

Information för professionen

Diagnostik och behandling av individ med hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är den vanligaste kardiomyopatin, med en prevalens på ca 1/500 i populationen och kännetecknas av en myokardhypertrofi som framför allt innefattar kammarseptum. I drygt hälften av fallen är sjukdomen ärftlig, med autosomt dominant nedärvningsmönster och nedsatt penetrans. En stor del av patienterna är symtomfria och diagnos ställs därför ofta i vuxen ålder (i genomsnitt vid drygt 40 års ålder). HCM är den vanligaste orsaken till plötsliga oväntade dödsfall hos unga idrottare.

I. Diagnostiska kriterier

Diagnoskriterier för HCM:

- En maximal väggjocklek på ≥ 15 mm (som regel med ekokardiografi) i någon del av vänster kammare räcker för diagnos, förutsatt att man uteslutit hypertoni och klaffsjukdom som tänkbar orsak till hypertrofin.
- Om två nära släktingar uppfyller dessa kriterier (eller om man har en positiv gendiagnostik) så betraktas sjukdomen som ärftlig.
- Vid den ärftliga formen av HCM räcker det sedan med ≥ 13 mm väggjocklek, eller ett EKG med vänsterkammahypertrofi för att ställa diagnos hos övriga släktingar, detta eftersom man förväntar sig att hälften av individerna i en familj bär på sjukdomsanlaget.
- I en familj med HCM kan släktingar som är mutationsbärare uppvisa icke-diagnostiska avvikelser både på EKG (patologiska Q-vågor, tecken till vänsterkammahypertrofi eller T-vågsinverteringar) och vid ekokardiografi (vävnadsdoppler, strain, inkomplett SAM-fenomen eller att mitralisklaffen uppvisar onormalt elongerade klaffblad). Tidigare gjordes ambitiösa scorer med en kombination av kriterier för att klassificera anhöriga som sjuka resp friska. Denna strategi har alltmer övergivits i senare riktlinjer, men man bör komma ihåg att fynd enligt ovan kan representera en mild eller tidig sjukdomsutveckling hos en anhörig till patient med HCM.

Tänk på att HCM är en uteslutningsdiagnos! Värdera diagnosen kritiskt. Om en patient med vänsterkammahypertrofi samtidigt har hypertoni eller signifikant klaffsjukdom (ff aortastenosis) ska man i första hand betrakta hypertrofin som sekundär till dessa tillstånd. Givetvis föreligger ibland differentialdiagnostiska svårigheter, inte minst med tanke på den höga prevalensen av hypertoni i populationen. Det är också omöjligt att säga exakt vilken grad av hypertrofi som rimligen anses kunna vara orsakad av en hypertoni. HCM förekommer också som ett delfenomen vid andra syndrom (t ex Friedreichs ataxi, LEOPARD och Noonans syndrom) samt vid inlagringssjukdomar (t ex amyloidosis, sarkoidosis, hemokromatos, Fabrys och Danons sjukdom) som traditionellt brukar hänföras till gruppen restriktiva kardiomyopater. I norra regionen är familjär amyloidosis med polyneuropati (FAP) inte ovanlig och kan ge upphov till en uttalad myokardhypertrofi i vissa fall.

II. Klinisk och genetisk utredning

ANAMNES

Hereditet:

- HCM eller annan hjärtsjukdom i släkten?
- Plötsliga dödsfall i släkten? Vid vilken ålder?

Aktuellt:

- Hypertoni? Duration? Habitueella blodtrycksnivåer?
- Synkope?
- Dyspné, bröstsmärta eller palpitationer?
- Känd aortastenosis?

Status

- Allmäntillstånd
- Blodtryck
- Hjärta
- Lungor

Provtagningar

- Blodstatus
- Elektrolytstatus med S-Kreatinin
- CRP
- NT-proBNP

Andra prover kan bli aktuella beroende på tänkbara differentialdiagnoser.

