

Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka – kenet lähetän?

HEIKKI SWAN

HYKS:n Sydän- ja keuhkokeskuksen Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikan tehtävänä on potilaiden diagnostiikka ja neuvonta sekä sukulaisten tutkimuksien organisointi ja molekyylogeneettisten tutkimuksien järjestäminen, koordinointi ja tulosten merkityksen arviointi. Lääkärin epäillessä potilaalla perinnöllistä rytmihäiriösairautta suljetaan ensin pois muut hankinnaiset syyt riittävällä varmuudella. Sen vuoksi kliiniset EKG- ja kuvantamistutkimukset on yleensä tehty ennen lähettämistä perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikalle. Toiminnassa on olennainen ero muiden sydänsairauksien diagnostiikkaan ja hoitoon: yhden henkilön sijasta potilaana on samanaikaisesti useita, saman sairauden omaavia potilaan sukulaisia. Poliklinikka palvelee koko maata, mikä mahdollistaa yhdenvertaiset palvelut potilaille ja heidän sukulaisilleen asuinpaikasta riippumatta. Poliklinikan Perheen sydänseulonta -ohjelma on uusi valtakunnallinen kanava rytmihäiriöperäisen äkkikuoleman uhrin lähisukulaisten tutkimiseksi.

Perinnöllisiä rytmihäiriösairauksia ovat mm. pitkä QT -oireyhtymä (LQTS), katekoliamiiniherkkä polymorfinen kammiotakykardia (CPVT), perinnöllinen sydämen johtumishäiriö (CCD) ja Brugada oireyhtymä (BrS), joille kaikille on yhteistä se, ettei sydämen rakenteissa ole kuvantamistutkimuksin havaittavaa poikkeavuutta – erotuksena sydänlihassairauksiin, joihin myös liittyy vaihtelevassa määrin rytmihäiriöalttiutta. Usein myös perinnöllisten sydänlihassairauksienkin ilmentymänä saattaa olla kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai niistä johtuva tajuttomuuskohtaus, eikä ole aina helppoa osoittaa sydänlihaksessa rakenteellista poikkeavuutta, joka johtaisi ensisijaisesti sydänlihassairauden jäljille. Duodecimin vuoden 2012 numeroissa 7 ja 9 käsitellään näiden sairauksien diagnostiikkaa ja erityisesti geenitestauksen aiheita, hyötyjä ja rajoituksia. Geenitestit ovat osa perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikan toimintaa. Niiden keskeinen tarkoitus on mahdollistaa sukulaisten varhaisdiagnostiikka. Geenitestit eivät ole koskaan poissulkeututkimuksia uuden (indeksi)potilaan diagnostiikassa, eivätkä ne siksi yleensä ole ensisijaisia tutkimuksia.

HUS:n Sydän- ja keuhkokeskuksen Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien (PERY) poliklinikalla on kolme keskeistä tehtävää. Ensinnäkin, se on konsultaatiopoliklinikka, joka auttaa niiden potilaiden diagnoosin ja hoidon tarpeen määrittämisessä, joilla perustellusti epäillään periytyvää rytmihäiriösairautta. Toiseksi, se huolehtii potilaan sukulaisten tutkimuksien järjestämisestä. Kolmas poliklinikan tehtävä on nimeltään Perheen sydänseulonta. Perheen sydänseulontaan ohjataan perheenjäsenet, joiden sukulaisen äkkikuoleman syy on jäänyt oikeuslääketieteellisessä kuolinsyynselvityksessä tuntemattomaksi. Perheen sydänseulonta-ohjelmassa arvioidaan ensin, onko kuoleman syynä voinut olla perinnöllinen sydänsairaus. Sukulaisille järjestetään tällöin seulontatutkimukset perinnöllisten rytmihäiriö- ja sydänlihassairauksien osalta. Samoin PERY-poliklinikka järjestää sukulaisten tutkimukset ta-

pauksissa, joissa indeksipotilaan kammiovärinän syyksi epäillään perinnöllistä sairautta. Taulukkoon 1 on koottu keskeisimmät lähettämisaheet perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikalle.

Mitä perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka tekee?

