

Geenitestit rytmihäiriösairauksissa – uudet kansainväliset asiantuntijasuosituksset

Geenitestit ovat jo osa rutiiniluonteista käytännön diagnostiikkaa monissa äkkikuolemia aiheuttavissa rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksissa. Testit ovat tärkeitä muun muassa pitkä QT -oireyhtymässä ja hypertrofisessa kardiomyopatiassa, jotka tulisi diagnosoida jo oireettomassa vaiheessa ehkäisevien toimenpiteiden mahdollistamiseksi. Kansainvälinen asiantuntijaryhmä on antanut äskettäin suosituksen geenitestien käytöstä rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksien diagnostiikassa. Näiden suvuittain esiintyvien sairauksien tutkiminen vaatii aikaa ja kokemusta, joten diagnostiikan keskittäminen on suositeltavaa. Vaikka kliinisesti selvää taudinkuvaa potevan indeksipotilaan geenitesti jäisi tulokseltaan negatiiviseksi, tutkimushankkeisiin osallistamalla voidaan jatkaa toistaiseksi tunnistamattomien aiheuttajageenien etsintää potilaan näytteestä. Näin diagnostista hyötyä saatetaan saada potilaalle ja sukulaisille vuosienkin kuluttua.

Viimeisten 20 vuoden aikana yhä useampi rytmihäiriö- ja sydänlihassairaus on osoittautunut perintökäijöistä johtuvaksi. Nykyisin useissa sairauksissa molekyylogeneettisestä taudinmäärityksestä eli geenitesteistä on välitöntä hyötyä diagnostiikassa ja joissakin tapauksissa myös ennusteen ja hoitovalintojen arvioinnissa. European Heart Rhythm Association (EHRA) ja Heart Rhythm Society (HRS) ovat antaneet sairauskohtaiset suosituksensa geenitestien käytöstä (TAULUKKO 1). Suositukset perustuvat lähinnä tutkimusrekistereistä saataviin seurantatietoihin, koska satunnaisesti tutkimuksia ei ole olemassa (Ackerman ym. 2011). Asiantuntijasuosituksessa luokan I suositus (”suositellaan”) merkitsee sitä, että

positiivisen testituloksen todennäköisyys on yli 40 %, patogeenisten mutaatioiden ja ei-patogeenisten varianttien suhde (signaali-kohinasuhde) on yli 10 tai geenitestillä on diagnostista tai prognostista merkitystä tai geenitesti vaikuttaa hoidon valintaan.

Tämän lehden numerossa 9/2012 julkaisutavassa katsauksessa käsitellään sydänlihaskohtaisien sairauksien geenitestausta sekä sydänpysähdyksestä elvytettyjen ja odottamatta äkkikuolleiden molekyylogeneettisiä tutkimuksia. Kansainvälisen asiantuntijaryhmän suosituksen perustana olevat tutkimukset löytyvät asiantuntijaryhmän julkaisemasta suosituksesta laajana lähdeluettelona (Ackerman ym. 2011).

Yleistä rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksien geenitestauksesta

Useimpiin ionikanava- ja sydänlihassairauksiin on ollut saatavilla geenitestejä jo muutamien vuosien ajan. Nopea kehitys vaatii kardiologeilta ja erityisesti rytmikardiologeilta uuden osa-alueen eli molekyylogeneettitieteen ja sen sanaston oppimista. Kaikki kardiologit tarvitsevat koulutusta niin ionikanavasairauksista kuin perinnöllisiin sydänsairauksiin liittyvästä potilasneuvonnasta kyetäkseen tiedon yleistajuiseen välittämiseen potilaille ja heidän sukulaisilleen. Jos joissakin erityiskysymyksissä, esimerkiksi sikiödiagnostiikkaa koskevissa tilanteissa, elektrofysiologin tai kardiologin omat valmiudet neuvontaan eivät riitä, konsultoidaan perinnöllisyyslääkäriä.

Neuvontaa suositellaan tarjoamaan kaikille jäljempänä käsiteltäviä rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksia sairastaville potilaille ja heidän sukulaisilleen. Perusteellisen neuvonnan tulisi kattaa geenitestauksen hyödyt ja haitat sekä

TAULUKKO 1. Kansainvälinen asiantuntijasuositus geenitestauksesta perinnöllisissä rytmihäiriösairauksissa.