Vilo-EKG

Ofta VK-hypertrofitecken med:

- Höga QRS-amplituder
- Förlängd QRS-duration
- Diskordanta ST-T-sänkningar
- Tecken till förstoring av vänster förmak
- Ibland ses patologiska Q-vågor

EKG kan visa ett brett patologiskt spektrum, från diskreta T-vågsförändringar till mycket uttalade hypertrofitecken.

Ekokardiografi

Ger oftast säker diagnos, och då ses:

- Myokardhypertrofi (ofta mest markerat inom septum).
- Normal eller något liten vänsterkammardiameter.
- Ofta förstorat vänster förmak.
- SAM-fenomen hos mitralisklaffarna ses i fall med utflödesobstruktion.
- Diastolisk dysfunktion vanligt.
- Som regel normal systolisk funktion, mätt som ejektionsfraktion (EF).

Arbets-EKG

Viktigast att bedöma ur prognostisk synvinkel är blodtrycksreaktionen. Blodtrycket ska stiga minst 20 mmHg under arbetet.

En flack blodtrycksreaktion kan bero på utflödesobstruktion, abnorm perifer vaskulär respons eller att det föreligger en restriktiv fysiologi (t ex vid ”utbränd” HCM med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion).

ST-T-förändringar ofta svåra att tolka p.g.a. patologiskt vilo-EKG, men ST-sänkningar under arbete kan bero på mikrovaskulär ischemi (”småkärlssjuka”) eller epikardiell kranskärlssjukdom. HCM-patienter har en nedsatt kapillärreserv.

Långtids-EKG (2x24 timmar)

Non-sustained VT? Paroxysmalt förmaksflimmer?

Genetisk utredning

Rekommenderas enligt riktlinjer för i princip alla patienter med säkerställd HCM-diagnos. Görs vid kardiogenetiska mottagningar på universitetssjukhusen. Se särskilt avsnitt nedan.

YTTERLIGARE UNDERSÖKNINGAR VID BEHOV

Arbets-ekokardiografi

Bör göras frikostigt. Senare studier har visat att HCM med dynamisk utflödesobstruktion är mycket vanligt förekommande, vilket kan studeras under fysiologiskt arbete (ergometercykel).

Man kan bedöma:

- Förekomst av dynamisk mitralisinsufficiens/SAM-fenomen och LVOT-obstruktion under arbete.
- VK-funktion under arbete?
- Tecken till ökande fyllnadstryck (LVEDP) under arbete?
- Pulmonell hypertension under arbete?

Farmakologiskt stress-eko kan vara ett alternativ, ff. a när fysiologisk belastning inte är möjlig, men risk finns för falskt positiva reaktioner.

MR-hjärta

Magnetkameraundersökning kan avslöja graden av myokardfibros via förekomst av LGE (late gadolinium enhancement). Dessutom ger MRT bra morfologiska bilder, vilket inte alltid är fallet vid ekokardiografi. Apikalt belägen VK-hypertrofi och mindre apikala aneurysm kan vara svåra att detektera med ekokardiografi.

Koronarangiografi

Koronarangiografi (datortomografisk eller invasiv) skall övervägas vid typiska ansträngningsutlösta bröstsmärtor hos patient med HCM som bedöms ha en intermediär sannolikhet för kranskärslsjukdom baserat på ålder, kön, riskfaktorer för koronarsjukdom och kliniska undersökningar. Arbets-EKG och myokardscintigrafi kan dock vara svårvärderade vid HCM.

^{99m}Tc-DPD-scintigrafi

DPD-scintigrafi kan påvisa inlagring av amyloid i hjärtat hos patienter med transtretin-relaterad (TTR) amyloidos (familjär amyloidos och senil systemisk amyloidos).

Hjärtbiopsi

Ej rutinmässig, utförs ff a vid misstanke om inlagringssjukdomar.

