

Familiær dilateret kardiomyopati (DCM)

Definition
DCM er defineret ved dilatation af venstre ventrikel (Z score over 2, (Online beregner http://www.parameterz.com/sites/m-mode,) og nedsat systolisk funktion (EF <40% eller FS <25%) i fravær af abnorm fyldning som det eksempelvis ses ved kongenitte hjertelidelser og hjerteklapsygdom. Der kan være ledsagende dilatation og nedsat systolisk funktion af højre ventrikel om end dette ikke indgår i definitionen af DCM.

Prævalens
Der anslås at være ca. 150 børn med diagnosen i DK.

Ætiologi
I 2/3 af tilfældene er årsagen til DCM ukendt. I de forklarede tilfælde påvises oftest følgende diagnoser: myokarditis, eller neuromuskulær lidelse (f.eks. Becker og Duchennes muskeldystrofi). Blandt de sjældne årsager findes abnormt afgående koronararterier, vedvarende brady- og taky-arytmier, følger efter strålebehandling og kemoterapi samt metaboliske sygdomme.
Man regner med, at 30-40% af de uforklarede former af DCM er arvelige og kan skyldes mutationer i mere end 100 forskellige gener. Arvegangen er oftest dominant.

Symptomer
Patienterne har symptomer på hjertesvigt som varierer med alderen. Spædbørn kan præsentere sig med åndenød i forbindelse med fødeindtagelse, øget trætbarhed, og manglende vægtstigning. Små børn har ofte gastrointestinale symptomer, astmatisk vejrtrækning, øget trætbarhed og manglende trivsel. Større børn har typisk nedsat funktionsniveau, astmatisk vejrtrækning, gastrointestinale symptomer med smerter og nedsat appetit, samt hjertebanken og besvimelsestilfælde.

Prognose
Prognosen ved DCM hos børn varierer med ætiologien, men generelt angives en 5-års overlevelse på 57-94%. Prognosen er generelt dårligere ved alder <1 år, ved familiære tilfælde og ved svær sygdom på diagnosetidspunktet.

Primær udredning

Barne DCM proband
- Anamnese, alm. klinisk us., BT, EKG, metabolisk screening, virustitre og ved syndromsuspicio foretages evt. arrayCGH / specifik syndrom PCR.
- Ekkokardiografi: LV dimensioner, LVEF (MOD BP), MI, LA størrelse, E/A ratio, E/'E. Andre strukturelle årsager til DCM udelukkes (klapsygdom, coarctatio aortae, koronaranomalier).
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning.

Familieudredning
Ved idiopatisk eller sikker/formodet arvelig årsag til DCM tilbydes kliniske undersøgelser af førsteledsslægtninge.

Barne DCM proband
Forældrene
Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.
Søskende
Kliniske undersøgelser
Søskende til pædiatriske DCM patienter tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår. Udredningen retter sig efter den påviste ætiologi hos probanden og indeholder primært klinisk undersøgelse, ekkokardiografi og EKG.
Genetisk undersøgelse
Hvis der er påvist sygdomsfremkaldende mutation hos probanden, kan der tilbydes genetisk undersøgelse. Det

afhænger af en individuel vurdering og samråd med forældrene, om testning skal ske før 15-16 års-alderen (Se det indledende afsnit om genetisk udredning af børn).

Voksen DCM proband
Børn af voksen DCM proband tilbydes undersøgelse ved 10 års alderen, og fra 15 års alderen følges de med 1-2 års mellemrum til 18 års alderen.

Opfølgning af børn

Barne DCM proband
Patienter med DCM følges på højt specialiseret sygehus, hvor kontrollen tilrettelægges individuelt afhængigt af sygdommens ætiologi og sværhedsgrad.

Søskende til barne DCM proband
Raske søskende tilbydes typisk kontrolundersøgelse igen når de fylder 5 og 10 år. Fra 10 års alderen kontrolleres med 1-2 års mellemrum til 18 års alderen.

Børn af voksen DCM proband
Tilbydes undersøgelse ved 10 års alderen og fra 15 års alderen kontrolleres med 1-2 års mellemrum til 18 års alderen.

Behandling
Behandlingen retter sig mod den tilgrundliggende ætiologi.
- Hjertesvigtsbehandling iht. DCS hjertesvigt NBV.
- Antikoagulation (marevan) kan overvejes.
- ICD: Er indiceret efter genoplivet hjertestop.
- Hjertetransplantation ved end-stage DCM.

Sportsudøvelse
Der frarådes elitesport eller fysisk aktivitet, der kan sidestilles hermed. Der anbefales fysisk aktivitet på motionsplan, herunder fx deltagelse i skoleidræt. Ingen restriktion for fænotypisk raske slægtninge.

Referencer

1. Silva, Jennifer N. A. and Canter, Charles E. 2010. Current management of pediatric dilated cardiomyopathy. Current Opinion in Cardiology, 25:2:80-87
2. Towbin, J. A., Lowe, A. M., Colan, S. D., Sleeper, L. A., Orav, E. J., Clunie, S., Messere, J., Cox, G. F., Lurie, P. R., Hsu, D., Canter, C., Wilkinson, J. D. and Lipshultz, S. E. 2006. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. Jama, 296:15:1867-76
3. Hsu, D. T. and Pearson, G. D. 2009. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. Circ Heart Fail: 2:1:63-70
4. Hsu, D. T. and Pearson, G. D. 2009. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. Circ Heart Fail:2:5: 490-8
5. Alexander PMA, Daubeney PEF, Nugent AW et al. Long-Term Outcomes of Dilated Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood. Results From a National Population-Based Study of Childhood Cardiomyopathy. Circulation. 2013;128:2039-2046

Restriktiv kardiomyopati (RCM)

RCM er en sjælden tilstand hos børn (<10 i DK) og i et stort registerstudie udgjorde RCM <5 % af alle tilfælde af kardiomyopati hos børn med en gennemsnitsalder ved diagnosen på 6±5 år, men 15 % <1 år.
Sygdommen er karakteriseret ved restriktiv ventrikulær fysiologi med normal eller evt. let reduceret systolisk funktion og normale vægtykkelser. Der ses oftest svær bi-atrial dilatation. Patienten er præget af hjertesvigtsymptomer og sygdommen har en alvorlig prognose og hjertetransplantation kan være nødvendig.
Sygdommen kan være led i systemsygdom – eller være familiær – rapporteret i ca. 25 % af tilfældene. Endvidere ses ikke sjældent i barnealderen, at den skyldes *de novo* mutation.
Restriktiv kardiomyopati kan være i en blandingsform – typisk RCM/HCM og kan ses i familier, hvor andre slægtninge præsenterer sig med anden kardiomyopati, tilsvarende oftest HCM.
Klinisk-genetisk udredning; Hvis aflejringssygdom, systemsygdom eller anden tilgrundliggende ætiologi er udelukket overvejes, om der er tale om familiær form og der tilbydes familieudredning af søskende i alle aldre. Hvis kriterierne opfyldes, tilbydes genetisk undersøgelse, som følger anbefalingerne vedr. hypertrofisk kardiomyopati.

Referencer

1. Sasaki N, Garcia M, Ko HH et al. Applicability of published guidelines for assessment of left ventricular diastolic function in adults to children with restrictive cardiomyopathy: an observational study. Pediatr Cardiol. 2015 Feb;36(2):386-92. doi: 10.1007/s00246-014-1018-z. Epub 2014 Sep 6.
2. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Lancet. 2013 Dec 7;382(9908):1889-97. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2. Epub 2013 Sep 3.
3. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1237-44. Epub 2012 Jul 27.

Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati (ARVC)

Definition
Diagnosen stilles ud fra publicerede kriterier (1). Heri indgår en række morfologiske, elektriske, patoanatomiske og familiære / genetiske kriterier.

Prævalens
Sjælden, formentlig under 10 diagnosticerede børn i Danmark. Det er ekstremt sjældent at se sygdommen hos børn under 10 år. ARVC er dog en kendt sjælden årsag til SCD hos børn og unge.

Ætiologi
Som hos voksne er sygdommen typisk forårsaget af genetiske varianter i desmosom-gener, men en række andre gener er også associeret med sygdommen. Arvegangen er overvejende autosomal dominant, men recessiv arvegang er beskrevet. Det er en klinisk observation, at der ofte findes flere sjældne genvarianter hos samme patient. Der anbefales derfor forsigtighed ved at lade genetikken ligge til grund for diagnosen.
Uhl's sygdom, kendetegnet ved manglende anlæg af RVs myokardie og tidlig symptomdebut, er foreslået som en ARVC-variant, men der foreligger ikke definitive data.

Symptomer
Børn med ARVC kan være asymptomatiske, men der kan ses brystsmerter, dyspnø, palpitationer, svimmelhedsanfald, nærsynkoper, synkoper og pludselig død.

Prognose
Det er vanskeligt at forudsige forløbet for den enkelte patient. Risikoen for SCD hos genotype-positive uden manifest sygdom er minimal. Sent i forløbet kan udvikles ventrikulære arytmier og mere sjældent progredierende hjerteinsufficiens.

Nedsat LVEF og/eller RVEF, klinisk hjerteinsufficiens, stor arytmibyrde, uforklarede synkoper, tidlig debutalder, og hvis patienten er heterozygot for multiple mutationer regnes som dårlige prognostiske tegn.

Primær udredning

Barne ARVC proband

- Anamnese, alm. klinisk us., BT, alm. blodprøver
- EKG: RBBB, epsilon-takker, negative T-takker, low QRS voltage. Negative T-takker V1-V3 er normalt hos børn <14 år.
- SAEKG: Tilstedeværelse af late potentials (opfattes som positiv ved ≥1/3 opfyldte parametre).
- 24 timers Holter: Påvisning af VT og kvantitering af VES.
- Ekkokardiografi: Dimensioner af RV, LV, RVOT (PLAX+SAX), RV fractional area change, og LVEF. Målinger korrigeres for body size area (BSA).
- Evt. MR-scanning af hjertet inkl. kontrast. Kvantificering af RV og LV voluminae/funktion samt påvisning af late enhancement (fibrose). MR-påviste fedtinfiltrationer ses sjældent hos børn med ARVC. Målinger korrigeres for body size area (BSA).
- Arbejdstest ved anstrengelsesudløste symptomer.
- Elektrofysiologisk undersøgelse og myokardiebiopsi er generelt ikke indiceret.
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning.

Familieudredning

Barne ARVC proband

Forældrene

Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.

Søskende

Klinisk undersøgelse

Søskende til pædiatriske eller unge ARVC patienter tilbydes klinisk undersøgelse i 10. leveår.

Udredningen ligner den for probanden og indbefatter ofte:

- Almindelig klinisk undersøgelse.
- EKG og SAEKG.
- 24 timers Holter.
- Ekkokardiografi.
- Oftest MR-scanning af hjertet.

Genetisk undersøgelse

Hvis der er påvist sygdomsfremkaldende mutation hos probanden kan der tilbydes genetisk undersøgelse. Der afventes dog som hovedregel til 15-16 års-alderen forudgået af genetisk rådgivning (se afsnit om genetisk rådgivning af børn ovenfor).

Børn af voksen ARVC proband

Hvis probanden først har fået stillet ARVC diagnosen i voksenalderen, tilbydes undersøgelse fra 15.-16. leveår.

Opfølgning af børn

Barne ARVC proband

Fornyet undersøgelse 6 mdr. efter diagnosen er stillet. Hvis asymptomatisk og uændrede parakliniske fund ses barnet årligt. Ved klinisk eller paraklinisk progression ses patienten hyppigere.

