

**Perinnöllisyyslääketieteen tarjoamat konsultaatiot ja
tutkimukset osana lasten sydänpoliklinikan toimintaa
Tyksissä vuosina 2010–2023**

Petteri Hirvonen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Perinnöllisyyslääketieteen tarjoamat konsultaatiot ja tutkimukset osana lasten sydänpoliklinikan toimintaa Tyksissä vuosina 2010–2023

Petteri Hirvonen

Kliininen laitos (Tyks, Lasten ja nuorten klinikka)

Kevätlukukausi 2026

Vastuuhenkilö: EL, dosentti Raakel Luoto

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

Oppiaine: Lastentaudit

Tekijä: Petteri Hirvonen

Otsikko: Perinnöllisyyslääketieteen tarjoamat konsultaatiot ja tutkimukset osana lasten sydänpoliklinikan toimintaa Tyksissä vuosina 2010–2023

Ohjaajat: dosentti Raakel Luoto, osastonylilääkäri Maria Haanpää

Sivumäärä: 30 sivua

Päivämäärä: Helmikuu 2026

Perintötekijöillä on merkittävä rooli lasten sydänsairauksien etiologiassa. Sydänsairaudet ovat kuitenkin etiologialtaan monitekijäiset, sillä niihin vaikuttaa perintötekijöiden lisäksi muun muassa ympäristötekijät. Perinnöllisyyslääketieteellä on kasvava rooli lasten sydänsairauksien diagnostiikassa, hoitolinjojen valinnassa ja perheiden geneettisessä neuvonnassa.

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä tutkittiin vuosina 2010–2023 Tyksin lasten ja nuorten klinikan lasten sydänpoliklinikalla hoidetuille potilaille tehtyjä perinnöllisyyslääkärin konsultaatioita ja geneettisiä tutkimuksia. Tavoitteena oli selvittää, kuinka paljon lasten sydänpoliklinikan potilaille tehdään geneettisiä tutkimuksia, mitkä ovat tavallisimmat tutkimuksiin johtavat syyt tai oireet ja miltä osalta tutkittavilta löydetään merkittävä perinnöllinen selitys oireille tai löydöksille. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin, onko geneettisen diagnoosin löytyminen näillä potilailla vaikuttanut hoitolinjaan, seurantaan tai sukulaisten tutkimiseen.

Tutkimusaineisto kerättiin siten, että potilastietojärjestelmästä seulottiin lapset, joista oli tehty lasten sydänpoliklinikalta konsultaatiopyyntö perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalle tai lasten sydänpoliklinikalta käsin geneettisiä tutkimuksia. Lisäksi tehtiin haku laajalla diagnoosilistalla lasten sydänpoliklinikalla hoidetuista lapsista ja näiden potilasasiakirjoista selvitettiin mahdollisesti tehdyt perinnöllisyyslääketieteen konsultaatiot ja geneettiset tutkimukset. Nämä hakumenetelmät tuottivat yhteensä 89 potilasta.

Tutkimusaineistossa lasten sydänpoliklinikalta 37 potilaasta (41,6 %) tehtiin konsultaatio perinnöllisyyslääketieteen poliklinikkaan. Aineiston potilaista 79:lle (88,8 %) tehtiin geneettisiä tutkimuksia. Tyypillisimmin tilattiin geenipaneelitutkimuksia ja yksittäisten geenivarianttien tutkimuksia. Geneettisistä tutkimuksista patologisia tai todennäköisesti patologisia löydöksiä oli 32 potilaalla (38,1 %), normaalilöydöksiä 47:llä (56,0 %) ja merkitykseltään epäselvän variantin (variant of uncertain significance) eli VUS-löydöksiä 5:llä (5,9 %). Sivulöydöksiä, eli löydöksiä, jotka eivät liittyneet alkuperäiseen syyhyn, jonka vuoksi tutkimus tehtiin, ei todettu kenelläkään tutkittavalta.

Patologiset tai todennäköisesti patologiset löydökset jakautuivat rytmihäiriöihin 13 potilaalla (40,6 %), kardiomyopatioihin 8:lla (25,0 %), syndroomiin 7:llä (21,9 %) ja rakenteellisiin anomaliaihin 4:llä (12,5 %). Niillä potilailla, joilla oli patogeenisiä löydöksiä, tyypillisimpiä kliinisiä löydöksiä olivat sydämen sivuääni, sydämen rakenteen muutokset ultraäänitutkimuksessa ja pitkä QT-aika EKG:ssa. Patogeeniset löydökset vaikuttivat 14 potilaan (43,7 %) hoitoon ja 18:lla (56,3 %) löydös ei vaikuttanut hoitolinjaan. Kaikille 14 potilaalle hoitona aloitettiin beetasalpaajalääkitys. Suurimmalla osalla löydös johti seurantalinjaan ja noin 40 % tutkittavista löydös johti 1. asteen sukulaisten tutkimiseen.

Tämä tutkimus toi uutta tietoa Tyksin lasten sydänpoliklinikan toiminnasta perinnöllisten sydänsairauksien selvittämisessä, yhteistyöstä perinnöllisyyslääketieteen poliklinikan kanssa ja kehittyneen geeniteknologian vaikutuksista kliiniseen työhön. Tämän tutkimuksen päätuloksena voidaan pitää geneettisten tutkimusmenetelmien lisääntynyttä merkitystä lasten sydänpoliklinikan potilailla.

Avainsanat: lasten sydänsairaudet, perinnöllisyyslääketiede, geneettiset tutkimukset

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Kirjallisuuskatsaus	6
2.1	Lasten perinnölliset sydänsairaudet	6
2.2	Lasten kardiomyopatiat	6
2.2.1	Hypertrofinen kardiomyopatia	7
2.2.2	Dilatoiva kardiomyopatia	7
2.2.3	Muut kardiomyopatiat	8
2.3	Kammioperäiset rytmihäiriöt	10
2.3.1	Pitkä QT-oireyhtymä	10
2.3.2	Muut kammioperäiset rytmihäiriöt	11
2.4	Oireyhtymiin liittyvät sydänilmentymät	12
2.5	Genetiikan tutkimukset ja perinnöllisyysneuvonta	13
2.5.1	Tutkimusmenetelmät	13
2.5.2	Perinnöllisyysneuvonta	15
3	Aineisto ja menetelmät	17
3.1	Aineisto	17
4	Tulokset	20
4.1	Sukupuoli- ja ikäjakauma	20
4.2	Tehdyt geneettiset konsultaatiot ja niiden syyt	20
4.3	Tehdyt geneettiset tutkimukset ja niiden löydökset	21
4.4	Tutkittavien status- ja sydänlöydökset	23
4.5	Patogeenisten tutkimuslöydösten vaikutus hoitoon, seurantaan ja sukulaisten tutkimiseen	24
4.6	Tutkittavien diagnoosit	24
5	Pohdinta	29
6	Yhteenvedo	32
7	Lähteet	33

1 Johdanto

Synnynnäisten sydänsairauksien diagnosointi on muuttunut viime vuosikymmeninä merkittävästi eritoten kehittyneiden geneettisten tutkimusmenetelmien myötä. Laaja-alaiset geneettiset sekvensointitutkimusmenetelmät ovat vakiinnuttaneet paikkansa kliinisessä työssä, ja niiden ansiosta voidaan saada entistä kattavampi käsitys potilaan kliinisten löydösten taustoista, sairauden mahdollisesta ennusteesta tai sairastumisriskistä. Geenidiagnostiikan uusien mahdollisuuksien johdosta kansainväliset asiantuntijayhteisöt ovat antaneet uusia suosituksia ja ohjeita kliinistä työtä varten. Diagnostisissa tutkimuksissa todetaan tänä päivänä tuhansia eri geenivariantteja, joita luokitellaan ACMG-luokituksen mukaisesti viiteen eri luokkaan variantin tai muutoksen mahdollisen patogeenisyyden mukaisesti.

Lasten sydänsairauksien tutkimisessa geenidiagnostiikka on tänä päivänä osa primääridiagnostiikkaa, etenkin kardiomyopatioiden ja rytmihäiriöiden osalta. Geneettiset tutkimukset auttavat kliinikkoa varmistamaan diagnoosin, ohjaamaan hoitoa kohdennetusti sekä informoimaan potilaita ja heidän sukulaisiaan sairauden luonteesta ja ominaisuuksista.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) lasten sydänpoliklinikalla vuosien 2010–2023 aikana hoidettujen lasten yleisimpien synnynnäisten sydänsairauksien diagnostiikkaan johtaneita syitä kliinisistä ilmentymistä sukurasitukseen sekä tutkittiin geneettisten tutkimusten tuloksia ja niiden seurauksia. Samalla tutkittiin lasten sydänpoliklinikan sekä perinnöllisyyslääketieteen poliklinikan yhteistyötä tehtyjen konsultaatioiden ja geneettisten tutkimusten perusteella. Tällä tutkimuksella pyrittiin myös huomaamaan muutoksia tehtyjen geenitutkimuksien tyypeissä tutkimusvuosien aikana.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Lasten perinnölliset sydänsairaudet

Lasten perinnöllisiä sydänsairauksia ovat sydämen synnynnäiset rakenneviat, kardiomyopatiat ja kammioeräiset rytmihäiriöt. Nämä sairaudet aiheuttavat merkittävästi sydämen vajaatoimintaa, rytmihäiriöitä, tromboembolisia komplikaatioita, sydämensiirtoja ja äkkikuolemia ikäryhmästä riippumatta. (1.) Tietyt fenotyypit eli ilmiäiset voivat olla joko perinnöllisiä tai hankinnaisia, mikä haastaa sekä diagnostiikkaa että hoitolinjan valintaa. Arviot esiintyvyyksistä ovat vaihtelevia, enimmillään perinnöllisten fenotyyppien osuus on 20–48 %. (2) Aikuisilla hankinnallisia syitä sydänlihaksen rakenteen tai toiminnan muutokseen voi olla lihavuus, verenpainetauti, tyypin 2 diabetes ja sepelvaltimotauti. Lapsilla kardiomyopatiat voivat liittyä myös oireyhtymiin, kertymäsairauksiin tai mitokondriosairauksiin. (2.)

