

Sydänlihassairauksien geenitestausta – uudet kansainväliset asiantuntijasuosituks

Laajamittaiset geenitestit ovat osa käytännön diagnostiikkaa monissa rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksissa. Kansainvälinen asiantuntijaryhmä on antanut tuoreet suositukset näiden sairauksien geenitesteistä. Indeksipotilaan järjestelmällinen tutkiminen on oikean kliinisen diagnoosin perusta ja tuloksekkaan geenitestausta edellytys. Selittämättömästi äkkikuolleiden ensimmäisen asteen sukulaiset tulee ohjata kliiniseen arvioon perinnöllisen sydänsairauden mahdollisuuden vuoksi. Äkkikuolleiden geenitestausta tulee lisätä, mutta tutkimuksen kohdentamista on harkittava huolella kerättyjen kliinisten tietojen perusteella. Molekyyligeneettiset tutkimukset on syytä keskittää niihin syvällisesti perehtyneisiin yksiköihin, koska suvuttainen geenitestausta vaatii paljon aikaa ja kokemusta.

Monet rytmihäiriö- ja sydänlihassairaudet johtuvat perintötekijöistä. Siksi tutkimuksiin joutuneen potilaan lisäksi useilla sukulaisillakin saattaa olla sama sairaus. European Heart Rhythm Association (EHRA) ja Heart Rhythm Society (HRS) ovat hiljattain antaneet sairauskohtaiset suosituksensa geenitestien käytöstä rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksissa (Ackerman ym. 2011). Duodecim numerossa 7/2012 (Swan 2012) käsiteltiin geenitestaukseen liittyviä yleisiä näkökohtia sekä asiantuntijaryhmän suosituksia pitkä QT -oireyhtymän, katekoliaminergisen monimuotoisen kammioitehäilyntisyden, Brugada-oireyhtymän ja lyhyt QT -oireyhtymän geenitestauksesta. Tässä artikkelissa käydään tiivistetysti läpi asiantuntijaryhmän suosituks

set, jotka koskevat sydänlihassairauksien geenitestausta (TAULUKKO). Lisäksi käsitellään sydämenpysähdyksestä elvytetyille ja odottamatta ilman pitkäaikaisia oireita kuolleille tehtäviä molekyyligeneettisiä tutkimuksia.

Sydänlihassairauksissa geenitestausta on käyttökelpoisinta hypertrofisessa kardiomyopatiassa, jossa positiivisten löydösten osuus on 60 %. Elvytykseen tai äkkikuolemaan johdaneessa sydämenpysähdyksessä on muistettava tervesydämisillä ionikanavasairauksien (pitkä QT -oireyhtymä, katekoliaminerginen monimuotoinen kammioitehäilyntisyys ja Brugada-oireyhtymä) mahdollisuus erityisesti alle 40-vuotiailla. Äkillisesti kuolleiden geenitestausta rytmihäiriösairauksien osalta suositellaan, jos kuolemaan on liittynyt pitkä QT -oireyhtymän (LQTS) tai katekoliaminergisen monimuotoisen kammioitehäilyntisyden provosoivia tekijöitä. Näitä ovat fyysinen rasitus, pelästyminen ja uinti.

Etenevä sydämen johtorata-sairaus (CCD)

Perinnölliselle CCD:lle on ominaista sähkönsäilyntisen hidastuminen eteisten, AV-solmukkeeseen ja kammioiden tasolla. Merkinä tästä saattaa EKG:ssä näkyä P-aallon levenemistä ja PQ-ajan tai QRS-heilahduksen keston pitenemistä. CCD voi olla etenevä sairaus, ja se saattaa ilmetä muutoin rakenteiltaan terveessä sydämessä tai yhdessä synnynnäisen sydänvian, sinussolmukkeeseen sairauden, sydänlihassairauden tai Brugada-oireyhtymän kanssa (Wolf ja Berul 2006). Perinnöllisen CCD:n yleisimmäksi aiheuttajageeniksi (5 %:lla po-

KATSAUS

TAULUKKO. Sydänlihassairauksien geenitestauksen asiantuntijasuosituksukset.

