

<https://helda.helsinki.fi>

Katekoliamiiniherkkä monimuotoinen kammiotakykardia (CPVT) - harvinainen mutta vaarallinen sydänsairaus

Koponen, Mikael

2022

Koponen , M , Marjamaa , A , Viitasalo , M , Kontula , K & Swan , H 2022 , ' Katekoliamiiniherkkä monimuotoinen kammiotakykardia (CPVT) - harvinainen mutta vaarallinen sydänsairaus ' , Duodecim , Vuosikerta. 138 , Nro 4 , Sivut 323-330 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16708.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/355179>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Mikael Koponen, Annukka Marjamaa, Matti Viitasalo, Kimmo Kontula ja Heikki Swan

Katekoliamiiniherkkä monimuotoinen kammiotakykardia (CPVT) – harvinainen mutta vaarallinen sydänsairaus

Katekoliamiiniherkkä monimuotoinen kammiotakykardia (CPVT) on harvinainen mutta vakava perinnöllinen rytmihäiriösairaus, johon liittyy hoitamattomana merkittävä äkkikuoleman riski. Sairauden tunnusomainen piirre on rasituksen aikana ilmaantuva monimuotoinen kammiolisälyöntisyys, vaikka potilaiden lepo-EKG on normaali eikä sydämessä todeta rakenteellisia poikkeavuuksia. Kliininen rasituskoe on keskeinen tutkimus CPVT:n diagnosoinnissa. Syy rytmihäiriöalttiudelle johtuu sydänlihassolujen kalsiumviestintään vaikuttavista mutaatioista, ja geenivirhe pystytään toteamaan noin kahdessa tapauksessa kolmesta. Lähisukulaisten tutkiminen on tärkeää, jotta kaikki sydäntapahtumille alttiit henkilöt saadaan ehkäisevien toimien sekä hoidon piiriin. CPVT-potilaiden tulee välttää raskasta urheilua ja tilanteita, joissa he voivat altistua voimakkailla yllättäville stressitekijöille. Potilaille aloitetaan beetasalpaajahoito, ja valikoiduissa tapauksissa käytetään flekainidia. Pienelle osalle potilaista on aiheen asentaa defibrilloiva rytmihäiriötahdistin.

CPVT (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) kuvattiin omalla tautikokonaisuutenaan vuonna 1978, ja sama tutkimusryhmä kuvasi sen tarkemmin vuonna 1995 (1,2). Merkittävät etapit olivat sairauden tärkeimmän alatyypin kytkeminen kromosomin 1 pitkän haaran kärkiosaan (1q42-q43) vuonna 1999 ja sitä kaksi vuotta myöhemmin seurannut *RyR2*-geenin löytäminen yhtäikaa suomalaisen ja italialaisen tutkimusryhmän toimesta (3–5). Sairaudesta on parikymmentä vuotta sitten laadittu katsaus Aikakauskirjaan (6).

CPVT:n esiintyvyydeksi arvioidaan noin 1:10 000 (7). Tyypillisiä oireita ovat tajunnanmenetykset, sydänpysähdys tai äkkikuolema fyysisen rasituksen tai tunnekuohun aikana, kun taas tykytystuntemukset ovat harvinaisia (2,8,9). Ilman hoitoa CPVT-potilaista noin 30 % kärsii tyypillisen tekijän laukaiseman tajunnanmenetyksen kymmenen vuoden ikään mennessä ja 60–70 % 40 ikävuoteen mennessä. Sydänäkkikuoleman riski 40 vuoden ikään mennessä on noin 30 % (3,8–11).

Yleensä oireilu alkaa jonkin verran ennen tai jälkeen kymmenen vuoden ikää, mutta on myös kuvattu CPVT:n tyyppi, jossa oireilu alkaa vasta 32–48 vuoden iässä (11). Potilaista noin 20 %:lla on adrenergisissa tilanteissa taipumusta myös eteisperäisiin takyarytmioihin (12).

Patofysiologia

CPVT-potilaista noin 50–60 %:lla on todettu *RyR2*-geenin mutaatio ja noin 2–5 %:lla *CASQ2*-geenin mutaatio. Yhteensä noin 3–5 %:lla on jokin harvinaisempi CPVT:n kaltainen taudinkuvan aiheuttava geenivirhe, kuten *TECRL*-, *CALM1*-, *TRDN*- tai *SCN5A*-geenin mutaatio (TAULUKKO) (13–17). Noin 30–40 %:lta kliinisen CPVT-diagnoosin saaneista potilaista geenivirhe jää löytymättä.

RyR2-mutaation aiheuttamaa sairautta kutsutaan myös CPVT1:ksi, ja se periytyy autosomissa vallitsevasti. *RyR2*-geeni koodaa suuri- ja ionikanavaproteiinia (tyypin 2 ryanodiinireseptori = *RyR2*), joka

TAULUKKO. Katekoliamiiniherkän monimuotoisen kammiotakykardian (CPVT) ja sen kaltaisen taudinkuvan aiheuttajageenit (13–18).