2.2 Lasten kardiomyopatiat

Lasten kardiomyopatioiden eli sydänlihassairauksien vuosittainen ilmaantuvuus on n. 1/100 000, tosin alle 1-vuotiaiden ryhmässä ilmaantuvuus 8/100 000. (2) Ilmenemismuotoja kardiomyopatioissa ovat sydämen vajaatoiminta, henkeä uhkaavat rytmihäiriöt ja tromboemboliset komplikaatiot. Niillä potilailla, joilla kardiomyopatia on todettu ensimmäisenä elinvuotena, löydös liittyy suuremmalla todennäköisyydellä johonkin perussairauteen, esimerkiksi oireyhtymään, mitokondrio- tai aineenvaihduntatautiin. Siksi diagnostiikassa on huomioitava, onko potilaan sairaus yksittäinen sydänlihaksen rajoittuva sairaus vai onko sydänlihassairauden oireilu osa systeemisairautta. (1.)

Hoitopäätökset kardiomyopatioissa tehdään useimmiten kliinisiin löydöksiin tukeutuen, ei pelkästään geenitestauksen tulokseen perustuen. Geenitestauksen merkittävin hyöty onkin sydänsurannan kohdentaminen oikeisiin potilaisiin tai riskissä oleviin tapauksiin. Osa potilaista voidaan negatiivisen testaustuloksen perusteella vapauttaa kliinisestä seurannasta. Yleisimmin lapsilla tavattavat kardiomyopatiat ovat hypertrofinen (hypertrophic cardiomyopathy) (HCM) ja dilatoiva kardiomyopatia (dilated cardiomyopathy) (DCM). Muut kardiomyopatiat ovat harvinaisempia, ja uusia tapauksia Suomessa lapsilla ei todeta edes vuosittain. (1.)

2.2.1 Hypertrofinen kardiomyopatia

Hypertrofinen kardiomyopatia eli HCM on sydänlihassairaus, jossa sydänlihassainämä paksuuntuu. Etenkin vasemman kammion seinämä paksuuntuu HCM:ssa epäsymmetrisesti ilman erillistä ulkoista sydänlihasta kuormittavaa tekijää, kuten hoitamatonta verenpainetautia.

(2.) Diagnoosi HCM:ssa perustuu sydämen ultraäänitutkimukseen (UKG). UKG:ssa löydöksenä on kammioväliseinämän paksuuntuminen, diagnostinen raja on seinämän läpimitan ollessa yli 2 keskihajonnasta (standard deviation) (SD), viitearvo määräytyy pinta-alan mukaan.

(1.) Vasemman kammion paksuuntumisesta huolimatta sen supistuvuus pysyy hyvänä. Pienelle osalla HCM:aa sairastavista potilaista kehittyy ajan myötä sydämen systolinen vajaatoiminta.

Histologisesti sydänlihaskudoksessa on nähtävissä sydänlihassäikeiden epäjärjestäytyneisyyttä, sidekudosta ja pienten suonten seinämien paksuuntumista. HCM on merkittävä sydänperäisen äkkikuoleman riskitekijä nuorilla ja urheilijoilla, siksi HCM:lle altistavan geenivariantin kantajat pyritään tunnistamaan.

(2.) HCM:lle altistavia geenivirheitä tunnetaan nykyisin kymmenissä geneeissä. Tavallisimmat HCM:lle altistavat geenit ovat: MYH7- (myosiinin raskasketju) tai MYBPC3- (myosiinia sitova C3). Geenidiagnostiikka HCM:ssa on kannattavaa aloittaa tutkittavasta, jolla on kliiniseen sairauteen sopivimmat löydökset. Mikäli sairaudelle altistava geenivirhe todetaan, voidaan geenitutkimuksia laajentaa lähisukulaisiin kohdentaen.

(2.)

2.2.2 Dilatoiva kardiomyopatia

Dilatoiva kardiomyopatia eli DCM on sydänlihassairaus, jonka ilmentyminä ovat vasemman tai kummankin sydämen kammion laajeneminen ja sydänlihaksen supistuvuuden heikentyminen. Dilatoiva kardiomyopatia diagnosoidaan sydämen ultraäänitutkimuksella.

Diagnoosikriteereinä ovat suurentunut vasemman kammion tilavuus (loppudiasstolen aikana kammion läpimitta on yli +2 SD pinta-alan mukaisesta viitearvosta) ja vasemman kammion heikentynyt supistuvuus (ejektiofraktio alle 50 % ja lyhenemisfraktio alle 25 %). (1.) Lapsuusiässä ilmenevän dilatoivan kardiomyopatian oirekuvan taustalla voivat olla oireyhtymät, hermo-lihassairaudet tai harvinaiset aineenvaihduntasairaudet.

Dilatoivaa kardiomyopatiaa voidaan pitää perinnöllisenä, mikäli ainakin kahdella perheenjäsenellä ilmenee DCM idiopaattisena tai yhdellä perheenjäsenellä on idiopaattinen DCM ja jollakulla toisella ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut selittämätön äkkikuolema

alle 35-vuotiaana. (2.) Perinnöllisen dilatoivan kardiomyopatian periytymistapoja ovat autosomaalisesti vallitseva, autosomaalisesti peittyvä, X-kromosomaalinen sekä mitokondriotautien osalta maternaalinen. Sairauden taustalta on identifioitu kymmeniä geenejä. Suomessa yleisimmät DCM:n taustalla olevat geenit koodaavat titiiniä (TTN) tai tuman laminan proteiineja (LMNA). Geenipaneelitutkimuksien myötä geenidiagnostiikka on tarkentunut dilatoivan kardiomyopatian osalta viime vuosina.

Mikäli tutkittavan sairautta selittävä geenivirhe löydetään, voidaan seuranta kohdentaa niihin sukulaisiin, jotka ovat variantin kantajia. Oireettomia ensimmäisen asteen sukulaisia tulisi seurata säännöllisesti, jos suvun geenivirhe ei ole tiedossa. Sukujen arviointia haastaa se, että sairaus ilmenee tutkittavilla usein vasta aikuisena. Normaalilöydös sydämen ultraäänitutkimuksessa nuorena aikuisena ei poissulje perinnöllisen sairauden puhkeamisen mahdollisuutta myöhäisemmällä iällä. Geenivirheen identifioimisen todennäköisyys onkin todettu suuremmaksi niissä perinnöllisissä dilatoivissa kardiomyopatioissa, joissa taudinkuva alkaa sydämen johtumisratojen häiriöillä. Näissä tapauksissa geenivirhe esiintyy tyypillisesti LMNA- tai SCN5A-geeneissä. (2.)

2.2.3 Muut kardiomyopatiat

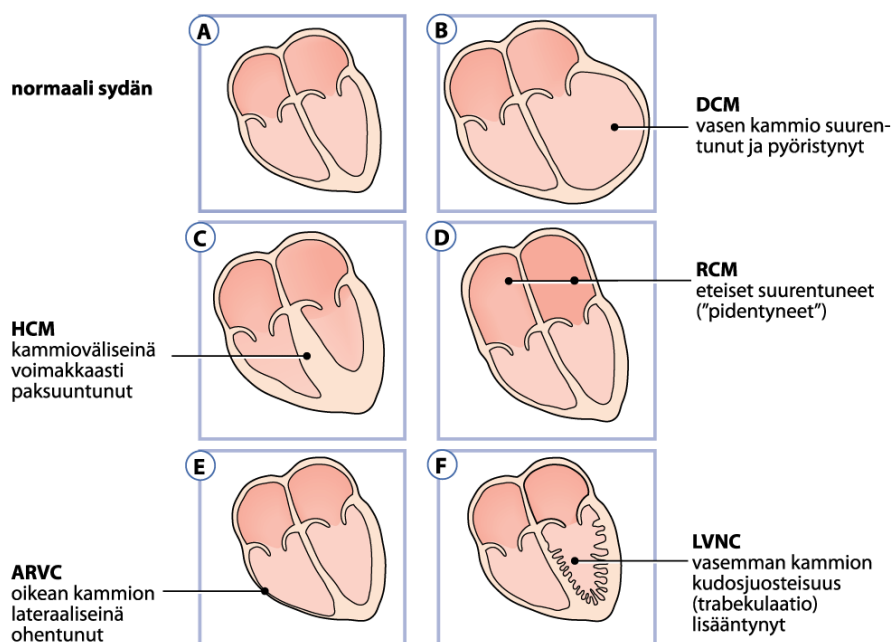
Muut kardiomyopatiat ovat lapsilla harvinaisempia kuin HCM ja DCM. Joissain kardiomyopatioissa kuluu useita vuosia siihen, että genotyyppi johtaa tietyn sairauden fenotyyppiin, joten sairauden diagnosointivaiheessa potilas voi olla jo aikuinen. (1.)

Restriktiivinen kardiomyopatia (restrictive cardiomyopathy) (RCM) on harvinainen mutta kaikkein huonoennusteisin kardiomyopatioiden muoto. (1) Jopa yli puolet RCM:aa sairastavista menehtyy tai on saanut sydämensiirron kahden vuoden sisällä diagnoosista. Ainoa ennustetta kohentava hoitomuoto RCM:aan on sydämensiirto. (3.)

Oikean kammion arytmogeeninen kardiomyopatia (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy) (ARVC) on sydänlihassairaus, jossa ilmenee kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja useimmiten oikean kammion vajaatoimintaa. Kammiovajaatoiminta johtuu ARVC:ssa sydänlihaskudoksen korvautumisesta rasva- ja sidekudoksella. (1.) (3.)

Lisäksi on olemassa muita, erittäin harvinaisia kardiomyopatian muotoja, jotka ovat luokittelemattomia. Näistä esimerkkinä on vasemman kammion trabekuloiva kardiomyopatia (left verticalar noncompaction cardiomyopathy) (LVNC), jota pidettiin yhtenä kardiomyopatian muotona vuoteen 2023 saakka. Tässä kardiomyopatiassa tyypillistä on kudosuosteisuuden poikkeavuus. Sairaudessa sydänlihaksen sisäkerros paksuuntuu, ja siihen muodostuu sormimaisia trabekkeleja eli pullistumia, joiden väliin jää ns. poukamia, joihin muodostuu herkästi trombeja, mikäli vasemman kammion supistuvuus on heikentynyt. (1.) Tosin vuonna 2023 Euroopan kardiologian seura (ESC) teki linjauksen, jossa luovuttiin LVNC-termistä ja siirryttiin termiin hypertrabekulaatio, sillä tätä ilmentymistä pidetään nykyisin enemmän fenotyypisenä piirteenä kuin itsenäisenä kardiomyopatiانا. (2)

Uutena kardiomyopatiatyypinä ESC:n vuoden 2023 suosituksessa esitettiin ei-laajentava vasemman kammion kardiomyopatia (non-dilated left ventricular cardiomyopathy) (NDLCV). (2) NDLCV on uusi ryhmä eri kardiomyopatioita. Sen diagnoosi pohjautuu useimmiten sydämen magneettitutkimukseen, joskus myös ilman geneettisen tutkimuksen varmennusta. NDLCV on arviolta 5 % lasten kardiomyopatioista mutta esiintyvyys ei ole tarkasti tiedossa. (3.)



