



UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

Publisher's version

Authors: Heliö Tiina, Aalto-Setälä Katriina
Name of article: Geenitestit kardiologisessa diagnostiikassa
Year of publication: 2010
Name of journal: Duodecim
Volume: 126
Number of issue: 14
Pages: 1685-1692
ISSN: 0012-7183
Discipline: Medical and Health sciences / Medical biotechnology
Language: fi
School/Other Unit: Institute of Biomedical Technology

URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo98953.pdf>

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-762>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Geenitestit kardiologisessa diagnostiikassa

Sydänsairauksien diagnosointi ja niiden riskitekijöiden tunnistaminen perustuvat potilaan kliiniseen arviointiin. Sairauksien perinnöllisyyttä selvitetään sukuanamneesin avulla ja potilaan ensimmäisen asteen sukulaisten kliinisellä tutkimuksella. Epäiltäessä perinnöllistä sydänsairautta tai hyperlipidemiaa geenitesteistä saattaa olla hyötyä. Suomessa geenivirhe on löydettävissä noin 20 %:lta hypertrofista kardiomyopatiaa potevista. Pitkä QT -oireyhtymässä neljä valtamutaatiota selittää lähes kolme neljäsosaa suomalaisista tapauksista. Lamiini A/C -geenin mutaatiot ovat todennäköisiä johtumishäiriöllä alkavassa laajentavassa kardiomyopatiassa. Familiaalisen hyperkolesterolemian aiheuttava geenivirhe löytyy noin 90 %:ssa tapauksista. Jos suvun geenivirhe löytyy, DNA-testillä voidaan löytää seuranta tarvitsevat oireettomat mutaation kantajat ja vapauttaa mutaatiota kantamattomat seurannasta. Vaikka geenivirhettä ei potilaalta löydetä, on perinnöllinen sairaus edelleen mahdollinen ja ensimmäisen asteen sukulaisten kliinistä tutkimista suositellaan mahdollisen alkavan sairauden toteamiseksi. Uusien tautitapauksien selvittely toteutuu parhaiten kardiologin tai lastenkardiologin ja perinnöllisyyslääkärin yhteistyönä.

Sairauksien perinnöllisyydestä osattiin tehdä havaintoja jo kauan ennen kuin geneejiä tiedettiin olevan. Viime vuosikymmeninä ihmisen genomien kartoitus sekä molekyylogeniikan ja tietojenkäsittelyn huima kehitys ovat tehneet mahdolliseksi tutkia itse sairausgeneejiä. Yllättäen on havaittu, että joissain tapauksissa

yhden geenin eri virheet voivat aiheuttaa aivan erilaisen taudinkuvan ja toisaalta lukuisten eri geenien mutaatiot saattavat johtaa samankaltaiseen taudinkuvaan. Edelleenkin ei aina tarvita geenitutkimusta perinnöllisen sairauden toteamiseksi, vaan diagnoosi voi selvitä esitietojen, kliinisen tutkimuksen, laboratoriotestien tai kuvantamistutkimusten perusteella.

Tunnettujen geenivirheiden tutkiminen potilasnäytteistä on nopeaa ja edullista, jos niiden yhteydestä kyseiseen kliiniseen tilanteeseen on jo tietoa. Ongelmana on, että tautigeenit ja -mutaatiot voivat vaihdella väestöittäin eikä suurinta osaa geenivirheistä vielä tunneta. Mikäli joudutaan etsimään uusi tautigeeni tai uusi tuntematon mutaatio, tutkimus on kallista ja tutkimuksen lisähyöty hoitoon nähden on arvioitava tapauskohtaisesti. Tämän takia DNA-tutkimusten kohdentaminen kliinisten tietojen perusteella on tärkeää. Koska DNA-tutkimusten tulokset koskettavat testattavan henkilön lisäksi myös hänen sukulaisiaan, on tutkittavan perusteellinen neuvonta ennen testausta ja tulosten valmistuttua välttämätöntä. Uusi ilmiö ovat kaupalliset yritykset, jotka myyvät geenitestausta suoraan potilaalle. Mahdollisuus teettää geenitestejä yksityisesti saattaa johtaa siihen, että testejä pyydetään ilman asianmukaista perinnöllisyysneuvontaa ja muuta kliinistä arviota.

Mitä selvitetään ennen geenitutkimuksia?