Ved opfølgning foretages klinisk undersøgelse, EKG, EKKO og hvis de andre undersøgelser er positive, da laves MR.

Søskende til barne ARVC proband

Ved normale undersøgelser initialt, undersøges søskende igen hver 3. år og fra 18 års alderen hvert 3-5 år.

Børn af voksen ARVC proband

Ved normale forhold ved 15-16 års undersøgelsen, gentages undersøgelserne med 3-5 års intervaller.

Behandling

Behandlingen afhænger af symptomer, parakliniske fund, og prognostiske markører.

- Ingen behandling af asymptomatiske patienter uden risikofaktorer ved parakliniske undersøgelser.
- Ingen behandling af asymptomatiske, raske mutationsbærere.
- Medicin: Kan bruges ved symptomer og påvist reduceret LVEF. Ingen data understøtter effekt af medicinsk forebyggelse af SCD eller hæmning af udvikling af sygdommen hos mutationsbærere.
- Evt ablation af ventrikulær takykardi: Kan anvendes til udvalgte, symptomatiske patienter. Ingen data understøtter effekt på forebyggelse af SCD.
- ICD: Er indiceret efter genoplivet hjertestop eller hæmodynamisk betydende sustained VT. Kan også være indiceret i udvalgte tilfælde, hvor risikoen for SCD vurderes særligt høj.
- Hjertetransplantation (ekstremt sjældent) ved svær hjertesvigt.

Sportsudøvelse

Ved sikker ARVC diagnose frarådes elitesport eller fysisk aktivitet, der kan sidestilles hermed. Der anbefales fysisk aktivitet på motionsplan, herunder fx deltagelse i skoleidræt. Ingen restriktion ved fænotypisk raske slægtninge.

Referencer

1. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al.. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J. 2010 Apr;31(7):806-14.
2. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. Heart Rhythm. 2011 Nov;8(11):1686-95.
3. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, et al. Importance of CMR within the task force criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 17;65(10):987-95.
4. Tan BY, Jain R, den Haan AD, Chen Y, et al. Shared desmosome gene findings in early and late onset arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Cardiovasc Transl Res. 2010 Dec;3(6):663-73.

Venstre ventrikel non-compaction (LVNC)

Definition

LVNC er primært lokaliseret til venstre ventrikel og karakteriseres af tyndt kompakt myokardium og øget trabekulering og/eller kryptdannelse (non-compaction). Diagnosen stilles ved udmåling af ratioen mellem kompakt og non- kompakt myokardie (non-kompakt/kompakt >2.0, ved MR dog >2,3). LVNC kan ses som isoleret tilstand eller kombineret med DCM, HCM eller RCM.

Prævalens

Forekomsten af LVNC hos børn med kardiomyopati er opgjort til 5-10%. Prævalensen i Danmark er under 10.

Ætiologi
LVNC skyldes formentlig mangelfuld tilbagedannelse af endomyokardiet, som i den tidlige fostertilstand er non-kompakt og udfylder venstre ventrikel. Dette medfører en øget trabekulering af ventriklen. Non-compaction kan optræde isoleret eller som led i kongenit hjertesygdom, genetiske syndromer eller som led i neuromuskulære sygdomme. LVNC kan optræde familiært, og der kan i samme familie ses tilfælde med såvel DCM som HCM, altså flere »sygdomsbilleder« fremkaldt af én og samme mutation

Symptomer
Patienterne kan være helt asymptomatiske, men hyppigst optræder varierende grader af hjertesvigt, ventrikulære arytmier og sjældnere tromboemboliske komplikationer. LVNC kan være årsag til pludselig hjertedød. Symptomerne kan opstå i alle aldre.
Prognose: Stor risiko for død af arytmi eller hjertesvigt ved symptom debut i barnealderen.

Primær udredning

Barne LVNC proband
- Anamese, klinisk undersøgelse, familiehistorie, EKG (ofte med uspecifikke forandringer).
- Ekkokardiografi
    - Non-kompakt/kompakt ratio >2,0.
    - Regional myokadie funktion.
    - Doppler eller kontrast ekkokardiografi til påvisning af krypter/trabekulering.
- Evt. MR.
- Evt. Holter monitorering.
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning. Ved isoleret LVNC testes oftest som ved HCM og DCM..

Familieudredning

Barne LVNC proband
Forældrene
Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.
Søskende
Klinisk undersøgelse
Søskende undersøges fra første leveår klinisk, med ekkokardiografi og EKG.
Genetisk undersøgelse
Hvis der er påvist sygdomsfremkaldende mutation hos probanden kan der tilbydes genetisk undersøgelse. Der afventes dog som hovedregel til 15-16 års-alderen forudgået af genetisk rådgivning (se afsnit om genetisk undersøgelse af børn ovenfor).

Børn af voksen LVNC proband
Selvom probanden først har fået stillet diagnosen i voksenalderen, tilbydes undersøgelse fra første leveår.

Opfølgning af børn

Barne LVNC proband
Følges årligt eller hyppigere ved behov for hjertesvigts-behandling eller arytmi kontrol.

Søskende til barne LVNC proband
Ved normale undersøgelser initialt gentages (klinisk undersøgelse, TTE og EKG) de fra 10 års alderen med 1 til 2 års interval pga. risiko for udvikling af DCM eller HCM.

Børn af voksen LVNC proband
Børn undersøges initialt. Ved normale undersøgelser gentages screening fra 10 års alderen med 1 til 2 års interval pga. risiko for udvikling af DCM eller HCM.

Behandling
Der findes ingen specifik behandling af LVNC. Behandling og forebyggelse af pludselig hjertedød læner sig derfor op ad anbefalingerne for DCM, HCM eller de primære arytmier afhængigt af det kliniske billede.

Behandlingen retter sig mod den tilgrundliggende ætiologi:
- Asymptomatisk og arytmifri: Ingen behandling.
- Ved regional hypokinesi anbefales hjertesvigtsbehandling.
- AK behandling (marevan) overvejes ved tromboemboliske komplikationer.
- Hjertetransplantation kan i sjældne tilfælde komme på tale.

Risikostratificering for pludselig død
ICD er indiceret efter genoplivet hjertestop. Der findes ingen data om risikostratificering for pludselig død ved LVNC. Primær profylaktisk ICD behandling kan anvendes ud fra en individuel vurdering af udbredelsen af det non-kompakte segment, regional hypokinesi, arytmier synkoper m.m..

Sportsudøvelse
Der frarådes elitesport eller fysisk aktivitet, der kan sidestilles hermed. Der anbefales fysisk aktivitet på motionsplan, herunder f.eks. deltagelse i skoleidræt. Ingen restriktion for fænotypisk raske slægtninge.

Referencer

1. Almeida AG, Pinto FJ. Myocardial disease: Non-compaction cardiomyopathy. Heart 2013;99:20 1535-1542
2. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. JACC 2005;46(1):101-5
3. Stöllberger C1, Wegner C, Finsterer J. Fetal Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction: Clinical Presentation, Genetics, Associated Cardiac and Extracardiac Abnormalities and Outcome. Pediatr Cardiol. 2015 May 27. [Epub ahead of print]

Muskeldystrofier (MD)

Definition
Muskeldystrofi (MD) betegner en heterogen gruppe af arvelige muskelsygdomme, karakteriseret ved progressivt tab af muskelmasse og -kraft. Debutalder, sværhedsgrad og arvegang varierer imellem de enkelte MD typer.

Prævalens
Prævalensen varierer for de enkelte MD typer, hvoraf dystrophia myotonica type I (DM I) er den hyppigste muskeldystrofi i DK. Se skema nedenfor. Der anslås at være mellem 200 og 300 unge under 18 år med MD i DK.

Ætiologi
De tilgrundliggende gendefekter og de associerede proteinprodukter er identificerede for de fleste MD-kategorier.

Symptomer
Primært rammes skeletmuskulaturen, men ved nogle MD typer ses samtidig hjertepåvirkning, som DCM, overledningsforstyrrelser, arytmier eller SCD.

Hjertepåvirkningen er oftest uafhængig af den øvrige muskelpåvirkning og i nogle tilfælde debuterer patienterne med kardial involvering.

Prognose

MD er uden specifikke behandlingsmuligheder. Ved Duchenne muskeldystrofi er den gennemsnitlige livslængde 25 år, ved Becker muskeldystrofi 40-50 år, DM type-1 er den 45-60 år og ved andre typer MD er livslængden normal.

Primær udredning og opfølgning

Den typiske patient er diagnosticeret hos neuropædiatere, men det sker, at hjertepåvirkning manifesterer sig først. Udredningen, inklusive familie-udredningen, er forankret i neuropædiatrisk regi, og det hjertemæssige i børnekardiologisk regi. Den kardiologiske udredning omfatter:

- Anamnese, alm klinisk us, BT, EKG, 24 timers Holter.
- Ekkokardiografi: LV dimensioner, LVEF (MOD BP), MI, LA størrelse, E/A ratio, E/'E, TI gradient, og i øvrigt fuld strukturel undersøgelse.
- Opfølgning af patienterne i henhold til skema.
- Ved mistanke om u-erkendt MD henvises til udredning ved pædiatrisk afdeling med højt specialiseret funktion i neuropædiatri (aktuelt Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital).

Duchenne og Becker muskeldystrofi

DMD og BMD er X-bundne, recessive sygdomme, der skyldes mutationer i dystrofin genet (*DMD*). I DK fødes der ca. 7 drenge med DMD og 3-4 drenge med BMD om året. Hos drenge med DMD debuterer de muskulære symptomer typisk før 5-års alderen og evnen til at gå tabes ved 10-20 års alderen. Ved BMD debuterer symptomerne senere og har et mere varieret forløb og ved de alvorlige tilfælde tabes evnen til at gå ved 15-20 års alderen. Levetiden for DMD og BMD er reduceret til hhv. ca. 25 og 40-50 år.
Patienter med DMD og BMD har høj risiko for DCM, som ofte præsenterer sig i teenageårerne og er en hyppig dødsårsag. Sekundært hertil ses øget risiko for ventrikulære takyarytmier og overledningsforstyrrelser. Hjerteinvolvering ses ved >90% af DMD og ved 17-74% af BMD patienterne ved 18-års alderen.

Det er vist, at behandling med ACE-inhibitorer (ACE-I) hos DMD patienter kan reducere progressionen af kardiomyopati, venstre ventrikel dysfunktion og mortalitet (1) især i kombination med beta-blokkere (2), og at behandlingen bør initieres tidligt. Angiotensin receptor blokkere (ARB) kan anvendes ligeværdigt, hvis ACE-I ikke tolereres (3). Der anbefales opstart med ACE-I/ARB fra drengene er 10 år gamle (4). Beta-blokker-behandling bør først indledes efter initiering af ACE-I/ARB og ved erkendt venstre ventrikel dysfunktion eller øget hjertefrekvens.
Atriale og ventrikulære arytmier behandles efter generelt gældende guidelines. ICD kan overvejes ved reduceret LVEF, betydende arytmier eller mistanke om kardielle synkoper, dog med det forbehold, at patienter med DMD har øget risiko for komplikationer i forbindelse med fuld anæstesi. Anbefalinger vedr. profylaktisk ICD adskiller sig ikke fra kriterierne for andre former for non-iskæmisk DCM.
Kvinder, der er bærere af *DMD*, har 8%'s risiko for at udvikle DCM trods fravær af eller med kun lette muskelsymptomer (5). Disse kvinder følges som søskende til barne DCM proband

Facioscapulohumeral muskeldystrofi (FSH)

FSH er en autosomal dominant sygdom. Den præcise forekomst af FSH kendes ikke, men anslås til ca. 5/100.000. De første symptomer optræder typisk omkring 15 års-alderen, primært med involvering af ansigts- og skuldermuskulaturen. Patienterne har normal livslængde. Hjerteinvolvering ses hos 5-15% og omfatter typisk benigne overledningsforstyrrelser uden klinisk betydning. Regelmæssig hjerteundersøgelse er derfor ikke indiceret medmindre der er klinisk mistanke om hjerteinvolvering.