RISKVÄRDERING FÖR PLÖTSLIG DÖD

Varje patient med HCM-diagnos skall värderas avseende risk för plötslig död, där en ökad risk utgör indikation för ICD. En minoritet av patienterna med så allvarliga händelser som ihållande ventrikeltakykardi (VT) eller överlevt hjärtstopp är självklara kandidater för ICD.

Förebyggande ICD-behandling kräver däremot noggranna överväganden. Som stöd i riskvärderingen ska följande markörer värderas hos alla patienter:

- Ett (eller flera) plötsliga dödsfall < 50 år hos förstegradssläkting i familjen p.g.a. HCM.
- Extrem vänsterkammarhypertrofi, maximal väggtjocklek ≥ 30 mm.
- Oförklarad (=misstänkt kardiellt) synkope i anamnesen.
- Icke-ihållande ventrikeltakykard (NSVT), ff. a hos patienter < 30 år, definierat som minst 3 VES i följd med en frekvens >120/min.
- Patologisk blodtrycksreaktion vid arbets-EKG, definierat som en blodtrycksstegring < 20 mmHg under arbete, eller ett blodtrycksfall ≥ 20 mmHg efter en initial blodtrycksstegring.

Bedömning

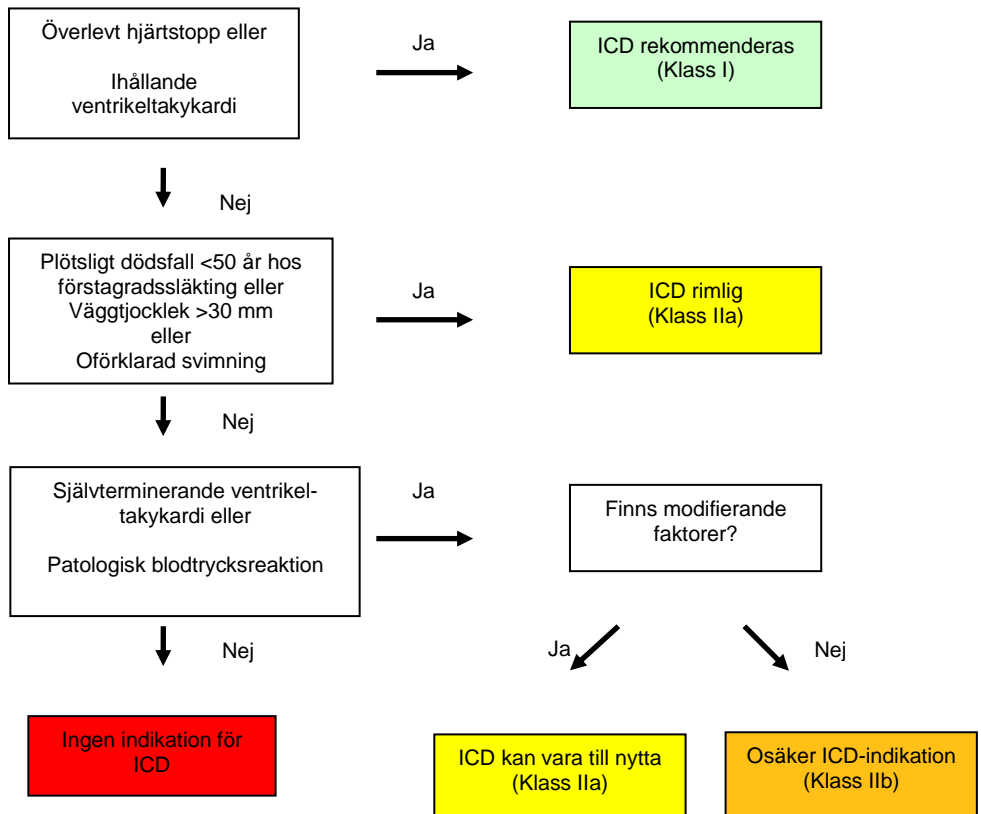
Inga riskfaktorer	Låg risk, ingen indikation för ICD
1 riskfaktor	Individuell bedömning, ICD kan vara indicerad
2 eller fler riskfaktore	Indikation för ICD föreligger

Dessutom finns modifierande faktorer som kan användas tillsammans med riskfaktorerna ovan, speciellt vid gränsfall med en riskfaktor. Se översikt nedan.