Geeni	Tyyppi	Proteiini	Osuus ¹	Periytyminen	Muu sairaus ²
<i>RyR2</i>	CPVT1	RyR2-kalsiumkanava	50–60 %	Vallitseva	Johtumishäiriöt, eteisvärinä, dilatoiva tai arytmo-geeninen kardiomyopatia, älyllinen heikkolahjaisuus, muu hermoston kehityksen häiriö
<i>CASQ2</i>	CPVT2	Kalsekvestriini 2	2–5 %	Peittyvä	–
<i>TECRL</i>	CPVT3	TECRL-proteiini	≤ 1 %	Peittyvä	LQTS
<i>CALM1</i>	CPVT4	Kalmoduliini 1	≤ 1 %	Vallitseva	Idiopaattinen kammiovärinä, LQTS
<i>TRDN</i>	CPVT5	Triadiini	≤ 1 %	Peittyvä	LQTS
<i>SCN5A</i>	Kaltainen ³	Na _v 1.5-natriumkanava	< 1 % ⁴	Vallitseva	LQTS3, Brugada-oireyhtymä, eteisvärinä, dilatoiva kardiomyopatia
<i>KCNJ2</i>	Kaltainen ³	K _v 2.1-kaliumkanava	< 1 %	Vallitseva	Andersen-Tawilin oireyhtymä, SQTS
<i>ANK2</i>	Kaltainen ³	Ankyriini-B	< 1 %	Vallitseva	Ankyriini-B-oireyhtymä
<i>ASPH</i>	Kaltainen ³	Junktiini	< 1 %	–	–
<i>FKBP1B</i>	Kaltainen ³	FKBP12.6 (kalstabiini 2)	< 1 %	–	–

¹Aiheuttava geeni jää tuntemattomaksi 30–40 %:ssa tapauksista.

²Mutaatio mainitussa geenissä voi aiheuttaa muun sairauden tai taudinkuvan. Tämä voi riippua mutaation sijainnista geenissä.

³CPVT:n kaltainen taudinkuva.

⁴Suomessa *SCN5A*-mutaation osuus on noin 5 %.

LQTS = pitkä QT -oireyhtymä; LQTS3 = tyypin 3 pitkä QT -oireyhtymä; SQTS = lyhyt QT -oireyhtymä

toimii kalsiumionien ulosvirtauskanavana sarkoplasmakalvostolla (**KUVA 1**) (4,19).

Patogeeninen mutaatio *RyR2*-geenissä aiheuttaa kanavan vuotamista eli kyseessä on toiminnanlisäysmutaatio. Tämä johtaa Ca²⁺-ionien ylimäärään sytosolissa, mikä lisää Na⁺/Ca²⁺-vaihtajan toimintaa ja altistaa myöhäisille jälkidepolarisaatioille, jotka vuorostaan voivat laukaista rytmihäiriön (4,20,21). Kliinisissä tutkimuksissa *RyR2*-mutaation kantajilla on osoitettu olevan suurentunut U/T-aallon amplitudin suhde, suurentunut QT-intervallin vaihtelevuus ja adrenergisen stimulaation yhteydessä myöhäisiä jälkidepolarisaatioita (21–23).

CASQ2-geenin mutaatio aiheuttaa CPVT2:n, joka periytyy autosomissa peittyvästi; tosin myös yhden *CASQ2*-alleelin mutaatio saattaa lisätä kammiotakykardiariskiä (19). *CASQ2*-geeni koodaa kalsekvestriiniä, joka toimii kalsiumionien sitojana sarkoplasmakalvostossa. Myös *CASQ2*-geenin mutaatio aiheuttaa kalsiumionien vuotamista sytosoliin *RyR2*-kanavan kautta, mikä altistaa myöhäisille jälkidepolarisaatioille (7,19).