Limb-Girdle muskeldystrofi (LGMD)

LGMD er en heterogen gruppe af muskeldystrofier med betydelig genetisk og fænotypisk variation (6). Sygdommene inddeles efter arvegang; LGMD1 har en autosomal dominant og LGMD2 en autosomal recessiv arvegang. Ydermere omfatter LGMD2 foreløbigt 17 forskellige genetiske undertyper, LGMD2A-Q. Visse genotyper debuterer i barndommen og kardial affektion kan være betydende. For mange af undertyperne foreligger der foreløbigt kun sparsom viden (7).
Særlig opmærksomhed bør rettes mod patienter med LGMD1B (*LMNA*-mutation), også kaldet dominant arvet Emery-Dreifuss, da atriale arytmier og overledningsforstyrrelser hos disse patienter er hyppige fund. Senere ses desuden DCM og ventrikulære arytmier, som ikke nødvendigvis er associeret med graden af den øvrige muskelaffektion (se nedenfor).
Ved LGMD2 er hjerteinvolvering hyppigst associeret med undertypen LGMD2I og E med betydelig risiko for DCM, som kan observeres allerede i teenageårerne. De øvrige subtyper synes at være associeret med en mildere kardial fænotype og hos LGMD2 patienter med normal LVEF ved den primære undersøgelse og for de undertyper, hvor det er påvist, at det afficerede protein ikke har en betydende rolle i hjertet (LGMD2A og LGMD2D), er det ingen dokumenteret behov for regelmæssig kardial opfølgning. Arytmier og kardiomyopati behandles i henhold til generelt gældende retningslinjer.

Dystrofia Myotonica (DM)

DM er en autosomal dominant multisystem sygdom, med nedsat penetrans og udtalt fænotypisk variation. DM findes i 2 former; DM1 og DM2. DM1 er den hyppigste form med en samlet prævalens (børn og voksne) på ca. 1500 i DK. Den kan debutere i alle aldre fra nyfødt til ældre og er en mere alvorlig fænotype end DM2. Hjerteinvolvering hos patienter med DM1 er, i modsætning til DM2, et hyppigt fund og inkluderer en øget risiko for overledningsforstyrrelser, ventrikulære arytmier, venstre ventrikel systolisk dysfunktion og SCD. Hjerteinvolvering er primært et problem hos voksne DM1-patienter. Patienter med den kongenitte form for DM1, en meget mere alvorlig fænotype, er præget af udtalt muskelsvaghed og respiratorisk insufficiens fra fødslen. DM1 patienter, som debuterer i voksenalderen, kan ofte have milde muskelsymptomer med risiko for underdiagnosticering og bør fra diagnosetidspunktet have foretaget livslang regelmæssig hjerteundersøgelse, da hjerteinvolvering generelt er uafhængig af den øvrige muskelaffektion og da især venstre ventrikel dysfunktion er uafhængig af alder. Anlæggelse af ICD kan overvejes og følger generelt gældende guidelines. Arytmier og overledningsforstyrrelser ved DM2 er mere sjældne og oftest af benign karakter og der er ikke dokumenteret behov for regelmæssig kardial opfølgning.

Emery-Dreifuss muskeldystrofi (EDMD)

Der er over 300 kendte mutationer, der giver EDMD, nogle er x-bundet recessive og andre autosomale recessive eller dominante. Kardiale komplikationer omfatter bradykardi, overledningsforstyrrelser, takykardi og evt. SCD, der kan optræde før de muskulære symptomer. Efter 10 års alderen kan ses 1.grads AV blok, RBBB og AF med stigende hyppighed. Efter 20 års alderen ses med stigende hyppighed SCD på baggrund af bradykardi og VF. Der anbefales anlæggelse af ICD fremfor pacemaker, når der er bradyarytmi eller overledningsforstyrrelse (8). DCM kan udvikles i senstadiet af sygdommen.

Kvindelige bærere af de X-bundne typer af EDMD har risiko for udvikling af kardiale komplikationer og bør tilbydes kardiologisk opfølgning.

Familieudredning

Børn henvises til udredning ved pædiatrisk afdeling med højt specialiseret funktion i neuropædiatri og voksne (søskende og forældre) henvises til neurologisk afdeling. Genetisk rådgivning og anlægsbærerundersøgelse foretages på klinisk genetisk afdeling.

Klinisk undersøgelse

Afficerede slægtningene henvises fra neurologisk regi til kardiologisk opfølgning – se skema.

Genetisk undersøgelse

Ved påvist sygdomsfremkaldende mutation hos probanden, kan der tilbydes genetisk undersøgelse af slægtningene,. Kvinder, der er bærere af *DMD* genet, har 8%'s risiko for at udvikle DCM, ligesom kvinder, der er bærere af de X-bundne typer af EDMD, har risiko for udvikling af kardiale komplikationer.

Opfølgning af børn

Barne MD proband

Kun for DMD findes internationale retningslinjer for opfølgning. Se skema med skrivegruppens anbefalinger i skemaet.

Søskende til barne MD proband

Henvises til børneneurolog ved højt specialiseret enhed, ved mistanke om MD. Hvis diagnosen stilles henvises til børnekardiolog til opfølgning af de kardiologiske forhold - se skema.

Børn af voksen MD proband

Henvises til børneneurolog ved højt specialiseret enhed, ved mistanke om MD. Hvis diagnosen stilles henvises til børnekardiolog til opfølgning af de kardiologiske forhold - se skema.

Med mindre andet er beskrevet, følger behandlingen generelle retningslinjer for behandling af kardiomyopati og arytmier. Anlæggelse af pacemaker og/eller ICD kan komme på tale.

Skema: Muskeldystrofier; Incidens, prævalens og karakteristiske hjerte-manifestationer. Forslag til den kardiologiske opfølgning af asymptomatiske børn med normal hjerteundersøgelse er anført. Hos symptomatiske patienter og/eller ved abnorme fund ved den kardiologiske undersøgelse bør opfølgningen individualiseres og der kan være behov for intensiveret opfølgning og udvidet kardiologisk udredning med feks. elektrofysiologisk undersøgelse, stillingtagen til PM og ICD mm.

Sportsudøvelse

Det anbefales, at patienter med MD deltager i fysisk aktivitet på motionsplan, herunder f.eks. deltagelse i skoleidræt, i den udstrækning, deres muskellidelse tillader dette. Dog frarådes elitesport eller fysisk aktivitet, der kan sidestilles hermed.

Referencer

1. Duboc D et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. Am Heart J 2007;154:596-602
2. Ogata H et al. Beneficial effects of betablockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in Duchenne muscular dystrophy. J Cardiol. 2009;53:72–78.
3. Allen HD et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. PLoS Curr. 2013;5.
4. McNally EM Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy. Circulation. 2015;131:1590-1598
5. Hoogerwaard EM et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. Lancet 1999;353(9170): 2116-2119.
6. Norwood F et al; EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol 2007;14(12):1305**Y**1312
7. Narayanaswami P et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Neurology. 2014 Oct 14;83(16):1453-63
8. Russo V, Nigro G. ICD role in preventing sudden cardiac death in Emery-Dreifuss muscular dystrophy with preserved myocardial function: 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. Europace 2015;17(2):337

Diagnose	Incidens (N) i DK / år	Prævalens (N) i Danmark	Hjertesygdom	Alder ved første us	Ekg	24 timer Holter us.	Ekko
DMD	7	150	DCM hos næsten alle	6 år	Hvert 2. år. Fra 10 år: hvert år	Hvert 2. år. Fra 10 år: hvert år	Hvert 2 år. Fra 10 år: hvert år
BMD	3-4	50	DCM hyppig	6 år	Hvert 2. år. Fra 10 år: hvert år	Hvert år fra der er set DCM	Hvert 2 år. Fr 10 år: hvert år
FSH	2	50	Benigne overlednings-forstyrrelser	Kun ved kliniske symptomer	Klinisk vurdering	Klinisk vurdering	-
LGMD	3-4	350	Variabelt, overlednings-forstyrrelser, SCD	6 år (afhængig af genotype)	Hvert 2. år. Fra 10 år: hvert år	Hvert 2. år. Fra 10 år: hvert år	Hvert 2. år. Fra 10 år: hvert år
DM1	?	500	Overlednings-forstyrrelser, atriale arytmier, SCD, DCM	Når diagnosen stilles	Hvert år.	Hvert 2.år.	Hvert 4. År
DM2	?			Når diagnosen stilles	Klinisk vurdering	Klinisk vurdering	Klinisk vurdering
EDMD	?	5	Overlednings-forstyrrelser, arytmier, SCD, DCM	15 år	Hvert 2. år. Fra 20 år: hvert år	Hvert 2. år. Fra 20 år: hvert år	Fra 40 år: hvert 2. år

Behandling

Behandling afhænger af type af MD. Se under de enkelte sygdomme.

ION-KANAL SYGDOMME

Langt QT syndrom (LQTS)

Definition
LQTS er kendetegnet ved forlængelse af den ventrikulære repolarisation (QT intervallet) og øget forekomst af ventrikulær takyarytmi (torsade de pointe VT eller VF, der kan manifestere sig ved hjertebanken, svimmelhed, nærsynkope, synkope eller SCD.

Prævalens
Vanskeligt at estimere, men formentlig i størrelsesordnen 1:2.500-1:5.000. Der er ca. 100 kendte tilfælde hos børn i DK, - LQTS er formentlig underdiagnosticeret.

Ætiologi
Der er identificeret mindst 13 gener, hvori en mutation kan medføre LQTS. Arvegangen er autosomalt dominant med enkelte meget sjældne undtagelser (Jervell-Lange-Nielsen syndrom, der arves autosomalt recessivt og optræder i kombination med medfødt døvhed).

Symptomer
Hjertebanken, svimmelhed, nærsynkoper, synkoper eller pludselig død. Der bør være opmærksomhed på LQTS som en vigtig differentialdiagnose ved synkope hos børn og unge.

Prognose
Prognosen er generelt god hos børn. Betablokade reducerer i almindelighed antallet af ventrikulære arytmi hændelser og dødelighed betydeligt. Højrisikopatienter (events trods relevant betablokade) opnår god prognose efter ICD implantation.

Primær udredning

Barne LQTS proband
- Diagnosen stiles ud fra de diagnostiske kriterier (Schwartz kriterierne) baseret på anamnese, klinisk undersøgelse og EKG.
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning, evt. ved klinisk genetiker.

Familieudredning
Nyfødte af en forælder/søskende med LQTS skal efter fødslen have taget EKG mhp udmåling af frekvens-korrigeret QT interval (Fridericias korrektion). I de første 14 dage efter fødslen er QTc fysiologisk forlænget.
Ved mistanke om forlænget QT interval tilbydes betablokkerbehandling under indlæggelse med overvågning og fokus på hypoglykæmi, bradykardi og hypotension.

Barne LQTS proband
Forældrene
Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.
Søskende
Klinisk undersøgelse
Søskende til pædiatriske LQTS patienter tilbydes klinisk undersøgelse fra fødslen – se ovenfor.
- Anamnese og almindelig klinisk undersøgelse.
- EKG.

Genetisk undersøgelse
Hvis der er påvist sygdomsfremkaldende mutation hos probanden, tilbydes genetisk undersøgelse.