Kuva 1: Eri kardiomyopatioiden tyypilöydöksiä.

Kuva julkaistu alunperin Käytännön lastenkardiologiaa -oppikirjassa. (1)

2.3 Kammioperäiset rytmihäiriöt

Kammioperäiset rytmihäiriöt johtuvat yleisesti ottaen geenivirheistä, jotka johtavat muutoksiin pääasiassa natriumin, kaliumin ja kalsiumin aineenvaihduntaan vaikuttavissa ionikanavissa ja niiden toimintaa ohjaavissa proteiineissa. Suurin osa rytmihäiriöistä periytyy autosomaalisti periytyvästi. Vaihteleva penetranssi on yleistä kammioperäisten rytmihäiriöiden kohdalla. Tämä tukee ajatusta siitä, että geneettisten tekijöiden lisäksi ympäristötekijöillä on vaikutusta rytmihäiriöiden fenotyyppiin. Kammioperäisissä rytmihäiriössä sydän on tyypillisesti rakenteeltaan normaali. Rytmihäiriöihin liittyvien geenivirheiden tunnistaminen potilailta on erityisen tärkeää, sillä kammioperäiset rytmihäiriöt johtavat isoon osaan nuorten sydänperäisissä äkkikuolemista. (4.)

2.3.1 Pitkä QT-oireyhtymä

Pitkä QT-oireyhtymä (long QT syndrome) (LQTS) voidaan jakaa useaan eri alaluokkaan. Oireyhtymässä geenivariantit johtavat kalium- ja natriumkanavaproteiinien toimintahäiriöön sydänlihassoluissa. (1) Pitkä QT-oireyhtymälle altistavaa geenivarianttia kantaa 1:250 suomalaisista. Oireyhtymässä osalla potilaista löydöksenä on elektrokardiogrammissa eli EKG:ssa olevan QT-ajan pidentyminen, johon ei liity jotakin muuta selittävää tekijää. Lisäksi EKG:ssa voi olla T-aallon poikkeamia. Arviolta 30–50 % potilaista oireyhtymä ilmenee tajuttomuuskohtauksina, joiden taustalla oleva syy on kääntyvien kärkien kammiotakykardia. Pitkä QT-oireyhtymä johtaa erittäin harvoin äkkikuolemaan, joskin yllättävistä äkkikuolemista 10–15 % selittyy pitkä QT-oireyhtymän tyypeillä 1–3. (2.)

Yleisin pitkä QT-oireyhtymä on LQT1, joka johtuu kaliumkanavan (KCNQ1) häiriöstä. Tyypin 2 QT-oireyhtymässä (LQT2) geenivirhe liittyy KCNH2-kaliumkanavaan ja LQT3 osalta virhe on SCN5A-natriumkanavaa koodaavassa geenissä. Perinnöllisistä pitkä QT-oireyhtymää sairastavista potilasta 80 %:lla löytyy selittävä geenivirhe jostakin tunnetusta geenistä. Näistä löydöksistä 92 % selittyy LQT1–LQT3-alityyppien geenivirheillä. (2.) Pitkä QT-oireyhtymä diagnosoidaan kliinisin löydöksin, minkä vuoksi geenitestauksen tulos on diagnoosia vahvistava mutta ei sitä kumoava. Oman haasteensa tähän luovat raja-arvoinen löydös EKG:ssa yhdistettynä merkitykseltään epäselvän variantin löydökseen (variant of uncertain significance) eli VUS-löydökseen jossakin tunnetussa pitkä QT-aika -geenissä. Mikäli suvun geenivirhe

tunnetaan, voidaan diagnoosi poissulkea siltä potilaalta, joka ei kannata tätä varianttia, ja jolla ei ole pidentynyttä QT-aikaa EKG:ssa. Sukuja tutkittaessa voi usein löytyä oireettomia kantajia, joilla on kuitenkin riski rytmihäiriöille, jos QT-aika on pitkä lepo-EKG:ssa. Hoitona suurimmalle osalle LQT1 ja LQT2 -kantajista on beetasalpaajalääkitys. (1.) LQT3-potilaat voivat hyötyä beetasalpaajien lisäksi natriumkanavasalpaajalääkityksestä, esimerkiksi meksiletiinistä. (4)

2.3.2 Muut kammioperäiset rytmihäiriöt

Katekoliaamiiniherkkä monimuotoinen kammiotakykardia (catecholeaminergic polymorphic ventricular tachycardia) (CPVT) on vakava, harvinainen ja perinnöllinen rytmihäiriösairaus, jonka esiintyvyydeksi on arvioitu 1:10 000. (5) Sairauden taustalla on häiriö sydänlihassolujen kalsiumaineenvaihdunnassa. CPVT:aan liittyy huomattava äkkikuoleman riski. Sairaudessa ilmaantuu rasituksen aikaista monimuotoista kammiolisälyöntisyyttä. CPVT:ssa lepo-EKG- ja sydämen ultraäänitutkimukset ovat löydöksiltään normaalit. CPVT diagnosoidaan kliinisellä rasituskokeella tai toteamalla patogeeninen variantti. Sairauden taustalta noin kahdella kolmesta löytyy selittävä patogeeninen variantti (5.) Tyypillisimmin taustalla on RYR2-geenin geenivirhe, joka johtaa kalsiumionien vuotoon sydänlihassolun sisään geenin koodaaman kanavaproteiinin lävitse. Tämä altistaa sydämen rytmihäiriöille. CPVT:aa sairastavilla suositellaan välttämään kilpaurheilua sekä tilanteita, jossa potilas saattaa altistua yllättäville ja vahvoille stressitekijöille. Beetasalpaajahoito, joko propranololilla tai bisoprololilla, aloitetaan suositusten mukaan niille, joilla diagnoosi on vahvistettu kliinisellä rasituskokeella. Tämän hoidon on todettu yhtäjaksoisesti toteutettuna vähentävän sydäntapahtumia jopa yli 50 % (5.) Tosin mikäli geenivariantti todetaan hyvin nuorella iällä, voidaan lääkitys aloittaa jo 3–4 -vuotiailla. (1)

Brugadan oireyhtymä (BrS) on yksi perinnöllisistä rytmihäiriösairauksista. Sen esiintyvyys on arvioitu olevan 1:2000 koko väestössä. Fenotyyppi esiintyy tyypillisesti vasta aikuisiällä, jonka vuoksi oireyhtymä on lapsilla erittäin harvinainen. Brugadan oireyhtymässä tyypillistä on EKG-löydös, jossa on ST-nousuja kytkennöissä V1–V3. Oireyhtymässä sydämen rakenne on normaali, mutta tästä huolimatta tutkittavilla on alttiutta kammioperäiseen tiheälyöntisyyteen, kammiövärinään sekä äkkikuolemaan. Geneettistä etiologiaa on löydetty yli 20 geenissä, joista

SCN5A-geenin patogeeniset variantit ovat tyypillisin löydös (n. 20 % Brugadan oireyhtymäpotilaista). (6.)

2.4 Oireyhtymiin liittyvät sydänilmentymät

Synnynnäiset sydänviat ovat yleisimpiä vastasyntyneitten rakennevikoja ja niitä ilmenee n. 1 % kaikista vastasyntyneistä. Suurin osa (80 %) näistä ilmenee ilman liitännäisvikoja ja 20 % liittyen erilaisiin oireyhtymiin. (7.) Synnynnäiset sydänviat ovat yksi tärkeimmistä syistä lapsuusiän kuolleisuuteen. Tosin synnynnäiset sydänviat ovat yhä yleisempiä aikuisilla kuin aiemmin. Nykypäivänä yli 90 % lapsista, joilla todetaan synnynnäinen sydänvika, selviää aikuisikään asti johtuen edistyneistä diagnostiikkamenetelmistä ja kehittyneistä lääke- ja kirurgista hoidoista. (8.)

Geeneillä ja ympäristötekijöillä on vaikutusta synnynnäisen sydänvian ilmentymiseen. Tuntemattomasta syystä synnynnäinen sydänvika periytyy useimmin äidiltä kuin isältä. (9.) Jopa 40 % tapauksista voidaan todeta spesifinen geneettinen syy, mutta monesti taustalla oleva syy on erittäin heterogeeninen. Synnynnäisen sydänvian taustalla olevan geenivariantin selvittäminen on haastavaa perinnöllisyysmallin monimutkaisuuden, heikentyneen penetranssin ja vaihtelevan ilmaantuvuuden vuoksi. (8.)

Oireyhtymissä sydänvikojen taustalla voi olla mikä tahansa geneettinen syy. Näitä syitä on aneuploidia eli poikkeavuus kromosomien lukumäärässä, kopiolumuutos eli kromosomien osien deleetio tai monistuma ja kolmantena vaihtoehtona yksittäisen geenin patogeeninen variantti. Sydänilmentymät ovat hyvin yleisiä eri oireyhtymissä, jopa tuhanteen eri syndroomaan on raportoitu liittyvän sydänvikoja. (1.)

Downin syndroomaan, eli 21 trisomiaan, liittyy noin 40–50 kertainen riski ilmentää synnynnäisiä rakenteellisia sydänvikoja verrattuna terveeseen väestöön. (10) Jopa puolella Downin syndrooma -potilailla on jokin sydänilmentymä. Downin syndroomaan liittyviä rakenteellisia sydänvikoja ovat eteis-kammioväliseinän aukko, kammioväliseinän aukko, eteisväliseinän aukko, avoin valtimotiehyt ja Fallot'n tetralogia (tetralogy of Fallot) (TOF). (7.)

Monosomia X:ään eli Turnerin oireyhtymään liittyy noin kolmasosalla sydänvikoja, joista tyypillisimmät ovat vasemman ulosvirtauskanavan ahtauma, aortan koarktaatio, kaksipurjeinen

aorttaläppä ja osittain poikkeava keuhkolaskimopaluu. (1, 7). Lisäksi Turnerin oireyhtymään liittyy kohonnut riski aortan aneurysman kehittymiselle. (7).