Modifierande faktorer:

- LGE (late gadolinium enhancement) vid MRT. Förekomst av LGE korrelerar till fibros.
- Förekomst av flera patogena mutationer hos en och samma patient.
- Uttalad utflödesobstruktion i vänster kammare.

Översikt indikation för ICD vid HCM enligt Gersh et al



Indikation för ICD enl ESC guidelines 2014 (Elliott et al)

Europeiska kardiologföreningen (ESC) har utarbetat en ny modell för riskvärdering som presenteras i deras senaste riktlinjer för HCM från 2014. Följande prediktiva faktorer ingår: Ålder, maximal väggtjocklek, vänster förmaksdiameter, utflödesgradient i vänster kammare, dödsfall i familjen p.g.a. HCM, icke-ihållande ventrikeltakykardi och synkope. ICD bör övervägas vid en beräknad 5-års risk för plötslig död $\geq 6\%$ (klass IIa) och kan övervägas vid en beräknad 5-års risk för plötslig död mellan $\geq 4\%$ och $< 6\%$ (klass IIb). Rekommendationerna grundar sig på en stor retrospektiv studie. Poängteras bör att prospektiva data saknas och att de amerikanska riktlinjerna från 2011 kvarstår hittills oförändrade.

Webbadress till en kalkylator för att beräkna 5-års risk för en individuell patient:

<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>

Värderingen av dessa riskfaktorer är inte helt enkel och har varit föremål för intensiva diskussioner. Den uppenbara nyttan att ICD kan hindra risk för död hos vissa individer måste vägas mot operationsrelaterade risker och felaktiga, smärtsamma, tillslag. Hos patienter utan riskfaktorer finns inget stöd för ICD-behandling. Tendensen på senare år har varit att erbjuda primärprofylaktisk ICD vid enbart en riskfaktor (enligt 2011 års riktlinjer). Beslutet om ICD bör individualiseras med stöd av gällande riktlinjer. Författaren tar inte ställning till förmån för någon av riktlinjerna från 2011 resp. 2014 ovan, men konstaterar att beslut om ICD måste fattas av specialist med god erfarenhet av HCM. Patienten måste noggrant värderas och informeras om fördelar men också komplikationsrisker särskilt med tanke på att ICD-behandlingen kan sträcka sig över årtionden.

Patientens ålder är också av vikt vid bedömningen, med tanke på den ackumulerade risken över tid hos unga patienter. De traditionella riskfaktorerna har större betydelse hos patienter < 50 år.

För patienter med okomplicerad HCM över 60 år är prognosen bättre, även i närvaro av riskfaktorer. Ytterligare en faktor att ta med i beräkningen hos en mindre del av patienterna är förekomst av apikalt vänsterkammaraneurysm, som är förenat med en sämre prognos. Data är ofullständiga gällande handläggning, men förekomst av aneurysm bör tas med i riskvärderingen.

Genetisk utredning

I princip är alla HCM-patienter lämpliga för genetisk utredning p.g.a. den starka ärftligheten och den relativt höga frekvensen av positiva fynd vid molekylärgenetisk utredning (>55 %). Sådan utredning görs vid kardiogenetiska mottagningar på universitetssjukhusen. Se adresser nedan.