Voksen LQTS proband
Selvom probanden først har fået stillet LQTS diagnosen i voksenalderen, tilbydes OGSÅ undersøgelse af probandens børn fra fødslen.

Opfølgning af børn

Barne LQTS proband
Børn med LQTS følges årligt på højt specialiseret kardiologisk-/børneafdeling med ekspertise indenfor LQTS. Fokus rettes mod medicinering og events trods betablokade.

Søskende til barne LQTS proband
- Søskende med LQTS diagnosen følges som probanden.
- Søskende uden LQTS diagnosen – hverken klinisk eller genetisk (som ikke bærer familiens sikkert sygdomsfremkaldende mutation) – afsluttes.
- ”Borderline” tilfælde følges årligt indtil diagnosen etableres eller forkastes.

Børn af voksen LQTS proband
- helt som anført for søskende til barne LQTS proband.

Behandling
- Betablokker: til LQTS børn: Atenolol, Carvedilol, Metoprolol eller Nadolol (evt Bisoprolol til asymptomatiske børn). Propranolol har vist dårligere effekt[1, 2].
- ICD efter hjertestop og efter synkope trods betablokker-behandling.
- Rådgives om at undgå QT forlængende farmaka og lavt plasma-kalium.
- I særlige tilfælde kan venstresidig hjertesympatektomi overvejes.

Risikostratificering for pludselig død
Der henvises til DCS’s Rapport om Arvelige hjertesygdomme 2013 side 29-30 pkt 7.

Sportsudøvelse
LQTS patienter bør informeres om, at der kan ses symptomer i form af synkope eller klinisk hjertestop i forbindelse med hård fysisk aktivitet, men at risikoen er meget lille for velbehandlede. Særlig patienter med LQTS1 frarådes elitesport og for disse udgør svømning – specielt i koldt vand - en risiko. Patienter med LQTS bør generelt frarådes at svømme alene. Fysisk aktivitet på almindelig motionsplan, herunder skoleidræt, eller anden sport som led i hjertesund

levevis, anbefales. Disse anbefalinger gælder også genotype-positive med normalt QT interval.

Referencer

1. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of Different Beta-Blockers in the Treatment of Long QT Syndrome J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 30;64(13):1352-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.068.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 ;17(11):1601-87

Kort QT syndrom (SQTS)

Definition

Kort QT syndrom (SQTS) er en autosomal dominant arvelig hjertesygdom karakteriseret ved forkortelse af den ventrikulære repolarisations-varighed (QT intervallet) og øget forekomst af livstruende ventrikulær takyarytmi og atrieflimren, der kan manifestere sig ved hjertebanken, svimmelhed, nærsynkope, synkope eller pludselig død. Mistanken rejses hos den symptomatiske patient ved QTc <360ms med høje spidse T-takker. Kan debutere umiddelbart efter fødslen.

Prævalens

Ukendt, lav. Kun få familier er diagnosticeret i DK.

Ætiologi

Mutationer rapporteret i kalium- og calciumkanaler med autosomal dominant arvegang.

Prognose

Ukendt, men ubehandlet formentlig dårlig.

Primær udredning

Barne SQTS proband

- Diagnosen stilles ud fra de diagnostiske kriterier (Priori EHJ 15).
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning, evt. ved klinisk genetiker.

Familieudredning

Da SQTS er rapporteret i barnealderen, bør børn i alle aldre tilbydes udredning.

Barne SQTS proband

Forældrene

Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.

Søskende

Klinisk undersøgelse

Søskende til pædiatriske SQTS patienter tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår;
Anamnese, klinisk undersøgelse, EKG.

Genetisk undersøgelse

Er familiens formodede sygdomsfremkaldende mutation identificeret, tilbydes undersøgelse for denne specifikke mutation.

Voksen SQTS proband

Selvom probanden først har fået stillet SQTS diagnosen i voksenalderen, tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår.

Opfølgning af børn

Barne SQTS proband

Årlig klinisk undersøgelse med fokus på arytmi-events og EKG, evt. Holter-monitorering.

Søskende til barne SQTS proband

- Ved etableret SQTS diagnose; årlig opfølgning med klinisk undersøgelse, EKG og evt. Holter-monitorering.
- Hvis diagnosen ikke er etableret og QTc er i intervallet 370 -400 ms; årlig klinisk kontrol med EKG indtil endelig diagnostisk afklaring.
- Ved QTc >400 ms og pt. er asymptomatisk er diagnosen usandsynlig og forløbet kan afsluttes.
- Søskende uden SQTS diagnosen – hverken klinisk eller genetisk (som ikke bærer familiens sikkert sygdomsfremkaldende mutation) – afsluttes.

Børn af voksen SQTS proband

- Helt som anført for søskende til barne SQTS proband.

Behandling

- Der er begrænset erfaring med medicinsk behandling (evt. kinidin og sotalol som kun bør gives under ICD behandling).
- ICD behandling overvejes hos symptomatiske.

Risikostratificering for pludselig død

Dokumenteret ventrikulær takykardi, VF og synkoper anses for risikomarkører.

Sportsudøvelse

Ingen data, men SQTS patienter anbefales fysisk aktivitet på almindelig motionsplan som led i hjertesund levevis, herunder skoleidræt.

Referencer

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 ;17(11):1601-87

Brugada syndrom (BrS)

Definition

EKG-forandringer (type 1 Brugada mønster) i V1-3 i IC2-4 enten spontant eller ved indgift af klasse IC antiarytmika (natriumkanal-blokkere) ved strukturelt normalt hjerte. EKG-forandringerne er dynamiske, og man kan derfor have skjult (concealed) BrS mønster.

Prævalens

Ukendt, men formentlig ca. 10 børn med BrS i DK.

Ætiologi

BrS skyldes mutationer i Na-kanalen *SCN5A* i ca. 25% af tilfældene. BrS er associeret med mutationer i 11 andre gener. Der er tale om mange sporadiske cases.

Symptomer
Episoder med synkope eller overlevet hjertestop ofte ved øget vagal tonus. Pludselig uventet død kan være første manifestation af sygdommen. Gennemsnitlig alder for første symptom er 40-50 år. Kan dog debutere helt ned til første leveår.

Prognose
Afhængig af symptomer:
a. Prognosen er dårlig efter overlevet hjertestop uden ICD implantation.
b. Ved besvimelse og spontant type I BrS mønster EKG får 10% takyarytmi-symptomer indenfor 10 år.
c. Asymptomatiske børn har god prognose.

ICD er eneste behandling, der er dokumenteret at sænke mortaliteten.

Primær udredning

Barne BrS proband
Anamnese, klinisk undersøgelse, EKG med løftet elektrodeplacering, ekkokardiografi og Holter monitorering. Diagnosen anses at være tilstede ved BrS type I EKG forandringer spontant eller induceret af medicin ved strukturelt normalt hjerte (værdien og sikkerhed af klasse Ic test er ikke undersøgt hos børn under 12 år).
Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forud gået af genetisk rådgivning, evt. ved klinisk genetiker

Familieudredning

Barne BrS proband
Forældrene
Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelig hjertesygdom.
Søskende
Klinisk undersøgelse
Søskende til pædiatriske BrS patienter tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår (der foreligger ingen internationale retningslinier vedr. alder for første undersøgelse). Der udføres anamnese optagelse, klinisk undersøgelse, EKG og evt. klasse Ic test.
Genetisk undersøgelse
Hvis der er påvist sygdoms-fremkaldende mutation hos probanden, kan der tilbydes genetisk undersøgelse. Der afventes dog som hovedregel til 15-16 års-alderen forud gået af genetisk rådgivning, evt. ved klinisk genetiker (Se det indledende afsnit om genetisk udredning af børn).

Voksen BrS proband
Hvis probanden først har fået stillet BrS diagnosen i voksenalderen, tilbydes klinisk undersøgelse fra 10 års alderen.

Opfølgning af børn

Barne BrS proband
Klinisk med EKG årligt inkl. løftet elektrodeplacering.

Søskende til barne BrS proband
- Ved etableret BrS diagnose; årlig opfølgning som for proband.
- Hvis diagnosen ikke er etableret; idet BrS er svært at udelukke klinisk, anbefales årlig klinisk kontrol med EKG indtil endelig diagnostisk afklaring – men afsluttes 18 år gamle ved forsatte normale fund.
- Søskende uden BrS diagnosen – hverken klinisk eller genetisk (som ikke bærer familiens sikkert sygdomsfremkaldende mutation) – afsluttes.

Børn af voksen BrS proband
- helt som anført for søskende til barne BrS proband.

Behandling
- Asymptomatisk: Ingen behandling.
- ICD efter hjertestop eller dokumenteret polymorf VT eller VF.
- ICD/ILR overvejes efter synkope.
- Kinidin overvejes ved gentagende VF/VT hos ICD bærer.
- Behandling med klasse Ic antiarytmika anses for at være kontraindiceret.

Livstils rekommandationer
a. Rådgives om at undgå medicin iht. www.brugadadrugs.org, bl.a klasse Ic antiarytmika.

Risikostratificering for pludselig død
Synkoper, polymorf VT og VF udgør risikofaktorerne.

Sportsudøvelse
Det skønnes forsvarligt at dyrke sport, også på konkurrenceplan.

Referencer:

1. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, *et al.* Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635–43.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 ;17(11):1601-87

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT)

Definition
Arvelig arytmi-sygdom, med ventrikulær takykardi (VT), ventrikulære ekstrasystoler, synkope eller pludselig uventet død hos en patient med et strukturelt normalt hjerte. Kan udløses af fysisk eller emotionelt stress. Sygdommen debuterer oftest hos børn og teenagere (typisk mellem 7-16 år), men kan også debutere i voksenalderen.

Prævalens
Ukendt, men formentlig i størrelsesordnen 1:10.000 i baggrundbefolkningen. Der kendes ca. 30 børn med CPVT i DK. Tilstanden er formentlig underdiagnosticeret.

Ætiologi
CPVT forårsages af mutationer i et af fire gener. Autosomalt dominant arvet mutation i *RYR2* genet er den hyppigste årsag til CPVT. Recessive former kendes også.

Symptomer
Episoder med synkope fremkaldt af fysisk anstrengelse eller emotionelt stress. Pludselig uventet død kan være første manifestation af sygdommen.

Prognose
Ubehandlet er mortaliteten høj, idet 30% af patienterne vil opleve mindst et tilfælde med hjertestop og 80% et eller flere synkopetilfælde.
Betablokade samt ICD behandling reducerer mortaliteten væsentligt.

Primær udredning

Barne CPVT proband
Anamnese, klinisk undersøgelse, EKG, arbejds-EKG (alternativt trappeløb med telemetri/Holter monitorering), ekkokardiografi og Holter monitorering.
Diagnosen anses at være tilstede når, der foreligger dokumenteret bidirektionel VT og/eller VF udløst af fysisk eller emotionelt stress. Anden årsag til arytmi skal udelukkes.
Der tilbydes genetisk undersøgelse, hvis de generelle kriterier herfor er opfyldte.

Familieudredning

Barne CPVT proband
Forældrene
Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.
Søskende
Klinisk undersøgelse
Søskende til pædiatriske CPVT patienter tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår.
- Anamnese optagelse, klinisk undersøgelse, EKG, Holter monitorering, arbejdstest og ekkokardiografi.

Genetisk undersøgelse
Hvis der er påvist sygdoms-fremkaldende mutation hos probanden kan der tilbydes genetisk undersøgelse. Der afventes dog som hovedregel til 15-16 års-alderen forudgået af genetisk rådgivning (Se det indledende afsnit om genetisk udredning af børn).

