

Tietopaketti käytännön kardiologille

# Perinnölliset kardiomyopatiat

JOHANNA KUUSISTO

TIINA HELIÖ

## Tiivistelmä

Hypertrofinen (HCM), dilatoiva (DCM) ja oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia (ARVC) ovat monimuotoisia tautiryhmiä. Niille yhteiset kliiniset ongelmat liittyvät diagnostiikkaan, rytmihäiriöihin, äkkikuoleman ja tromboembolisten komplikaatioiden estoon. Erityisongelmia ovat HCM:ssa vasemman kammion ulosvirtauksen estyminen, DCM:ssa systolinen vajaatoiminta ja ARVC:ssä henkeäuhkaavat rytmihäiriöt. Geenitausta on osoittautunut kirjavaksi ja Euroopan Kardiologiyhdistyksen (ESC) tuore kardiomyopatioiden luokittelu pohjautuukin pääasiassa fenotyyppiin. Potilaiden kliininen tutkiminen luo pohjan riskinarvioinnille, hoidolle ja seurannalle. Lääkehoito sekä rytmihäiriö- ja biventrikulaaritaahdistimet ovat oleellisesti parantaneet hoitomahdollisuuksia. Sukuanamneesi ja ensimmäisen asteen sukulaisten kliininen tutkiminen ovat tärkeitä. Kliinisen arvion jälkeen geenitesteistä voi valikoiduissa tapauksissa olla hyötyä diagnoosin varmentamisessa ja oireettomien mutaationkantajien tunnistamisessa.

## Johdanto

Perinnölliset kardiomyopatiat ovat suhteellisesta harvinaisuudestaan huolimatta tärkeä tautiryhmä. Kardiomyopatioihin liittyy suurentunut sydänperäisen äkkikuoleman ja sydämen vajaatoiminnan riski – hypertrofinen kardiomyopatia on yleisin nuorten sydänperäisen äkkikuoleman syy, ja dilatoiva kardiomyopatia on yleisin sydämen siirtoon johtava sydänsairaus. Sairastuneet potilaat ovat usein nuoria tai keski-ikäisiä, joten työkyky- ja elintapakysymykset ovat keskeisiä. Kardiomyopatioiden genetiikan tutkimuksessa on edistytty pitkin harppauksin, ja aivan uusia kardiomyopatiamuotoja on tunnistettu. Potilashoito ja riskiarvio perustuvat kuitenkin edelleen kardiologin tekemään huolelliseen kliiniseen ja ultraäänidiagnoosiin sekä sydänlihassairauden karakterisointiin. Toisaalta geenitutkimusten saatavuus on lisääntynyt myös Suomessa, ja niistä saatava kliininen hyöty on esimerkiksi dilatoivassa ja hypertrofisessa kardiomyopatiassa selkeä.

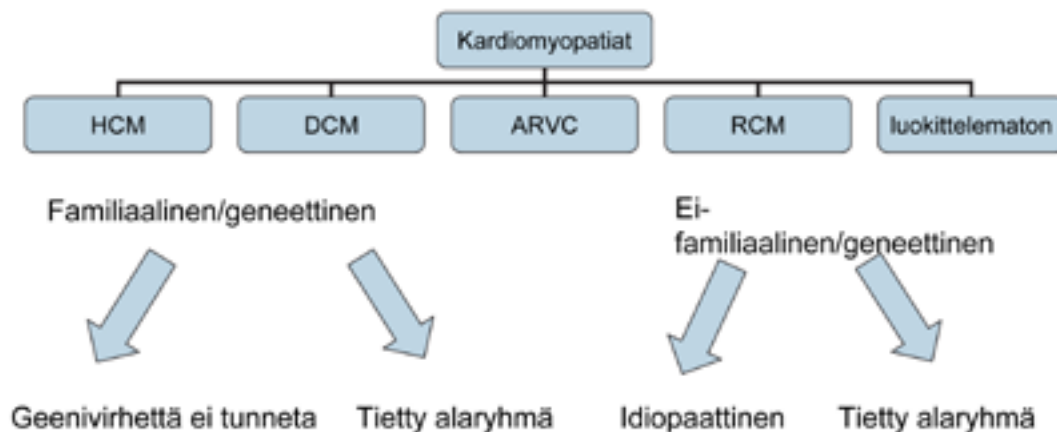
## Hypertrofinen kardiomyopatia

### Mikä on hypertrofinen kardiomyopatia?

Hypertrofinen eli paksuntava kardiomyopatia on sydänlihassairaus, jolle on ominaista sydänlihaksen paksuuntuminen ilman selvää muuta kammiohypertrofiaa selittävää sairautta. Hypertrofinen kardiomyopatia on yleisin perinnöllinen sydänsairaus ja yleisin nuorten ja urheilijoiden äkkikuoleman syy.

### Mistä hypertrofinen kardiomyopatia johtuu?

Useimmiten tauti syntyy sydänlihassolun supistuvan osan, sarkomeerin, proteiineja koodittavien geenien



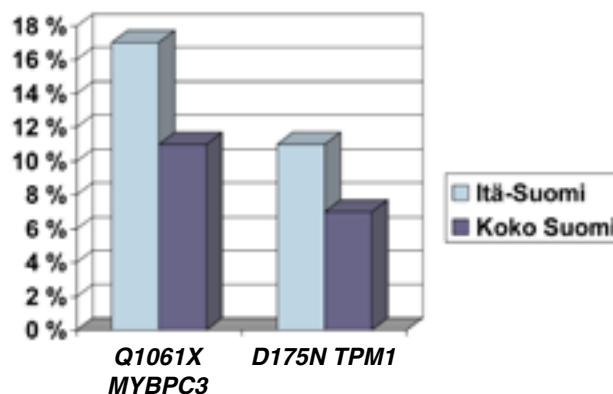
Kuva 1. Kardiomyopatioiden jaottelu.

mutaation seurauksena. Uusimman vuonna 2008 ilmestyneen pääasiassa fenotyyppiin pohjautuvan Euroopan Kardiologiyhdistyksen luokituksen mukaan myös harvinaisiin sairauksiin, kuten kertymäsairauksiin tai mitokondriotauteihin liittyvä, tai obesiteetin tai amyloidoosin aiheuttama sydänlihaksen paksuuntuma oikeuttavat hypertrofinen kardiomyopatia -diagnoosiin (1).

### Genetiikka ja periytyvyys

Nykyluokituksen (ESC 2008) mukaisesti hypertrofinen kardiomyopatia jaetaan familiaaliseen/geneettiseen ja ei-familiaaliseen/ei-geneettiseen muotoon (kuva 1). Geneettisestä muodosta ovat esimerkkinä sarkomeeri- ja mitokondriomutaatioiden aiheuttama, kertymäsairauksiin kuten Danonin ja Fabryn tautiin ja syndroomiin kuten Noonanin syndroomaan liittyvä hypertrofinen kardiomyopatia. Ei-geneettinen muoto voi liittyä esimerkiksi amyloidoosiin, urheilijan sydämeen tai obesiteettiin. Noin puolet hypertrofisesta kardiomyopatiasta on familiaalista, ja eri aineistoissa taudin taustalta on voitu osoittaa sarkomeerin proteiineja koodaavan geenin mutaatio noin 40–50 %:ssa (2–4). Nykyään tunnetaan yli 450 perintötekijämuutosta 11 eri sarkomeerigeenistä. Lisäksi taudinaiheuttajamutaatioita on löydetty myös mm. sydänlihassolun kalsium- ja energia-aineenvaihduntaa säätelevistä geeneistä.