Sairaus	Suosituksen luokka	Suositus	Positiivisten löydösten osuus testatuista
Etenevä sydämen johtorasairaus (CCD)	Iib	Geenitestiä voidaan harkita osana taudinmäärittystä potilaalle, jolla on joko johtorasairaus ilman synnynnäistä sydänvikaa tai yhdessä tällaisen vian kanssa, erityisesti jos sukulaisella on todettu sydämen johtorasairaus.	Ei tunnetta
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun johtorasairauden aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM)	I	HCM:n aiheuttajageenit kattavaa tai <i>MYBPC3</i> -, <i>MYH7</i> -, <i>TNNI3</i> -, <i>TNNT2</i> - ja <i>TPM1</i> -geeneihin kohdennettua testausta suositellaan potilaalle, jolle kardiologi on tehnyt HCM-diagnoosin potilaan sairausanamneesin, sukuanamneesin ja EKG:n tai sydämen kaikukuvauslöydöksen perusteella.	60 %
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun HCM:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Dilatoiva kardiomyopatia (DCM)	I	DCM:n aiheuttajageenit kattavaa tai <i>LMNA</i> - ja <i>SCN5A</i> -geeneihin kohdennettua geenitestausta suositellaan potilaalle, jolla on DCM ja merkittävä sydämen johtumishäiriö (1., 2. tai 3. asteen AV-katkos) tai jonka suvussa on sattunut enneaikainen odottamaton äkkikuolema.	Ei tunnetta
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun DCM:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
	Iia	Potilaalle, jolla on suvuittainen DCM, geenitestausta voi olla hyödyllinen. Se vahvistaa diagnoosia ja auttaa tunnistamaan suuren rytmihäiriörisikin tai jonkin oireyhtymän kantajuusrisikin. Lisäksi se helpottaa sukulaisten järjestelmällistä seuloa ja tukee perhesuunnittelua.	30 %
Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia (ARVC)	Iia	ARVC:n aiheuttajageenit kattava tai <i>DSC2</i> -, <i>DSG</i> -, <i>DPS</i> -, <i>JUP</i> -, <i>PKP2</i> - ja <i>TMEM43</i> -geeneihin kohdennettu geenitestausta voi olla hyödyllinen potilaalle, joka täyttää työryhmän vuonna 2010 asettamat ARVC:n diagnostiset kriteerit (Marcus ym. 2010).	60 %
	Iib	Geenitestiä voidaan harkita potilaalle, joka täyttää työryhmän vuonna 2010 määrittelemät mahdollisen ARVC:n kriteerit (1 pääkriteeri tai 2 sivukriteeriä).	
	III	Geenitestausta ei suositella potilaalle, joka täyttää vain yhden sivukriteerin.	
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun ARVC:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Trabekuloiva kardiomyopatia (LVNC)	Iia	Geenitesti voi olla hyödyllinen potilaalle, jolle kardiologi on tehnyt LVNC-diagnoosin potilaan sairausanamneesin, sukuanamneesin ja EKG:n tai sydämen kaikukuvauslöydöksen perusteella.	17–41 %
	I	Mutaatiokohtaista tutkimusta suositellaan perheenjäsenille ja soveltuvin osin muille sukulaisille sen jälkeen kun LVNC:n aiheuttajamutaatio on ensin tunnistettu indeksipotilaalla.	
Restriktiivinen kardiomyopatia (RCM)	Iib	Esiintyessään osana jotakin oireyhtymää testattavia geenejä voidaan harkita löydösten perusteella.	Ei tunnetta
Sairaalan ulkopuolella sattunut sydämenpysähdys	I	Sairaalan ulkopuolella sattuneesta sydämenpysähdyksestä selvinneen geenitestausta tulisi suunnitella muiden tutkimuksien tuloksien perusteella. Geenitestauksen päätarkoitus on vaarassa olevien sukulaisten seuloa mahdollisen piilevän sairauden suhteen.	
	III	Rutiiniluonteinen geenitestausta ei ole aiheellista potilaalla, joka on selvinnyt sairaalan ulkopuolella sattuneesta sydämenpysähdyksestä, jollei ole kliinistä epäilyä jostakin tietystä sydänlihassairaudesta tai sydämen ionikanava-sairaudesta.	
Yllättävä äkki-kuolema (sudden unexpected death) tai kätketty kuolema	I	Kaikilta äkillisesti kuolleilta tai kätkettykuoleman yhteydessä suositellaan otettavaksi talteen ainakin 10 ml kokovera EDTA-putkeen. Ellei se ole mahdollista, talletetaan pakastamalla verekestä kudosta, kuten maksaa.	
	Iib	Jos yllättäen äkkikuolleen henkilön ruumiinavauksessa ei todeta kuolemaa varmuudella selittävää syytä, ionikanavageenit kattavaa tai <i>RYR2</i> -, <i>KCNQ1</i> -, <i>HERG</i> - ja <i>SCN5A</i> -geeneihin kohdennettua geenitestausta voidaan harkita pyrittäessä selvittämään mahdollista kuolinsyytä ja tunnistamaan vaaralle alttiit sukulaiset.	
	I	Testausta suositellaan, jos kuolemaan liittyy LQTS:ään tai CPVT:hen viittaavia tekijöitä, esim. ääniärsyke, tunnekuohu tai hukkuminen.	

