

2019



SYDÄNÄÄNI

Suomen Kardiologisen Seuran lehti

Sydänlihassairaudet

Toim. Kjell Nikus, Tiina Heliö ja Johanna Kuusisto

Mainos

VUOSIKERTA 30
nro

1A

TEEMANUMERO

Mainos



Julkaisija
Suomen Kardiologinen Seura

Yhteystiedot ja osoitteenmuutokset
Sepänkatu 20, 90100 Oulu
Puh. 010 548 1003
S-posti: fcs@fincardio.fi
tuija.ranta@fincardio.fi
jaana.kemppainen@fincardio.fi
majju.pikkarainen@fincardio.fi

Internet: www.fincardio.fi

Päätoimittaja
Kjell Nikus
Kardiologian oyl, Tays Sydänsairaala
ja sisätautiopin, erityisesti kardiologian
professori, Tampereen Yliopisto

TAYS Sydänsairaala
Biokatu 6, 33520 Tampere
S-posti: kjell.nikus@sydansaaraala.fi
Puh. 050 557 5396

Toimittajat
Mikko Minkkinen, Helsinki
Juhani Junntila, Oulu
Tuomas Kiviniemi, Turku
Tuula Meinander, Tampere
Hanna Pohjantähti-Maaroos, Kuopio
Tuomas Rissanen, Joensuu

Toimituskunta
Vesa Anttila, Anna-Mari Hekkala,
Jarkko Piuholta, Kari Kaikkonen,
Riitta Lautamäki, Matti Niemelä,
Jaana Pihkala, Majju Pikkarainen,
Tuija Ranta, Essi Ryödi, Juha Sinisalo

Taitto ja ulkoasu
Faktor Oy
Puh. 044 799 5958

Paino
Erweko Oy

Painos 1290 kpl
30. vuosikerta
ISSN 0788-0227

Sydänääni ilmestyy neljä kertaa vuodessa
1. numero maaliskuussa
2. numero kesäkuussa
3. numero syyskuussa
4. numero joulukuussa
ylimääräinen numero tiedottamisen vaatiessa.

Materiaalin toimitus
Mainokset: Erweko Oy,
ilmo.sydanaani@erweko.fi
Kannatusjäsenilmoitukset:
Kardiologisen Seuran toimisto
Artikkelit/jutut: päätoimittaja

Käsikirjoitukset
sähköpostin liitteenä tai USB-muistitikulla.
HUOM! Ei muokkauksia (tavutus,
palstoitus tms.) tekstiin. Hyväksyttävät
kuvatiedostomuodot: TIFF, JPG tai PDF.

Ilmoituspaikat
I kansi: etukansi 150 x 200 mm
II kansi: 210 x 297 mm
III kansi: 210 x 297 mm
IV kansi: takakansi 210 x 230 mm
Sisäsivut: 210 x 297 mm

SYDÄNÄÄNEN TEEMANUMERO

Sydänlihassairaudet

PÄÄKIRJOITUS

Kjell Nikus, Tiina Heliö ja Johanna Kuusisto 146

LUKU 1

Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia
Tiina Heliö ja Hannu Parikka 147

LUKU 2

Sydänamyloidoosi
Tom Pettersson ja Jukka Lehtonen 155

LUKU 3

Fabry-kardiomyopatia
Ilkka Kantola ja Johanna Kuusisto 161

LUKU 4

Vasemman kammion nonkompaktaatiokardiomyopatia
Sari Vanninen ja Miia Holmström 170

LUKU 5

Syöpähoitojen sydänlihassairaudet
Suvi Tuohinen ja Tanja Skyttä 178

LUKU 6

Sydänlihassairaus ja EKG
Kjell Nikus 185

LUKU 7

Sydänlihastulehdus
Kari Kaikkonen ja Ville Kytö 192

LUKU 8

Lamiinikardiomyopatia
Laura Ollila ja Pekka Taimen 198

LUKU 9

Takotsubokardiomyopatia
Olavi Parkkonen ja Juha Sinisalo 205

LUKU 10

Chagas disease
Andrés Ricardo Pérez-Riera and Edgardo Schapachnik 210

LUKU 11

Apikaalinen hypertrofinen kardiomyopatia
Jorma Kokkonen ja Sari Kivistö 214

LUKU 12

Lasten kardiomyopatit
Anita Arola ja Tiina Ojala 220

LUKU 13

Eteismyopatia
Pekka Raatikainen ja Hannu Parikka 226

LUKU 14

Sydänsarkoidoosi
Diana Velikanova ja Jukka Lehtonen 233

Pääkirjoitus

Tämän teemanumeron ajatus lähti siitä, että tietyt sydänsairaudet saavat suhteellisen vähän huomiota kotimaisissa lääketieteen kirjoituksissa. Potilaan kannalta on tärkeää, että lääkäri ymmärtää kiinnittää huomiota poikkeavaan EKG-löydökseen ja ohjaa potilaan jatkoselvittelyihin etsivä löytää -periaatteella: nyt tarkastellaankin harvinaisia sydänlihassairauksia klinikon näkökulmasta, EKG edellä.

Tarkoituksena on täydentää kolme vuotta sitten ilmestyneen kardiologian oppikirjan sisältöä sydänlihassairauksien osalta. Tämän takia emme ottaneet mukaan kirjoituksia yleisimmistä kardiomyopatian ilmentymistä, dilatoivasta ja hypertrofisesta kardiomyopatiasta, joista löytyy hyvin tietoa kardiologian oppikirjasta. Niistäkin olisi toki riittänyt aihetta päivitykseen, koska uutta tutkimustietoa saadaan koko ajan. Tuoreessa julkaisussa esitetään tämänhetkinen tietämys hypertrofisen kardiomyopatian suomalaisista valtamutaatioista ja taudin ennusteesta (Jääskeläinen P ym. ESC Heart Failure 2019).

Teemanumeron kirjoitukset edustavat maamme alan asiantuntijoiden tuoreita katsauksia. Osa käsittelyistä taudista on ollut tunnettuja jo pitkään, kun taas osa, kuten takotsubo-kardiomyopatia ja eteismyopatia ovat tuoreempia käsitteitä tautirintamalla. Kaikkia aiheita yhdistää kliininen tärkeys: niitä tulisi osata epäillä, vaikka ne eivät ole kovin yleisiä ja jotkut niistä ovat jopa varsin harvinaisia. Myöhästynyt diagnoosi voi pahimmillaan johtaa äkkikuolemaan esimerkiksi lamiini-kardiomyopatiassa tai arytmoogeenisessä oikean kammion kardiomyopatiassa tai aivohalvaukseen taudeissa, jotka altistavat eteisvärinälle.

Kliininen kuva, sukuanamneesi ja EKG edustavat ensilinjan keskeistä diagnostiikkaa, ja niiden perusteella tautiepäilyn tulisi herätä. EKG ei yleensä anna vinkkejä taudin luonteesta, mutta se on usein poikkeava sydänlihassairauksissa. ST-lasku, T-inversio, poikkeava sähköinen akseli, leveä QRS ja voimakas QRS-solmuilu ovat EKG-muutoksina

hälytysmerkkejä, joiden perusteella saatetaan päästä taudin jäljille jo oireettomassa tai vähäoireisessa vaiheessa. Kaikukuvauksen saatavuus on maassamme hyvä, joten ei saisi olla liian korkea kynnyksistä tutkimukseen lähettämiseen, jos EKG on poikkeava.

Erikoissairaanhoidossa tarvitaan usein muita kuvantamistutkimuksia, spesifisiä laboratoriotestejä ja taudin määrittämiseksi, mutta oleellista on, että osataan epäillä sydänlihassairautta ajoissa, jotta potilasta päästään tutkimaan ja mahdolliset hoidot aloittamaan ajoissa. Seurannan järjestäminen voi olla tärkeää, vaikka hoito ei olisi vielä tarpeen.

Haluamme kiittää kaikkia kirjoittajia erinomaisesta työstä teemanumeron kirjoitusten parissa. Tiedämme, että tekstit ovat syntyneet kaiken muun kiireen ja työhaasteiden lisäksi. Haluamme myös kiittää lehden muita toimittajia kirjoitusten sisällön arvioinnista.

Toivotamme mukavia lukuhetkiä teemanumeron parissa! ■

*Kjell Nikus
Professori ja osastonylilääkäri
Tays Sydänsairaala ja Tampereen yliopisto*

*Tiina Heliö
Kardiologian dosentti,
sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto*

*Johanna Kuusisto
Sisätautiopin professori,
kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri
Medisiininen keskus
KYS ja Itä-Suomen yliopisto*

Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia

TIINA HELIÖ

HANNU PARIKKA

Tiivistelmä

Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, ARVC, aiemmin *arrhythmogenic right ventricular dysplasia*, ARVD) on harvinainen perinnöllinen sydänlihassairaus, jota luonnehtivat rasituksessa ilmenevät LBBB-tyyppiset kammiotakykardiat, jopa äkkikuolema, sekä oikean kammion seinämän kardiomyosyytien tuhoutuminen ja korvautuminen sidekudoksella, joskus myös rasvakudoksella. Osassa tapauksista tauti voi vahingoittaa myös vasenta kammiota. Tavallisin periytymistapa on autosomissa dominantisti, mutta myös peittyvästi periytyviä muotoja on kuvattu. Diagnoosi perustuu edelleen vuoden 2010 Task Force määrittelyyn. Indeksipotilaille suositellaan geenitutkimusta. Mikäli suvun geenivirhe saadaan selville, voidaan sukulaisilta tutkia kyseinen variantti seulontatutkimuksena, muussa tapauksessa sukulaisten sairastumisriskin arvio perustuu kliiniseen kardiologiseen arvioon. Kaskadiseulonta tulee aloittaa järjestelmällisesti alkaen ensimmäisen asteen sukulaisista. Hoidon tärkein tavoite on sydänperäisen äkkikuoleman estäminen. Lisäksi tavoitellaan sydämen vajaatoiminnan estämistä ja asianmukaista hoitoa. Kestävyys- ja kilpaurheilun välttäminen on oleellista. Rytmihäiriöitä voidaan hoitaa lääkkein ja rytmihäiriötahdistimin, tarvittaessa katetriablaatiolla. Sydämen vajaatoiminnan hoito noudattaa tavanomaisia hoitolinjoja aina sydämensiirtoa myöten. Tärkeänä muutoksena viime vuosina on tuotu esille, että vuoden 2010 kriteereissä ei oteta huomioon taudin esiintymistä myös vasemmassa kammiossa. Lisäksi kliininen geenidiagnostiikka on kehittynyt oleellisesti viime vuosina. Näillä perusteilla on ehdotettu otettavaksi käyttöön kattavampi arytmoogeenisen kardiomyopatian (*arrhythmogenic cardiomyopathy*, AC tai ACM) käsite. ARVC:n tautimäärittelyä todennäköisesti ravistellaan lähivuosina.

Johdanto

Oikean kammion arytmoogeeninen kardiomyopatia (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, ARVC), on harvinainen geneettinen sydänlihassairaus, jonka tyyppiäpiirteitä ovat rasituksessa ilmenevät kammiotakykardiat tai synkope, jopa äkkikuolema, sekä osassa tapauksista sydämen oikean tai kummankin kammion vajaatoiminta lihaskudoksen korvautuessa vaihtelevassa määrin rasvalla ja sidekudoksella (1–3). Kammiolisälyönneillä tai kammiotakykardiolla on yleensä LBBB-morfologia. Tavallisin periytymistapa on autosomaalinen dominantti, mutta on kuvattu myös peittyvästi periytyviä ja digeenisiä tai yhdistelmäheterotsygotiaan liittyviä muotoja. Tärkeimmät toistaiseksi tunnistetut tautigeenit koodaavat soluväliliitosten desmosomien proteiineja. ARVC ilmenee tyypillisesti noin 30-vuotiailla. Se on tärkeä urheilijoiden sydänperäisen äkkikuoleman syy. Kammioperäisten rytmihäiriöiden lääketoimintana käytetään beetasalpaajia, ensisijaisesti sotalolia. Muita hoitomuotoja ovat rytmihäiriötahdistin ja joissain tapauksissa katetriablaatio. Jos sairaus ilmenee vasemmassa kammiossa ja johtaa vajaatoimintaan, sovelletaan tavanomaisia sydämen vajaatoiminnan hoitoja. Sydämensiirto tulee kyseeseen vaikeimmissa tautimuodoissa.

Taudin nimet

Sairaus kuvattiin vasta 1970-luvun lopulla potilailla, joilla oli kammiotakykardiaa ja laajentunut oikea kammiot. Sairautta kutsuttiin aiemmin oikean kammion arytmoogeeniseksi dysplasiaksi (*arrhythmogenic right ventricular dysplasia*, ARVD), kun ajateltiin kyseessä olevan sydämen synnynnäisen kehityshäiriö. Kun geenitutkimuksissa ilmeni, että merkittävänä taustasyryhmänä ovat desmosomaalisten geenien mutaatiot ja kyseessä on siis geneettinen kardiomyopatia, siirryttiin käyttämään ARVC- tai ARVD/ARVC-nimeä. Koska osassa tapauksia tauti affisioi etenkin vasenta kammiota tai on biventrikulaarinen, käytetään nykyään myös laajemmin nimeä arytmoogeeninen kardiomyopatia (*arrhythmogenic cardiomyopathy*, AC tai ACM; OMIM #107970; ORPHA247) (4).

Määritelmä

ARVC on mutkikas kliininen tautikokonaisuus, jonka viimeisimmät, uudistetut kriteerit on julkaistu vuonna 2010



(taulukko 1), eikä tuolloin huomioitu esimerkiksi vasemman kammion affisiota tai geenitaustaa (1). Vasemman kammion sairaus on raportoitu jo 2000-luvulla (5, 6). Diagnostisia kriteereitä varmasti tarkistetaan lähitulevaisuudessa. On esitetty, että kriteereissä pitäisi huomioida vasemman kammion affisio sekä septumin alueen vähäisempi tautiaffisio. Tässä kirjoituksessa keskitytään toistaiseksi ARVC:hen, koska sairauteen liittyvät tutkimukset on tehty vuoden 2010 diagnostisten kriteerien mukaan, kun taas AC:n käsite on vasta muotoutumassa.

Esiintyvyys

ARVC:n arvioiduksi esiintyvyydeksi on ilmoitettu 1:2000–1:5000, mutta täsmälliset tiedot puuttuvat (7, 8). Sairaus on jostakin syystä yleinen Pohjois-Italiassa. ARVC ilmenee tyypillisesti 10–50 vuoden iässä, erittäin harvoin alle 10-vuotiailla ja noin 20 %:ssa tapauksista yli 50-vuotiailla. ARVC on yleisempi miehillä kuin naisilla (3:1). ARVC on merkittävä nuorten ja urheilijoiden äkkikuoleman syy. ESC:n EORP-rekisterissä, johon kerättiin tietoja hypertrofisesta, dilatoivasta ja restriktiivisestä kardiomyopatiasta sekä ARVC:stä, oli viimeksi mainitun taudin osuus n. 4,5 % (9). HYKSissä perinnöllisten sydänlihassairauksien poliklinikalla 6.2.2013–13.6.2016 geenitestausta indeksipotilaista 5,6 %:lla oli ARVC (10).

Patofysiologia

Nykykäsityksen mukaan geneettisesti poikkeavat desmosomit johtavat soluväliliitosten vaurioitumiseen ja desmosomien vähenemiseen (3). Mekaaninen rasitus, kuten kestävyys- tai kilpaurheilu, voi lisätä tätä prosessia (11). Histologisesti etenkin oikean kammion seinämässä nähdään myosyyttien degeneraatiota, korvaavaa fibroosia sekä rasvasolulintraatteja. Lisäksi ARVC:hen äkillisesti menehtyneiden sydänlihasnäytteistä on löytynyt jopa 75 %:lta läiskäisiä tulehduksellisia mononukleaaristen solujen infiltraatteja. On esitetty, että tällainen ”kuuma” vaihe voisi johtua soluväliliitosten hajoamiseen liittyvästä inflamaatiosta. Elektronimikroskopiassa on nähty desmosomien rakenteen muutoksia oikean kammion myokardiumissa. Desmosomit, aukkoliitos (*gap junction*) ja natriumkanavat muodostavat toiminnallisen kokonaisuuden, jossa yhdenkin osan rakenteen muutos voi heijastua (3, 12) muiden osien toimintaan.

Lihaskudoksen korvautuminen rasvalla ja sidekudoksella etenee epikardiumista endokardiumin suuntaan (3). Makroskooppisesti voidaan havaita yksi tai useampi oikean kammion aneurysma. Usein näin selkeät löydökset kuitenkin puuttuvat, ja vasta tarkempi histologia paljastaa diagnoosin. Vuoden 2010 Task Force -kriteereissä ARVC-diagnoosia tukevassa EMB-löydöksessä pääpaino on myosyyttien vähenemisellä ja oikean kammion vapaan seinämän korvautumisella fibroosilla, joiden ohella voidaan nähdä lihaskudoksen korvautumista rasvalla, mutta se

ei ole välttämätön edellytys diagnoosin asettamiselle (1). EMB-diagnostiikkaa vaikeuttavat tautiprosessin läiskäisyys ja epikardiaalinen alku.

Perinnöllisyys ja geneettinen tausta

ARVC:n perinnöllinen luonne alkoi selvitä 1980-luvulla. Noin puolella potilaista sukuanamneesi on positiivinen. Tavallisin periytymistapa on autosomaalinen dominantti, ja tautimutaatioiden penetranssi on epätäydellinen. Fenotyyppi voi vaihdella saman mutaation kantajien kesken samassa perheessäkin. Suomessa familiaalisen sairauden osuus on 24 %, ja näissä tapauksissa periytymistapa on ollut pääosin autosomaalinen dominantti, joskin harvinainen peittyvästi periytyvä muoto on myös löytynyt (6, 13). Tärkeimpiä geneettisiä taustasyitä ovat desmosomaaliset tautigeenit plakofiliini-2 (*PKP2*), desmogleiini-2 (*DSG2*), desmokolliini-2 (*DSC2*), desmoplakiini (*DSP*) ja plakoglobiini (*JUP*) (14). Ei-desmosomaalisia geenejä, joiden mutaatioihin voi liittyä ARVC:n kaltainen taudinkuva, ovat alfaT-kateniini (*CTNNA3*), desmiini (*DES*), fosfolambaani (*PLN*), lamiini A/C (*LMNA*), ryanodiinireseptori (*RYR2*), *transforming growth factor B3* (*TGFB3*), transmembraaniproteiini 43 (*TMEM43*) ja titiini (*TTN*). Tunnetaan myös hyvin harvinaisia peittyvästi periytyviä muotoja. Naxoksen tauti aiheutuu peittyvästi periytyvästä plakoglobiinigeeniin (*JUP*) variantista (15). Kliiniseen kuvaan kuuluu sydänsairauden ohella palmoplantaarinen keratoosi. Desmoplakiinigeenin (*DSP*) jotkin mutaatiot voivat aiheuttaa peittyvästi periytyvän Carvajalin oireyhtymän, johon kardiomyopatian ohella kuuluu iho- ja hiuspoikkeavuuksia (16). DSP-geenin vallitsevasti periytyvät variantit voivat aiheuttaa myös dilatoivan kardiomyopatian kuvalla ilmenevän tautimuodon (17). Suomesta on vuonna 2017 löytynyt peittyvästi periytyvä *DSG2*-geenivariantin aiheuttama ARVC, johon ei liity iho- tai hiuspatologiaa (13). Osalta potilaista on löytynyt kaksi patogeenistä varianttia (digeeninen tai bialleellinen muoto), mutta arviot tämän periytymistavan yleisyydestä vaihtelevat huomattavasti. Suomessa autosomaalisessa dominantissa ARVC:ssä on raportoitu tautimutaatioita plakofiliinigeenistä (*PKP2*) ja myös *DSP*- ja *DSG2*-geeneistä, mutta myöhemmin, kun on ollut käytettävissä suurempia väestötutkimuksia kuten SISu, on ilmennyt, että osa aiemmin havaituista varianteista on suomalaisessa väestössä liian yleisiä aiheuttaakseen ARVC:tä monogeenisesti (18, 19).

Kliininen kuva

ARVC voi olla vuosia vähäoireinen tai oireeton. Tauti on hyvin harvinainen alle 10-vuotiailla ja todetaan harvoin yli 60-vuotiailla. Nuorilla ja aikuisilla ARVC ilmenee rytmihäiriötuntemuksina, tajunnanmenetyksinä, kammio-takykardiana tai sydänpysähdyksenä. Kammiolisälyönnit ovat tyypillisesti LBBB:n mallisia. Rasituksessa käynnistyvät kammiotakykardiat ovat useimmiten oikean kammion alueelta lähtöisin. Kuvassa 1A on ARVC-potilaan tyypil-

linen kammiotakykardia. Kuvat 1B ja 1C esittävät saman potilaan elektroanatomista kartoitusta ja ablaatiokohdetta. Oikea kammio voi laajentua ja supistuvuus heikentyä, ja joskus biventrikulaarinen tauti voi muistuttaa dilatoivaa kardiomyopatiaa. Taudinkuva on miehillä vaikeampi, ja pitkäkestoinen aktiiviurheilu liittyy vaikeampaan taudinkuvaan (2, 8, 20).

Tri Kaartisen vuonna 2007 julkaisemassa tutkimuksessa oli 29 suomalaista ARVC-indeksipotilasta ja 135 sukulaista (6). Oireiden alkuaessa potilaiden ikä oli keskimäärin 35 vuotta (15–55 v.). Potilaista 55 % oli miehiä. Indeksipotilaista 22:llä ensioireena oli kammiorytmia, kolmella niitä ilmeni myöhemmin. Oikea kammio oli lievästi affisioitunut 22:lla ja voimakkaasti laajentunut seitsemällä indeksipoti-

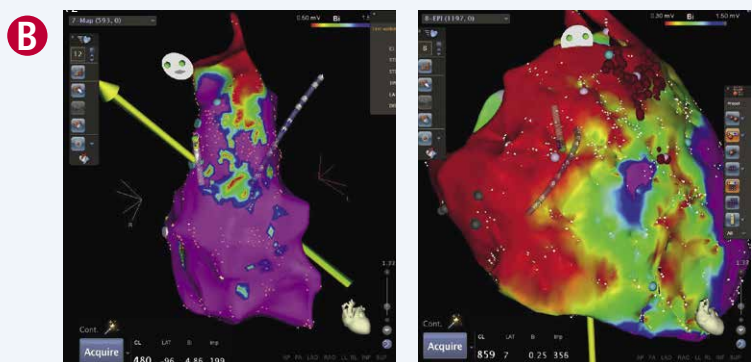
laalla. Vasen kammio oli affisioitunut kaikkiaan 21 %:lla indeksipotilaista ja yli puolella niistä potilaista, joilla oikea kammio oli laajentunut.

Diagnostiikka

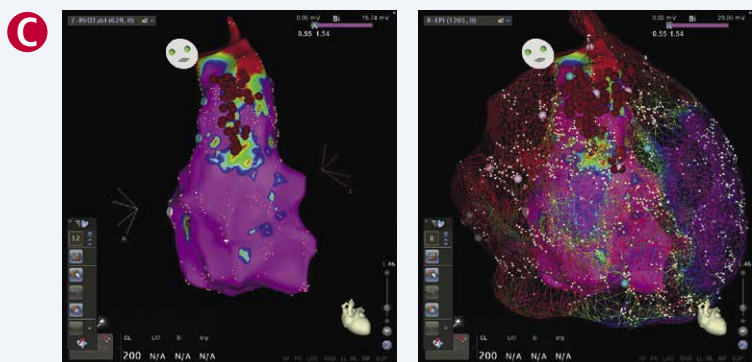
ARVC:n diagnoosi on toistaiseksi perustunut uusittuun vuoden 2010 Task Force kriteeristöön, jossa huomioidaan erilaisia EKG-löydöksiä ja mahdollisten kammioperäisten rytmihäiriöiden laatu sekä kuvantamis- ja histologiset löydökset (taulukko 1) (1). Käytännössä ARVC:tä epäiltäessä selvitetään perusteellisesti sukuanamneesi, ja ensisijaisia tutkimuksia ovat EKG, sydämen ultraäänitutkimus, 24 tunnin EKG-rekisteröinti, sydämen MRI-tutkimus ja



Kuva 1A. EKG-otos ARVC-potilaalta, joka joutui sairaalahoitoon toistuvien pitkäkestoisten kammiotakykardioiden takia. Nähdään neljä vasenta haarakatkoa muistuttavaa, inferiorisen akselin omaavaa hieman delta-alkuista kammiokompleksia. Näiden syntyalue sopii oikean kammion yläosaan. Viides leveä kompleksi on oikeaa haarakatkoa muistuttava ja viittaa vasemman kammion syntykohtaan. Sinuslyönneissä nähdään ARVC:lle ominaiset T-aaltokääntymät septaalisesti.



Kuva 1B. Elektroanatominen kartoitus osoittaa poikkeavien signaalien paikantumisen oikean kammion yläosaan ulosvirtauskanavan alueelle endokardiaalisesti (punainen alue) ja epikardiaalisesti. Vasemmassa kuvassa endokardiaalinen kartoitus, oikeassa epikardiaalinen kartoitus. Huomaa epikardiaalisen poikkeavan signaaliston huomattavasti endokardiaalista laajemman kattavuuden. Alue ulottuu myös vasemman kammion septaaliseen yläosaan.



Kuva 1C. Katetriablaation kohteet. Endokardiaalisesti RF-ablaatio kohdistettiin poikkeavien signaalien alueelle oikean kammion ulosvirtauskanavassa (vasen kuva). Epikardiaalinen käsittely kohdistui paitsi endokardiaalista vastaavalle kohdalle, myös vasemman kammion septaaliseen yläosaan (oikea kuva; endokardiaalinen ja epikardiaalinen kartoituskuva päällekkäin, epikardiaalinen kartta "läpinäkyvä")



TAULUKKO 1.

ARVC:N VUODEN 2010 TASK FORCE -KRITEERIEN PÄÄKOHDAT

Mukailtu Marcus ym.:n (Eur Heart J 2010) yksityiskohtaisemmasta taulukosta. Diagnoosi perustuu pää- ja sivukriteereihin. ARVC-diagnoosi edellyttää kahta pääkriteeriä tai yhtä pääkriteeriä ja kahta sivukriteeriä tai neljää sivukriteeriä eri ryhmistä.

1. YLEISTYNYT JA/TAI PAIKALLINEN OIKEAN KAMMION VAJAATOIMINTA JA RAKENTEELLISET MUUTOKSET

Pääkriteerit

2D-ultraäänitutkimus: paikallinen RV:n akinesia, dyskinesia tai aneurysma ja 1 seuraavista:

- PLAX RVOT ≥ 32 mm (PLAX/BSA ≥ 19 mm/m²)
- PSAX RVOT ≥ 36 mm (PSAX/BSA ≥ 21 mm/m²) tai
- fraktionaalinen pinta-alan muutos ≤ 33 %

MRI:

Paikallinen RV:n akinesia tai dyskinesia tai epäsynkroninen RV:n supistuvuus ja 1 seuraavista:

RVEDV/BSA ≥ 110 ml/m² miehillä tai ≥ 100 ml/m² naisilla tai RV EF ≤ 40 %

Oikean kammion kineangiografia:

paikallinen oikean kammion akinesia, dyskinesia tai aneurysma

Sivukriteerit

2D-ultraäänitutkimus: paikallinen RV:n akinesia tai dyskinesia ja 1 seuraavista: PLAX RVOT 29–<32 mm, PLAX RVOT 32–<36 mm tai fraktionaalinen pinta-alan muutos 34–40 %

MRI: paikallinen RV:n akinesia tai dyskinesia tai epäsynkroninen RV:n supistuvuus ja 1 seuraavista:

RVEDV/BSA 100–<110 ml/m² miehillä tai 90–<100 ml/m² naisilla tai RV EF < 41–45 %

2. KAMMION SEINÄMÄN HISTOLOGISET LÖYDÖKSET

Pääkriteeri

Myosyyttejä < 60 % morfometrisesti tutkittuna tai < 50 % arvioituna ja RV:n vapaan seinämän korvautuminen sidekudoksella ainakin yhdessä näytteessä. Rasvakudoksen löytyminen ei ole edellytys diagnoosille.

Sivukriteeri

Myosyyttejä 60–75 % morfometrisesti tutkittuna tai 50–65 % arvioituna ja RV:n vapaan seinämän korvautuminen sidekudoksella ainakin yhdessä näytteessä. Rasvakudoksen löytyminen ei ole edellytys diagnoosille.

3. REPOLARISAATIOPOIKKEAVUUDET

Pääkriteeri

- T-inversiot V1–V3-kytkennöissä tai laajemmin rintakytkennöissä yli 14-vuotiailla, joilla ei ole samanaikaisesti täydellistä RBBB:tä

Sivukriteeri

T-inversiot V1–V2-kytkennöissä yli 14-vuotiailla, joilla ei ole samanaikaisesti täydellistä RBBB:tä ja QRS ≥ 120 ms, tai kytkennöissä V4, V5 tai V6

T-inversiot kytkennöissä V1, V2, V3 ja V4 yli 14-vuotiailla, joilla on täydellinen RBBB

4. DEPOLARISAATIO-JA JOHTUMISHÄIRIÖT

Pääkriteeri

- Epsilon-aalto (toistettavasti havaittava matala-amplitudinen signaali QRS-kompleksin lopun ja T-aallon alun välillä) V1–V3-kytkennöissä

Sivukriteeri

- Suurresoluutio-EKG:ssä (SAECG) myöhäispotentialiaali vähintään yhdessä parametrissa eikä standardi-EKG:ssä QRS-kompleksin leveys ≥ 110 ms
- Suodatettu QRS:n kesto ≥ 114 ms
- Terminaalisen QRS-kompleksin < 40 uV kesto (low amplitude signal duration) ≥ 38 ms
- QRS:n terminaalisen root-mean-square voltage ≤ 20 uV
- QRS:n terminaalisen aktivaation kesto ≥ 55 ms mitattuna S-aallon nadirista QRS:n loppuun, sisältäen R':n, kytkennöissä V1, V2 tai V3 ilman samanaikaista RBBB:tä

5. RYTMIHÄIRIÖT

Pääkriteeri

- NS-VT tai VT, jossa LBBB-konfiguraatio, superiorinen akseli, negatiivinen tai määrittelemätön QRS kytkennöissä II, III ja aVF ja positiivinen kytkennässä aVL

Sivukriteeri

- NS-VT tai VT, jossa RVOT-konfiguraatio, LBBB-morfologia ja inferiorinen akseli (positiivinen QRS kytkennöissä II, III ja aVF ja negatiivinen kytkennässä aVL) tai määrittelemätön akseli
- > 500 kammiolisälyöntiä/24 h

6. SUKUANAMNEESI

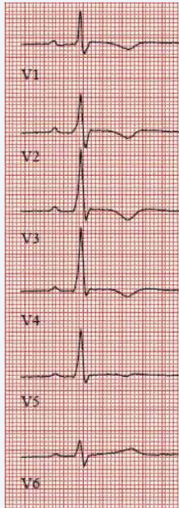
Pääkriteeri

- Task Force kriteerit täyttävä ARVC todettu ensimmäisen asteen sukulaisella
- Ensimmäisen asteen sukulaisella kirurgian tai obduktion yhteydessä otetulla koepalalla varmistettu ARVC-diagnoosi
- Potilaalla todettu ARVC:hen varmasti tai todennäköisesti liittyvä patogeneeninen geenivariantti

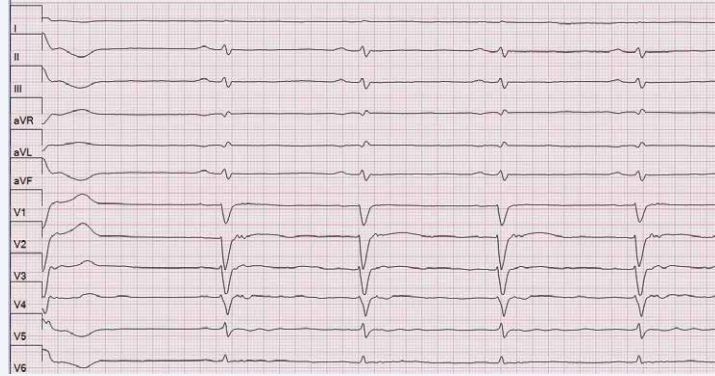
Sivukriteeri

- ARVC-anamneesi ensimmäisen asteen sukulaisella, jolla ei voida varmentaa, täyttyvätkö Task Force -kriteerit
- Ensimmäisen asteen sukulaisen todennäköisesti ARVC:stä johtunut äkkikuolema alle 35-vuotiaana
- Toisen asteen sukulaisella patologisesti tai Task Force -kriteerein diagnosoitu ARVC

Lyhenteet: BSA = kehon pinta-ala, EF = ejektiofraktio, NS-VT = lyhytkestoinen kammiotakykardia, VT = kammiotakykardia, LBBB = vasen haarakatkos, RBBB = oikea haarakatkos, MRI = sydämen magneettitutkimus, RV = oikea kammi, PLAX = parasternaalinen pitkittäissuunta, PSAX = parasternaalinen lyhyen akselin suunta, RVOT = oikean kammion ulosvirtauskanava, RVEDV = oikean kammion loppudastolinen tilavuus

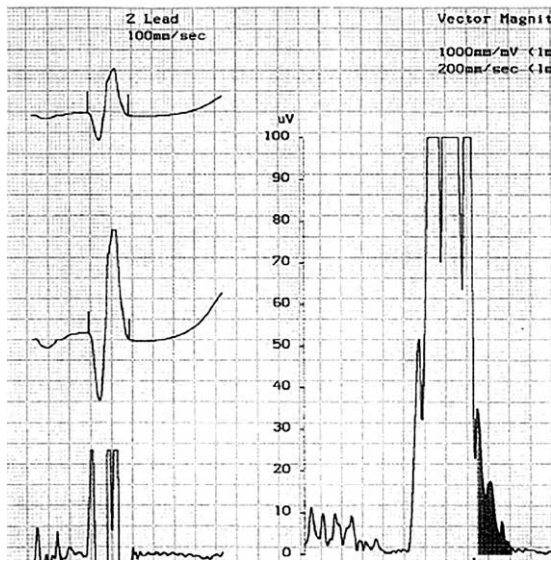


Kuva 2. Nuorella miehellä ARVC ilmeni kammiotakykardioina ja potilas sai rytmihäiriötahdistimen. MRI-kuvantamisessa oikea kammioli laajentunut (RVEDV 156 ml/m²) ja supistuvuus oli hieman alentunut (RVEF 42 %). Geenitutkimuksessa löytyi tunnetusti patogeeninen plakofiliinigeenin (PKP2) variantti hetero-tysoottisena. EKG:ssä etuseinän T-inversiot. Potilaan äiti, joka on saman variantin kantaja, on lieviä rytmihäiriötuntemuksia lukuunottamatta oireeton.