Itäsuomalaisilta paksuntavaa kardiomyopatiaa sairastavilta potilailta on todettu tautia aiheuttava mutaatio noin puolelta, ja kaksi ns. valtamutaatiota kahdessa sarkomeerigeenissä (myosiinia sitovan proteiini C-geenin mutaatio *Q1061X* ja alfatropomyosiinigeenin mutaatio *D175N*), selittivät noin kolmanneksen tautitapauksista (5). Muualla yleiset  $\beta$ -myosiiniraskasketjugeenin mutaatiot ovat Suomessa harvinaisia (6). Valtakunnallisessa FinHCM -tutkimuksessa, joka selvittää hypertrofisen kardiomyopatian geneettistä taustaa koko Suomessa, on jompikumpi em. valtamutaatio alustavien tulosten perusteella löydettävissä noin 20 % potilaista (kuva 2).



Kuva 2. Hypertrofisen kardiomyopatian kahden valtamutaation esiintyvyys valtakunnallisessa FinHCM-tutkimuksessa.



Sarkomeerimutaatioiden aiheuttama hypertrofisen kardiomyopatia periytyy autosomissa dominantisti. Tämä tarkoittaa sitä, että vanhemman hypertrofisen kardiomyopatia periytyy todennäköisesti noin puolelle lapsista. Mitokondriomutaatiot periytyvät maternaalisesti X-kromosomissa.

### **Mitkä ovat erotusdiagnostiset sudenkuopat?**

Hypertensiivinen sydänsairaus on edelleen yleisin vasemman kammion hypertrofian syy. Käytä tarvittaessa verenpaineen pitkäaikaisrekisteröintiä kohonneen verenpaineen poissulkuun. Kohonnut verenpaine ja hypertrofisen kardiomyopatia voivat olla yhtäaikaista. Omien tutkimuksiemme perustella 17 mm ylittävä vasemman kammion paksuus viittaa vahvasti hypertrofiseen kardiomyopatiaan eikä hypertensiiviseen sydänsairauteen. Sydäninfarktiarven vastakkaisen vasemman kammion seinämä saattaa myös paksuuntua, ja infarktin jälkitila tulee sulkea pois. Aorttastenoosi on tärkeä etenkin obstruktiivisen tautimuodon erotusdiagnostiikassa. Hypertension, sepelvaltimotaudin tai läppävikojen aiheuttamaa sydänlihassairautta ei nykyluokitukseenkaan mukaan lueta kardiomyopatioihin.

### **Milloin epäilen hypertrofista kardiomyopatiaa?**

Nuorella tai keski-ikäisellä esiintyvien selvien sydänoireiden – rasitushengenahdistus, rytmihäiriöt, angina pectoris, synkope – tulisi herättää epäily hypertrofisesta kardiomyopatiasta. Poikkeava EKG, kuten patologiset Q-aallot, vasemman kammion hypertrofia ja voimakkaat ST-T -muutokset usein nuorella ja näennäisen terveellä tutkittavalla on tyypillinen löydös. Thorax-kuvassa sydänvarjo voi olla suurentunut. Suvussa esiintyvä hypertrofisen kardiomyopatia on tärkeä vihje taudin mahdollisuudesta. Valitettavan usein sydänperäinen äkkikuolema tai elvytys kammioväriästä on ensimmäinen oire hypertrofisesta kardiomyopatiasta.

### **Miten tutkin potilasta, jolla epäilen hypertrofista kardiomyopatiaa?**

Esitietojen pohjalta arvioidaan sydänoireet, suorituskyky, suvussa mahdollisesti esiintyvä hypertrofisen kardiomyopatia ja sydänperäiset äkkikuolemat. Kliinisessä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota sydämen auskultaatiolöydökseen ja karotispulssin tunnusteluun (kuuluuko vasemman kammion ahtaumaan viittaavaa voimakasta sydänääntä tai eteisgaloppia, onko sydämen rytmi säännöllinen, onko valtimopulssi normaali) sekä mahdollisiin sydämen vajaatoimintalöydöksiin. Verenpaine arvioidaan hypertension poissulkemiseksi.

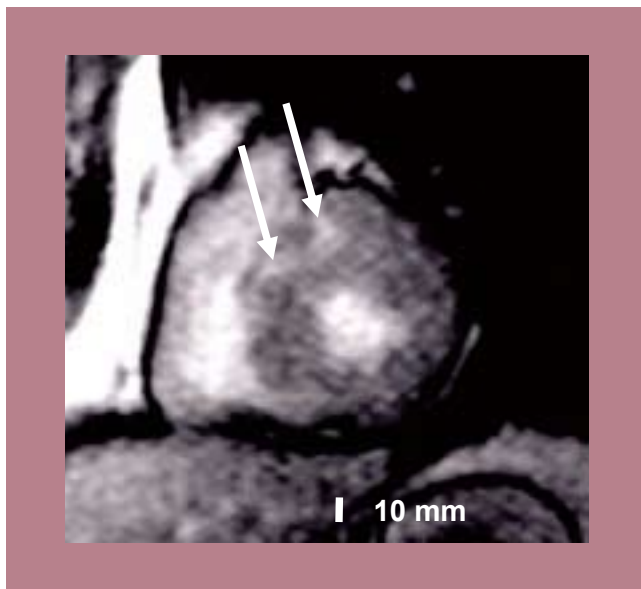
Sydänfilmi on useimmiten poikkeava (ks. edellä), mutta normaali EKG ei sulje pois taudin mahdollisuutta. Lapsilla ja nuorilla, joilla on lähisuvussa hypertrofista kardiomyopatiaa, mutta sydämen ultraäänitutkimus on normaali, poikkeava EKG voi varmistaa tautidiagnoosin.

Hypertrofisen kardiomyopatian diagnoosi perustuu sydämen ultraäänitutkimukseen, jossa voidaan osoittaa vasemman kammion seinämän /seinämien paksuuntuminen. Diagnoosi edellyttää sydänlihaksen paksuutta > 15 mm, jos suvussa ei ole hypertrofista kardiomyopatiaa. Jos lähisuvussa esiintyy hypertrofista kardiomyopatiaa, diagnoosiin riittää 13 mm tai sitä suurempi vasemman kammion seinämän paksuus. Vaikka sydänlihaksen paksuntuma useimmiten sijaitsee kammioiden välisessä seinämässä, poikkeuksiakin on. Yksi M-moodimitaus kammioväliseinäämästä ei riitä – käytä reaaliaikaista mittauksia, mittaa kammioväliseinämä useammasta kohdasta ja tarkastele vasemman kammion seinämiä myös poikkileikkaus- ja apikaaliprojektioista. Muista, että kammioseinäämämittaukset tulee tehdä siten, että ultraäänisäde kohdistuu kohtisuoraan mitattavaan kammioseinäämään – muuten hypertrofisen kardiomyopatian prevalenssi potilasaineistossasi nousee hämmästyttävästi! Kiinnitä huomiota seinämäpaksuntuman laatuun – pullistuuko kammioväliseinämä vasempaan kammioon päin tai onko se rakenteeltaan kenties rakeinen tai maitolasimainen hypertrofiseen kardiomyopatiaan sopien?