Kun potilaalla epäillään vahvasti EKG-löydöksen tai tajuttomuuskohtauksen syyksi perinnöllistä rytmihäiriösairautta ja muut etiologiset tekijät on kohtuudella suljettu pois tai kun perinnöllisen rytmihäiriösairauden diagnoosi on jo asetettu, tekee lääkäri lähetteen HUS:n PERY-poliklinikalle. Lähettämisen tarkoitus voi olla esim. potilaan diagnoosin varmentaminen, hoidontarpeen arviointi tai sukulaisten seulontatutkimuksien toteuttaminen. Läheteiden mukana on tärkeää toimittaa kaikki olemassa oleva EKG-dokumentaatio. Tarvittaessa poliklinikalla tehdään indeksipotilaalle lisätutkimuksia, kuten EKG:n pitkäaikaisrekisteröintiin liittyvä QT-aika-analyysi.

- Perinnöllisen rytmihäiriösairauden diagnoosin perusteella poliklinikan lääkäri ja/tai sairaanhoitaja
- antavat indeksipotilaalle opastuksen todetusta/epäilystä sairaudesta, sen merkityksestä, hoidosta, varotoimista, perinnöllisyydestä, sukulaisten tutkimustarpeesta (60 min)
 - kartoittavat potilaan sukulaiset yhteistyössä potilaan kanssa (á 15 min)
 - tiedottavat potilaan avustuksella sukulaisia tutkitavasta sairaudesta ja heidän tutkimustarpeestaan
 - ohjaavat tutkimuksia toivovat sukulaiset kardiologisiin tutkimuksiin (á 10 min)
 - keräävät tutkimustulokset (EKG:t) ja arvioivat, onko muilla sukulaisilla viitteitä potilaan sairaudesta (á 10 min)
 - tilaavat suvuttaiseksi todetun sairauden geenitestin indeksipotilaalle (á 15 min)
 - positiivisen löydöksen jälkeen toteuttavat sukulaisen geenitestauksen (á 15 min)
 - lähettävät sairautta kantaviksi todetut kardiologiseen arvioon (á 10 min)
 - arvioivat suvun molekyyligeneettisten jatkotutkimuksien mahdollisuutta, jos kaupallinen geenitestaus ei tuottanut indeksipotilaan kohdalla tulosta

Indeksipotilaan informointi ja sukulaisten kartoitus vie keskimäärin 1–1.5 tuntia. Indeksipotilaalla puolestaan on keskimäärin 7 tutkittavaa sukulaista ja kun kunkin tutkimuksien järjestämiseen, tulosten keräämiseen ja tulkintaan sekä vastauksien antamiseen tarvittava aika

TAULUKKO 1.

HUS:n Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikalle lähettämisen aiheita.

KYLLÄ:

Perinnöllinen rytmihäiriösairaus tai sen epäily, varsinkin kun myös sukulaisten kliinisen diagnostiikan järjestäminen on tarpeen, mm.

- rasitukseen tai pelästymiseen liittynyt tajuttomuuskohtaus
- toistuvasti selvästi poikkeavan pitkä QTc-aika (>480 ms)
- rasituksessa lisääntyvä kammoliolisyöntisyys
- ST-nousu > 2mm V1-V2 -kytkennöissä

Mahdollinen rytmihäiriöperäinen alle 50-vuotiaan äkkikuolema

- sukulaisten tutkimiseksi **Perheen sydänselonta** -ohjelmassa

Kammiovärinästä elvytetyn potilaan sukulaisten tutkiminen

Geenivariantin/mutaation merkityksen arviointi

Negatiivinen geenitestitulokset, kun suvussa on useita selvästi sairautta kantavia jäseniä

EI:

Epäselvä tajunnanmenetys (kuuluu ensisijaisesti muihin kardiologisiin tai neurologisiin tutkimuksiin)

Potilaalla on perinnöllinen rytmihäiriösairaus, mutta sukulaisia ei ole (ei lainkaan suvun tutkimisen tarvetta)