Kuva 3. Epsilon-aalto. Määritelmän mukaan epsilon-aalto on toistettava, matala-amplitudinen signaali QRS-kompleksin lopun ja T-aallon alun välissä, kytkennöissä V1-V3. Tällä potilaalla epsilon-aalto näkyy myös kytkennässä V4 (kuva: Sari Vanninen ja Kjell Nikus, TAYS Sydänsairaala).

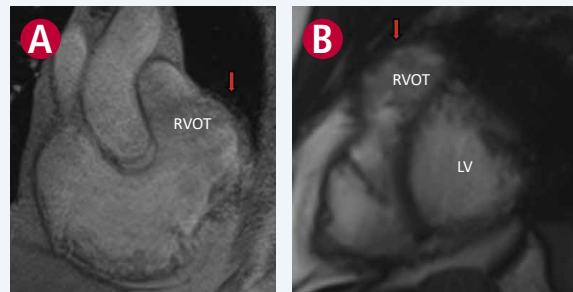
HARQUETTE ELECTRONICS HI-RESOLUTION ECG
Analysis Filter : 40-250Hz
Std. QRS Duration (unfiltered): 97 ms
Total QRS Duration (filtered) : 121 ms
Duration Of HPLA signals(40uV): 44 ms
RMS Voltage (terminal 40ms) : 14 uV
Mean Voltage (terminal 40ms) : 12 uV



Kuva 4. Suuresoluutio-EKG:n myöhäispotentialit edustavat viivästynyttä kammioiden aktivaatiota. ARVC:n v. 2010 Task Force-kriteerien mukaan myöhäispotentialiaali on positiivinen, jos on todettavissa yksi tai useampi seuraavista:

- suodatetun QRS-kompleksin kesto ≥ 114 ms
- terminaalisen, alle 40 uV:n osan kesto ≥ 38 ms
- RMS-signaalin (root mean square) amplitudi viimeisen 40 ms:n aikana ≤ 20 uV.

mahdollisesti rasitus-EKG. EKG:ssä etuseinän T-inversiot ovat tyypillinen löydös (kuva 2). Vuoden 2010 Task Force määritelmän mukaan epsilon-aalto on matala-amplitudinen signaali QRS-kompleksin lopun ja T-aallon alun välissä kytkennöissä V1–V3. Kuvan 3 potilaan EKG:ssä on epsilon-aalto. Koska epsilon-aalto aiheuttaa niin vaatimattoman heilahduksen, on monesti vaikea päätellä, onko kyse juuri tästä EKG-muutoksesta (21). Suuresoluutio-EKG:n myöhäispotentialit edustavat viivästynyttä kammioiden aktivaatiota, joka voi altistaa kammioperäisille rytmihäiriöille. Taustalla voi olla esimerkiksi arpi kudus. Kuvassa 4 on suuresoluutio-EKG:n myöhäispotentialiaali. Kuvantamismenetelmistä sydämen ultraäänitutkimus ja MRI-tutkimus ovat ensilinjan tutkimuksia (MRI, kuvat 5A ja 5B). EMB ei ole ensisijainen tutkimus, koska se ei ole kovin herkkä ja siihen liittyy periaatteessa vakavienkin komplikaatioiden riski. Lisäksi oikean kammion biopsiat kohdistuvat yleensä septumiin, joka on keskimäärin vähiten affisioitunut alue.



Kuva 5. Keski-ikäisellä miespotilaalla ARVC ja kinemagneettikuvissa kahdessa eri suunnassa oikean ulosvirtauskanavan alueelta nähdään dyskineettisesti liikkuva aneurysma (nuolet). LV= vasen kammioli, RVOT=oikean kammion ulosvirtauskanava.

(Kuva: dosentti Sari Kivistö, HYKS)

Geenitutkimuksia suositellaan kaikille Task Force kriteerit täyttävälle sekä epäiltäessä ARVC:tä, mikäli noninvasiivisessa arvioissa täyttyy kaksi sivukriteeriä tai yksi pääkriteeri (22). ARVC:n DNA-paneelija, jotka käsittävät tärkeimmät ARVC:hen liittyvät geenit, on saatavissa kliinisinä tutkimuksina geenilaboratorioiden kautta. Jos indeksipotilaalta löytyy yksi tai useampi varmasti tai todennäköisesti haitallinen geenivariantti, voidaan sukulaiset seuloa pelkästään todetun variantin tai varianttien suhteen, mikä on huomattavasti halvempaa kuin geenipaneelien tutkiminen. Kaskadiseulonta aloitetaan periaatteessa vanhimmista ensimmäisen asteen sukulaisista. Tulevaisuudessa kliinisessä diagnostiikassa todennäköisesti otetaan huomioon myös vasemman kammion affisio ja geenitutkimusten tulokset.

Erotusdiagnostiikka

Oikean kammion idiopaattinen ulosvirtauskanavan kammiotakykardia (RVOT-VT) on tärkeää erottaa ARVC:stä, koska ensiksi mainittu on hyvänlaatuinen, ei-perinnöllinen tila. RVOT-VT:ssä 12-kytkentäinen EKG on normaali (rytmihäiriöitä lukuun ottamatta), kammiolisällyönnit tai kammiotakykardiat ovat LBBB-mallisia, R-aalto on positiivinen kytkennöissä II ja III ja negatiivinen kytkennässä aVL, ja kammiotakykardian morfologia on yhdenmuotoinen. ARVC:hen liittyvässä kammiotakykardiassa QRS-heilahduksen muoto on usein leveämpi, deltamaisempi ja polveilevampi, jopa polymorfisia piirteitä omaava, toisin kuin idiopaattisessa RVOT-VT:ssä, jossa QRS on useimmiten ”siro” ja tiukan monomorfinen. Tämän eron selittää kammiotakykardian useimmiten epikardiaalinen ulostulokohta (exit), mikä puolestaan johtuu edellä todetusta kardiomyopatiamuutosten epikardiaalisesta sijainnista. ARVC:ssä kammiotakykardian QRS-muoto voi myös vaihdella, eli esiintyy polymorfista kammiotakykardiaa, jos vasen kammio on affisioitunut.

Idiopaattisessa kammiotakykardiassa oikea kammio on kuvantamistutkimuksessa normaali tai RVOT vain lievästi laajentunut. Muita erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat sydänsarkoidoosi, jättisolomyokardiitti, dilatoiva kardiomyopatia, oikean kammion infarkti, pulmonaalihypertensio, Brugadan oireyhtymä, Chagasin tauti sekä synnynnäiset oikeaa kammiota kuormittavat sydämen rakenneviat ja urheilijan sydän. Sarkoidoosiin viittaavat AV-katkos, merkittävä vasemman kammion toimintahäiriö, mediastinaalinen lymfadenopatia ja septaalinen myöhäistehostuma sydämen magneettikuvauksessa. Uhlin anomalia on puolestaan synnynnäinen rakenneviika, jossa oikean kammion seinämä on paperinohut, kun lihaskerros puuttuu. Suomessa on kuvattu vaikeaa oikeaan kammioon painottuvaa kardiomyopatiaa aiheuttava lamiini A/C-geenin patogeeninen variantti (23).

Hoito ja ennuste

Tärkein tavoite on sydänperäisen äkkimenehtymisen estäminen. Muita tavoitteita ovat oireisten rytmihäiriöiden ja

rytmihäiriötahdistimen iskujen määrän vähentäminen, sydämen vajaatoiminnan hoito ja sydänlihassairauden etenemisen estäminen sekä sairastumisriskissä olevien sukulaisten tunnistaminen. Potilaita suositellaan välttämään kestävyys- ja kilpaurheilua, koska ne lisäävät kammiotakykardian ja sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskiä. Viimeaikaisten suositusten perusteella kestävyys- tai kilpaurheilua ei suositella edes desmosomaalisten mutaatioiden kantajille, joilla ei vielä ole kliinistä sairautta (4). Kestävyysurheiluksi luokitellaan lajit, joissa hapenkulutus on yli 70 % maksimaalisesta. Beetasalpaajia suositellaan kaikille vuoden 2010 Task Force -kriteerit täyttävälle potilaille riippumatta oireisuudesta mutta ei tautimutaation kantajille, joiden fenotyyppi on täysin normaali, koska hyödystä jälkimmäisessä ryhmässä ei ole vielä näyttöä (4). Sotaloli on rytmihäiriölääkkeistä tehokkain, ja annokset ovat tyyppillisesti 320–480 mg/vrk. Amiodaroni on vähemmän tehokas, ja siihen liittyy paljon sivuvaikutuksia. Myös tavanomaiset beetasalpaajat ovat soveliaita. Olisi toivottavaa, että raskautta suunniteltaessa tehtäisiin edeltävä sydäntilanteen ja rytmihäiriölääkityksen arviointi. ARVC-potilailla raskaus on yleensä hyvin siedetty. Raskauden aikana voidaan käyttää beetasalpaajia, mutta ei sotalolia tai amiodaronia. Kammio-peräisiä rytmihäiriöitä on mahdollista hoitaa katetriablaatiolla, joka useimmiten edellyttää tehotakseen epikardiaalista tekniikkaa. Epikardiaalisiin toimenpiteisiin liittyy kohtalainen komplikaatoriski, ja sairauden etenevän luonteen takia tuloksen pysyvyyttä on vaikeaa ennustaa. Katetriablaatiohoito ei ole vaihtoehto rytmihäiriötahdistimelle eikä ole yksinomaisen kammiotakykardian hoitomuoto.

Rytmihäiriötahdistin on perusteltu kertaalleen elvyteille ja muille korkean riskin potilaalle, kuten niille, joilla on pitkäkestoista kammiotakykardiaa tai kohtalainen tai vaikea oikean, vasemman tai kummankin kammion toimintahäiriö. Valikoiduilla potilailla rytmihäiriötahdistin parantaa ennustetta. Noin 600 rytmihäiriötahdistimen saanutta ARVC:tä sairastavaa potilasta käsitäneessä meta-analyysissä 3,8 vuoden seurannassa vuosittainen sydänkuoleman ilmaantuvuus oli 0,9 % (24). Toisaalta laitteisiin liittyvät ongelmat ja epätarkoituksenmukaiset rytmihäiriötahdistimen iskut ovat yleisiä.

Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito noudattaa tavanomaisia hoitolinjoja, joskin beetasalpaajaa suositellaan ensilinjan lääkkeeksi. Vaikea sydämen vajaatoiminta on harvinaista, sydämensiirtoa voidaan harkita loppuvaiheen sydämen vajaatoiminnan vuoksi tai hallitsemattomien rytmihäiriöiden perusteella. Ensimmäisen asteen sukulaisten tutkiminen on tärkeää seurannan järjestämiseksi niille, joilla on sairastumisriski. Jos suvusta on löytynyt patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen geenivariantti, sukulaiset voidaan tutkia kyseisen variantin suhteen ja kohdistaa sydäntutkimukset ja seuranta variantin kantajiin. Jos tautimutaatiota ei tunneta, ensimmäisen asteen sukulaisille suositellaan kliinistä kardiologista arviota ja seuranta joidenkin vuosien välein ainakin 60 ikävuoteen saakka.

Ennuste

Tyypillisiä ilmenemisiä ovat synkopet, palpitaatiot ja kammiotakykardia, harvoin sydänperäinen äkkikuolema. Groenewegin ynnä muiden 439 indeksipotilasta ja 562 sukulaista käsittävän seurantatutkimuksen mukaan sairastuneiden indeksipotilaiden ikä oli keskimäärin 36 vuotta (25). Seuranta-ajan mediaani oli seitsemän vuotta. Ensioireena oli 11 %:lla sydämenpysähdys ja 50 %:lla pitkittynyt kammioarytmia. Kuolleisuus oli 6 %, ja sairaus johti sydämen vajaatoimintaan 13 %:lla ja sydämensiirtoon 4 %:lla potilaista. Ennustetta huonontavat kestävyys- tai kilpaurheilun, jotka lisäävät kammioarytmioiden, sydämen vajaatoiminnan ja sydämensiirtoon joutumisen riskiä. Yleisesti ottaen, DSP-variantteihin liittyy yleisemmin vasemman kammion vajaatoiminta kuin PKP2-variantteihin.

Yhteenveto

ARVC on harvinainen, geneettiseltä taustaltaan heterogeeninen fenotyyppi, joka aiheuttaa tyypillisesti nuorilla ja aikuisilla rasituksessa ilmeneviä kammioperäisiä rytmihäiriöitä, jopa äkkikuoleman. Sairaus on tunnettu suhteellisen lyhyen aikaa: ensimmäinen suomenkielinen julkaisu on vuodelta 1991 (26). Joissain tapauksissa kehittyi oikean tai kummankin kammion vajaatoiminta. Sairausten olemassaolo on tärkeä muistaa varsinkin selvitellessä nuorten ja urheilijoiden synkopeiden tai rasituksessa ilmenevien kammioarytmioiden syitä. Hoito kohdistuu sydänperäisen äkkimenehtymisen estämiseen, ja tässä kestävyys- ja kilpaurheilun välttäminen on keskeinen toimenpide lääke- ja laitehoitojen ohella. Indeksihenkilön geenitutkimusta suositellaan. Jos vakuuttava tautimutaatio löytyy, sukulaisten seulontaan voidaan käyttää geenitutkimusta. Negatiivinen geenitutkimuksen tulos ei sulje pois perinnöllisen sairauden mahdollisuutta, ja siinä tapauksessa suositellaan kliinistä arviota ja seuranta ensimmäisen asteen sukulaisille. ARVC:n geenitaustaa todennäköisesti opitaan tuntemaan paremmin, ja myös käsitys fenotyypin laajuudesta on jo muuttumassa myös vasenta kammiota affisioivan AC:n suuntaan.

Viitteet

1. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, ym. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806–14.
2. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, ym. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 15;30(6):1512–20.
3. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. Vol. 9, *Nature Reviews Cardiology*. 2012. p. 223–33.
4. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121:784–802.
5. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, ym. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175–87.
6. Kaartinen M, Heliö T, Lehtonen A, Lahtinen AM, Kärkkäinen S, Keto P, ym. Characterization of familial and sporadic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Finland. *Ann Med*. 2007;39(4):312–8.
7. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004 Dec;97(3):499–501.
8. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1).
9. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, ym. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: Baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784–93.
10. Leivo K, Koskenvuo J, Heliö T. Kardiomyopatiapotilaiden geenitutkimukset HYKS:n perinnöllisten sydänlihassairauksien poliklinikalla. *Sydänääni* 2018,29,(2):199–202.
11. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Harikrishna T, ym. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. :1–19.
12. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 72, *J Am Coll Cardiol*. Elsevier USA; 2018. p. 784–804.
13. Qadri S, Anttonen O, Viikilä J, Seppälä EH, Myllykangas S, Alastalo TP, ym. Case reports of two pedigrees with recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with homozygous Thr335Ala variant in DSG2. *BMC Med Genet*. 2017 Aug 17;18(1).
14. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A practical guide for physicians. Vol. 61, *J Am Coll Cardiol*. 2013. p. 1945–8.
15. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, ym. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000;355(9221):2119–24.
16. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(3):418–21.



17. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, Tallila J, Gentile M, Salmenperä P, ym. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2327–37.
18. Lahtinen AM, Lehtonen A, Kaartinen M, Toivonen L, Swan H, Widén E, ym. Plakophilin-2 missense mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;126(1):92–100.
19. Lahtinen AM, Lehtonen E, Marjamaa A, Kaartinen M, Heliö T, Porthan K, ym. Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm [Internet]*. 2011;8(8):1214–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.015>
20. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, ym. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2226–33.
21. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, ym. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):208–16.
22. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, ym. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm [Internet]*. 2011 Aug;8(8):1308–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21787999>
23. Ollila L, Kuusisto J, Peuhkurinen K, Kärkkäinen S, Tuomainen P, Kaartinen M, ym. Lamin A/C mutation affecting primarily the right side of the heart. *Cardiogenetics*. 2013;3(1).
24. Schinkel AFL. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2013;6(3):562–8.
25. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, ym. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437–46.
26. Parikka H, Toivonen L, Viitasalo M, Järvinen A, Nisula L, Nieminen MS. Oikean kammion arytmoogeeninen dysplasia ja idiopaattinen takykardia. *Duodecim* 1991;107:1635–43. ■

Tiina Heliö
Kardiologian dosentti, osastonylilääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Hannu Parikka
LT, apulaisylilääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Sidonnaisuudet:

- Tiina Heliö: Toiminut kardiologikonsulttina Blueprint Geneticsillä, muuta: Pfizer, Amgen, MSD, Sanofi-Genzyme
- Hannu Parikka: ei sidonnaisuuksia

Sydänamyloidoosi

TOM PETTERSSON

JUKKA LEHTONEN

Tiivistelmä

Tavallisimmat sydänamyloidoosit ovat immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi (AL-amyloidoosi) ja transtyretiiniamyloidoosi (ATTR-amyloidoosi). Prekursoriproteiininä AL-amyloidoosissa on immunoglobuliinin kappa- tai lambda-kevytketju ja ATTR-amyloidoosissa normaali (ATTRwt) tai mutatoitunut transtyretiini (ATTRm). Sydänamyloidoosi ilmenee tyypillisesti sydämen vajaatoimintana ja johtumis- tai rytmihäiriöinä. Parantuneet diagnostiset menetelmät ovat mahdollistaneet sydänamyloidoosin entistä varhaisemman toteamisen. Sydänamyloidoosin epäilyn herättää matala-ampitudisten QRS-kompleksien ja kaikukuvauksessa havaittavan vasemman kammion paksuuntumisen yhdistelmä. Sydämen magneettikuvausten lisääntyminen on osaltaan lisännyt todettujen tapausten määrää. Gammakuvaus teknetium-leimatulla pyrofosfaatilla on uusi menetelmä ATTR-amyloidoosin toteamiseksi. Amyloidoosidiagnoosin varmistaa sydänlihaskiirradiation kongonpunavärjäys ja amyloidin immunohistokemiallinen tyypitys. AL-amyloidoosin ennuste on parantunut uusien klonaaliseen plasmaseläntautiin vaikuttavien lääkkeiden kehittämisen myötä. Uusia mahdollisuuksia ATTR-amyloidoosin hoitoon ovat transtyretiinimolekyyliä stabiloivat ja transtyretiinin tuotantoa estävät lääkkeet.

Johdanto

Amyloidoosi on proteiinikertymätauti, jossa spesifinen prekursoriproteiini laskostuu väärin ja muodostaa fysiologisen tertiaarirakenteen sijasta lineaarisemmän ns. beetarakenteen. Väärin laskostunut proteiini aggregoituu oligomee-

reiksi, jotka järjestäytyvät kudosten solunulkoiseen tilaan vaikealiukoisina säikeinä. Sytotoksiset oligomeerit yhdessä kudosten rakennetta muuttavien amyloidisäikeiden kanssa aiheuttavat kudosten toimintahäiriöitä (1).

Amyloidisäikeet ovat jäykkiä, haarautumattomia läpimitaltaan 7–10 nm:n mittaisia rakenteita, joiden ominainen rakenne näkyy elektronimikroskoopin alla. Niiden kongonpuna-affiniteetti aiheuttaa amyloidille tyypillisen ”omenanvihreän” kahtaistaitavuuden polarisaatiomikroskoopiassa. Amyloidogeneesiin osallistuvat kaikissa amyloidikertymissä tavattavat seerumin amyloidi P (SAP), glykosaminoglykaanit ja kalsium. Nykyään tunnetaan 36 prekursoriproteiinia, jotka voivat muodostaa perinnöllisiä tai hankinnaisia ja paikallisia tai systeemisiä amyloidooseja (2).

Sydänamyloidoosit – kaksi päätyyppiä

Kaikista amyloidooseista kaksi, eli immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi (AL-amyloidoosi) ja transtyretiiniamyloidoosi (ATTR-amyloidoosi), vastaa valtaosasta sydänamyloidooseista (3, 4). Muita amyloidimuotoja, jotka voivat kertyä sydämeen, ovat gelsoliini, amyloidi A, immunoglobuliinin raskasketju, apolipoproteiini AI ja eteisten natriureettinen peptidi.

AL-amyloidoosi, josta aikaisemmin käytettiin termiä primaari amyloidoosi, on klonaalinen plasmaseläntauti, jossa kappa- tai lambda-kevytketjuja muodostuu liikaa ja kertyy kudoksiin amyloidina. Taudin ilmaantuvuus on 10–14/ miljoona henkilöä/vuosi (5). Tautia diagnosoitaessa potilaan ikä on keskimäärin 60 vuotta, ja miehet sairastuvat kaksi kertaa useammin kuin naiset. AL-amyloidoosi on systeeminen tauti, joka usein vaurioittaa sydäntä mutta voi aiheuttaa oireita monessa muussakin elimessä, erityisesti munuaisissa, suolistossa ja ääreishermostossa.

AL-amyloidoosi on ATTR-amyloidoosia vakavampi tauti. Jos AL-amyloidoosipotilaalla todetaan diagnosoitavalla sydämen vajaatoiminta, on eliniän ennuste keskimäärin vain kuusi kuukautta (6).

ATTR-amyloidoosi johtuu maksan tuottaman transtyretiinin (prealbumiinin) laskostumisesta väärin ja kertymisestä kudoksiin. Prekursoriproteiininä voi olla joko hankinnainen normaali (villityypin) transtyretiini (ATTRwt)



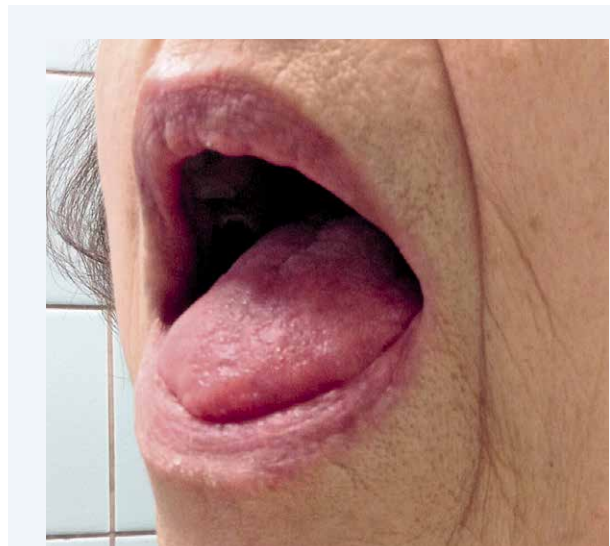
tai perinnöllinen mutatoitunut transtyretiini (ATTRm). ATTRwt-amyloidoosi, joka aikaisemmin tunnettiin seniilin amyloidoosin nimellä, on tyypillisesti vanhempien miesten sairaus, joka ilmenee hypertrofisena restriktiivisenä kardiomyopatiaana (7). Sydänsairautta edeltää usein molemminpuolinen rannekanavaoireyhtymä tai spinaalistenooosi. ATTRm-amyloidoosi periytyy vallitsevasti ja johtuu transtyretiinigeenin pistemutaatiosta. Se ilmenee tavallisimmin polyneuropatiaana tai kardiomyopatiaana tai näiden yhdistelminä spesifisestä mutaatiosta riippuen. ATTRm-amyloidoosia on raportoitu erityisesti Ruotsista, Portugalista ja Japanista (7). Suomessa tautia on todettu vain yksittäisillä potilailla.

ATTRwt-amyloidoosi on todennäköisesti tavallinen iäkkäiden ihmisten diastolisen sydämen vajaatoiminnan aiheuttaja. Obduktiomateriaaleissa sitä on todettu noin 25 %:lla yli 85-vuotiaista (8). ATTRm-amyloidoosin taustalta on löytynyt yli 100 transtyretiinigeenin pistemutaatiota. Maalimanlaajuisesti tavallisin mutaatio on V30M eli geenivariantti, jossa kohdassa 30 valiini on vaihtunut metioniiniksi. ATTRwt-amyloidoosissa eliniän ennuste on keskimäärin neljä vuotta diagnoosista, kun taas ATTRm-amyloidoosissa eliniän ennuste riippuu spesifisestä mutaatiosta (9).

Perinnöllisessä gelsoliiniamyloidoosissa, eli suomalaisessa familiaalisessa amyloidoosissa, on harvoin löytynyt sydänamyloidoosiin viittaavia kliinisiä löydöksiä, mutta eritoten vanhemmilla potilailla on havaittu johtumishäiriöitä ja myös tahdistimia on tarvittu (10).

Oireet ja löydökset

Sydänamyloidoosi voi manifestoitua sydämen vajaatoimintana. Rasituksessa ilmenevä hengenahdistus ja oikean puolen vajaatoiminnan oireet ovat tavallisia alkuaireita. Amyloidin kertyminen sydänlihakseen johtaa lähinnä diastoliseen toimintahäiriöön. Vasemman kammion systolinen toiminta on yleensä normaali (3, 4). Varhaisena oireena voi myös olla pienten suonten tauti, johon liittyy amyloidin kertyminen pieniin intramyokardiaalisiin suoniin. Rintakivut ja alaraajojen tai leuan klaudikaatio-oire voivat olla vaskulaarisen amyloidoosin oireita. Sen sijaan johtoratajärjestelmän vaurioituminen ei ole tavallinen amyloidoosin oire. Pitkälle edenneessä taudissa voi kehittyä haarakatkos ja täydellinen eteis-kammiokatkos. Tajunnanmenetyksen mekanismi ei yleensä ole kammioarytmia, vaikka kammio olisikin vaurioitunut. Rasitussynkopee on huonon ennusteen oire ja voi olla merkki siitä, että sydämen minuuttitilavuus ei nouse rasituksessa. Autonomiseen neuropatiaan liittyvä ortostaattinen hypotensio voi olla yksi synkopeen mekanismi. Kammioarytmiat ovat harvinaisia, eikä rytmihäiriötahdistimella yleensä voida parantaa ennustetta, sillä äkkikuolema johtuu usein elektromekaanisesta dissosiaatiosta eikä kammioarytmiasta. Viime vuosina on kiinnitetty huomiota iäkkäiden ihmisten aorttaläppästenooosin ja ATTRwt-amyloidoosin väliseen yhteyteen (11).



Kuva 1. Makroglossia on kliininen vihje, joka viittaa AL-amyloidoosiin.

Eräiden sydänulkoisten oireiden ja löydösten tulisi johtaa sydänamyloidoosiepäilyyn. Molemminpuolista rannekanavaoireyhtymää tavataan sekä AL- että ATTR-amyloidoosissa ja tavallisesti useita vuosia ennen sydämen vajaatoiminnan ilmaantumista (12). Spinaalistenooosi on tyypillinen ATTRwt-amyloidoosille ja johtuu ligamentum flavumin amyloidi-infiltraatiosta (13). Aikaisemmin koholla olevan verenpaineen normalistuminen tai lasku voi myös olla vihje sydänamyloidooista. Perifeeristä ja autonomista neuropatiaa esiintyy sekä AL- että ATTRm-amyloidoosissa, mutta se on epätavallista ATTRwt-amyloidoosissa. Muita AL-amyloidoosissa esiintyviä oireita ja löydöksiä ovat proteinuria (usein nefrootistasoinen), leukaklaudikaatio, suurentunut maksa ja perna, ripuli ja painonlasku sekä patognomoniset mutta verrattain harvinaiset makroglossia (kuva 1) ja periorbitaalinen purppura (1).

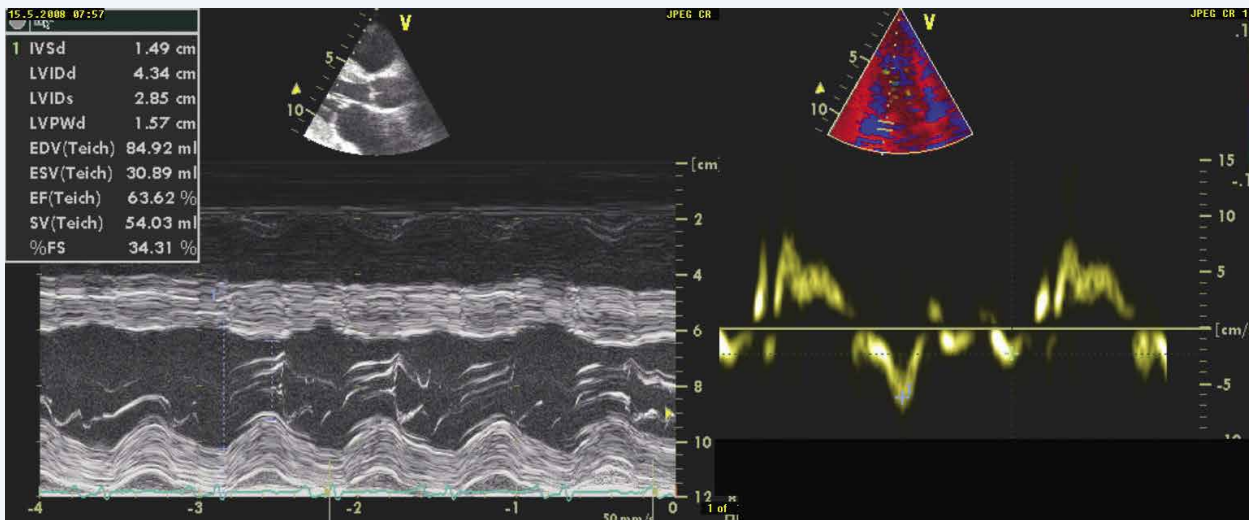
Diagnostiikka

EKG

Sydänamyloidoosin klassinen tunnusmerkki on EKG:n ja sydämen kaikukuvauksen välinen epäsuhta, eli matalien QRS-kompleksien ja vasemman kammion seinämän paksuuntumisen yhdistelmä (14). Kuitenkin vain noin 50 %:lla AL-sydänamyloidoosipotilaista ja noin 30 %:lla ATTR-amyloidoosipotilaista on matalavoltttinen EKG (14). Toinen tyypillinen sydänamyloidoosin EKG-löydös on ns. pseudoinfarktikuviot, jossa Q-aallot rintakytkennoissa V1–V2(–V3) muistuttavat aikaisemmin sairastettua anteroseptaalista sydäninfarktia (4).

Kaikukuvaus

Tyypillinen sydämen kaikukuvauslöydös on molempien kammioiden konsentrinen paksuntuminen (3, 4, 7)



Kuva 2. Sydämen kaikukuvauksessa on tavallista kammioiden seinämien konsentrisen paksuuntuminen. Taudin varhaisvaiheessa vasemman kammion systolinen toiminta on yleensä normaali. Sen sijaan diastolinen relaksaatio on häiriintynyt, ja mitraaliläpän lateraaliannuluksen liikeneisyys onkin tällä potilaalla vain 5,5 cm/s.

(kuva 2). Paksuntuminen ei johdu sydänlihaksen hypertrofiasta vaan sen amyloidi-infiltraatiosta. Septumin paksuus ja vasemman kammion massaindeksi ovat keskimäärin suuremmat ATTR-sydänamyloidoosissa kuin AL-sydänamyloidoosissa. Vasen kammio ei ole laajentunut, vaan yleensä sen mittasuhteet ovat normaalia pienemmät. Ejektiofraktio on yleensä hyvin säilynyt, mutta kammion pienen koon vuoksi sydämen iskutilavuus on alentunut. Systolinen dysfunktio on pitkälle edenneen taudin merkki.

Laboratoriokokeet

Sydänamyloidoosissa seerumin N-terminaalisen pro BNP:n (*brain natriuretic peptide*) pitoisuus on lähes aina suurentunut, ja se on tyypillisesti suurempi AL- kuin ATTR-amyloidoosissa (9). Troponiini T:n ja I:n pitoisuudet ovat usein kohonneita merkinä iskeemisestä tai muusta sydänlihaskauriosta (9, 15).

Sydänamyloidoosia epäiltäessä tulisi aina käynnistää tutkimuksia mahdollista monoklonaalista plasmaseläutia ajatellen. Koska M-komponentti usein on pieni, eivät seerumin ja virtsan proteiinielektroforeesi ole riittävän herkkiä tutkimuksia. Seerumin vapaiden kevytketjujen määrittäminen sen sijaan herkempi testi, jota tulisi käyttää yhdessä seerumin ja virtsan immunofiksaation kanssa. AL-amyloidoosin puolesta puhuvat poikkeavan pieni tai suuri kappa/lambda-kevytketjusuhde ja immunofiksaatiossa todettava M-komponentti (16). Jos vapaiden kevytketjujen suhde on normaali eikä M-komponenttia löydy, on AL-amyloidoosin todennäköisyys erittäin pieni.

Luuydinbiopsia plasmaseläutä osoittamiseksi ja plasmaseläutä suhteellisen osuuden arvioiminen ovat tarpeen, mikäli tutkimustulokset viittaavat AL-amyloidoosiin.

Magneettikuvaus

Sydämen magneettikuvaus solunulkoiseen tilaan hakeutuvaa gadoliniumia varjoaineena käyttäen on hyödyllinen tutkimus sydänamyloidoosia diagnosoitaessa. Siinä voidaan todeta pitkälti samoja muutoksia kuin kaikukuvauksessa, mutta se antaa tarkempaa tietoa sydänlihaksen rakenteesta. AL-amyloidoosille tyypillinen löydös on laaja-alainen subendokardiaalinen jälkitehostuma, kun taas ATTR-amyloidoosissa nähdään useammin transmuraalista tehostumaa (17) (kuva 3). Sydänamyloidoosin diagnostiikassa on myös ryhdytty käyttämään uudempaa T1-kartoitustekniikkaa, jossa saadaan tietoa sydänlihaksen relaksaatioajasta ja jossa ei käytetä varjoainetta (18).