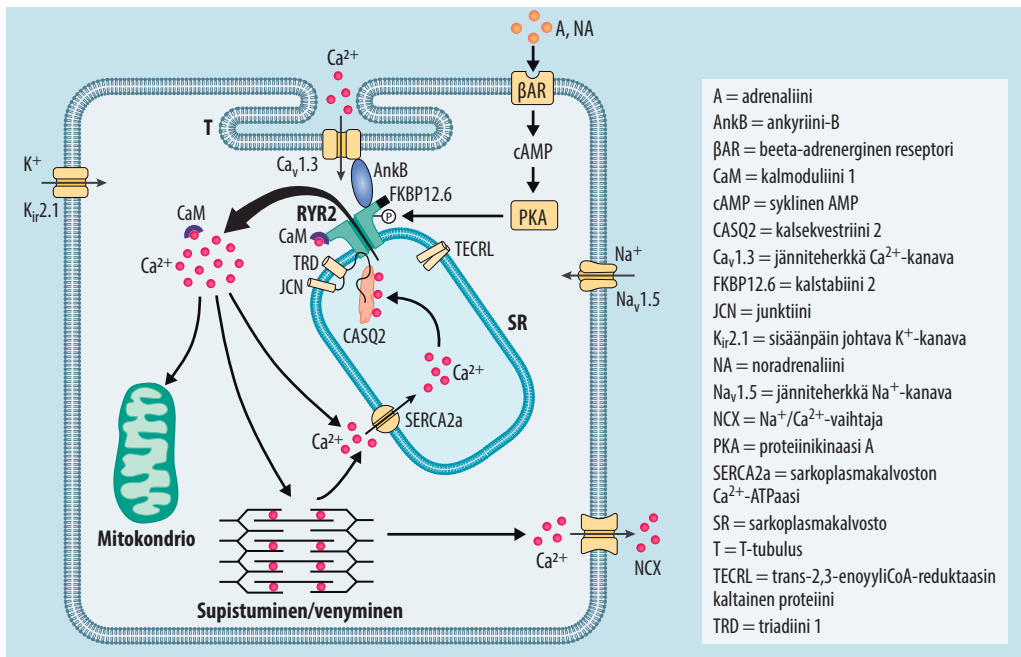
Adrenergisellä signaalintijärjestelmällä on erityinen rooli CPVT-potilaiden rytmihäiriöiden ilmaantumisessa, sillä beeta-adrenergisen

reseptorin aktivaatio sympatikotonian aikana lisää kalsiumin vapautumista sarkoplasmakalvostosta (**KUVA 1**) (7,19,21). Toisaalta rytmihäiriöt eivät ole indusoitavissa elektrofysiologisessa tutkimuksessa ilman adrenergista stimulaatiota (7,14).

Diagnosointi

CPVT-diagnosointi voidaan asettaa, jos henkilöllä, jonka lepo-EKG ja sydämen rakenne ovat normaalit, todetaan fyysisen rasituksen tai emotionaalisen tekijän laukaisema bidirektionaalinen tai monimuotoinen kammiotakykardia tai todetaan patogeeniseksi tiedetty mutaatio *RyR2*- tai *CASQ2*-geenissä (13,14).

Kliinisellä rasituskokeella on oleellinen rooli CPVT:n diagnosoinnissa. Tavanomaisesti rasituksessa ilmaantuu ensin yhdenmuotoisia kammiolisälyöntejä, kun syke on 110–130/min. Sykkeen tihentyessä ne muuttuvat monimuotoisiksi ja alkavat esiintyä useamman yön sarjoina. Bidirektionaalisen kammiotakykardian, jossa QRS-heilahduksen akseli muuttuu 180 astetta lyönnistä toiseen, esiintymistä pidetään CPVT:lle patognomonisena (**KUVA 2**) (9,11,24–26).



KUVA 1. Sydänlihassolussa sarkoplasmakalvoston (SR) pinnalla oleva RyR2-kalsiumkanava ja sen säätely (19).

Paradoksaalisesti osan potilaista rytmihäiriöt vähenevät rasituksen loppuvaiheessa lähellä maksimikuormaa. Osalla CPVT-potilaista ei rasituskokeessa kuitenkaan esiinny ollenkaan lisälyönnejä (24,27,28). Rasituskoe on tärkeää jatkaa potilaan väsymiseen saakka maksimaalisena, eikä koetta tule lopettaa liian aikaisin ilman pakottavaa syytä. Runsaatkaan polymorfiset lisälyönnot eivät ole aihe kokeen lopettamiselle, ja rasituskokeessa CPVT-potilaat usein sietävät hankalankin näköisiä rytmihäiriöitä hemodynaamisesti hyvin.

Yhden tavanomaisesti toteutetun rasituskokeen herkkyys CPVT:n diagnosoimiseen alle keski-ikäiseltä indeksihenkilön sukulaiselta bigeminian, kupletin tai kammiotakykardian esiintymisen perusteella on 30–50 %, ja vastaava tarkkuus on 97–98 % (24,28).