Patienten får genetisk vägledning med information om sjukdomen, dess ärftlighet och möjlighet till genetisk diagnostik via ett vanligt venöst blodprov. Provsvar kan dröja upp till flera månader, då man normalt analyserar ett stort antal gener på samma gång. Sjukdomens nedsatta penetrans försvårar ärftlighetsbedömningen och tillsynes sporadiska fall av HCM kan också vara mutationsbärare i samma gener som i de familjära fallen.

Om en sjukdomsorsakande mutation identifieras, så bekräftas diagnosen och familjemedlemmar kan erbjudas presymtomatisk gentestning.

Familjeutredningen bör omfatta alla förstegradssläktingar (föräldrar, syskon och barn) till den sjuke (s.k. kaskadscreening). Dessa bör erbjudas klinisk undersökning (inklusive fysikalisk undersökning, EKG och ekokardiografi) och/eller presymtomatisk gentestning i de fall där den sjukdomsorsakande mutationen är känd. Sådan presymtomatisk testning ska alltid föregås av genetisk vägledning.

Familjemedlemmar som diagnostiseras med HCM genomgår sedvanlig utredning för att fastställa behovet av symtomatisk behandling och bedöma risken för plötslig död. Familjemedlemmar som bär på ett sjukdomsanlag men ännu inte utvecklat HCM erbjuds regelbundna kliniska kontroller med EKG och ekokardiografi med 2-5 års intervall. Sjukdomsanlagets s.k. penetrans är åldersberoende, vilket innebär att mutationsbärare löper ökande risk att utveckla HCM med stigande ålder. Man kan räkna med att den stora majoriteten av mutationsbärarna någon gång under livet utvecklar symtom på HCM, som dock kan ske vid olika åldrar och med olika svårighetsgrad. Även familjemedlemmar med samma mutation kan utveckla mycket varierande sjukdomsbilder.

Familjemedlemmar som inte är bärare av det sjukdomsanlag man identifierat i familjen löper inte någon risk att utveckla HCM och kan avskrivas från vidare kontroller. Genetisk utredning innefattande DNA-diagnostik har visat sig vara ett kostnadseffektivt alternativ till enbart klinisk uppföljning med återkommande undersökningar vart femte år av vuxna förstegradssläktingar.

I familjer med HCM där man inte lyckats identifierat någon sjukdomsorsakande mutation erbjuds kliniska kontroller till förstegradssläktingarna med 2-5 års intervall eftersom de har en genetisk risk att utveckla sjukdom, trots att man inte kunnat verifiera sjukdomen molekylärgenetiskt.

Läs mer om genetisk utredning på: www.vll.se/ckg.

III. Behandling

Alla patienter upplyses om att avstå från tung fysisk ansträngning (såväl dynamiska som statiska moment) p.g.a. risk för arytmier vid ansträngning. Idrott på hög nivå är inte tillrådligt för patienter med HCM.

Farmakologisk behandling vid både obstruktiv och icke-obstruktiv HCM ges på symtomindikation. Betablockad i hög dos är förstahandsmedel. För patienter som bedöms ha ökad risk för plötslig död ska ICD övervägas. Patienter med hjärtsvikt till följd av systolisk dysfunktion, oftast efter många års sjukdom, behandlas med sedvanlig hjärtsviktterapi och dessa kan bli aktuella för hjärttransplantation. För majoriteten av patienterna är prognosen tämligen god, med en årlig mortalitet på knappt 1 % hos oselekerade vuxna patienter.

Behandling vid icke obstruktiv HCM

- Betablockad i hög dos, t ex metoprolol (SelokenZOC, Metoprolol retard m fl) som upptitreras från 50 till 200 mg/dygn, eller högsta tolerabla dos med vilohjärtfrekvens ≤ 60 /min.
- Verapamil (t ex Isoptin Retard) i hög dos är andrahandsalternativ, upptitreras från 120 mg/dygn till måldos 480 mg/dygn. Diltiazem (t ex Cardizem Uno-tard) kan försökas, upptitreras från 180 mg/dygn till måldos 360 mg/dygn, om verapamil inte tolereras.
- Diuretika i normala doser (t ex furosemid 40-80 mg x 1) kan försökas vid kvarstående hjärtsviktssymtom, trots betablockad eller verapamil.
- Långverkande nitrater, isosorbidmononitrat (t ex Imdur 30-120 mg x 1), kan prövas vid kvarstående anginösa symtom, trots betablockad eller verapamil.