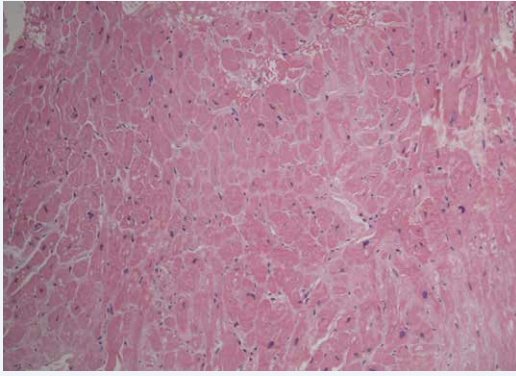
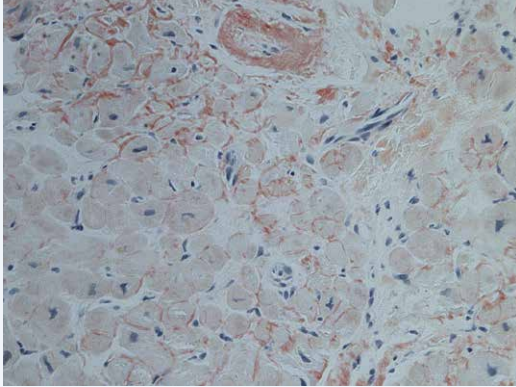
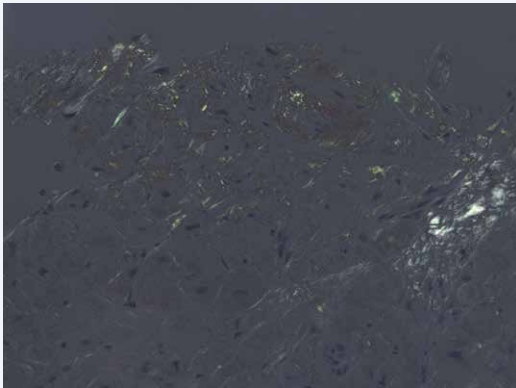
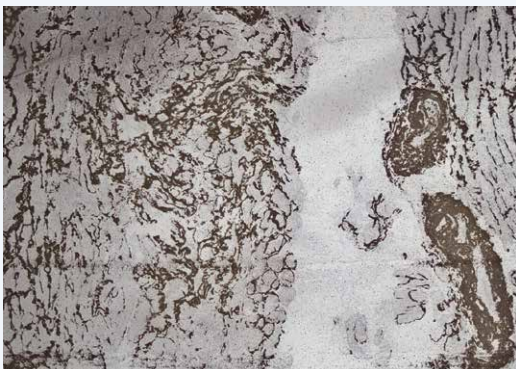
Gammakuvaus

Sydänamyloidoosin diagnostiikassa voidaan käyttää apuna alun perin luuston kuvantamisessa hyödynnettyä gammakuvausta teknetium-leimatulla pyrofosfaatilla (99mTc-PYP). Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että ATTR-sydänamyloidoosissa sydänlihaskerä huomattavasti enemmän isotooppia kuin AL-sydänamyloidoosissa.



Kuva 3. Sydämen magneettikuvauksessa nähdään usein laaja-alainen, subendokardiaalinen jälkitehostuma.



A**B****C****D**

Kuva 4. A) Sydänlihaksen koepala. Hematoksyliini-eosiinivärjäys. Solunulkoisessa tilassa on poikkeavaa, punaiseksi värjäytyvää materiaalia. B) Kongonpunavärjäys valomikroskoopissa ja C) polarisoivassa mikroskoopissa. Vihertävä kahtaistaittavuus on amyloidoosille tyypillinen. D) Immunohistokemia, kultavärjäys. Kappaketjut värjäytyvät mustana. Kokonaisuudessaan histologinen löydös sopii AL-amyloidoosiin.

(4, 19). On jopa esitetty, että ATTR-sydänamyloidoosidiagnoosi olisi mahdollista tehdä gammakuvauksen avulla ilman koepalaa (19).

Sydänlihاسبiopsia ja muu biopsia

Sydänlihاسبiopsian diagnostinen herkkyys sydänamyloidoosissa on lähestulkoon 100 % (4). Diagnostisen biopsiat riskit ovat pienemmät kuin tavallisesti, koska seinämät ovat tavallista paksummat. Kongonpunalla värjätyin valmisteen vihertävä kahtaistaittavuus polarisaatiomikroskoopin alla on diagnostinen sydänamyloidoosille, mutta sen jälkeen tarvitaan ehdottomasti amyloidin tyypittämistä immunohistokemiallisin keinoin (kuva 4). Mikäli amyloidin alatyypistä vallitsee tämän jälkeen edelleen epäselvyys, suositellaan massaspektrometrin tutkimusta prekursoriproteiinin määrittämiseksi.

Vatsan ihonalaisen rasvakudoksen aspiraatiobiopsian herkkyys on AL-amyloidoosissa 60–80 %, ATTRm-amyloidoosissa 65–85 %, mutta ATTRwt-amyloidoosissa vain noin 14 %, joten negatiivinen tulos ei sulje pois amyloidoosia (20). Luonnollisesti sydänamyloidoosin diagnoosi voidaan tehdä ilman sydänlihاسبiopsiaa, jos jossain toisessa elimessä, esimerkiksi munuaisessa, on todettu amyloidoosi ja sydänoireet ja -löydökset sopivat sydänamyloidoosiin.

Hoito

Sydänamyloidoosin hoidossa pyritään sydänoireiden mahdollisimman hyvään hallintaan ja taustalla olevan amyloiditautin optimaaliseen hoitoon. Sydämen vajaatoiminnan hoidon tukipilareita ovat natriumin rajoitus ja diureetit, joilla vähennetään nesteretenttiota. Loop-diureetin ja aldosteroniantagonistin yhdistelmä on vaikuttanut parhaimmalta valinnalta (3, 4). Koska sydämen minuuttivolyymi on riippuvainen sykkeestä ja koska ortostaattinen hypotensio usein komplisoi tilannetta, ovat perinteiset neurohumoraaliset vastavaikuttajat kuten beetasalpaajat ja angiotensiinikonvertaasin estäjät yleensä tehottomia ja huonosti siedettyjä (4). Eteisvärinästä voidaan kuitenkin tarvita beetasalpaajia sykkeen hallintaan. Ei-dihydropyridiini-kalsiumkanavan salpaajat verapamiili ja diltiatseemi ovat vasta-aiheisia hypotensio- ja synkoperiskin vuoksi. Digoksiinia on lisääntyneen toksisuusrisikin vuoksi suositeltu vältettäväksi sydänamyloidoosissa (21).

Antikoagulaatiota käytetään eteisvärinästä ja suuren tromboemboliarisikin vuoksi myös, mikäli sinusrytmissä olevalla potilaalla eteisten toiminta on alentunut (22). Tahdistinta tarvitaan eteis-kammiokatkokoksissa ja oireita aiheuttavassa bradykardiassa.

AL-amyloidoosin hoito

Koska AL-amyloidoosia sairastavien tavallisimmat kuolinsyyt ovat sydämen vajaatoiminta ja äkillinen sydänkuolema, on AL-amyloidoosin tärkein ennustetta määräävä tekijä sydänaffisioin laajuus. NT-pro-BNP:n ja troponiini T:n tai I:n pitoisuuksien ja kappa- ja lambda-kevytketjujen pitoi-

suuksien välisen eron perusteella potilaat on voitu luokitella ennusteen kannalta neljään ryhmään (23). Viime kädessä AL-amyloidoosipotilaan ennuste riippuu plasmasoluklooin vasteesta annetulle kemoterapialle.

Aikaisemmin erittäin huonoennusteisen AL-amyloidoosin ennuste on vähitellen parantunut plasmasolulautau-teihin vaikuttavien lääkkeiden kehittymisen myötä. Eri-tyisesti proteasomin estäjä bortetsomibin käyttöönotto on myötävaikuttanut ennusteen parantumiseen (16). Hoidon tavoitteena on täydellisen hematologisen vasteen saavutta-minen, jolloin amyloidiprekursorin eli kappa- tai lambda-kevytketjun pitoisuus pienenee, kevytketjujen suhde nor-maalistuu ja immunofiksaatiolla osoitettu M-komponentti häviää. Tavallisin ensilinjan hoito on deksametasonin, syk-lofosfamidin ja bortetsomibin yhdistelmä (16). Suurian-noksista kemoterapiaa ja autologista kantasolujen siirtoa voidaan harkita potilaille, joiden kardiologinen riskiprofiili on vähäinen, ja siitä voi seurata täydellisempiä ja kestävämpiä remissioita kuin vain kemoterapiaa käytettäessä (16).

AL-amyloidoosin hoidossa on huolehdittava potilaan nestetasapainosta, seurattava tilannetta rytmihäiriöitä aja-tellen ja arvioitava sydämen vastetta hoidolle. Eräs vasteen mitta on NT-pro-BNP:n pitoisuuden pieneneminen 30 %:lla ja TnI/TnT arvojen lasku. Koska kevytketjuoligomeerit ovat sydämelle toksisia, voi kevytketjujen pitoisuuksien pienentäminen merkitä parempaa ennustetta myös sydä-men toiminnan suhteen.

Sydämensiirto voi tulla kyseeseen, jos potilaalla on lähinnä sydänaffisio eikä muissa elimissä ole merkittäviä vaurioita. Sydämensiirto voi mahdollistaa intensiivisen sy-tostaattihoidon ja autologisen kantasolusiirron. Sydämen-siirron läpikäyneistä AL-amyloidoosipotilaista keskimäärin 65 % on elossa viiden vuoden kuluttua siirrosta (24).

ATTR-amyloidoosin hoito

Polyneuropatiaa aiheuttavan V30M-ATTRm-amyloidoosin hoitona on 1990-luvulta lähtien käytetty maksansiirtoa, mutta sen merkitys muiden mutaatioiden aiheuttamassa taudissa on epäselvä eikä sitä voi käyttää ATTRwt-amyloi-doosin hoitoon.

ATTR-amyloidoosin lääkehoidossa on viime vuosi-kymmenten aikana tapahtunut merkittävää edistystä. Yksi edistysaskel on ollut transtyretiinitrameerimolekyylin stabiloiminen ja toinen transtyretiinin synteessin estämi-nen. Transtyretiinitrameerin hajoamista ja siten amy-loidogeneesiä on pyritty estämään useilla lääkkeillä, mm. diflunisaalilla ja tafamidiisilla. Difunisaalin on osoitettu hidastavan polyneuropatian etenemistä (25). Myös AT-TR-amyloidikardiomyopatiassa diflunisaali on osoittautu-nut hyvin siedetyksi, joskin siihen liittyy munuaisten va-jaatoiminnan pahenemisen ja nesteretention vaara (26). Tafamidiisi on osoittautunut hyödylliseksi lievän ATTR-polyneuropatian hoidossa, ja tuoreessa 3. vaiheen lääke-tutkimuksessa se vähensi 2,5 vuoden seurannassa ATTR-sydänamyloidoosipotilaiden kuolleisuutta, vähensi heidän sairaalahoitoajan noin 30 %:lla ja hidasti heidän fyysisen

kuntonsa sekä elämänlaatunsa heikkenemistä (27). Toinen lupaava hoitomenetelmä on transtyretiinin muodostumi-sen estäminen RNA-interferenssilääkkeellä (RNAi-lääke) tai antisense-nukleotidilääkkeellä (28, 29). Tuoreessa tut-kimuksessa RNAi-lääke patisiraani paransi sydämen raken-etta ja toimintaa sekä vähensi natriureettisen peptidin pi-toisuutta ATTRm-sydänamyloidoosipotilailla 1,5 vuoden seurannassa (30).

Lopuksi

Koska sydänamyloidoosi on verrattain harvinainen sydänoireiden syy, sen diagnoosi usein viivästyy. Uusien kuvantamismenetelmien kehittymisen myötä ovat mah-dollisuudet todeta sydänamyloidoosi parantuneet huomattavasti viime vuosina. Laboratoriokokeista seerumin kevytketjumääritykset yhdessä seerumin ja virtsan immu-nofiksaation kanssa ovat ensilinjan tutkimuksia AL-amy-loidoosia epäiltäessä. Erityisesti AL-sydänamyloidoosin ennuste on aikaisemmin ollut erittäin huono. Uudet plas-masolulautau-teihin vaikuttavat lääkkeet, erityisesti proteaso-mi-inhibiittorit, ovat parantaneet taudin ennustetta ko-rostaen varhaisen diagnoosin ja nopeasti aloitetun hoidon tärkeyttä. ATTR-sydänamyloidoosiin on tähän saakka ollut olemassa vain oireenmukainen lääkitys, mutta transtyretiin stabilisaatioon ja sen synteessin estoon kehitetyt uudet lääkkeet ovat lupaava edistysaskel myös tämän amyloidi-sairauden hoidossa.

Viitteet

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641–54.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, ym. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215–9.
3. Falk RH, Alexander KM, Liao R, ym. AL (light-chain) cardiac amyloidosis. A review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323–41.
4. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clin J Med* 2017;84 (Suppl. 1):12–26.
5. Quock TP, Yan T, Chang E, ym. Epidemiology of AL-amyloidosis: a real world study using US claims data. *Blood Adv* 2018;2:1046–53.
6. Sperry BW, Ikram A, Hachamowitch R, ym. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2941–8.
7. Gertz MA, Benson MD, Dyck P-J, ym. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2025;66:2451–66.



8. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, ym. Senile systemic amyloidosis affects 25 % of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232–9.
9. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, ym. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–806.
10. Kiuru-Enari S, Haltia M. Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi – 40 vuotta Meretojan tautia. *Duodecim* 2010;126:1162–71.
11. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, ym. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2897–87.
12. Gioeva Z, Urban P, Meliss RR, ym. ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. *Amyloid* 2013;20:1–6.
13. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, ym. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* 2015;28:201–7.
14. Sperry BW, Vranian MN, Hachamowitch R, ym. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol* 2016;214:477–81.
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, ym. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–7.
16. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91:747–56.
17. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1180–93.
18. White JA, Kim HW, Shah D, ym. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:143–56.
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, ym. Nonbiopsy diagnosis of transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12.
20. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, ym. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38:1905–8.
21. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:1285–8.
22. Feng D, Syed IS, Martinez M, ym. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119:2490–7.
23. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, ym. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain assessments. *J Clin Oncol* 2012;30:989–95.
24. Sousa M, Monohan G, Rajagalopan N, Grigorian A. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fil Rev* 2017;22:317–27.
25. Berk JL, Suhr OB, Obici L, ym. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658–67.
26. Castano A, Hemke S, Alvarez J, ym. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 2012;18:315–9.
27. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, ym. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16.
28. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, ym. Patisiran, an RNAi therapeutic for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
29. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, ym. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.
30. Solomon SD, Adams D, Kristen A, ym. Effect of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431–43. ■

Tom Pettersson
LKT, prof. h.c.,
Sisätaudit ja kuntoutus, HUS ja
Clinicum, Helsingin yliopisto

Jukka Lehtonen
Dosentti,
Sydän- ja keuhkokeskus, HUS

Sidonnaisuudet:

- Tom Pettersson ja Jukka Lehtonen, ei sidonnaisuuksia.

Fabry-kardiomyopatia

ILKKA KANTOLA

JOHANNA KUUSISTO

Tiivistelmä

Fabry-kardiomyopatia on Fabryn taudin yleisimpiä, ellei yleisin ilmenemismuoto. Sairauteen on olemassa tehokas hoito, joka tulisi aloittaa ajoissa tautiin liittyvän kuolleisuuden ja sairastavuuden vähentämiseksi. Kardiologit ovat avainasemassa Fabry-kardiomyopatian toteamisessa. Jos yli 30-vuotiaalla miehellä tai yli 40-vuotiaalla naisella todetaan selittämätön vasemman kammion hypertrofia, tulisi potilas tutkia Fabryn taudin suhteen. Tautiepäilyn herääminen on keskeistä – oikea diagnoosi voi vaikuttaa potilaan ja hänen perheensä tulevaisuuteen ratkaisevalla tavalla.

Johdanto

Fabryn tauti on lysosomaalinen kertymäsairus, joka usein ilmenee kardiomyopatiaana. Fabryn tauti on yleisin lysosomaalinen kertymäsairus Suomessa. Tauti periytyy X-kromosomaalisesti ja johtuu alfa-galaktosidaasi A -entsyymiä koodaavan GLA-geenin mutaatiosta. Entsyymiaktiivisuuden puuttuminen tai alentuminen aiheuttaa sfingolipidi globotriaosylkeramidin (Gb3) ja globotriaosylsfingosiniin (lyso-Gb3) kertymistä solujen lysosomeihin. Fabry-kardiomyopatiassa kardiomyosyytteihin, sydämen fibroblasteihin ja endoteelisoluihin kertyvät sfingolipidit aiheuttavat tyypillisesti paksuntavaa sydänlihassairautta muistuttavan taudinkuvan.

Epidemiologia

Fabryn taudin esiintyvyys Suomessa on tällä hetkellä noin 1:50 000. Italialaisessa vastasyntyneiden seulontatutkimuksessa 1/3 100 poikalapsella todettiin alfa-galaktosidaasi

A (GLA) -entsyymien puutos. Vastaavat luvut taiwanilaisessa tutkimuksessa olivat poikalapsilla 1/1 250 ja tyttölapsilla 1/40 000. Suurimmalla osalla todettiin ei-klassinen, vasta 40–50 ikävuoden jälkeen oireita aiheuttavaan Fabryn tautiin sopiva mutaatio (1).

X-kromosomaalisesta periytymistavasta johtuen Fabryn tauti vaikuttaa myös viiallisen geenin naispuolisiin kantajiin, tosin usein iäkkäämpinä. Naisten taudinkuva on X-kromosomin inaktivaation takia (solussa voi olla vallitsevana terve tai sairas kromosomi) miehiä vaihtelevampi ja saattaa vaihdella sisarustenkin välillä.

Genetiikka

Fabryn tauti on siis X-kromosomissa periytyvä sairaus, jonka aiheuttaa mutaatio α -galaktosidaasi A -geenissä. Se on yksi yleisimmistä mutatoituvista geeneistä, joten *de novo*-mutaatiot ovat kohtalaisen yleisiä. Tällä hetkellä tunnetaan yli 1 000 Fabryn tautia aiheuttavaa GLA-mutaatiota. Tyypillistä on, että jokaisella perheellä on oma mutaationsa, eikä perustajamutaatioita juuri tavata. Hemisyygoottimiehillä on vaikeampi taudinkuva kuin heterosyygoottimiehillä. Miehillä vaikeat mutaatiot, kuten deleetiot ja stop-kodoniin johtavat mutaatiot, joissa α -galaktosidaasi A:n aktiiviteetti on olematon tai hyvin alhainen, aiheuttavat vaikean, lapsuudessa alkavan klassisen taudinkuvan, jossa sydänlihassairaus kehittyy nuoruusiän jälkeen. Miehillä lievemmat geenivariantit, jotka useimmiten ovat aminohappomutaatioita ja joissa entsyymiaktiiviteettiä on jäljellä, aiheuttavat keski-ikässä tai sen jälkeen ilmenevän (*late-onset*) tautimuodon, jossa sydänlihassairaus on usein selvin ja joskus ainoa kliininen ilmenemismuoto. Naisilla taudinkuva vaihtelee, eivätkä kaikki mutaationkantajat sairastu. Naisille kehittyy taudinkuva, johon kuuluu myöhäinen ilmentyminen, ja siinä todetaan tyypillisesti kardiomyopatia, mahdollisesti myös munuais- ja/tai aivovaltimosairaus.

Kliiniset piirteet ja diagnostiikka

Ensimmäiset klassisen Fabryn taudin oireet todetaan pojilla 3–10:n ja tytöillä 6–15 vuoden iässä. Diagnoosi viivästyy usein, jopa 10–20 vuodella. Tyypillisiä oireita ovat kuumeisiin tulehduksiin liittyvät, voimakkaatkin kivut, krooninen



TAULUKKO 1.

Fabryn taudin oireet lapsuudessa ja nuoruudessa

Kuumeisiin tulehduksiin liittyvät kipukohtaukset

Krooninen kipu ja raajaoireet (akroparestesia)

Ruumiillisen rasituksen jälkeinen kipu

Heikentynyt kuuman ja kylmän sieto ja niiden aiheuttamat kivut

Selittämättömät vatsakivut

Kuulo-ongelmat

Ihon angiokeratoomat

Niukkahikisyys tai täydellinen hikoilemattomuus

Valkuaisvirtaisuus

Cornea verticillata

liikuntaelinten kipu ja raajaoireet (akroparestesia), liikunnan jälkeinen kipu, heikentynyt kuuman ja kylmän sieto, vatsakivut ja alentunut hikoilu (taulukot 1 ja 2) (2). Klassisessa muodossa GLA-entsyymiaktiivisuus on olematon tai hyvin matala (< 5 %).

Late-onset taudissa potilaat ovat lapsuudessa ja nuoruudessa oireettomia, ja oireet alkavat vasta 40 ikävuoden jälkeen. Heillä voidaan todeta vasemman kammion hypertrofia, munuaisten vajaatoiminta ja/tai valkuaisvirtaisuus ja/tai aivohalvaus ilman tyypillisiä hikoilu- ja kipuoireita.

Miehillä plasmasta tai valkosoluista mitattu puuttuva alfa-galaktosidaasi A -entsyymin aktiivisuus vahvistaa diagnoosin. Naisilla entsyymipitoisuus saattaa olla normaali, mutta väärin muotoutunut entsyymi ei toimi normaalisti. Naisten diagnoosi pitää varmistaa geenitutkimuksella.

Suvun mutaatio selvitetään perheenjäsenten tutkimista varten. Mutaation laatu voi antaa viitteitä myös taudin vaikeusasteesta (klassinen vs. myöhään alkavan taudin aiheuttava mutaatio) ja kelpoisuudesta kaitsijaproteiinihoitoon. Elinbiopsia (munuainen, sydänlihas, iho) voi hyödyttää Fabryn taudin diagnostiikassa ja elinten sidekudoslisän asteen selvittämisessä.

Fabryn tauti on syytä muistaa erotusdiagnoosissa, jos potilaalla on kardiomyopatia tai munuaisten vajaatoiminta tai alle 50-vuotiaana todettu salasyntyinen aivoinfarkti/TIA.

Hoitamattomana tauti aiheuttaa munuaisten ja sydämen vajaatoimintaa. Eliniän odote lyhenee, miehillä noin 50–60 ikävuoteen ja naisilla noin 70 ikävuoteen.

Plasman lyso-Gb3 on tällä hetkellä herkin taudin aktiivisuuden seurantamenetelmä. Lyso-Gb3-määritys ei diagnostiikassa korvaa geneettistä analyysia tai entsyymiana-

TAULUKKO 2.

Fabryn taudin oireet ja löydökset aikuisiässä.

Munuaiset

Vakuaisvirtaisuus
Munuaisten vajaatoiminta
Kohonnut verenpaine

Sydän

Vasemman kammion hypertrofia
Sydämen vajaatoiminta
Hengenahdistus
Sepelvaltimotautityyppinen rintakipu
Eteis- tai kammioperäiset rytmihäiriöt
Johtumishäiriöt

Aivoverisuonet

Iskeemiset aivoverenkierron häiriöt (aivoinfarkti tai TIA)

Ruoansulatuskanava

Vatsakipu ja ripuli (laktoosi-intoleranssin tyyppiset oireet)
Ummetus
Pahoinvointi ja oksentelu

Iho

Angiokeratoomat
Niukkahikisyys, täydellinen hikoilun puuttuminen tai joskus liikahikoilu
Turvotukset

Silmät ja korvat

Cornea verticillata
Verkkokalvon kiemurtelevat verisuonet
Korkeiden taajuuksien sensorineuraalinen kuulon heikkeneminen

Hermosto

Neuropaattinen kipu (useimmiten akroparestesia)
Epänormaali kylmän ja lämpimän sieto
Ruumiillisen rasituksen aiheuttama kipu

Psyyke

Masennus

Kehkot

Krooninen yskä, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
Ilmateiden ahtautuminen (astmatyyppiset oireet)

lyysiä. Naisilla lyso-Gb3-pitoisuus on usein pienempi kuin miehillä, eivätkä missense-mutaatiot GLA-geenissä suurena lyso-Gb3-pitoisuutta yhtä paljon kuin vaikeammat mutaatiot (3, 4). Naisilla X-kromosomin inaktivaatio vaikuttaa entsyymipitoisuuteen ja Lyso-Gb3:n määrään.

Sukulaisten tutkiminen

Koska kyseessä on X-kromosomissa periytyvä sairaus, on perheen tutkiminen keskeistä. Jos potilaan tautimutaatio

tunnetaan, se voidaan tutkia verinäytteellä 1. asteen sukulaisista. Mutaationkantajat tulee tutkia Fabryn taudin vaikeusasteen selvittämiseksi nykyisen hoitosuosituksen mukaisesti (2). Metabolisten ja muiden elinjärjestelmien tutkimisen lisäksi arviointiin kuuluvat EKG, sydämen ultraäänitutkimus ja magneettikuvantaminen. Lisätutkimuksia ei tarvita, mikäli sukulaisella ei todeta suvun tautimuutaatiota, ellei siihen ole muuta erityistä syytä.

Fabry-kardiomyopatia

Määritelmä ja merkitys

Fabryn tautiin liittyvästä sydänlihassairaudesta käytetään nimitystä Fabry-kardiomyopatia. Sairaus muistuttaa useimmiten paksuntavaa sydänlihassairautta (5). Diagnostisena kriteerinä käytetään vasemman kammion maksimipaksuutta ≥ 13 mm ja näyttöä Fabryn taudista entsyymimäärityksen ja/tai tautia aiheuttavan geenivirheen perusteella. Hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavista on löydetty Fabry-kardiomyopatia 0,5–11,8 %:a potilaista, Suomessa noin 1 %:lta (6–8). Joskus Fabry-kardiomyopatia muistuttaa hypertensiivistä sydänsairautta tai dilatoivaa kardiomyopatiaa. Tauti ei tavallisesti ole pelkän sydämen ultraäänitutkimuksen perusteella erotettavissa edellä mainituista muista sydänlihassairauksista. Fabry-kardiomyopatia kehittyy yleensä 30:n ikävuoden jälkeen. Nykyään kardiomyopatista johtuva sydämen vajaatoiminta on Fabryn tautia sairastavien yleisin kuolinsyy.

Patogeneesi

Sydänlihaspaksuuntuma kehittyy vähitellen sfingolipidien kertyessä kardiomyosyytteihin, johtoradan soluihin, sydämen fibroblasteihin ja klassisessa muodossa myös endoteelisoluihin. Lipidejä kertyy paitsi myokardiumiin myös sydämen läppärakenteisiin. Sydänlihassairaus on etenevä,

ja johtaa ajan myötä vasemman kammion seinämien paksuuntumiseen ja arpeutumiseen. Sydänlihassuunnokset altistavat sinussolmukkeeseen toimintahäiriölle, johtumis- ja rytmihäiriöille sekä sydämen vajaatoiminnalle. Fabry-kardiomyopatiassa suurin osa sydänlihassuunnuksesta on kuitenkin muuta kuin kertyneitä sfingolipidejä, joten muilla mekanismeilla, kuten sfingolipidikertymän laukaisemalla kardiomyosyyttien hypertrofiolla, lyso-Gb3:n aiheuttamalla tulehdusreaktiolla, oksidatiivisella stressillä, solukuolemalla, solunväliaineen muovautumisella ja iskemiällä on nykytietämyksen mukaan suuri merkitys kammiohypertrofian ja sydänlihassuunnoksen synnyssä (5,6).

Esiintyvyys

Kardiomyopatia kehittyy suurimmalle osalle Fabryn tautia sairastavista potilaista iän myötä. FOS-rekisterin mukaan 50–88 %:lla Fabryn tautia sairastavista miehistä todetaan vasemman kammion hypertrofia 30:n ikävuoden jälkeen, ja naisilla yli kolmanneksella 40:n ikävuoden jälkeen (5). Klassista Fabryn tautia sairastavilla lapsilla ja nuorilla ei todeta kardiomyopatiaa, vaikka muita oireita todettaisiinkin, vaan kardiomyopatia kehittyy vasta 20–30 ikävuoden jälkeen. Myöhään alkavassa tautimuodossa kardiomyopatia saattaa olla ainoa Fabryn taudin elinmanifestaatio (5,6), ja vaikka kardiomyopatia kehittyy viitisentoista vuotta myöhemmin kuin klassisessa tautimuodossa, taudinkuva voi olla yhtä vaikea.

Kliininen kuva

Sydänoireet ovat tyypillisesti sydänlihassairauden oireita: suorituskyvyn lasku, rasisushengenahdistus, angina pectoris, johtumis- ja rytmihäiriöt sekä synkopeekohtaukset. Bradykardia on tyypillinen varhaisoire. Kliinisessä tutkimuksessa todetaan usein, joskaan ei aina, hintelä potilas, jolla voi olla angiokeratoomia (kuva 1). Läppävuodoista



Kuva 1. Laajat angiokeratoomat nuorella miespuolisella Fabryn tautia sairastavalla potilaalla. Kuva on toisen kirjoittajan ottama, ja potilas on antanut luvan kuvan julkaisemiseen.

aiheutuva sivuääni voi kuulua, ja potilaalla voi olla sydämen vajaatoiminnan löydöksiä. Lisäksi voi olla neurologisia oireita sairastetun aivohalvauksen jäljiltä tai taudin klassisessa muodossa neuropatia. Potilaalla voidaan usein todeta munuaissairaus, johon liittyy proteiuria ja munuaisten vajaatoiminta. Silmätutkimuksessa todetaan osalla potilaista tyypillinen sarveiskalvokertymä, *cornea verticillata*.

Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka

Kliinisten tietojen, kuten sukuhistorian, angiokeratoomien tai muiden Fabryn taudin manifestaatioiden perusteella, voi herätä epäily Fabry-kardiomyopatiasta. Yhä useammin sairaus paljastuu kardiomyopatiapotilaalle tehdyssä laajas-geenitutkimuksessa. Suomessa saatavilla oleviin laajoi-

hin suunnattuihin kardiomyopatiageenipaneelitutkimuksiin kuuluu erikseen pyytämättä α -galaktosidaasi A -geenin mutaatioiden tutkimus. Usein potilaat kuitenkin edelleen diagnosoidaan sydänoireiden vuoksi tehdyissä tutkimuk-

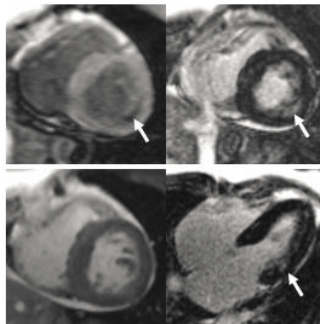
sissa. EKG:ssä nähdään tyypillisesti voimakkaat LVH-muutokset. QRS-kompleksi on usein leventynyt ja haarakatkoslöydökset ovat yleisiä. Vaikeassa tautimuodossa nähdään joskus oikean kammion hypertrofiaan viittaavat muutokset. Muita tyypillisiä löydöksiä ovat sinusbradykardia ja alkuun lyhyt PQ-aika, joka taudin edetessä voi muuttua tahdistinhoitoa vaativaksi eteis-kammiokatkokseksi. EKG:ssä tai Holter-rekisteröinnissä nähdään usein rytmihäiriöitä, kuten eteisvärinää tai kammiotakykardiapyrähdyksiä. Sydämen ultraäänitutkimuksessa todetaan vasemman kammion hypertrofia, joka voi olla septaalista (kuva 2), konsentrista tai apikaalista. Papillaarilihakset ovat usein paksuuntuneet. Diastoliseen toimintahäiriöön viittaavat löydökset ovat tavallisia. Strain-analyysissä globaali strain on usein alentunut, ja kudos-Doppler-tutkimuksessa todetaan madaltuneet vasemman kammon annulusnopeudet, vaikka ejektiofraktio on useimmiten normaali. Ultraäänitutkimuksen perusteella varma diagnoosi ei kuitenkaan ole mahdollinen. Sydämen magneettitutkimuksessa todetaan useimmiten sydämen ultraäänitutkimusta vastaavasti hypertrofista kardiomyopatiaa muistuttava vasemman kammion hypertrofia. Gadoliniumtehosteissa magneettitutkimuksessa voidaan suurimmalla osalla kardiomyopatiaa sairastavista potilaista nähdä tyypillinen myöhäistehostuma vasemman kammion basaalisessa inferoposterioisessa seinämässä, jota ei juuri koskaan nähdä sarkomeerigeenivirheiden aiheuttamassa hypertrofisessa kardiomyopatiassa (kuva 3). Uudet magneettitut-



Kuva 2. Ultraäänilöydös Fabry-kardiomyopatiaa sairastavalla suomalaisella 66-vuotiaalla naisella, jolla todettiin *GLA*-geenissä *T410A*-mutaatio. Kammioväliseinä on paksuuntunut 18 mm



Posterolateraalinen myöhäistehostumamuutos
Nuolella merkatut kuvat osoittavat myöhäistehostumamuutoksia.
Vasemmalla alhaalla oleva kuva on anatominen kuva.



Kuva 3. Magneettikuvauslöydös samalla Fabry-kardiomyopatiaa sairastavalla naisella. Kammioväliseinä on paksuuntunut, ja gadoliniumin annon jälkeen vasemmassa kammiossa nähdään inferoposterolateraalisesti tyypillinen jälkitechostuma (kuva: Petri Sipola).

kimuksen sekvenssit, etenkin T1 mapping, antavat tärkeää lisätietoa: kardiomyopatiaa sairastavilla nähdään jo ennen kammiohypertrofian kehittymistä kammioväliseinäissä madaltuneet T1-arvot, jotka selittyvät kohonneella sydänlihaksen lipidipitoisuudella, kun taas inferoposterolateraalisesti arpi-alueilla T1-arvot ovat kohonneet (9). T2 mapping ja ¹⁸F-FDG PET/CT -kuvantamisessa voidaan etenkin vasemmassa kammiossa inferoposterolateraalisesti nähdä tulehdukseen viittavia löydöksiä (kuva 4), jotka voivat erehdyttävästi muistuttaa esimerkiksi sarkoidoosia.

NT-ProBNP ja troponiini T ovat usein koholla kardiomyopatiassa, mikä näyttää korreloivan vasemman kammion hypertrofiaan ja myöhäistehostumaan, joten niitä suositellaan käytettäväksi potilaiden seurannassa (5).

Fabryn taudin diagnoosi vaatii aina α -galaktosidaasi A -aktiiviteetin määrittämisen verinäytteestä. Miespotilailla matala tai olematon entsyymiaktiiviteetti riittää diagnoosiin, mutta naisilla tarvitaan aina myös α -galaktosidaasi A:n geenitutkimus, koska heillä entsyymiaktiiviteetti voi olla normaalirajoissa Fabryn taudista huolimatta. Miehilläkin geenitutkimus antaa tarkan taudinmäärityksen ja mahdollistaa perheen tutkimisen geeninäytteellä. LysoGb3 -määritys antaa lisäviitteitä Fabryn taudin asteesta. Lyso-Gb3 -pitoisuudet ovat klassisessa tautimuodossa korkeampia kuin myöhään alkavassa (5).