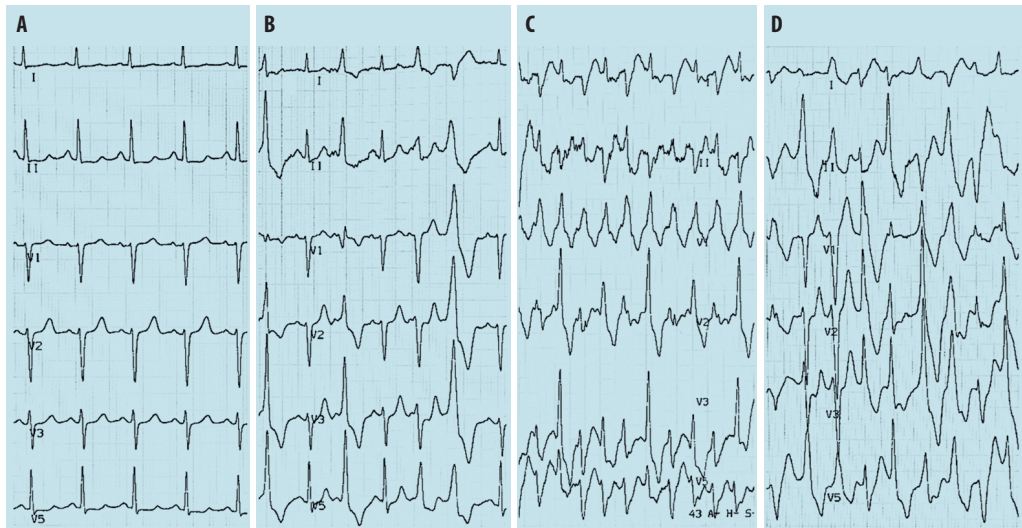
Toistetuissa rasituskokeissa näitä rytmihäiriöitä tulee esille todennäköisemmin, jopa noin 75 %:ssa tapauksista (28,29). Jos huomioidaan myös yksittäiset kammiolisälyönnot, suurenee ensimmäisen rasituskokeen herkkyys 50–60 %:iin, mutta tarkkuus pienenee 85 %:iin (24,28). Kokemuksemme mukaan rasituskokeen suorittaminen protokollalla, jossa rasitusta lisätään minuutin välein ja potilaan maksimi-

kuorma saavutetaan tavanomaista nopeammin, on herkempi rytmihäiriöiden esille saamiseksi. Joskus käytetään vieläkin aggressiivisempaa rasitusprotokollaa, jopa äkillistä maksimikuormitusta (30).

Holter-tutkimusta käytetään apuna diagnosoimissa etenkin tutkittaessa lapsipotilaita, mutta siinä merkittäviä poikkeavuuksia esiintyy selvästi harvemmin (9–21 %) kuin rasituskokeessa (19). Elektrofysiologisesta tutkimuksesta ei ole hyötyä CPVT:n diagnosoimissa tai riskinarviossa (2,14,31).

Ensimmäisten asteen sukulaisten tutkiminen on tärkeää, jotta kaikki riskissä olevat potilaat löydetään mahdollisimman varhain, sillä sairauden oireet voivat alkaa nuorella iällä ja hoitamattomana siihen liittyy merkittävä sydänpysähdyksen riski (2,8,13,14). Jos suvun CPVT-mutaatio on tiedossa eikä tutkittavalla henkilöllä todeta kyseistä geenivirhettä, ei jatkotutkimuksia tarvita. Jos suvun mutaatio ei ole tiedossa, tulee ensimmäisen asteen sukulaisten tutkia rasituskokeella.

Epäselvien äkkikuolemien, myös hukkumiskuolemien yhteydessä kannattaa tehdä vainajalle molekyyligeneettinen tutkimus (myös muiden kuin CPVT-geenien osalta) sekä tehdä



KUVA 2. Noin 40-vuotiaan CPVT-potilaan rasisuskokeen eteneminen. A. Rasisuskokeen alkuvaihe, syke 95/min. Ensimmäiset lisälyönnit ilmaantuivat, kun syke oli 110/min, ja bigeminiä sykkeellä 120/min. B. Kupletti sykkeellä 130/min. Bidirektionaalinen (C) ja polymorfinen (D) kammiotakykardia ilmaantuivat, kun syke oli 140–145/min.

lähisukulaisille kliininen tutkimus ja harkinnan mukaan rasisuskoe (32). Rasisukseen liittyvän kouristelun selvittelyissä tulee pitää mielessä CPVT:n mahdollisuus, varsinkin jos aivosähkökäyrä on normaali (26).

Riskinarvio

Rytmihäiriöriski on suurempi indeksihenkilöillä, aiemman sydäntapahtuman nuorella iällä kärsineillä, beetasalpaajalääkkeen unohduksen yhteydessä ja potilailla, joille ilmaantuu bigeminiä, kupletti tai kammiotakykardia rasisuskokeessa (2,10,12,24,33). Myös potilailla, joiden rasisuskoe on normaali, voi seurannassa esiintyä sydäntapahtumia (10,24).