Sairaus	Suosituksen luokka	Suositus	Positiivisten löydösten osuus testatuista
Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS)	I	Tutkimusta suositellaan potilaalle, jolla kardiologi epäilee vahvasti LQTS:ää perustuen anamneesiin, kliinisiin löydöksiin, sukuhistoriaan ja EKG-fenotyyppiin (12-kanavainen lepo-EKG tai provokaatiotesti rasisus-EKG:llä tai katekoliamiini-infusiolla).	75 %
	I	Tutkimusta suositellaan oireettomille potilaille, joilla QTc-aika aikuisiällä 12-kanavaisessa EKG:ssä on toistetuksi yli 500 ms tai ennen murrosikää yli 480 ms, jos muuta syytä QT-ajan pidentymälle ei ole (elektrolyyttihäiriö, hypertrofia, haarakatkos tms.)	
	IIb	Tutkimusta voidaan harkita oireettomalle potilaalle, jolla ilman muuta syytä 12-kanavaisessa EKG:ssä toistetuksi aikuisiällä QTc on yli 480 ms tai ennen murrosikää yli 460 ms.	
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun LQTS:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Perinnöllinen katekoliaminerginen monimuotoinen kammioiheälyöntisyys (CPVT)	I	CPVT:n aiheuttajageenit käsittävää tai vähintään CPVT1- ja CPVT2-alatyypin aiheuttajageenit <i>RYR2</i> ja <i>CASQ2</i> kattavaa tutkimusta suositellaan potilaalle, jolla kardiologi epäilee CPVT:tä perustuen anamneesiin, kliinisiin löydöksiin, sukuhistoriaan ja rasisus-EKG:ssä todettuun taudille ominaiseen löydökseen.	60 %
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun CPVT:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Brugadan oireyhtymä (BrS)	IIa	Brugadan oireyhtymän aiheuttajageenit tai vähintään BrS1-alatyypin aiheuttavan <i>SCN5A</i> -geenin kattava tutkimus voi olla hyödyllinen potilaalle, jolla kardiologi epäilee BrS:ää perustuen anamneesiin, kliinisiin löydöksiin, sukuhistoriaan ja EKG-fenotyyppiin (12-kanavaisen lepo-EKG:n löydökseen perustilassa tai lääkeprovokaatiotestin aikana).	20 %
	III	Geenitestausta ei ole aiheellista tyyppin 2 tai 3 BrS:n EKG-muutoksen yhteydessä.	
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun BrS:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Lyhyt QT -oireyhtymä (SQTS)	IIb	SQTS:n aiheuttajageenit tai SQTS:n alatyypit SQT1, SQT2 ja SQT3 aiheuttavat geenit <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2 (HERG)</i> ja <i>KCNJ2</i> kattavaa tutkimusta voidaan harkita potilaalle, jolla kardiologi epäilee vahvasti SQTS:ää perustuen anamneesiin, sukuhistoriaan ja EKG-fenotyyppiin.	Ei tunnetta
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun SQTS:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Eteisvärinä (AF)	III	Geenitestausta ei ole aiheellista eteisvärinässä	Ei tunnetta

IIa = rytmihäiriösairauden geenitestausta voi olla hyödyllinen, IIb = geenitestausta voidaan harkita, III = geenitestausta ei ole aiheellinen

käytettävissä olevat testausmahdollisuudet. Geenitestausta edeltävä neuvonta, itse testaus ja löydösten tulkinta voi olla hyödyllistä keskittää yksiköihin, joilla on kokemusta rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksien suvuttaisesta ja molekyylogeneettisestä tutkimisesta. Kun indeksipotilaan lisäksi saatetaan joutua järjestämään kardiologinen arvio vaikkapa 5–20 sukulaiselle, on selvää, että uusi tutkimuksiin tullut potilas vaatii voimavaroja.

Termi indeksipotilas tarkoittaa potilasta, joka on ensimmäisenä suvun edustajana joutunut tutkimuksiin oireiden tai sairauten liittyvien löydösten vuoksi. Indeksipotilaan negatiivinen geenitestitulokset ei voi koskaan sulkea pois sairauden mahdollisuutta. Sukulaisten geenitestausta on mahdollista vasta kun indeksipotilaan sairauden aiheuttava mutaatio on todettu. Termi fenotyyppi tarkoittaa potilaalla havaittavia taudin ilmentymiä, esimerkiksi EKG-muutoksia tai kammion laajentumaa. Testattavaksi indeksipotilaaksi ei pidä valita suvusta henkilöä, jolla on huoli perinnöllisestä rytmihäiriösairaudesta lähiomaisen odottamattoman kuoleman vuoksi mutta jolla ei ole jonkin perinnöllisen rytmihäiriösairauden fenotyyppiä eli tautiin viittaavia löydöksiä.