Ennuste ja luonnollinen kulku

Hoitamaton Fabryn tauti lyhentää elinikää miehillä keskimäärin 20 ja naisilla 15 vuotta. Ennen nykyisiä dialyysi- ja entsyymikorvaushoitoa klassista Fabryn tautia sairastavat miehet kuolivat keskimäärin 40-vuotiaina. Toisin kuin sarkomeerigeenivirheiden aiheuttamalle hypertrofiselle kar-

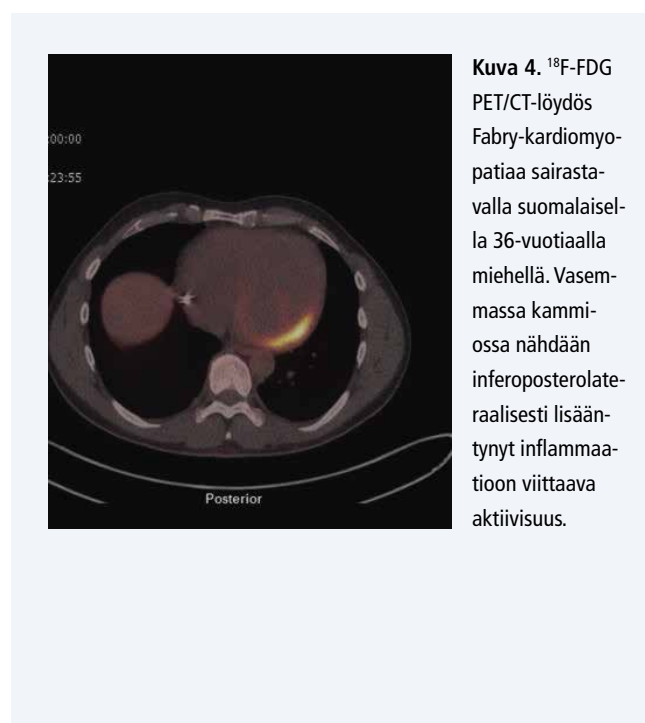
diomyopatialle, jatkuva taudin eteneminen on tyypillistä Fabry-kardiomyopatialle, jollei hoitoa aloiteta. Vasemman kammion hypertrofia lisääntyy joskus nopeasti lyhyessä ajassa. Kammiohypertrofian vaikeutuessa rytmihäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan todennäköisyys kasvaa, ja Fabry-potilaiden yleisin kuolinsyy onkin sydämen vajaatoiminta. Tuoreen meta-analyysin mukaan kuolleisuus 4 185 Fabryn tautia sairastavalla potilaalla 1,2–10 vuoden seurannassa oli 8,3 %. Kuolemista 75 % oli kardiiovaskulaarikuolemia ja 62 % sydänperäisiä äkkikuolemia (5). Kuolemaa ja kardiiovaskulaaritapahtumia ennustivat ikä, miessukupuoli, yleinen taudin vaikeusaste (etenkin loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta), leventynyt QRS-kompleksi (>120 ms), vasemman kammion hypertrofian aste, jälkitehostuma sydämen magneettitutkimuksessa ja kammiotakykardiapyrähdykset (5).

Hoito

Fabry-kardiomyopatian tärkein hoitomuoto on entsyymikorvaushoito agalsidaasialfa tai agalsidaasibeeta -valmisteella, ks. tarkemmin alla. Hoito on aiheellinen, mikäli potilaan katsotaan hyötyvän siitä taudin vaikeusaste, ikä ja muut sairaudet huomioon ottaen, ja potilas on hoitoon halukas. Hoito on tehokasta varhain aloitettuna, mutta ei korjaa pitkälle edenneitä sydänmuutoksia. Entsyymikorvaushoito on kallista, ja se on annettava suonensisäisesti. Uudet kaitsijaproteiinihoidot sopivat osalle potilaista, joilla taudin aiheuttaa aminohappomutaatio. Uudet tutkimukset viittaavat siihen, että kardiomyopatia voisi reagoida kaitsijaproteiinihoitoon jopa paremmin kuin entsyymikorvaushoitoon, mutta löydökset pohjautuvat pieniin potilasaineistoihin. Fabryn tautia sairastaville, joilla on vasemman kammion hypertrofia, suositellaan ACE:n estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa. Valtimotaudin riskitekijöiden hoito on tärkeää. ASA:a suositellaan pienellä annoksella 100 mg x 1, joskaan hoidon hyödyistä ei ole tutkimuksia. Potilaille, joilla on eteisvärinä, tulee aloittaa antikoagulanttihoito CHA2DS2-VASc riskipisteistä riippumatta suuren emboliariskin vuoksi. Muuten hoito toteutetaan kliinisen kuvan mukaan. Tarvittaessa käytetään tahdistinhoitoja, sydämen vajaatoiminnan lääke- ja laitehoitoja tai rytmihäiriölääkitystä. Rytmihäiriötahdistimen käytön indikaatiot eivät ole täysin selvät, mutta tutkimukset viittaavat siihen, että sydänperäiset äkkikuolemat ovat yleisiä pääasiassa niillä, joilla on todettu kammiotakykardiapyrähdyksiä ja myöhäistehostumaa sydämen magneettitutkimuksessa (5). Fabry-potilaat sietävät huonosti beetasalpaajia bradkykardiataipumuksen vuoksi, ja niiden käytössä suositellaan varovaisuutta. Myöskään amiodaronia ei suositella, etenkin jos potilaalla on entsyymikorvaushoito käytössä (5). Sydämensiirto voi tulla kyseeseen loppuvaiheen sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

Elinkohtainen hoito

Ennen entsyymikorvaushoitoa Fabryn taudin oireita ja elinmuutoksia hoidettiin oireenmukaisesti. Sitä tarvitaan



TAULUKKO 3.

Fabryn taudin elinkohtainen hoito.

Munuaiset

ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, jos on proteinuria
Dialyysihoito ja munuaisensiirto munuaisten vajaatoiminnassa

Sydän

ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, jos on sydämen supistushäiriö
Trombosyyttejä estävä hoito
Sydäntahdistin tai ICD, jos on eteiskammio-katkoksia tai henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä
Sydämesiirto vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa

Hypertensio

Hoitosuosittelusten mukaan

Aivoverisuonet

Trombosyyttejä estävä hoito

Vatsavaivat

Oireenmukainen hoito

Iho

Laserhoito auttaa kosmeettisesti, mutta ei estä uusien angiokeratoomien syntyä.

Silmät ja korvat

Kuulon heikentyä hoidetaan tavanomaisilla apuvälineillä.

Hermosto

Kivun hoito kipulääkkeillä (opiaatteja saatetaan tarvita)
Neuropaattiseen kipuun fenytoiini, karbamatsepiini, gabapentiini, topiramaatti

Psykye

Masennuksen hoito tavanomaisten periaatteiden mukaan
masennuslääkkeillä
Ryhmän tuki potilaille ja heidän omaisilleen on tärkeää.

Keuhkot

Tupakoinnin välttäminen
Astmaattiset oireet hoidetaan tavanomaisesti.

nykyäänkin entsyymipitoisuuteen vaikuttavan hoidon lisänä (taulukko 3).

Entsyymikorvaushoito

Entsyymikorvaushoito aloitetaan miehille nuorena, varsinkin jos heillä on oireita (taulukko 4) (2). Naisilla hoidon aloitus tapahtuu useimmiten vasta, kun havaitaan alkavia elinvaurion merkkejä tai kipuja ei saada hallintaan. Pojilla hoito on syytä aloittaa viimeistään 16 ikävuoden jälkeen (10). Entsyymikorvaushoito annetaan suonensisäisesti kahden viikon välein. Markkinoilla on kaksi valmistetta, agalsidaasialfa ja agalsidaasibeeta. Entsyymin annos agalsidaasialfa-valmisteella on pienempi (0,2 mg/kg vs. 1 mg/kg),

TAULUKKO 4.

Fabryn taudin entsyymikorvaushoidon aiheet.

Miehet

Niin nuorena kuin mahdollista (kun hoidon aiheuttama taakka on pienempi kuin taudin aiheuttama taakka) 8–10 vuoden iästä alkaen.

Naiset

Sydämen kaikukuvauksessa todetaan merkkejä kehittyvästä sydänlihassairaudesta
TIA tai aivoinfarkti
Todetaan merkkejä munuaissairaudesta (toistuva mikroalbuminuria tai glomerulusten vähentynyt suodatusnopeus tai munuaisbiopsiassa alkavaa fibrotisoitumista tai podosyyttien alkavaa deformaatiota).
Neuropaattisia kipuja, joita ei tavanomaisin keinoin saada hallintaan.

minkä vuoksi sen infuusioaika on noin tunti verrattuna agalsidaasibeetan 2–3 tuntiin.

Entsyymikorvaushoito vähentää Gb3- ja lysoGb3 -pitoisuutta veressä sekä kertymiä ihon, munuaisten ja sydämen verisuonten endoteelissä. Verisuonten endoteelisolut puhdistuvat useimmiten 6–12 kuukaudessa, mutta verisuonten sileälihassolut, munuaisten podosyytit ja todennäköisesti myös sydänlihassolut vaativat puhdistukseen suuren kumulatiivisen entsyymiannoksen. Podosyyttien puhdistuman on osoitettu korreloivan elinaikana saatuun kokonaisentsyymimäärään, ja proteinurian väheneminen on korreloinut puhdistumaan (11).

Entsyymikorvaushoidon aikana kivut vähenevät parantamalla elämänlaatua. Myös ruoansulatuskanavaoireet, akroparestesia ja hikoilemattomuus helpottavat, ja kuulo voi parantua.

Entsyymikorvaushoito on vähentänyt vasemman kamion hypertrofiaa ja parantanut sydänlihaksen toimintaa, jos sydänlihas ei ole vaikeasti fibrotisoitunut. Äkkikuolemat ja sydänlihaksen fibrotisoitumisen eteneminen eivät esty, jos sydänlihas on kohtalaisesti fibrotisoitunut. Useiden tutkimusten mukaan vaste entsyymikorvaushoidolle on sitä heikompi, mitä vaikeampi hypertrofia tai fibroosi on (12). Moderni entsyymikorvaushoito parhaimmillaan pysäyttää kardiomyopatian etenemisen ja parantaa ennustetta, mutta ei korjaa pitkälle edenneitä elinmuutoksia, kuten vaikeaa kammiohypertrofiaa tai arpimuodostusta, minkä vuoksi riittävän varhainen entsyymikorvaushoidon aloitus on keskeistä.

Useimmilla potilailla munuaistoiminnan heikkeneminen hidastuu entsyymikorvaushoidon aikana. Jos munuaistoiminta on jo huono, hoito ei estä munuaistoiminnan heikkenemistä tai sydän- ja verisuonitautitapahtumia toisin kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Jos potilaal-

la on proteinuria ja merkkejä glomerulusten sklerosoitumisesta, ei munuaissairauden etenemistä voi estää (13).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa agalsidaasibeeta viivästytti edennyt Fabryn tautia sairastavien aikuisten kliinisiä tapahtumia (munuais-, sydän- tai aivoverisuonitapahtuma tai kuolema) lumevalmisteeseen verrattuna (riskin alenema 61 %) (14).

Rekisteriaineiston perusteella agalsidaasialfa hidasti viisivuotis seurannassa munuaistoiminnan heikkenemistä ja kardiomyopatian etenemistä (15). Arvioitu elinikä oli hoidetuilla miehillä pitempi (77,5 vuotta) kuin hoitamattomilla (60 vuotta). Tulosten arvioinnissa on otettava huomioon, että kyseessä on rekisteriaineiston ja aiemmin julkaistun, hoitamattomien potilaiden aineiston vertailu. Agaldidaasibeetalla on havaittu vastaavanlaiset tulokset munuais- ja sydänlimentymien osalta kymmenen vuoden seurannassa. Myöhäisvaiheessa aloitetusta hoidosta ei ole odotettavissa yhtä suurta hyötyä. Nykyisen tutkimustiedon perusteella ei voida ottaa kantaa siihen, onko entsyymikorvausvalmistesten välillä tehoeroa (16).

Entsyymikorvaushoidon kustannustehokkuudesta on niukasti tietoa. Arvion mukaan laatu painotteisen lisäelin vuoden (QALY) hinta on 351 622 – 3 282 252 euroa; hoito on siis erittäin kallista.

Kotihoito

Entsyymikorvaushoito aloitetaan aina sairaalassa. Naisilla hoito voidaan siirtää tapahtuvaksi kotona varsin pian, koska he eivät yleensä muodosta allergisia reaktioita aiheuttavia vasta-aineita. Miehillä vasta-aineet alkavat muodostua 3–4 infuusion jälkeen, minkä vuoksi heidän hoitoaan seurataan sairaalassa pitempään.

Molemmilla entsyymikorvaushoidoilla on Suomessa erityiskorvattavuus. Hoidon hinta on 200 000–350 000 euroa potilasta kohden vuodessa.

Hoidon turvallisuus

Haittatapahtumia on kuvattu 12–61 %:lla potilaista. Tavallisimpia ovat infuusioiden yhteydessä ilmaantuvat vilunväreet, kuume, pahoinvointi ja päänsärky. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja vähenevät entsyymikorvaushoidon keston myötä. Infuusioreaktiot liittyvät vasta-aineisiin (IgG), joita kehittyy 16–90 %:lle entsyymikorvaushoitoa saavista potilaista. Neutraloivat vasta-aineet saattavat huonontaa hoitutulosta. Agalsidaasialfaa annettaessa vasta-aineita on muodostunut agalsidaasibeetaa vähemmän. Naisilla haittavaikutukset ovat harvinaisempia vasta-aineiden harvinaisemmän muodostumisen takia. Anafylaktiset reaktiot (IgE) ovat hyvin harvinaisia.

Haittavaikutukset ovat hoituneet infuusionopeuden hidastamisella tai infuusion hetkellisellä keskeytyksellä. Myös ehkäisevää lääkitystä (antihistamiini, parasetamoli, kortikosteroidi) on saatettu tarvita. Haittavaikutukset eivät yleensä johda hoidon lopettamiseen.

Rekisterit

Entsyymikorvaushoitovalmistesten myyntilupien haltijat ylläpitävät lääkeviranomaisten vaatimuksesta potilasrekistereitä. Rekistereistä voidaan tehdä päätelmiä suuremmista potilasmääristä kuin kunkin keskuksen muutamasta kymmenestä–sadasta potilaasta.

Kaitsijaproteiinihoito

Uusista hoitovaihtoehdoista kaitsijaproteiinihoito vaikuttaa lupaavimmalta. Varsinkin naispotilailla entsyymien määrä saattaa olla normaali, mutta se voi olla väärin laskostunut tai epävakaa, mikä estää sen normaalin siirtymisen lysosomiin. Kaitsijaproteiinit ovat pieniä molekulaarisia ligandeja, joita voidaan antaa suun kautta ja jotka kiinnittyvät väärin laskostuneeseen entsyymiin ja edistävät entsyymien oikeaa laskostumista ja kuljetusta. Kaitsijaproteiinit toimivat ainoastaan niillä potilailla, joilla on missense-mutaatio. Kaitsijaproteiini migalastaatti pienentää plasman lysoGb3-pitoisuutta ja virtsan Gb3-pitoisuutta merkittävästi lumevalmisteeseen verrattuna (17). Myös munuaistoiminnan heikkeneminen hidastuu ja vasemman kammioiden massaindeksi pienenee. Myös ruonsulatuskanavaoireet vähenevät. Migalastaatin etuna on suun kautta tapahtuva annostelu ja infusoitua entsyymiä suurempi jakaantumistilavuus, mikä saattaa viitata parempaan kudoshakuisuuteen. Migalastaatin siedettävyyden on hyvä, mutta se toimii vain osassa missense-mutaatioita.

Muut hoidot

Glukosylkeramidisyntaasi-entsyymiä estävä hoito (substanssia vähentävä hoito) on yhdessä entsyymikorvaushoidon kanssa toiminut Fabryn tautia sairastavilla hiirillä. Todennäköisesti lähivuosina on tulossa myös biosimilaareja. Myös ensimmäisiä geenihoidotutkimuksia on aloitettu potilailla.

Suomalaiset potilaat

Suomessa on tällä hetkellä elossa 111 Fabrypotilasta, naisia 75 ja miehiä 36. Maassamme on todettu 26 erilaista mutaatiota. Entsyymikorvaushoitoa saa 31 naista ja 25 miestä, ja 33 heistä on kotihoidossa. Kolme potilasta saa kaitsijaproteiinihoitoa. Ensimmäiset entsyymikorvaushoidot annettiin Suomessa tammikuussa 2003 Tyksissä vuoden kestäneen tutkimusprojektin (13 potilasta) yhteydessä. Kolme potilasta on kuollut entsyymikorvaushoidon aikana: yksi massiiviseen aivoverenvuotoon, toinen sydämen vajaatoimintaan ja kolmas lymfoomaan. Sydämensiirtoja ei Suomessa ole tehty Fabry-kardiomyopatiaa sairastaville. Kahdelle entsyymikorvaushoitoa saavalle miespotilaalle on tehty munuaisensiirto. Lähes kaikilla hoidetuilla potilailla munuaistoiminta on säilynyt ennallaan. Kaksi entsyymikorvaushoidossa olevaa naispotilasta on saanut hoidon aikana aivoinfarktin. Useimmilla potilailla on todettu



aivojen magneettikuvauksessa Fabryn tautiin liittyviä muutoksia ilman neurologisia oireita.

Entsyymikorvaushoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu (SF-36-mittari) on säilynyt ennallaan 5–6 vuotta hoidon alkamisesta, mutta on sen jälkeen huonontunut hieman normaalia ikääntymistä enemmän. Elämänlaatu on terveisiin henkilöihin verrattuna selvästi huonompi. Sydänlihaksen perfuusio oli suomalaisilla potilailla merkittävästi heikentynyt terveisiin verrokkeihin nähden.

Suomalaisten potilaiden hoidon voidaan katsoa vaikuttaneen Fabryn taudin tasolle, jossa se oli ennen hoidon aloitusta. Hoito ei kuitenkaan ole korjannut syntyneitä elinmuutoksia.

Potilaiden seuranta Suomessa

Tyksin Fabry-ryhmä (<http://www.vsshp.fi/fi/toimipaikat/tyks/osastot-ja-poliklinikat/Sivut/fabryn-taudin-osaamiskeskus.aspx>) antaa suosituksia hoidon aloittamisesta ja seuraa potilaiden hoitoa koko Suomessa yhdessä potilaiden omien hoitotiimien kanssa. Potilaiden alkudiagnostiikka, entsyymikorvaushoidon käytännön toteutus ja seuranta tapahtuvat heidän kotisairaaloissaan. Ryhmän tavoite on nähdä jokainen Fabry-potilas heidän kotisairaalaassaan yhdessä paikallisen hoitotiimin kanssa vähintään kerran vuodessa. Menettelyllä pyritään takaamaan tasavertainen hoito ja seuranta kaikille Fabry-potilaille asuinpaikkakunnasta riippumatta.

Yhteenveto

Fabryn tauti on harvinainen X-kromosomaalisesti periytyvä lysosomaalinen kertymäsairaus, jota voidaan hoitaa infusoitavalla entsyymikorvaushoidolla ja osalla potilaista suun kautta otettavalla kaitsijaproteiinihoidolla. Hypertrofia kardiomyopatiaa muistuttava keski-ikässä ilmaantuva sydänlihassairaus on tyypillinen, usein ainoa Fabryn taudin ilmenemismuoto. Fabryn taudista kärsivien sukujen pojat tulisi testata ja tutkia 5–10 vuoden iässä ja tytöt viimeistään siinä vaiheessa, kun heillä ilmenee oireita. Varhainen diagnosointi ja riittävän aikaisessa vaiheessa aloitettu hoito johtavat elämänlaadun paranemiseen, taudin etenemisen hidastumiseen ja elinvaurioiden synnyn estymiseen. Myöhäisvaiheessa aloitetusta hoidosta ei ole odotettavissa yhtä suurta hyötyä. Entsyymikorvaushoidon tuloksista on tarpeen kerätä lisää tietoa, koska harvinaisissa sairauksissa käytettävien lääkkeiden tehoa on vaikea osoittaa kontrolloiduilla lääketutkimuksilla. Rekistereihin perustuvat tutkimukset ovat korvaamattomia tiedonlähteitä taudin ymmärtämisen lisäämiseksi. Potilasmäärä on Suomen kaltaisessa maassa pieni, joten Fabryn taudin valtakunnallinen keskittäminen kannattaa.

Viitteet

1. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Sem Perinat* 2015;39:206–16.
2. Kantola I, Penttinen M, Nuutila P, Viikari J. Fabryn tauti. *Duodecim* 2012;128:729–39.
3. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CE. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2016;28:1631–41.
4. Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:141–9.
5. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, Donal E, Germain DP. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis* 2019 Apr;112(4):278–87.
6. Yogasundaram H, Kim D, Oudit O, Thompson RB, Weidemann F, Oudit GY. Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients With Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2017;33:883–97.
7. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA; ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957–60.
8. Jääskeläinen P, Vangipurapu J, Raivo J, Kuulasmaa T, Heliö T, Aalto-Setälä K, Kaartinen M, Ilveskoski E, Vanninen S, Hämäläinen L, Melin J, Kokkonen J, Nieminen MS; FinHCM Study Group, Laakso M, Kuusisto J. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2019;6:436–45.
9. van den Boomen M, Slart RHJA, Hulleman EV, Dierckx RAJO, Velthuis BK, van der Harst P, Sosnovik DE, Borra RJH, Prakken NHJ. Native T1 reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:891–912.
10. Biegstraaten M, ym. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015;10:36–46.
11. Tøndel C, Bostad L, Kampevd Larsen K, Asle Hirth A, Vikse BE, Houge H, Svarstad E. Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137–48.
12. Weidemann F, Linhart A, Monserrat L, Strotmann J. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. *Int J Cardiol* 2010;141:3–10.

13. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–57.
14. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
15. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R; Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Gen and Metab Reports* 2015;3:21–7.
16. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018;55:351–8.
17. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, ym. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545–55. ■

Ilkka Kantola
Sisätautien erikoislääkäri, dosentti, professori
Tyks medisiininen toimialue

Johanna Kuusisto
Sisätautiopin professori,
kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri
Medisiininen keskus
KYS ja Itä-Suomen yliopisto

Sidonnaisuudet.

- Ilkka Kantola: Asiantuntija: Amicus, Sanofi-Genzyme ja Takeda-Shire. On saanut tukea työnantajan määräämiin koulutuksiin: Sanofi-Genzyme ja Takeda-Shire.
- Johanna Kuusisto: Asiantuntija: Amicus, Sanofi-Genzyme ja Takeda-Shire. On saanut tukea työnantajan määräämiin koulutuksiin: Sanofi-Genzyme ja Takeda-Shire.

Vasemman kammion nonkompaktaatiokardiomyopatia

SARI VANNINEN

MIIA HOLMSTRÖM

Tiivistelmä

LVNC on harvinainen, henkeä uhkaavillekin komplikaatiolle altistava sydänsairaus, minkä vuoksi myös vasemman kammion vapaan seinämän ja kärjen anatomia on hyvä tarkastaa huolellisesti, erityisesti nuorilta rytmihäiriöitä tai sydämen vajaatoimintaa sairastavilta potilailta. Kaiku- ja magneettikuvauksen tulkinta ei ole yksiselitteistä, koska LVNC voi olla löydöksiltään vaihteleva. Magneettilöydökset voivat olla hypertrabekulaatioita lukuun ottamatta normaaleja. Toisaalta voidaan nähdä vasemman kammion laajentumaa tai systolisen funktion alenemaa, seinämäpaksuuntumaa tai restriktiolle tyypillisiä löydöksiä. Diagnoosia asetettaessa magneettikuvaus ei yksin riitä, vaikka magneettikriteerit hypertrabekulaation osalta täytyisivätkin. LVNC-diagnoosia asetettaessa on huomioitava eri kuvantamismenetelmin esiin tulleet löydökset, kliininen kokonaistilanne, sukutausta ja mahdolliset geenitestaustulokset.

Johdanto

Nonkompaktaatiokardiomyopatia (left ventricular non-compaction cardiomyopathy, LVNC) on harvinainen synnynnäinen sydänsairaus. LVNC:n diagnostiikan vaikeutta kuvaa haastava rajanveto normaalin ja patologisen sydämen rakenteen välillä. Ilmentymän heterogeenisyyden vuoksi taudilla on erilaisia nimityksiä ja luokituksia. Sairauden nimestä on käyty keskustelua vuosia, ja kiistelty on siitä, onko kyseessä LVNC vai NCCM (non-compaction cardiomyopathy) (1). Suomalaisessa terminologiassa on totuttu käyttämään nimitystä trabekuloiva kardiomyopatia

(2). Tässä artikkelissa käytämme nonkompaktaatiokardiomyopatia-nimitystä korostamaan eroa normaaliin hypertrabekulaatioon (1, 3).

Diagnostiset kriteerit ovat tärkeitä, ja ne on hyvä tietää, koska hypertrabekulaatio voi olla hyvänlaatuinen löydös tai todellinen nonkompaktaatiokardiomyopatia (3, 4), johon taas voi liittyä alentunut vasemman kammion toiminta, suurentunut riski saada vakava rytmihäiriö, tromboembolisia komplikaatioita ja äkkikuolema (5).

Määritelmästä ja luokittelusta

Tyypipiirteenä on vasemman kammion poikkeavan paksu trabekuloitunut endokardium verrattuna tiiviin epikardiumin paksuuteen. Tuolloin seinämän muodostavat kaksi erilaista sydänlihaskerrosta: paksu nonkompaktoitunut endotelialainen, pesusienimäinen kerros ja ohut kompaktoitunut epikardiaalinen kerros. Nonkompaktoitunut sydänlihas ilmenee primaaristi vasemman kammion apikaali- ja keskikammiosegmenteissä (6, 7). Vasemman kammion seinämissä voi olla myös normaalissa määrin trabekulaatiota (3). Diagnostisten kriteereiden perustana on poikkeavan runsas vasemman kammion seinämän trabekulaatio, jota mitataan nonkompaktoituneen (NC) ja kompaktoituneen (C) seinämän paksuuksien, massojen tai tilavuuksien suhteina käyttäen sydämen ultraäänitutkimusta tai magneettikuvantamista (8).

WHO ja ESC määrittelevät isoloituneen LVNC:n luokittelemattomaksi kardiomyopatiaksi, kun taas AHA:n mukaan kyseessä on primaari geneettinen kardiomyopatia (9). LVNC voi olla familiaalinen tai sporadinen, itsenäinen kardiomyopatia, tai se voi liittyä muihin primaareihin kardiomyopatioihin, kuten idiopaattiseen dilatoivaan kardiomyopatiaan (DCM), hypertrofiseen kardiomyopatiaan (HCM) tai restriktiiviseen kardiomyopatiaan (RCM). LVNC voi myös liittyä primaarikardiomyopatioihin assosioituihin metabolisiin ja geneettisiin oireyhtymiin, kuten Barthin oireyhtymään tai synnynnäisiin sydänsairauksiin, tai se voi olla osana kompleksista sydänsairautta (10). Lisäksi LVNC voi liittyä neuromuskulaarisiin lihassairauksiin (7, 11).

Oikean kammion poikkeavan nonkompaktaation rajaksi on myös määritelty 75 % oikean kammioseinämän paksuudesta (RVNC) (12).

LVNC-fenotyypit

Kardiomyopatia

Sairauden oletetaan johtuvan sikiöaikaisesta sydämen kehityshäiriöstä. Embryogeneesin aikana sikiön ollessa 5–8-viikkoinen sydämen löyhien lihasäikeiden tiivistymisen alkaa asteittain epikardiumista kohti endokardiumia ja basaalisista kohti kammion kärkeä. Jos tämä kehitysvaihe on häiriintynyt, voi vasemman kammion seinämä jäädä poikkeavan trabekuloituneeksi. Vasemman kammion papillaarilihas voi myös jäädä alikehittyneeksi (7). Isoloituneen LVNC:n (13) lisäksi LVNC:n katsotaan siis liittyvän muihin kardiomyopatioihin, ja sen vuoksi voi olla päällekkäisyyttä mm. DCM:n, HCM:n ja RCM:n fenotyyppien kanssa, mikä lisää diagnostista haastetta (5).

Patologinen uudelleen muovautuminen

Erilaiset patologiset vasemman kammion paine- ja volyymikuormitusta aiheuttavat sydänsairaudet, kuten aorttaläpän ahtauma tai vuoto ja verenpainetauti voivat aiheuttaa tavanomaista runsaampaa trabekulaatiota (1).

Fysiologinen trabekulaatio

Vasemman kammion trabekulaatio saattaa lisääntyä tilapäisestikin eri syistä johtuvan vasemman kammion volyymikuormituksen vuoksi, mutta siinä tapauksessa trabekulaation määrä palautuu normaaliksi kuormituksen väistyttyä. Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi naisilla raskauden aikana lisääntyvä trabekulaatio (14). Myös urheilijoilla on todettu hyvänlaatuista fysiologista trabekulaatiota (1, 3, 10).

Esiintyvyys

LVNC on harvinaisena pidetty kardiomyopatia, jonka ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä ei tarkoin tunneta (7), mutta esiintyvyydeksi on esitetty 0,05–0,24 % (15). Pediatriasta kardiomyopatioista LVNC:n osuuden on arvioitu olevan 4,8 % (16).

Oireet

Taudinkuva voi vaihdella aikuisen oireettomuudesta vakaviin prenataalisiin ilmentymiin. On esitetty, että 83 %:lla lapsista ja 85 %:lla aikuisista on oireita (17). Tyypillisiä oireita ovat rintakipu, hengenahdistus, palpitaatio, suorituskyvyn lasku, jalkaturvotukset, kardiogeenisestä tromboemboliasta aiheutuvat aivoverenkiertohäiriön oireet, perifeerinen embolisaatio ja äkkikuolema (9).

Diagnoosi

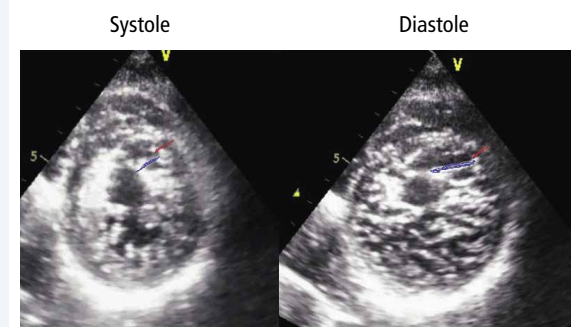
Yksimielisyyttä poikkeavan trabekulaation kriteereistä ei edelleenkään ole. Yliagnostiikkaa tulee välttää, varsinkin jos epäillään poikkeavaa trabekulaatiota sattumalöydöksenä oireettomalla henkilöllä, jonka vasemman kammion funktio on normaali (2). Diagnostiikka perustuu sydämen ultraäänitutkimukseen, kontrastiultraääneen ja sydämen magneettitutkimuksiin (7).

EKG

EKG-poikkeavuuksia on arvioitu olevan yli 90 %:lla LVNC-potilaista. Niitä ovat paroksysmaalinen supraventrikulaarinen takykardia, eteisvärinä, WPW-oireyhtymä, totaaliblokki, sinussolmukkeen toimintahäiriö, Q-aallot, ST-välin poikkeavuudet, T-aallon muutokset, LVH, vasen haarakatos, kammiolisälyöntisyys, kammiotakykardia ja kammiovärinä (7, 18). Eräässä tutkimuksessa QT-aika oli pidentynyt 38 %:lla, QRS leventynyt 19 %:lla ja PR-aika pidentynyt 16 %:lla (18). QT-ajan pidentyminen ja QRS-kompleksin leventyminen liittyvät usein vasemman kammion laajentumiseen ja sydämen vajaatoimintaan (19).

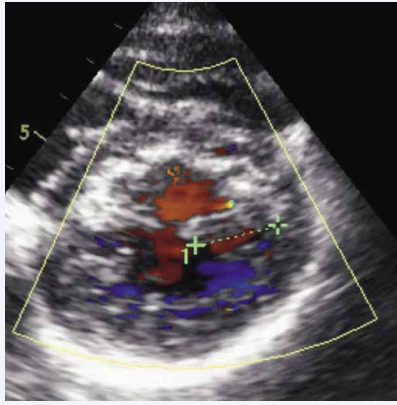
Sydämen ultraäänitutkimus

LVNC diagnosoidaan pääsääntöisesti sydämen ultraäänitutkimuksella (10) (kuva 1). Erilaisia LVNC-kriteeristöjä on useita. Chinin kriteerien mukaan trabekulaation määrä mitataan loppudiasloessa parasternaalisesti lyhytakselikuvas- ta ja apikaalisesti, jolloin $X/Y < 0.5$ on poikkeava, kun X on mitta trabekkelin syvimmästä kohdasta epikardiumin pintaan ja Y mitta trabekkelin kärjestä epikardiumin pintaan. Laajasti käytettyjen Jennin kriteerien mukaan NC/C mitataan loppusystolessa lyhyen akselin parasternaaliprojektiossa, jolloin poikkeava tulos on > 2 , edellyttäen että muita sydämen rakennepoikkeavuuksia ei ole (20). Stöllbergerin kriteereissä mittaukset tehdään apikaalisesti papillaarilihaksista kärkeä kohti; sydämen syklin vaiheella ei niinkään ole merkitystä vaan trabekulaation määrällä, joka on > 3 (21). Vuonna 2012 SKS:n työryhmä määritteli kardiomyopatioiden seurantasuosituksia laatiessaan poikkeavan kaiku- kuvauslöydöksen mitattavaksi loppudiasloessa (22), jolloin eri kerrosten paksuus on paremmin mitattavissa kuin systolessa (23). EACVI:n (European Association of Cardiovascular Imaging) ohjeen mukaan systolinen NC/C-suhde > 2 myös loppudiasloessa mitattuna voi olla hyödyllinen (24). Poikkeava trabekulaatio on tyypillisimmillään vasemman kammion kärjessä ja vapaassa seinämässä (6, 7). Väridopplerilla nähdään virtauksen menevän trabekkeleiden



Kuva 1. LVNC:n ultraäänimitat kammion kärjestä, parasternaali lyhyen akselin projektiio systolessa ja diastoloissa.





Kuva 2. Kaikukuvausta voi tarkentaa käyttämällä vär Doppleria, jolloin poimujen välissä kulkeva virtaus tuo trabekelit paremmin esiin.

väliin (kuva 2). Kontrastivarjoaineen käyttö voi helpottaa tulkintaa parantamalla näkyvyyttä (24). LVNC altistaa sydämen systoliselle vajaatoiminnalle, mutta kaikukuvauksessa ejektiofraktio voi olla normaali tai alentunut (5, 24).