RyR2-kanavan C-terminaaliseen osaan vaikuttavat mutaatiot saattavat liittyä suurempaan kammiotakykardiariskiin verrattuna N-terminaalisiin mutaatioihin (12). Normaalista heikompi sykkeen tiheneminen ennen beetasalpaajahoidon toteutusta rasisuskokeessa on myös yhdistetty suurentuneeseen rytmihäiriökuormaan ja sydäntapahtumariskiin (34). Alun perin miessukupuoli yhdistettiin vaikeampaan taudinkuvaan, mutta sittemmin sukupuolten välillä ei ole todettu selvää eroa riskin osalta (8,10,12,27,33).

Hoito

CPVT:n yleisiin varotoimiin kuuluu, että potilaiden tulee välttää kilpaurheilua ja muuta raskasta liikuntaa, yksin uimista sekä ympäristöjä ja tilanteita, joissa he voivat altistua voimakkaalle yllättäville stressitekijöille (14,31). European Society of Cardiology (ESC) ja American Heart Associationin (AHA) suositusten mukaisesti beetasalpaajahoidon aloitetaan kaikille, jotka on diagnosoitu kliinisin perustein (dokumentoitu kammiotakykardia) (14,31,35).

Beetasalpaajahoidon aloitettavaksi myös oireettomille tautia aiheuttavan geenivirheen kantajille, vaikka rasisuskokeessa ei esiintyisikään lisälyönnejä (14,31,35). Kansainväliset hoitosuositukset suosittavat ei-selektiivisten beetasalpaajien, kuten nadololin ja propranololin käyttöä, ja osa asiantuntijoista pitää nadololia soveliaimpana valintana CPVT-potilaille (10,14,35,36). Se ei kuitenkaan ole saatavilla Suomessa. Pitkävaikutteisen propranololin käyttöä CPVT:n hoidossa Suomessa vaikeuttaa se, että pitkävaikutteisen valmiste edellyttää määräaikaista erityislupaa. Käytännössä joudutaan valitsemaan pitkävaikutteisen propranololin ja bisoprololin väliltä. Myös raskauden aikana propranololi on suositeltava vaihtoehto (37). Käytettävän beeta-

salpaaja-annoksen tulee olla suurin siedetty, ja potilaille tulee painottaa lääkeshoidon keskeytyksettömän käytön tärkeyttä, sillä unohdukset hoidossa ovat sydänakkikuoleman merkitävä riskitekijä (2,10,31,33).

Tauottamaton beetasalpaajahoido näyttää vähentävän sydäntapahtumia (tajunnanmenetys, sydänpysähdys, äkkikuolema) noin 50–60 % (10,24). Vuonna 2013 ilmestyneen katsausartikkelin mukaan beetasalpaajaa käyttävien CPVT-potilaiden laskennallinen sydäntapahtumariski kahdeksan vuoden seurannassa oli 37 %, sydänpysähdysten riski 15 % ja sydänakkikuoleman riski 6 % (38).

Kun kaikki mutaation kantajat huomioidaan, kokonaisriski beetasalpaajahoidon aikana lielee kuitenkin pienempi kuin vanhoissa usein vaikean fenotyypin potilasaineistoissa. Rasituskokeessa beetasalpaajat vähentävät kupletteja ja kammiotakykardioita, mutta vähemmän vakavien rytmihäiriöiden määrä ei välttämättä muutu (36). Holter-tutkimuksessa beetasalpaajien on osoitettu stabiloivan CPVT-potilaiden repolarisaatiota pienentämällä U-aaltoa sekä lyhentämällä T-aallon huipun ja T-aallon lopun välistä intervallia tihentyneen sykkeen aikana (23).

Rasituskoe on keskeinen tutkimus CPVT-potilaiden seurannassa. Kansainvälisen hoitosuosituksen mukaisesti hoidon riittävyttä arvioidaan varmistamalla vaikeiden rytmihäiriöiden, kuten kuplettien ja kammiotakykardian puuttuminen (14). Pieniä lapsia ja muita potilaita, joilta rasituskokeen tekeminen ei onnistu, seurataan Holter-tutkimuksella. Säännöllinen seuranta erikoislääkärin vastaanotolla on tärkeää, koska osan potilaista, etenkin lasten, CPVT:n fenotyyppi muuttuu ajan kuluessa (11,12,28,29). Jos potilaalla esiintyy lääkeshoidon aikana useamman kammioisälyönnin sarjoja, on hoidon tehostaminen yleensä tarpeen (10,14,26).

ESC:n suositusten mukaisesti flekainidia pitäisi harkita, kun potilaalla esiintyy beetasalpaajahoidon aikana tajunnanmenetyksiä tai kammiotakykardia ja defibrilloivan rytmihäiriötahdistimen (implantable cardioverter defibrillator, ICD) asennus on hänelle vasta-aiheinen tai kun potilas kieltäytyy ICD:n asennuksesta.