Arvioitaessa geneettisten tekijöiden vaikutusta sairauden syntyyn ja ilmenemiseen sairauden mahdollisimman täsmällinen diagnosointi on ensisijaista. Tulee varmistaa, ettei sairaus ole

jonkin toisen sairauden seuraus eli ns. fenokopio. Tämä tehdään tavanomaisin keinoin ja edellyttää esitietojen ja sukuanamneesin selvittämistä sekä kliinistä tutkimusta. Sydänsairauksien osalta EKG:n, thoraxröntgenkuvan ja laboratoriotutkimusten lisäksi tarvitaan usein täydentäviä tutkimuksia, kuten sydämen kakuvausta tai magneettikuvausta tai kajoavia tutkimuksia.

Perinnöllisyyden arviointi

Sukupuuun avulla arvioidaan sairauden perinnöllisyyttä ja mahdollista periytymistä. Autosomaalinen vallitseva periytyminen tarkoittaa sitä, että sairaus voi ilmetä, jos vain toisessa geenialleelissa on tautimutaatio (heterosygotia). Autosomaalinen peittyvä periytyminen puolestaan tarkoittaa sitä, että kliinisten oireiden ilmentymiseen tarvitaan mutaatio molemmissa alleeleissa (homotsygotia), eli virheellinen geenialleeli on tavallisimmin peritty kummaltakin vanhemmista. Autosomaalisesti kodominantisti periytyvässä sairaudessa heterosygotilla on lievempi tautimuoto kuin homotsygotilla. Mitokondriotaudit voivat johtua joko mitokondriaalisen DNA:n mutaatiosta tai kromosomaalisen DNA:n muutoksesta, joka vaikuttaa mitokondrion toimintaan. Mitokondriaalisen DNA:n mutaatiot periyvät useimmiten äidiltä lapsille.

Geenitestausta ja perinnöllisyysneuvonta kardiologiassa

Tavoitteena on tarjota yksittäisille henkilöille ja perheille mahdollisimman kattavasti tietoa geneettisten tekijöiden osuudesta suvussa esiintyvään sairauteen (Aalto-Setälä 2008). Epäiltäessä perinnöllistä sydänsairautta suositellaan yleensä ensimmäisen asteen sukulaisien kliinistä tutkimista. Familiaalinen hyperkolesterolemia (FH) ilmenee varhain ja on todettavissa kolesterolimittauksin. Tuolloin DNA-testi on lähinnä sairauden syytä varmentava. Perinnöllisissä kardiomyopatioissa ja pitkä QT -oireyhtymässä puolestaan tarkat tiedot siitä, miten sairaus potilaassa ja mahdollisesti hänen suvussaan ilmenee, ovat tarpeen

harkittaessa, onko aihetta DNA-tutkimukseen, minkä geenin aiheuttamaksi sairaus sopisi ja tulkittaessa DNA-löydöksiä. Huolellisen kliinisen arvion jälkeen voidaan joissain tapauksissa löydösten syy varmistaa diagnostisella DNA-testillä. Mikäli tautimutaatio löytyy, sairastumisvaarassa olevat sukulaiset voidaan löytää (prediktiivinen testaus). Vastaavasti mutaatiota kantamattomat vapautuvat epävarmuudesta ja seurannasta.

Perinnöllisissä kardiomyopatioissa ja pitkä QT -oireyhtymässä (LQT) samankin geenin eri virheet voivat aiheuttaa hyvin erilaisia taudinkuvia. Prediktiivisen testauksen yhteydessä löydettyjen oireettomien mutaatioiden kantajien kannalta on oleellista tietää, kuinka todennäköisesti ja missä iässä mutaatio johtaa sairauteen. Tietyn geenivirheen ilmeneminen voi vaihdella jopa saman suvun jäsenillä, joten näissä sairauksissa pelkkä geenivirheen kantajuus ei ole sama asia kuin sairaus. Tällä on merkitystä esimerkiksi vakuutusyhtiöille annettavien tietojen suhteen: vakuutuksenhakijalla ei ole velvollisuutta ilmoittaa oireettomasta mutaation kantajuudesta.

Geenitestauksen varjopuolena on se, että oireettomalle henkilölle tieto mutaation kantajuudesta voi olla raskas. Siksi testattavalle pitää ennen DNA-näytteen tutkimista selostaa tulosten mahdolliset hyödyt ja haitat. Tulokset on kerrottava henkilökohtaisesti. Löydösten laadun mukaan tulee huolehtia jatkoseurannasta. Käytännössä tämä toteutuu parhaiten perinnöllisyyslääkäreiden yhteistyössä kardiologien, lastenkardiologien ja FH:n osalta sisätautilääkäreiden kanssa. Yhteydenotto erikoislääkäreihin on tärkeää erityisesti, jos taudin oireet, hoitokäytännöt tai ennuste ovat vaihtelevia eikä näistä ole saatavilla yleispatentteja ohjeita.