Magneettikuvaus

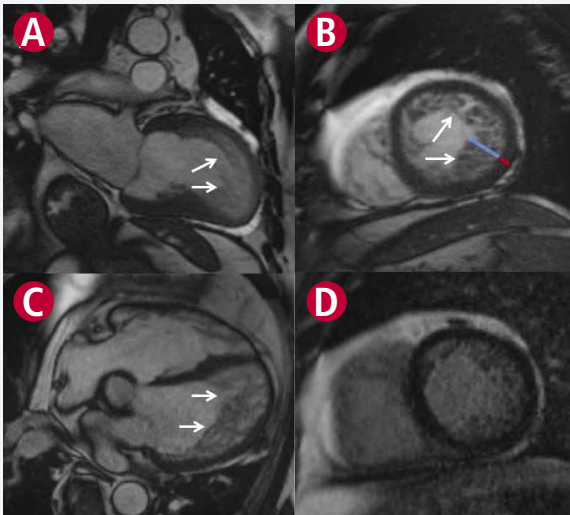
Sydämen magneettikuvausella voidaan arvioida sydänlihaksen poikkeavuuksia sydämen kaikukuvausta tarkemmin (kuva 3 ja 4). Magneettikuvausta käytetäänkin enenevässä määrin myös LVNC:n kliinisessä diagnostiikassa sekä lapsilla että aikuisilla. Sillä saadaan esteetön näky-

vyys erityisesti sydämen kärkeen, jonne hypertrabekulaatio painottuu. Magneettikuvausessa käytetään eri raja-arvoja kuin sydämen kaikukuvausessa (3, 4).

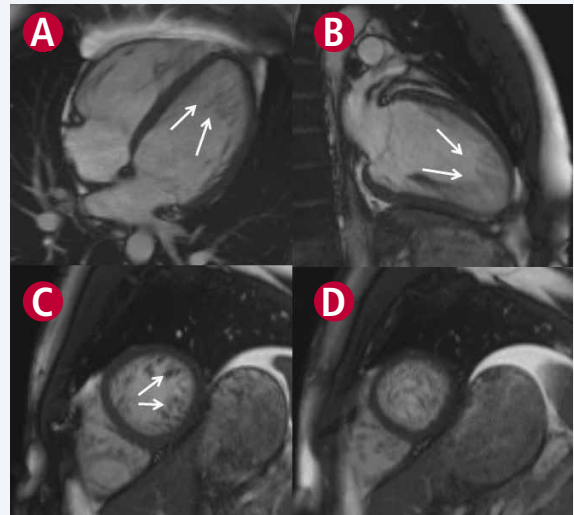
Magneettikuvausprotokollaan kardiomyopatioissa kuuluu liikekuvasarjoja kaksi- ja nelilokero- sekä lyhyen akselin suunnissa, ja lisäksi tehdään ulosvirtauskanavan suuntaiset sarjat. Liikekuvasarjoista voidaan määrittää kammioiden koko ja supistuvuus, mitata tarkasti seinämäpaksuudet ja laskea vasemman kammion sydänlihaksen massa sekä trabekulaation paksuus ja määrä.

Nonkompaktoituneen ja kompaktoituneen sydänlihaksen osuus lasketaan liikekuvasarjoista. Diagnostiset kriteerit perustuvat näiden suhteeseen. Magneettikuvausessa käytetään yleensä raja-arvona NC/C-suhdetta $\geq 2,3$ diastolissa (25, 26). Suhdetta voidaan määrittää myös systolissa, jolloin raja-arvo on ≥ 2 (27). Mittauskohta valitaan trabekulaation paksuimmasta kohdasta, ja mittaus voidaan tehdä sekä pitkän että lyhyen akselin kuvista.

Hyvänlaatuisen trabekulaation erottaminen nonkompaktaatikardiomyopatiasta voi olla haastavaa, koska löydös on usein rajapintainen. Tämän vuoksi diagnoosin tukena voidaan käyttää nonkompaktoituneen sydänlihaksen massan laskemista. Endokardium ja epikardium piirretään lyhyen akselin liikekuviin loppudiaastolissa ottaen papillaarilihakset mukaan. Tämän jälkeen piirretään rajat uudestaan laskien mukaan trabekuloitunut osuus. Nonkompaktoituneen sydänlihaksen massa saadaan vähentämällä



Kuva 3. Magneettikuva 1. 72-vuotias mies, jolla todettiin lisälyöntisyttä. Vasen kammio on laajentunut (131 ml/m²) ja ejektiofraktio alentunut (41 %). Liikekuvasarjan kaksi- ja nelilokero kuvissa (A–C) näkyy vasemmassa kammiossa kärjen alueella lisääntyntä trabekulaatiota (nuolet), nonkompaktoituneen ja kompaktoituneen sydänlihaksen suhde on 3,5 (B) ja trabekulaation massaosuus 37 %. Sydänlihaksessa tai trabekulaation alueella ei ole jälkitechostumaa, normaali sydänlihas ja nonkompaktoitunut alue erottuvat kuvassa mustina (D).



Kuva 4. Magneettikuva 2. Oireeton 28-vuotias mies, jonka usealla lähisukulaisella oli todettu LVNC. Vasen kammio on normaalin kokoinen ja supistelee hyvin. Liikekuvasarjassa neli- ja kaksilokero kuvissa (A–B) sekä lyhyen akselin (C–D) suunnassa on vasemman kammion kärjessä lisääntyntä trabekulaatiota (nuolet). Nonkompaktoituneen ja kompaktoituneen sydänlihaksen suhde on 2,7 ja trabekulaation massaosuus 22%.

vasemman kammion sydänlihaksen massasta nonkompaktoituneen sydänlihaksen massa. LVNC:ssa nonkompaktoituneen sydänlihaksen massa ylittää 20 % (28) tai 25 % (26, 29) riippuen siitä, mitä viitearvoa käytetään. Oikean kammion trabekulaatiolle ei ole magneettikuvauksen diagnostisia kriteereitä.

Kardiomyopatioissa peruskuvaukseen kuuluvat myös rasvasaturaatio- ja jälkitechostumasarjat sydänlihaskuivumisen arvioimiseksi. Myös LVNC:ssa nähdään sydänlihaksen jälkitechostumia, fibroosia. Vasemman kammion jälkitechostuma voi olla sydänlihaksen sisällä, subendokardiaalisesti tai harvemmin transmuraalisesti. Myös trabekulaatio voi tehostua ja fibrotisoitua. Jälkitechostumaa pidetään huonon ennusteen merkinä, ja se voi lisätä sydäntapahtumia jopa nelinkertaisesti (30, 31).

LVNC:an liittyvät trombit erottuvat niin ikään hyvin jälkitechostumakuvissa, mutta usein ne voidaan erottaa jo liikekuvasarjoista tai sydänlihaskuivumista näyttävistä rasvasaturaatiokuvista. Perinteiseen kaikukuvaukseen verrattuna aivan kammion kärkeen sijoittuvat trombit näkyvät usein magneettikuvauksessa paremmin, mutta toisaalta nykyaikaisilla kaikukuvauksen menetelmillä ja ruokatorvikaikukuvauksella hyttymät erottuvat hyvin.

Genetiikka

Perinnöllisyys on LVNC:ssa merkittävä, sillä 17–50 %:lla perheenjäsenistä on kardiomyopatia, ja DNA-testein todettuja mutaatioita näistä on 17–41 % (16). Geenitutkimukset voivat yksittäisissä tapauksissa vahvistaa diagnostiikkaa.

Aikuisena ilmentyvä LVNC on autosomissa dominantisti periytyvä sairaus, jolla on epätäydellinen penetranssi. On myös kuvattu X-kromosomaalista periytyvyyttä ja autosomissa resessiivisesti periytyviä muotoja (7). Osa tautigeeneistä on samoja kuin muissa kardiomyopatioissa. Beetamysiini-raskasketjugeeni MYH7, myosiinia sitovan proteiinin C:n geeni MYBPC3 ja titiinigeenin TTN-mutaatiot ovat tavallisimmat tunnetut aiheuttajat geneettisessä LVNC:ssa (18) (kuva 5). LVNC voi liittyä perinnöllisiin neuromuskulaarisiiin sairauksiin, esim. Duchennen oireyhtymään (11).

Erotusdiagnostiikka

Erotusdiagnostiikassa tulee huomioida normaali trabekulaation vaihtelu, HCM, apeksin trombi ym. harvinaisemat poikkeavuudet, kuten tuumorit (32). Tarvittaessa tulee käyttää kontrastivarjoainetta ultraäänitutkimuksenkin yhteydessä (kuva 6).

Seuranta

LVNC-potilaiden seuranta on löydöksistä ja potilaan iästä riippuen suositeltu järjestettäväksi 1–3 vuoden välein kardiologisessa yksikössä mahdollisen sydämen vajaatoiminnan ja rytmihäiriöiden kehittymisen vuoksi (10, 23). Kontrolleihin kuuluu ainakin kliininen tutkiminen, EKG, kaikukuvaus ja TnT (10).

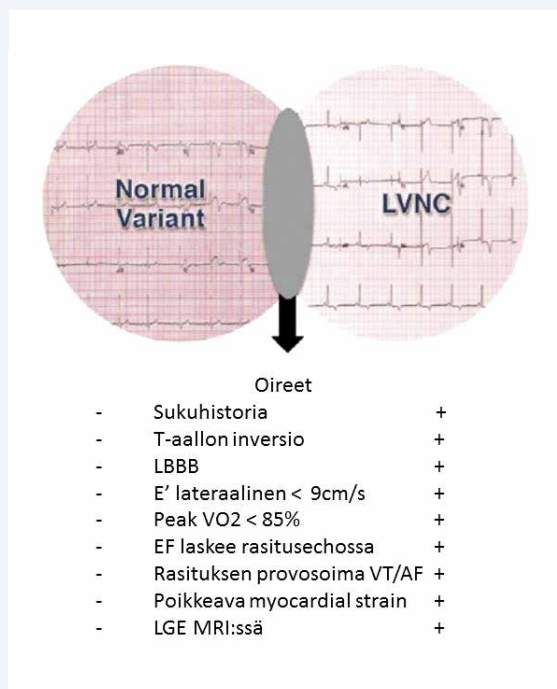
LVNC:hen liittyy lisääntynyt eteis- ja kammiooperäisten rytmihäiriöiden riski. Tämä koskee erityisesti eteisvärinää, kammiotakykardiaa ja -värinää sekä AV-johtumishäiriöitä (14), minkä vuoksi oireiden ja löydösten perusteella kontrolloidaan EKG-holter ja kliininen rasituskoe (10).

Hoito

Parantavaa hoitoa nonkompaktaatiokardiomyopatiaan ei ole. Hoito kohdistuu siihen liittyvien rytmihäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon niiden tavanomaisten hoitolinjojen mukaisesti (34, 35). Poikkeava vasemman



Kuva 5. Ultraäänikuva potilaasta, jolla on LVNC ja MYH7-geenin mutaatio. Potilaan aikuisella lapsella on myös LVNC.



Kuva 6. Fysiologisen trabekulaation ja patologisen LVNC:n erotusdiagnostisia löydöksiä. Muokattu lähteestä (32).

LBBB = vasen haarakatkos, EF = ejektiofraktio, VT = kammiotakykardia, AF = eteisvärinä, LGE = jälkitechostuma, MRI = magneettitutkimus



kammion poimuisuus altistaa kardiogeeniselle tromboembolialle muita kardiomyopatiamuotoja herkemmin (14).

Antikoagulaatiohoito

Nykykäsityksen mukaan LVNC-potilaille suositetaan antikoagulaatiohoitoa, kun vasemman kammion EF on alle 40 % ja/tai potilaalla on eteisvärinä tai aikaisempi tromboembolinen tapahtuma (34). Satunnaistettuja tutkimuksia suurien antikoagulanttien (apiksabaani, rivaroksabaani, dabigatraani tai edoksabaani) käytöstä LVNC-potilailla ei ole. Varfariinia on totuttu käyttämään, mutta estettä suurien antikoagulanttien käytölle ei vaikuttaisi olevan (36).

Ennuste

LVNC:n huonon ennusteen merkkejä ovat vasemman kammion vajaatoiminta, kammioperäiset nopeat rytmihäiriöt sekä jälkitechostumien määrä MRI:ssä (29, 37).

Raskaus

Raskauden aikana äidillä tapahtuu huomattavia fysiologisia muutoksia: mm. kiertävä plasmavolyymi lisääntyy ja veren hyytymistäipumus kasvaa, mikä lisää raskauden aikaista kardiogeenista tromboemboliariskiä (38). Mikäli antikoagulaatiohoito on käytössä jo ennen raskautta, se toteutetaan normaalien raskaudenaikaisten hoitosuositusten mukaisesti (38). Kansainvälisiä suosituksia antikoagulaatiohoidosta erityisesti LVNC:ssa raskauden aiheuttaman tromboosiriskin vuoksi ei ole, mutta raskaudenaikaista sydämen tilan seuranta suositellaan, samoin kuin antikoagulaatiohoitoa, jos nonkompaktaation fenotyyppi katsotaan merkittäväksi trombembolian riskiksi (39).

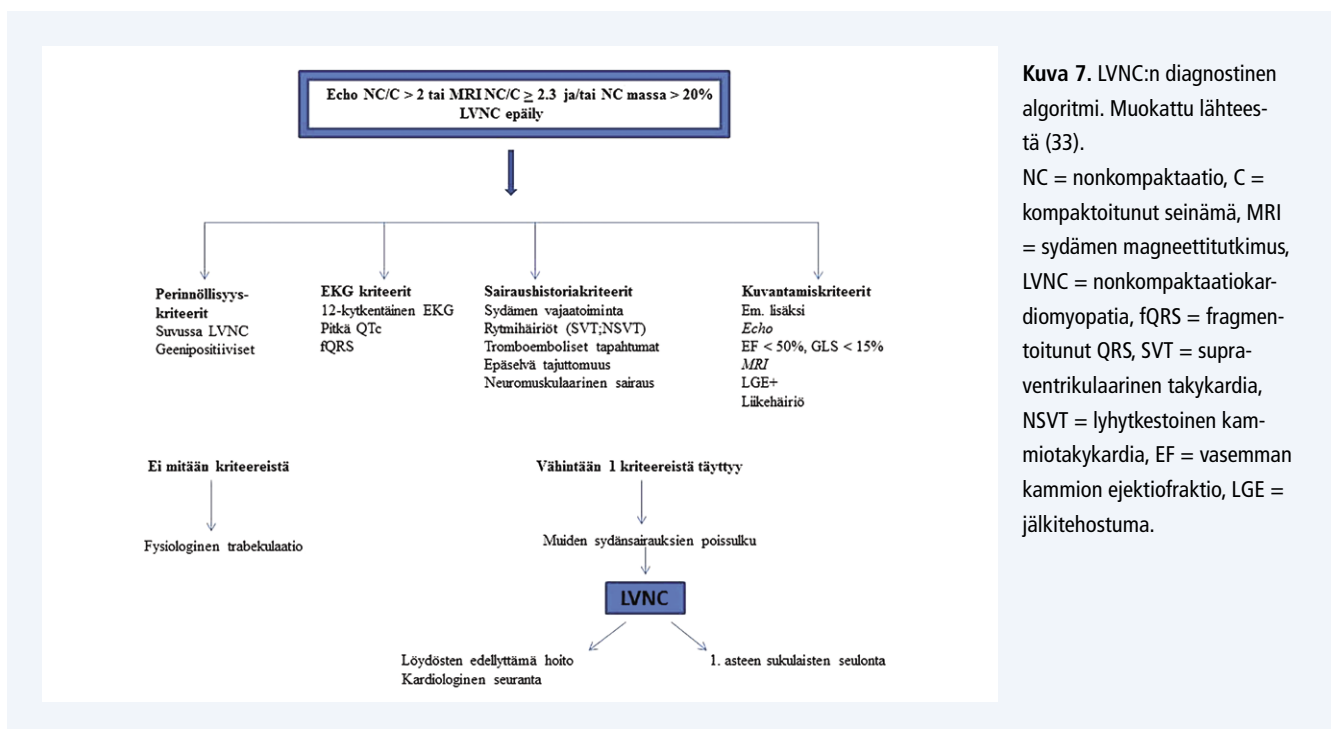
Palveluskelpoisuus

Armeijan palveluskelpoisuusluokituksessa ei ole erikseen mainittu nonkompaktaatiokardiomyopatiaa. Siihen voitaneen soveltaa HCM:n ja DCM:n palveluskelpoisuusvaatimuksia (40). Tutkittava on palveluskelpoinen vähintään palveluskelpoisuusluokassa B kuvantamiskriteerien täyttymisen mahdollinen rajapintaisuus huomioiden, mikäli LVNC-kriteerit täyttävät kuvantamistutkimuslöydökset ovat sattumalöydöksiä tai tutkittava on oireeton geenivirheen kantaja, jolla on normaalit löydökset perusteellisissa tutkimuksissa: EKG, EKG-holter, kliininen rasituskoe, sekä laboratoriokeissa proBNP ja TnT. Mikäli näissä toimintatutkimuksissa on poikkeavia löydöksiä, on palveluskelpoisuusluokka C eli vapautus rauhanajan palveluksesta.

Sukulaisten seulonta

Ensimmäisen asteen sukulaisten sydäntutkimukset suositellaan tehtäväksi yliopistosairaaloissa (22). Mikäli suvun LVNC:lle altistava geenivirhe on löytynyt, se tutkitaan 1. asteen sukulaisilta, ja geenivirheen kantajat tutkitaan vähintään ultraäänellä ja heitä seurataan löydöksistä riippuen kliinisen kuvan mukaan 1–3 vuoden välein (10).

Mikäli suvun LVNC:lle altistavaa geenivirhettä ei tiedetä, tutkitaan itsenäistä LVNC:ta sairastavan 1. asteen sukulaiset perusteellisesti (kaikukuvaus ja tarvittaessa sydämen magneettitutkimus). Mikäli LVNC:ta ei näissä tutkimuksissa todeta, terveiden sukulaisten rutiininomaista kardiologista seuranta ei jatketa embryogeeniseen syntymekanismiin perustuen (kuva 7). Mikäli suvun LVNC-ilmentymässä on viitteitä perinnöllisestä HCM-, RCM- tai DCM-tyypistä, seurataan terveitä sukulaisia harvakseltaan 3–5 vuoden välein (10, 17).



Kuva 7. LVNC:n diagnostinen algoritmi. Muokattu lähteestä (33).

NC = nonkompaktaatio, C = kompaktoitunut seinämä, MRI = sydämen magneettitutkimus, LVNC = nonkompaktaatiokardiomyopatia, fQRS = fragmentoitunut QRS, SVT = supra-ventrikulaarinen takykardia, NSVT = lyhytkestoinen kammiotakyardia, EF = vasemman kammion ejektiofraktio, LGE = jälkitechostuma.

Viitteet

1. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular noncompaction from physiologic remodeling to noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:725–6.
2. Heliö T, Kuusisto J. Trabekuloiva kardiomyopatia. Kirjassa: Airaksinen ym. toim. *Kardiologia*. Duodecim 3.painos. 2016, sivut 812–5.
3. Abela M, D’Silva A. Left ventricular trabeculations in athletes: epiphenomenon or phenotype of disease? *Curr Treat Options Cardio Med* 2018; 20:100.
4. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity. *Eur Heart J* 2011;32:1446–56.
5. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;386:813–25.
6. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J*. 2008;29:89–95.
7. Angelini A, Fedrigo M, Thiene G, Caforio ALP. Noncompacted myocardium. Kirjassa: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF toim. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Third edition 2018. Elsevier. Sivut 640–8.
8. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left Ventricular noncompaction: a distinct genetic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 30;68:949–66.
9. Finsterer J, Claudia Stöllberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nature reviews cardiology* 2017;14:224–37.
10. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1840–50.
11. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2485–506.
12. Peters F ja Khandheria BK. Isolated left ventricular noncompaction: what do we really know? *Curr Cardiol Rep* 2012; 4:381–8.0
13. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol*. 2015;65:91–7.
14. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, Sharma R, Thilaganathan B, Sharma S. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014;130:475–83.
15. Sarma RJ, Amar Chana A, Elkayam U. Left ventricular noncompaction. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:264–73.
16. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA ym. Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121:855–73.
17. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM ym.. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:711–22.
18. Steffel J, Kobza R, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2009;104:984–9.
19. Stöllberger C, Gerger D, Wegner C, Finsterer J. Quantitative electrocardiographic measures, neuromuscular disorders, and survival in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:251–5.
20. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666–71.
21. Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 2013;165:463–7.
22. Työryhmä: Anneli Eerola, Tiina Heliö (puheenjohtaja), Maija Kaartinen, Johanna Kuusisto, Jarkko Magga, Hanna Markkanen, Tiina Ojala, Markku Saraste ja Sari Vanninen. *Suositus synnynnäisten ja perinnöllisten sydänsairauksien seurannasta Suomessa*. Perinnöllisten sydänsairauksien seuranta lapsilla ja aikuisilla v. 2012.
23. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, ym. Left ventricular noncompaction: a 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:363–75.
24. Lancellotti P ja Cosyns B toim. Left ventricular non-compaction (LVNC). Kirjassa: *The EACVI echo handbook*. Oxford 2016. Sivu 373.
25. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F ym. Left ventricular non-Compaction Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101–5.
26. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffman J ym. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol* 2012;22:2699–709.
27. Jacquier A, Thuny F, Jop B ym. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010; 3:1098–104.
28. Stacey RB, Andersen MM, Clair M ym. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2013; 6:931–40.
29. Andreini D, Pontone G, Bogaert J ym. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2166–88.
30. Dodd JD, Holmvang G, Ferencik M ym. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity. *AJR* 2007;189:974–80.



31. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A ym. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J of Heart Failure* 2011;13:170–6.
32. Stöllberger C, Finsterer J. Pitfalls in diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad Med J* 2006;82:679–83.
33. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, PHD, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:1266–75.
34. Negri F, De Luca A, Fabris E, Korcova R, Cernetti C, Grigoratos C, Aquaro GD, Nucifora G, Camici PG, Sinagra G. Left ventricular noncompaction, morphological, and clinical features for an integrated diagnosis. *Heart Failure Reviews*. 2019 <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9763-3>
35. Kubik M, Alicja Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz, Raczak G. Predictors of poor outcome in patients with left ventricular noncompaction: review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27:415–22.
36. Kido K and Guglin M. Anticoagulation therapy in specific cardiomyopathies: isolated left ventricular noncompaction and peripartum cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:31–6.
37. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D ym. Meta-analysis of the prognostic role of late Gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; S1936-878X:19:30156-1. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.029
38. Emmanuel Y, Phil D, Thorne SA. Heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:579–97.
39. Ueda Y, Kamiya CA, Nakanishi A, Horiuchi C, Miyoshi T, Hazama R, Tsuritani M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J. Cardiomyopathy phenotypes and pregnancy outcomes with left ventricular noncompaction cardiomyopathy three cases and a literature review. *Int Heart J* 2018;59: 862–7.
40. Sotilaslääketiiden keskus ja Pääesikunta. Rannikko J, Siitonen S. *Terveystarkastusohje* 2012. Juvenes Print Oy, Tampere. ■

Sari Vanninen

*LL, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
Tays Sydänsairaala*

Miia Holmström

*LT, dosentti, radiologian erikoislääkäri
HUS, Meilahden sairaala, HUS-Kuvantaminen*

Sidonnaisuudet:

- Sari Vanninen ja Miia Holmström: ei sidonnaisuuksia.

Mainos

Syöpähoitojen sydänlihashaitat

SUVI TUOHINEN

TANJA SKYTTÄ

Tiivistelmä

Sekä syövän lääkehoidot että sädehoito voivat aiheuttaa sydänlihashaittoja. Haitat voivat johtua suorasta sydänlihasvauriosta, aiheutua verisuonimuutoksista tai olla immuunivälitteisiä. Sydämen systolisen toimintahäiriön lisäksi hoidot voivat aiheuttaa myokardiittia, akuutin koronaarisyndrooman tai diastolista vajaatoimintaa. Haittoja voi ilmaantua sekä hoidon aikana että vuosien viiveellä. Haittavaikutusten varhainen toteaminen ja aktiivinen hoito parantavat potilaan sydänperäistä ennustetta ja voivat mahdollistaa syöpähoitojen jatkamisen. Potilailta, joilla on suurentunut sydänhaittojen riski, voidaan harkita sydäntä suojaavaa lääkitystä hoitojen ajaksi. Muiden sydän- ja verisuonisairauksien aktiivinen hoito on tärkeää ennen syöpähoitojen aloitusta, niiden aikana ja niiden jälkeen sydämeen kohdistuvan kokonaiskuorman vähentämiseksi.

Johdanto

Eliniänodotteen pidentyminen länsimaissa sekä väestörakenteen painottuminen vanhempiin ikäluokkiin lisäävät väistämättä syöpäsairauksien ilmaantumista. Tuoreimman Syöpärekisterin raportin mukaan Suomessa todettiin yli 34 000 uutta syöpätapausta vuonna 2016. Yli puolet syöpäpotilaista saadaan kirurgian ja onkologisten hoitojen myötä tautivapaiksi, ja viiden vuoden kohdalla elossa oli raportin mukaan 68 % syöpään sairastuneista. Pitkäaikaisselviytyjien määrä väestössä täten lisääntyy, ja heitä oli vuonna 2016 yli 270 000 (<https://syoparekisteri.fi/tilastot/syopa-2016-raportti/>).

Syövän ja sydänsairauksien riskitekijät ovat pitkälti samoja: ikä, tupakointi, ylipaino sekä vähäinen fyysinen aktiivisuus. Syöpähoidot voidaan jakaa kolmeen pääkate-

goriaan: kirurgia, sädehoito ja lääkehoidot. Kirurgialla ei käytännössä ole suoria sydänhaittoja. Sädehoito on haitallista sydämelle vain, jos säteilykentät osuvat sydämen rakenteisiin, eli käytännössä rintasyövän, keuhkosyövän, ruokatorvisyövän ja mediastinumien kasvainten sädehoidossa. Syövän lääkehoidot ovat systeemisesti vaikuttavia, ja ne voidaan jakaa 1) perinteisiin solunsalpaajiin, 2) monoklonaalisiin vasta-aineisiin, 3) tyrosiinikinaasi-inhibiittoreihin, 4) hormonilääkkeisiin ja 5) immuunivasteen muuntajiin. Kaikkiin näihin ryhmiin liittyy sydänhaittojen riski eri vauriomekanismein (taulukko 1).

Vauriomekanismit

Syöpähoidot voivat vaurioittaa sydänlihasta monella eri mekanismilla. Yleensä vaurio tapahtuu tai ainakin saa alkunsa jo hoitojen aikana, vaikka kliiniset ongelmat ilmaantuisivatkin myöhemmin (1, 2). Vauriomekanismi voidaan karkeasti jakaa suoraan sydänlihasvaikutukseen, verisuonten endoteelivaurion kautta tapahtuvaan haittaan tai immunologiselta pohjalta tuleviin muutoksiin (3). Varsinkaan uusien lääkkeiden kohdalla ei tarkkaa vauriomekanismia aina tiedetä. Pysyviin vaurioihin liittyy yleensä sydänlihaskudoksen histologisia muutoksia, jotka olivatkin 1970–1980-luvuilla keskeisin kardiotoxisuuden todentamisen keino (4).

Suora sydänlihashaittavaikutus

Osa syöpähoidoista, erityisesti perinteiset solunsalpaajat, vaurioittavat kohdesolujen DNA:ta. Vähäiset vauriot kohdesolu voi korjata, mutta laajemmat muutokset johtavat sydänsolun vaurioon ja kuolemaan. Alkyloivat syöpälääkkeet sitoutuvat suoraan DNA-molekyylisiin häiriten sen toimintaa. Antrasykliinit häiritsevät lisäksi topoisomeraasi 2 β :n toimintaa, mikä häiritsee DNA:n oikeanlaista laskostumista (1, 2). Lisäksi DNA-, solulima- ja mitokondriohäiriöitä voi tulla vapaiden happiradikaalien kautta (antrasykliinit) tai esimerkiksi muuntuneiden proteiinien kasautuessa soluihin proteosomientsyymiin eston kautta (2).

Sädehoito on ionisoivaa säteilyä, joka useimmiten toteutetaan ulkoisena sädehoitona fotonein. Fotoni aiheuttaa vaurion solurakenteeseen, esimerkiksi DNA-juosteesseen, mitokondrioon tai solun pintaan (5). Solunsisäiset ja -ulkoiset korjausmekanismit aktivoituvat ”vaarasignaalien”

TAULUKKO 1.

Yleisimpien sydäntoksisten syöpälääkkeiden haittavaikutusmekanismit ja kliininen kuva

| Syöpälääkeryhmä | Vauriomekanismi | Suosittelut tutkimukset hoidon aikana | Kliiniset sydänhaitat (1.akuutit, 2. myöhäiset) | Hoitomahdollisuudet |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Solunsalpaajat | | | | |
| Antrasykliinit | ROS, topoisomeraasi 2-esto, apoptoosi | EKG, Tn, echo | 1. LV-funktion lasku, rytmihäiriöt 2. Vajaatoiminta, rytmihäiriöt | ACE/ATII-salpaajat + beetasalpaaja suositeltava heti vaurion toteamisen jälkeen |
| Alkyloivat aineet (syklo- ja ifosfamidi) | Endoteelivaurio, DNA-vaurio | EKG Echo, jos isoja annoksia | 1. Rytmihäiriöt, perikardiitti, tromboemboliset haitat | Kliinisen kuvan mukaan |
| Taksaanit | DNA-vaurio | EKG | 1. Rytmihäiriöt, iskemia 2. Vajaatoiminta | Kliinisen kuvan mukaan |
| Antimetaboliitit (5-FU-johdannaiset, sytarabiini) | DNA-vaurio, ROS, apoptoosi, ATP-salpaus, endoteelivaurio | EKG, Tn | 1. Iskemia, perikardiitti 2. Sydämen vajaatoiminta | Iskemiassa lääkityksen lopetus (5-FU), muuten kliinisen kuvan mukaan |
| Monoklonaaliset vasta-aineet | | | | |
| Trastutumabi (Her2-salpaus) | Endoteelimuutokset, ROS, ADCC | EKG, Tn, echo | 1. LV-funktion lasku, rytmihäiriöt | ACE/ATII-salpaajat + beetasalpaaja suositeltava heti vaurion toteamisen jälkeen |
| Bevasitumabi (VEGF-salpaus) | Endoteelimuutokset, ADCC | EKG, RR | 1. Verenpaineen nousu, tromboemboliset haitat | Verenpainelääkitys kliinisen kuvan mukaan |
| Tyrosiinikinaasi-inhibiittorit | | | | |
| Sunitinibi, axitinibi, sorafenibi, patsopanibi (VEGF+ multikinaasialpaus) | Endoteelimuutokset | EKG, RR | 1. Verenpaineen nousu, tromboemboliset haitat, rytmihäiriöt | Verenpainelääkitys kliinisen kuvan mukaan |
| Immuunivasteen muuntajat | | | | |
| Nivolumabi, pembrolitsumabi, ipilimumabi, atezolitsumabi, durvalumabi | Oman immuuni-puolustuksen aktivaatio sydänlihaskudosta vastaan | Tn seulontanta Echo, MRI varmentavana | 1. Myokardiitti | Lääkityksen lopetus, ja kortisonihoito, tarvittaessa immunoglobuliini/ TNF-salpaaja/syklofosfamidi |
| ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; ATP, adenosini-trifosfaatti; Echo, sydämen ultraäänitutkimus; 5-FU, 5-fluorourasiili esim. kabesitabiini; MRI, sydämen magneettitutkimus; ROS, radical oxygen species; RR, verenpaine; Tn, troponiini määrittäminen; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor. | | | | |

myötä välittömästi. Mikäli vaurio on riittävän suuri, kuolee solu joko välittömästi tai seuraavan mitoosirytyksen myötä. Tätä akuuttia korjausprosessia leimaa ödemaattinen inflammatiovaihe: kudosten tulehdussolujen määrä lisääntyy, solusykli kiihtyy, ja kantasolut aktivoituvat korjaamaan soluvauriota. Akuutti korjausprosessi kestää tyypillisesti vielä muutaman viikon sädehoidon päättymisen jälkeen. Inflammatiovaihe johtaa kuitenkin tyypillisesti fibroottisen solukon lisääntymiseen vaurioalueella kuukausien ja vuosien myötä (5, 6).

Varsinkin uusilla syöpälääkkeillä osa vaurioista tulee monimutkaisemmalla mekanismilla. Esimerkiksi rintasyöpään käytetään monoklonaalista vasta-ainetta, Her2-salpaajaa (human epitelial reseptor 2). Sydänlihassoluissa

Her2-proteiini on olennainen sikiökauden ja kasvun aikana. Hoitojen aikana 1–6 %:lle potilaista kehittyy sydämen systolisen funktion merkittävä lasku, joka onneksi on sydämen toimintaa tukevalla hoidolla ja Her2-lääkkeen tauotuksella yleensä palautuva (7). Tarkkaa vauriomekanismia selvitetään tutkimuksissa edelleen, mutta trastutumabi-hoidon on todettu lisäävän vapaiden happiradikaalien määrää (8) ja estävän solunsalpaajavaurion korjausprosessia (9).