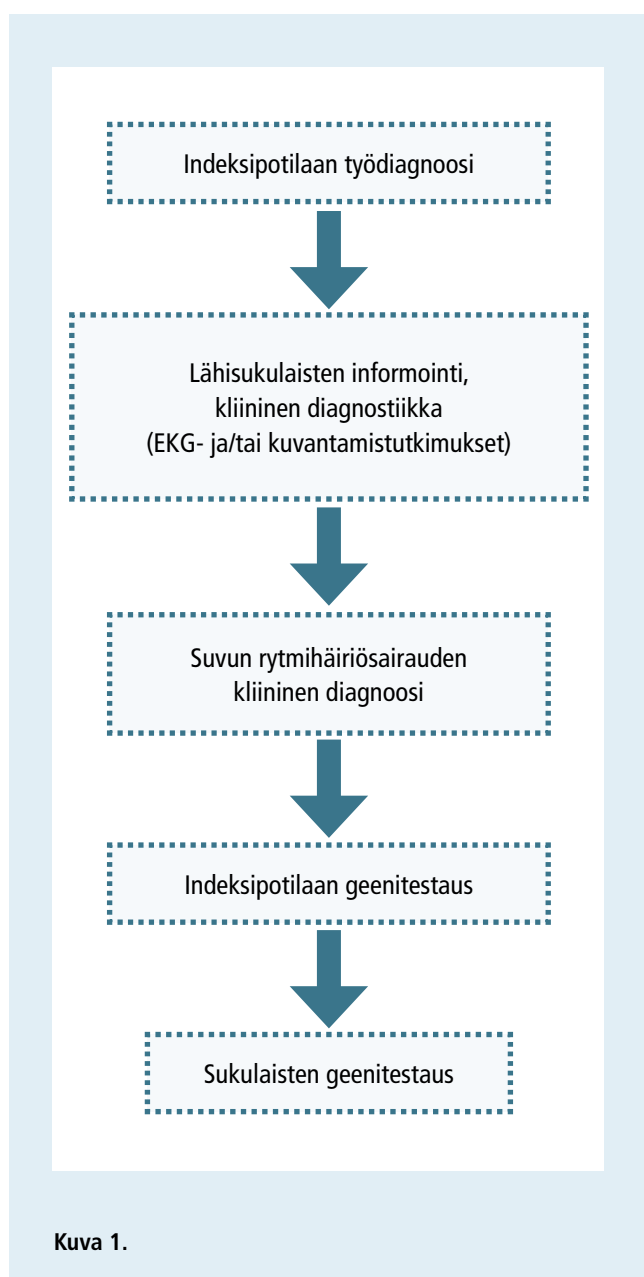
Indeksipotilas

Suvussa ensimmäisenä tutkittu ja diagnoosin saanut henkilö, jolta sairauden löytyminen johtaa muiden sukulaisten tutkimuksiin. Suvussa varmin sairaas

on 45 min/tutkittava, on yhtä sukua kohti eri vaiheissa tarvittava yhteenlaskettu työaika perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikalla 6–7 tuntia.

Perinnöllisen rytmihäiriösairauden epäily – sukulaisten kliinisen diagnostiikan järjestäminen

Kun indeksipotilaalla tajuttomuuskohtauksen ja/tai EKG-löydöksen perusteella epäillään perinnöllistä rytmihäiriö- tai sydänlihassairautta, mutta diagnoosi on epävarma, on ensisijaista tutkia lähisukulaiset epäillyn sairauden osalta soveltuvin EKG-tutkimuksin (lepo-, rasitus- ja/tai pitkäaikais-EKG). Vasta diagnoosin varmistumisen jälkeen edetään kyseisen sairauden geenitestaukseen indeksipotilaan osalta (kuva 1).



Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikan tehtävänä on kartoittaa potilaan lähisukulaiset sairauksista riippuen ainakin 2–3 sukupolven laajuudelta. Sen jälkeen perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka huolehtii potilaan sukulaisten tutkimuksien järjestämisestä, kerää tutkimuksien tulokset ja arvioi löytyykö sukulaisten tutkimustuloksista tukea indeksipotilaan diagnoosille ja aiheutta geenitestaukselle.

Sukulaisten fenotyypin/taudin määrittely on aiheellista tehdä ennen geenitestausta useasta syystä. Jos geenitestauksessa ei todettaisi mitään mikä saattaisi aiheuttaa sairautta, on sukulaiset tutkittava kliinisin menetelmin joka tapauksessa. Jos geenitestauksessa todetaan geenimuutos, jonka patogeenisuutta ei ole aiemmin osoitettu, joudutaan geenimuutoksen merkitystä yleensä arvioimaan mutaation ja taudin samanaikaisen esiintymisen perusteella: jos useat sukulaiset kantavat indeksipotilaalla todettua geenimuutosta, mutta heillä ei todeta sairauden ilmentymiä, ei löydös kerro mitään mutaation taudinaiheuttamiskyvystä. Tämä on hyvä kertoa potilaille jo ennen geenitestausta, jotta merkitykseltään epäselvän geenimuutoksen toteaminen ei aiheuta turhaa huolta.