Geenitestauksessa positiivisten löydösten osuus testatuista määräytyy testattavan sairauden ja sen mukaan, kuinka suurella todennäköisyydellä indeksipotilaan sairaus on perinnöllinen eikä hankinnainen muoto, jonka ilmiäsu on samankaltainen kuin perinnöllisen sairauden (fenokopio). Geenitestausta on tuloksellisinta esimerkiksi ionikanavasairauksien osalta pitkä QT -oireyhtymässä (LQTS). Suvuttaisessa LQTS:ssä geenitesti on nyky menetelmin positiivinen 75 %:ssa tapauksista. Vähiten tuloksellista se on lyhyt QT -oireyhtymässä (SQTS), jossa testitulokset on positiivinen alle 20 %:ssa tapauksista.

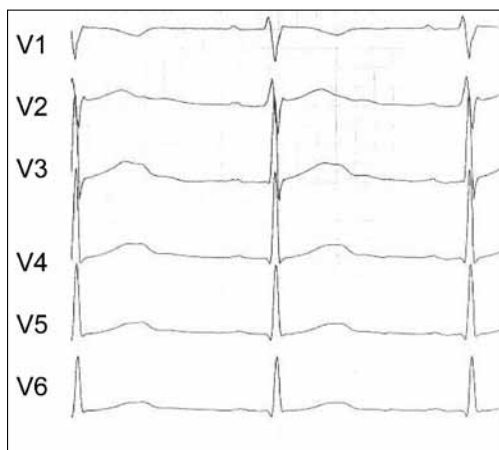
Geenitestauksen diagnostinen, ennusteellinen ja hoidollinen merkitys riippuu paljon tutkittavasta sairaudesta. LQTS:ssä geenitestauksella on eniten vaikutusta näihin kaikkiin kolmeen tekijään. Taudin aiheuttavan mutaation luotettavasta tunnistamisesta voi olla hyötyä vaarassa olevien sukulaisten löytämisessä ja ehkäisevien toimenpiteiden käynnistämi-

sessä. Se myös vapauttaa seurantaraportteilta ne sukulaiset, jotka eivät ole mutaation kantajia. Hoitoratkaisuja ei tule perustaa yksinomaan geenitestiin vaan kattavan kliinisen arvioinnin tuloksiin.

On huomattava, että geenitesteissä löytyy paitsi tautia aiheuttavia mutaatioita, myös sairauden mukaan vaihtelevia määriä merkitykseltään epäselviä harvinaisia geenivariantteja. Näiden merkityksen arvioinnissa tarvitaan molekyylogeneetikkoa ja perinnöllisiin rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksiin syvällisesti perehtynyttä yksikköä, joka kykenee tutkimaan sukulaisten geenitestiä lisäksi heidän fenotyyppiään ja tekemään näiden tulosten vertailun perusteella päätelmiä löydetyn geenivariantin kliinisestä merkityksestä. Vaikka geenitestejä onkin ostettavissa monista kaupallisista laboratorioista, on näiden testien tilaaminen, potilaiden etukäteisopastus ja hoito syytä keskittää niihin erikoistuneisiin yksiköihin.

Perinnöllisten rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksien tutkimushankkeet

Perinnöllisten rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksien tutkimushankkeet ja niihin liittyvät rekisterit (lisätietoja löytyy mm. osoitteesta www.lqts.info) auttavat geenitestiä tilaamisessa ja tulosten tulkinnassa sekä erityisesti tiedon keskitetyssä säilyttämisessä. Tämä on tärkeää päällekkäisten tai muuten turhien tutkimusten välttämiseksi. Rekistereihin koottu tieto auttaa valitsemaan sukulaisille oikean tutkimuksen ja arvioimaan kunkin mutaation merkitystä. Rekisterit ovat sitä hyödyllisempiä, mitä enemmän niihin kertyy vuosien saatossa tutkittuja potilaita. Kun ymmärrys tautien molekyylogeneettisistä syntymekanismista lisääntyy, voidaan aiemmin tutkituista näytteistä tulevaisuudessa löytää uusia suvun sairauriskin liittyviä tekijöitä. Kun potilaalla on selvästi jonkin sairauden fenotyyppi mutta geenitesti tulos jää negatiiviseksi, tutkimuslaboratorio voi jatkaa vielä tuntemattoman taudinaiheuttajagenin etsintää. Siten potilasta tai sukua hyödyttävää tietoa voidaan saada vuosienkin kuluttua.



KUVA 1. Tyypin 2 pitkä QT -oireyhtymää kantavan miehen levossa rekisteröity EKG (kytkennät V1–V6, rekisteröintinopeus 50 mm/s). QT-aika on poikkeavan pitkä, 470 ms sinustajuuuden ollessa 59/min. Sykkeeseen suhteutettu QTc-aika on 466 ms. T-aalto on muodoltaan poikkeava, kaksihuippuinen.

Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS)

Pitkä QT -oireyhtymälle on tyypillistä EKG:ssä todettava pidentynyt QT-aika ja T-aallon muodon poikkeavuudet (KUVA 1). Lisäksi näille potilaille on ominaista harvinaisen mutta tyypillinen kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes, TdP) (Toivonen ym. 2008). Suomessa indeksipotilaiden QT-aika on yleensä poikkeavan pitkä, mutta LQTS:ää kantavista sukulaisista jopa yli 50 %:lla QTc-aika on normaalin rajoissa. Käytännössä ainoat oireet ovat rytmihäiriöstä johtuvat äkilliset tajuttomuuskohtaukset, joita esiintyy arviolta 20–40 %:lla LQTS:n geenivirheitä kantavista. Oireyhtymä lisää muuten terveysdämisen henkilön äkkikuoleman riskiä. Riskiin vaikuttavat ikä, sukupuoli, mutaatio ja QTc-ajan pituus sekä erityisesti aikaisempi oireisuus. Äkkikuoleman riski on suurin oireisilla indeksipotilailla, joilla se on ilman hoitoa kymmenessä vuodessa 50 % (Schwartz ym. 1985). Oireyhtymä ilmenee miehillä todennäköisemmin ennen murrosikää, naisilla murrosiän jälkeen. Suomessa LQTS:n esiintyvyys väestössä on suurempi kuin 0,4 % (Marjamaa ym. 2009).

Oireyhtymän diagnoosi perustuu mahdollisiin oireisiin ja potilaan sekä sukulaisten EKG-löydöksiin. QT-aika tulee aina mitata 12-kanavaisesta EKG:stä myös käsin. Lisäksi on etsittävä taudille ominaisia poikkeavuuksia T-aallon muodossa. Potilaan kaikki EKG-nauhat tulee tarkistaa. Lisätukea poikkeavalle QT-ajalle voidaan etsiä myös rasituskokeen palautumisvaiheessa (Swan ym. 1999b), EKG:n pitkäaikaisrekisteröinnillä (Viitasalo ym. 2002) tai adrenaliinitestillä (Hekkala ym. 2011). Muut repolarisaatiohäiriön syyt (elektrolyyttihäiriöt, kammiohypertrofia jne.) tulee sulkea pois.

Indeksipotilaan tutkiminen. LQTS:ää aiheuttavia geenejä tunnetaan tällä hetkellä 13. Tavallisimmat aiheuttajageenit ovat *KCNQ1*, *KCNH2* (*HERG*) ja *SCNSA*. Kun kliininen diagnoosi on varma, nämä kolme geeniä kattava tutkimus paljastaa aiheuttajamutaation noin 75 %:ssa tapauksista. Muiden, harvinaisempien geenien tutkiminen parantaa tulosta vain alle 5 % mutta lisää merkittävästi väärin positiivisten löydösten määrää. Harvinaisempien geenien tutkimus voi olla aiheellista, jos taudin kliiniset piirteet viittaavat erityisesti johonkin LQTS:n harvinaiseen alamuotoon, kuten esimerkiksi LQT7:ään eli Andersenin oireyhtymään, jossa esiintyy pitkän QT-ajan lisäksi runsasta kammiolisälyöntisyyttä ja jaksottaisia paralyysioireita. Suosituksessa QTc-ajan raja-arvot ovat tarkoituksellisesti suuremmat kuin pitkän QTc-ajan määritelmä. Kansainväliset suositukset geenitestauksesta on koottu **TAULUKKoon 1**.

Negatiivinen tulos LQTS:n geenitestissä ei koskaan sulje pois LQTS:n mahdollisuutta. Kolmessa tavallisimmassa LQTS:n aiheuttajageenissä tavataan merkitykseltään epävarmoja variantteja noin 4 %:lla, mikä vaikeuttaa myös positiivisten löydösten merkityksen tulkintaa. Näistä syistä LQTS-geenitestiä ei pidä käyttää seulontatutkimuksena tai pyörtymisoireen ensisijaisena tutkimuksena ilman kardiologin konsultaatiota. Nykyisten kliinisessä käytössä olevien geenitestien herkkyyden on parantunut verrattuna kymmenen vuoden takaisiin tutkimuslaboratorioissa käytettyihin testeihin. Mikäli suvun indeksipotilalle on aiemmin

tehty geenitesti tutkimuslaboratoriossa, onkin testaus hänen osaltaan syytä uusia kliinisessä laboratoriossa, jos aiempi tulos on ollut negatiivinen tai on todettu vain Suomessa yleinen perustajamutaatio (*KCNQ1 G589D*, *KCNQ1 IVS7-2A>G*, *HERG L552S*, *HERG R176W*).