Verisuonivälitteinen sydänlihassaurio

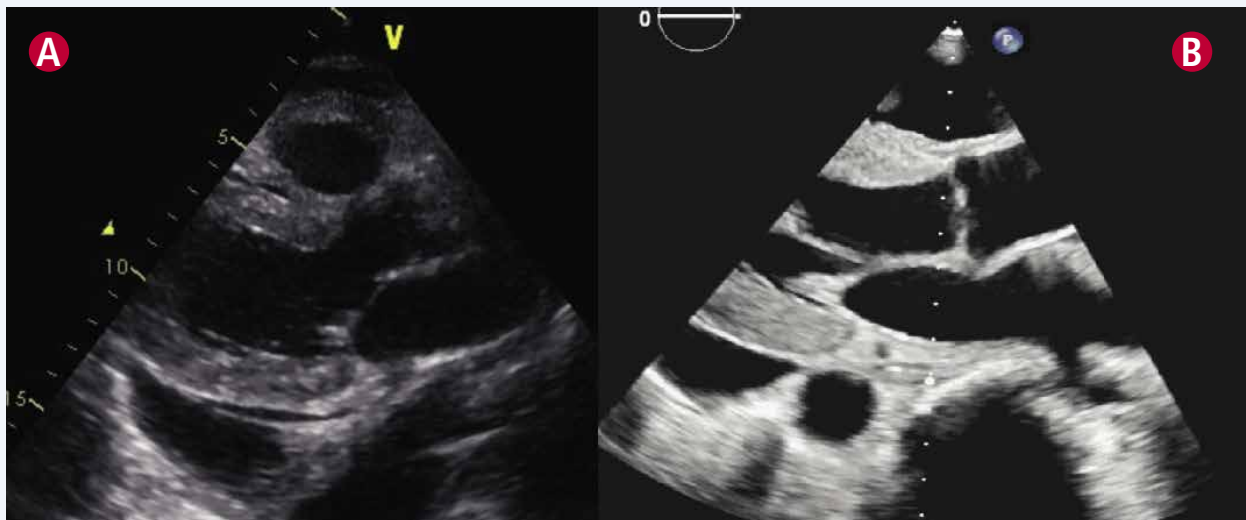
Kardiotoksisuuden taustalla on usein myös hoitojen aiheuttamia verisuonten sisäpinnan vaurioita. Korkeisiin syklofosfamidiannoksiin voi liittyä hoidon aikaista endoteelivaurion aiheuttamaa hemorragista myokardiittia tai perimyokardiittia



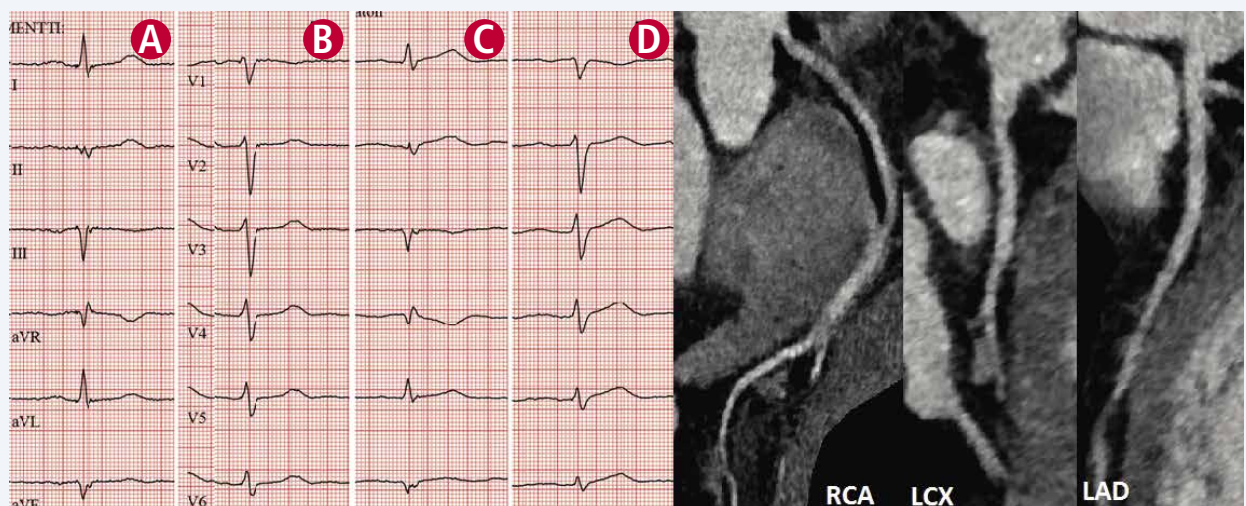
(kuva 1). Fluoropyrimidiineihin liittyvien sepelvaltimo-ongelmien arvellaan johtuvan suonten sisäpinnan vauriosta ja siihen liittyvästä välittäjäaineiden ja spasmitaipumuksen vaikutuksesta (kuva 2) (2). Lisäksi osaan syöpähoidoista liittyy tukostaipumusta valtimoissa. Sätehoitoon liittyy ahtauttavien sepelvaltimomuutosten esiintymistä usein vuosien viiveellä, ja lisäksi jo varhaisessa vaiheessa on todettavissa sydänlihaksen perfuusiopuutoksia sädehoidetuilla alueilla il-

meisesti pienten suonten katoon liittyen (5, 6, 10, 11). Uusien, solun sisäisten kaskadien kautta vaikuttavien syöpälääkeryhmien tarkkaa haittavaikutusmekanismia ei aina tiedetä eikä osata ennakoida. Erityisesti erilaisiin tyrosiinkinaasiesittäjiin liittyy perifeeristä valtimotautia, aivoverenkiertohäiriöitä sekä keuhkoverenpaineen nousua (2).

Verisuonikasvutekijäestäjien merkittävin haittavaikutus on verenpaineen nousu. Ne aiheuttavat pienellä osalla



Kuva 1. Myelooma-potilaan syklofosfamidi-hoidon aiheuttama akuutti perimyokardiitti (A) ja myeloomaan liittyvä sydänamyloidoosi (B). Kuvan A potilas ajautui syklofosfamidi-hoidon aikana tehohoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, kuva hoitojaksolta. Ultraäänikuvassa nähdään paksuuntunut, turpean oloinen sydänlihas vasemmassa kammiossa sekä perikardium- ja pleuranestettä. Potilas toipui sittemmin ja hänen sydämensä toiminta palautui lähes normaaliksi. Kuvan B potilaalla on sydämen magneettitutkimuksessa todettu sydänamyloidoosi. Kuvien A ja B ultraäänilöydökset muistuttavat toisiaan, ja usein voikin olla vaikeaa erottaa syöpään ja syöpähoitoihin liittyviä muutoksia toisistaan.



Kuva 2. Fluorourasiili-hoitoon liittynyt sepelvaltimovaurio. 42-vuotias suolistosyöpää sairastava mies, jolla oli kabesitabiini-hoidon aikana toistuvia rasisurintakipuja. Hoito vaihdettiin fluorourasiili-infuusioon. Infuusion aikana potilas sai rintakipuja ja EKG-nauhoissa (C raajakytkennät ja D rintakytkennät) nähdään ST-tason muutoksia, aiempi vertailu-EKG vasemmalla (A ja B). Koronaari CT-tutkimuksessa todettiin normaalit sepelvaltimot (oikealla), mikä vahvisti ajatusta hoitoon liittyvästä ongelmasta. Potilaalle on sittemmin aloitettu Teysuno®-hoito, eikä rintakipuongelmia ole enää ollut. Teysuno®-hoitoon ei tällä hetkellä saa KELA-korvausta, minkä vuoksi se ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto.

potilaista myös sydämen vajaatoimintaa. Taustalla on verisuonten nitraattimetabolian häiriö, oksidatiivinen stressi, verisuonten väheneminen ja glomerulusvaurio (2). Puuttuva suonisto vähentää sydämen vastereservejä painehaasteelle ja altistaa sydämen toimintahäiriöille.

Hormonilääkkeet aiheuttavat välillistä sydänhaittaa pääsääntöisesti metaboliamuutosten kautta. Miehillä eturauhassyövän hoidossa käytetty androgeenideprivaatio lisää erityisesti sydämen vajaatoiminnan riskiä (12), mutta tarkkaa mekanismia ei tunneta. Naisilla rintasyövän hoidossa käytössä olevista lääkkeistä tamoksifeenin katsotaan olevan melko sydänturvallinen sen osittaisen estrogeenireseptoriagonismin vuoksi, vaikkakin siihen liittyy lisääntynyt tromboembolisten komplikaatioiden riski (13). Aromataasi-inhibiittoreihin liittyy pieni lisääntynyt sydänsairastavuuden riski todennäköisesti endoteelin toimintahäiriön kautta (14).

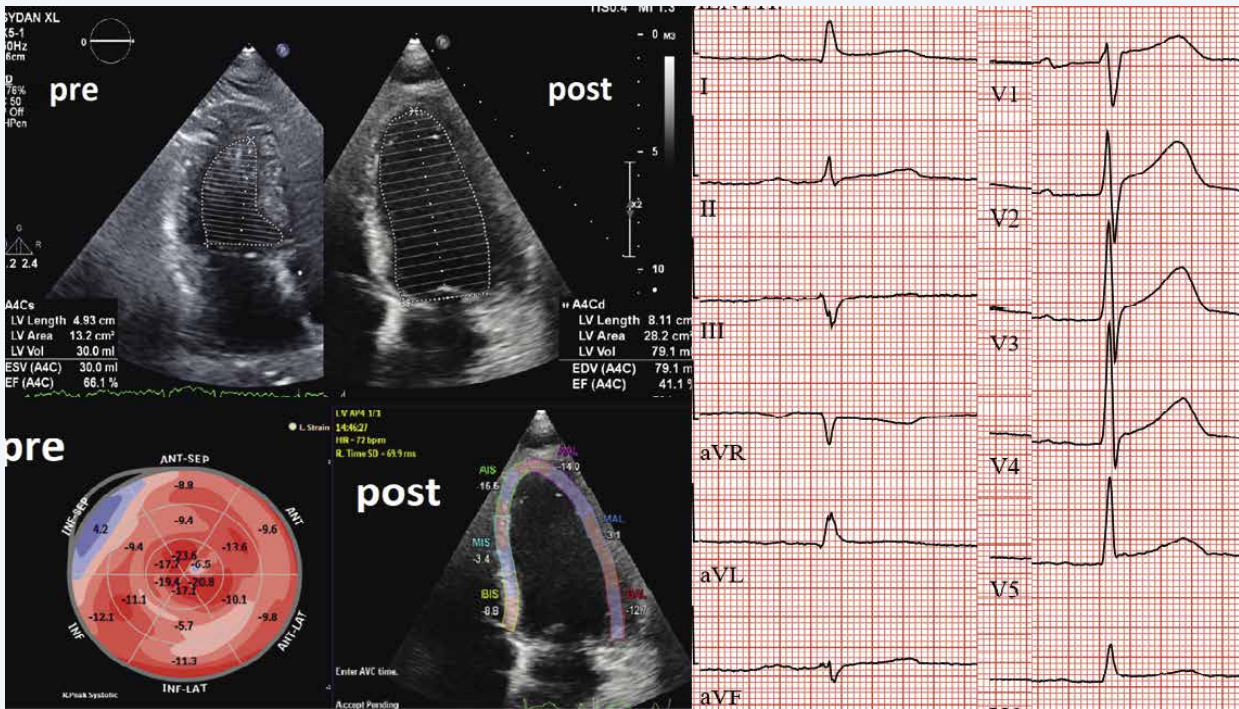
Immuunivälitteinen sydänlihashaitta

Immuunivasteen muuntajat yleistyvät syövänhoidossa kiihvasta tahtia paitsi levinneen syövän hoidossa, myös liittämissä hoidossa. Niiden teho pohjaa immuunivastetta jarruttavien reseptorien estoon, jolloin omat puolustusolut

aktivoituvat tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsolukkoa. Tällä hetkellä yleisimmät lääkkeet estävät joko CTLA-4-, PD1- tai PDL1-reseptoria. Niiden tunnettu haitta on immuunipuolustuksen aktivoituminen myös omaa solukudosta vastaan – käytännössä minkä tahansa elimen immuunipohjainen tulehdus on mahdollinen. Myokardiittia on vertailevissa tutkimuksissa todettu noin 1 %:lla potilasta, ja osa tapauksista johti kuolemaan (15).

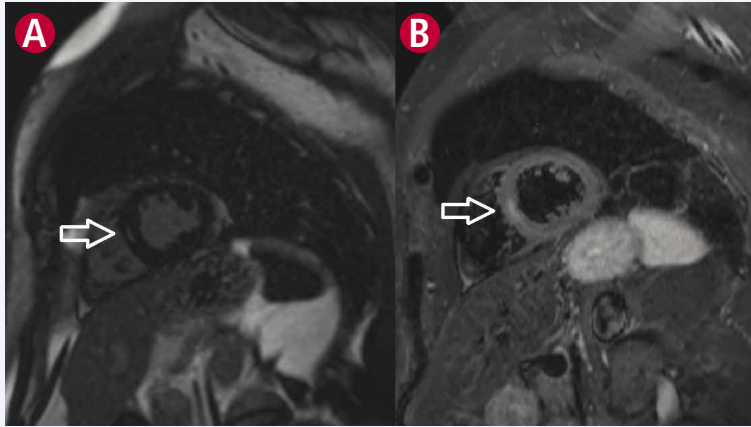
Tutkimukset

Sydäntutkimuksia voidaan tehdä ennen hoitoja lähtötilanteen kartoittamiseksi, hoitojen aikana varhaisten muutosten seulontana tai epäillyn kliinisen ongelman todentamiseksi. Sydämen kuvantaminen on kaikissa vaiheissa keskeisin metodi. Sydämen ultraäänitutkimus on näistä tärkein monipuolisen informaation, alhaisen hinnan, hyvän saataavuuden ja ionisoimattomuutensa vuoksi (1, 2, 16). Vasemman kammion systolea tulisi mitata ejektiofraktion lisäksi strain-mittauksilla (GLS, global longitudinal strain), koska se on varhainen ja luotettava toimintahäiriön osoittaja (kuva 3) (1, 17, 18). Sydämen täyttymistä kuvaavat mittarit eivät luotettavasti osoita hoidon aikaista kardiotoxisuutta,



Kuva 3. 75-vuotias mies, jolla todettiin akuutti myeloinen leukemia. Hoitojen aikana (ifosfamidi, doksorubisiini, mesna, pegfilirastiimi) potilas sai rintakipuja keuhkokuumeen hoitojaksolla. Auskultaatiossa todettiin perikardiaalinen hankausääni, verikokeissa pieni troponiini I nousu 55 ng/ml ja EKG:ssä ST- ja PQ-tason muutoksia perikardiittiin sopien. Sydämen ultraäänessä todettiin lisäksi vasemman kammion ejektiofraktion laskeneen alle 50 %:iin ja yli 10 % lähtötilanteesta sopien kardiotoksiseksi reaktiksi. Strain-mittauksia (alemmat kuvat) ei näin selvässä funktion laskussa välttämättä tarvita – lähtötilanteen GLS oli -13 % ja nelikammio strain -15 %. Kontrollitutkimuksessa nelikammio strain on laskenut -8 %:iin. Haittavaikutuksen aiheuttajasta ei aina voi olla täysin varma – sekä doksorubisiini että ifosfamidi voivat aiheuttaa tällaisia hoidon aikana ilmaantuvia muutoksia, tai kyseessä voi olla näiden yhteisvaikutus.





Kuva 4. Immunomodulaattoreihin liittyvä sydänlihastulehdus sydämen magneettitutkimuksessa. Metastasoitunut melanoomaa sairastavalla 67-vuotiaalla miehellä todettiin troponiinipäästö ja rintakipuja pembrolitsumabihoidon aikana. Sydämen ultraäänitutkimuksessa, EKG:ssä ja sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa ei todettu poikkeavaa, mutta sydämen magneettitutkimuksessa nähtiin septumissa keskimyokardiumin jälkitechostuma (nuoli kuvassa A) ja turvotukseen sopiva leesio (nuoli kuvassa B, T2-rasvasuppressiosarja) samalla alueella. Pembrolitsumabi tautotettiin ja myokardiitin hoidoksi aloitettiin kortisonihoito. Troponiiniarvot normalistuivat, mutta lähtivät uudelleen nousuun kortisonilääkityksen tautoutuksen myötä. Pientä kortisoniannosta jouduttiin jatkamaan useita kuukausia ja vointi pysyi hyvänä. Melanooman hoidoksi ei ole tarvittu muuta lääkitystä.

vaan ne heijastavat useimmiten hoidon aikaisia nestetasapainon muutoksia (1, 16). Sydämen oikean puolen painetasoja tulisi pitää silmällä erityisesti niissä hoidoissa, joihin voi liittyä keuhkoverenpaineen nousua, kuten dasatinibi, syklofosfamidi ja kantasolusiirrot (2).

Sydämen magneettitutkimusta voidaan käyttää ultraäänien sijasta niissä tapauksissa, joissa ultraäänitutkimuksen näkyvyys ei riitä luotettavien johtopäätösten tekemiseen (16). Lisäksi sitä tulee käyttää niissä tilanteissa, joissa magneettitutkimuksen ylivoimaista kudoserottelua tarvitaan diagnoosin tekemisessä, kuten myokardiittiin liittyvien turvotusmuutosten, iskeemisten leesioiden tai esimerkiksi syklofosfamideihin liittyvän hemorragisen sydänlihaskudoksen osoittamiseksi (kuva 4). Magneettitutkimuksella erotetaan ultraääntä selkeämmin myös poikkeava, metastaatinen kudos sydämestä. Sydämen CT-tutkimuksen keskeisin tehtävä syöpäpotilaiden seurannassa on ahtauttavien sepelvaltimomuutosten kartoittaminen sekä mahdollisten sydänpussin ongelmien todentaminen. Osalla potilaista tarvitaan myös sepelvaltimoiden invasiivisia selvityksiä. Laajalti käytössä olevaa MUGA-menetelmää ei enää suositella siihen liittyvän sädealtistuksen sekä vähäisen ja luotettavuudeltaankin kyseenalaisen informaatioannin vuoksi (1, 2).

EKG ja sydänlihaskierkkianheet ovat kliinisessä käytössä helposti saatavia, halpoja ja vähän resursseja vieviä tutkimuksia. Syöpähoitojen aikaiset muutokset eivät kuitenkaan välttämättä kerro spesifisti haittavaikutuksista. Kuitenkin EKG:ssä koronaarispasmipohjaiset iskemia-muutokset on useimmiten helppo tunnistaa, samoin kuin myoperikardiittimuutokset tai hoitoihin ja elektrolyyttihäiriöihin liittyvät QT-ajan muutokset. Troponiinipäästö taas kuvastaa suoraa sydänlihaskudon vauriota, jolle sille tarjouduu muuta ilmeistä syytä, kuten esimerkiksi takyarytmiaa (1, 7, 19, 20). Natriureettiset peptidit eivät välttämättä kuvasta hoidon aikaista vajaatoimintatilannetta, koska niihin vaikuttavat myös muutokset nestetasapainossa (1).

Kliiniset ilmentymät, hoito ja ennuste

Syöpähoitoihin liittyvät sydänlihashaitat voivat aiheuttaa sydämen systolista tai diastolista toimintahäiriötä tai johtua myokardiitin aiheuttamista muutoksista. Useiden kardiotoksisten hoitojen yhteiskäyttö lisää sydänlihasvaurion riskiä. Osassa käytetyistä hoidoista kumulatiivinen annos on tärkein haittavaikutuksen riskiä lisäävä tekijä, mutta myös potilaskohtaiset tekijät voivat lisätä yksilön vaurioherkkyyttä (2). Sydänsairaus ja kardiovaskulaariset riskitekijät kuormittavat sydäntä, eikä sydämellä ole reservejä, joilla vastata syöpähoitojen kardiotoksisuuteen samalla tavalla kuin terveellä sydämellä on. Ilmeisesti myös geneettiset tekijät muokkaavat yksilön herkkyyttä kardiotoksisuudelle (3). Nuori, kehittymässä oleva kardiovaskulaarinen järjestelmä on erityisen herkkä haittavaikutuksille (2, 21, 22).

Sydämen systolinen toimintahäiriö

Sydämen systolinen toimintahäiriö voi johtua joko iskeemisestä ongelmasta tai syöpähoitojen suorasta sydänlihassoluvauriosta. Sepelvaltimomuutokset voivat johtaa sydäninfarktiin ja pysyviin vaurioihin vajaatoimintoineen. Suora solutoksisuus voi aiheuttaa syöpähoidosta riippuen joko ohimeneviä, pysyviä tai jopa eteneviä muutoksia. HER2-hoitoihin liittyvät toimintamuutokset ovat yleensä palautuvia, eikä hoitojen jälkeen myöhään ilmaantuvia ongelmia todeta. Pysyviä muutoksia aiheuttavat hoidot aiheuttavat yleensä myös kudostason muutoksia, joita voidaan nähdä histologisissa näytteissä tai arpimuutoksina sydämen magneettitutkimuksessa. Hemorragiset syklofosfamidivauriot voivat olla tällaisia. Antrasykliinien aiheuttamat sydänlihaskudoksen muutokset aiheutuvat hoidon aikana mutta voivat jäädä piileviksi vuosiksi. Vaurioiden varhainen havaitseminen ja sydänlääkityksen aloittaminen alle puolessa vuodessa voi palauttaa sydämen toiminnan (23). Sen sijaan myöhään todettu antrasykliinihoitoihin liittyvä vajaatoiminta on usein

hoitoresistentti ja huonoennusteinen (23). Uusiin syöpälääkkeisiin liittyvän vajaatoiminnan pitkäaikaisennuste ei ole täysin selvä.

Sydämen diastolinen toimintahäiriö

Syöpähoidot voivat aiheuttaa myös sydämen diastolista toimintahäiriötä. Klassisin esimerkki tästä on sädehoidon aiheuttama diffuusi sydänlihaskiinto (5). Diffuusi fibroosi paksuuntuu ja jäykistää sydänlihaksen, ja muutokset ovat pysyviä ja eteneviä. Syöpälääkehoitojen aikaisten muutosten sydänlihaskiintoaineissa ja ultraäänitutkimuksen diastolisissa mittauksissa ei voida kuitenkaan katsoa kuvastavan yksiselitteisesti diastolista toimintahäiriötä, vaan pikemminkin nestetasapainon muutoksia (1, 2, 6). Samoin myöhään ilmaantuvia muutoksia on mahdotonta erottaa iän ja liitännäissairauksien aiheuttamista. Sydämen systolisen toimintahäiriön tavoin myös diastolinen vajaatoiminta lisää potilaiden sairastavuutta ja huonontaa ennustetta.

Syöpähoitoon liittyvä myokardiitti

Immuunivasteen muuntajien aiheuttama myokardiitti saa aikaan akuutteja tulehduksellisia sydänlihaskiintoja (kuva 4). Troponiinipäästö on yleensä ensimmäinen merkki sydänlihaskiintoaktiivisuudesta (24). Hanka-lammassa tilanteessa potilaalle voi tulla rytmihäiriötä tai kehittyä sydämen vajaatoiminta. Tapausselostuksissa on raportoitu jopa 46 %:n kuolleisuutta immunomodulaattoreihin liittyvään myokardiittiin (25). Immuunivasteen muuntajien tauotus ja kortisonilääkityksen aloitus yleensä rauhoittavat tilanteen, mikäli hoito aloitetaan riittävän varhain. Kliininen tuntuma kuitenkin on, että oireetonta troponiininousua nähdään huomattavasti suuremmalla osalla potilaista hoitojen aikana kuin kirjallisuudessa on esitetty. Näiden merkitys on vielä avoin, mutta aktiivista kortisonihoitoa kuitenkin suositellaan kliinisen taudinkuvan estämiseksi. Ilmeisesti pysyviä muutoksia ei yleensä jää.

Syöpähoidon aiheuttaman sydänlihaskiintovaurion hoito

Antrasykliinien aiheuttamat sydänlihaskiintovauriot ovat kliinisesti merkittävimpiä. Vaurioiden varhaiseen toteamiseen pyritään seuraamalla hoidon aikaisia herkkiä muutoksia, kuten GLS-arvoa sekä troponiiniarvoja (2). Potilailla, joilla on suurentunut riski saada sydänhaitta, voidaan harkita ennaltaehkäisevää hoitoa sydänlääkityksellä (ACE-estäjät/AT-salpaaja, beetasalpaaja, statiini), ja viime aikoina on esitetty paitsi troponiinipäästön, myös GLS-arvon 15 % suhteellisen muutoksen oikeuttavan lääkeyhdistelmän aloittamisen harkinnan (2, 16). Alle 50 %:n ejektiofraktio tai sen yli 10 %:n lasku tarkoittaa oireettomallakin potilaalla varsinaista kardiotoxista vaikutusta (2). Tuolloin tulisi aloittaa tarvittaessa myös muu vajaatoimintalääkitys. Lääkehoito kestää yleensä vuoden troponiinipäästön tai GLS-muutoksen jälkeen tai mikäli hoito on aloitettu ennaltaehkäisevästi. Varsinainen kardiotoxisuus antaa yleensä aiheen pysyvään sydänlääkehoitoon.

Her2-hoitoihin liittyvä alle 50 %:n ejektiofraktio tai sen yli 10 %:n lasku aiheellistaa ACE/AT-salpaajan ja beetasalpaajan aloituksen, ja tarvittaessa hoitoa voidaan tehostaa muillakin vajaatoimintalääkkeillä (2). Ejektiofraktion laskun ollessa maltillinen (> 44 %) ei Her2-hoitoa tarvitse välttämättä tauottaa (2). Muille syövän lääkehoidoille ei ole spesifejä ohjeistuksia, vaan hoidot tulee toteuttaa yleisten linjausten mukaisesti.

Rintakehälle annettuun sädehoitoon voi liittyä merkittäviä sydänmuutoksia. Tyypillisesti sydänlihaskiintossa on diffuusio kiintoa, joka voi aiheuttaa diastolista toimintahäiriötä (5, 6). Sille ei ole spesifistä hoitoa, mutta se tulee huomioida muita sädehoidon aiheuttamia muutoksia hoidettaessa. Merkittävä sydänlihaskiinto lisää leikkausriskiä ja ongelmia toipumisvaiheessa. Lisäksi oirehyöty, esimerkiksi restriktion hoidosta kirurgisella perikardiektomialla, saattaa jäädä vaatimattomaksi. Aina tulee muistaa myös toimenpiteen jälkeen ilmaantuvat muut mahdolliset ongelmat, kuten haavan parantumisen ongelmat, keuhkomuutoksiin liittyvät ventilaatio-ongelmat tai lisääntynyt tahdistimen tarpeen todennäköisyys.

Sekä syöpähoitoihin liittyvien sydänilmentymien hoidossa että niiden ennaltaehkäisyssä on tärkeää, että myös muut sydäntä kuormittavat tekijät hoidetaan aktiivisesti (2, 5, 11, 26). Tupakointi- ja liikuntatottumukset tulisi kartoittaa jo ennen syöpähoitoa ja verenpaine-, diabetes- ja kolesterolihoito tarkastaa ja optimoida. Myös hoitojen jälkeen näiden asioiden aktiivinen hoito vähentää sydämeen kohdistuvaa kokonaiskuormitusta, ja aktiivisen hoidon tulisin olla osa potilaiden jälkiseurantaa. Erityisesti tämä korostuu lapsuusiässä saatujen hoitojen jälkeen, koska niihin on todettu liittyvän negatiivisia metabolisia muutoksia ja liikunnallista passiivisuutta (21, 22).

Lopuksi

Tietoisuus syöpähoitojen sydänhaittavaikutuksista on lisääntynyt. Parhaimmillaan haittavaikutusten varhainen toteaminen ja hoidon aloittaminen palauttavat sydämen toiminnan mahdollistaen syöpähoitojen jatkamisen ja parantaen potilaan ennustetta myös sydämen osalta. Uusilla syöpähoidoilla saadaan aiemmin hoitoihin reagoimattomia syöpiä hoidettua, mutta samalla ne ovat tuoneet syöpähoitojen sydänhaittavaikutuksiin aivan uudenlaisia piirteitä, joiden tunnistaminen, hoito ja seuranta vaativat aiempaa laajempaa tietämystä, eli perehtyneisyyttä kardio-onkologiaan.

Viitteet

1. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93.



2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
3. Mihalcea DJ, Florescu M, Vinereanu D. Mechanism and Genetic Susceptibility of Chemotherapy-induced Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *Am J Ther* 2017;24:e3–11.
4. Billingham M, Bristow M. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp*. 1984;3:71–6.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–28.
6. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1013–32.
7. Ponde NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO open* 2016;1:e000073.
8. Mohan N, Shen Y, Endo Y, et al. Trastuzumab, but not pertuzumab, dysregulates HER2 signaling to mediate inhibition of autophagy and increase in reactive oxygen species production in human cardiomyocytes. *Mol Cancer Ther* 2016;15:1321–31.
9. Belmonte R, Das S, Sysa-Shah P, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;8:H1271–80.
10. Marks LB, Yu X, Porsnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214–23.
11. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, et al. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart* 2018;104:1647–53.
12. Hague R, UlcickarYood M, Xy X, et al. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localised prostate cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2017;8:1233–40.
13. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: a systematic review. *BMJ* 2018;363:k3845.
14. Blaes A, Beckwith H, Florea N, et al. Vascular function in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:21
15. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017;3:21
16. Galderisi M, Lancellotti P. What is the best imaging tool in cardio-oncology. *ESC Ejournal of Cardiology Practice*. 2019;16:No 39
17. Guerra F, Marchesini M, Contadini D, et al. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer* 2016;24:3139–45.
18. Tang Q, Jiang Y, Xu Y, et al. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2017;45:222–30.
19. Colombo A, Sandri MT, Salvatici M, et al. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:313.
20. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:517–22.
21. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123–36.
22. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927–1995.
23. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
24. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer* 2017;5:91-017-0296-4.
25. Moleshi JJ, Salem JE, Sosma JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391:933
26. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii155-66. ■

Suvi Tuohinen

*LT, kardiologian erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus*

Tanja Skyttä

*LT, syöpäsairauksien erikoislääkäri
Tays Syövänhoidon vastualue*

Sidonnaisuudet:

- Suvi Tuohinen ja Tanja Skyttä: ei sidonnaisuuksia.

Sydänlihassairaus ja EKG

KJELL NIKUS

Tiivistelmä

Sydänlihassairaudet aiheuttavat usein EKG-muutoksia, jotka ilmentävät tautiprosessia tavalla tai toisella. Kaikkia EKG-muutosten taustalla olevia tautiprosesseja ei tunneta, mutta tietämys kasvaa sitä mukaa, kun opitaan paremmin tuntemaan sydänlihassairauksien molekyyli-tason poikkeavuuksia ja taustalla olevia geenimutaatioita. Tavallisimpia sydänlihassairauksien EKG-muutoksia ovat erilaiset rytmii- ja johtumishäiriöt, muutokset heilahdusten amplitudeissa, Q-aallot, QRS-kompleksin solmuisuus sekä ST-välin ja T-aallon muutokset. Jossain määrin voidaan EKG-muutoksen luonteen perusteella päätellä, mistä sydänlihassairaudesta on kyse, mutta tärkeämpää on osata epäillä poikkeavuutta poikkeavan EKG:n perusteella.

Johdanto

Tässä teemanumerossa monet kirjoittajat kuvaavat eri sydänlihassairauksille tyypillisiä EKG-muutoksia, joten tässä ei ole aiheellista esittää systemaattista katsausta aiheesta. Kirjoituksessa kuvataan EKG-muutosten patofysiologista taustaa ja nostetaan esille joitakin tyypillisiä sydänlihassairauksien EKG-muutoksia.

Sydänlihassairaus voi aiheuttaa muutoksia missä tahansa EKG:n osassa. EKG-muutoksen taustalla voi olla esimerkiksi impulssin syntymiseen tai sähköiseen johtumiseen liittyvä häiriö, ylimääräistä sähköistä aktiviteettia synnyttävä paikallinen fokus tai eteisten ja kammioiden rakenteelliseen muutokseen liittyvä paikallinen tai laaja-alainen tautiprosessi. EKG-muutoksista ei yleensä voi päätellä, mistä sydänlihassairaudesta on kyse, mutta poikkeavan EKG:n tulisi kuitenkin herättää epäily sairauden olemassaolosta. Sitä kautta voidaan päästä diagnoosiin ja tehdä tarvittavat hoidolliset päätökset tautiprosessin aikaisessa

vaiheessa. Joissakin sydänlihassairauksissa on tyypillisiä EKG-muutoksia, joita kuvataan tässä kirjoituksessa.

Sähköisen impulssin syntymisen ja johtumisen häiriö

Sinussolmukkeen toimintahäiriö on yleinen aihe pysyvän tahdistimen asentamiselle, mutta valtaosalla potilaista ei nyky menetelmin saada selville taudin aiheuttajaa. Tietämys kuitenkin lisääntyy, kun opitaan tuntemaan sydämen sähköisten ja mekaanisten häiriöiden taustalla olevia mekanismeja. Ionikanavien tärkeydestä sydämen toiminnassa opitaan koko ajan lisää. Samalla päästään paremmin perille niiden toimintaa säätelevien geenien mutaatioista. Esimerkkinä mainittakoon tuore havainto sinussolmukkeen toimintahäiriön ja nonkompaktaatiokardiomyopatian yhteydestä. Sinussolmukkeen solut kykenevät spontaaniin toistuvaan depolarisaatioon, joka saa aikaan sydämen rytmikkäästi toistuvan sähkömekaanisen aktivaation eli sydämen sykkeen. *HCN4*-geeni on tärkeässä roolissa tahdistinvirran (If) toimintavaiheessa varmistaen automaattisen depolarisaation. Saksalaisesta suvusta löytyi *HCN4*-geenin mutaatio, ja useammalla suvun jäsenellä oli sekä nonkompaktaatiokardiomyopatia että korostunutta sinusbradykardiaa (1). Hidaslyöntisyys oli joillakin suvun jäsenillä oireita aiheuttava ja vaati tahdistimen asennuksen. Sydämen sähköisen toimintahäiriön ja sydänlihassairauden välinen yhteys selittyi todennäköisesti sillä, että mainittu geeni on tärkeä sekä sinussolmukkeen solujen toiminnassa että sydänlihaksen sikiövaiheen kehityksessä.

Keskeisen geenin mutaatio voi vaikuttaa sydämen toimintaa haittaavasti monella tavalla. Eräässä suomalaisessa suvussa oli kyse natriumkanavan (*SCN5A D1275N*) mutaatiosta, joka ilmeni mm. supraventrikulaarisina rytmihäiriöinä (mm. eteisvärinä/eteislepatus ja *atrial standstill*), AV-katkoksina ja infra-His-tasoisina johtumishäiriöinä (2). Yli kolmasosalle potilaista laitettiin tahdistin, ja heistä neljä viidestä oli 12–21-vuotiaita.

Paikallinen rakennevikä ja EKG

Apikaalinen hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) on hyvä esimerkki sydänlihassairaudesta, jossa rakennevikä ilmenee tunnusomaisena paikallisena EKG-muutoksena. Tämän



teemanumeron kirjoituksessa näytetään taudille tyypillinen esimerkki-EKG. EKG-muutokselle on tyypillistä hyvin korkeat R-heilahdukset yhdistettynä ST-laskuihin ja T-inversioihin erityisesti kytkennöissä V4–V5. EKG-muutos muistuttaa vasemman kammion kuormitustilanteissa (verenpainetauti, läppävika) todettavaa ”LVH + strain” -muutosta. Apikaalisessa HCM:ssa ST-laskun ja T-inversion morfologia on kuitenkin erilainen kuin tyypillisessä LVH:ssa: J-piste usein madaltunut, ST-lasku on nousevaa tyyppiä, ja T-inversio on symmetrinen, koripallokorin sukkaa muistuttava. Tyypillisessä LVH:ssa ST-lasku on luonteeltaan laskeva ja T-inversio epäsymmetrinen. Nämä erot viittaavat siihen, että eri tautimekanismit ovat EKG-muutosten taustalla. Läppävian ST/T-muutosten arvellaan johtuvan vasemman kammion diastolisen paineen noususta. Apikaalisen HCM:n kohdalla ST/T-muutosten patofysiologiaa ei tunneta. Kyseessä saattaa olla sekundaarisesti poikkeava repolarisaatio johtuen sydänlihassairaudesta aiheuttamasta poikkeavasta depolarisaatiosta. Voimakas LVH selittyyneen sillä, että muutos on vasemman kammion kärjessä ja paikallinen. Silloin ei ole hypertrofiaa anatomisesti vastakkaisissa vasemman kammion seinämissä, eikä näin ollen muodostu vastakkaisia R-heilahduksia (”peilikuvamuutoksia”), jotka saattaisivat kumota toisiaan. Läppävioissa ja verenpainetaudissa on laajempaa vasemman kammion hypertrofiaa, ja vastakkaiten sydänlihassegmenttien R-heilahdukset saattavat kumota toisiaan.