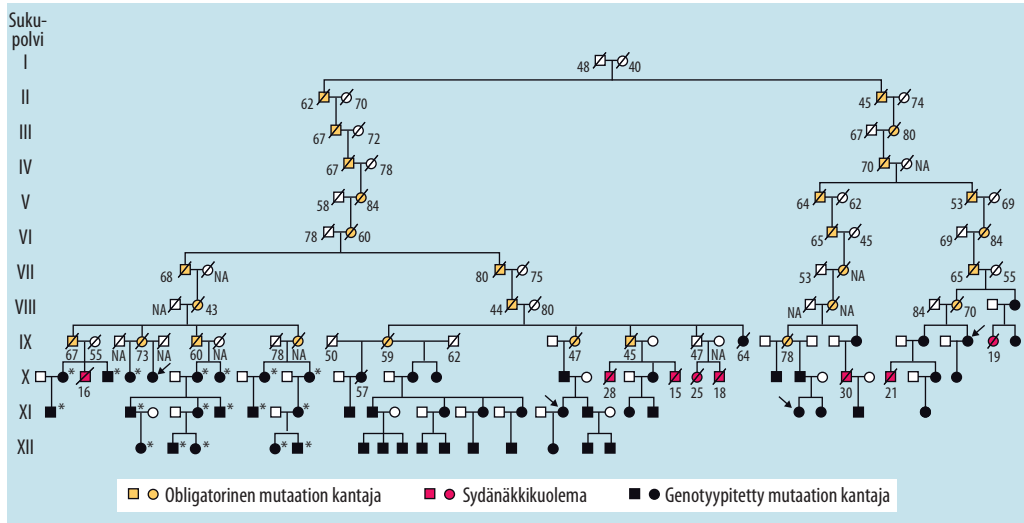
Ydinasiat

- ▶ CPVT:tä tulee epäillä, jos henkilön lepo-EKG ja sydämen rakenne ovat normaalit ja hänellä todetaan fyysisen rasituksen, uimisen tai emotionaalisen tilanteen yhteydessä tajunnanmenetys, kouristelu tai sydänpysähdys.
- ▶ Rasitustilanteessa tajuntansa menettäneille ja epäselvästä syystä aiheutuneesta sydänpysähdyksestä selvinneille on syytä tehdä rasituskoe.
- ▶ Sukulaisten tutkiminen on tärkeää, jotta mutaation kantajat voidaan saattaa ehkäisevien toimien ja hoidon piiriin, sillä hoitamattomaan CPVT:hen liittyy merkittävä sydänakkikuoleman riski.
- ▶ CPVT-potilaille painotetaan taukoamattoman beetasalpaajahoidon tärkeyttä.

Myös potilaille, joilla esiintyy toistuvia ICD:n iskuterapioita, pitäisi harkita flekainidin aloitusta (31). Rasituskokeissa flekainidi yhdistettynä beetasalpaajaan on vähentänyt rytmihäiriöitä selvästi tai poistanut ne kokonaan 76–85 %:lta potilaista verrattuna pelkkään beetasalpaajahoidon (25,39). Flekainidin vaikutuksesta ennusteeseen tarvitaan lisätutkimusta.

Muutamien pienehköjen potilassarjojen perusteella verapamiili yhdistettynä beetasalpaajaan vaikuttaa vähentävän lisälyön-tejä rasituskokeessa ja nostavan sykekyynnystä, jolla lisälyönnit ilmaantuvat verrattuna pelkkään beetasalpaajaan (40). Kalsiumkanavan salpaajien vaikutuksesta CPVT-potilaiden ennusteeseen tarvitaan kuitenkin lisää tutkimustietoa, eivätkä ne ole kliinisessä käytössä (14).

ESC:n suositus on asentaa ICD niille CPVT-potilaille, joilla on ollut elvytystä vaativa rytmihäiriö tai joilla esiintyy optimaalisesta lääkeshoidosta huolimatta toistuvia pyörtymisiä tai kammiotakykardioita (14,31). Suuresta sydänpysähdysten riskistä huolimatta ICD:n asentaminen rajataan vain sekundaaripreventioon, koska iskuterapiaa seuraava sympatiko-tonia ja katekoliamiinien vapautuminen voivat altistaa CPVT-potilaan toistuvien iskuterapioi-



KUVA 3. Sukupuu suomalaisen CPVT-perustajamutaation vuosina 1670 ja 1677 syntyneistä esivanhemmista, mutaation kantajista sekä suvun jäsenistä, jotka menehtyivät sydänäkkikuoleman vuoksi vuonna 1970 tai sen jälkeen. Sukupuussa ei ole mukana obligatoristen mutaation kantajien sisaruskuja eikä henkilöitä, joilta mutaatio on suljettu geenitestin perusteella pois. Numerot osoittavat ikää kuolinhetkellä, nuolet indeksihenkilöitä ja tähdet henkilöitä, jotka diagnosoitiin genealogisen tutkimuksen myötä (27).