Yleisin oireyhtymä, jonka aiheuttaa kopiolumuutos, on 22q11.2 mikroleetio. Tässä oireyhtymässä sydänilmentymiä ovat TOF, aortankaaren rakenteelliset poikkeavuudet, kammioväliseinän aukko ja truncus arteriosus eli yhteinen valtimorunko. (1.) Tässä oireyhtymässä jopa 74–85 % potilaista todetaan sydänvika. (7.)

Noonanin oireyhtymä on yksi esimerkki rasopatioista, joissa yksittäisten ihmisen kasvua ja kehitystä säätelevien geenien muutokset johtavat laaja-alaisiin oirekuviin ja ilmentymiin. Sydänvikoja todetaan jopa kolmella neljästä Noonan-potilaasta. (7). Tyypillisimmät sydänilmentymät Noonanin oireyhtymässä ovat pulmonaaliläpän ahtauma, eteis- ja kammioväliseinän aukot, hypertrofinen kardiomyopatia, TOF ja avoin valtimotiehyt. (7) (11)

2.5 Genetiikan tutkimukset ja perinnöllisyysneuvonta

2.5.1 Tutkimusmenetelmät

Helpoin, edullisin ja saavutettavin geneettinen selvitys on huolellinen sukuanamneesi, jonka avulla voidaan yrittää selvittää periytyvän sairauden periytymismallia ja kartoittaa kyseisen suvun tai perheen sairastumisriskiä. Vastaanotolla voidaan piirtää sukupuu, joka voi auttaa potilasta hahmottamaan ja muistamaan suvussa tehdyt muut mahdolliset geneettiset tutkimukset sekä todetut sairaudet. (12.)

Geenitestaukset voidaan jaotella joko diagnostiseen testaukseen, jossa sairastuneelle pyritään löytämään etiologinen diagnoosi, tai ennustavaan testaukseen, jossa terveiltä ihmisiltä pyritään arvioimaan riskiä sairastumiseen. (2)

Geenidiagnostiikka on nykypäivänä hyvin kehittynyttä ja monipuolista. Perimän muutosten analysointi ja tulkinta kehittyvät nopealla tahdilla ja yhä useampia sairauksia on mahdollista tutkia geneettisesti. Useimmiten geenidiagnostiikka toteutetaan verinäytteestä eristetystä deoksiribonukleinihaposta eli DNA:sta. Geneettiset tutkimukset voidaan kohdentaa kromosomilukumäärään, geenipaneeliin, yksittäiseen geeniin tai sen tiettyyn tunnettuun varianttiin (aiemmin käytettiin sanaa mutaatio). Nykyisin koko eksomitutkimus on useimmiten

käytössä oleva laaja tutkimus. Koko genomien tutkiminen on myös mahdollista, mutta tämä ei ole Suomessa vielä rutiinikäytössä oleva tutkimus.

Perinteinen kromosomitutkimus eli karyotyypitys, on hiljalleen syrjäytynyt käytöstä kehittyneimpien kromosomitutkimusmenetelmien vuoksi. Kromosomitutkimuksella voidaan osoittaa kromosomien lukumääräiset ja rakenteelliset muutokset. Karyotyypityksen heikkouksia ovat menetelmän hitaus, sillä se vaatii elävien solujen viljelyä, ja sen epätarkkuus, sillä kromosomin osan muutoksia tutkitaan mikroskoopin avulla.

Karyotyypityksen rinnalle on kehitetty fluoresenssi in situ hybridisaatio -tutkimus (FISH) ja molekyylikaryotyypitutkimus. FISH-tutkimus perustuu perinteiseen karyotyypitykseen. FISH-tutkimuksessa etsitään tietyn geenin tai genomien osan muutoksia leimaamalla tämä osa koettimella, jossa on fluoresoivaa merkkiainetta.

Molekyylikaryotyypitys eroaa muista kromosomitutkimuksista siten, että se voidaan tehdä DNA-näytteestä, ei viljellyistä soluista. Molekyylikaryotyypitys on kromosomitutkimuksista tarkin, se tunnistaa tarkasti sekä pieniä että suuria muutoksia genomien rakenteessa. Tutkimuksessa pyritään selvittämään genomien kopiolumuutoksia eli muun muassa deleetioita ja duplikaatioita. (2.) Molekyylikaryotyypityksen merkitys on vähentynyt uuden sukupolven sekvensointimenetelmän (next-generation sequencing) eli NGS-menetelmän yleistymisen myötä.

Geenipaneelitutkimus, joka on lasten sydänpolilla useimmiten käytössä oleva tutkimus, tehdään NGS-menetelmällä, joka mahdollistaa lukuisten nukleotidisekvenssien analysoinnin samanaikaisesti. NGS-menetelmä on tarkempi, kustannustehokkaampi ja nopeampi kuin aiemmat sekvensointimenetelmät. Yksittäisen geenitutkimuksen sijaan nykyisin käytetään yhä useammin geenipaneelitutkimuksia, jossa tutkitaan samanaikaisesti useita geenejä, jotka ovat liitetty samaan fenotyyppiin. Geenipaneelitutkimuksen hyötyinä ovat menetelmän nopeus ja hinta verrattuna yhden geenin tutkimukseen. (12.) Geenipaneelitutkimusta on hyödyllistä käyttää silloin, kun saman fenotyypin, eli potilaasta havaittavien ilmentymien ja ominaisuuksien, taustalla on todettu useita eri geenejä. (2.) Geenipaneelitutkimukset ovat käytössä lasten sydänsairauksien osalta muun muassa kardiomyopatioiden ja eri rytmihäiriöiden selvittelyissä Suomessa.

NGS-geenipaneelitutkimuksen tulos voidaan luokitella sen mukaan, aiheuttaako variantti sairautta ja kuinka luotettavasti. Variantit luokitellaan ACMG luokituksen mukaisesti viiteen luokkaan: patogeeniseksi, todennäköisesti patogeeniseksi, merkitykseltään epäselväksi variantiksi eli VUS-löydökseksi, todennäköisesti hyvälaatuiseksi ja hyvälaatuisiksi. (12.). Kahta viimeksi mainittua ei raportoida.

Nopeutensa ja kustannustehokkuutensa myötä NGS-menetelmä on mahdollistanut myös koko eksomin tutkimukset kliiniseen käyttöön. Eksomitutkimuksessa voidaan tutkia joko kliininen eksomi (noin 5000 geeniä), jolla tarkoitetaan kaikkia tunnettuja monogeenisiin sairauksiin liitettyjä geenejä, tai koko eksomi (noin 20 000 geeniä), joka kattaa koodaavan alueen kaikki tunnetut geenit (niin sellaiset, jotka on yhdistetty johonkin sairauteen tai oireeseen kuin sellaiset, joita ei ole vielä yhdistetty mihinkään fenotyypin). Nykyään kliinisessä käytössä on ainoastaan koko eksomin tutkimus. Eksomitutkimuksessa voidaan todeta sivulöydöksiä, minkä vuoksi yleensä potilailta kerätään erillinen suostumus etukäteen siitä, haluaako potilas tai verrokkina toimivat vanhemmat tietää mahdolliset sivulöydökset. (2.) Eksomin sekvensointia käytetään vielä rajoitetusti lasten kardiologiassa. Lasten sydänsairauksien osalta eksomitutkimukseen voidaan edetä usein perinnöllisyyslääkärin konsultaation kautta geenipaneelitutkimuksen jälkeen, tai kun epäillä oireyhtymää sydänilmentymän taustalla. (3.) (12.)

2.5.2 Perinnöllisyysneuvonta

Perinnöllisen sairauden toteaminen potilaalla herättää sekä itse potilaassa että hänen omaisissaan paljon ajatuksia ja kysymyksiä. Vuosikymmenien aikana tieto ihmisten perimän rakenteesta, sen osuudesta sairauksien aiheuttajana ja sen tutkimusmahdollisuuksista on kasvanut moninkertaiseksi, minkä vuoksi perinnöllisten sairauksien geneettinen diagnostiikka on muuttunut merkittävästi. Perinnöllisyysneuvonnalla pyritään informoimaan tutkittavaa ja hänen omaisiaan mahdollisen sairauden ennusteesta, taudinkulusta ja geneettisen tutkimuksen merkityksestä. Lisäksi tutkittavalle on selvennettävä, että geneettinen testaus ei välttämättä löydä kyseisen taudin aiheuttavaa muutosta, tai että testaus johtaa epäselvien muutosten löytymiseen. (1.) VUS-löydöksen suhteen luokitus saattaa muuttua vuosien varrella, kun geenitieto lisääntyy. Perinnöllisyysneuvontaan kuuluu myös kertoa perheelle sairauden periytyminen mahdollisuudesta ja toistumisriskistä, ja mahdollisesti tarjota sikiö- ja

alkiodiagnostiikkaa, mikäli nämä ovat tarjolla. Näillä tiedoilla pyritään auttamaan perheitä sopeutumaan periytyvään tautiin. (2.)

Perinnöllisyysneuvontaan lähettämisen aiheita ovat perinnöllisen sairauden toteaminen tai sen epäily. (1) Suomessa perinnöllisyysneuvontaa annetaan yliopistollisten sairaaloiden perinnöllisyyslääketieteen yksiköissä. (2) Mikäli perinnöllinen sairaus on todettu, perinnöllisyysneuvonnassa tarjotaan tietoa sairaudesta sekä selvitetään potilaan lähisuvun tilanne oireiden tai mahdollisten geenitestauksien suhteen. Perinnöllisen sairauden epäilyn ollessa syynä lähetteeseen selvitetään vastaanotolla potilaan oireet, nykytila ja tahtotila geneettiseen tutkimukseen. Geneettisiä tutkimuksia tilatessa noudatetaan kansainvälisten sopimusten periaatteita eli varmistetaan, että tutkittavaa on informoitu testauksesta riittävästi, ja että tutkittava voi itsenäisesti päättää, haluaako tutkimuksen tehtävän. Lisäksi periaatteisiin kuuluu, että alaikäisten lapsien osalta ennakoivia geneettisiä tutkimuksia tehdään ainoastaan, jos testattava sairaus tai alttius voisi aiheuttaa tutkittavalle oireita lapsuuden aikana. (1.)