Kammioväriinistä elvytetyn potilaan sukulaisten tutkiminen

Kansainvälisten suositusten mukaan ei vakava selittämätön sydäntapahtuma ole geenitestauksen aihe, ellei testausta voida perustellusti kohdentaa johonkin tiettyyn sairauteen. Ennen kuin geenitestausta harkitaan, on pyrittävä muiden tutkimuksien avulla selvittämään kammioväriinän syy ja tulosten perusteella suuntaamaan molekyylogeneettiset tutkimukset epäiltyyn sairauteen. Jos kammioväriinän syy jää avoimeksi, otetaan kuitenkin DNA-näyte talteen. Sukulaisten tutkiminen EKG- ja kuvantamismenetelmin on perusteltua, koska selittämätön sydäntapahtuma voi herättää sukulaisissa huolen mahdollisesta perinnöllisestä sairaudesta. Tällöin heidän tutkimisensa ja terveeksi toteaminen auttavat näiden epäilysten hälventämisessä. Tutkimukset saattavat myös johdattaa indeksipotilaankin sairauden jäljille, jos sukulaisilla todetaan jonkin sairauden, esimerkiksi kardiomyopatian, löydöksiä.

Geenivariantin/mutaation merkityksen arviointi

Yksi perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikan tehtävistä on arvioida geenitesteissä löytyneiden mutaatioiden merkitystä kliinisin perustein. Geenites-



teissä löytyy paitsi tautia aiheuttavia mutaatioita, myös merkitykseltään epäselviä harvinaisia geenivariantteja. Näiden osuus kaikista löydöksistä vaihtelee sairaudesta riippuen. Uuden geenimuutoksen löydyttyä laboratorion molekyyli­geenetikko antaa muutoksen laadun ja ennusteohjelmien perusteella arvion mutaation tai variantin taudinaiheuttamiskyvystä. Usein johtopäätökset ovat kuitenkin epävarmoja. Lisänäyttöä mutaation patogeenisuudesta tai harmittomuudesta täytyy pyrkiä keräämään samaa mutaatiota kantavien potilaiden joukosta. Tällöin perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka kartoittaa potilaan sukulaisia laajasti useassa sukupolvessa ja vertaa samaa mutaatiota kantavien sukulaisten EKG-löydöksiä niiden sukulaisten löydöksiin, joilla mutaatiota ei todeta. Jos mutaatiota kantavien joukko on suuri, voi mutaation ja taudin ilmentymän (esim. pitkän QT-ajan) ko-segregaatio olla lisätodiste uuden mutaation patogeenisuudesta.

Selittämättömästi äkkikuolleen sukulaisten tutkiminen

Alle 35-vuotiaiden rytmihäiriöäkkikuolemien (sudden arrhythmic death syndrome, SADS) ilmaantuvuus on n. 0.76/100.000 henkilövuotta. Suomessakin kuolee vuosittain yllättäen ja äkisti useita kymmeniä nuoria ja nuoria aikuisia ilman, että kuolinsyytä pystytään osoittamaan. Tällöin kuolinsyynä on todennäköisesti rytmihäiriö. Tällaisten äkkikuolleen sukulaisia järjestelmällisesti tutkimalla löydetään perinnöllinen sydänsairaus jopa 40 % suvuista. Tutkimalla vainajan DNA:ta, löydetään perinnöllisen rytmihäiriösairauden aiheuttavista geeneistä mutaatioita 30–40 %:lla näistä selittämättömistä äkkikuolemista. Selittämättömän rytmihäiriöäkkikuoleman syy on useimmiten pitkä QT-oireyhtymä. Jollei vainajan kuolinsyytä ole voitu luotettavasti osoittaa, on sukulaisten tutkiminen EKG:lla, rasituskokeella, vuorokauden EKG:n pitkäaikaisrekisteröinnillä ja sydämen ultraäänitutkimuksella rytmihäiriösairauden varalta aiheellista. Sukulaisten seulontatutkimukset ja vainajan geenitestaus ovat toisiaan täydentäviä tutkimuksia. Geenitestausta harkitaan, jos kuolemaa edeltäneet tapahtumat, vainajan elinaikaiset EKG-löydökset tai sukulaisten EKG-löydökset antavat siihen aiheita. Geenitestaus ei ole ensisijainen tutkimus arvioitaessa onko vainajalla ollut jokin periytyvä rytmihäiriö- tai sydänlihassairaus, joka olisi aiheuttanut äkkikuoleman ilman, että ruumiinavauksessa todettiin mitään varmoja poikkeavia makroskooppisia tai mikroskooppisia löydöksiä.