Vasemman kammion diastolisen toiminnan häiriö (poikkeava mitraalivirtauksen E/A -suhde, pidentynyt isovolumetrinen relaksaatio (IVRT), ja alentuneet vasemman kammion systoliset ja diastoliset kudospoheet kudospopleer -tutkimuksessa) tukee hypertrofisen kardiomyopatian diagnoosia, mutta ei yksin riitä diagnoosin asettamiseen. Tyypillisesti alentuneet diastoliset ja systoliset kudospoheet voidaan todeta terveillä mutaatiokantajilla jo ennen kliinisen kardiomyopatian kehittymistä.

Mitraaliläpässä mahdollisesti esiintyvä poikkeava systolinen liike (SAM-liike) ja sen aiheuttama vasemman kammion ahtauma-aste arvioidaan. Vasemman kammion koko ja supistuvuus kokonaisejektiofraktiolla mitaten ovat useimmiten normaalit, mutta pienellä osalla todetaan alentunut vasemman kammion systolinen funktio.

Jos potilaan diagnoosi jää epäselväksi sydämen ultraäänitutkimuksessa esimerkiksi huonon näkyvyyden vuoksi, tai sydänlöydökset ultraäänitutkimuksessa ovat epävarmoja, rajapintaisia tai poikkeavia, tai tarvitaan erotusdiagnostista selvittelyä, sydämen magneettitutkimus on aiheellinen. Kolmiulotteinen tutkimus antaa diagnostiikalle varmuutta ja mahdollistaa vasemman kammion paksuuden, koon ja supistusvireyden tarkan arvion. Ga-



**Kuva 3.** Hypertrofinen kardiomyopatia. Gadolinium-varjoaineella saadaan esiin myöhäistehostumana näkyvä sydänlihaksen arpeutumisen.

dolinium-varjoaineella saadaan esiin myöhäistehostumana näkyvä sydänlihaksen arpeutuminen (kuva 3).

Sydänlihasbiopsia ei kuulu rutiinitutkimukseen hypertrofisessa kardiomyopatiassa. Jos taudinkuvaan kuuluu poikkeavia piirteitä, kuten esimerkiksi sydämen ulkopuoliset elinmanifestaatiot, vaikeat kammioarytmiat, tai äkillinen taudinkuva, harkitaan sydänlihasbiopsiaa, jonka avulla esimerkiksi kertymäsaairaudet ja amyloidoosi voidaan diagnosoida.

### **Miten teen riskiarvion? Milloin potilaalle tulee asentaa rytmihäiriötahdistin?**

Noin viidenneksen hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavista arvioidaan olevan riskissä saada sydänperäinen äkkikuolema, jonka taustalla on yleensä pahanlaatuisen kammiooperäinen rytmihäiriö, kammiotakykardia tai kammiovärinä. Muiden ennuste on hyvä ja vastaa terveiden samanikäisten ennustetta.

Kaikille hypertrofista kardiomyopatiaa sairastaville tulee tehdä kliininen riskiarvio, jossa kartoitetaan äkkikuolemariskiä lisäävät tekijät (7, 8). Rytmihäiriötahdistin hoidon teho sydänperäisten kuolemien estossa hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavilla on erinomainen. Jos potilas on elvytetty kammiovärinästä, tai hänellä on todettu pitkäkestoinen kammiotakykardia, on hänellä erittäin suuri uuden pahanlaatuisen kammiooperäisen rytmihäiriön riski, ja hänelle tulee asentaa rytmihäiriötahdistin. Sydänperäisen äkkikuoleman riskiä lisäävät selvästi, mutta pahanlaatuisia kammiooperäisiä rytmihäiriöitä huomattavasti vähemmän perinteiset riskitekijät, kuten sydänperäiset äkkikuolemat suvussa, synkopekohtaukset, huomattava (> 3 cm) vasemman

kammion paksuuntuma, toistuvat tai pitkäkestoiset kammiotakykardiapyrähdykset Holter-rekisteröinnissä, tai puutteellinen tai laskeva verenpainevaste kliinissä rasisuskokeessa. Tuoreempien raporttien mukaan sydänperäisen äkkikuoleman riskiä lisäävät myös vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, vasemman kammion laajeneminen ja ejektiofraktion lasku, eteisvärinä ja kohonnut kammiopeptiditaso.

Kliinisessä riskiarviossa kartoitetaan esitietojen, sydämen ultraäänitutkimuksen, Holter-rekisteröinnin, kliinisen kuormituskokeen ja kammiopeptiditason perusteella potilaan äkkikuolemariski. Jos potilaalla ei ole äkkikuolemariskiä lisääviä tekijöitä, on riski erittäin pieni eikä jatkotoimia tarvita. Jos todetaan kaksi tai useampia riskitekijöitä, tai yksikin hyvin voimakas riskitekijä, tulee harkita rytmihäiriötahdistimen tarve yhdessä rytmikardiologin kanssa. Epäselvissä tapauksissa kammiostimulaatiotutkimuksesta saattaa olla apua.

### **Miten hoidan?**

Kaikille potilaille annetaan elintapaohjaus. Kansainvälisen suosituksen mukaisesti kilpaurheilun ja fyysinen ääriharjoitus on syytä kieltää, mutta muutoin potilaita rohkaistaan aktiiviseen liikuntaan ja terveellisiin elintapoihin. Useimmiten fyysisesti raskaat työtehtävät, tai yö- tai vuorotyö eivät sovi hypertrofista kardiomyopatiaa sairastaville. Valtimotaudin riskitekijät kartoitetaan ja hoidetaan aktiivisesti, koska samanaikainen sepelvaltimotauti lisää huomattavasti potilaiden kuolleisuutta.

Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että lääkehoidolla voitaisiin vaikuttaa potilaiden ennusteeseen tai taudin etenemiseen. Oireettomat potilaat eivät nykykäsityksen mukaan tarvitse lääkettä, mutta jos potilaalla on huomattava kammiohypertrofia, beetasalpaajahoidon käyttöä yleisesti. Jos potilaalla on selvät oireet, kuten rasisushengenahdistus, angina pectoris, kammiooperäisiä lisälyönnejä tai lyhyitä kammiotakykardiapyrähdyksiä, aloitetaan beetasalpaajahoidon, jonka tehosta oireiden hoidossa on hyvä tutkimusnäyttö. Suomessa selektiivisiä beetasalpaajia, kuten bisoprololia ja metoprololia, käytetään yleisemmin kuin perinteisiä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Jos beetasalpaajahoidon ei sovi, voidaan käyttää verapamiilia. Eteisvärinän hoidossa pyritään mahdollisuuksien mukaan sinusrytmin säilyttämiseen. Eteisvärinän estossa amiodaroni on osoittautunut tehokkaimmaksi, ja sitä tulisi harkita, jos beetasalpaajahoidolla ei ole riittävästi tehoa. Hypertrofisessa kardiomyopatiassa eteisvärinään liittyy tavallista suurempi tromboemboliariski, minkä vuoksi varfariinihoito tulee aloittaa eteisvärinän toistuessa. Jos potilaalla on vasemman kammion laajentuma ja/tai madaltunut ejektiofraktio, aloitetaan lisäksi ACE:n estäjä tai ATI-



reseptorisalpaaja. Viimeksi mainittuja ei voida kuitenkaan käyttää lapsilla eikä kasvuiässä olevilla nuorilla. Kliinisessä sydämen vajaatoiminnassa käytetään diureetteja. Digitalista tulee pääsääntöisesti välttää, koska se pahentaa hypertrofiseen kardiomyopatiaan usein liittyvää hyperkinesiaa ja vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaumaa. Sydämen siirtoa tarvitaan harvoin, mutta sitä voidaan harkita, jos potilaalla on vaikea lääkehoidolle huonosti vastaava systolinen tai huomattavaan kammiohypertrofiaan liittyvä diastolinen vajaatoiminta.

### **Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma**

Merkitsevä (gradientti > 30 mmHg) vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma levossa todetaan noin viidenneksellä hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavista. Osalle potilaista kehittyy merkitsevä ulosvirtauskanavan ahtauma rasituksessa. Omien kokemusten perusteella rasituksessa ilmaantuvaa ulosvirtauskanavan merkitsevää ahtaumaa kannattaa epäillä, jos potilaalla on selvät rasitusoireet, ja ultraäänitutkimuksessa todetaan lievä mitraaliläpän anteriorinen liike systolesa (SAM-liike) ja siihen liittyvä virtauksen kiihtyminen levossa. Rasituksessa ilmaantuvaa ulosvirtauskanavan ahtaumaa epäiltäessä suositellaan tehtäväksi rasiuskai-kukardiografia, jossa ulosvirtauskanavan gradientti mitataan ultraäänitutkimuksella ennen rasiuskoetta ja välittömästi sen jälkeen.

Merkitsevä ulosvirtauskanavan ahtauma lisää potilaan äkkikuoleman riskiä ja voi aiheuttaa potilaalle hankalat oireet. Beetasalpaajahoito on ensilinjan lääkitys, joka usein riittää. Jos beetasalpaajasta ei saada riittävää tehoa, voidaan lääkitykseen lisätä disopyramidi. Verapamiilia on syytä välttää. Jos tehostetusta lääkehoidosta huolimatta potilaalle jää merkitsevä ulosvirtauskanavan ahtauma, harkitaan leikkaus- tai etanoliablaatiohoitoa. Myektomia-leikkauksessa vasemman kammion ulosvirtauskanavasta höylätään ahtaumakohdalta sydänlihasta ja ulosvirtauskanavaa laajennetaan manuaalisesti. Etanoliablaatiohoidossa ahtaumakohtaa ruokkiva vasemman sepelvaltimon laskevan haaran septaalihaara tyvi tuki-taan pallokatetrilla, ja haaraan ruiskutetaan etanolia, joka saa aikaan pienen paikallisen sydäninfarktin ja ulosvirtauskanava-ahtauman lievenemisen. Leikkaushoidon tulokset sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä ovat koke-neissa keskuksissa erinomaiset. Toisaalta etanoliablaatiohoito on kehittynyt nopeasti, mahdollistaa pikaisen toipumisen ja soveltuu etenkin iäkkäiden ja monisairaiden potilaiden hoitoon sekä niille, jotka eivät halua leikkaushoitoa. Paikallinen erikoisosaaminen vaikuttaa osaltaan hoitomuodon valintaan. Suomessa etanoliablaatioita tehdään tällä hetkellä Helsingissä ja Tampereella.

### **Mitä geenitestejä kannattaa ottaa ja miten tulkitseen niitä?**

Suomalaiset kaksi valtamutaatiota (myosiinia sitovan proteiini C-geenin mutaatio *Q1061X* ja alfatropomyosiinigeenin mutaatio *D175N*), voidaan tutkia kaikista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavista joko edelleen jatkuvan FinHCM-tutkimuksen puitteissa (9) tai Kuopion yliopistosta saatavana maksullisena palvelututkimuksena (<http://www.uku.fi/ktk/dhu/>). Varmistu, että potilas on halukas geenitutkimukseen. Jos geenilöydös on negatiivinen, potilaan hoito toteutetaan kliinisen kuvan mukaan. Tällöin ei voida myöskään käyttää DNA -tutkimusta sukulaisten diagnosoinnissa. Positiivinen geenilöydös mahdollistaa sukulaisten tutkimisen DNA-tutkimuksella. Tällöin esimerkiksi potilaan lapsista tarvitsee seurata kliinisesti vain niitä, joilla on todettu geenivirheen kantajuus. Alfatropomyosiinigeenin valtamutaatioon liittyy jonkin verran suurempi äkkikuolemariski kuin *MYBPC*-valtamutaatioon. *MYBPC*-valtamutaatiolle taas on tyypillistä, että suuri osa geeniposiitivisista on terveitä geenivirheen kantajia. Saman geenin identtiset virheet voivat johtaa kuitenkin hyvin erilaiseen taudinkuvaan ja äkkikuolemariskiin, joten kliininen tutkimus ja riskiarvio kannattaa tehdä edellä mainittujen suuntaviivojen mukaisesti silloinkin, kun taudinaiheuttajamutaatio on tiedossa.

Jos potilaalla on mitokondriotautiin viittaavia ekstrasrakardiaalisia piirteitä, kuten maternaalinen periytyminen, pienikokoisuus, kuulonalenema tai diabetes, harkitse MELAS-mitokondriomutaatiotutkimusta, joka on saatavissa Helsingin ja Oulun yliopistossa.

### **Seuranta**

Hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavat tulee pitää kardiologisessa seurannassa. Useimmiten riittää seuranta harvakseltaan 1–3 vuoden välein, ellei erityistä syytä tiheämmälle seurannalle ole. EKG, kammiopeptiditason mittaaminen ja sydämen ultraäänitutkimus kuuluvat seuranta-tutkimuksiin. Kliininen kuormituskoe ja Holter-rekisteröinti tehdään alkuarvion yhteydessä ja myöhemmin tarvittaessa, tai harvakseltaan esimerkiksi 5 vuoden välein.

Terveitä geenivirheen kantajia, eli niitä joilla on tunnettu taudinaiheuttajamutaatio mutta ei diagnosoitu vaadittuja löydöksiä EKG:ssa tai sydämen ultraäänitutkimuksessa, suositellaan seurattavaksi 3–5 vuoden välein, lapsia tarvittaessa tiheämminkin.