Perinnöllisiä sairauksia, joiden oireet ovat pääasiassa kardiologisia

Perinnöllisiä rytmihäiriöitä tunnistetaan geneettisen tiedon lisääntyessä jatkuvasti lisää. Yleisin tai ainakin parhaiten tunnettu perinnöllinen rytmihäiriö on LQT (TAULUKKO).

TAULUKKO. Tavallisimmat perinnölliset sydänsairaudet, joihin on saatavissa DNA-tutkimuksia Suomessa.

Sairaus	Esiintyvyys	Oireet ja löydökset	Yleisimmät geenivirheet	Geenitestit diagnostisia Suomessa (%)
LQTS	1:3 000	pitkä QT Tajuttomuuskohtaus Äkkikuolema	LQT1 – KCNQ1 LQT2 – KCNH2 (HERG) LQT3 – SCN5A	75
HCM	1:500	Rytmihäiriöt Hengenahdistus Rintakipu Äkkikuolema	Alfatropomyosiini Myosiinia sitova proteiini C	20
DCM	1:2 500	Vajaatoiminta Rytmihäiriöt Äkkikuolema	Lamiini A/C	?
FH	1:500	Hyperkolesterolemia Varhainen sepelvaltimo- tauti	LDL-reseptori	75–90

LQTS = pitkä QT -oireyhtymä, HCM = hypertrofinen kardiomyopatia, DCM = laajentava kardiomyopatia, FH = familiaalinen hyperkolesterolemia

Tässä taudissa potilaalla on virheellisesti toimiva ionikanava, mistä aiheutuu poikkeavuus sydämen sähköisessä toiminnassa, ja tämä havaitaan 12-kytkentäisessä EKG:ssä QT-ajan pidentymisenä. Harvinaisempia perinnöllisiä rytmihäiriöitä ovat Brugada syndrooma, rasituksessa ilmenevä perinnöllinen monimuotoinen kammiotakykardia ja perinnöllinen sydämen johtumishäiriö.

Pitkä QT -oireyhtymässä sydämen repolarisaatioaika on pidentynyt, ja tämä altistaa vakavalle kääntyvien kärkien kammiotakykardialle (Swan 2008). Tällainen kammiotakykardia voi aiheuttaa tajuttomuuskohtauksen ja kääntyä itsestään sinusrytmiin tai edetä kammiovärinäksi aiheuttaen äkkikuoleman. Kliininen diagnostiikka perustuu nykyään tyyppilliseen EKG-löydökseen, jossa QT-aika on pidentynyt yli 470 ms:iin, potilaan oireisiin (tajuttomuuskohtaukset) sekä sukuanamneesiin (äkkikuolemat nuorella iällä). Pitkän QT-ajan lisäksi potilailla on usein havaittavissa poikkeavuuksia T-aallon muodossa.

Pitkä QT -oireyhtymä jaetaan alaluokkiin, joita tunnetaan tällä hetkellä jo toistakymmentä. Näistä LQT 1, 2 ja 3 ovat yleisimpiä. LQT 1 ja 2 liittyvät poikkeavaan K⁺-virtaan ja LQT3 Na⁺-kanavan poikkeavaan toimintaan. Kliiniset tilanteet, joissa potilaat saavat oireita, ovat

eri alaryhmissä erilaiset. LQT1- potilaat saavat oireita pääasiassa fyysisessä rasituksessa, mikä takia uimiseen ja sukeltamiseen liittyy heilä suurentunut riski. LQT2-potilailla oireita esiintyy tavallisen hitaan sykkeen aikana levossa ja tuolloin erityisesti ääniärsyke, esimerkiksi herätyskellon soitto, voi laukaista rytmihäiriön. LQT3-potilaille oireita ilmaantuu hitaan sykkeen aikana levossa tai nukkuessa.