Voksen CPVT proband
Selvom probanden først har fået stillet CPVT diagnosen i voksenalderen, tilbydes undersøgelse af dennes børn fra 1. leveår.

Opfølgning af børn

Barne CPVT proband
Følges på højt specialiseret kardiologisk-/børneafdeling med ekspertise indenfor CPVT. Fokus på medicinering og events trods betablokade (flecainid). Ses med intervaller på ½-1 år, hvor klinisk undersøgelse, ekg og Holter monitorering kan suppleres med arbejds-EKG mhp. optimering af den medicinske behandling til et niveau, hvor fysisk anstrengelse tolereres uden events samt synliggørelse af, hvilken hjertefrekvens patienten tolererer.

Søskende til barne CPVT proband
- Ved etableret CPVT diagnose; årlig opfølgning som for proband.
- Hvis diagnosen ikke er etableret; idet CPVT er svært at udelukke klinisk, anbefales årlig klinisk kontrol med EKG og arbejds-EKG indtil endelig diagnostisk afklaring.
- Søskende uden CPVT diagnosen – hverken klinisk eller genetisk (som ikke bærer familiens sikkert sygdomsfremkaldende mutation) – afsluttes.

Børn af voksen CPVT proband
Helt som anført for søskende til barne CPVT proband.

Behandling
- Betablokker (ligeværdige): Nadolol, carvedilol, propranolol, metoprolol.
- ICD efter hjertestop og efter synkope trods betablokkerbehandling.
- Flecainid i kombination med betablokker ved utilstrækkelig effekt af betablokker alene (både med og uden ICD enhed).

Risikostratificering for pludselig død
Besvimelser anses for en risikomarkør.

Sportsudøvelse
CPVT patienter bør informeres om, at der kan ses symptomer i form af synkope eller klinisk hjertestop i forbindelse med fysisk aktivitet og emotionelt stress. Deltagelse i konkurrencesport med intermediær og høj kardiovaskulær belastning og burst-træning frarådes. Det anbefales at deltage i fysisk aktivitet på almindeligt motionsplan, herunder deltagelse i skoleidræt. Uovervåget svømning og dykning frarådes.

Referencer
1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015 ;17(11):1601-87

FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLÆMI (FH) – FOREKOMST AF TIDLIG ISKÆMISK HJERTEKARSYGDOM (IHS)

Afsnittet tager udgangspunkt i arbejde fra et konsensus panel under det Europæiske Aterosklerose Selskab (1).

Baggrund og definition

FH

FH er en hyppig genetisk årsag til præmatur IHS (3). Heterozygot FH medfører ikke sygdom i barnealderen, men P-kolesterol (LDL) er forhøjet allerede fra fostertilstanden og det er dokumenteret, at kar-forandringerne associeret med FH allerede udvikles fra barneårene. Prognosen bedres med behandling. Dette udgør rationalet for opsporing, diagnostik og behandling af børn med FH.

Forekomst af hjertekarsygdom (IHS) før 55 år hos mænd og før 60 år hos kvinder opfattes generelt som tidligt (præmatur). I DK sættes aldersgrænsen dog oftest i praksis ved 'før 50 årsalderen'. I disse situationer anbefales familieudredning (2,3) - og børn kan derved blive inddraget. Det er dog kun i få og specielle situationer, at børn involveres i en egentlig udredningsproces. Det er tilfældet, hvis der ud fra kaskadescreeningen af voksne slægtninge påvises FH (3).

***non*-FH**

I visse tilfælde kan en meget alvorlig familie-anamnese (i *ikke*-FH familier), og samtidig påvisning af meget højt Lipoprotein(a) [Lp(a)] og/eller Familiær kombineret dyslipidæmi (FKD) tale for en biokemisk afklaring – også hos børn (4).

Prævalens

FH er den hyppigste arvelige hjertekarsygdom.

Heterozygot FH (He-FH): 1:200-250 - anslået < 250 børn diagnosticeret med FH i DK (3).

Homozygot FH (Ho-FH) 1:300.000, anslået < 5 diagnosticeret i DK.

FKD: 1:100 formodet hyppighed hos voksne – prævalensen er tilsyneladende lavere hos børn – men det skyldes, at tilstanden i nogle familier først manifesterer sig efter puberteten, og hos andre så sent som i 25-30 års alderen.

Lp(a): er en uafhængig risikofaktor for IHS. Værdier over 50 mg/dl opfattes som sikkert klinisk betydende og optræder hos cirka 10% af danskere, inklusive hos børn.

Ætiologi

FH skyldes oftest en mutation i LDL-receptor (*LDLR*) genet (90%) eller en mutation i genet der koder for LDLR liganden apolipoprotein B (apoB) (5-10%). Sjældne årsager til FH er mutationer ('gain of function') i genet, der koder for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) og den recessive udgave af FH med mutation i LDLR adaptor proteingenet. FH kan også være relateret til mutationer i endnu ikke identificerede gener. Disse monogene defekter resulterer alle i betydelig nedsat hepatisk clearance af LDL kolesterol (LDL-C). I plasma findes tilsvarende høje LDL-C niveauer. I alvorlige tilfælde har He-FH LDL-C over 13 mmol/l – og LDL-C er langt højere hos Ho-FH. Ved FH er LDL-C niveauet allerede forhøjet i fostertilstanden. Den vedvarende kolesterol eksponering af karvæggen medfører en udtalt overhyppighed af tidlig IHS - med sygdom allerede i barneårene hos Ho-FH, og i ung/yngre voksenalder hos He-FH (1). Således kan endotheldysfunktion og øget carotis intima-media tykkelse allerede erkendes fra 7 – 10 års alderen. Desuden har børnene ofte et øget plasmaniveau af markører for vaskulær inflammation.

Symptomer

Børn har yderst sjældent symptomer eller synlige stigmata ved FH. Ekstravaskulære kolesterolaflejringer som sene-xanthomer, kutane xathomer, xanthalasmata, og supravalvulær aortastenose ses næsten udelukkende hos børn med Ho-FH (1).

Prognose

Generelt er FH patienters risiko for hjertekarsygdom mangedoblet. Således er cirka 50% af mænd og 30% af kvinder med ubehandlet He-FH, ramt af et letalt eller ikke letalt myokardieinfarkt, henholdsvis 50 år og 60 år gamle. Patienter med ubehandlet Ho- FH får aterosklerose-relaterede sygdomme meget tidligt - typisk med debut i anden dekade (1,3).

Udredning

Barne FH proband

Barneårene er ideelle til sondring imellem FH og non-FH, idet påvirkningen af såvel hormonelle forhold som livsstil er minimal. Familie-anamnese med tidlig IHS samt højt LDL-C er nøglekriterier for FH. Sekundær hyperkolesterolæmi, f.eks. ved hypothyreose, skal udelukkes. Der tages bestik af modificerbare (rygning, kost, motion, hypertension) og ikke modificerbare risikofaktorer (diabetes, kronisk nyresygdom, inflammatorisk sygdom og højt Lp(a)). Alle øvrige risikofaktorer skal minimeres, og deres tilstedeværelse kan i visse situationer give anledning til øget behandlingsintensitet med statin (1). Ved forekomst af mislyd skal der udføres ekkokardiografi, til afklaring af mulig supravalvulær aortastenose.

- LDL-C $\geq$5 mmol/l (evt >4 mmol/l – se nedenfor) ved to målinger, tre måneder efter diætetisk rådgivning, indikerer høj sandsynlighed for FH.
- Ved forekomst af tidlig IHS hos 1. ledsslægtning (forældre og søskende) og/eller højt LDL-C (>5 mmol/l) hos en forældre, er der høj sandsynlighed for FH hvis barnets LDL-C $\geq$ 4 mmol/l.
- Ved 'positiv gentest' hos forældre, indikerer et LDL-C $\geq$3,5 mmol/l hos barnet høj sandsynlighed for FH
- I tilfælde, hvor forældre er ramt af tidlig IHS død, bør FKD og højt Lp(a) også overvejes. I disse situationer bør Lp(a) og apoB måles hos barnet. Ved Lp(a) værdier over 50 mg/dl mere end fordobles risikoen. Ved apoB > 120 mg/dl og triglycerid over 1,70 mmol/l opfyldes FKD kriterier – men det er som anført væsentligt at erindre, at tilstanden jævnligt først penetrerer i 20 – 30 års alderen. Det er derfor væsentligt at planlægge kontrolmåling.
- Genetisk undersøgelse tilbydes ud fra vanlige kriterier (DCS rapport) forudgået af genetisk rådgivning, evt. ved klinisk genetiker.

Panel af lipidtal, der bør måles hos børn med FH eller tidlig IHS hos 1. ledsslægtning.

- Total kolesterol
- LDL kolesterol
- HDL kolesterol
- Triglycerid
- Apolipoprotein B
- Lipoprotein(a)

Familieudredning

Der anvendes en klinisk, biokemisk og genetisk strategi.

Barne FH proband

Forældrene

Henvises til voksen-kardiologisk afdeling. Hvis barnet er proband, kan gentestning af forældre (under iagttagelse af kliniske og biokemiske FH kriterier (4)) overvejes som alternativ til gen-testning af det afficerede barn.

Søskende

Klinisk

- Søskende undersøges klinisk og biokemisk (se boks) for mistænkt He-FH fra 5-årsalderen (1).
- Piger og drenge bør undersøges på samme indikation og i samme alder.
- Afklaring skal finde sted så tidligt som muligt ved mistanke om Ho-FH – dvs. ved xanthomer hos barnet eller ved affektion af begge forældre.

Genetisk

- I forhold til gentestning af muligt afficerede søskende, er man ofte afventende til de er 15-16 år gamle. Indtil da styres den kliniske håndtering af lipidprofilen.

Voksen FH proband

Selvom probanden først har fået stillet FH diagnosen i voksenalderen, gælder helt samme anbefalinger for undersøgelser af børn, som hvis der var tale om en barneproband (se ovenfor).

Voksen *non* FH proband

Ved meget høj risiko, defineret ved familie-anamnese med *meget* tidlig IHS hos 1. ledsslægtninge (<45 år: Mænd / < 55 år: Kvinder) + Lp(a) $\geq$ 50 mg/dl og samtidig mistanke om FKD, kan udredning af børn og teenagere overvejes efter samme principper som ved FH (6).

Behandling

Tidlig behandling med reduktion af LDL-C og eliminering af andre risikofaktorer, bremser den aterosklerotiske proces allerede i barnealderen, hvorved risikoen for senere manifest IHS reduceres markant (1).
Hjerterigtig livsstil med reduceret fedtindtagelse er en grundsten i behandlingen af barnet med FH. Der anbefales fedtenergi% < 30 og mættet fedtenergi% < 7. Den totale kolesterolindtagelse bør være <200 mg/døgn.
Den farmakologiske hjørnesten i behandlingen og forebyggelsen af tidlig IHS er statin. Alle statiner er principielt anvendelige, men erfaringen og observationstiden er længst med pravastatin, der er vandopløseligt og antagelig har den laveste penetrans over blod-hjerne barrieren.
Generelt bør statinbehandling indledes i laveste anbefalede dosis og optitreres til LDL-C behandlingsmålet er nået (se nedenfor). Generelt er statin-præparater veltolererede hos børn og bivirkninger er sjældne. Hver gang statindosis fordobles, reduceres LDL-C blot 6-7% yderligere (1). Der skal være fokus på mulige interaktioner, idet mange andre lægemidler (ligesom simvastatin og atorvastatin) nedbrydes via cytocrome P450 (CYP 3A4). Rosuvastatin og fluvastatin betjener sig af CYP 2C9, medens pravastatin er helt fri af dette system.
Pravastatin 10-20 mg er et sikkert lægemiddel at initiere hos børn (5). Ved utilstrækkelig respons på optimeret statinbehandling eller sjældent, statinintolerans, er tillæg af Ezetimibe en mulighed hos børn over 10 år (1), der kan reducere LDL-C med 15-20%. Galdesyrebindende resinpulver (Questran eller Lestid) kan også anvendes, hvorimod Cholestagel ikke er registreret til anvendelse hos børn i DK. Ved anvendelse af resinpulver skal der være fokus på risikoen for kompromitteret absorption af folat og fedtopløselige vitaminer. Nikotinsyre og dets derivater (Olbetam), og fibrater (Lopid) har ingen plads i behandlingen af børn med FH i DK.