### **Hypertrofisen kardiomyopatian erityispiirteitä lapsilla**

Hypertrofisen kardiomyopatia on lapsilla varsin harvinaisen, koska tauti ilmenee yleensä vasta murrosiän kasvupyrähdysen aikana. Lapsella todettu hypertrofisen kardio-

myopatia merkitsee usein vaikeaa taudinkuvaa ja edellyttää huolellista seuranta. Beetasalpaajahoito aloitetaan suomalaisen hoitokäytännön mukaisesti kaikille lapsille, joilla todetaan hypertrofinen kardiomyopatia. Diagnoosi perustuu sydämen ultraäänitutkimukseen (septum yli + 2 SD suhteutettuna lapsen pinta-alaan) ja EKG-muutoksiin. EKG-muutokset voivat ilmaantua ennen ultraäänessä todettavaa vasemman kammion paksuuntumista. Jos toisella vanhemmista on tiedossa hypertrofinen kardiomyopatia, on lapsen tutkimus tarpeellinen. Tällöin normaali löydös ei poissulje hypertrofista kardiomyopatiaa, ja harvajaksoinen seuranta on suositeltava lapsuusiällä.

### Sukulaisten tutkiminen

Kansainvälisen suosituksen mukaisesti hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien lapset, sisarukset ja vanhemmat tulee tutkia hypertrofisen kardiomyopatian poissulkemiseksi. Jos potilaan taudinaiheuttajamutaatio on tiedossa, voidaan sukulaisten tutkiminen tehdä verinäytteestä DNA-tutkimuksella. Jos potilaan taudinaiheuttajamutaatiota ei tunneta, ei geenitutkimuksesta ole sukulaisten kohdalla hyötyä, joten heidät tutkitaan sydämen ultraäänitutkimuksella ja heistä otetaan EKG hypertrofisen kardiomyopatian poissulkemiseksi.

### Tulevaisuuden haasteita

Hypertrofiselle kardiomyopatialle tyypilliset sydänlihaksen paksuuntuminen ja arpeutuminen eivät ole väistämättömiä seurauksia hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttavasta sarkomeerimutaatiosta, vaan muut vielä suurelta osalta tuntemattomat tekijät vaikuttavat olennaisesti sydänmuutosten syntyyn. Suomalaisessa potilasaineistossamme olemme havainneet sytokiinin ja muiden inflammatoristen tekijöiden olevan yhteydessä sydänlihaksen arpeutumiseen. Hypertrofisen kardiomyopatian taudinkuvaa muovaavien eri tekijöiden tunteminen voi tulevaisuudessa mahdollistaa kammiohypertrofiaa ja fibroosia estävien lääkehoitojen kehittämisen.

## Suvuittainen dilatoiva eli laajentava kardiomyopatia (DCM)

### Mikä on dilatoiva kardiomyopatia?

DCM:lle on tyypillistä sydämen vasemman kammion laajentuminen ja supistumiskyvyn heikkeneminen. Vajaatoiminta ja rytmihäiriöt johtavat merkittävään sairastavuuteen ja kuolleisuuteen.

### Mistä dilatoiva kardiomyopatia johtuu?

DCM:n kaltainen taudinkuva voi johtua lukuisista geneettisistä tai ei-geneettisistä syistä (esim. infektioiden,

toksisiin tai metabolisiin tekijöihin, rintakehän alueen sädehoitoon, systeemisairauksiin tai jatkuva takykardia). Sydänlihassolut tuhoutuvat ja kehittyvät fibroosia.

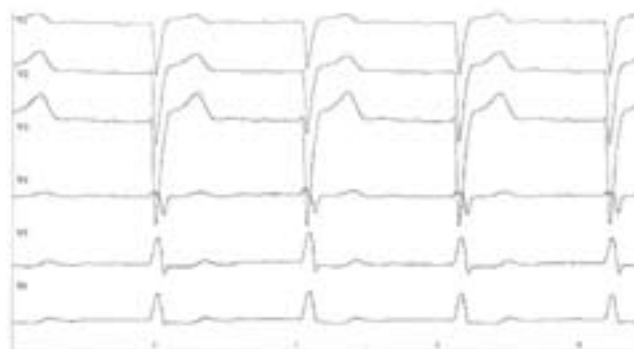
### Genetiikka ja periytyvyys

Sairaus katsotaan suvuittaiseksi, jos kahdella tai useammalla henkilöllä on sama sairaus tai jos DCM -potilaan sukulainen on kokenut selittämättömän äkkikuoleman alle 35-vuotiaana. Nykykäsityksen mukaan ainakin 30 % idiopaattisesta dilatoivasta kardiomyopatiasta saattaa olla suvuittaista. DCM-fenotyyppi noudattaa useimmiten autosomaalista vallitsevaa periytymistapaa, mutta väistyvä, X-kromosomaalinen tai maternaalinen periytymismallikin ovat mahdollisia. Lapsuusiän DCM:n syyt ovat hieman erilaisia kuin aikuisiällä. DCM:ssa tunnetaan yli 30 geenivirhettä yli kahdestakymmenestä tautigeenistä. Suurin osa geenivirheistä sijoittuu joko soluluurangon, tumakelmun tai sarkomeerin valkuaisaineita koodaaviin geneeihin.

### Lamiini A/C -geeni (LMNA)

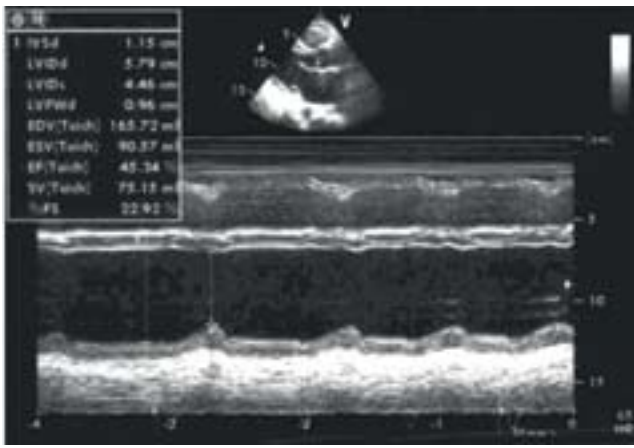
Toistaiseksi käytännössä merkittävin DCM-tautigeeni aikuisilla on lamiini A/C-geeni (LMNA) kromosomissa 1p1. Se koodaa tumakelmun rakenneproteiinia ja vaikuttaa kromatiinin toimintaan. LMNA:n eri mutaatiot aiheuttavat monimuotoisen, laminopatioiksi kutsutun tautikirjon. LMNA:n mutaatiot voivat aiheuttaa pelkän vaikean sydänsairauden tai neuromuskulaarisairauden ja joissain tapauksissa on piirteitä kummastakin.