Pitkä QT -oireyhtymässä Suomeen on rikastunut neljä valtamutaatiota, jotka kattavat noin 75 % suomalaisista potilaista (Kontula 2005). Samankin perheen sisällä osalla geenivirheen kantajista esiintyy oireita, kun taas toiset saattavat olla täysin oireettomia. Lisäksi myös EKG on huomattavalla osalla geenivirheen kantajista täysin normaali, mutta he voivat silti olla vaarassa saada rytmihäiriöitä. Lääkityksen tarve arvioidaan yksilöllisesti tutkittavan oireiden ja sukuanamneesin perusteella (Moss ja Zarebaw 2004). Geenitesti on kuitenkin tärkeä pyytää tehtäväksi myös oireettomille sukulaisille, jotta voidaan välttää tilanteita, joissa geenivirheen kantajat ovat alttiita saamaan vakavia rytmihäiriöitä. Esimerkiksi QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttöä tulee välttää.

LQT1 hoidetaan beetasalpaajalla, jolloin äkkikuoleman riski pienenee merkittävä-

ti (Swan 2008). LQT2-potilaillekin beeta-salpaajasta on mahdollisesti hyötyä, mutta LQT3-potilaat eivät hyödy siitä lainkaan. Mikäli heillä esiintyy tajuttomuuskohtauksia, sydämensisäinen defibrillaattori on toistaiseksi ainoa äkkikuolemaa estävä hoito. Kaikkien LQTS-potilaiden tulee välttää QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

Sydänlihassairaudet eli kardiomyopatiat

Sydänlihassairaudet voidaan jaotella 1) hypertrofiseen, 2) laajentavaan, 3) oikean kammion arytmoogeeniseen, 4) restriktiiviseen ja 5) luokittelemattomaan kardiomyopatiaan (esim. trabekuloiva kardiomyopatia). Kukin näistä jakautuu edelleen suvuittaiseen/geneettiseen tai ei-geneettiseen muotoon (Elliott ym. 2008). Hypertrofisen kardiomyopatia (HCM) on pääosin geneettinen sairaus, ja laajentava kardiomyopatia (DCM) ja oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia (ARVC) ovat suvuittaisia noin 30–50 %:ssa tapauksista.

HCM:n, DCM:n ja ARVC:n geenitausta on heterogeeninen ja geenivirheiden ilmeneminen on vaihtelevaa. Samankin geenin eri mutaatioiden on havaittu johtavan niinkin erityyppisiin fenotyyppeihin eli ilmiänsuihin kuin hypertrofiseen tai laajentavaan kardiomyopatiaan. Siksi kliininen fenotyyppitys on välttämätöntä. Rutiinimaisia geenitestejä on saatavissa HCM:n ja DCM:n diagnostiikan tueksi.

Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM)

Hypertrofisen kardiomyopatian esiintyvyydeksi on arvioitu 1:500. Tautia luonnehtii vasemman kammion seinämien paksuuntuminen, osassa tapauksista ulosvirtauskanavan ahtaautuminen, vasemman kammion supistuvuuden säilyessä vireänä. HCM:n geneettistä syistä kattavat huomattavan osan sarkomeerin valkuaisaineita koodaavien geenien virheet (Elliott ja McKenna 2008). Beetamyosiinin raskasketjun mutaatiot, jotka muissa väestöissä ovat yleisiä, ovat Suomessa harvinaisia (Jääskeläinen ym. 2004). Suomessa mer-

kittävimmitiksi HCM-tautimutaatioiksi ovat osoittautuneet myosiinia sitovan proteiini C-geenin mutaatio Q1061X ja alfatropomyosiinigeenin mutaatio D175N, jotka yhdessä selittävät noin 20 % HCM-tapauksista maassamme (Kuusisto ym. 2008). Nämä sarkomeeria koodaavien geenien mutaatiot periytyvät autosomissa vallitsevasti. Geenitestit ovat saatavilla Itä-Suomen yliopistosta. Vasemman kammion seinämän paksuuntuma voi liittyä myös harvinaisiin mitokondriotauteihin (esim. MELAS) sekä Fabryn tai Danonin tauteihin. Fabryn taudin diagnostiikka ja hoito on keskitetty Turun yliopistoon. Potilaiden ensimmäisen asteen sukulaisten kliininen tutkiminen (EKG ja sydämen kaikukuvaus) on suositeltavaa. DNA-testein voidaan täsmentää jo todetun HCM:n etiologia tai, mikäli suvun tautimutaatio tiedetään, todeta sairastumisriski ja ohjata nämä henkilöt seurantaan. Nuorten HCM-potilaiden löytäminen on tärkeää, koska esimerkiksi kilpaurheilu ei ole heille suositeltavaa. Oireettomillakin mutaation kantajilla, joilla vasemman kammion seinämä ei ole paksuuntunut, saattaa olla sydänperäisen äkkikuoleman riskitekijöitä (Michels ym. 2009). Seurannassa on tärkeää arvioida toistuvasti äkkikuoleman riskiä ja selvittää, esiintyykö eteisperäisiä rytmihäiriöitä tai merkittävää vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaamaa (Maron ym. 2003).