I = geenitestausta suositellaan, Iia = geenitestausta voi olla hyödyllinen, Iib = geenitestausta voidaan harkita, III = geenitestausta ei ole aiheellinen

tilaista) on tunnistettu *SCN5A*. *TRPM4*-, *LMNA*-, *DES*- ja *EMD*-geenien aiheuttaman johtumishäiriön myötä kehittyä usein dilatoivan kardiomyopatian fenotyyppi. Sinussolmukkeen vian aiheuttajaksi on *SCN5A*:n lisäksi tunnistettu ainakin *HCN4*-geeni (Milanesi ym. 2006). Geenitestauksen tuloksellisuudesta ei ole tutkittua tietoa. Tunnistetulla genotyypillä on positiivisissakin tapauksissa vain vähän merkitystä riskinarvioinnissa.

Indeksipotilaan tutkiminen. CCD on kliininen, EKG:hen perustuva diagnoosi. Lisäksi potilas tulee tutkia synnyntäisen sydänvian sekä sydänlihassairauden mahdollisuuden varalta kaikukuvauksella ja mahdollisesti myös sydämen magneettikuvauksella. Geenitestauksen kannustaa varhaisella iällä ilmaantunut CCD sekä sukulaisilla todettu CCD tai tahdistimen tarve. Positiivinen geenitestitulokset mahdollistaa sairauden täsmällisemmän diagnoosin ja sukulaisten testaamisen löytyneen mutaation osalta.

Geenitestauksen ennusteellinen ja hoidollinen merkitys. Suvun mutaatiota kantaviksi todettuja sukulaisia tulee seurata sairautteen kuuluvien ilmentymien (esim. johtumishäiriö tai sydämen vajaatoiminta) ja oireiden varalta säännöllisesti. Johtumiseen vaikuttavia lääkkeitä (rytmihäiriölääkkeet ja masennuslääkkeet) ei tule käyttää, tai niiden käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. *SCN5A*-geenin mutaatiota kantavien tulee välttää kuumeennousua. CCD:n aiheuttajamutaation kantajuus ei yksin vaikuta tahdistimen asennusaiheisiin (Epstein ym. 2008).

Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM)

HCM on yleensä vallitsevasti autosomaalisesti periytyvä sydänlihassairaus, jonka yleisyysdeksi on arvioitu noin 1:500 (Maron ym. 2003). Se aiheuttaa sydänlihassolujen hypertrofiaa, epäjärjestyä ja sydänlihaksen fibroosia. Fenotyyppi, ilmenemisikä ja sairauteen liittyvä rytmihäiriöaltuus vaihtelevat geeni- ja mutaatiokohtaisesti samankin suvun sisällä.

Geenitestauksen merkitys. Ainakin kahdeksan eri sarkomeeriproteiinin geeniiä aiheuttaa

HCM:ää. Niistä yleisimmät ovat *MYBPC3* ja *MYH7*, jotka aiheuttavat arviolta 25–30 % taudista, muut geenit vain alle 5 % kukin. Muita aiheuttajageenejä, joiden patogeneisyydestä on hyvää näyttöä, ovat *TNNI3*, *TNNT2*, *CRSP3* ja *ACTN2*. *MYH7*-geenin mutaatiot saavat usein aikaan hyvin selkeän kliinisen taudinkuvan. Huomattavaan osaan *TNNT2*-geenin mutaatioista näyttää liittyvän lievä hypertrofia mutta merkittävä rytmihäiriöriski. Suomessa on tunnistettu väestössä yleistyneitä HCM:n perustajamutaatioita (Jääskeläinen ym. 2004), joiden selitysosuus jää kuitenkin 20–30 %:iin HCM:stä. Perustajamutaatiot aiheuttavat yleensä keskimääräistä lievemmän taudinkuvan.

Esimerkiksi kymmenen aiheuttajageeniä kattava HCM:n geenitesti on tulokseltaan positiivinen suvuitaisessa HCM:ssä 50 %lla testatuista; jos indeksipotilaan lisäksi suvussa ei ole osoitettavissa muita sairaita, on testi positiivinen vain noin 20 %:lla (Andersen ym. 2009). Muutamalla prosentilla on kaksi tai useampia samanaikaisia mutaatioita. Suvun kliinisissä tutkimuksissa – ja tarvittaessa myös geenitestejä suunniteltaessa – on syytä muistaa, että HCM:n taudinkuva voi liittyä myös Fabryn tautiin, Danonin tautiin (glykogenoosi IIb), Noonanin oireyhtymään ja mitokondriaalisen DNA:n mutaatioihin.