Kun oikeuslääketieteellisessä ruumiinavauksessa alle 50-vuotiaalla vainajalla ei todeta kuolinsyytä selit-

tävää tai kuolinsyy jää epävarmaksi ja siksi kuolinsyyksi epäillään rytmihäiriötä, ohjataan sukulaiset HUS:n PERY-poliklinikalle Perheen sydänseulontaan (kuva 2). Perheen sydänseulonta on valtakunnallinen äkkikuolleen ja hänen omaistensa tutkimusohjelma, jolla järjestelmällisesti selvitetään piilevän perinnöllisen sydänsairauden olemassaoloa. Jotta Suomessa rytmihäiriöäkkikuolemien diagnostiikka saataisiin vastaamaan eurooppalaisia käytäntöjä, on tärkeää, että oikeuslääkärit omaksuvat käytännön tiedottaa sukulaisia tutkimuksien tarpeellisuu­desta ja miten tutkimuksiin hakeudutaan. Perheen sydänseulonta -ohjelma mahdollistaa läheteiden ohjaamisen yhteen ja samaan paikkaan sekä saman suvun eri jäsenten tutkimustuloksien samanaikaisen arvioinnin yhdessä paikassa.

Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka – FAQ

Potilaalla on toistettujen EKG-rekisteröintien perusteella pitkä QT-oireyhtymä mutta geenitestausta ei ole tehty. Lähetätkö hänet HUS:n PERY-poliklinikalle geenitestausta varten?

Voit valintasi mukaan lähettää joko potilaan tai verinäytteen. Toisin sanoen, voit lähettää potilaan perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikalle opastusta, hoidon suunnittelua, suvun tutkimista ja geenitestausta varten. Vaihtoehtoisesti voit lähettää vain verinäytteen geenitestausta varten EKG:n, esitieto/suostumuslomakkeen ja lähetteesi kanssa, kun olet itse antanut potilaallesi ensin riittävän opastuksen ja huolehdit myös potilaan hoidosta. Sovi myös potilaasi kanssa, miten järjestät hänen sukulaistensa tutkimukset.

Potilaalla on ollut rasitukseen liittynyt tajuttomuuskohtaus mutta QT-aika on normaali, eikä sukulaisil­lakaan ole pitkää QT-aikaa. Onko kuitenkin aiheita geenitestaukseen varmuuden vuoksi?

Ei, mutta potilaan tutkiminen muilla keinoilla on kyllä aiheellista, koska pitkä QT-oireyhtymän lisäksi on muitakin tajunnanmenetyksien syitä. Jollei rasituskoetta ole tehty, se on syytä tehdä perinnöllisen katekoliamiiniherkän polymorfisen kammiotakykardian mahdollisuuden vuoksi.

Jos mutaatio, joka potilaalta löytyi, on aiemminkin todettu ja kirjallisuudessa raportoitu, ei liene epäselvyyttä sen patogeenisuudesta?

Useimmat tähän asti raportoiduista mutaatioista on mainittu julkaisuissa, joissa on tutkittu suurta indeksipotilaiden joukkoa. Heidän joukostaan on löydetty

Perheen sydänselonta -ohjelma äkilliseen rytmihäiriöperäiseen syyhyn kuolleen lähisukulaisille.

Alle 50-vuotiaana äkillisesti rytmihäiriöön menehtynyt

- ei osoitettavaa kuolinsyytä ruumiinavauksessa TAI
- viitteitä sydänlihassairaudesta, joka ei ollut tiedossa elinaikana* TAI
- vaikea sepelvaltimotauti, joka ei ollut tiedossa ennen kuolemaa*



Oikeuslääkäri

- pakastaa DNA-näytteen (verta tai verekästä kudosta) mahdollisia geenitestejä varten
- antaa ruumiinavauskertomuksen mukana tiedotteen, jossa lähisukulaisille kerrotaan **Perheen sydänselonnasta** mahdollisen periytyvän sydänsairauden tutkimiseksi