3 Aineisto ja menetelmät

3.1 Aineisto

Tutkimusta varten on kerätty retrospektiivisesti aineisto, joka koostuu niistä vuosien 2010–2023 aikana Tyksin Lasten ja nuorten klinikan sydänpoliklinikalla hoidetuista potilaista, joista on tehty perinnöllisyyslääketieteen konsultaatio, geneettisiä tutkimuksia tai molempia samanaikaisesti.

Aineistohaku suoritettiin hakemalla kaikki ne potilaat, jolla oli näinä vuosina lasten sydänpoliklinikan käynti ja annettuna jokin alla listatuista diagnooseista, joilla voisi olla geneettistä taustaa. Toisena hakuna käytiin läpi listaus potilaista, joilla oli sekä lasten sydänpoliklinikan käynti että perinnöllisyyslääketieteen kirjaus potilaskertomusjärjestelmässä. Kolmas haku perustui Tyksin lasten sydänpoliklinikan itse ylläpitämään potilasrekisteriin, johon oli kerätty lasten sydänpoliklinikan uusia, perinnöllisiä potilaita.

Diagnoosikoodit, joita käytettiin aineistohaussa:

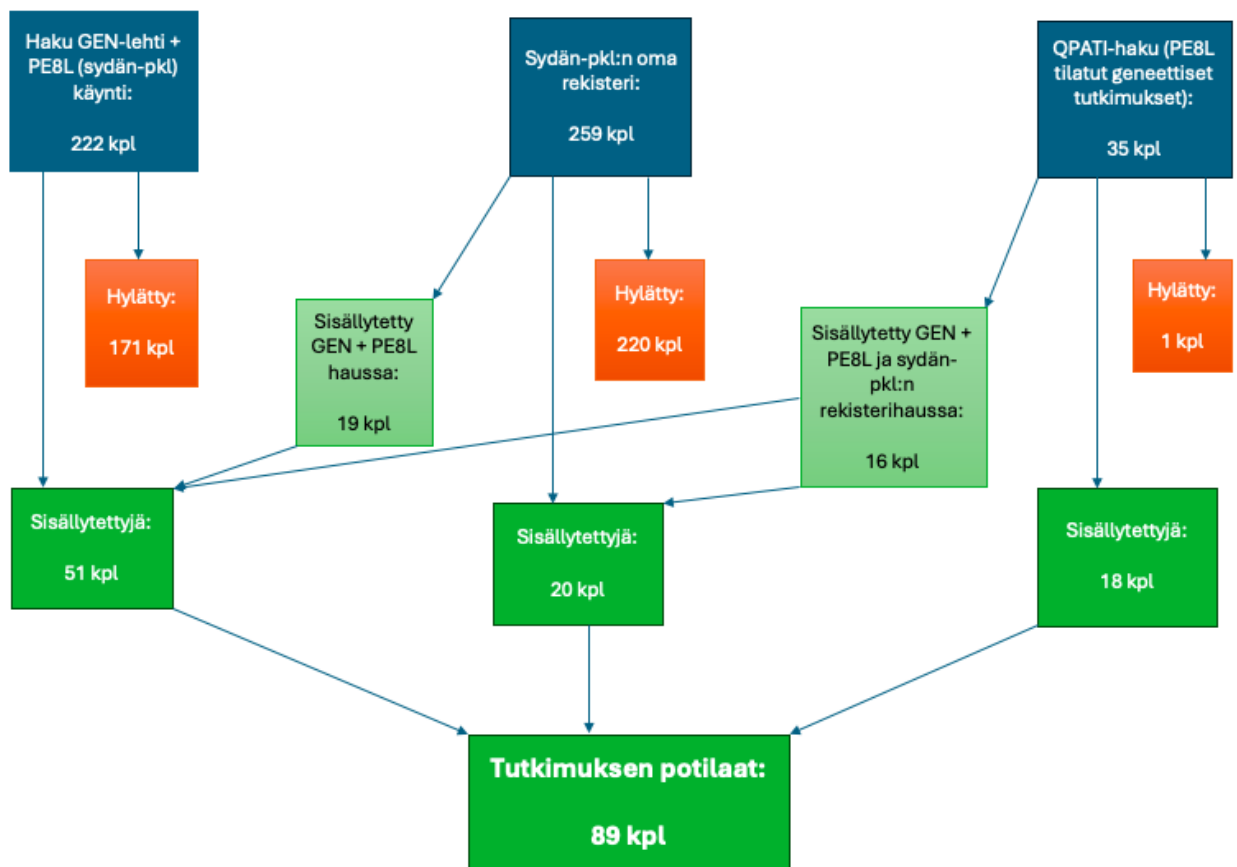
- I45.8 Pitkä QT-oireyhtymä
- I47.2 Kammiotakykardia
- I49.0 Kammiovärinä
- I49.8 Muu rytmihäiriö
- I42.0 Dilatoiva kardiomyopatia
- I42.1 Hypertrofinen kardiomyopatia
- I42.2 Sydämen fibroelastoosi
- I42.5 Restriktiivinen kardiomyopatia
- I42.9 Määrittämätön kardiomyopatia
- Q85.1 Tuberosis sclerosis
- Q87.06 CATCH-22 –syndrooma
- Q87.14 Noonanin syndrooma
- Q87.20 Holt-Oramin syndrooma
- Q87.26 VATER-assosiaatio

- Q87.26 CHARGE-assosiaatio
- Q87.4 Marfanin syndrooma
- Q87.84 Williamsin syndrooma
- Q90 Trisomia 21
- Q91 Trisomia 13 ja Trisomia 18
- Q96 Turnerin syndrooma
- Q20 Sydämen yhteyksien poikkeavuudet
- D15.1 Rhabdomyomatosis cordis
- Z82.4 Iskeemisen sydänsairauden tai muun verenkiertoelimistön sairauden esiintyminen suvussa

Tutkimusta varten haettiin Varsinais-Suomen hyvinvointialueen eli Varhan tutkimuslupa. Kyseessä oli retrospektiivinen rekisteritutkimus. Eettisen toimikunnan lausuntoa ei tarvittu, sillä tutkittaviin ei otettu yhteyttä tutkimukseen liittyen.

Potilaskertomuksesta kerättiin tutkittavien sukupuoli ja ikä sekä vuosiluku joko konsultaation tai tutkimuksen tilauksen hetkellä. Lisäksi konsultaatio- tai tutkimusläheteistä luokiteltiin tutkittavien tärkeimmät taustatekijät, jotka johtivat läheteiden tekoon. Aineistoon kerättiin myös tieto, mistä yksiköstä genetiikan tutkimus- tai konsultaatiolähete tehtiin. Tutkittavista tehdyt geneettiset tutkimukset luokiteltiin tutkimusmenetelmien mukaan. Geneettisen tutkimuksen tulokset kerättiin, ja patogeeniset löydökset luokiteltiin sen mukaan, mitä sairausryhmiä, poikkeavia rakenteita tai oireyhtymiä ne aiheuttavat.

Tutkittavista kerättiin myös aineistoon oleelliset taustatiedot, status-, UKG- ja EKG-löydökset, jotka kaikki luokiteltiin omiin alaluokkiinsa. Potilaskertomuksesta kerättiin tutkittavien oleelliset diagnoosikoodit. Potilaskertomusteksteistä pyrittiin myös arvioimaan aineistoon tietoa siitä, vaikuttiko geneettiset tutkimukset tai perinnöllisyyslääketieteen konsultaatio potilaan hoitoon, seurannan toteutumiseen tai 1. asteen sukulaisten tutkimiseen. Aineistoon kerättiin myös tieto, onko potilas mahdollisesti menehtynyt seurannan aikana.



Kuva 2: Vuokaavio tutkimuksen aineistoon hyväksytyistä ja hylätyistä potilaista

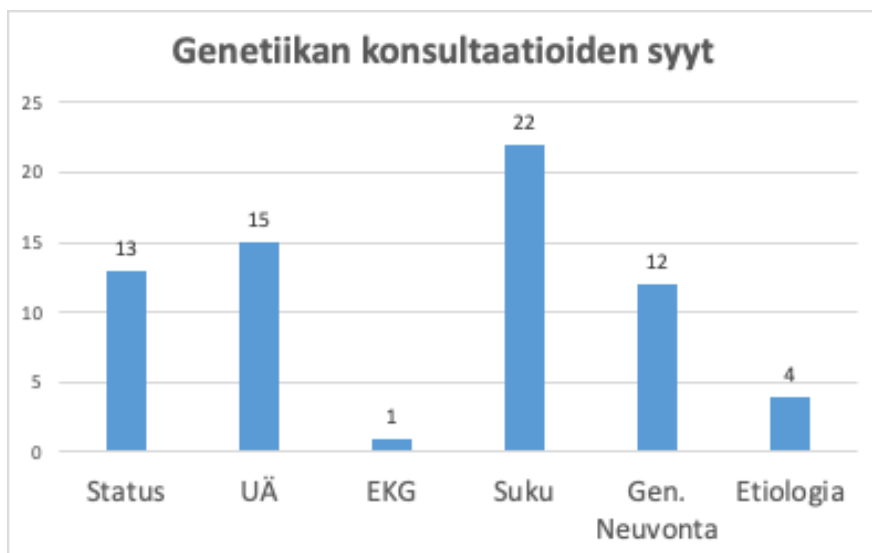
4 Tulokset

4.1 Sukupuoli- ja ikäjakauma

Tutkimusaineisto koostui 89 potilaasta. Näistä poikia oli 42 (47,2 %) ja tyttöjä 47 (52,8 %). Potilaskertomuksesta kerättiin potilaiden iät vuoden tarkkuudella joko geneettisen tutkimuksen tai perinnöllisyyslääketieteen konsultaation hetkellä sen mukaan, kumpi potilaalla oli tehty ensin. Ikäjakauman minimi oli 0 vuotta ja maksimi 20 vuotta. Keskiarvo oli 6 vuotta ja 11 kuukautta. Mediaani oli 6 vuotta.

4.2 Tehdyt geneettiset konsultaatiot ja niiden syyt

Tutkimusaineistossa lasten sydänpoliklinikalta 37 potilaasta (41,6 %) tehtiin konsultaatio perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalle. Aineiston tapauksista 52 potilaasta (58,4 %) ei konsultoitu perinnöllisyyslääketieteen yksikköä, vaan lasten sydänpoliklinikalta tilattiin suoraan geneettisiä tutkimuksia. Syitä konsultaatiopyynnöille olivat (kuva 3): statuslöydös 13 potilaalla (35,1 %), sydämen ultraäänitutkimuksen löydös (UÄ) 15:lla (40,5 %), EKG-löydös 1:llä (2,7 %), suvussa esiintyvä sairaus tai geneettinen variantti 22:lla (59,5 %), geneettisen neuvonnan tarve 12:lla (32,4 %) ja sairauden tai löydösten etiologinen selvittely 4:llä (10,8 %).