Der findes en række nye lægemidler til reduktion af LDL-C, hvor gruppen PCSK9-hæmmere umiddelbart er mest lovende.

Fremgangsmåde ved He-FH

- Tidlig identificering af børn med He-FH mhp etablering af hjertesund livsstil - før puberteten.
- Farmakologisk behandling (se boks) kan startes med statin ved 8-10 års alderen. Ved alvorlig familieanamnese kan endnu tidligere start overvejes.
- Fra 8-10 års alderen bør LDL-C reduceres til $\leq$3,5 mmol/l – ved højt Lp(a) skærpes målet.
- Fordele ved LDL-C reduktion skal altid balanceres i forhold til langtidsrisici for bivirkninger.
- Børn skal henvises til specialiserede lipidklinikker med relevant tilknytning af pædiater, kardiolog/ lipidolog, specialist lipidsygeplejerske og diætist. Der skal være mulighed for ekkokardiografi. Ved behov henvises til psykolog og klinisk genetiker.

Behandling af non-FH børn og teenagere – med meget høj risiko for IHS

Non-farmakologisk og farmakologisk behandling hos afficerede børn kan overvejes efter samme principper som ved FH (6).

Fremgangsmåde ved Ho-FH

Ho-FH mistænkes, hvis begge forældre har LDL-C niveau svarende til He-FH. Xanthomer kan ses i de første levemåneder og næsten altid inden 10 års alderen. Ved Ho-FH kan ses affektion af koronarkar og aortaklap i tidlig barnealder, og vurdering på særligt center med kardiologiske undersøgelser og aferese ("kolesterol-dialyse") behandling bør finde sted uden forsinkelse.
Statin og Ezetimibe startes umiddelbart når diagnosen mistænkes. De ovenfor omtalte nye lægemidler vil antagelig vinde indpas indenfor relativt få år.

Lipidsænkende lægemidler med indikation hos børn

Præparat	Dosis	Alder/år
Rosuvastatin	5-10 mg 5-20 mg	6-9 10-17
Atorvastatin	10-80 mg	4-17
Fluvastatin	20-80 Mg	>9 *
Pravastatin	10-20 mg 10-40 mg	8-13 14-18
Simvastatin	10-40 mg	>10 *
Questran	2 g x 2 – 8 g x 3	-
Lestid	5-10 g x 1-3	-
Ezetimibe	10 mg	>10

*=indikation kun ved He-FH

Opfølgning af børn

Børn skal følges og behandles i specialistregi med det ovenfor beskrevne set-up. Billeddiagnostisk kontrol (cIMT og koronar kalkscore) har ingen aktuel klinisk plads (1) hos den asymptomatiske patient med He-FH.

Klinisk kontrol af FH hos børn og teenagere

- Levertal (ALAT) og kreatininkinase (CK) og kreatinin skal måles før indledning af farmakologisk behandling.
- Regelmæssig kontrol (initial hver måned, når stabil hver 6. måned) af lipider og ALAT samt højde, vægt, fysisk udvikling og pubertetsstadie.
- Ved mistanke om leversygdom måles ALAT og supplerende 'levertal' med 3 mdrs. Interval.
- Ved muskelsymptomer måles CK.
- Ved høj-dosis af statin måles fasteblodsukker og HbA1C samt kreatinin med halv års interval.

Anti-konception

P-piller med lavt østrogenindhold eller spiral bør foretrækkes, da P-piller med højt østrogen indhold kan øge både LDL-C og triglycerider (1). Ved graviditetsønske skal statin seponeres tre mdr. før p-pille stop – skønt risiko for teratogen effekt må opfattes som beskeden. Statin behandling kan genoptages efter fødslen når amningen ophører.

Søskende til barne FH proband

Søskende med LDL-C <3,5 mmol/l har lav sandsynlighed for FH. Lipidprofil anbefales kontrolleret igen i 15-16 års alderen – evt. suppleret med genetisk testning, og hvis normal, kan kontrollen afsluttes.

Børn af voksen FH proband

Børn med en LDL-C <3,5 mmol/l har lav sandsynlighed for FH. Lipidprofil anbefales kontrolleret igen i 15-16 års alderen – evt. suppleret med genetisk testning, og hvis normal, kan kontrollen afsluttes,

Referencer

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, ChapmanMJ, Ginsberg HN et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. Advance Access published June 9, 2015.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011: 32, 1769–1818
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et.al. Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478–3490a.
4. DCS holdningspapir 2012, Familiær hyperkolesterolæmi (FH); Lia E. Bang, Henning Bundgaard, Finn Lund Henriksen, Henrik Kjærulf Jensen, Ib Christian Klausen, Mogens Lytken Larsen, Bent Raungaard (formand), Erik Berg Schmidt og Kristian Thomsen: http://cardio.dk/rapporter/holdningspapir-menu.
5. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: Advice from an expert panel of lipid specialists. J Clin Lipid 2011:5, 338–367.
6. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A et al. Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children with Familial Hypercholesterolemia. JAMA 2014; 312:1055-57.

FAMILIÆR AMYLOIDOSE

Amyloidoserne er en heterogen gruppe af progressive sygdomme, der skyldes ophobning i væv af misfoldede proteiner. Den hyppigste form for arvelig familiær amyloidose i DK skyldes en mutation i transthyretin, der fører til ophobning af amyloid i perifere nerver, gastrointestinalkanal, hjerte og nyrer. Kardiomyopati udvikles typisk i 35-40 års alderen. Levertransplantation betragtes som standard behandling for transthyretin amyloidose når de aller-tidligste kardiale manifestationer identificeres. Der er ikke rapporteret kardiomyopati hos børn.

Undersøgelse af børn

Hvis der identificeres en patogen mutation i familien, tilbydes genetisk og klinisk (anamnese, EKG og ekkokardiografi) undersøgelse fra 15 års alderen. Genotypenegative med normal klinisk undersøgelse afsluttes.

Opfølgning

Ved positiv genetik og negativ klinik, følges med kliniske kontroller hvert år fra 25 års alderen.

AFLEJRINGSSYGDOM

Fabrys sygdom

Fabrys sygdom opstår ved progredierende intracellulære aflejringer af globotriaosylceramid i nyrer, hjerte, nervesystem, øjne og hud som følge af en defekt i genet for alfa-galaktosidase, der ligger på X-kromosomet. Afficerede drenge har angiokeratomer, hypohidrose, akroparæstesier og gastrointestinale symptomer. Voksne, herunder også kvindelige anlægsbærere, har hyppigt kardial involvering, der typisk først ses som koncentrisk hypertrofi af venstre ventrikel, senere ses myokardiefibrose med arytmier og hjerteinsufficiens. Enzymerstatning tilbydes i DK ud fra specifikke kriterier.

Undersøgelse af børn

Endokrinologisk afdeling, Rigshopitalet, har landsfunktion for udredning – herunder familie-udredning - og behandling af voksne med Fabrys sygdom. Børn med Fabrys sygdom bliver fulgt i klinisk genetisk regi. Den kardiologiske opfølgning varetages i pædiatrisk regi med årlige kontroller omfattende

- Klinisk undersøgelse.
- EKG.
- Ekkokardiografi og evt.
- Holter-monitorering.

Reference

1. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Wiedemann F. Fabry disease and the heart. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 29: 195-204, 2015

ANDRE ARVELIGE HJERTESYGDOMME

Arvelig pulmonal arteriel hypertension (PAH)

Pulmonal arteriel hypertension er en alvorlig og sjælden sygdom med dårlig prognose. Incidensen er ca. 2/1.000.000, og heraf er der i kun 6% familiær anamnese uden sekundær årsag (PAH). Ved PAH ses typisk mutationer i BMPR2 genet, Sjældnere i generne *ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3*. Behandling af arvelig PAH følger samme algoritme som ikke-arvelig PAH.

Undersøgelse af børn
Søskende til børne-PAH-probander tilbydes genetisk (hvis kriterierne er opfyldte) og klinisk undersøgelse (anamnese, EKG og ekkokardiografi) fra første leveår. Børn af probander med PAH tilbydes genetisk og klinisk undersøgelse fra 15-18 års alderen.
Genotype-negative børn med normale kliniske fund afsluttes. Børn fra familier uden kendt sygdomsfremkaldende mutation, men med normale kliniske fund afsluttes – og anbefales kun fornyet undersøgelse ved symptomer på sygdommen.

Reference

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.

Arvelige torakale aortasygdomme

Definition

Familiær forekomst af aortaklapsygdom, aorta-aneurismer og/eller -dissektioner i aorta over diafragma. Opdeles i syndrom-associerede og non-syndrom associerede aortasygdomme. Z score på aortadimensioner kan beregnes på http://parameterz.blogspot.dk. Det er en hjemmeside hvor flere normalmaterialer for aortadimensioner kan anvendes. Normal materialet fra Boston er det der anvendes de fleste steder.

Prævalens

Der anslås at være <50 børn med syndrom-associerede og <10 børn med non-syndrom associerede aortasygdomme i DK. Heri er dog ikke medregnet bicuspide aortaklapper (BAV), som er den hyppigste medfødte hjertemisdannelse og ses hos 0,5-2% af alle nyfødte.

Ætiologi

Arvegangen er oftest dominant. Der er observeret stor forskel i fænotype i familier trods fund af identisk genmutation, og der er beskrevet tilfælde med nedsat penetrans (skipped generation).

Syndrom associerede aortasygdomme

Marfans syndrom
Marfans syndrom er en bindevævssygdom, der skyldes mutationer i *FBN1* genet på kromosom 15. I op til 75% af cases ses en afficeret forældre. Den kliniske diagnose stilles ud fra Ghent kriterierne. Kardialt kan ses aortarodsdilatation, mitralprolaps og insufficiens samt LV kardiomyopati. Neonatal Marfan er en hurtigt progredierende type, med op til 50% mortalitet[3]. Hos op til 80% af børn med Marfans syndrom ses aortarodsdilatation. Undersøgelser tyder på, at betablokker-behandling kan reducere progressionen af aortarodsdilatationen, og at effekten forstærkes ved samtidig Losartan behandling.

Ehlers-Danlos syndrom
Ehlers-Danlos syndrom type IV er en sjælden, autosomal, dominant bindevævs sygdom, der skyldes en mutation i *COL3A1* genet. Ved syndromet ses ruptur af arterier, uterus og tarme, samt pneumothorax helt ned i barnealderen. Median levealder er 48 år. Thrombocythæmmere og K-vitamin-antagonister bør undgås.

Turner syndrom
Skyldes en helt eller delvis fravær af X kromosomet hos en fænotypisk kvinde (karyotype 45,X0), der har lav højde og manglende udvikling af sekundære kønskarakteristika. Omkring 30% har BAV og 9-12% har coarctatio. Ved Turner syndrom er der fra 6 års alderen risiko for dilatation af store kar, specielt aorta. Hos dem, der udvikler dissektion, har 95% BAV og 89% har coarctatio. Aortadissektion optræder typisk i 30 til 40 års alderen, men er set ned til 4 år. Der er 25% risiko for udvikling af arteriel hypertension, som debuterer i barnealderen. Hypertension er en væsentlig risikofaktor for dissektion, hvorfor der anbefales medicinsk behandling fra debut[2]. Ved mosaik tilstand udredes og følges som ved fuldt Turner syndrom.