Toinen esimerkki paikallisen tautiprosessin aiheuttamasta EKG-muutoksesta on oikean kammion a rytmogeeniseen kardiomyopatiaan liittyvä epsilonaalto. Muutos on yksi taudin diagnostisista pääkriteereistä, ja sitä kuvataan matala-amplitudisena heilahduksena QRS-kompleksin lopun ja T-aallon alun välillä V1–V3-kytkennöissä. On esitetty, että EKG-muutos johtuu oikean kammion myöhäisistä jälkipotentiaaleista, jotka vuorostaan aiheutuvat taudille tyypillisestä sidekudoksen ja rasvasolunfiltraattien kertymisestä (3).

Fragmentoitunut eli solmuileva QRS-heilahdus (fQRS) on yhteydessä moneen eri sydänsairauteen. Eräissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli sydänlihassairaus ja pitkäkestoinen yhdenmuotoinen kammiotakykardia, fQRS oli selvästi yleisempi granulomatoottisessa sydänlihassairauksessa kuin muissa sydänlihassairauksissa (4). Alaseinää/alaseinäkytkentöjä lukuun ottamatta todettiin selvä yhteys kuvantamistutkimuksissa varmistettujen paikallisten sydänlihassuutosten ja fQRS:ää ilmentävien EKG-kytkentöjen välillä. Tuoreessa julkaisussa osoitettiin yhteys fQRS-muutosta ilmentävien EKG-kytkentöjen ja magneettitutkimuksessa todettujen jälkitechostumien välillä myös HCM:ssa (5).

HCM ja EKG

HCM:ssa fenotyyppi voi vaihdella paljon jopa saman suvun jäsenillä, vaikka heillä on sama geenimutaatio (6). Tästä syystä yhteys geenimutaatioiden ja erilaisten EKG-muutosten välillä on todennäköisesti suhteellisen heikko. Klassisia HCM:n

EKG-manifestaatioita ovat Q-aallot, ST/T-muutokset ja LVH. Erotuksena sydäninfarktin aiheuttamista Q-aalloista HCM:n aiheuttamat Q-aallot ovat kapeita ja syviä (≥ 3 mm) ja paikallistuvat lateraaliin ja/tai alaseinäkytkentöihin. Kuvasimme hiljattain uuden HCM:n EKG-muutoksen, septaalisen uudelleen muotoutumisen EKG-löydöksen (*septal remodeling*) (7). Nimi tulee siitä, että EKG-muutokset jostakin syystä paikallistuvat septaaliin kytkentöihin V1–V3. Yksi mahdollinen selitys tälle on, että kammioväliseinän muutokset ovat yleisiä HCM:ssa. Määritelmän mukaan septal remodeling tarkoittaa vähintään yhtä seuraavista muutoksista kytkennöissä V1–V3: 1) epäjohtonmukainen R-aallon korkeus ($RV_2 > RV_3$ tai $RV_1 > RV_2$), 2) patologinen Q-aalto ≥ 2 vierekäisessä kytkennässä, 3) $fQRS \geq 2$ kytkennässä tai 4) huono R-progressio (R-aallon korkeus ≤ 3 mm) + fQRS. Tutkittavilla, joilla oli HCM:lle altistava geenimutaatio mutta ei kaikukuvauksella todettavaa seinämäpaksuuntumaa, sekä septal remodeling että toinen EKG-muutos, $RV_1 < RV_2 > RV_3$, oli tilastollisesti merkitsevästi yleisempää kuin verrokeilla, joilla ei ollut HCM:n geenimutaatiota eikä seinämäpaksuuntumaa kaikukuvauksessa. Tämä voi viitata siihen, että mainitut EKG-muutokset tulevat esille taudin varhaisessa vaiheessa, ennen kuin ilmaantuu Q-aaltoja ja ST/T-muutoksia (kuva 1).

Kuvissa 1 ja 2 näytetään kahden HCM-potilaan EKG-muutosten lisääntyminen seurannan aikana.

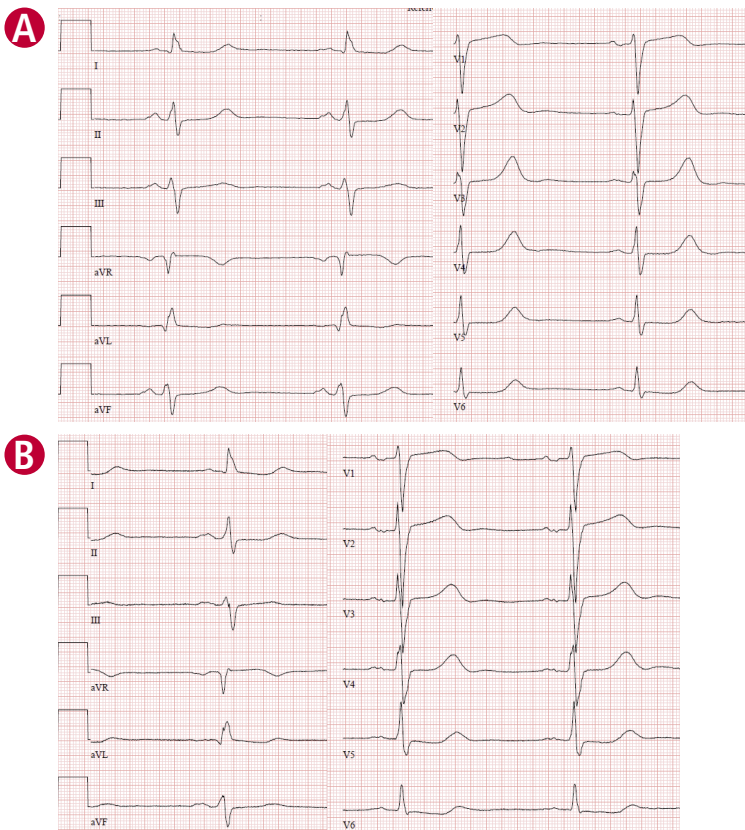
EKG-muutos septal remodeling ei ole spesifinen HCM:lle. Sydänsarkoidoosipotilailla muutos yhdistyi FDG-PET-tutkimuksella todettuihin tulehdusmuutoksiin (8). Septal remodeling oli myös selvästi yleisempää lamiinikardiomyopatiassa kuin muussa laajentavassa kardiomyopatiassa tai verrokeilla (9). Tämä voi osittain selittyä sillä, että molemmissa taudeissa tautimuutosten paikallistuminen kammioväliseinäin on yleistä.

HCM:lle tyypillisten EKG-muutosten lisäksi mainittakoon, että potilailla, joilla on MELAS-oireyhtymä tai PRKAG2-mutaatio, voidaan todeta oikorata ja WPW-oireyhtymä (10, 11).

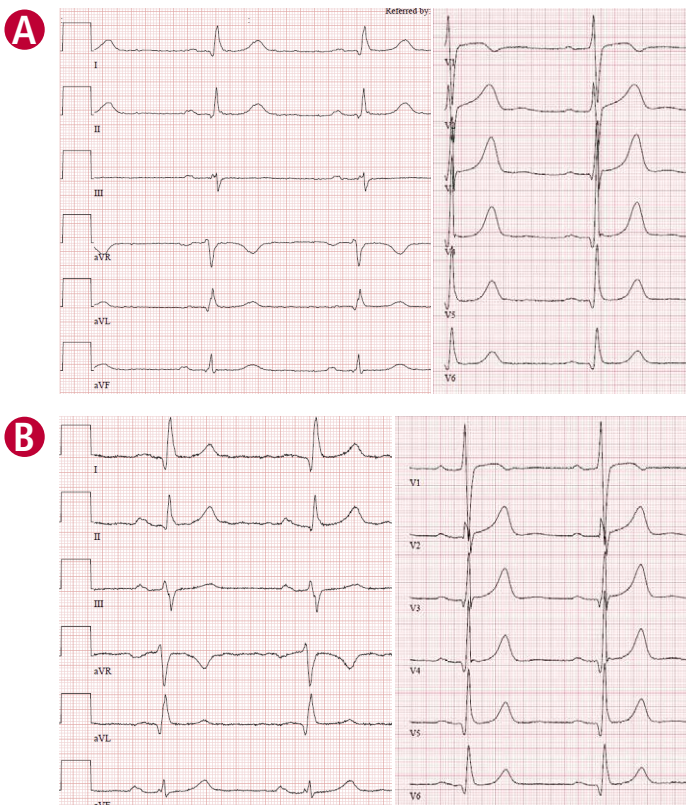
EKG laajentavassa kardiomyopatiassa

Laajentava (dilatoiva) kardiomyopatia (DCM) on heterogeeninen tautiryhmä, jossa EKG-muutokset ovat yleisiä. Ne ovat kuitenkin epäspesifejä ja kuvastavat todennäköisesti lähinnä vasemman kammion uudelleen muovautumista, diastolista ja systolista dysfunktioita. LVH, ST-välin lasku, T-inversio ja huono R-progressio ovat yleisiä muutoksia, samoin etuhaarakkeen katkos ja vasen haarakatkos. Kammionsisäiset johtumishäiriöt usein pahenevat ajan kanssa (12).

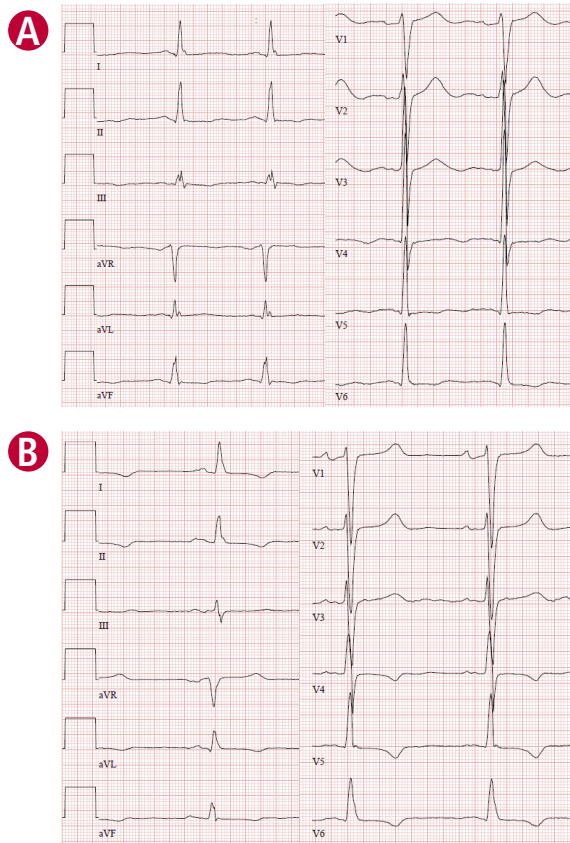
Laajassa rekisteritutkimuksessa todettiin runsaasti rytmihäiriöitä DCM-potilailla, joilla oli natriumkanavageeni-mutaatioita (SCN5A-geeni) (13). Heillä todettiin eteisvärinää, eteislepatusta, sinussolmukkeiden toimintahäiriötä, eteis- ja kammioväliseinäntä ja lyhytkestoista kammiotakykardiaa. Todettiin myös kammionsisäisiä johtumishäiriöitä, kuten etuhaarakkeen katkosta ja vasenta haarakatkosta.



Kuva 1. 54-vuotiaan naisen EKG. Kuvan (A) EKG on rekisteröity 12 vuotta ennen kuvan (B) EKG:tä. (A): QRS-akseli on kääntynyt lievästi vasemmalle (-24°), ST-taso on lievästi alaspäin viettävä kytkennöissä I, aVL ja V5–V6. Lisäksi todetaan septal remodeling: $RV2 > RV3$. Muutokset ovat lieviä, mutta niiden tulisi herättää epäily sydänlihassairaudesta henkilöllä, jolla muutokset eivät selity esim. verenpainetaudilla tai iällä. (B): Repolarisaatiomuutokset ovat selvemmät sivuseinäkytkennöissä. Kytkennöissä V5 ja V6 on lievät ST-laskut. P-aallon kesto on normaalin ylärajoilla, ja P-aalloissa on solmuisuutta, todennäköisesti eteisten sidekudosisän takia. Sen sijaan septal remodeling -muutosta ei enää ole. Potilaalla oli alfatropomyosiinigeenin mutaation aiheuttama HCM.



Kuva 2. HCM-potilaan EKG. Kuvan (A) EKG on rekisteröity 10 vuotta ennen kuvan (B) EKG:tä. (A): Todetaan rajapintainen LVH ja hiukan korostuneet Q-aallot kytkennöissä V4–V6 (syvyys noin 3 mm V4:ssä, mutta < 3 mm V5:ssä ja V6:ssa). Lisäksi R-aalto ei kasva johdonmukaisesti kytkennästä V1 kytkentöihin V2 ja V3 ($RV1 > RV2$, septal remodeling). (B): Todetaan korostuneet Q-aallot kytkennöissä I, aVL ja V4–V6, ja septal remodeling muutos ($RV1 > RV2$) on aiempaa korostuneempi. Patologisen Q-aallon kriteerit HCM:lle tyypillisellä tavalla täyttyvät: Q-aallon syvyys on ≥ 3 mm kytkennöissä I ja aVL sekä V4 ja V5. Potilaalla oli asymmetrinen septaalinen HCM, jossa vasemman kammion ulosvirtauskanavan gradientti levossa oli 14 mmHg.



Kuva 3. Dilatoivaa kardiomyopatiaa sairastavan potilaan EKG. Kuvan (A) EKG on otettu 10 vuotta ennen kuvan (B) EKG:tä. Potilaalla ei ollut diagnosoitua sydänsairautta eikä tiettävästi sydänsairauteen viittaavaa oiretta. (A): Kyseessä on ”rutiini-EKG” ennen leikkausta. Todetaan LVH Sokolow-Lyon kriteerien mukaan ja lievät ST-laskut kytkennöissä V5–V6. Raajakytkennöissä on matalat T-aallot. Sydänlihassairauden mahdollisuus olisi syytä pitää mielessä, koska potilaalla ei ollut verenpainetautiä tai muuta ilmeistä selitystä EKG-muutoksille. (B): Potilas joutui sairaalahoitoon sydämen dekompensointia takia ejektiofraktion ollessa 20 %. LVH on edelleen todettavissa, mutta nyt vasen kammio on selvästi kuormittunut: nähdään selvät ST/T-muutokset (”LVH + strain”) sivuseinäkytkennöissä sekä PTF-muutos kytkennässä V1 viitteenä kohonneesta vasemman kammion täyttöpaineesta.

Kuva 3 näyttää EKG-muutosten progressiota kymmenen vuoden aikavälillä DCM-potilaalla. Monesti näkee alkavia EKG-muutoksia vanhoissa sydänfilmeissä, jotka on otettu ennen sydänsairauteen diagnoosia. Voi olla, että muutosten varhainen tunnistaminen parantaisi ennustetta, koska se mahdollistaisi lääkehoidon ja muiden hoitojen aloituksen aikaisemmassa, oireettomassa tai lieväoireisessa vaiheessa. Tämä väite vaatii toki tuekseen tutkittua tietoa esimerkiksi kustannustehokkuuden selvittämiseksi.

Lamiinikardiomyopatiaan liittyviä EKG-muutoksia ja rytmihäiriöitä on kuvattu tautia käsittelevässä teemanumeron kirjoituksessa.

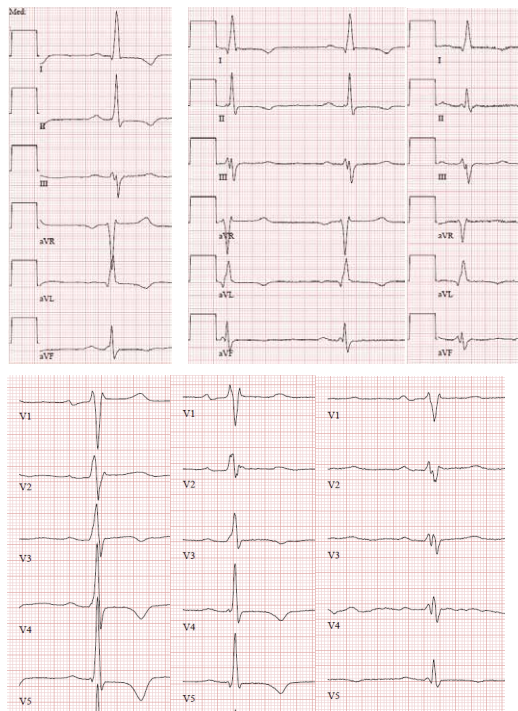
Sydänlihastulehdus

Erityyppisten sydänlihastulehdusten aiheuttamia EKG-muutoksia käsitellään toisaalla tässä teemanumerossa. PQ- ja ST-välin muutokset ovat tyyppisiä infektio-myokardiitille. Sydänsarkoidoosi on syytä pitää mielessä AV-johtumishäiriöissä, kuten nuoren tai keski-ikäisen henkilön totaaliblokissa. Jättisolomyokardiitti on harvinainen, mutta sen varhainen diagnoosi on tärkeä. Sen takia tulisi diagnosimahdollisuus pitää mielessä potilaalla, jolla on sekä kammiotakykardiaa, AV-johtumishäiriöitä että ST-välin muutoksia.

Kertymäsairaudet

Fabryn taudissa lyhyt PQ-aika on todennäköisesti varhainen EKG-muutos, ja on esitetty, että lyhyellä P-aallon kestolla on tärkeä merkitys kyseisessä taudissa (14, 15). Vajaan sadan potilaan aineistossa tutkittiin Fabryn tautia (n = 17), sydänamyloidioosia (n = 17) ja HCM:aa (n = 20) sairastavien potilaiden EKG-muutoksia. Vertailuryhmäksi valikoituivat potilaat, joilla aorttaläppäahtauma (n = 20) tai verenpainetauti (n = 20) oli johtanut kaikukuvauksessa todettuun vasemman kammion hypertrofiaan (16). PQ-ajan ja P-aallon keston erotus kytkennässä II < 40 ms yhdistettynä korjatun QT-ajan lukemaan < 440 ms oli Fabryn taudille (tutkittujen iän keskiarvo 50 ± 7 v) herkkä ja spesifinen EKG-parametri. PQ-aika oli alle 120 ms 24 %:lla Fabryn tautia sairastavista potilaista. Fabryn tautiin on myös yhdistetty oikea haarakatkos ja EKG-LVH (kuva 4). Myöhemmässä taudin vaiheessa voidaan todeta tahdistinhoitoa vaativia AV-johtumishäiriöitä.

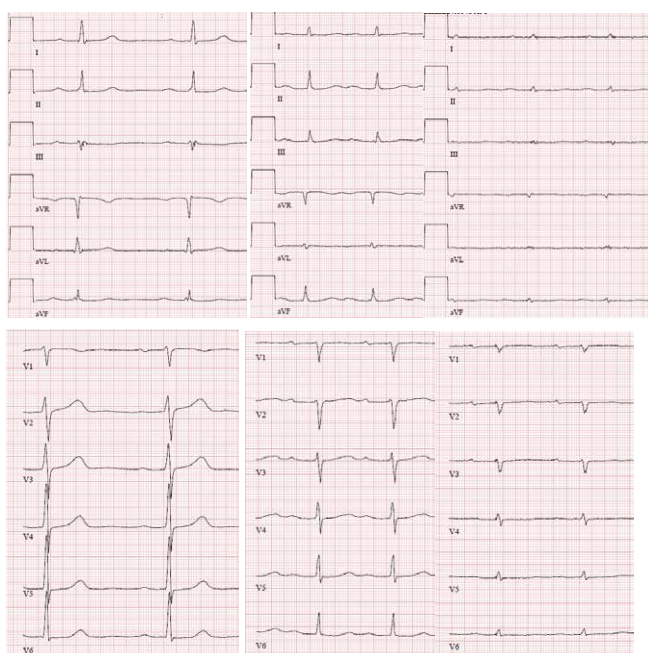
Edellä mainitussa tutkimuksessa sydänamyloidioosiin viittaavia EKG-löydöksiä olivat Sokolow-Lyon indeksi ≤ 15 mm yhdistettynä korjattuun QT-aikaan > 440 ms (tutkimushenkilöiden iän keskiarvo 56 ± 15 v) (16). Matalavoltisuus yhdistettynä kaikukuvauksella todettavaan seinämän paksuuntumiseen on pidetty tyyppisenä löydöksenä sydänamyloidioosissa. On arveltu, että matalavoltisuus johtuu amyloidin kertymisestä aiheuttamasta sydänlihassolujen atrofiasta ja hidastuneesta johtumisesta.



Kuva 4. Fabryn tautia sairastavan naisen EKG. Raajakytkennät ylhäällä ja rintakytkennät alhaalla. Vasemmalla tilanne potilaan ollessa keski-ikäinen. Todetaan LVH ($SV1 + RV5 = 41$ mm) ja kuormitusmuutokset (lateraaliset alaspäin viettävät ST-laskut ja epäsymmetriset T-inversiot) sekä osittainen oikea haarakatkos. Keskimääräinen EKG on rekisteröity 7 vuotta myöhemmin. LVH:n kriteerit eivät enää täyty ($SV1 + RV5 = 25$ mm). Osittainen oikea haarakatkos pysyy. V2-kytkentään on tullut QRS-solmuilua, mikä viittaa fibroosiin. T-inversioiden amplitudi on pienentynyt. Oikeanpuoleinen EKG on rekisteröity 14 vuotta ensimmäisen EKG:n jälkeen. Rintakytkennoissä matalavoltittisuuden kriteerit täyttyvät, ja $SV1 + RV5$ on nyt vain 14,5 mm. QRS-solmuilua on nyt useammassa rintakytkennässä, selvemmin V2–V3 (septal remodeling). T-aaltomuutokset ovat vähentyneet, osittainen oikea haarakatkos säilyy. PQ-aika pysyi tällä potilaalla normaalina, eikä P-aallon kestossa todettu poikkeavaa.

Suhteellisen isossa ($n = 127$) systeemisen amyloidosisin potilasaineistossa todettiin matalavoltittisuus perinteisin kriteerein (QRS-voltit kaikissa raajakytkennoissä ≤ 5 mm ja kaikissa rintakytkennoissä ≤ 10 mm) 46 %:lla potilaista (17). Pseudoinfarktumuutos ($QS \geq 2$:ssa rinnakkaisessa kytkennässä) todettiin 47 %:lla potilaista. Pidentynyt

PQ-aika ($n = 12/13$) osoittautui kuitenkin tavallisimmaksi EKG-muutokseksi tuoreessa, 13:n AL-amyloidosisia sairastavan potilaan aineistossa, jossa diagnoosi oli varmistettu sydänlihaskiopsiolla (18). Kyseisessä työssä vain kolmella potilaalla todettiin matalavoltittisuus. Kuva 5 esittää sydänamyloidosisia sairastavan potilaan EKG-sarjan.



Kuva 5. Vasemmalla 75-vuotiaan miehen EKG (raajakytkennät ylhäällä, rintakytkennät alhaalla). Lievästi pidentynyttä PQ-aikaa lukuun ottamatta EKG on normaali. Kuusi vuotta EKG:n oton jälkeen diagnosoitiin AL-amyloidosisi munuaisbiopsiassa. Diagnoosivuonna otettu EKG on keskellä. PQ-aika on pidentynyt (syke 103/min), ja QRS-heilahdukset ovat pienentyneet. Kaikukuvakusessa kammiot olivat normaalin kokoiset ja vasemman kammion ejektiofraktio 68 %, seinämät olivat lievästi paksuuntuneet. Oikeanpuoleinen EKG on rekisteröity vuotta myöhemmin. Todetaan selvä matalavoltittisuus. Kaikukuvausta ei enää tehty potilaan ollessa saattohoidossa.



TAULUKKO 1.

EKG-muutosten ja sydänlihassairauksien yhteys.

| EKG-muutos | Mahdollinen taustasairaus/mutaatio | Huomioitavaa |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matala P-aalto/atrial standstill | Eteismyopatia Lamiini-CMP Na-kanava mutaatio Chagas | Altistaa eteisvärinälle |
| P-aallon kesto >120 ms (IAB) | Eteismyopatia | Altistaa eteisvärinälle |
| Bifaasinen P alaseinäkytkennöissä (IAB) | Eteismyopatia | Altistaa eteisvärinälle |
| PTF | Eteismyopatia DCM | |
| Sick sinus syndrooma | Nonkompaktaatio-CMP DCM Chagas | |
| Eteisvärinä/eteislepatus/SVT | Lamiini-CMP Eteismyopatia DCM ja HCM (myös apikaalinen) Nonkompaktaatio-CMP Fabry | Lamiini-CMP: eteisvärinä nuorillakin |
| Lyhyt PQ-aika | Fabry HCM Nonkompaktaatio-CMP | Fabry: alkuvaiheessa HCM/PRKAG2-mutaatio: WPW HCM/MELAS-oireyhtymä: WPW Nonkompaktaatio-CMP: WPW |
| PR-nousu/PR-lasku | Perimyokardiitti Syöpähoidot | |
| AV-katkos I-III | Sarkoidoosi Jättisolomyokardiitti Fabry Lymen tauti (borreliamyokardiitti) Amyloidoosi Chagas Eteismyopatia Lamiini-CMP Nonkompaktaatio-CMP | Fabry: pitkälle edennyt |
| Q-aalto | HCM Takotsubo Nonkompaktaatio-CMP | HCM: Kapea ja syvä Q, korkea Q/R-suhde |
| Kammionsisäinen johtumishäiriö | DCM Chagas Nonkompaktaatio-CMP Fabry Sarkoidoosi Amyloidoosi | DCM: LBBB, haarakatkos, Chagas: RBBB + LAFB Nonkompaktaatio-CMP: LBBB |
| QRS-solmuilu | Sarkoidoosi HCM ja DCM Nonkompaktaatio-CMP | |
| Matalavoltttisuus | Amyloidoosi Perimyokardiitti | |
| Huono R-progressio | DCM ja HCM Lamiini-CMP | |
| RV1<RV2>RV3 | HCM | |
| Septal remodeling | HCM Sarkoidoosi Lamiini-CMP | |
| Pseudoinfarkti | Amyloidoosi | |
| LVH | DCM ja HCM (myös apikaalinen) Fabry Nonkompaktaatio-CMP | |
| Epsilon-aalto | ARVC | |
| ST-nousu/ST-lasku | Perimyokardiitti (myös syöpähoitojen aiheuttama) Apikaalinen HCM Jättisolomyokardiitti Takotsubo Nonkompaktaatio-CMP | |
| T-inversio | ARVC DCM ja HCM (myös apikaalinen) Takotsubo Nonkompaktaatio-CMP | ARVC: V1-V3 Apikaalinen HCM: T:n syvyys >10 mm V3/V4 -V4/V5 |
| Pidentynyt QT-aika | Takotsubo Nonkompaktaatio-CMP | |
| Kammioarytmiat | ARVC Jättisolomyokardiitti Chagas Sarkoidoosi Sydänlihastulehdus Lamiini-CMP HCM ja DCM Nonkompaktaatio-CMP Fabry | ARVC (LBBB-morfologia tyypillisintä, RBBB tai muu jos tautia vasemmassa kammiossa) Chagas (epikardiaalinen VT) Lamiini-CMP (LV ei välttämättä laajentunut vaikka VT/VF) |

Taulukon selitteet:

CMP =
kardiomyopatia,
IAB = eteisten välinen
katkos (interatrial
block, Bayésin
oireyhtymä),
PTF = P-terminal force,
DCM = laajentava
kardiomyopatia,
HCM = paksuuntava
kardiomyopatia,
WPW = WPW-
oireyhtymä,
ARVC = oikean
kammion
arytmogeeninen
kardiomyopatia,
VT = kammiotakyardia

Matalavoltttisuuden
(low voltage)
määritelmä:
QRS-heilahduksen
amplitudi kaikissa
raajakytkennoissä
≤ 5 mm ja kaikissa
rintakytkennoissä
≤ 10 mm (toiset
tutkijat käyttävät
raja-arvoina
< 5 ja < 10 mm)

Pseudoinfarktin
määritelmä:
QS ≥ 2:ssa
rinnakkaisessa
kytkennässä

HCM-Q-aallon kriteerit:
≥2 rinnakkaisessa
kytkennässä (paitsi
aVR) jokin seuraavista

- kesto > 40ms
- syvyys ≥ 3 mm
- Q > 1/3 R-aallon korkeudesta

Taulukko 1 esittää tyypillisiä EKG-muutoksia eri sydänlihassairauksissa.

Viitteet

- Schweizer PA, Schröter J, Greiner S, Haas J, Yampolsky P, Mereles D ym. The symptom complex of familial sinus node dysfunction and myocardial noncompaction is associated with mutations in the HCN4 channel. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:757–67.
- Vanninen SUM, Nikus K, Aalto-Setälä K. Electrocardiogram changes and atrial arrhythmias in individuals carrying sodium channel SCN5A D1275N mutation. *Ann Med*. 2017;49:496–503.
- Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC, García-Niebla J, de Deus Morais MJ, Nikus K, Marcus FI. Epsilon wave: A review of historical aspects. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2019;19:63–7.
- Roukoz H, Shah M, Thachil A, Jayakumar, PK, Benditt DK, Narasimhan C. fQRS as a marker of granulomatous disease in patients presenting with ventricular tachycardia and normal left ventricular ejection fraction. *Indian Heart Journal*. 2015;67:222–6.
- Ratheendran AC, Subramanian M, Bhanu DK, Prabhu MA, Kannan R, Natarajan KU ym. Fragmented QRS on electrocardiography as a predictor of myocardial scar in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2019 Jan 3:1–5. [Epub ahead of print]
- Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:651–75.
- Jalanko M, Heliö T, Mustonen P, Kokkonen J, Huhtala H, Laine M, Jääskeläinen P, Tarkiainen M, Lauerma K, Sipola P, Laakso M, Kuusisto J, Nikus K. Novel electrocardiographic features in carriers of hypertrophic cardiomyopathy causing sarcomeric mutations. *J Electrocardiol*. 2018;51:983–9.
- Sipilä K, Tuominen H, Haarala A, Tikkakoski A, Kähönen M, Nikus K. Novel ECG parameters are strongly associated with inflammatory 18F-FDG PET findings in patients with suspected cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol*. 2017;249:454–60.
- Ollila L, Nikus K, Holmström M, Jalanko M, Jurkko R, Kaartinen M, Koskenvuo J, Kuusisto J, Kärkkäinen S, Palojoki E, Reissell E, Piirilä P, Heliö T. Clinical disease presentation and ECG characteristics of LMNA mutation carriers. *Open Heart*. 2017;4:e000474.
- El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116:4–12.
- Banankhah, P, Fishbein, GA, Dota, A, Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet*. 2018;19:1.
- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331:1564–75.
- McNair WP1, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, Slavov D, Zhu X, Caldwell JH, Mestroni L; Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2160–8.
- Di Toro A, Favalli V, Arbustini E Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19 Suppl 1:e1–e5.
- Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:7.
- Namdar M, Steffel J, Jetzer S, Schmied C, Hürlimann D, Camici GG, Bayrak F, Ricciardi D, Rao JY, de Asmundis C, Chierchia GB, Sarkozy A, Lüscher TF, Jenni R, Duru F, Brugada P. Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2012;109:587–93.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535–7.
- Roslan A, Kamsani SH, Nay TW, Tan KL, Hakim N, Tan AM, Megat Samsudim WN, Tan KL, Jauhari AT, Krishnan M, Leong D, Supramaniam T, Tan LK, Nuruddin AA. Echocardiographic and electrocardiographic presentations of patients with endomyocardial biopsy-proven cardiac amyloidosis. *Med J Malaysia*. 2018;73:388–92. ■

Kjell Nikus
professori, osastonylilääkäri
Tays Sydänsairaala, Tampereen yliopisto

Sidonnaisuudet:

- Kjell Nikus: ei sidonnaisuuksia

Sydänlihastulehdus

KARI KAIKKONEN

VILLE KYTÖ

Tiivistelmä

Sydänlihastulehdus on pidettävä mielessä erotusdiagnostisena vaihtoehtona useissa kliinisissä tilanteissa. Taudinkuva voi vaihdella oireettomasta aina vaikeaan sydämen vajaatoimintaan asti. Hoito on usein oireenmukaista, mutta on tärkeää tunnistaa ne potilaat, jotka mahdollisesti hyötyvät kohdennetuista hoitotoimenpiteistä. Diagnostiikka alkaa epäilystä sydänlihastulehduksesta oireiden taustalla. Anamneesissa huomioidaan mm. tiedossa olevat systeemiset immuunivälitteiset sairaudet ja edeltävät tulehdussairaudet. Alkuvaiheen tutkimuksiin kuuluvat EKG, sydämen ultraäänitutkimus ja tulehdusta sekä sydänlihaskauriota osoittavien biomarkkereiden määrittäminen. Erotusdiagnostiikan vuoksi käytännössä joudutaan pääsääntöisesti poissulkemaan taustalla oleva sepelvaltimotauti angiografiatutkimuksella tai sepelvaltimoiden TT-kuvantamisella. Sydänlihastulehdusepäilyn ollessa vahva voidaan tarvittaessa jatkaa sydämen MRI- ja joissain tapauksissa PET-TT-kuvantamisella.