Mikäli QTc-aika on selvästi pidentynyt jonkin lääkkeen käytön aikana, on LQTS-geenitestiä harkittava tapauskohtaisesti. Jos potilas on saanut lääkkeen käytön yhteydessä kääntyvien kärkien kammiotakykardian, hänelle tulisi harkita LQTS-geenitestiä. Lisäksi suositellaan indeksipotilaan ensimmäisen asteen sukulaisten EKG:n tarkistamista.

Sukulaisten seulonta. Sen jälkeen kun indeksipotilaan taudin aiheuttava mutaatio on löydetty, on aiheellista tutkia kaikki ensimmäisen asteen sukulaiset kyseisen mutaation suhteen fenotyypistä riippumatta. Ainoa tapa, jolla sukulaisen mutaation kantajuus voidaan sulkea pois, on negatiivinen DNA-testitulokset kyseisen mutaation osalta.

LQTS on suljettu pois vasta kun geenitestin tulos ja EKG-löydös ovat negatiivisia ja potilaalla ei ole oireita. Jos sitä vastoin tutkitulla on pitkä QT-aika mutta mutaatiokohtaisen geenitestin tulos on negatiivinen, on harkittava joko testin uusimista tai potilaan tutkimista uutena indeksihenkilönä LQTS-geenitestiä (LQT1, LQT2 ja LQT3) kattavalla geenitestillä, koska henkilöllä saattaa olla muu kuin suvussa jo todettu mutaatio. Uusia de novo-mutaatioita tavataan parilla kolmella prosentilla LQTS-potilaista.

LQTS-geenitestin ennusteellinen merkitys. Geenitestillä todettu LQTS:n alatyypin on itsenäinen riskitekijä siinä missä aiempi oireisuus, ikä, sukupuoli ja QTc-ajan pituuskin. Mutaation tyyppi, sijainti ja elektrofysiologiset vaikutukset tekevät joistakin mutaatioista selvästi muita pahanlaatuisempia, kun taas eräät suomalaisista perustajamutaatioista aiheuttavat keskimääräistä lievemmän taudinkuvan (Fodstad ym. 2004).

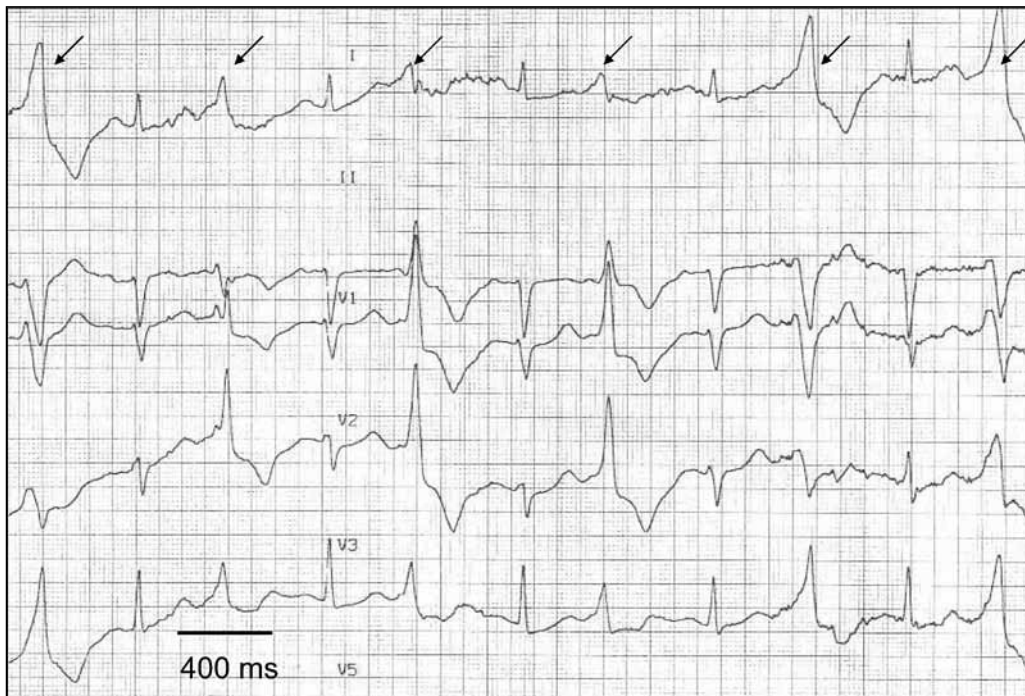
LQTS-geenitestin hoidollinen merkitys. Useimpien LQTS-indeksipotilaiden hoidossa käytetään ensisijaisesti beetasalpaajia. Kaikki kliinisin perustein diagnosoidut tai geenitestillä varmistetut LQTS-potilaat oireisuudesta