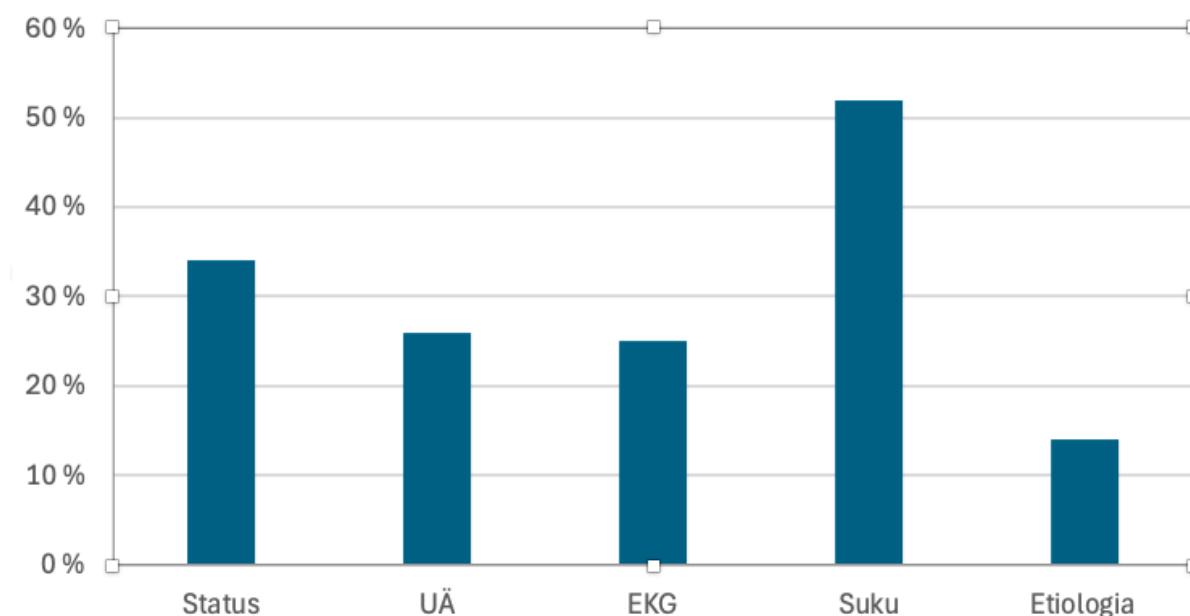
Kuva 3: Potilaiden taustasyt perinnöllisyyslääketieteen yksikön konsultoimiseksi

4.3 Tehdyt geneettiset tutkimukset ja niiden löydökset

Tutkimusaineistoon kerättiin tietoja 79 potilaasta (88,8 %), joille tehtiin geneettisiä tutkimuksia sydänpoliklinikan käynnin syyhyn liittyen. Näin ollen 10 potilaasta (11,2 %) ei tehty lainkaan geneettisiä tutkimuksia, vaan ainoastaan konsultoitui perinnöllisyyslääketieteen yksikköä. Sekä geneettisiä tutkimuksia että perinnöllisyyslääketieteen konsultaatio tehtiin 27 potilaista (30,3 %). Kaikista potilaista, joille tilattiin geneettisiä tutkimuksia, 63 potilaan (79,7 %) tutkimus tilattiin suoraan lasten sydänpoliklinikalta, kun taas 12 (15,2 %) tilauksista tehtiin konsultaation perusteella perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalta ja 4 (5,1 %) muista yksiköistä, kuten lasten vuodeosastolta.

Geneettisten tutkimusten syinä (kuva 4) potilailla oli statuslöydös 27:llä (34,2 %), UÄ-löydös 34:llä (25,6 %), EKG-löydös 20:llä (25,3 %), suvussa esiintyvä sairaus tai geneettinen variantti 41:llä (51,9 %) ja sairauden tai löydösten etiologisen selvittelyn tarve 11:lla (13,9 %).

Geneettisten tutkimusten syyt



Kuva 4: Potilaiden taustasyyt geneettisille tutkimuksille

Kuten kuvassa 5 on esitetty, kaikista potilaista, joista tilattiin geneettisiä tutkimuksia, tilattiin 37 geenipaneelitutkimusta (46,7 %), 33 yksittäisen tunnetun geenivariantin tutkimusta (14,8 %), 9 molekyylikaryotyypitutkimusta (11,4 %), 6 eksomitutkimusta (7,6 %), 3

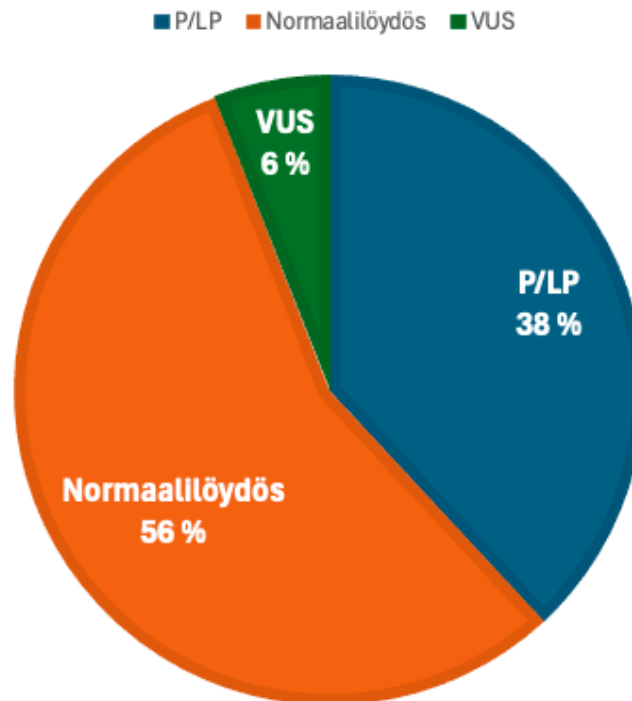
kromosomitutkimusta (3,8 %), 2 yksittäisen koko geenin tutkimusta (2,5 %) ja 1 koko genomin tutkimus (1,3 %).



Kuva 5: Potilaille tilattujen eri geneettisten tutkimusten lukumäärä ja kehitys vuosina 2010–2023

Kaikista tutkittaville tehdyistä geneettisistä tutkimuksista patologisia tai todennäköisesti patologisia (P/LP) löydöksiä oli 32 potilaalla (38,1 %), normaalilöydöksiä 47:llä (56,0 %) ja VUS-löydöksiä 5:llä (5,9 %). Sivulöydöksiä ei ollut kenelläkään.

GENEETTISTEN TUTKIMUSTEN TULOKSIEN LUOKITTELU



Kuva 6: Geneettisten tutkimusten tulosten luokittelu, P/LP = patologinen tai todennäköisesti patologinen löydös, VUS = merkitykseltään epäselväksi variantiksi (variant of uncertain significance)

Mikäli ajatellaan diagnooseittain niin patologiset tai todennäköisesti patologiset löydökset liittyivät rytmihäiriöihin 13 potilaalla (40,6 %), kardiomyopatioihin 8:lla (25,0 %), syndroomiin 7:llä (21,9 %) ja rakenteellisiin anomalioihin 4:llä (12,5 %).

4.4 Tutkittavien status- ja sydänlöydökset

Niistä tutkittavista potilaista (n=32), joilla oli P/LP variantti, poikkeavia statuslöydöksiä oli 21:llä (65,6 %), kun taas 11:lla (34,4 %) status oli normaali. Poikkeavat statuslöydökset jakautuivat sivuääniin 20:llä (95,2 %), dysmorfioihin eli poikkeaviin ulkonäön piirteisiin 5:llä (23,8 %), kasvun häiriöihin tai poikkeavaan kasvuun 2:lla (9,5 %), rakenneanomalioihin 2:lla (9,5 %), muihin kardiovaskulaarisiin statuslöydöksiin 3:lla (14,3 %) ja poikkeavaan yleistilaan 1:llä (4,8 %).

Tutkittavista 28:lle tehtiin sydämen ultraäänitutkimus. 18:lla (64,3 %) löydös oli normaalista poikkeava ja 10:llä (35,7 %) löydös oli normaali. Ultraäänitutkimusta ei tehty 4:lle (12,5 %). Poikkeavat ultraäänilöydökset jakautuivat rakenteellisiin löydöksiin 11:lla (52,4 %) ja toiminnallisiin löydöksiin 10:llä (47,6 %).

Samaisilla tutkittavilla, joilla oli P/LP variantti, oli poikkeavia EKG-löydöksiä 24:llä (75,0 %) kun taas EKG-löydös oli normaali 8:lla (25,0 %). Poikkeavat EKG-löydökset jakautuivat pitkään QT-aikaan 12:lla (41,4 %), kuormitusmuutoksiin 8:lla (27,6 %), iskemiamuutoksiin 3:lla (10,3 %), johtumishäiriöihin 3:lla (10,3 %) ja muihin rytmihäiriöihin 3:lla (10,3 %).

4.5 Patogeenisten tutkimuslöydösten vaikutus hoitoon, seurantaan ja sukulaisten tutkimiseen

Tutkittavilta potilailta, joilta löytyi geneettisissä tutkimuksissa patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen variantti, tutkimuslöydös vaikutti 14 tutkittavan (43,7 %) hoitolinjaan, kun taas 18:lla (56,3 %) löydös ei vaikuttanut hoitolinjaan. Kaikille 14 löydöksen perusteella hoitoa saaneelle hoitona aloitettiin beetasalpaajalääkitys.

Näiltä tutkittavilta 12:lla (37,5 %) päädyttiin tekemään 1. asteen sukulaisen geneettisiä tutkimuksia, kun taas 20:llä (62,5 %) potilaalla, joilta löytyi P/LP variantti, ei edetty suoraan geenitutkimukseen 1. asteen sukulaisten kohdalla tutkittavan tutkimustulosten selvittyä, ainakaan tutkittavien potilaskertomusten perusteella.

Patogeeninen tutkimustulos johti 30 tutkittavan (93,8 %) kohdalla seurantaan ja kahden (6,2 %) seuranta lopetettiin.