NA = ikä ei tiedossa

den kierteelle eli sähköiselle myrskylle (33,41). Tarpeettomia iskuja vähennetään ohjelmoimalla pitkähkö tunnistusviive ja käyttämällä vain VF-aluetta (14).

Vuonna 2018 ilmestyneen systemoidun katsauksen perusteella adekvaatteja ICD-iskuista esiintyy 38 %:lla, virheellisiä iskuja 20 %:lla ja muita ICD-hoitoon liittyviä komplikaatioita 32 %:lla potilaista (41). Nämä havainnot korostavat, että ICD:n asentaminen CPVT-potilaille vaatii erityistä harkintaa ja lääkehoitoon on syytä sitoutua asianmukaisesti (31,41).

Vasemmanpuolista korkeaa sympatektomiaa (LCSD) voidaan harkita potilaille, joilla on toistuvia tajunnanmenetyksiä, kammiotakykardioita tai ICD-iskuista optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta tai joille beetasalpaajahoido ei sovellu (31).

Tilanne Suomessa ja suomalainen perustajamutaatio

Suomessa on diagnosoitu noin 400 CPVT-potilasta. Heistä noin 260 kantaa *RyR2*-mutaatiota, ja näistä kantajista neljänneksellä on suomalaisille tyypillinen *RyR2* P2328S -mutaatio. Suomessa on myös löydetty suku, jossa yli

20 henkilöä kantaa CPVT:n kaltaisen taudin aiheuttavaa *SCN5A* I141V -mutaatiota. *CASQ2*-mutaatio on Suomessa ilmeisesti harvinainen CPVT:n syy. Muiden harvinaisempien CPVT:n kaltaisen sairauden aiheuttavien mutaatioiden osuus vaikuttaa vastaavan kansainvälisiä lukemia.

Vuosituhaten vaihteessa tutkimusryhmämme löytämä *RyR2* P2328S -mutaatio on yksi ensimmäisistä kuvatuista CPVT:tä aiheuttavista mutaatioista (3,4). Sittemmin tunnistimme kyseisen mutaation neljästä eri suvusta, mikä herätti epäilyn näiden mahdollisesta kaukaisesta sukulaissuhteesta ja *RyR2* P2328S:n luonteesta suomalaisena perustajamutaationa. Ajatusta tuki suoritettu haplotyyppimääritys.

Kirkonkirjoja hyödyntämällä tutkimme sukupuita taaksepäin kohti menneitä sukupolvia ja löysimme vuosina 1670 ja 1677 syntyneet, Viitasaarella Keski-Suomessa asuneet esivanhemmat (KUVA 3). Seuraavaksi kartoitimme sukuhaarat takaisin kohti nykypäivää riskienhien löytämiseksi. Kaikkiaan yli 1 800 elossa olevaa jälkeläistä testattiin perustajamutaation osalta, ja DNA-testillä varmistettuja perustajamutaation kantajia on nyt todettu yli 60 (27).

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että

suomalainen perustajamutaatio kykenee aiheuttamaan vakavan taudinkuvan, ja suvuissa onkin todettu useita sydänäkkikuolemia (3,4,27). Taudinkuvan penetranssi ja fenotyyppi vaihtelevat kuitenkin voimakkaastikin mutaation kantajien kesken (27). Sairauden tunnistamisen jälkeen uusia sydänäkkikuolemia ei perustajamutaatiosuvuissa ole enää tapahtunut.

Lopuksi

Suomalainen kliinis-geneettinen tutkimus on ollut tärkeää CPVT:n patofysiologian kuvaamisessa, taudinkuvan ymmärtämisessä ja läkehoidon optimoinnissa. Rastuskoe on avainasemassa taudin diagnosoinnissa, ja se tulee tehdä

potilaille, joilla on ilmennyt synkopee kuormitustilanteessa. Rastuskoe on syytä tehdä myös kaikille epäselvästä syystä aiheutuneesta sydänpysähdyksestä selvinneille.

Koska kyseessä on perinnöllinen rytmihäiriötauti, sukulaisten tutkiminen on keskeistä, jotta myös mahdolliset rytmihäiriörisissä olevat sukulaiset saadaan ohjattua hoidon ja seurannan piiriin. Suomalaisen perustajamutaation sukututkimus on hyvä esimerkki yksittäisen suvun laajamittaisen kartoituksen hyödyllisyydestä. Aiemmin diagnosoimattomia potilaita saatiin tutkimuksen myötä hoidon piiriin, ja samalla selventyi, että perustajamutaatioon liittyvän CPVT:n taudinkuva vaihtelee ja edellyttää yksilöllistä riskinarviota ja hoidon toteutusta. ■

MIKAEL KOPONEN, LL, tutkijalääkäri
Helsingin yliopisto, Clinicum, sisätautien osasto