ja QTc-ajan pituudesta riippumatta tarvitsevat tietoa oireyhtymästä, siihen liittyvästä rytmihäiriöalttiudesta ja vältettävistä rytmihäiriö-riskitekijöistä. Geenitestillä voidaan löytää fenotyypiltään normaalitkin taudinkantajat ja antaa heille ehkäisevää opastusta. Vaikka tietoa genotyypistä ja mutaatiostakin käytetään riskin arvioinnissa ja hoidon suunnittelussa, ei hoitoratkaisuja tule tehdä pelkästään näiden perusteella.

Suomalaiset LQTS-perustajamutaatiot. Suomessa on tunnistettu neljä LQTS:ää aiheuttavaa niin sanottua perustajamutaatiota, joita esiintyy 0,4 %:lla väestöstä ja joita tavataan noin 40 %:lla perinnöllistä pitkä QT-oireyhtymää kantavista suomalaisista indeksipotilaista. LQTS-geenitutkimuksien rajoittaminen näihin mutaatioihin ei kuitenkaan ole riittävää, koska näin menetellen ei vaikeampia taudinkuvia aiheuttavia mutaatioita todettaisi. Lisäksi pahanlaatuisempia mutaatioita kantavien potilaiden sukulaisia ei voitaisi seuloa geenitestillä, eikä kahden tai useamman mutaation kantajia löydetäisi.

Perinnöllinen katekoliaminerginen monimuotoinen kammio- tiheälyöntisyys (CPVT)

CPVT:lle on ominaista rasisuksessa tai voimakkaiden tunnekuohujen yhteydessä ilmaantuvat rytmihäiriökohtaukset, jotka johtavat hetkelliseen tajunnanmenetykseen tai äkkikuolemaan. Tyypillisesti oireet ilmenevät kouluikästä alkaen. Sydän on rakenteellisesti terve, eikä kuvantamistutkimuksissa todeta mitään poikkeavaa. Lepo-EKG on normaali. Ainoa tutkimus, jolla sairaus voidaan useimmilla kantajilla osoittaa, on rasisus-EKG (Swan ym. 1999a). Rasisuksen aikana sinustaajuuden kasvaessa ilmaantuu yhä enemmän kammioisälyöntejä (KUVA 2). Ne voivat olla vain yhdenmuotoisia, mutta useimmiten ne ovat monimuotoisia. Osalla potilaista ilmenee rasisuksessa vain yksittäisiä kammioisälyöntejä, osalla kammiobigeminiä ja osalla lyhyitä tai pitkäköjäkin kammioisälyöntien sarjoja. Jos polkupyörärasituskoetta ei voida tehdä (esimerkiksi jos potilaana on pieni lapsi), voi-



KUVA 2. Perinnöllistä katekoliamiinergista monimuotoista kammioiheälyöntisyyttä (CPVT) sairastavan 16-vuotiaan potilaan rasituskokeen aikana rekisteröity EKG (kuorma 150 W, kytkennät I, II, V1, V2, V3, rekisteröintinopeus 50 mm/s). Sinustaaajuus on noin 147/min. Todetaan yksittäisiä, eri lähtökohdista peräisin olevia kammioisälyönnejä (nuolet).

daan suorittaa EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti. Syketaaajuutta voimakkaasti suurentava rasitus sen aikana on kuitenkin välttämätöntä, jotta tutkimus olisi diagnostinen. Hoitamattomaan tautiin liittyy hyvin suuri kuolleisuus jo nuorella iällä.

Indeksipotilaan tutkiminen. CPVT:n aiheuttajageenejä tunnetaan tällä hetkellä kaksi: *RYR2* ja *CASQ2*. *RYR2* selittää CPVT:stä yli 60 %, *CASQ2* vain 3–5 %; Suomessa ei ole vielä todettu *CASQ2*:n aiheuttamaa CPVT:tä lainkaan. Geenitestillä voidaan siis osoittaa aiheuttajageeni hieman yli 60 %:lla indeksipotilaista, joilla on kliinisesti varma CPVT-diagnosi. Suuri osa kookkaan *RYR2*-geenin mutaatioista on ryvästynyt geenin tiettyihin osiin, mutta kaikki geenin eksonit tulee tutkia, vaikka joissakin laboratorioissa onkin vielä käytäntönä tutkia vain osa niistä. Harvinainen CPVT:n aiheuttajageeni *CASQ2* on aiheellista tutkia silloin, jos indeksipotilas on *RYR2*-geenin suhteen negatiivinen.