Laajentava kardiomyopatia ja oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia

Laajentavan kardiomyopatian esiintyvyyden on noin 1:2 500. Taudin tyypillisiä piirteitä ovat vasemman kammion laajentuminen ja supistumisvoiman heikkeneminen sekä taipumus eteis- ja kammioperäisiin rytmihäiriöihin, tromboemboliaan ja jopa äkkikuolemaan. DCM:n kohdalla pitää ensin sulkea pois muut kuin perinnölliset syyt, kuten alkoholi, solunsalpaajahoito, systeemisaurodet, endokriiniset sairaudet ja laaja-alainen sepelvaltimotauti. Kliinisessä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota myös viitteisiin neuromuskulaarisesta sairaudesta.

EKG-löydökset ovat yleensä epäspesifisiä. Tavanomaisten laboratoriotutkimusten lisäksi tutkitaan seerumin kreatiiniakinaasipitoisuus neuromuskulaarisairauksia ajatellen. Sydämen kaikukuvauksella arvioidaan etenkin vasemman kammion koko, seinämäpaksuudet sekä systolinen ja diastolinen toiminta.

DCM katsotaan familiaaliseksi, jos kahdella tai useammalla perheenjäsenellä on sama sairaus tai jos potilaan sukulainen on kokenut selittämättömän äkkikuoleman alle 35-vuotiaana. Arviolta kolmasosa idiopaattisesta DCM:stä on suvuittaista. Jos suvuittaisuutta selvitetään pelkän anamneesin avulla, huomattava osa tapauksista jää havaitsematta, joten ensimmäisen asteen sukulaisille tulisi tehdä sydämen kaikukuvaus ja rekisteröidä EKG.

DCM:n tavallisin periytymistapa on autosomaalinen vallitseva. Sairaus on geneettisesti varsin heterogeeninen: tunnetaan yli 30 tautimutaatiota yli 20 geenistä. Tautigeenit koodaavat pääasiassa solun tukirangan, tumakalvon tai sarkomeerin rakenneproteiineja (Heliö ja Peuhkurinen 2008). Tyypillisesti useimmat geenivariantit on kuvattu vain yhdessä tai muutamassa suvussa. Poikkeuksena on *LMNA*-geeni, joka on toistaiseksi tärkein DCM:n tautigeeni. Se koodaa tumakelmun rakenneproteiinia. *LMNA*:n mutaatioihin liittyvällä kardiomyopatialla on kolme tyyppiä: 1) sairaus alkaa johtumishäiriöllä (PQ-aika pitenee, QRS levenee), 2) eteisvärinä ja myöhemmin kammioarytmiat ovat yleisiä ja 3) vasemman kammion supistuvuus heikkenee oleellisesti ja laajentuneisuus jää tyypillisesti lieväksi. Keski-ikään mennessä lähes kaikille mutaation kantajille kehittyy merkittävä kardiomyopatia, jota luonnehtivat kammioeräiset arytmiat, vaikea vajaatoiminta sekä äkkikuolemat. Dystrofinopatioihin, kuten Duchennen lihasdystrofiaan, voi liittyä sydänlihassairaus.