Mycket tveksam indikation (klass IIB) för ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockad så länge den systoliska VK-funktionen är bevarad.

Förmaksflimmer behandlas i princip som hos andra patientgrupper. Stark indikation för Waran pga risk för stroke, även vid paroxysmalt flimmer. DC-konvertering, eftersträva sinusrytm med hjälp av amiodarone eller betablockad, (Sotalol inte utvärderat vid HCM, bör undvikas). Disopyramid kan också ges, sedvanliga doser. Vissa patienter blir ordentligt hemodynamiskt påverkade vid förmaksflimmer.

Behandling av HCM med utflödesobstruktion (HOCM):

- Betablockad i hög dos, t ex metoprolol som upptitreras till 200 mg/dygn, eller högsta tolerabla dos med vilohjärtfrekvens ≤ 60 /min.
- Verapamil i hög dos är andrahandsalternativ, startdos 120 mg/dygn, måldos 480 mg/dygn. Diltiazem kan försökas, startdos 180 mg/dygn, måldos 360

mg/dygn, om verapamil inte tolereras. Försiktighet vid höga utflödesgradienter, p.g.a. risk för perifer vasodilatation med båda preparaten.

- Disopyramid kan adderas, i kombination med betablockad, eller verapamil, om otillräcklig effekt. Dosering 500 mg/dygn (Durbis retard 250 mg x 2).
- Diuretika (t ex furosemid) i försiktiga doser kan försökas vid kvarstående hjärtsviktssymtom, trots betablockad eller verapamil.
- Invasiv behandling med myektomi eller septal alkoholablation övervägs vid terapieresistenta symtom + kvarstående utflödesgradient >50 mmHg. DDD-pacemaker med kort AV-intervall kan övervägas i enstaka fall.

Läkemedel att undvika vid utlödesobstruktion:

Perifert vasodilaterande, positivt inotropa och diuretiska läkemedel, som alla kan förvärra en utlödesobstruktion:

- Nitrater
- ACE-hämmare
- Angiotensinreceptorblockerare
- Kalciumhämmare (nifedipin, amlodipin, felodipin)
- Alfablockerare (t ex doxazosin)
- PDE-5-inhibitorer (t ex sildenafil, tadalafil och vardenafil)
- Positivt inotropa läkemedel (t ex digoxin, dobutamin, dopamin)
- Furosemid och andra diuretika (annat än i låg dos).

Invasiv behandling vid utlödesobstruktion:

Alternativ är kirurgisk myektomi, septal alkoholablation eller pacemakerbehandling mot obstruktionen, då krävs en LVOT-gradient på minst 50 mmHg, samt tydliga symtom, trots optimal farmakologisk behandling.

- *Kirurgi:* Myektomi inom septum, ca 3-7 cm lång resektion. Ibland samtidig mitralklaffplastik. Goda långtidsresultat. Ca 1-2 % perioperativ mortalitet. 50 års erfarenhet. Anses fortfarande vara förstahandsmetoden framförallt på många amerikanska centra.
- *Alkoholablation:* Betydligt nyare metod som fått stort genomslag i Europa, sedan 1995. Injektion av några ml alkohol i septal gren från LAD, som försörjer den hypertrofiska delen av septum. Förutsätter att man kan identifiera ett lämpligt kranskärl, vilket görs med kontrastekokardiografi. Kateterburen teknik, inget behov av hjärt-lungmaskin, sannolikt är det därför man redan har behandlat fler fall med alkoholablation jämfört med kirurgi. Metoderna i princip jämförbara avseende risker och effekt, men pacemakerbehovet är större efter alkoholablation (10-20 % vs. ca 5 %). Båda metoderna är helt beroende av operatörens erfarenhet.