Indeksipotilaan tutkiminen. HCM:n geenitestiä suositellaan potilaille, jolla on selvä HCM:n kliininen diagnoosi. Jos testitulokset on positiivinen, voidaan sukulaiset seuloa portaittain saman mutaation suhteen kustannustehokkaasti (Wordsworth ym. 2009). Negatiivisen testituloksen saaneita sukulaisia ja heidän jälkeläisiään ei tarvitse tutkia eikä seurata kliinisesti. Mutaation kantajia kohdellaan todennäköisesti suuren riskin potilaina ja hoito on aktiivisempaa, jos suvussa on sattunut äkkikuolema. Mutaation tunnistus suvussa on hyödyksi myös, jos rytmihäiriöriskin arvioidaan olevan merkittävä sukhistorian perusteella mutta kliininen diagnoosi on epävarma lievän hypertrofian takia.

HCM:n geenitestiä ei suositella käytettäväksi sellaisen indeksipotilaan diagnostiikkaan, jolle asiantuntija ei pysty tekemään

varmaa HCM:n diagnoosia, koska merkitykseltään epävarmat geenivariantit ovat yleinen ongelma.

Sukulaisten seulonta. Kun indeksipotilaan HCM:n aiheuttava mutaatio on tunnistettu, suositellaan ensimmäisen asteen sukulaisten geenitestausta kyseisen mutaation suhteen. Näin menetellen vältetään EKG- ja kaikukuvauslöydöksiin liittyvät epävarmuustekijät, sillä taudin ilmentymät voivat puuttua osalta geenivirheen kantajista. Jos indeksipotilaan geenitestitulosta sitä vastoin on negatiivinen, täytyy sukulaisten diagnostiikka perustaa EKG:hen ja kuvantamistutkimuksiin.

HCM:n geenitestauksen vaikutus ennusteeseen ja hoitoon. Yksittäisen HCM-potilaan riskinarviointi perustuu pitkälti kliinisiin riskitekijöihin (Maron ym. 2007). Aiempi sydämenpysähdys, toistuva rytmihäiriöperäiseksi sopiva pyörtyminen ja pitkäkestoinen tai toistuva lyhytkestoinen kammiotakykardia ovat aiheita rytmihäiriötahdistimen asennukseen. Lisäriskitekijöitä ovat sydänperäisten äkkikuolemien esiintyminen suvussa (kaksi tai useampia), verenpaineen lasku rasisutuskokeessa ja vaikea kammiohypertrofia. Aiheuttajageenillä ja -mutaatiolla on riskinarvioinnissa yleensä vähän merkitystä, koska toistaiseksi tunnetaan vain harvoja ennusteellisesti merkittäviä mutaatioita. Seurantatutkimuksia tarvitaan kartuttamaan tietoa genotyypin ja fenotyypin yhteyksistä. Geenitestauksella on sitä vastoin merkitystä hoidon kannalta silloin, jos testillä todetaan sairauden olevan HCM:n fenokopio, kuten Fabryn tai Danonin tauti. Nämä sairaudet saavat aikaan samankaltaisia fenotyyppejä ilmentymiä, tässä tapauksessa vasemman kammion hypertrofiaa.

Dilatoiva kardiomyopatia (DCM)

DCM:lle ominaista on vasemman kammion laajentuminen ja pumppauskyvyn heikentyminen. Idiopaattiseksi dilatoivaksi kardiomyopatiaksi (IDC) kutsutaan mitä tahansa dilatoivaa kardiomyopatiaa, jolle ei ole löydetty erityistä aiheuttajaa. Suvuittainen DCM on voitu osoittaa noin 20–48 %:lla IDC-potilaita. Koska lihasdystrofioihin liittyy DCM:ää,

on lihasdystrofiapotilailta aina etsittävä myös kardiomyopatiaa.

DCM:n geenitestauksella pyritään patogeenista mutaatiota kantavien suuren riskin sukulaisten löytämiseen. Siksi geenitestausta tulee käyttää yhdessä kliinisen tutkimuksen kanssa. Geenitestin positiivinen tulos auttaa sairauden etiologian selvittämisessä. Kun suvun sairauden aiheuttajamutaatio on tunnistettu, vapauttaa negatiivinen tulos sukulaiset kliiniseltä seurantatarpeelta ja huolelta.

DCM:n aiheuttajageenejä on tunnistettu yli 30, eikä minkään selitysosuus ylitä 6 %:a (Hershberger ja Siegfried 2011). Tavallisesti DCM periytyy autosomaalisesti vallitsevasti, mutta eräät tautimuodot periytyvät peittyvästi, X-kromosomaalisesti tai mitokondriaalisesti. Geenitestin herkkyys riippuu potilaan fenotyypistä, taudin ilmenemisestä useammalla sukulaisella ja tutkittavien geenien lukumäärästä. Tulos on positiivinen vain noin 15–25 %:lla DCM:ää sairastavista indeksipotilaista. Geenitestausta on todennäköisesti tuloksetkainta DCM:ssä silloin, kun tautiin liittyy myös johtumishäiriö ja tautia esiintyy suvussa useammalla henkilöllä.