Vainajan lähisukulainen

hakeutuu oman terveyskeskus- tai työterveyslääkärin vastaanotolle kertoen lähisukulaisen selittämättömästä äkkikuolemasta ja Perheen sydänselonnasta tarpeesta



Terveyskeskus- tai työterveyslääkäri

- laatii lähetteen Perheen sydänselontaan HUS:n perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikalle
- toimittaa lähetteen mukana vainajan kuolinsyytutkimuksen tulokset sekä arkistossa olevat vainajan ja omaisen EKG:t
- kirjaa läheteeseen vainajan 1. asteen sukulaisten henkilö- ja yhteystiedot



Perheen sydänselonta

Perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka

- lähetteen saavuttua poliklinikalle arvioidaan vainajan ruumiinavaus- ja mahdollisten EKG-löydösten perusteella, onko epäiltävä perinnöllistä sydänsairautta
- jos on aihetta epäillä perinnöllistä sydänsairautta, tehdään 1. asteen sukulaisille selontatutkimuksina EKG, rasisuskoe, EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti ja sydämen ultraäänitutkimus
- jos sukulaisilla todetaan rytmihäiriö- tai sydänlihassairaus, ohjataan kliinisen diagnoosin saaneet hoitoon
- suvuttaisen sairauden epäilyn vahvistuessa tehdään vainajan talteen otetusta DNA-näytteestä geenitesti kyseisen sairauden osalta
- positiivisen geenitestituloksen jälkeen tarjotaan indeksihenkilön 1. asteen sukulaisille mahdollisuutta geenitestaukseen

* Aihe ohjata 1. asteen sukulaiset ennaltaehkäiseviin selontatutkimuksiin, vaikka kuolinsyy olisikin ilmeinen.

Kuva 2.

useita, jopa kymmeniä, eri mutaatiota ja useimmat mutaatiot on todettu ehkä vain yhdellä tai kahdella kantajalla. Funktionaalisia tutkimuksia ei todetuista mutaatioista yleensä ole tehty.

Se, että jokin mutaatio on löydetty aiemmin harvoilta samaa sairautta sairastavilta, ei kerro mutaation ja taudin syy-yhteydestä mitään. Kaikissa geneeissä on vaihtelua. Osa muutoksista ei aiheuta mitään toimin-



nallisia muutoksia, eikä todetun muutoksen taudinaiheuttamiskyvystä vielä todista mitään se, että se sattui ilmenemään tiettyä tautia sairastavassa potilaassa.

Geenitestauksessa löytyi uusi mutaatio. Mistä sitä voi tietää, aiheuttaako se potilaan taudin?

Jos mutaatiota ei ole aiemmin tutkimuksissa osoitettu taudinaiheuttajaksi, sen merkitys on yleensä epäselvä ("variant of unknown significance"). Mutaation patogeenisuudelle tulisi olla useanlaisia perusteita: 1) mutaation tyyppi, 2) mutaation ja taudin samanaikainen esiintyminen suuressa sukulaisjoukossa ja 3) esim. ionikanavamutaatioiden osalta in vitro -tutkimuksista saatu näyttö mutaation vaikutuksista kanavan toimintaan.

Joskus voidaan päätellä mutaation muuttavan koodittamansa proteiinin rakennetta niin paljon, että se sen perusteella vaikuttaa todennäköiseltä taudin syyllä. Mutaation aikaansaamien rakennemuutosten ohella tärkeä patogeenisuuden arviointiperuste on mutaation ja taudin ilmentymien liittyminen toisiinsa (ko-segregaatio). Tätä varten perinnöllisten rytmihäiriösairauksien poliklinikka kartoittaa indeksipotilaan sukulaisia mahdollisimman laajasti. Jollei fenotyypin ja mutaation olemassaolon välillä todeta ristiriitaa sukulaisten keskuudessa (kaikki tautia ilmentävät, esim. pitkän QT-ajan omaavat ovat saman mutaation kantajia), voi todettu mutaatio olla taudin aiheuttaja. Kolmas ehto, mutaation funktionaalisten vaikutusten osoittaminen onnistuu vain harvoin, koska se vaatii aikaa ja tutkimuslaboratorion työpanosta.

Miten sukulaisten tutkimukset järjestetään?