Puolestaan niillä 47 potilaalla, jolla geneettiset tutkimustulokset olivat normaalit, 26:lla (55,3 %) jatkettiin potilaan kliinistä seurantaan ja 21:n (44,7 %) seurannat lopetettiin.

4.6 Tutkittavien diagnoosit

Aineiston 89 potilaalle oli asetettu yhteensä 136 diagnoosia ja kahdelle potilaalle ei ollut asetettu lainkaan diagnoosia liittyen lasten sydänpoliklinikan tai perinnöllisyyslääketieteen poliklinikan käyntiin.

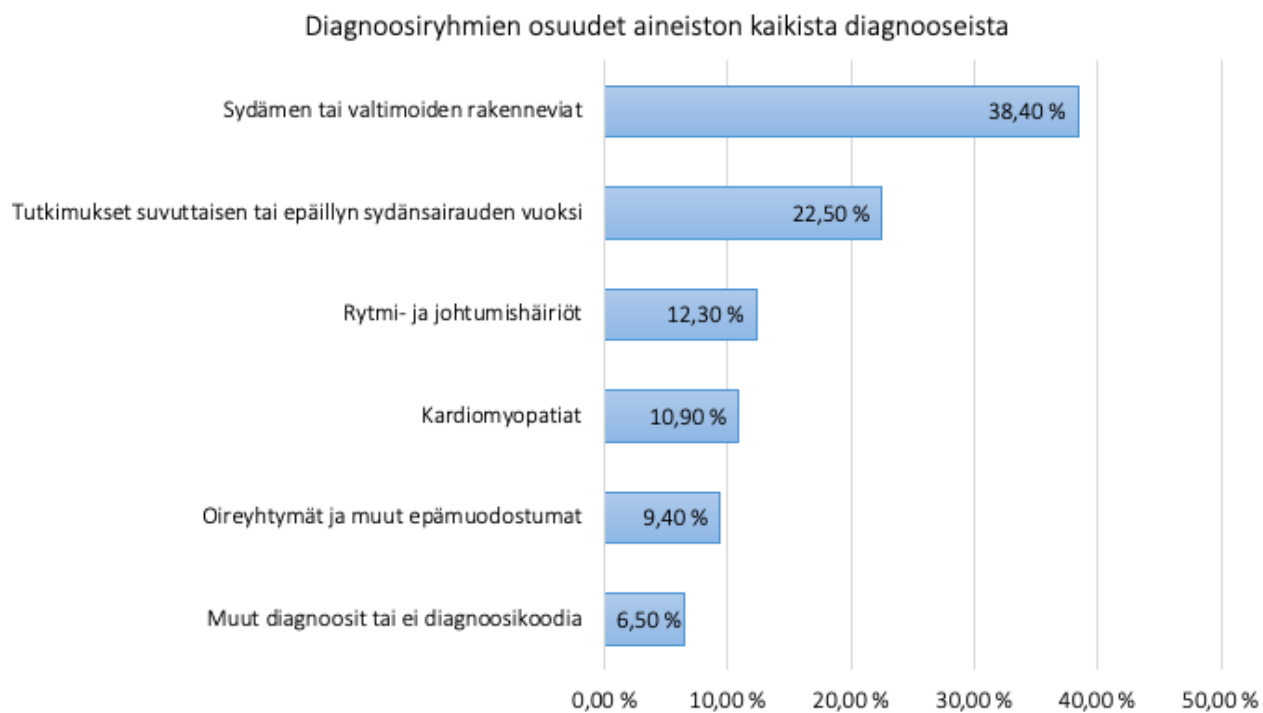
Kaikista aineiston potilaista asetettiin 15 (11,0%) kardiomyopatian diagnoosia. Aineistossa 6:lla (6,7 %) diagnoosina oli hypertrofinen tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, dilatoiva kardiomyopatia 3:lla (3,4 %) ja muut kardiomyopatiat 6:lla (6,7 %).

Kaikista diagnooseista 14 (10,3%) oli LQTS-diagnooseja. LQT1-oireyhtymän diagnooseja oli 5 potilaalla (5,6 %) ja LQT2-oireyhtymän diagnoosi 7:llä (7,9 %). Muita tai määrittämättömiä pitkä QT-oireyhtymän diagnooseja oli 2:lla (2,2 %). Muita yksittäisiä rytmii- ja johtumishäiriön diagnooseja oli 3 potilaalla (3,4 %).

Sydämen rakennevioista diagnoosina eteisväliseinän aukko oli 5 potilaalla (5,6 %), kammioväliseinän aukko 8:lla (9,0 %), avoin valtimotiehyt 5:llä (5,6 %), kaksipurjeinen aorttaläppä 3:lla (3,4 %), aortta- tai keuhkovaltimoläpän ahtauma 5:llä (5,6 %), mitraaliläppävikoja 5:llä (5,6 %), suurten valtimoiden synnyttämiä epämuodostumia, kuten aortan koarktaatioita, 12:lla (13,5 %), muita sydämen rakenteellisia vikoja 3:lla (3,4 %) ja muita valtimoiden sairauksia, kuten korkea keuhkovaltimopaine tai aneurysmat, oli 5 potilaalla (5,6 %).

Syndroomista ja epämuodostumista diagnoosina oli Noonanin oireyhtymä 3 potilaalla (3,4 %), Marfanin oireyhtymä 2:lla (2,2 %) ja muita yksittäisten oireyhtymien sekä epämuodostumien diagnooseja, kuten Downin syndrooma ja tuberoosiskleroosi, oli 8 potilaalla (9,0 %).

Z-alkuisia diagnoosikoodeja tutkimuksen aineistossa oli kaikista diagnooseista 34 (24,6 %). Iskeemisen sydänsairauden tai muun verenkiertoelimen sairauden esiintyminen suvussa -diagnooseja oli 26 potilaalla (29,2 %), tarkkailu muun epäillyn sydän-verisuonisairauden vuoksi -diagnoosi oli asetettu 4 potilaalle (5,6 %) ja aiemmin asennettu sydämentahdistin -diagnoosi oli 3:lla (3,4 %).



Kuva 7: Prosenttiosuudet tietyistä sairaustyypeistä aineiston potilaiden diagnoosikoodien perusteella

Potilastapauksia	1. potilas	2. potilas
Genetiikan konsultaatio	Kyllä	Kyllä
Geneettinen tutkimus	Eksomitutkimus	Molekyylikaryotyypitys
Syy tutkimiseen tai konsultaatioon	Status, sydämen ultraäänitutkimus (UKG), elektrokardiogrammi (EKG), etiologian selvittely	Geneettinen neuvonta, etiologian selvittely
Gen. tutkimuksen löydös	Normaalilöydös	22q11.2 mikroleetio
Löydöksen jaottelu	-	Syndrooma
Poikkeavat statuslöydökset	Sydämen sivuääni	Sydämen sivuääni, poikkeavat kasvopiirteet, yllilukiset sormet
UKG-löydökset	Kammioväliseinän aukko (VSD), eteisväliseinän aukko (ASD), avoin valtimotiehyt (PDA), mitraaliläppävuoto, pulmonaalihypertensio	VSD, kaksipurjeinen aorttaläppä, sydämen vajaatoiminta, pulmonaalihypertensio
EKG-löydökset	Biventrikulaarinen hypertrofia, taipumus supraventrikulaariseen takykardiaan	Partielli oikea haarakatkos (pRBBB), oikean puolen kuormitusmuutokset
Vaikutus hoitoon	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Vaikutus sukulaisten tutkimiseen	Ei johtanut tutkimiseen	Ei johtanut tutkimiseen
Vaikutus seurantaan	Johti seurantaan	Johti seurantaan
Diagnoosit	Q21.08 VSD Muscularis, Q21.10 ASD, Q25.0 PDA	Q 21.09 Määrittämätön VSD, D82.1 DiGeorgen oireyhtymä

Potilastapauksia	3. potilas	4. potilas
Genetiikan konsultaatio	Kyllä	Kyllä
Geneettinen tutkimus	Geenipaneelitutkimus	Ensin molekyylikaryotyypitys, myöhemmin geenipaneelitutkimus
Syy tutkimukseen tai konsultaatioon	Status, UKG, etiologian selvittely, geneettinen neuvonta	Status, UKG, etiologian selvittely
Geneettisen tutkimuksen löydös	SOS1-geenin patogeeninen variantti	Molekyylikaryotyypityksessä normaalilöydös, geenipaneelitutkimuksessa patogeeninen PTPN11-geenin variantti
Löydöksen jaottelu	Syndrooma	Syndrooma
Poikkeavat statuslöydökset	Sydämen sivuääni	Sydämen sivuääni, poikkeavat kasvonpiirteet
UKG-löydökset	Pulmonaalistenoosi	Eteiskammioväliseinän yhteinen aukko, pulmonaalistenoosi
EKG-löydökset	Ei löydöksiä	Ei löydöksiä
Vaikutus hoitoon	Ei vaikutusta hoitoon	Ei vaikutusta hoitoon
Vaikutus sukulaisten tutkimiseen	Johti sukulaisten tutkimiseen	Johti sukulaisten tutkimiseen
Vaikutus seurantaan	Johti seurantaan	Johti seurantaan
Diagnoosit	Q87.14 Noonanin oireyhtymä, Q22.1 Keuhkovaltimoläpän synnynnäinen ahtauma	Q87.14 Noonanin oireyhtymä, Q22.1 Keuhkovaltimoläpän synnynnäinen ahtauma, Q21.20 Primum-tyyppinen eteisväliseinän aukko

Taulukko 1: Aineistosta esiin nostettuja potilastapauksia

5 Pohdinta

Tutkimukseen kerätty aineisto kuvaa Lounais-Suomen alueen lasten merkittävimpien perinnöllisten sydänsairauksien geenidiagnostiikkaa ja hoitopolkua isona kokonaisuutena. Yliopistosairaalan potilaista kerätty aineisto on kattava laaja-alaisine tutkimuksineen ja pitkäaikaisine hoitosuhteineen. Aineiston vahvuutena on sen sisällön johdonmukainen ja kronologinen eteneminen: se kuvaa tarkasti, mitkä tekijät ovat herättäneet epäilyn geneettisen tutkimisen tarpeesta potilaalla, miten potilaan kohdalla on toimittu geneettisen tutkimisen tai neuvonnan järjestämiseksi ja sitä, mihin potilaan tutkimustulos on johtanut.