Tri Satu Kärkkäinen kuvasi väitöskirjatyössään (KYS) suomalaisilla potilailla useita, pelkkää kardiomyopatiaa aiheuttavia LMNA-mutaatioita (10). Sydänsiirtopotilailla todettiin LMNA:n mutaatioita 9 %:lla tutkituista (11). Mutaatioiden kantajat ovat yleensä oireettomia aikuisikään saakka. Sydänsairaus alkaa tyypillisesti 30–40 vuoden iässä, ensimmäisen asteen eteiskammiokatkoksella. Eteisvärinä tai -lepatus saattavat ilmaantua jo 30 vuoden iässä. Ajan myötä eteiskammiokatkos syvenee, QRS leviää ja etuseinän alueen R-piikit madaltuvat muistuttaen aiemmin sairastettua etuseinäinfarktia (kuva 4).



Kuva 4.





Kuva 5.

Potilaat ovat alttiita saamaan henkeäuhkaavia kammio-peräisiä rytmihäiriötä. Vasemman kammion supistuvuus heikkenee mutta laajentuminen voi jäädä vähäiseksi suhteessa systolisen vajaatoiminnan asteeseen eikä kaikilla potilailla aina edes täytä DCM:n muodollisia kriteereitä (kuva 5). Lähes kaikille LMN-mutaation kantajille ilmaantuu sydänoireita 60 vuoden ikään mennessä. LMNA-mutaatioihin liittyvän DCM:n ennuste on huonompi kuin muun DCM:n, osittain äkillisten kammio-peräisten rytmihäiriöiden takia. Lääkehoidon ohella huomattava osa potilaista tarvitsee jossain vaiheessa rytmihäiriötahdistimen tai päätyy sydämensiirtoon.

### Neuromuskulaarisairauksiin liittyvä DCM

Useisiin perinnöllisiin neuromuskulaarisairauksiin voi liittyä sydänilmentymiä. Dystrofiinigeenin mutaatiot voivat aiheuttaa Duchennen ja Beckerin lihasdystrofi-an ohella myös X-kromosomissa peittyvästi periytyvän kardiomyopatian. Sairaus voi ilmetä pelkkänä laajentavana kardiomyopatiaa tai siihen voi liittyä luuranko-lihasoireita. Joskus myös mutaatiota kantavilla naisilla voi ilmetä sydänlihassairaus. Mutaation kantajilla veren CK-arvot ovat koholla. Mitokondriotauteihin voi liittyä DCM tai HCM ja kliininen ilmeneminen ratkaisee hoitolinjat. Esim. MELAS-mutaation kantajilla on kuvattu HCM, joka etenee DCM-tyyppiseksi.

### Milloin epäilen dilatoivaa kardiomyopatiaa?

Tutkimukset käynnistyvät usein heikentyneen rasi-tuksensiedon, vajaatoiminnan tai rytmihäiriöiden takia. Oireettomilla henkilöillä thorax-kuvassa havaittu vasemman kammion laajentuminen tai EKG:ssa havaittavat vasemman kammion kuormituksen merkit, eteiskammiojohtumisen häiriöt tai etuseinäkytkentöjen QS-kompleksit ovat aihe lisätutkimuksiin.

### Miten tutkin potilasta, jolla epäillään dilatoivaa kardiomyopatiaa?

Indeksipotilaalta tiedustellaan oireiden laatu ja kesto etenkin suorituskyvyn ja rytmihäiriöiden suhteen sekä onko ollut presynkope -tai synkopekohtauksia, jotka voisivat viitata kammiooperäisiin rytmihäiriöihin. Sukuanamneesissa kannattaa selvittää, onko sukulaisilla todettu DCM:a, sydämen vajaatoimintaa tai merkittäviä rytmihäiriöitä, onko asetettu tahdistimia, tehty sydämensiirtoja tai onko tapahtunut äkkikuolemia.

Kliinisessä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota verenpaineeseen, sykkeen laatuun ja taajuuteen. DCM-potilailla voidaan kuulla galopit tai systolinen sivuääni mitraali ja/tai trikuspidaaliläpän vuodon takia. Kaulalaskimopaine, maksan koko ja mahdolliset turvotukset arvioidaan. Huonokuuloisuus, pienikasvuisuus ja diabetes voivat viitata mitokondriotauteihin.

EKG on usein poikkeava. Erityisesti LMNA-mutaatioiden yhteydessä nähdään matalat p-aallot, eteisvärinä tai -lepatus, eteiskammiojohtumisen häiriöitä, etuseinäkytkennöissä matala R ja leveä, LBBB-tyyppinen QRS (kuvat 4 ja 6). Potilailla esiintyy usein kammio-lyöntisyöttä ja VT-pyrähdyksiä. Dystrofiinopatioille on puolestaan tyypillistä sinustakykardia ja lyhyt PQ-ai-ka. Duchennen lihasdystrofiassa oikeanpuoleisissa rintakytkennoissä nähdään korkea R/S -suhde ja lateraalisesti Q-aallot.

Dilatoivan kardiomyopatian diagnoosi perustuu sydämen kaikukuvauksessa todettavaan vasemman kammion laajenemiseen (loppudiasistolinen mitta yli 117 % viitearvosta) ja ja supistumiskyvyn heikkenemiseen (EF alle 45 % tai FS alle 25 %). Laminopatioissa vasen kam-mio laajenee jonkin verran, septumin liike saattaa olla vaisu (kuva 5). Supistuvuuden heiketessä vasen kam-mio usein säilyttää suippenevan muotonsa eikä pyöris-ty pallomaiseksi. Joissain tapauksissa vasemman kam-mion koko voi olla lähes normaali, vaikka supistuvuus on alentunut. Vastaavat löydökset tulevat esille sydämen magneettitutkimuksessa. Dystrofiinigeenin mu-taatioihin liittyy dilatoiva kardiomyopatia, jossa tyypil-lisesti vasemman kammion posterobasaalinen seinämä ohenee eikä supistu kunnolla.

Laboratoriokokeissa kammiopeptidi heijastaa va-jaatoiminnan astetta ja sillä on ennusteellista merki-tystä. Koska DCM:n kaltainen taudinkuva voi liittyä ei-geneettisiin syihin, indeksipotilaan kohdalla tulee kliinisestä tilanteesta riippuen sulkea pois esim. en-dokriiniset, ravitsemusperäiset ja toksiset syyt sekä systeemisairaudet tai laaja-alaisen sepelvaltimotaudin mahdollisuus. CK-arvo saattaa olla koholla neuromus-kulaarisairauksissa, mutta pelkässä LMNA-kardio-myopatiassa pitoisuudet ovat tavallisesti normaaleja.



Kuva 6.

Koholla oleva laktaattipitoisuus ja diabetes viittaavat mitokondriotauteihin.

Sydänlihاسبiopsia ei ole rutiinitutkimus, mutta se voidaan tehdä vaikeaoireisissa, nopeasti etenevissä ja huonosti tavanomaiseen hoitoon reagoivissa tapauksissa. Koepalasta tehdään värjäykset rauta- ja amyloidikertymiä ajatellen. Jos sydänlihاسبiopsiasta tehdään elektronimikroskopia, saatetaan nähdä LMNA-mutaatioihin liittyvät tumakelmun pullistumat. Neuromuskulaarisairauksissa luurankolihasbiopsia voi selvittää diagnoosin. Oireista riippuen, harkinnanvaraisia tutkimuksia ovat holter-rekisteröinti, kliininen kuormituskoe sekä sepelvaltimoangiografia.