Olipa potilaalle tehty perinnöllisen rytmihäiriösairauden diagnoosi EKG- tai geenitestilöydöksen perusteella, on aihetta tutkia ainakin ensimmäisen asteen sukulaiset ja sen jälkeen jälleen taudinkantajiksi todettujen 1. asteen sukulaiset jne. Sukulaisten tutkimiseksi:

- 1) kardiologi pyytää potilasta kertomaan sukulaisilleen sairaudesta, joka hänellä on todettu sekä sen perinnöllisyydestä ja sukulaisten tutkimustarpeesta
- 2) potilas kertoo asiasta sukulaisilleen
- 3) ne sukulaiset, jotka haluavat tutkituttaa itsensä kyseisen sairauden suhteen tai toivovat lisätietoja, antavat henkilö- ja yhteystietonsa potilaalle, joka toimittaa nämä tiedot kardiologilleen, joka tekee lähetteet kullekin tutkimuksia haluavalle sukulaiselle

Miksi yleisimpien mutaatioiden haku ei riitä?

Tutkitaanko sepsistä epäiltäessä vain candidakasvua veriviljelystä? – Ei. Ei riitä. Suomessa yleisistä neljästä pitkä QT -oireyhtymää aiheuttavasta mutaatiosta yhtä

pidetään muualla maailmassa yleisenä merkityksettömänä varianttina. Kolme muutakin edustavat keskimääräistä lievemmän taudinkuvan aiheuttavia mutaatioita. Neljän valtamutaation osuus pitkä QT-oireyhtymää sairastavilla todetuista mutaatioista on noin 40 %. Miksi 60 % jätettäisiin diagnostisoimatta? Miksi vakavampien tautimuotojen aiheuttajia ei haluttaisi etsiä?

Kannattaako kuitenkin aloittaa tavallisimpien pitkä QT -oireyhtymän mutaatioiden testauksella ja jollei tärppää, tilata laajempi tutkimus?

Ei. Miksi potilaalta ei etsittäisi vaikeampia taudinkuvia aiheuttavia mutaatioita? Entä jos potilaalla olisi-kin samanaikaisesti kaksi tai kolme tautia aiheuttavaa mutaatiota ja muut jäisivät löytämättä? Vaikka yleinen, keskimääräistä hyvälaatuisemman taudinkuvan aiheuttava perustajamutaatio löytyy mutta samalla toinen, vaikeamman taudinkuvan aiheuttaja jää löytymättä, etsitään sen jälkeen sukulaistenkin joukosta väärää mutaatiota.

Kustannussäästöjä ei menettelyllä synny. Otetaan esimerkiksi 10 potilasta, joilla on perinnöllinen pitkä QT -oireyhtymä. Jos heistä tutkitaan ensin neljä yksittäistä pistemutaatiota, on tutkimuksen hinta 400 euroa näytteeltä eli 4.000 euroa. Keskimäärin neljältä kymmenestä löytyy jokin tutkituista perustajamutaatioista. Kuudelta potilaalta ei tällä tutkimuksella löytynyt syytä pitkä QT -oireyhtymälle, joten heille tilataan laajempi, 5 kokonaista geeniä kattava tutkimus. Tutkimuksen kustannus on noin 1.000 euroa näytteeltä eli yhteensä 6.000 euroa. Yhteensä kymmenen potilaan geenitestaukseen on kulunut 10.000 euroa. Samalla summalla voidaan tehdä laaja geenitestaus kaikille kymmenelle ja löytää tuhansia muita mutaatiota.

Indeksipotilaalla, jolla on todettu LQTS:n aiheuttava perustajamutaatio, on ollut lääkehoidonkin aikana tajunnanmenetyksiä ja hänelle asennettiin rytmihäiriötahdistin. Pitäisikö lähisukulaisillekin, jotka kantavat samaa mutaatiota, asentaa rytmihäiriötahdistin?

Sukulaisten rytmihäiriöriskistä ei voi suoraan tehdä johtopäätöksiä indeksipotilaan oirehistorian perusteella. Indeksipotilas on saattanut periä muitakin altistavia tekijöitä, kuin todetun perustajamutaation. Jos indeksipotilaan fenotyyppi, tässä tapauksessa QT-aika, poikkeaa selvästi muista sukulaisista, on epäiltävä, että sen syynä on muitakin tekijöitä kuin jokin väestössä suhteellisen yleinen mutaatio. Jos geenitestaus on rajoittunut yleisiin perustajamutaatioihin, on syytä tutkituttaa näyte uudelleen, jolloin se tutkitaan kokonaisten aiheuttajageenien osalta.