Loeys-Dietz syndrom
Dette er en autosomal-dominant bindevævssygdom karakteriseret ved aortaaneurismer og generelt snoede arterier, hypertelorisme samt bifid/bred uvula eller ganespalte. Sygdommen er associeret til flere mutationer i gener, der koder for TGF-β signal caskaden (*TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2*). Aortadissektion er blevet rapporteret hos børn ned til 3 måneder gamle og cerebrale blødninger ned til 3 år. Der er risiko for dissektion selv ved små aortadimensioner. Ved indikation for medicinsk behandling bør der overvejes tidlig behandling med både betablokker og Losartan, idet Losartan virker på TGF-β signal caskaden. Middel-levealder er 26 år med aortadissektion og cerebrale blødninger som primære dødsårsager.

Noonan syndrom, polycystisk nyresygdom (autosomal dominant form) og andre typer af Ehlers-Danlos syndrom m.fl.
Disse arvelige sygdomme er i få tilfælde associeret med aorta-dissektion/ aneurisme. Ved Noonan syndrom er der hos unge (1 – 32 år) set ca. 25% risiko for dilatation af aortaannulus og aortarod[6]. Risikoen for dissektion er ukendt. Ved polycystisk nyresygdom ses aorta-insufficiens og aorta-rod dilatation. Den yngste patient med publiceret dissektion var 26 år[7].

Non-syndrom associerede aortasygdomme

Aortaaneurismer og –dissektion
Familiære former for non-syndrom aortaaneurismer og -dissektion er associerede til mutationer i *MYH11, ACTA2, MYLK, TGFB2 og PRKG1* generne. Typisk er der tale om autosomal dominant arvelighed med genetisk heterogenitet, variabel ekspression og nedsat penetrans. Patologisk ses cystisk medianekrose. Den yngste patient med publiceret dissektion var 22 år.

Bicuspid aortaklap (BAV)
BAV er associeret til *Notch1* genmutation og skyldes i langt de fleste tilfælde fusion af 2 af aortaklappens 3 cuspe. Kun de færreste patienter får behandlingskrævende aortaklap-stenose eller insufficiens i barnealderen. BAV er hyppigt associeret til dilatation af aorta ascendens, men også af aortaroden, og er sjældnere associeret med andre kardiale misdannelser som coarctatio og mitralstenose. Naturhistorien af BAV er ukendt, men der er beskrevet en livstidsrisiko på op til 60% for kirurgisk behandling. Hyppighed af anbefalede kardiologiske kontroller afhænger af sværhedsgrad af aortaklapstenose / insufficiens og aortadilatation. I DCS's rapport *Arvelige Hjertesygdomme*, 2013 anbefales udredning af 1.ledsslægtninge ved påvist eller mistænkt affektion hos ≥2 i familien.

Prognose
Prognosen ved arvelige torakale aortasygdomme hos børn varierer med ætiologien.

Primær udredning

Børne probander med arvelig torakal aortasygdom
Anamnese, alm klinisk us, BT, EKG, og ved Syndromsuspicio henvises til Center for Sjældne Sygdomme, som varetager efterfølgende syndrom-specifik udredning inklusiv evt. arrayCGH/specifik syndrom PCR
Alle probander henvises til kardiologisk / børneafdeling, når diagnosen stilles. Ekkokardiografi hos børn kan ofte fint visualisere aorta torakalis i hele dens udstrækning: Der måles LA volumen, MI, LV dimensioner, LVEF (MOD BP), samt i tværsnit og længdesnit måles dimensioner af aorta rod, ascendens, arcus, istmus og torakale del af descendens.
MR og CT scanning: udføres hvis ekkokardiografi ikke med sikkerhed kan visualisere aortas dimensioner. Af strålingsmæssige hensyn vælges MR. Mindre børn og børn med klaustrofobi, kan ofte ikke samarbejde til MR. Generel anæstesi i forbindelse med MR er forbundet med en vis risiko, hvorfor CT i så fald bør overvejes.

Familieudredning ved mistanke om arvelig torakal aortasygdom
Syndrom-associeret aortasygdom
Førsteledsslægtning henvises til undersøgelse når probanden har fået stillet diagnosen uafhængigt af probandens alder ved diagnosetidspunktet og førsteledsslægtningens alder. Ved syndrom-associerede torakale aortasygdomme, henvises til Center for Sjældne Sygdomme som varetager familieudredningen. Ved mistanke om at 1.ledsslægtning har syndromet, tilbydes kardiologisk opfølgning med ekkokardiografi.
Non-syndrom-associeret aortasygdom
Ved aorta-dissektion/ aneurisme uden anden ætiologi (f,eks. hypertension) tilbydes 1.ledsslægninge opfølgning i kardiologisk regi i henhold til skema fra 25 års alderen. Ved BAV påvist hos et barn tilbydes søskende undersøgelse fra første leveår. Ved BAV påvist hos forældre evt. først undersøgelse fra15 års alderen.

Forældrene
Henvises til undersøgelse på voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.
Søskende
Kliniske undersøgelser
Søskende til børne-probanden tilbydes klinisk undersøgelse fra første leveår.
Der optages anamnese, og udføres alm klinisk us, BT, EKG og ekkokardiografi.
Genetisk undersøgelse
Genetisk undersøgelse tilbydes såfremt en genmutation er påvist hos probanden – hvis kriterierne herfor er opfyldte - forudgået af genetisk rådgivning.

Diagnose	**Prævalens (N) i Danmark**	**Opfølgning af probander**	**Opfølgning af 1 ledsslægtninge**
Marfan	1-2/10.000	Hvert 2. år hvis Aorta ikke er dilateret. Hvert år hvis Ao er dilateret men Z-score er uændret fra seneste ekko. Hvert ½ år hvis Z-score er stigende.	Ved mistanke om syndromet opfølges som probanden
Ehlers-Danlos type IV	1/100.000	Hvert 2. år hvis der ikke er Ao dilatation. Hvert år ved Ao dilatation	Ved mistanke om syndromet opfølges som probanden
Turner	1/ 2.500 kvinder	Hvert 5. år hvis der ikke er bicuspide klapper, Ao dilatation eller coarctation. Hvert år ved Ao dilatation, og hvert ½ år ved Ao dilatation > 20 mm/m^2	Ved mistanke om syndromet opfølges som probanden
Loeys-Dietz	1/mio	Årligt hvis Aorta ikke er dilateret eller hvis Z-score er uændret fra seneste ekko. ½ årligt hvis Z-score er stigende	Ved mistanke om syndromet opfølges som probanden
Andre syndrom-associerede aorta-sygdomme	1/2.500	Hvert 2. år hvis der ikke er Ao dilatation. Hvert år ved dilatation	Ved mistanke om syndromet opfølges som probanden
Non-syndrom associeret aortaaneurisme/ dissektion	1:10.000	Ved Ao dilatation årlig kontrol.	Hvis ikke der er Ao dilatation følges med 5 års interval fra 25 års alderen. Ved Ao dilatation årlig kontrol.

Opfølgning af børn

Kontrol af barne probander med arvelig torakal aortasygdom

Patienter med arvelig torakal aortasygdom bør følges på højt specialiseret sygehus hvor kontrollen tilrettelægges afhængigt af sygdommens ætiologi og sværhedsgrad. Se skema for opfølgning.

Søskende til barne proband

Følges i børnekardiologisk regi vedrørende de kardiologiske forhold – skema..

Børn af voksen proband

Følges i børnekardiologisk regi vedrørende de kardiologiske forhold – skema..

Behandling

- **Medicinsk:** Der er kun lavet ganske få randomiserede undersøgelser af effekten af medicinsk behandling af torakal aorta dilatation, så rekommandationerne er i vid udstrækning baseret på bedste skøn. Ved dilatation af aortaroden eller ascendens på mere end 2 Z-score (http://parameterz.blogspot.dk)(max 40 mm) anbefales betablokker-behandling[4]. Ved forsat dilatation (stigning i Z-score) trods betablokker, kan man specielt ved Marfan syndrom overveje at supplere med Losartan. Målet for medicinsk behandling hos voksne er at reducere det systoliske BT til under 130 mmHg. Der findes ikke BT-anbefalinger for børn.
- **Kirurgisk:** Generelt er der indikation for operation hvis 1) dimension af aortarod eller ascendens er over 55 mm, 2) dimension af aortarod eller ascendens er over 50 mm og risikofaktorer som familieanamnese med dissektion, progression > 3 mm/år eller arteriel hypertension 3) dimension af aortarod eller ascendens er over 45 mm når der er planlagt udskiftning af aortaklap. For Marfan gælder dog, at der ved aortarods dimension på ≥ 50 mm er operationsindikation. Ved risikofaktorer (familiær anamnese med dissektion, fortsat vækst > 2 mm/år, eller ved samtidig behandlingskrævende aortaklap sygdom) er der operations indikation ved dimension på ≥ 45 mm. Ved Turner er der operations indikation ved aortadimension over 25 mm/m^2. Ved Loeys-Dietz syndrom anbefales kirurgi ved aortarod over 40 mm, men tidligere hvis aortaroden vokser hurtigt (>5 mm/år).

Sportsudøvelse

Der frarådes elitesport eller fysisk aktivitet, der kan sidestilles hermed, og der frarådes isometrisk aktiviteter som bueskydning og vægtløftning. Der anbefales fysisk aktivitet på motionsplan, herunder fx deltagelse i skoleidræt.

Referencer

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
2. Turtle EJ, Sule AA, Webb DJ, Bath LE. Aortic dissection in children and adolescents with Turner syndrome: risk factors and management recommendations. Arch Dis Child. 2015 Jul;100(7):662-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-307080
3. Ekhomu O, Naheed ZJ. Aortic Involvement in Pediatric Marfan syndrome: A Review. Pediatr Cardiol (2015) 36:887–895. DOI 10.1007/s00246-015-1101-0
4. Braverman AC. Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Mar;145(3 Suppl):S2-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.062.
5. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014 Aug;16(8):576-87. doi: 10.1038/gim.2014.11
6. Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. Am J Cardiol. 2014 Jan 15;113(2):368-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.034
7. Silverio A, Prota C, Di Maio M et al. Aortic dissection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a series of two cases and a review of the literature. Nephrology 2015 Apr;20(4):229-35. doi: 10.1111/nep.12373.

Pludselig uventet hjertedød og overlevere efter hjertestop

Definitioner

Pludselig uventet død (Sudden unexpected Death, (SD)) defineres som et *»naturligt, ikke- traumatisk udløst og pludseligt uventet dødsfald hos en person som sidst blev set i live 24 timer forud for dødsfaldet og i relativt velbefindende«.* Hvis dødsfaldet var bevidnet, skal der have været en *»betydelig ændring i personens tilstand med tid fra symptomstart til kollaps <1 time«.* Bestående sygdom er ikke et eksklusionskriterium.

Pludselig uventet *hjerte*død (*Sudden Cardiac Death, (SCD)*) er *»naturlig, ikke-traumatisk udløst død betinget af hjertemæssig eller ukendt årsag, forudgået af pludselig bevidsthedstab indenfor en time efter symptomdebut. Er der tale om ikke-bevidnet dødsfald skal personen være set i live <24 timer tidligere. Personen kan have haft kendt hjertesygdom, men dødstidspunktet og -måden var uventet.«*

Aborted SCD (aSCD) defineres som genoplivet efter et hjertestop, som formodes udløst af hjertekarsygdom, jævnfør definition af SCD.