Suvun tutkiminen. Vaihtelevan penetranstin, ilmenemisiän ja vaikeusasteen vuoksi sukua tulee arvioida vähintään kolmen sukupolven laajuudelta. DCM-potilaan ensimmäisen asteen sukulaisille on tehtävä sydämen kaikukuvaus.

Geenitestauksen ennusteellinen ja hoidollinen merkitys. Geenitestin tulos voi vaikuttaa rytmihäiriöriskin arviointiin johtumishäiriöistä kärsivillä DCM-potilailta, koska LMNA- ja DES-geenien mutaatiot vaikuttavat lisäävän äkkikuoleman vaaraa. Rytmihäiriötahdistimen tarvearviota ei tule perustaa pelkästään ejektiofraktion suuruuteen.

Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia (ARVC)

ARVC on nuorten äkkikuolemia aiheuttava, etenevä sydänlihassairaus, joka useimmiten periytyy autosomaalisesti vallitsevasti. Se voi ilmetä niin oikeassa kuin vasemmassakin kammiassa. Yleensä tauti ilmenee kammioitaheä-

lyöntisyyskohtauksina, joissa QRS-heilahdus on vasemman haarakatkoksen muotoinen (Marcus ym. 2010). Pitkälle edenneessä taudissa voi ilmetä (oikean) kammion rakenne muutoksia ja vajaatoimintaa.

ARVC:n aiheuttajageeneistä useimmat liittyvät desmosomaalisiin rakenneproteiineihin (*JUP*, *DSP*, *PKP2*, *DSG2*, *DSC2*). Noin 30–70 %:lla ARVC-indeksipotilaista on jonkin näiden geenin mutaatio. Muista kuin desmosomaalisista geeneistä on vain yksittäisiä kuvauksia (*TMEM43*, *TGFβ3*) (Corrado ym. 2011). Desmosomaalisissa geeneissä esiintyy 16 %:lla harvinaisia variantteja. Muun muassa *PKP2*- ja *DSG2*-geeneissä tunnetaan useita variantteja, jotka yksinään eivät todennäköisesti ole patogeenisia (Lahtinen ym. 2011). Toisaalta indeksipotilailla tavataan useita samanaikaisia desmosomaalisten geenien mutaatioita ja variantteja. Taudin kliiniseen ilmentymään saatetaan tarvita usein enemmänkin kuin yksi geenimuutos. ARVC:n geenitestauksen tuloksia on arvioitava hyvin kriittisesti, koska väärin positiivisten löydösten osuus on yli 30 %. Asiantuntijasuosituksessa painotetaan, että epävarmojen tautitapausten diagnostiikassa kliininen asiantuntemus on geenitestausta ratkaisevampaa.

Indeksipotilaan testaus. Kliininen diagnoosi on usein epävarma taudin vähäisten löydösten vuoksi, ja diagnoosille toivottaisiin tukeaa geenitestauksesta. Edellä kerrottujen syiden vuoksi väärin positiivisten löydösten riski on kuitenkin suuri. Jos mutaation patogeenisuudesta on aiemmin saatu luotettava osoitus, on tällaisen mutaation löytyminen luonnollisesti suuri apu potilaan riskin arvioinnissa silloin, kun diagnoosi muiden löydösten perusteella on epävarma. Toisaalta jos mutaation patogeenisuus jää epävarmaksi, lienee jatkettava potilaan säännöllistä seurantaan taudin ilmentymien varhaiseksi toteamiseksi.

Sukulaisten seulonta. Voi kulua vuosikymmeniä, ennen kuin ARVC:n kliiniset ilmentymät voidaan havaita EKG:ssä tai kuvantamistutkimuksissa. Indeksipotilaan sukulaisia joudutaan siksi seuraamaan säännöllisesti, mikä kuormittaa erikoissairaanhoidoa mutta erityisesti sukulaisia, joista suurin osa elää tur-

haan sairauden pelossa vuodesta toiseen. Jos indeksipotilaalla todetaan varmasti patogeeninen mutaatio, voidaan yleensä yli puolet sukulaisista vapauttaa huolelta ja seurantarapeulta. Patogeenisuudeltaan epävarman mutaation löytyminen ei kuitenkaan välttämättä vapauta negatiivisen testituloksen saaneita sukulaisia seurannasta.