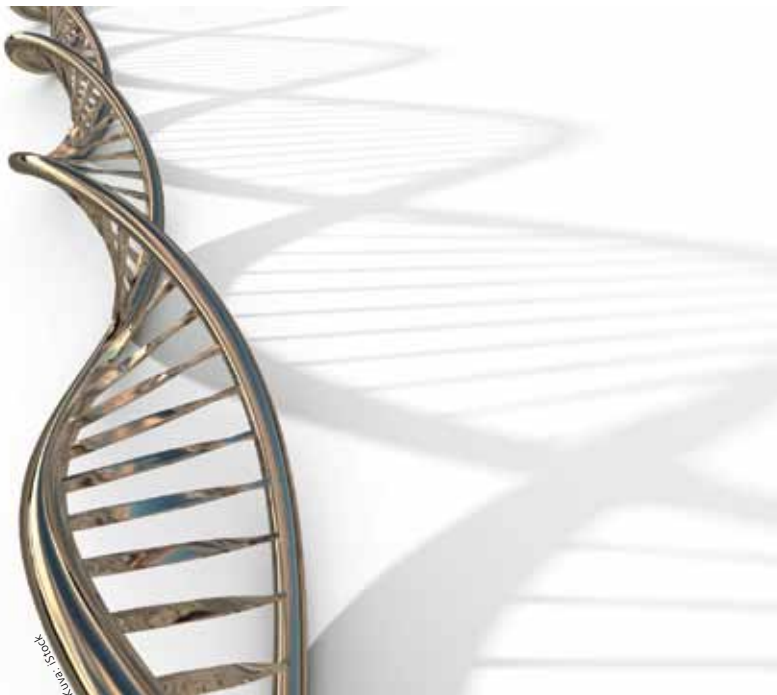
DCM:n rutiinimainen geenidiagnostiikka on mahdollista vain pienessä osassa tapauksia. Lamiini A/C -geenin tutkiminen (koko geenin läpisekvensointi) on aiheellista johtumishäiriöllä alkavassa sairaudessa, etenkin jos sairaus on suvuittainen. Ser143Pro-mutaatio on toistaiseksi tavallisin kardiomyopatiaa aiheut-

YDINASIA

- ▶ Sydänsairauden diagnostiikka pohjautuu edelleen kliiniseen tutkimukseen.
- ▶ Useat rytmihäiriöt, sydänlihassairaudet ja rasvaaineenvaihdunnan häiriöt ovat osoittautuneet huomattavassa osassa tapauksista perinnöllisiksi.
- ▶ Geenitestin tulosten merkitys pitää selostaa sekä etukäteen että tutkimustulosten valmistuttua tutkittavalle ja hänen perheelleen.
- ▶ Geenitestejä voidaan osassa tapauksista käyttää diagnostiikan tukena tai etsittäessä sairastumisvaarassa olevia henkilöitä (predikttiivinen testaus).
- ▶ Geenitestejä voidaan käyttää myös seulonnassa.

tava lamiini A/C -geenin mutaatio Suomessa ja niissä perheissä, joissa tämä on todettu, voidaan tehdä pelkästään tämän pistemutaation osoitus (Kärkkäinen ym. 2004 ja 2006). Lamiini A/C -geenin mutaation kantajat tulee ohjata kardiologiseen seurantaan, koska geenivirheiden penetranssi on ajan myötä lähes 100 %. Sydämen sähköisen toiminnan häiriöitä hoidetaan tilanteen mukaan tavanomaisella tahdistimella taikka rytmihäiriö- ja/ tai biventrikulaarisella tahdistimella. Muutoin DCM:n hoidossa noudatetaan sydämen vajaatoiminnan hoitolinjoja sydänsiirron mahdollisuus mukaan luettuna.

Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia on edellisiä selvästi harvinaisempi sairaus, jossa oikean kammion lihaskudos korvautuu sidekudoksella ja rasvalla. Pääasiallisena ongelmana voivat olla vakavat kammioarytmiat nuorella iällä, mutta osassa tapauksista kehittyy oikean ja joskus vasemmankin kammion vajaatoiminta. Diagnoosi pohjautuu oireisiin, EKG-löydöksiin ja sydämen kuvantamislöydöksiin. Viime vuosina ARVC:n taustalta on löydetty tautimutaatioita useista geneeistä, jotka liittyvät soluvälien desmosomiliitosten toimintaan (Kaartinen ja Heliö 2008). Rutiinimaista DNA-diagnostiikkaa ei Suomessa ole saatavilla.



Perinnölliset dyslipidemiat

Monissa dyslipidemioissa perinnöllisyys tai perinnöllinen alttius on tärkeä tekijä. Suurin osa dyslipidemioista on luonteeltaan monitekijäisiä eli sekä ympäristötekijät että perimä yhdessä vaikuttavat seerumin rasvapitoisuuksiin. Näissä tilanteissa geenitesteillä ei toistaiseksi ole merkitystä hoidon kannalta. Perinnöllinen kombinoitunut dyslipidemia on varsin yleinen rasva-aineenvaihdunnan häiriö, ja siihen liittyy samassa suvussakin hyperkolesterolemiaa tai hypertriglyseridemiaa tai molempia. Taudin genetiikka on epäselvä, joten geenitestiä dyslipidemialle alttiiden henkilöiden löytämiseksi ei toistaiseksi ole tarjolla. Pienen HDL-kolesterolipitoisuuteen liittyvät spesifiset geneettisiä muutokset eivät harvinaisuutensa takia sovellu tavanomaiseen geenivirheseulontaan. Tyypin III hyperlipidemia liittyy apolipoproteiini E -geenin e2/2-genotyyppiin, mutta tämä ei yksin riitä kliinisten oireiden ilmentymiseen vaan lisäksi pitää olla vaikuttamassa jokin muu tekijä, kuten kilpirauhasen toimintahäiriö tai runsas