Vastaanotolla on LQTS-mutaation kantajaksi todetun potilaan 1. asteen sukulainen. Hänen EKG:nsa on normaali. Onko hänelle kuitenkin syytä tehdä geenitestausta?

On. Jopa yli puolella mutaationkantajista EKG on QT-ajan suhteen normaali, eikä normaali QT-aika sulje pois pitkä QT-oireyhtymän ja sitä aiheuttavan mutaation olemassaolon mahdollisuutta. Jos luotetaan pelkkään EKG-löydökseen toteamalla sen olevan normaali, jää osa taudinkantajista toteamatta. Tällöin he eivät saa opastusta rytmihäiriöiden riskiä lisäävistä tekijöistä. Myös heidän jälkeläisensä jäävät tällöin todennäköisesti tutkimatta, vaille diagnoosia ja hoitoa. Jos suvussa tunnetaan pitkä QT-oireyhtymän aiheuttava mutaatio, voidaan suvun jäsentä pitää terveenä vasta sen jälkeen kun sekä mutaatio on suljettu pois että EKG on todettu normaaliksi.

Potilaalla ja eräillä sukulaisilla on ilmeinen pitkä QT -oireyhtymä EKG:n perusteella mutta mutaatio ei löytynyt 5 geenin sekvensoinnilla. Onko suvun taudin syytä mahdollista selvittää millään muulla menetelmällä?

Voi olla. Jos kaupallisessa laboratoriossa tehdyssä geenitestauksessa ei löytynyt mutaatiota, on tieteellisessä laboratoriossa mahdollista käynnistää koko perimän kattava mutaation haku. Taudinkuvan tulee olla selvä (esim. selvästi poikkeava QT-aika) usealla suvun jäsenellä ja heidän tulisi olla mahdollisimman etäisiä sukulaisia toisilleen. Työ on monivaiheista ja aikaa vievää. Potilaita hoitavilta yksiköiltä tarvitaan maksusitoumukset materiaalikustannuksia varten; analyysityön osuus voidaan rahoittaa tutkimusvaroin. Materiaalikustannus näytettä kohti on runsas tuhat euroa ja yleensä tutkimukseen tarvitaan vähintään 3 kliinisesti sairaan sukulaisen näytettä.

Potilas on elvytetty kammiovärinästä ja MRI:n perusteella epäillään, että hänellä saattaa olla kardiomyopatia, mahdollisesti oikean kammion arytmogeeninen kardiomyopatia. Onko geenitestausta mahdollista?

Hypetrofista ja dilatoivaa kardiomyopatiaa sekä ARVC:aa aiheuttavia geenejä tunnetaan kymmeniä. Ennen geenitestausta tulisi tutkia, onko muilla sukulaisilla todettavissa kardiomyopatiaan viittaavia löydöksiä. Ellei kenelläkään elvytetyn indeksipotilaan lisäksi todeta kuvantamistutkimuksissa poikkeavaa, voi olla mahdollista arvioida positiivisen geenitestituloksen saamisen jälkeen, onko löytyneellä muutoksella mitään merkitystä. Geenitestauksessa voidaan kyllä tutkia kokonaiset 45 kardiomyopatian aiheuttajageeniä n. 2500 euron

hintaan, mutta suuresta määrästä tutkittuja geenejä löytyy todennäköisesti useita variantteja, joiden merkityksen arviointi on hyvin vaikeaa, ellei suvussa ole tiedossa kuin 1 tai 2 sairasta jäsentä.

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;8:1308–1339.

Behr E, Wood DA, Wright M ym. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003;362:1457–1459.

Caldwell J, Moreton N, Khan N ym. The clinical management of relatives of young sudden unexplained death victims: implantable defibrillators are rarely indicated. *Heart* 2012;98:631–636.

Swan H. Geenitestit rytmihäiriösairauksissa - uudet kansainväliset asiantuntijasuositukset. *Duodecim* 2012; 128: 697–704.

Swan H. Sydänlihassairauksien geenitestausta – uudet kansainväliset asiantuntijasuositukset. *Duodecim* 2012;128:937–944.

Tan HL, Hofman N, van Langen IM ym. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112:2007–2013.

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;7:1383–1389. ■

Heikki Swan
Dosentti, kardiologian erikoislääkäri
Sydän- ja Keuhkokeskus HYKS
heikki.swan@hus.fi