Geenitestauksen ennusteellinen ja hoidollinen merkitys. Geeni-, mutaatio- ja sukukohdantainenkin vaihtelu on suurta (Sen-Chowdhry ym. 2010b), eikä geenitestauksella ole toistaiseksi juuri merkitystä ennusteen tai hoidon arvioinnin kannalta. Sydänperäisen äkkikuoleman sukuhistoriakaan ei ARVC:ssä näytä olevan keskeinen tekijä ennusteen arvioinnissa, toisin kuin HCM:ssä.

Trabekuloiva kardiomyopatia (LVNC)

Verrattuna HCM:ään ja DCM:ään, LVNC on harvinainen sydänlihassairaus, jonka esiintyvyydestä ei ole tutkittua tietoa. Sitä esiintyy kaikenikäisillä, mutta ennusteeltaan se on erityisen vakava ilmetessään pikkulapsilla osana systeemi- tai aineenvaihduntasairautta. LVNC:n taudinkuvaan kuuluu vasemman kammion runsas alueellinen trabekulaatio, ja diagnostisena löydöksenä on pidetty vasemman kammion ei-kompaktin lihaskerroksen vähintään kaksinkertaista paksuutta kompaktiin lihaskerrokseen verrattuna.

Indeksipotilaat. LVNC voi periä vallitsevasti, peittyvästi tai X-kromosomaalisesti. Sen voi periä myös äidiltä mitokondriaalisena sairautena. Aiheuttajageeniä on tunnistettu jo noin 15, ja ne ovat solun tukirangan, sarkomeerin ja ionikanavien geenejä, esimerkiksi *MYH7*, *ACTC1*, *TNNT2*, *MYBPC3*, *ZASP* ja *TAZ*. LVNC voi liittyä niin oireyhtymiin, kuten Barthin oireyhtymään, kuin lihasdystrofioihin. Geenitesteissä positiivinen löydös on todettu vain 17 %:lla indeksipotilaista, kun on tutkittu kuusi aiheuttajageeniä, ja 40 %:lla, kun on tutkittu 17 aiheuttajageeniä (Hoedemaekers ym. 2010). Aiheuttajageenien testejä on saatavissa, mutta diagnoosi on joka tapauksessa perustettava kuvantamislöydöksiin.

YDINASIAIAT

- ▶ Selittämättömästi varhaisella iällä äkkikuolleen henkilön ensimmäisen asteen sukulaiset tulee ohjata kardiologiseen arvioon perinnöllisen sydänsairauden mahdollisuuden vuoksi.
- ▶ Kammioväriinistä elvytettyjen geenitestaus tulee kohdistaa kliinisen tautiepäilyn mukaisesti.
- ▶ Geenitestaus suunnitellaan ja toteutetaan niihin perehtyneissä erikoispoliklinikoissa.
- ▶ Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien tutkimushankkeet mahdollistavat keskitetyn tiedonsaannin, näytteiden varastoinnin ja lisätutkimukset tiedon karttuessa.

Ennusteeseen tai hoidon valintaan ei geenitestauksella ole LVNC:ssä vaikutusta.

Sukulaisten seulonta. Sukuhistoriaa tulee arvioida erityisesti sukupuoleen sidottua periytymismahdollisuutta silmällä pitäen (X-kromosomaalinen periytyminen). Sukuhistoriaa on kartoitettava vähintään kolmen sukupolven laajuudelta, ja potilaan ensimmäisen asteen sukulaiset tarvitsevan sydämen kaiku-kuvauksen.

Restriktiivinen kardiomyopatia (RCM)

Restriktiivinen kardiomyopatia on muihin sydänlihassairauksiin verrattuna harvinainen. Se on enemmän funktionaalinen kuin patologist-anatominen diagnoosi, ja tällä toimintahäiriöllä on päällekkäisyyttä hypertrofisen kardiomyopatian, dilatoivan kardiomyopatian ja infiltraatiivisten lihassairauksien kanssa. Sen harvinaisuuden ja etiologian heterogeenisuuden (Sen-Chowdhry ym. 2010a) vuoksi tässä ei esitetä luetteloa tunnistetuista aiheuttajageeneistä. Jos RCM liittyy johonkin oireyhtymään, voidaan geenitestausta sekä sen suuntaamista ja laajuutta harkita asiaan perehtyneessä yksikössä muiden löydösten perusteella.

Sairaalan ulkopuolella sattunut sydämenpysähdys

Sepelvaltimotauti on sairaalan ulkopuolella tapahtuvien sydämenpysähdysten yleisin syy yli 40-vuotiailla. Nuoremmassa ikäryhmässä syyksi osoittautuu usein HCM ja ARVC. Myös sarkoidoosi on huomioon otettava mahdollisuus. Sydämen kuvantaminen sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella ja oikean kammion kineangiografialla sekä kaiku- ja magneettikuvauksella ovat keskeisessä asemassa näiden sairauksien osoittamisessa. Rakenteellisesti terveysydämisiällä voivat ionikanavasairaudet (LQTS, CPVT, SQTS, BRS ja varhaisen repolarisaation oireyhtymä) olla sydämenpysähdysten taustalla jopa joka neljännellä (van der Werf ym. 2010).