Tämän tutkimuksen päätuloksina voidaan pitää geneettisten tutkimusmenetelmien muutosta tutkimuksemme vuosien aikana sekä sitä, että geneettinen tulos vaikutti 44% kohdalla hoitolinjaan. Tutkimuksemme tulosten mukaan (kuva 5) on todettavissa, että yksittäisten ”mutaatioiden” eli tunnetun variantin tutkimuksen rooli on pienentynyt seuranta-aikana, kun taas samaan aikaan geenipaneelitutkimukset ovat yleistyneet. Tälle mahdollisina syinä ovat viimeisen muutaman vuosikymmenen aikainen geenitiedon räjähdysmäinen kasvu ja geeniteknologian kehitys. Tärkeässä osassa tähän muutokseen ovat olleet myös päivitetty kansainväliset ja kansalliset suositukset geneettisistä tutkimuksista osana etiologian selvittelyä.

Mielenkiintoisena ja merkittävänä löydöksenä tutkimuksessa voidaan pitää sitä, että 44 % potilaista, joilla on patologinen tai todennäköisesti patologinen löydös geneettisissä tutkimuksissa, tutkimustulos vaikutti hoitolinjan valitsemiseen. Tämä osoittaa hyvin geneettisten tutkimusten tärkeyden nykypäivän diagnostiikassa. Kyseisten potilaiden kohdalla hoitopäätös tarkoitti beetasalpaajäläkityksen aloitusta LQTS-diagnoosin vahvistuttua.

Sairauksia todetaan yhä aikaisemmin ja tarkkaan etiologiaan päästään varhaisemmin, minkä seurauksena voidaan edetä nopeammin hoitoon. Sairauden ennuste usein paranee, mitä aiemmin hoito aloitetaan. Jos potilaan ja perheen kohdalla ei ole tiedossa tiettyä sairautta aiheuttavaa geenivirhettä, niin aktiivisesti päivitettävät geenipaneelitutkimukset ovat tällä hetkellä avainasemassa etiologian selvittelyssä. Geneettisten tutkimuksien hinnan jatkuvan laskun myötä on todennäköistä, että yhä useammin tulevaisuudessa edetään laajempiin eksomi- ja genomitutkimuksiin. Tämä tuo mukanaan omia eettisiä pohdintoja, sillä laajemman

tutkimuksen myötä myös ns. sivu- ja sattumalöydösten lukumäärä lisääntyy. Joskus tutkimuksessa voi paljastua jotain sellaista, mitä ei oltu osattu ajatella etukäteen.

Yhtenä tämän tutkimuksen heikkoutena on, että geneettisen tutkimustuloksen seurauksia etenkin sukulaisten tutkimisen osalta on haastavaa päätellä suoraan potilaskertomustekstistä. Näihin ei välttämättä ole kirjattu tarkkaan, onko potilaan tutkimustuloksen perusteella edetty tutkimaan muita 1. asteen sukulaisia tai tämä tieto on jätetty kokonaan pois jokaisen potilaan oman potilassalaisuuden vuoksi. On myös mahdollista, että potilaan lähisukulaiset ovat jääneet potilaan tutkimustuloksen jälkeen miettimään, haluavatko he tehtävän geneettisiä tutkimuksia. Näin ollen potilaan tutkimustulos on voinut viiveellä johtaa lähisukulaisten tutkimiseen.

Toinen heikkous on se, ettei ole varmuutta siitä, onko aineistoon onnistuttu keräämään kaikki lasten sydänpoliklinikan potilaat, joille on tehty joko geneettisiä tutkimuksia lasten sydänpoliklinikalta tai joista on tehty konsultaatiopyyntö perinnöllisyyslääketieteen yksikköön. Tutkimuksen aineiston keräämisessä ja potilaiden ottaminen mukaan aineistoon perustui paljolti siihen, miten klinikko on tehnyt kirjauksensa potilaskertomukseen. Potilaille on voitu asettaa jokin muu diagnoosi kuin aineistohaussa oli listattuna tai jättää laittamatta diagnoosikoodi kokonaan. Aineistoa kerätessä tuli myös ilmi, että 2010-luvun alkupuolella käytettiin jonkin verran Tyksin ulkopuolisia geenilaboratorioita potilaiden näytteiden analysoinnissa. Näiden tutkimusten vastaukset eivät olleet aina merkittynä Tyksin käyttämässä laboratoriojärjestelmässä, vaan tehdyt tutkimukset ja niiden tulokset tulivat joko ilmi potilaskertomuksessa tai järjestelmään skannatuista tiedostoissa. Näin ollen on mahdollista, että joidenkin potilaiden kohdalla tutkimus on tehty, mutta siitä ei välttämättä ole tehty sellaista kirjausta, joka olisi aineistohaussa tullut vastaan.

Toisaalta tutkimuksemme vahvuutena on, että tutkimusaineistoon on todennäköisesti päätyntä kaikki potilaat, joista on tehty lähete perinnöllisyyslääketieteen yksikköön, sillä aineistohaku kattoi kaikki lasten sydänpoliklinikan potilaat, joilla oli perinnöllisyyslääketieteen yksikön kirjaus olemassa potilaskertomuksessa.

Tutkimuksen tulokset osoittavat, kuinka Tyksin lasten sydänpoliklinikka on pysynyt geeniteknologian kehityksessä mukana ja Tyksin genetiikan laboratorio tarjoaa klinikkaan sopivia sekä ajankohtaisia geenipaneeleita. Monen potilaan kohdalla hoitoketju on tutkimuksen

aineiston mukaan ollut selkeää ja moniammatillista. Yhteistyö molempien erikoisalojen välillä on soljuvaa, ja työnjako potilaiden hoidossa sekä sairauksien diagnostiikassa vaikuttaa olevan selkeä. Jatkuva geenitiedon laajeneminen huomioiden yhteistyö on tulevaisuudessakin erittäin tärkeää. Tutkimuksen aineiston haussa tuli myös ilmi sellaisia potilaita, joiden kohdalla geneettisistä jatkotutkimuksista pidättäytyttiin ainakin muutamaksi vuodeksi suositellen tutkimuksia myöhemmin, jotta variantin uudelleen tulkintaa voidaan tehdä laajentuneen geneettisen tiedon myötä muutaman vuoden kuluttua. Siksi perinnöllisyyslääkäreiden ja lastenkardiologien välinen vastavuoroinen tiedon välittäminen on oleellista myös tulevaisuudessa. Ymmärrys perintötekijöiden osuudesta lasten sydänsairauksien ilmenemisessä on alati kasvavaa.

6 Yhteenveto

Lasten sydänsairauksien diagnosointi on muuttunut geeniteknologian kehityksen johdosta. Geneettiset testaukset ovat kuitenkin klinikon vain yksi monista työkaluista lasten sydänsairauksien selvittelyissä. Huolellinen oire- ja sukuanamneesi, statustutkimus ja EKG- sekä UKG-tutkimukset johtavat geneettisen testauksen tarpeen arvioon. Tarvittaessa haastavimmissa selvittelyissä voidaan konsultoida perinnöllisyyslääketieteen yksikköä joko tutkimuslinjan valintaa varten tai potilaalle ja tämän lähisuvulle merkityksellistä perinnöllisyysneuvontaa varten. Tämä tutkimus toi uutta tietoa Tyksin lasten sydänpoliklinikan toiminnasta perinnöllisten sydänsairauksien selvittämisessä, yhteistyöstä perinnöllisyyslääketieteen poliklinikan ja Tyksin genomiikan laboratorion kanssa sekä kehittyneen geeniteknologian vaikutuksista kliniseen työhön.

7 Lähteet

- 1 Ojala T, Happonen J-M, Jokinen E & Pihkala J. Käytännön lastenkardiologiaa. 2017 Helsinki, Kustannus Oy Duodecim
- 2 Aittomäki K, Moilanen J, Perola M. Lääketieteellinen genetiikka. 2016 (2. painos 2025) Helsinki, Kustannus Oy Duodecim
- 3 Ylänen K, Alhopuro P, Arola A, Helle E, Lehtiranta S, Ojala T, Rahkonen O, Strang-Karlsson S. Lasten kardiomyopatiat: diagnostiikka, hoito, seuranta ja seulonta. Seurantasuositus. *Suomen Kardiologinen Seura, Synnynnäisten sydänsairauksien jaos*. 12.5.2025
- 4 Gray B, Behr ER. New Insights Into the Genetic Basis of Inherited Arrhythmia Syndromes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016 Dec;9(6):569-577. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001571. PMID: 27998945.
- 5 Koponen M, Marjamaa A, Viitasalo M, Kontula K, Swan H. Katekoliaamiiniherkkä monimuotoinen kammiotakykardia (CPVT) – harvinainen mutta vaarallinen sydänsairaus. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2022;138(4):323-330
- 6 Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Mar;8(3):386-405. doi: 10.1016/j.jacep.2021.12.001. PMID: 35331438.
- 7 Helle E, Ojala T. Rakenteellisten synnynnäisten sydänvikojen genetiikka. *Suomen lääkäri-lehti*. 2020 huhti 24;75(11):674 - 680.
- 8 Yasuhara J, Garg V. Genetics of congenital heart disease: a narrative review of recent advances and clinical implications. *Transl Pediatr*. 2021 Sep;10(9):2366-2386. doi: 10.21037/tp-21-297. PMID: 34733677; PMCID: PMC8506053.
- 9 Kaskinen A, Helle E. Unravelling associations between maternal health and congenital heart defect risk in the offspring-the FINNPEDHEART study. *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1293-1295. doi: 10.1093/eurheartj/ehad033. PMID: 36734090.
- 10 Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, Inuzuka R, Veldtman GR, Cua CL, Tay ELW, Opatowsky AR, Giannakoulas G, Alonso-Gonzalez R, Cordina R, Capone G, Namuyonga J, Scott CH, D'Alto M, Gamero FJ, Chicoine B, Gu H, Limswan A, Majekodunmi T, Budts W, Coghlan G, Broberg CS; for Down Syndrome

International (DSi). Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. *Circulation*. 2023 Jan 31;147(5):425-441. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36716257; PMCID: PMC9977420.

- 11 Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Mar;184(1):73-80. doi: 10.1002/ajmg.c.31765. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022400; PMCID: PMC7682536.
- 12 Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Juntila J, Laine M, Lommi J, Raatikainen P, Saraste A. *Kardiologia*, Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2024