alkoholinkäyttö. Tyypin III hyperlipidemiaan liittyy sekä suurentunut kolesteroli- että triglyseridipitoisuus ja kolesterolia kertyy kämmenten poimuihin. Taudin hoito on ensisijaisesti hyperlipidemialle altistavan tekijän tunnistaminen ja poistaminen.

Familiaalinen hyperkolesterolemia on toistaiseksi ainoa perinnöllinen rasva-aineenvaihdunnan sairaus, jota epäiltäessä geenitesti kannattaa pyytää. FH on autosomaalisesti kodominantisti periytyvä sairaus – heterotsygootilla on lievempi tautimuoto kuin homotsygootilla. Suomessa arvioidaan olevan noin 10 000 geenivirheen kantajaa. Suurin osa taudista aiheutuu LDL-kolesterolia solun sisään ottavan reseptorin (ns. LDL-reseptori) geenivirheestä. Tästä syystä LDL-kolesterolia on runsaasti verenkierrossa, josta sitä kertyy valtimoiden seinämiin. Kolesterolia kertyy muuallekin, esimerkiksi akillesjänteisiin, joissa havaitaan kovia kolesterolikeräyksiä eli ksantoomia. Ilman lääkitystä olevat LDL-reseptorin geenivirheen miespuoliset kantajat sairastavat sydäninfarktin jo 30–40 vuoden iässä, naiset noin kymmenen vuotta myöhemmin. FH:hon

on olemassa hyvä lääkitys (statiinit), joka vähentää merkittävästi sydän- ja verisuonitautien riskiä (Marks ym. 2003). Geenivirheen kantajille pitäisi aloittaa statiinihoito mahdollisimman varhain (Rosenburg ym. 2007, Huijgen ym. 2008, Dyslipidemat: Käypä hoito -suositus 2009). Geenidiagnostiikka on saatavilla yliopistosairaaloista ja yksityisesti.

Familiaalisen hyperkolesterolemian geneettinen seulonta on varsin menestyksekkästä Suomessa (Kontula 2005). Historiallisten syiden takia tänne on rikastunut ns. valtamutaatioita, ja peräti 70 % suomalaisista FH-potilaista kantaa kyseisiä mutaatioita. Näiden lisäksi on harvinaisempia mutaatioita, jotka yhdessä valtamutaatioiden kanssa kattavat lähes 90 % suomalaisten potilaiden geenivirheistä. Geenivirheiden esiintyminen eri puolilla Suomea vaihtelee. Ns. Pohjois-Karjala -mutaatio selittää lähes kaikki tautitapaukset Itä-Suomessa, kun taas Helsinki-mutaatio selittää suurimman osan muualla Suomessa. Mikäli geenitestin tulos on negatiivinen eli henkilö ei kannata valtamutaatioita, ei se tietenkään sulje pois tautia, mutta tuolloin diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan (suuri LDL-kolesterolipitoisuus, ksantoomat, ksantelasmat luomissa ja suvussa sepelvaltimotautia nuorella iällä).

Lopuksi

Geenitieto kasvaa räjähdysmäisesti lähivuosien aikana. FH:n ja LQT:n geenitausta on maassamme varsin hyvin selvitetty. FH:hon

on hyvä hoito tarjolla. LQT:ssä kaikille geenivirheen kantajille elämäntapaohjeet ovat tärkeitä ja tietyissä tapauksissa lisäksi lääkehoidon aloitus. Lisäksi LQT:ssä on tärkeää löytää oireettomat geenivirheen kantajat, joilla EKG on normaali, jotta myös heille voidaan antaa ohjeita vakavien rytmihäiriöiden ehkäisyyn.