Sydämenpysähdyksestä elvytetylelle on useimmiten tarpeen asentaa rytmihäiriötahdistin, mutta siitä huolimatta geenitestausta tulee harkita kahdesta syystä. Ensiksikin spesifinen diagnoosi mahdollistaa joissakin tapauksissa asianmukaisen lääkehoidon. Tästä esimerkkinä on elvytetty potilas, jonka sydämestä kuvantamalla ei löydetä rakenteellisia poikkeavuuksia eikä QT-aikakaan ole taudille ominaisella tavalla poikkeavan pitkä. LQTS:n aiheuttajamutaation löytyminen kuitenkin vahvistaa kammioväriinän etiologian ja edellyttää rytmihäiriötahdistimen asentamisen lisäksi hidasyöntisyyden ehkäisyä eteistahdistuksella (vähintään 70 lyöntiä minuutissa) ja pysyvää beetasalpaajan käyttöä. Toiseksi aiheuttajamutaation löytyminen elvytettyltä indeksipotilaalta mahdollistaa vaarassa olevien sukulaisten seulonnan saman mutaation suhteen.

Geenitestaukseen ei kuitenkaan tule ryhtyä suuntaamatta sitä johonkin spesifiseen rytmihäiriö- tai sydänlihassairauteen. Sen vuoksi potilaan järjestelmällinen kliininen tutkiminen on tärkeintä. Tapahtumatiedot voivat auttaa synn selvittämisessä. Unen aikainen elvytykseen johtanut sydämenpysähdys voi olla merkki tyyppin 2 tai 3 LQTS:stä ja ääniärsyksen laukaisema rytmihäiriö erityisesti tyyppin 2 LQTS:stä. Sydämenpysähdys QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä käytettäessä

voi viitata LQTS:ään ja voimakkaan fyysisen ponnistelun yhteydessä CPVT:hen tai tyyppiin 1 LQTS:ään ja niin edelleen. Systemaattinen kliininen tutkiminen sisältää EKG:n lisäksi rasisus-EKG:n, EKG:n pitkäaikaisrekisteröinnin, sydämen kaikukuvauksen, mahdollisesti suurresoluutio-EKG:n, flekainiditestauksen ja sydämen magneetikuvauksen. Aikuisille tehdään yleensä myös sepelvaltimoiden varjoainekuvaus ja mahdollisesti oikean kammion kineangiografia. Koska löydökset saattavat olla vähäisiä tai vaikeasti tulkittavia, tulee lisäksi vähintään tarkistaa ensimmäisen asteen sukulaisten EKG:t. Sydänlihassairauksia epäiltäessä heille tulee tehdä myös sydämen kaikukuvaus. Sukulaisilla todetut samansuuntaiset poikkeavuudet voivat antaa lisätukea indeksipotilaan diagnoosille esimerkiksi QT-ajan poikkeavuuden tai vasemman kammion hypertrofian muodossa.

Äkkikuolema ja kätkytkuolema

Jopa joka kolmannelta alle 35 vuoden iässä yllättäen kuolleelta ei ruumiinavauksessa löydy kuoleman selittävää tekijää (Doolan ym. 2004). Ionikanavageenejä tutkimalla on kuoleman syy löydetty jopa 35 %:lta vainajista. Yleisimmät ovat CPVT (15–20 %) sekä LQTS:n tyypit 1–3 (10–15 %) (Tester ym. 2004, Tester ja Ackerman 2007). Nämä sairaudet voivat olla kuoleman todellinen syy, vaikka näkyvä syy olisi esimerkiksi liikenneonnettomuus tai hukkuminen tai vaikka syynä pidettäisiin alkoholimyrkytystä tai aiemman sairaushistorian perusteella epilepsiaa.

Sukulaisten tutkiminen. On tärkeää, että oikeuslääkärit tallettavat järjestelmällisesti geenitestaukseen sopivaa kudosta, jotta DNA-näytteitä voidaan tutkia diagnostiikan kehittyessä vielä vuosienkin kuluttua. Vainajan geenitestausta ionikanavasairauksien aiheuttajageenien osalta ei ole kustannuksiltaan kohtuutonta, kun se kohdennetaan varhaisella iällä tapahtuneisiin yllättäviin äkkikuolemiin ja kun tapausten ilmaantuvuus on suhteellisen pieni. Suosituksen mukaan testattavat geenit ovat ainakin *KCNQ1*, *HERG*, *SCNSA* ja *RYR2* (kokonaisuudessaan, suomalaisiin perusta-

jamutaatioihin rajoittuva tutkimus ei sovellu käytettäväksi tässäkin tilanteessa).