SUDI (Sudden Unexpected Death in Infancy) er uventet død <1 år.

SIDS (Sudden Infant Death Syndrome), også kaldet vuggedød, defineres som SUDI uden påvist dødsårsag.

Epidemiologi

SCD

I en opgørelse over alle dødsfald blandt børn (1-18 år) i Danmark i perioden 2000-2006 blev 8% kategoriseret som SD. Dette svarer til i gennemsnit 16 dødsfald om året. Omkring 75% af disse blev kategoriseret som SCD, svarende til en incidensrate på 1,1 pr. 100.000 person-år. En tilsvarende opgørelse blandt børn, der døde i alderen 0-1 år, fandt, at 10% af alle dødsfald kunne kategoriseres som SUDI, svarende til i gennemsnit 24 dødsfald om året. Af disse kategoriseres 50% som SIDS svarende til 0,22 pr 1000 fødsler.

aSCD

En opgørelse fra Storkøbenhavn 2007-11 (population ca. 1 mio.) fandt ca. 2 børn pr. år (1-18 år) genoplivet efter hjertestop (genesen ikke angivet).

I DK er der årligt ca. 500 SCD tilfælde < 50 år. Dette antal giver et vist indtryk af, hvor mange børne-slægtninge, der årligt skal tilbydes undersøgelse, som led i familie-udredning.

Ætiologi

I modsætning til forholdene hos voksne udgør iskæmisk hjertesygdom som årsag en meget lille del af SCD hos børn. Omkring en femtedel af SD tilfælde i opgørelsen af børn 1-18 år havde medfødte strukturelle hjertefejl, hvoraf de fleste var diagnosticeret før dødsfaldet. Andre ikke arvelige hjertesygdomme som myokarditis var også hyppige. Hos knap en tredjedel påviser udredningen ikke-kardiale sygdomme.
Potentielt arvelig hjertesygdom er årsag til halvdelen af alle SD svarende til ca. 8 dødsfald om året blandt børn (1-18 år).
Opgørelsen over børn 0-1 år viste, at en fjerdedel havde medfødte strukturelle hjertesygdomme. Yderligere en fjerdedel havde ikke-kardiale sygdomme. Flere studier tyder på, at 10-15% af alle SIDS skyldes ion-kanal-sygdomme, sv.t. et dødsfald om året.

Arvelige hjertesygdomme associeret med pludselig død hos børn hos børn <18 år omfatter bl.a. følgende:

Langt QT syndrom
Katecholaminerg polymorf ventrikulær takykardi
Hypertrofisk kardiomyopati
Venstre ventrikel non-compaction
Dilateret kardiomyopati
Arytmogen højre ventrikel kardiomyopati
Muskeldystrofi
Syndrom associerede aortasygdomme
Overlednings sygdomme
(Brugada Syndrom)
(Kort QT Syndrom)

Primær udredning ved SCD, aSCD og SUDI

Obduktion og sikring af væv ved SCD og SUDI

Vedrørende obduktion, sikring af væv (f.eks. EDTA blodprøver) mhp. evt. senere gentestning af afdøde henvises til DCS's Rapport om Arvelige hjertesygdomme 2013, idet der dog ved obduktionen skal tages højde for et anderledes sygdomsmønster hos børn. Hyppigt ses medfødte strukturelle hjertesygdomme og myocarditis og sjældent iskæmisk hjertesygdom.

Hvis familieudredning er indiceret, kan det i tværfaglige teams ved disse uforklarede dødsfald bl.a. overvejes at foretage en (fokuseret) genetisk testning af DNA'et fra den afdøde (f.eks. *RYR2, KCNQ1, KCNH2 og SCN5A*).

Udredning efter aSCD

Børn, der er genoplivet efter hjertestop, vil - afhængig af omstændighederne – gennemgå en udredning, som udover almindelig klinisk undersøgelse og biokemisk screening, bl.a. omfatter EKG, telemetri, ekkokardiografi og afhængig af den øvrige klinik og alder evt. yderligere arbejdstest, elektrofysiologisk undersøgelse, hjerte-CT, hjerte-MR, myokardiebiopsi, Holter-monitorering og evt klasse Ic-test mv.

Familieudredning

Barne SCD, aSCD eller SUDI proband

Ved pludselig død <18 år, hvor der IKKE er påvist ekstra-kardial dødsårsag, dvs. hvor dødsfaldet kategoriseres som
1) SCD,
2) aSCD eller
3) SUDI
–tilbydes familieudredning (kaskade-screening).

Forældrene
Henvises til voksen-kardiologisk afdeling med centerfunktion indenfor arvelige hjertesygdomme.

Søskende
Henvises til pædiatrisk eller voksen kardiologisk afdeling med særlig ekspertise indenfor arvelige hjertesygdomme..

Kliniske undersøgelser

1. Med *påvist* ætiologi
Ved påvist eller formodet ætiologi blandt de arvelige hjertesygdomme tilbydes sygdomsspecifik familieudredning (se sygdomsspecifikke udredningsvejledninger for børn – hhv. for voksne).

Genetisk undersøgelse
Hvis der er påvist sygdomsfremkaldende mutation hos probanden, kan der tilbydes genetisk undersøgelse, hvis de almindelige kriterier herfor er opfyldte.

***2. Uden* påvist ætiologi**
Er der ikke påvist årsag til aSCD eller er der ikke foretaget obduktion (SCD, SUDI) og der således *ikke kan* etableres en ætiologi, kan der alligevel have været tale om kardial årsag, for eksempel en primær arytmi-sygdom
Udredningen omfatter da:
1. Optagelse af familieanamnese med særlig vægt på anden hjertesygdom, herunder andre med SCD, aSCD eller SUDI i familien.
2. Almindelig klinisk undersøgelse inkl. måling af blodtryk.
3. EKG, ekkokardiografi, evt. Holter-monitorering, evt. arbejdstest (børn > 6 år) og evt. ajmaliin-test.
4. Bestemmelse af lipid-profil, hvis FH kunne mistænkes.

Genetisk undersøgelse
Hvis ætiologien til SCD, SUDI eller aSCD *ikke* påvises, anbefales generelt, at der IKKE foretages gen-testning. Overvejelser herom foreslås drøftet i multidisciplinære teams.

Voksen SCD eller aSCD proband – udredning af børn

Med påvist ætiologi
Ved aSCD eller SCD hos voksne <50 år med påvist ætiologi tilbydes barnet sygdomsspecifik udredning fra den alder, der for pågældende sygdom er angivet i denne rapport.

Uden påvist ætiologi
Ved aSCD eller SCD hos voksne <50 år uden påvist ætiologi anbefales generelt, at afvente med udredning til 15-16 års-alderen. Retter mistanken sig i særlig grad mod primær arytmi-sygdom bør udredningen af børnene overvejes uanset alder.
Udredningen svarer til udredning som anført ovenfor under *"Uden påvist ætiologi"*.

Opfølgning af børn

Kendt/påvist ætiologi
Identificeres specifik ætiologi følges barnet iht. retningslinjerne for denne sygdom.

Uden kendt/påvist ætiologi
Se under afsnittet: barneproband - udredning af børn.
Er der foretaget udredning og undersøgelserne ingen

patologiske forhold afslører, tilbydes opfølgning med f.eks. 2 - 5 års intervaller – hyppigst initialt.
I denne opfølgning indgår;
1. Almindelig klinisk undersøgelse
2. EKG, ekkokardiografi og evt. Holter-monitorering.

Behandling

Behandling retter sig mod den påviste sygdom hos barnet. Påvises ikke sygdom hos barnet er der ikke indikation for behandling.

Sportsudøvelse

Rådgivningen retter sig mod den påviste sygdom hos barnet. Påvises ikke sygdom hos barnet er, der ikke begrænsninger i sports-udøvelse eller andre aktiviteter.

Referencer

1) Winkel BG, et al.Sudden cardiac death in children (1-18 years): Eur Heart J. 2014
2) Winkel BG, et al.Sudden unexpected death in infancy in Denmark: Scand Cardiovasc J. 2011
3) Norstrand DWV, et al. Genomic risk factors in sudden infant death syndrome: Genome med. 2010
4) Søholm H, Kjærgaard J, Hassager, C, Lippert F Unpublished data (2015),

Hjertemedicin doser til børn

		Dosis oral Promedicin.dk	Dosis oral Drug Doses (F Shann)	Mikstur m=magistrel
Betablokkere	Atenolol	NA	1 – 2 mg/kg x 1-2	m
	Bisoprolol	NA	0.2 – 0.4 mg/kg x 1	
	Carvedilol	NA	0.1 – 0.5 (0.8) mg/kg x 2	m
	Metoprolol	≥ 6 år: 0,5 – 2 mg/kg/dag	1 – 2 mg/kg x 1-4	m
	Nadolol	NA	1 – 5 mg/kg x 1	m
	Propranolol	NA	0.2 - 1.5 mg/kg x 2-4	Hemangiol 3,75 mg/ml
Klasse IA	Quinidine	NA		
Klasse 1C	Flecainid	≥ 12 år: som voksne	2-7 mg/kg x 2-3	m
	Propafenon	10 - 20 mg/kg/dag	70-165 mg/m^2 x 3	
ACEhæmmere	Captopril	Start 0,3 mg/kg/dag	0.1 – 2 mg/kg x 3	m
	Enalapril	NA	0.1 – 0.5 mg/kg x 1-2	
	Lisinopril	> 20 kg: 2,5 - 20 mg/dag	0.1 – 1 mg/kg x 1	
	Ramipril	NA	0.05 - 0.2 mg/kg x 1	m
	Trandolapril	NA	0.01 – 0.1 mg/kg x 1	
AT2	Candesartan	> 6 år: 4 – 8 mg/dag	0.1 – 0.3 mg/kg x 1	
	Irbesartan	NA	3 – 6 mg/kg x 1	
	Losartan	≥ 20 kg: 25 - 50 mg/dag	0.5 – 2 mg/kg x 1	
	Valsartan	NA	0.8 – 3 mg/kg x 1	
Calcium antagonist	Amlodipin	≥ 6 år: 2,5 - 5 mg/dag	0,05 – 0,2 mg/kg x 1	
	Felodipin	NA	0,1 – 0,5 mg/kg x 1	
	Nifedipin	NA	0,5 – 1 mg/kg x 2	m
	Verapamil	NA	1 – 3 mg/kg x 2 - 3	
Klasse 3	Amiodaron	Initialt. 10-20 mg/kg legemsvægt/døgn i 7-10 dage (eller 500 mg/m^2/døgn). Vedligeholdelse. Den mindste effektive dosis bør anvendes; ud fra individuel respons 5-10 mg/kg legemsvægt/døgn (eller 250 mg/m^2/døgn).	Initialt: 4 mg/kg (max 200 mg) x 3 dagligt i 1 uge, derefter x 2 dagligt i 1 uge . Vedligeholdelse: 4 mg/kg x 1 - 2 dagligt	
	Sotalol	NA	1 – 4 mg/kg x 2-3	
Furosemid		1 - 3 mg/kg/dag	0.5 – 1 mg/kg x 1 - 4	Diural 10 mg/ml
Spironolacton		1 - 3 mg/kg/dag	0.5 – 1 mg/kg x 2	m

NA: ikke angivet
Drug doses af Frank Shann fra Melbourne kan købes eller downloades som app fra:
http://www.drugdoses.net/iPhone/DrugDoses.html

Ref: Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace. 2013 Sep;15(9):1337-82. doi: 10.1093/europace/eut082.