Vaikka viime vuosina useat sydänlihassairaudet ovat osoittautuneet perinnöllisiksi, vain pienessä osassa niistä on todettavissa varsinaisia sairauksia aiheuttavia geenivirheitä. Geenitestejä on tarjolla, mutta ne eivät ole kattavia, ja osassa selvästi perinnöllisistä tapauksistakaan DNA-tason diagnoosia ei pystytä tekemään.

Paras hyöty testeistä saadaan, kun muut ei-geneettiset sairauden syyt on ensin huolellisesti suljettu pois ja tapauksittain kliinisen arvioinnin perusteella valitaan DNA-testeihin ohjattavat. Testien merkitys ja tulokset tulee selostaa perusteellisesti tutkittavalle. Tulevaisuudessa käytettävissä olevien DNA-tutkimusten määrä todennäköisesti kasvaa ja hinnat alenevat. Sydänsairauden diagnostiikka perustuu edelleen anamneesiin, kliiniseen arvioon ja harkinnan perusteella tehtäviin erityistutkimuksiin. ■

TIINA HELIÖ, LT, dosentti, erikoislääkäri,
HUS, sisätautien toimiala, kardiologian klinikka
PL 340, 00029 HUS

KATRIINA AALTO-SETÄLÄ, LKT, dosentti
TAYS Sydänkeskus ja Tampereen yliopisto, Solu- ja
kudosteknologiakeskus Regea

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia, joilla olisi vaikutusta tähän artikkeliin.

Summary

Genetic testing in cardiologic diagnostics

Gene tests may be beneficial in cases of suspected hereditary heart disease or hyperlipidemia. A gene defect can be found in approx. 20% of those with hypertrophic cardiomyopathy in Finland. In the long QT syndrome, four major mutations account for almost three fourths of the Finnish cases. The gene defect causing familial hypercholesterolemia is found in approx. 90% of cases. If the familial gene defect is revealed, DNA testing can be applied to find the symptomless carriers of the mutation who require follow-up, and to liberate those not carrying the mutation from the follow-up.

KIRJALLISUUTTA

- Aalto-Setälä K. Perinnöllisyyden merkitys sydänsairauksissa. Kirjassa: Mäkijärvi M ym., toim. Sydänsairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2008, s. 381–3.
- Dyslipidemiat [verkkoversio]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009 [päivitetty 2.4.2009]. www.kaypahoito.fi.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, ym. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
- Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363:1881–91.
- Heliö T, Peuhkurinen K. Laajentava kardiomyopatia. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, toim. *Kardiologia*. 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 864–75.
- Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC, Lansberg PJ, Hutten BA. Familial hypercholesterolemia: Current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:567–81
- Jääskeläinen P, Miettinen R, Kärkkäinen S, Toivonen L, Laakso M, Kuusisto J. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland: few founder mutations with benign or intermediary phenotypes. *Ann Med* 2004;36:23–32.
- Kaartinen M, Heliö T, Kärkkäinen S, ym. Characterisation of familial and sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia in Finland. *Ann Med* 2007;39:312–8.
- Kaartinen M ja Heliö T. Arytmogeeninen oikean kammion kardiomyopatia. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, toim. *Kardiologia*. 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 660–2.
- Kontula K. Supisuomalaiset sydäntauti-geenit. *Duodecim* 2005;121:1665–79.
- Kuusisto J, Heliö T, Kaartinen M, ym. Two Founder Mutations MYBC3 Q1061X and TPM1D175N Account for a Substantial Part of Cases of Hypertrophic Cardiomyopathy in Finland. Abstract in: Florence international course on advances in cardiomyopathies. 5th meeting of the European myocardial and pericardial diseases WG of the ESC 2008.
- Kärkkäinen S, Heliö T, Miettinen R, ym. *Ser143Pro*, a novel mutation in the lamin A/C gene, is common in Finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004;25:885–93.
- Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, ym. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:524–6.
- Marks D, Thorogood M, Neil HAW, ym. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1–14.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielsion GK, ym. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003;24:1965–91.
- Michels M, Soliman Oll, Pfefferkorn J, ym. Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *Eur Heart J* 2009;30:2593–8.
- Moss AJ, Zarebaw. Long QT syndrome: therapeutic considerations. Kirjassa: Zipes DP, Jalite J, toim. *Dardiac electrophysiology*. 4. painos. Philadelphia: WB Saunders 2004, s. 651–9.
- Rosenburg J, Vissers MN, Wiegman A, ym. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664–8.
- Swan H. Pitkä QT -oireyhtymä. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, toim. *Kardiologia*. 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2008 s. 81–93.