Toisaalta ensimmäisen asteen sukulaisten kardiologinen tutkiminen on aiheellista riippumatta vainajan geenitestauksesta, koska LQTS:n tai CPVT:n toteamiseksi tai pois sulkemiseksi on käytettävissä EKG ja rasisus-EKG. Normaalit löydökset näissä tutkimuksissa ovat tärkeitä sukulaisille ja sulkevat LQTS:n ja CPVT:n mahdollisuuden heidän osaltaan luotettavammin pois kuin vainajan negatiiviseksi jääneet geenitestien tulokset.

Oikeuslääkäreiden tulee opastaa nuorten, selittämättömästi kuolleiden ensimmäisen asteen sukulaisia ottamaan yhteyttä perusterveydenhuollon lääkäreihinsä, joiden velvollisuus on puolestaan ohjata suku kardiologiseen arvioon. Siihen kuuluu vainajan sairaushistorian ja löydösten perinpohjainen arviointi, sukuhistorian selvittäminen kolmessa sukupolvesta ja sukulaisten kardiologiset tutkimukset, perinnöllisyysneuvonta ja harkinta geenitestauksesta (Ingles ja Semsarian 2007).

Lopuksi

Sopiva ikä oireettomien sukulaisten geenitestaukselle määräytyy sairauden mukaan. Esimerkiksi LQTS:ssä ja katekoliaminergisessä monimuotoisessa kammioitihäilyntisyssä (CPVT) fenotyybiltään terveet ja oireettomatkin tarvitsevat ehkäiseviä toimenpiteitä rytmihäiriöriskin vuoksi, joten geenitestausta tulisi tehdä viivytyksettä iästä riippumatta. Muissa sairauksissa on aiheellista harkita seurantaan kliinisten ilmentymien varalta. Oireettomien ja fenotyybiltään terveiden lasten geenitestausta ei kannata kiirehtiä, koska positiivisen testituloksen saaneet elävät vuosikaudet odottaen sairautta – joka ei välttämättä koskaan ilmene. Asia vaatii huolellista pohdintaa perheen kanssa. ■

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

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Sydäntutkimussäätiö), asiantuntijapalkkio (Servier), luontopalkkio (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.
- Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, ym. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat* 2009;30:363–70.
- Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart* 2011;97:530–9.
- Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004;180:110–2.
- Epstein AD, DiMarco JP, Ellenbogen KA, ym. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 2008;5:934–55.
- Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1641–9.
- Ingles J, Semsarian C. Sudden cardiac death in the young: a clinical genetic approach. *Intern Med J* 2007;37:32–7.
- Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, ym. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:232–9.
- Jääskeläinen P, Miettinen R, Kärkäinen P, ym. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland: few founder mutations with benign or intermediary phenotypes. *Ann Med* 2004;36:23–32.
- Lahtinen AM, Lehtonen E, Marjamaa A, ym. Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011;8:1214–21.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, ym. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533–41.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, ym. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–713.
- Maron BJ, Spirito P, Win-Kuang H, ym. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405–12.
- Milanesi R, Baruscotti M, Gnecciaruscione T, DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med* 2006;354:151–7.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of restrictive cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010(a);6:179–86.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Pantazis A, ym. Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010(b);3:323–30.
- Swan H. Geenitestit rytmihäiriösairauksissa – uudet kansainväliset asiantuntijasuosukset. *Duodecim* 2012;128:697–704.
- Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:240–6.
- Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, ym. Targeted mutational analysis of the RYR2 –encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:1380–4.
- van der Werf C, Hofman N, Tan HL, ym. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm* 2010;7:1383–9.
- Wolf CM, Berul CI. Inherited conduction system abnormalities - one group of diseases, many genes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:446–55.
- Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood E, ym. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2009;31:926–35.

Summary**Genetic testing of patients with cardiomyopathies, the resuscitated and victims of sudden death – new international expert recommendations**

Recent international expert group recommendations for gene tests of myocardial or conducting system diseases as well as those concerning molecular genetic investigations of persons resuscitated after cardiac arrest or victims of sudden death are summarized. Systematic examination of an index patient forms the basis for correct clinical diagnosis and is a prerequisite for successful genetic testing. The first-degree relatives of victims of unexplained sudden death should be referred to clinical assessment due to the possibility of an inherited heart disease. Genetic testing of sudden death victims should be performed more frequently than previously, but targeting of the tests must be done on the basis of clinical data.