### Lasten DCM:n erityispiirteitä

DCM ilmenee usein vajaatoimintana. Idiopaattinen DCM on tavallisin syy. Sairaus voi olla suvuittainen. Taustalla voi olla myokardiitti tai neuromuskulaaritauti tai se voi liittyä monenlaisiin endokriinisiin tai metabolisiin sairauksiin. Erotusdiagnostisesti tulee ottaa huomioon ALCAPA, keuhkovaltimosta lähtevä vasen sepelvaltimo. Hoidon kohteena ovat vajaatoiminta ja rytmihäiriöt sekä tromboembolisten komplikaatioiden esto. Sairauden ennuste on vaihteleva, alkuvaiheen korkea mortaliteetti liittyy usein vajaatoimintaan. DCM onkin merkittävä sydämensiirron syy lapsilla.

### Suvuittaisuuden ja geenitaustan selvittäminen

Sukupuuta piirretään samalla kun selvitetään sukunamneesia. Siihen merkitään tieto sairaista, terveistä sekä

niistä, joiden tilanne on epäselvä. Potilaan ensimmäisen asteen sukulaisille pitäisi tehdä kliininen ja sydämen ultraäänitutkimus sekä ottaa EKG. Sukupuun avulla pyritään arvioimaan onko kyseessä perinnöllinen sairaus ja jos on, periytymismalli.

Geenitutkimuksia voidaan osassa tapauksia käyttää kliinisen diagnoosin varmentamiseen ja indeksipotilaan sukulaisten tutkimiseen, mutta käytännössä valtaosassa tapauksia DNA-diagnoosia ei pystytä tekemään. Tutkimukset on järkevää kohdistaa kliinisen epäilyn ja löydösten pohjalta. Johtumishäiriöllä alkavassa DCM:ssa, jossa vasen kammio on vain lievästi suurentunut, kyseessä voi olla laminopatia. Lamiini A/C-geenin tavallisimman pistemutaation osoitus (Ser143Pro) ja koko geenin sekvensointi voidaan tehdä verinäytteestä maksullisena tutkimuksena Kuopion yliopistossa (<http://www.uku.fi/ktk/dhu>). MELAS-mitokondriotaudin DNA-tutkimus on saatavissa Helsingin ja Oulun yliopistoissa.

### Riskinarviointi

DCM-potilaiden kuolleisuus on huomattava. Noin kolmasosa on äkkikuolemia, joista pääosa puolestaan kammiovärinästä tai kammiotakykardiasta johtuvia. Osa potilaista menehtyy vajaatoimintaan. On perusteltua asentaa rytmihäiriötahdistin potilaalle, joka on jo elvytetty kammiovärinästä tai jolla on pitkäkestoisia kammiotakykardioita. Äkkikuoleman riskiä ennakoivat myös synkope tai huono vasemman kammin supistuvuus, EF alle 30–35 %. Vaikka LMNA-geenin





mutaatioihin liittyy huomattava kammioperäisten rytmihäiriöiden riski, kansainvälisissä äkkikuoleman estoa koskevissa suosituksissa geenianalyysointien tulokset eivät toistaiseksi sisälly ICD- indikaatioihin.

### **Hoito**

DCM-potilaiden hoitolinjat vastaavat pitkälti systolisen vajaatoiminnan hoitoa. Potilaat saavat elintapaohjausta, myös valtimosairauksien riskitekijöiden suhteen. Lääkehoito pohjautuu ACE-estäjiin ja beetasalpaajiin. Tämän ohella voidaan käyttää AT1-salpaajia niille, jotka eivät siedä ACE-estäjiä, vaikeassa vajaatoiminnassa diureetteja, spironolaktonia tai digoksiinia. Tromboembolisten komplikaatioiden estämiseksi varfariinihoito on perusteltu, jos potilaalla on jo ollut tromboembolinen komplikaatio, hänellä on eteisvärinä tai yksittäisissä tapauksissa vaikeassa vajaatoiminnassa.

Dystrofinopatiapotilailla käytetään tavanomaista sydämen vajaatoiminnan lääkehoitoa. Varhain aloitusta beetasalpaaja- tai ACE-estäjähoitosta saattaa olla hyötyä. MELAS-potilaiden kohdalla metformiinia ei suositella käytettäväksi laktaattiasidoosin riskin takia ja koska metformiini voi heikentää mitokondrioiden toimintaa. Statiinien on epäilty vaikuttavan epäedullisesti mitokondrioiden toimintaan. Hyperkolesterolemian hoitoon voidaan harkita gemfibrosiilia tai etsetimibia.

Bradykardiaa hoidetaan tarvittaessa tahdistimella. Nopeiden eteis- tai kammioperäisten rytmihäiriöiden hoidossa voidaan tarvita lääkehoidon ohella rytmihäiriötahdistinta tai joissain tapauksissa muita elektrofysiologisia hoitotoimenpiteitä. Vaikeassa vajaatoiminnassa voidaan harkita biventrikulaaritahdistuksen mahdollisuutta ja ääritilanteissa sydänsiirtoa.

### **Seuranta**

DCM-potilaan säännöllinen kardiologinen seuranta on aiheellista vakaassa tilanteessa vuosittain, tarvittaessa tiheämmin. Huomiota kiinnitetään oireisiin ja suorituskykyyn ja rytmiin. Rytmihäiriöiden selvittämiseksi tarvitaan usein EKG:n ohella holter-rekisteröintiä tai rasiituskoetta. Sydämen ultraäänitutkimuksessa huomioidaan vasemman kammion toiminta ja eteiskammion läppien vuodot. Laboratoriokokein seurataan mm. verenkuvaa vajaatoimintapotilaan anemian varalta, kammiopeptiditasoa sekä munuaisten toimintaa. Seurannassa tulee muistaa arvioida laitehoitojen tarvetta. Vaikeassa vajaatoiminnassa tulee ennen kardiaalista kaikkia käydä läpi, onko potilas sydämensiirron piirissä.

Useimmiten suvun tautimutaatiota ei voida osoittaa. Virallista suositusta DCM-potilaan sukulaisten seu-

rannasta tässä tapauksessa ei vielä ole, joskin on esitetty, että aikuisilta ensimmäisen asteen sukulaisilta tutkittaisiin EKG esim. vuosittain ja sydämen kaikukuvaus 3–5 vuoden välein, lapsilta useammin. On tärkeää neuvoa indeksipotilaan sukulaisia ottamaan herkästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmaantuu DCM:n oireita, kuten hengästyvyyttä tai rytmihäiriöitä.