ANNUKKA MARJAMAA, LKT, kardiologian erikoislääkäri
HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

MATTI VIITASALO, LKT, professori h.c., sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

KIMMO KONTULA, LKT, sisätautiopin emeritusprofessori
Helsingin yliopisto, Clinicum, sisätautien osasto
HUS, sisätaudit ja kuntoutus

HEIKKI SWAN, LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri
Aava Oy

VASTUUTOIMITTAJA:
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Mikael Koponen: Ei sidonnaisuuksia

Annukka Marjamaa: Luento-/asiantuntijapalkkio (Abbot), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biotronik, Biosense Webster, Medtronic)

Matti Viitasalo: Ei sidonnaisuuksia

Kimmo Kontula: Osa-aikainen uutispäätoimittaja, Kustannus Oy Duodecim

Heikki Swan: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Coumel PFJ, Lucet V, Attuel PB. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with adams-stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978;40:28–37.
2. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, ym. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512–9.
3. 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;34:2035–42.
4. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, ym. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485–90.
5. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, ym. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196–200.
6. Swan H, Viitasalo M, Toivonen L, ym. Perinnöllinen monimuotoinen kammiotieälyntisyys tajuttomuuskohtauksien ja äkkikuolemien syynä. *Duodecim* 2000;116:589–94.
7. van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: from bench to bedside. *Heart* 2013;99:497–504.
8. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, ym. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69–74.
9. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, ym. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;89:66–70.
10. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, ym. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426–34.
11. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, ym. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;8:864–71.
12. van der Werf C, Nederend I, Hofman N, ym. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:748–56.
13. 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.
14. Priori SG, Wilde AA, Horie M, ym. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPIC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–63.
15. Swan H, Amarouch MY, Leinonen J, ym. Gain-of-function mutation of the SCN5A gene causes exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:771–81.
16. Wleklinski MJ, Kannankeril PJ, Knollmann BC. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Physiol* 2020;598:2817–34.
17. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm* 2016;32:344–51.
18. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, ym. Linking the heart and the brain: neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2019;16:220–8.
19. Kontula K, Laitinen PJ, Lehtonen A, ym. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. *Cardiovasc Res* 2005;67:379–87.
20. Lehnart SE, Wehrens XH, Laitinen PJ, ym. Sudden death in familial polymorphic ventricular tachycardia associated with calcium release channel (ryanodine receptor) leak. *Circulation* 2004;109:3208–14.
21. Paavola J, Viitasalo M, Laitinen-Forsblom PJ, ym. Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca²⁺ waves. *Eur Heart J* 2007;28:1135–42.
22. Paavola J, Väänänen H, Larsson K, ym. Slowed depolarization and irregular repolarization in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a study from cellular Ca²⁺ transients and action potentials to clinical monophasic action potentials and electrocardiography. *Europace* 2016;18:1599–607.
23. Viitasalo M, Oikarinen L, Väänänen H, ym. U-waves and T-wave peak to T-wave end intervals in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, effects of beta-blockers. *Heart Rhythm* 2008;5:1382–8.
24. Hayashi M, Denjoy I, Hayashi M, ym. The role of stress test for predicting genetic mutations and future cardiac events in asymptomatic relatives of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia probands. *Europace* 2012;14:1344–51.
25. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, ym. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244–54.
26. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, ym. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:58. doi: 10.1038/s41572-020-0188-7
27. Koponen M, Marjamaa A, Tuiskula AM, ym. Genealogy and clinical course of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by the ryanodine receptor type 2 P23285 mutation. *PLoS One* 2020;15:e0243649. doi: 10.1371/journal.pone.0243649
28. Wanguemert F, Bosch Calero C, Perez C, ym. Clinical and molecular characterization of a cardiac ryanodine receptor founder mutation causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2015;12:1636–43.
29. Ylänen K, Poutanen T, Hiippala A, ym. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Eur J Pediatr* 2010;169:535–42.
30. Roston TM, Kallas D, Davies B, ym. Burst exercise testing can unmask arrhythmias in patients with incompletely penetrant catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:437–41.
31. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, ym. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPIC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–867.
32. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, ym. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2134–45.
33. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, ym. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:633–42.
34. Franciosi S, Roston TM, Perry FKG, ym. Chronotropic incompetence as a risk predictor in children and young adults with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1923–9.
35. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, ym. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018;138:e272–391.
36. Leren IS, Saberniak J, Majid E, ym. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with beta1-selective beta-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016;13:433–40.
37. Cheung CC, Lieve KV, Roston TM, ym. Pregnancy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:387–94.
38. van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace* 2012;14:175–83.
39. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, ym. Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:759–66.
40. Swan H, Laitinen P, Kontula K, ym. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:162–6.
41. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, ym. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a systematic review. *Heart Rhythm* 2018;15:1791–9.