Sukulaisten seulonta. Kun indeksihenkilön taudin todennäköisesti aiheuttava mutaatio on löydetty, on aiheellista etsiä kyseistä mutaatiota kaikilta ensimmäisen asteen sukulaisilta. Lisäksi heille tulisi tehdä kliininen rasituskoe. Myös fenotyypiltään terveet pitäisi tutkia suvun mutaation suhteen. Kliininen (rasitus-EKG) ja molekyylogeneettinen tutkimus tulisi ulottaa myös kaukaisempiin sukulaisiin, jos jotakuta mutaation kantajaksi todetun ensimmäisen asteen sukulaisista ei ole mahdollista tutkia (esimerkkinä indeksipotilaan kuolleen vanhemman sisarukset).

CPVT-geenitestin ennusteellinen ja hoidollinen merkitys. Positiivinen testitulos vaikuttaa suoraan indeksipotilaiden sukulaisten diagnostiikkaan. Koska sairauden ensimmäinen oire voi olla äkkikuolema, on indeksipotilaan kaikkien sukulaisten varhainen diagnosointi tärkeää, jotta oireettomillekin taudinkantajille voidaan järjestää ehkäisevää neuvontaa ja aloittaa beetasalpaajäläkitys. Koska

sairaus on liitetty myös kätkytkuolemaan, on tunnetun mutaation CPVT-suvuissa pyrittävä tutkimaan vastasyntyneet kyseisen mutaation osalta.

Brugadan oireyhtymä (BrS)

Brugadan oireyhtymä on perinnöllinen rytmihäiriösairaus, joka aiheuttaa osalla kantajistaan EKG:n oikeanpuoleisissa rintakytkennöissä ajoittaista tai jatkuvaa ST-välin suurentumista, johtumishäiriöitä ja äkkikuolemia (Brugada ja Brugada 1992, Toivonen ym. 2005). Useimmiten oireyhtymä todetaan aikuisilla miehillä. Esiintyvyydeksi on arvioitu 1:5 000–10 000. Suomessa tunnetaan toistaiseksi vain muutamia BrS-potilaita. *SCNSA*-geeni on yleisin BrS:n aiheuttaja, mutta vain noin 20 %:lta varmoista indeksipotilaista löytyy mutaatio tässä geenissä. Harvinaisempia aiheuttajageenejä on sen lisäksi ainakin seitsemän.

Indeksipotilaan tutkiminen. BrS on kliininen diagnoosi, jonka perusta on EKG:ssä todettu tyyppin 1 BrS-muutos. Sen lisäksi potilaalla on ollut esimerkiksi tajunnanmenetyskohtaus tai suvussa on sattunut selittämätön äkkikuolema. Positiivinen geenitestitulokset voi auttaa vahvistamaan epävarman kliinisen diagnoosin.

Sukulaisten seulonta ja geenitestin hoidollinen merkitys. Oireettomiakin *SCNSA*-mutaation kantajia tai kliinisen BrS:n diagnoosin saaneita potilaita neuvotaan ehkäisemään kuumeennousua ja välttämään natriumkanavaa salpaavia lääkkeitä. Jos indeksipotilaalla on todettu *SCNSA*-geenin mutaatio, on perheenjäsenet suositeltavaa tutkia kyseisen mutaation suhteen, jotta positiivisiksi todetuille voidaan antaa opastus rytmihäiriöriskitekijöistä.

Lyhyt QT -oireyhtymän (SQTS) geenitestaus

SQTS:lle on ominaista EKG:ssä nähtävä hyvin lyhyt QT-aika, johon voi liittyä rintakytkennöissä huipukkaat T-aallot, vaikka potilaalla ei ole rakenteellista sydänsairautta. SQTS:ään voi liittyä eteisvärinää tai äkkikuolemia (Giustetto ym. 2011). Ehdotonta QTc-

YDINASIAAT

- ▶ Sydänperäisen syyn mahdollisuus tajuttomuuskohtauksen taustalla tulee aina arvioida.
- ▶ Pitkä QT-aika (QTc-aika eli korjattu QT-aika yli 470 ms) oireettomallakin on aihe kardiologin konsultaatioon.
- ▶ Pitkä QT -oireyhtymä ja katekoliaminerginen monimuotoinen kammiothieälyöntisyys (CPVT) ovat tärkeimmät rytmihäiriösairaudet, joissa voidaan käyttää geenitestejä.
- ▶ Geenitestit tehdään niihin perehtyneissä erikoispoliklinikoissa.
- ▶ Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien tutkimushankkeet mahdollistavat keskitetyn tiedonsaannin, näytteiden varastoinnin ja lisätutkimukset tiedon karttuessa.

ajan raja-arvoa geenitestin aiheellisuudelle ei ole määritelty, mutta jos QTc-aika on lyhyempi kuin 340 ms, se voidaan katsoa poikkeavan lyhyeksi. Oireisia SQTS-potilaita (selittämätön tajunnanmenetys tai elvytys kammioväriästä) voidaan suojella henkeä uhkaavilta rytmihäiriöiltä rytmihäiriötahdistimella (ICD).