Jos suvun tautimutaatio tunnustetaan, sen avulla voidaan tunnistaa oireettomatkin kantajat ja ohjata heidät seurantaan. Vaikka seurantataajuudesta ei ole virallista suositusta, LMNA-mutaation kantajille on tehty kliininen tutkimus, EKG ja sydämen ultraäänitutkimus vuosittain. Ne, jotka eivät ole mutaation kantajia, voidaan useimmiten vapauttaa seurannasta. Etenkin oireettomien henkilöiden DNA-testaus edellyttää, että tutkimusta pyytävässä yksikössä pystytään tarjoamaan potilaalle neuvontaa sekä ennen näytteenottoa että tulosten valmistuttua ja ohjaamaan hänet tarvittaessa kliiniseen seurantaan ja hoitoon. Koska sairauden ei ole suomalaisilla osoitettu ilmenevän kliinisesti alle 18-vuotiailla, testauksesta päättäminen on mahdollista siirtää aikuisikään.

### **Oikean kammion arytmogeeninen kardiomyopatia (arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy, ARVC)**

ARVC on harvinainen sydänlihassairaus, jossa pääasiassa oikean kammion seinämä korvautuu vaihtelevassa määrin rasva- ja sidekudoksella. ARVC voi ilmetä jo nuoruudessa rasiituksessa ilmaantuvina kammiotakykardioina tai vajaatoimintana.

Diagnoosin kulmakivinä ovat oikean kammion seinämuutokset, jotka voidaan todeta kuvantaen tai sydänlihasbiopsialla, ja tyypilliset EKG-piirteet. Suomalaisilla potilailla sairaus oli suvuittainen ainakin neljäosassa tapauksia (12). Se jakautui kliinisesti rytmihäiriöpainotteiseen ja oikeaa kammiota laajentavaan muotoon. Muualla maailmassa useat soluvälien desmosomaalisia proteiineja koodaavat geenit, etenkin plakofiliini, ovat osoittautuneet tärkeiksi, mutta Suomessa plakofiliinin osuus ei ole ollut yhtä suuri.

Hoidon pääkohteena ovat kammioperäiset rytmihäiriöt. Niiden arvioinnissa käytetään mm. holter-rekisteröintejä ja kliinistä rasiituskoetta, tarvittaessa elektrofysiologista tutkimusta. Äärimmäistä fyysistä rasiitusta suositellaan vältettäväksi. Rytmihäiriöiden estoon voidaan käyttää beetasalpaajia, sotalolia tai amiodaronia. Joissain tapauksissa tulee kyseeseen katetriablaatio tai rytmihäiriötahdistinhoito. Ensimmäisen asteen suku-

laisten tutkiminen on suositeltavaa. Rutiininomaisia geenitestejä ei ole käytettävissä.

### Trabekuloiva kardiomyopatia (left ventricle non-compaction, LVNC)

Kyseessä on toistaiseksi luokittelematon sydänlihassairaus, jossa vasemman kammion seinämän sisempi kerros on syntymästä saakka löyhästi trabekuloitunut ja paksu (13). Trabekkeleiden välille jäävät poimut ovat syviä. Vasen kammio voi myös dilatoitua ja hemodynaamiikka saattaa olla restriktiivinenkin. Sairaus voi olla itsenäinen, liittyä erilaisiin syndroomiin tai neuromuskulaarisiin oireyhtymiin.

Oireet johtuvat vajaatoiminnasta, rytmihäiriöistä tai tromboembolisista komplikaatioista. Sairaus saattaa ilmetä jo varhaislapsuudessa tai vasta vanhuusiällä.

Diagnostiikka pohjautuu sydämen ultraääni- tai magneettitutkimukseen. Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon hypertrofinen kardiomyopatia, apikaalinen trombi sekä normaalin trabekulaation vaihtelu. EKG:ssa ja laboratorioskokeissa voidaan nähdä epäspesifisiä löydöksiä ja CK-tasot saattavat olla koholla. Sydänlihaskiirran löydökset ovat epäspesifisiä, fibroosipainotteisia. Kliiniseen käyttöön soveltuvia geenitestejä ei ole.

Hoidossa tromboembolisten komplikaatioiden esto varfariinilla on tärkeää. Vajaatoiminnan ja rytmihäiriöiden hoito noudattavat yleisiä periaatteita. Sairaus saattaa olla suvuttainen ja siksi ensimmäisen asteen sukulaisten tutkiminen on suositeltavaa. Lasten ohjaaminen lastenkardiologiseen arvioon on erityisen tärkeää tromboembolisten komplikaatioiden estämiseksi sekä siksi, että restriktiivinen hemodynaamiikka voi johtaa pulmonaalipaineen nousun kautta pysyvään keuhkovastuksen nousuun, ellei sydämen siirtoon ryhdytä ajoissa.

### Kiitokset

Kiitokset lastenkardiologi Tuija Poutaselle hypertrofisen kardiomyopatian lapsuusikää koskevan osuuden tarkistamisesta.

### Viitteet

1. 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.

2. Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. Jul 12 2005; 112(2): 293–296.
3. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2004/6/5 2004; 363(9424): 1881–1891.
4. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. Mar2008;5(3):158–168.
5. Jääskeläinen P, Miettinen R, Kärkkäinen P, 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(1):23–32.
6. Jääskeläinen P, Soranta M, Miettinen R, Saarinen L, Pihlajamäki J, Silvennoinen K, Tikanoja T, Laakso M, Kuusisto J. The cardiac beta-myosin heavy chain gene is not the predominant gene for hypertrophic cardiomyopathy in the Finnish population. *J Am Coll Cardiol*. Nov 15 1998;32(6):1709–1716.
7. Hedman A, Hartikainen J, Vanninen E, Laitinen T, Jääskeläinen P, Laakso M, Peuhkurinen K, Kuusisto J. Inducibility of life-threatening ventricular arrhythmias is related to maximum left ventricular thickness and clinical markers of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to the Asp175Asn mutation in the alpha-tropomyosin gene. *J Mol Cell Cardiol*. 2004/1 2004;36(1):91–99.
8. Sipola P, Lauerma K, Jääskeläinen P, Laakso M, Peuhkurinen K, Manninen H, Aronen HJ, Kuusisto J. Cine MR imaging of myocardial contractile impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to Asp175Asn mutation in the alpha-tropomyosin gene. *Radiology*. Sep 2005;236(3):815–824.
9. Kuusisto J, Heliö T, Kaartinen M, Aalto-Setälä K, Jääskeläinen P, Hämäläinen L, Miettinen R, Nieminen MS, Laakso M. 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.

10. 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; 25:885–893.
11. 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.
12. Kaartinen M, Heliö T, Kärkkäinen S, ym. Characterisation of familial and sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia in Finland. *Ann Med*. 2007;39(4):312–8.
13. Jenni R, Oechslin E ja van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007; 93:11–15. ■

*Johanna Kuusisto*  
*ma. kardiologian professori*  
*Kardiologinen yksikkö*  
*Kuopion yliopistollinen sairaala*  
*PL 1777*  
*70211 Kuopio*  
*johanna.kuusisto@kuh.fi*

*Tiina Heliö*  
*dosentti*  
*Helsingin yliopistollinen keskussairaala*  
*Meilahden sairaala, Kardiologian klinikka*  
*PL 340*  
*00029 Helsinki*  
*tiina.helio@hus.fi*