Alkoholablation och myektomi är inte helt utbytbara behandlingar. Faktorer som talar för att kirurgi är att föredra: Patienter där långa mitralklaffsegel (redundant mitral valve) bidrar till obstruktionen. Likaså anomalt placerade papillarmuskler, midventrikulär obstruktion, uttalad septal hypertrofi (>30 mm) och unga patienter, pga den längre uppföljningstiden efter kirurgi. Behov av samtidig kranskärlskirurgi talar också för myektomi. Patienter med indikation för septal reduktionsbehandling där öppen hjärtkirurgi bedöms riskabel, t.ex hos äldre patienter, kan vara lämpliga för alkoholablation. I många fall kan båda metoderna anses rimliga och då bör patienten ges ett val, efter noggrann information.

- DDD pace med kort AV-intervall. Fungerar bra på vissa patienter, men används nu mindre och mindre. Sannolikt stor placeboeffekt. Kan vara ett alternativ om septums tjocklek inte är tillräcklig för kirurgi/alkoholablation och för äldre patienter där kirurgi/alkoholablation anses alltför riskfyllt.

Behandling vid systolisk dysfunktion, EF < 50 %

Patienter med icke obstruktiv HCM som utvecklar systolisk dysfunktion med EF ≤50% skall behandlas som vid annan systolisk hjärtsvikt, med betablockad, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockad och andra indicerade farmaka. Sent i förloppet kan ca 5-10% av patienterna utveckla en avancerad hjärtsvikt ("end-stage") trots adekvat behandling, dessa kan bli aktuella för hjärttransplantation.

Faktaruta

Sammanfattning utredning vid misstanke om HCM

Patientanamnes: Tidigare svimning? Palpitationer, bröstsmärta eller onormal andfåddhet? Hypertoni? Klaffel?

Familjeanamnes: Plötslig död eller hjärtsjukdom hos nära släkting? Ålder?

EKG: Varierande grad av vänsterkammahypertrofi. Kan också vara normalt i vissa fall.

Ekokardiografi: Minst 15 mm vägg tjocklek i något segment av vänster kammare. Ibland utflödesobstruktion. Vid känd familjär HCM räcker 13 mm vägg tjocklek för diagnos.

Genetiskt test: I princip är alla HCM patienter lämpliga för genetisk utredning p.g.a. den starka ärftligheten och den relativt höga frekvensen av positiva genfynd (>55%). Före den genetiska utredningen måste man ha värderat ev. differentialdiagnoser.

Differentialdiagnoser: Hypertensiv hjärtsjukdom, klaffel (ff. aortastenosis), idrotts-hjärta, inlagringssjukdomar (t.ex. amyloidosis, hemokromatos, Fabrys sjukdom).

Var skall jag vända mig för att få information?

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



Katarina Englund, Genetisk vägledare
Stellan Mörner, Överläkare, Docent, Hjärtcentrum
Peter Nyberg, Överläkare, Klinisk Genetik
Björn Pilebro, Specialistläkare kardiologi, Hjärtcentrum
Annika Rydberg, Överläkare, Docent, Barnkardiologen

Adresser till de kliniskt genetiska enheterna i Sverige

Norra sjukvårdsregionen:

Klinisk Genetik
Laboratoriemedicin,
byggnad 6M, 1tr
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå
Tel: 090-785 2800
Fax: 090-12 81 63

Uppsala Örebroregionen:

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

Stockholmsregionen:

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

Sydöstra sjukvårdsregionen:

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

Västra Götalandsregionen:

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

Södra sjukvårdsregionen:

Labmedicin Skåne
Genetiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund
Tel: 046-17 75 46
Fax: 046-13 10 61