SQTS:ää aiheuttavia geenejä on tunnistettu tähän mennessä kolme: *KCNH2* (HERG) aiheuttaa tyyppin 1 SQTS:n, *KCNQ1* tyyppin 2 SQTS:n ja *KCNJ2* tyyppin 3 SQTS:n. Näiden kolmen geenin mutaatiot vastaavat kuitenkin vain noin 20 %:sta indeksipotilaiden SQTS:stä. Geenitestillä ei ole ennusteellista tai hoidollista merkitystä. Näistä syistä käytösuositukseksi on annettu ”voidaan harkita”.

Eteisvärinän geenitestit

Geenitesti ei ole tällä hetkellä aiheellinen eteisvärinässä. Tähän mennessä vallitsevasti periytyvää eteisvärinää aiheuttaviksi geeneiksi on todettu *KCNQ1*, *KCNJ2*, *KCNE2*, *SCNSA*, *KCNAS* ja *NPPA*. Eteisvärinän geenitestillä ei ole ennusteellista eikä hoidollista merkitystä.

703

Lopuksi

Äkillisen tajuttomuuskohtauksen jälkeen on tervesydamiselläkin potilaalla aina arvioitava rytmihäiriösairauden mahdollisuutta tajunnanmenetyksen syynä. On myös hyvä muis-

taa, että osa epilepsialta vaikuttavista kouristuskohdauksista johtuu perinnöllisistä rytmihäiriösairauksista. Tutkittavan potilaan lisäksi saattaa sama alttius olla useilla sukulaisilla, joiden tunnistaminen on tärkeää ennalta ehkäisevien toimien mahdollistamiseksi. ■

HEIKKI SWAN, LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri
HYKS, Meilahden sairaala, sydäntutkimusosasto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Sydäntutkimussäätiö), asiantuntijapalkkio (Servier), luentopalkkio (Medtronic Finland Oy)

KIRJALLISUUTTA

- Ackerman MJ, Priori SG, Willems, S ym. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–39.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391–6.
- Fodstad H, Swan H, Laitinen H, ym. Four potassium channel mutations account for 73% of the genetic spectrum underlying long-QT syndrome (LQTS) and provide evidence for a strong founder effect in Finland. *Ann Med* 2004;36 Suppl 1:53–63.
- Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, ym. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:587–95.
- Hekkala AM, Swan H, Viitasalo M, ym. Epinephrine bolus test in detecting long QT syndrome mutation carriers with indeterminate electrocardiographic phenotype. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16:172–9.
- Marjamaa A, Salomaa V, Newton-Cheh C, ym. High prevalence of four long QT syndrome founder mutations in the Finnish population. *Ann Med* 2009; 41:234–40.
- Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985;109:399–411.
- Swan H, Piippo K, Viitasalo M, ym. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999(a);34:2035–42.
- Swan H, Viitasalo M, Piippo K, ym. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KVLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999(b); 34:823–9.
- Toivonen L, Järvenpää J, Swan H, ym. Brugada oireyhtymä – uusi tulokas periytyvien rytmihäiriösairauksien kirjoon. *Duodecim* 2005;121:1301–8.
- Toivonen L, Swan H, Viitasalo M, ym. Pitkä QT -oireyhtymä: kansallinen suositus. *Duodecim* 2008;124:902–12.
- Viitasalo M, Oikarinen L, Väänänen H, ym. Differentiation between LQT1 and LQT2 patients and unaffected subjects using 24-hour electrocardiographic recordings. *Am J Cardiol* 2002;15:679–85.

Summary**Gene tests in cardiac rhythm disturbances – new international expert recommendations**

Gene testing is important in the diagnosis of prolonged QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy, which should be diagnosed already at an asymptomatic stage. An international expert group has recently given recommendations concerning the use of gene tests in the clinical diagnostics of cardiac rhythm disturbances and cardiomyopathies. In these patients diagnostics is demanding and time consuming due to familial aggregation of the diseases. Thus, to facilitate appropriate use of gene testing, the diagnostics should be centralized.