Johdanto

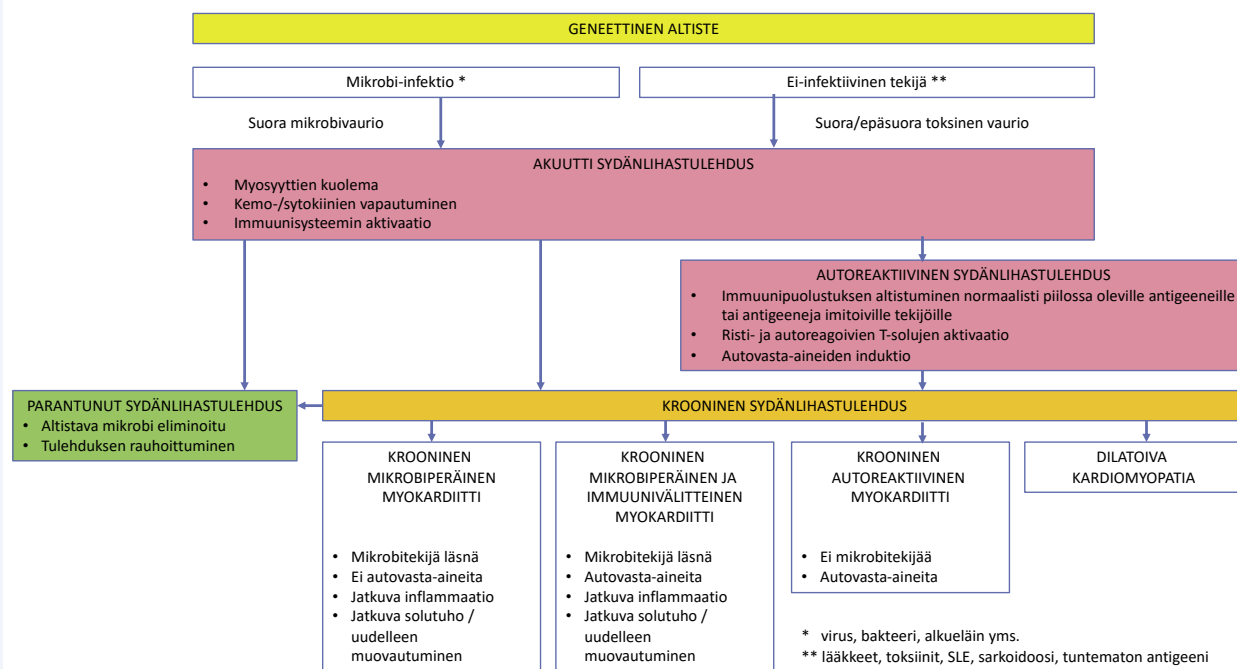
Sydänlihastulehdus on haastava diagnoosi, joka tulee pitää mielessä erotusdiagnostisena vaihtoehtona useissa kliinisissä tilanteissa. Taudinkuva voi vaihdella oireettomasta sydänlihaskauriosta akuuttiin fulminanttiin sydämen vajaatoimintaan riippuen tulehduksen laajuudesta sydänlihaksessa. Taudin taustalla on tapahtumaketju, jossa laukaiseva tekijä käynnistää elimistön immuunijärjestelmän aktivaation geneettisesti alttiilla henkilöllä johtaen akuuttiin sydänlihaksen tulehdusreaktioon. Mikäli elimistö ei kykene eliminoimaan laukaisevaa tekijää tai laukaiseva tekijä aiheuttaa poikkeavan immuunivasteen käynnistymisen au-

toivasta-aineiden muodostumisen kautta, voi seurauksena olla kroonistuva sydänlihastulehdus ja dilatoivan kardiomyopatian ilmiön kehittyminen (kuva 1).

Sydänlihastulehduksen hoito on usein oireenmukaista, mutta potilaista tulee tunnistaa ne, jotka mahdollisesti hyötyvät kohdennetuista hoitotoimenpiteistä. Diagnostiikka alkaa epäilystä sydänlihastulehduksesta potilaan oireiden taustalla. Anamneesissa huomioidaan mahdollinen geneettinen alttius, tiedossa olevat systeemiset immuunivälitteiset sairaudet, edeltävät tulehdussairaudet (ylähengitystieinfektio / gastroenteriitti / borrelia-altistus) sekä käytössä olevat mahdollisesti allergisoivat ja toksiset lääkeaineet. Alkuvaiheen tutkimuksiin kuuluu sydämen sähköisen toiminnan arvioiminen (EKG, tarvittaessa Holter), sydämen ultraäänitutkimus ja tavanomaisten tulehdusta sekä sydänlihaskauriota osoittavien biomarkkereiden määrittäminen (TnI/TnT, harkinnan mukaan proBNP/BNP, PVK, La, CRP). Erotusdiagnostiikan vuoksi käytännössä joudutaan pääsääntöisesti poissulkemaan taustalla oleva sepelvaltimotauti angiografiatutkimuksella tai sepelvaltimoiden TT-kuvantamisella. Sydänlihastulehdusepäilyn ollessa vahva voidaan tutkimuksia harkinnan mukaan jatkaa sydämen MRI- ja joissain tapauksissa PET-TT-kuvantamisella. Sydänlihastulehdusdiagnoosi varmistetaan sydänlihaskauriolla, josta tunnistetaan taustalla oleva etiologia ja tulehduksen tyyppi (lymfosyyttinen / granulomatoottinen [sarkoidoosi] / jättisolun / eosinofiilinen). Sydänlihaskauriota tulisi aina suorittaa ennen tulehdukseen kohdistuvien lääkehoitojen aloitusta.

Milloin epäilen sydänlihastulehdusta?

Tyypillisimmillään sydänlihastulehdus ilmenee akuuttia sepelvaltimokohtausta muistuttavin oirein 0–4 viikon kuluessa ylähengitystieinfektioista tai gastroenteriitistä. Oirekuvaa hallitsee äkillisesti ilmaantuva puristava rintakipu, jota esiintyy muutaman vuorokauden ajan. Kipu voi tuntua myös pistävänä ja vaihdella hengityksen mukaan, jos mukana on sydänpussia ärsyttävä perikardiitti. Edeltävän virusinfektion oireet saattavat toisinaan olla hyvin vähäisiä, ja toisinaan sydänlihastulehduksen oireet peittyvät infektio-oireiden alle tai tulehdus esiintyy oireettomana sydänlihaskaurioksi, joka voidaan todeta EKG- ja TnI/TnT-muutoksina.



Kuva 1. Sydänlihastulehduksen patofysiologiset mekanismit ja eteneminen dilatoivaksi kardiomyopatiaksi (mukailtu julkaisusta Caforio AL ym. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48).

Sydänlihastulehdusta tulee myös epäillä, mikäli potilaalla todetaan uusi tai progressiivisesti päivien tai muutamien viikkojen aikana etenevä sydämen vajaatoiminta eikä potilaalla ole osoitettavaa sepelvaltimotautia tai muuta selittävää tekijää vajaatoiminnalle. Oireena voi esiintyä hengenhädistystä, rintatuntemuksia, uupumista ja perifeerisiä turvotuksia. Potilaalla voi olla oireita myös AV-johtumisen häiriintymiseen, lisälyöntisyyteen ja kammioarytmioihin liittyen. Anamneesissa voi olla tunnistettavissa laukaisevana tekijänä esiintynyt virusinfektio, tai oireet voivat ilmaantua esimerkiksi lapsivuodeaikana pian synnytyksen jälkeen. Usein laukaisevaa tekijää ei ole osoitettavissa, jolloin erotusdiagnostiikassa virustulehduksen laukaiseman lymfocytaarisen tulehduksen lisäksi tulee huomioida harvinaisemmat tulehdustilat, kuten jättisolomyokardiitti ja sarkoidoosi.

Kroonistuneen (> 3 kk) vajaatoiminnan yhteydessä epäily taustalla olevasta sydänlihastulehduksesta voi syntyä, jos vajaatoiminta etenee asianmukaisesta vajaatoiminnan hoidosta huolimatta tai esiintyy toistuvia pahenemisjaksoja ilman altistavaa syytä. Tulehdus voi aiheuttaa myös etenevää vauriota sydämen sähköratajärjestelmissä ja ilmaantua AV-katkoksena tai vaikeutuvina arytmioina. Matala-asteisen tulehduksen merkinä voidaan usein todeta jatkuvaan myosyyttivaurioon viittaava epäspesifinen TnI/TnT-nousu. Hitaasti etenevissä sydänlihastulehduksissa taustalla on useimmiten kroonistunut autoimmuuniväl-

litteinen tulehdustila, sydänsarkoidoosi tai pitkäkestoinen eosinofilia.

Sydänlihastulehdus voi ilmaantua myös akuutisti kardiogeeniseen sokkiin johtavana vajaatoimintana tai henkeä uhkaavina rytmihäiriöinä. Fulminantin taudinkuvan yhteydessä tulee pyrkiä nopeaan erotusdiagnostiikkaan lymfocytaarisen myokardiitin ja jättisolomyokardiitin välillä. Lymfocytaarisen myokardiitin yhteydessä pitkäaikaisennuste on usein hyvä akuutin vajaatoiminnan hoitamisen jälkeen, kun taas jättisolomyokardiitti etenee usein sydämensiirtoon tai kuolemaan ilman nopeasti aloitettua immunosuppressiivista lääkettä. Akuutisti ilmaantuvan nekrotisoivan eosinofilisen myokardiitin taustalla on pääsääntöisesti lääkeaineen laukaisema yliherkkyysoire. Tilaa voidaan usein epäillä potilaan taustatietojen perusteella (1).

Mitä voin päätellä sydänfilmistä

Sepelvaltimokohtausta muistuttavassa infektio-myokardiitissa todetaan EKG:ssä tyypillisesti laaja-alainen, useissa kytkennoissä esiintyvä ST-nousu, joka ei noudata sepelvaltimoanatomiaa ja esiintyy ilman resiprokaalisia muutoksia. Myöhemmässä vaiheessa samoihin kytkentöihin kehittyy T-invertaatioita, jotka voivat lievissä tulehdustiloissa olla ainoa todettava EKG-muutos. Muutokset korjaantuvat tulehduksen rauhoituttua noin kuuden viikon kuluessa. Q-aaltojen kehittyminen on harvinaista.



AV-johtumisen häiriöt ovat harvinaisia infektiomyokardiitissa, mutta ne ovat tyypillinen löydös sydänsarkoidoosissa. Suomalaisessa aineistossa toisen tai kolmannen asteen AV-katkos oli sarkoidoottisen sydänlihastulehduksen ensimmäinen oire 44 %:lla potilaista (2). Vastaavasti alle 55-vuotiaista potilaista, joilla todettiin täydellinen eteis-kammiokatkos, joka neljännellä taustalla todettiin sydänsarkoidoosi (3). Myös Lymen borreliosisin aiheuttamassa sydänlihastulehduksessa todetaan usein AV-johtumisen häiriöitä.

Jättisolomyokardiitissa laaja-alainen sydänlihastulehdus heijastuu sydänfilmissä todettaviin muutoksiin koko johtoratajärjestelmän alueella. Usein todetaan samanaikaisesti AV-johtumisen häiriintyminen, epäspesifinen QRS-kompleksin leveneminen tai haarakatkos sekä ST-muutoksia.

Sinustakykardiaa lukuun ottamatta eteisarytmiat ovat suhteellisen harvinaisia sydänlihastulehduksen yhteydessä. Kammioalisälyöntejä sen sijaan esiintyy yleisesti. Lisälyöntien määrä ja multifokaalisuus voivat tulehduksen akuutissa vaiheessa heijastella tulehduksen aktiivisuutta ja laajuutta. Kammiotakykardioiden esiintyminen on yleistä sydänsarkoidoosissa ja jättisolomyokardiitissa. Suomalaisissa aineistoissa kammioarytmia todettiin taudin diagnoosivaiheessa 17 %:lla potilaista sydänsarkoidoosin ja 22 %:lla jättisolomyokardiitin yhteydessä. Viiden vuoden seurannassa kammioarytmioita ilmaantui 31 %:lle niistä sarkoidoosipotilaista, joilla alkuvaiheessa todettiin toisen tai kolmannen asteen AV-katkos, ja 55 %:lle jättisolomyokardiittipotilaista (3, 4).

Biomarkerit ja mikrobiologiset tutkimukset

Keskeinen laboratoriotutkimus on troponiini, jonka pitoisuudet ovat usein kohonneet sydänlihasvaurion merkkienä. Normaali troponiinipitoisuus poissulkee merkittävän käynnissä olevan sydänlihassolutuhon mutta ei lievempää sydänlihastulehdusta. Myös natriureettisten peptidien pitoisuudet voivat kohota osoituksena sydämeen kohdistuvasta kuormituksesta. Sydänlihastulehduksen yhteydessä epäspesifisten tulehdusmerkkiaineiden, laskon ja CRP:n, pitoisuudet ovat usein koholla. Eosinofiliaa pitoisuudella $\geq 1500/\text{mL}$ voidaan pitää viitteellisenä hypereosinofiliselle syndroomalle, ja eosinofilia pitoisuudella $\geq 500/\text{mL}$ voi olla merkittävä, jos eosinofilia on ollut pitkäkestoista.

Huolimatta sydänlihastulehdusten vahvasta yhteydestä virustulehduksiin ei rutiiniluonteinen virusetiologian selvittäminen ole tarpeen. Kardiotrooppisia virusvasta-aineita todetaan väestössä yleisesti ilman sydänlihastulehdusta, eikä löydöksillä ole hoidollista merkitystä kuin poikkeustapauksissa. Influenssakautena influenssatesti on yleensä aiheellinen, ja epäiltäessä A-streptokokin aiheuttamaa myokardiittia tulee tarkistaa nieluviljely. Mykoplasma tai keuhkoklamydia sydänlihastulehduksen aiheuttajana voidaan todeta serologialla. Myös epäiltäessä borreliosisin AV-katkoksen aiheuttajaksi on serologinen selvittely tarpeen.

Epäiltäessä sydänlihastulehdusta osana systeemistä immuunisairautta, kuten SLE:tä tai systeemistä skleroosia, on tautispesifisten autovasta-aineiden määrittäminen aiheellista (5). Sydänlihastulehduksessa ja dilatoivassa kardiomyopatiassa on todettu seerumin autovasta-aineita erilaisia sydänspesifejä autoantigenejä kohtaan. Vasta-ainemääritykset ovat olleet käytössä lähinnä tutkimuslaboratorioissa, eikä laajaan kliiniseen käyttöön soveltuva testiä ole toistaiseksi saatavissa. Vasta-ainemäärityksillä saattaa kuitenkin tulevaisuudessa olla merkitystä tautimekanismin ja ennusteen arvioinnissa sekä suunniteltaessa kohdennettuja immunosuppressiivisia lääkehoitoja tai immunoabsorbtiota (1).

Sydämen kuvantaminen

Sydämen ultraäänitutkimus

Sydämen ultraäänitutkimus on ensisijainen kuvantamistutkimus epäiltäessä sydänlihastulehdusta. Tulkinassa tulee huomioida oireiden kesto, muut sairaudet sekä taustalla olevan tulehduksen aktiivisuus ja laajuus. Kliinisessä ultraäänitutkimuksessa keskeistä on mahdollisen sydänpussitulehduksen tai -nesteiden toteaminen ja kammioiden koon sekä supistuvuuden arviointi. Tulehduksen alkuvaiheessa erityisesti fulminantissa ja jättisolomyokardiitissa löydöksenä voi olla lähes normaalikokoisessa vasemmassa kammiossa todettava seinämien paksuuntuminen ja hypokinesia tulehduksen aiheuttaessa soluvälitilan turvotusta ja kontraktiiliteetin heikentymistä. Kuvanlaadun ollessa hyvä voidaan uusilla kudoskuvantamisen menetelmillä mahdollisesti todeta systolisen funktion usein läiskittäinen heikentyminen ejektiofraktion ollessa vielä normaalirajoissa. Kudoskuvantamisesta saattaa myös olla hyötyä arvioitaessa paikallisten seinämäliikehäiriöiden esiintymistä matala-asteisen tulehduksen yhteydessä esimerkiksi sarkoidoosissa. Paikallisten seinämäliikehäiriöiden tulkinassa tulee kuitenkin noudattaa riittävä varovaisuutta yli diagnostiikan riskin vuoksi.

Tulehduksen edetessä vasemman kammion diastolinen poikkimitta kasvaa, ejektiofraktio alenee, ja voi kehittyä dilatoivan kardiomyopatian ilmiäsu. Fulminantin myokardiitin yhteydessä systolisessa toiminnassa todetaan yleensä merkittävää paranemista tulehduksen sammua, mutta muissa tulehdustiloissa muutokset ovat harvemmin palautuvia. Kammioseinämän ohentuneet arpialueet, jotka ovat tyypillisiä muutoksia esimerkiksi sydänsarkoidoosissa, todetaan vasta tulehduksen myöhemmässä vaiheessa tulehtuneen sydänlihasalueen fibrotisoituessa.

Eosinofilisessä sydänlihastulehduksessa ultraäänilöydökset heijastelevat tulehduksen kolmeportaista vaihetta. Akuutissa nekrotisoivassa vaiheessa, tulehduksen kohdistuessa endokardiumiin, löydökset voivat olla vähäisiä tai normaaleja. Toisessa vaiheessa voidaan todeta intrakavitaaarista tromboosia vaurioituneen endokardiumin alueella. Kolmannessa vaiheessa endokardiumin fibrotisoituessa löydöksenä on kaikutiiviyden muutoksia vaurioituneilla sydänlihaksen alueilla, organisoituneita trombeja, mit-

raaliläpän takapurjeen ja posteriorisen kammioseinän paksuuntumista, kordaruptuuroita sekä mitraali- ja trikuspidaaliläpän vuotoja. Endokardiumin laajamittainen fibrotisoituminen voi johtaa myös restriktiivisen kardiomypatian kehittymiseen.

Sydämen MRI

Sydänlihastulehduksessa sydämen magneetikuvantamisella voidaan arvioida tarkasti kammioiden kokoa, muotoa ja paikallisten tai globaalien liikehäiriön esiintymistä sekä määrittää luotettavasti molempien kammioiden ejektiofraktio. Sydämen MRI mahdollistaa myös tulehdukseen liittyvän hyperemian ja turvotuksen kuvantamisen sekä palautumattomaan vaurioon ja fibroosiin liittyvien myöhäistehostumien toteamisen.

Sydänlihastulehduksen diagnostiikassa on suositeltu käytettäväksi ns. Lake Louise kriteeristöä. Sydänlihastulehdusta voidaan pitää todennäköisenä, jos kaksi kolmesta kriteeristä täyttyy: 1) todetaan sydänlihaksen ödeema ja paikallinen tai globaali sydänlihassignaalin intensiteetin voimistuminen T2-painotteisissa kuvissa, 2) todetaan varhainen gadoliniumtehostuma hyperemiaan tai kapillaarivuotoon sopien sekä samanaikainen sydän- ja luurankolihas signaali-intensiteetin suhteen kasvaminen gadolinium-tehosteisissa T1-painotteisissa kuvissa, tai 3) vähintään 5 minuuttia gadoliniuminjektion jälkeen todetaan yksi paikallinen jälkitehostuma, joka esiintyy tyypillisimmin subepikardiaalisesti tai keskiseinämassä erotuksena iskeemisten muutosten alueellisesta jakautumasta.

Muutokset sydämen MRI-tutkimuksessa eivät ole spesifisiä sydänlihastulehdukselle. Tutkimuksen sensitiivisyys vaihtelee eri kliinisissä tilanteissa, ja oireiden ja tulehduksen kesto vaikuttaa merkittävästi tulkintaan. Mikäli kuvaus tehdään epäspesifisin löydöksiin pian oireiden alkamisen jälkeen, voi kuvantaminen olla tarpeen uusien muutaman viikon kuluttua. Lake Louise kriteeristön osuvuus on ollut paras akuuteissa sepelvaltimotautikohtausta muistuttavissa myokardiiteissa, kun taas oireiden kestänyt pidempään on kriteeristön sensitiivisyys ja spesifisyys ollut selvästi huonompi. Viimeaikaisissa tutkimuksissa uudempien, ilman kontrastainetta tehtävien MRI-tekniikoiden (T1- ja T2-mapping) sekä myöhäistehostumakuvauksen diagnostinen osuvuus on arvioitu Lake Louise kriteeristöä paremmaksi (6). Näissäkin menetelmässä tulee huomioida oireiden kesto kuvantamislöydöstä arvioitaessa. Tutkimusten tulkinta on haasteellista, ja kuvantaminen kannattaneekin keskittää keskuksiin, jotka ovat perehtyneet sydämen MRI-kuvantamiseen.

Sydämen MRI-tutkimuksessa palautumatonta sydänlihaskuvauriota ja fibroosia osoittavan jälkitehostuman laajuudella voi olla merkitystä potilaan pitkäaikaisennustetta arvioitaessa. Vaurioalueiden anatomian tuntemus voi myös auttaa suunniteltaessa mahdollisia ablaatiohoitoja, mikäli potilaalle ilmaantuu arpitakykardioita tulehduksen rauhoittumisen jälkeen.

FDG-PET

Sydämen kuvantamista FDG-PET-menetelmällä on käytetty erityisesti sydänsarkoidoosin diagnostiikassa. FDG-merkkiaineen käytöllä voidaan todeta aktiivinen tulehdus sydänlihaksessa ja mahdollisesti sydämen ulkopuolella kuten keuhkokudoksessa, maksassa tai pernassa. Mediastinaalisten imusolmukkeiden FDG-positiivisuutta pidetään sarkoidoosia tukevana löydöksenä mietittäessä erotusdiagnoosiin sydänsarkoidoosin ja jättisolomyokardiitin välillä. Muiden sydänlihastulehdusten yhteydessä FDG-PET-kuvantamisen rooli on selkiytymätön. Kuvaus edellyttää potilaan huolellista ennakkovalmistelua väärin positiivisten löydösten välttämiseksi. Kuvauksen etuna sydämen MRI-tutkimukseen verrattuna voidaan pitää mahdollisuutta tulehduksen osoittamiseen niissä kliinisissä tilanteissa, joissa potilaalle on jouduttu asentamaan MRI-kuvausta häiritsevä sydämen tahdistin ennen tarkempaa diagnostiikkaa.

Sydänlihasbiopsia

Sydänlihasbiopsia on aiheellinen, mikäli sen löydöksen oletetaan vaikuttavan potilaan hoitoon. Käytännössä tämä tarkoittaa epäilyä muusta kuin tavanomaisen infektion laukaisemasta, itsestään paranevasta sydänlihastulehduksesta.

Sydänlihasbiopsia kannattaa kohdentaa alueisiin, joissa tulehdus on todettu kuvantamistutkimuksessa. Tarvittaessa biopsiat tulee ottaa myös vasemman kammion alueelta, mikäli tulehdus rajoittuu pelkästään sydämen vasemmalle puolelle. Tulehdusmuutosten läiskäisen esiintymisen ja immunohistokemiallisissa tutkimuksissa sekä virus-PCR-tutkimuksissa tarvittavan riittävän näyttemateriaalin varmistamiseksi kunnollisia kudospäytteitä tulee ottaa useampia, neljästä kahdeksaan kappaletta. Taudin yleensä paikallisen luonteen vuoksi negatiivinen biopsialöydös ei poissulje sydänlihastulehdusta, mikäli siitä on muuta näyttöä. Samasta syystä biopsioiden uusiminen on joskus tarpeen. Asiantuntevassa keskuksessa toteutettuna sydänlihasbiopsian komplikaatiofrekvenssi on pieni, noin 0–0,8 %. Vasemman puolen biopsiaan liittyy pieni aivoverenkiertohäiriön riski.

Sydänlihasbiopsian histologisessa diagnoosissa sydänlihastulehdus jaotellaan tunnistetun inflammatorisen solunfiltraatin mukaan lymfosytaariseen, eosinofiiliseen, granulomatoottiseen (sarkoidoosi) ja jättisolomyokardiitiin. Histologisella diagnoosilla on merkitystä sydänlihastulehduksen ennusteen arvioinnissa ja kohdennetun hoidon suunnittelussa.

Erityisesti subakuuteissa ja kroonistuvissa tilanteissa, joissa spesifistä diagnoosia ei voida suoraan asettaa, voidaan hyödyntää laajempia immunohistokemiallisia määrittäjä- ja harkinnan mukaan mahdollisen sydänlihaksen virusaffision osoittavia PCR-menetelmiä. ESC:n asiantuntijasuosituksessa sydänlihastulehduksen epäspesifinen immunohistokemiallinen diagnoosi voidaan asettaa, jos näytteessä todetaan ≥ 14 leukosyyttiä/mm² sisältäen enintään 4 monosyyttiä/mm² ja jos CD 3 positiivisia T-lymfosyyttejä on ≥ 7 solua/mm² (1). Asiantuntijatyöryhmä suosittelee



seuraava edellä mainittuihin tutkimusmenetelmiin perustuvaa jaottelua todetun inflammatorisen kardiomyopatian yhteydessä: 1) *virusmyokardiitti*: sydänlihastulehduksen histologinen osoitus yhdistettynä positiiviseen virus-PCR-määrittelyyn, 2) *autoimmuunimyokardiitti*: sydänlihastulehduksen histologinen osoitus yhdistettynä negatiiviseen virus-PCR-määrittelyyn ilman seerumista todettavia sydänspesifisiä autovasta-aineita tai yhdessä niiden kanssa ja 3) *virus- ja immuunivälitteinen myokardiitti*: sydänlihastulehduksen histologinen osoitus yhdistettynä positiiviseen virus-PCR-määrittelyyn ja seerumin sydänspesifisten autovasta-aineiden osoitukseen.

Edellä mainittu jaottelu on toistaiseksi mahdollinen käytännössä lähinnä tutkimusasetelmissä, mutta se osoittaa hyvin sydänlihastulehdusten moninaisuuden, diagnostiikan haasteellisuuden ja tarpeen monialaisen yhteistyön kehittämiseksi potilaiden diagnostiikassa ja hoidossa. Sydänlihasbiopsian tulkinta on usein haasteellista, ja epäselvissä ja tulkinnanvaraisissa tilanteissa kannattaa toista arviota tiedustella tulehduksellisten sydänsairauksien diagnostiikkaan perehtyneeltä patologilta.

Sydänlihastulehduksen hoito

Sydänlihastulehduksen hoito perustuu kliiniseen taudinkuvaan, eri tutkimusmodaliteeteilla saatuun käsitykseen tulehduksen vaikeusasteesta sekä kohdennettujen hoitojen osalta (sydänlihas)biopsiasta saatuun tietoon mahdollisesta taudinaiheuttajasta ja tulehdusreaktion tyypistä. Alkuvaiheen tutkimukset ja hoidon aloitus toteutetaan pääsääntöisesti sairaalaseurannassa.

Sydänlihastulehduksen aiheuttaman vaurion seurauksena kehittyvän sydämen vajaatoiminnan hoito noudattelee tavanomaisia sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksia (7). Oleellista on neurohormonaalisen aktivaation esto näyttöön perustuvia lääkehoitoja käyttäen. Harkinta ICD- ja CRT-asennuksen tarpeesta kannattaa yleensä tehdä vasta tulehduksen akuuttivaiheen rauhoittumisen jälkeen. Haasteena on tilanne, jossa potilaalla on tarve bradykardiatahdistukselle AV-katkoksen vuoksi. Laitehoidon valintaa AV-katkoksen taustalla usein esiintyvän sarkoidoosin yhteydessä käsitellään kyseistä tautia käsittelevässä katsauksessa. Fulminantin tulehduksen yhteydessä voidaan tarvita sydämen mekaanista tukihoidoa siltana toipumiseen tai sydämensiirtoon.

Immunosuppressiivisen lääkehoidon käytön tulee perustua sydänlihasbiopsiassa tehtyyn spesifiseen diagnoosiin, ja mahdollinen lääkehoito tulee aloittaa vasta virus-tulehduksen poissulkemisen jälkeen. Immunosuppression hyödyistä ei ole tutkimusnäyttöä lymfocytaarisessa sydänlihastulehduksessa. Immunosuppressiivisen lääkehoidon toteutus sarkoidoosin ja jättisolomyokardiitin yhteydessä on esitetty omassa artikkelissaan. Eosinofiilisen ja toksisen myokardiitin yhteydessä voidaan käyttää steroidihoitoa, kun yliherkkyysoireille mahdollisesti altistava lääkehoito on ensin pyritty tunnistamaan ja tauottamaan.

Systeemisten immuunivälitteisten sairauksien yhteydessä immunosuppression tehostaminen, jossa komplikaatioiden välttämiseksi pyritään steroideja säästävään hoitostrategiaan, noudattelee kunkin sairauden näyttöön perustuvaa hoitoa.

Virustulehduksen yleensä laukaiseman lymfocytaarisen infektio-myokardiitin spontaani paranemistaipumus on hyvä. Mikäli myokardiittiin liittyy perikardiitti, hoidetaan sitä NSAID (+kolkisiini) lääkityksellä. Tulehduskipulääkkeiden on kuitenkin osoitettu kokeellisissa myokardiittimalleissa olevan haitallisia, joten niitä ei ole aiheen käyttöä rutiininomaisesti myokardiitin yhteydessä ja mahdollinen NSAID-kuuri on syytä pitää mahdollisimman lyhyenä.

Enemmistö potilaista paranee akuutista sydänlihastulehduksesta 2–4 viikon aikana. Kokeellisista töistä on selkeä näyttö liikunnan haitallisuudesta sydänlihastulehduksessa. Fyysinen rasitus lisää virusreplikaatiota, sydänlihaksen tulehdusta ja vauriota sekä rytmihäiriöiden riskiä. Keskeistä infektion laukaiseman myokardiitin hoidossa onkin fyysisen rasituksen välttäminen. Liikuntatauko on aiheellista siihen asti, kunnes poikkeavat löydökset ja oireet ovat väistyneet. Epäselvän, lievän taudin yhteydessä vähintään muutaman viikon liikuntatauko on aiheellinen, ja selkeämmän sydänlihastulehduksen yhteydessä tauon tulee olla pitempi. Kilpaurheilijoiden sydänlihastulehdus onkin hoidollinen haaste, ja siinä on asiaan perehtyneen kardiologin konsultaatio suositeltavaa.

Osalle lymfocytaariseen infektio-myokardiitiin sairastuneista potilaista kehittyy kuitenkin persistoiva sydämen toimintahäiriö ja dilatoivan kardiomyopatian taudinkuva. Akuutin virustulehduksen yhteydessä viruslääkkeitä on käytetty lähinnä herpesinfektion yhteydessä sekä sydänsiirtopotilaiden akuutin rejektion yhteydessä todetun sytomegaloviremian hoidossa. Interferoni beeta -hoidolla saatava alustavien tutkimusten perusteella olla ennusteellista merkitystä virusgenomin eliminoimisessa persistoivassa virusmyokardiitissa enteroviruksen ja adenoviruksen aiheuttamassa taudissa (1, 8). Hoidon aloituksen tulee perustua infektiolääkärin konsultaatioon ja mielellään viruksen aktiivisen replikaation osoittamiseen sydänlihaksessa.

Suoneen annettavalla immunoglobiinilla (IVIG) on monia vaikutuksia elimistön immuunivasteeseen ja inflammaatioon, ja sitä käytetään useiden systeemisten immunisairauksien hoidossa. IVIG-hoidosta ei ole suosituksia sydänlihastulehduksen yhteydessä, mutta sitä voi poikkeustapauksissa harkita persistoivan virus- ja immuunivälitteisen myokardiitin hoidossa erityisesti, jos potilaalla on todettu sydänspesifisiä autovasta-aineita (1).

Pienissä satunnaistetuissa tutkimuksissa dilatoivaa kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla immunoabsorptiohoidolla on pystytty vähentämään sydänlihaksessa todettavaa tulehdusta ja parantamaan vasemman kammion funktiota (9). Immunoabsorptiossa terapeuttisella afereesilla poistetaan plasmasta vasta-aineita tai immunokomplekseja. Immunoabsorptiolla voi tulevaisuudessa olla merkitystä sydänspesifisten autovasta-aineiden aiheuttaman autoim-

muunimykardiitin hoidossa. Hoidon vaikutuksista on käynnissä laaja eurooppalainen monikeskustutkimus.

Virusnegatiivisissa, tavanomaiseen hoitoon reagoimattomissa lymfosytaarisissa autoimmuunimykardiiteissa voi tapauskohtaisesti harkita myös tavanomaista immunosuppressiivista lääkitystä steroidin ja atsatiopriinin yhdistelmällä (1). Myös tästä hoitomuodosta on käynnissä monikeskustutkimus.

Viitteet

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E ym. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48.
2. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:303–9.
3. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K ym. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006145.
4. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R ym. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1452–8.
5. Caforio AL, Adler Y, Agostini C ym. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J* 2017;38:2649–62.
6. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidlich AB ym. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular Imaging* 2018;11:1583–90.
7. Sydämen vajaatoiminta (online). Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
8. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL ym. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107: 2793–8.
9. Mobini R, Staudt A, Felix SB, ym. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2003;20:345–50. ■

Kari Kaikkonen
LT, kardiologian erikoislääkäri
OYS ja MRC Oulu

Ville Kytö
Dosentti, kardiologian erikoislääkäri
Tyks Sydänkeskus

Sidonnaisuudet:

- Kari Kaikkonen ja Ville Kytö: ei sidonnaisuuksia.

Lamiinikardiomyopatia

LAURA OLLILA

PEKKA TAIMEN

Tiivistelmä

Tuman lamiini A/C proteiineja koodittavan *LMNA*-geenin mutaatiot aiheuttavat kardiomyopatiaa, lihas-, rasva-, ja hermokudoksen sairauksia tai näiden yhdistelmiä. Lamiinikardiomyopatian osuus suvuittaisesta dilatoivasta kardiomyopatiasta (DCM) on noin 6–8 %, mutta myös ARVC-tyyppinen taudinkuva on mahdollinen. Lamiinikardiomyopatian ensimmäisiä merkkejä ovat nuorella aikuisiällä ilmaantuvat tyypilliset EKG-poikkeavuudet ja sähköisen toiminnan häiriöt. Vasemman kammion laajentuminen on usein vähäisempää kuin muilla DCM-potilailta, vaikka vajaatoiminta olisi vaikea-asteinen. Miehet sairastuvat keskimäärin nuorempina kuin naiset, ja sairauden ilmiäsuissa ja vaikeusasteessa on yksilö- ja varianttikohtaisia eroja. Oireettomankin *LMNA*-mutaation kantajat tarvitsevat kliinistä seuranta-aikaisten hoitotoimenpiteiden toteuttamiseksi. Merkittävä kliininen kysymys on tahdistimen tarve ja erityisesti se, milloin rytmihäiriötahdistin on aiheellista asentaa.

Tausta

Kardiomyopatiat luokitellaan ESC:n mukaan morfologisesti ja toiminnallisesti hypertrofiseen (HCM), dilatoivaan eli laajentavaan (DCM), restriktiiviseen (RCM), oikean kammion arytmoogeeniseen (ARVC) ja luokittelemattomaan kardiomyopatiaan (1). DCM:n esiintyvyydeksi arvioidaan vähintään 1:2500 (2, 3), mutta huomattavasti

korkeampiakin lukuja on esitetty (4, 5). Jopa puolet DCM-tapauksista on nykyarvion mukaan taustaltaan suvuittaisia tai geneettisiä (5, 6). *LMNA*-geenin koodittamien A-tyypin lamiinien A ja C mutaatiot selittävät aineistosta riippuen noin 6–8 % suvuittaisesta DCM:sta (7, 8). DCM:n lisäksi *LMNA*-mutaatiot voivat johtaa myös ARVC-tyyppiseen ilmiäsuun (9, 10). Laminopatioiden taudinkuvaan voi liittyä paitsi kardiomyopatia, myös lihas-, rasva-, ja hermokudoksen ilmentymiä sekä ennenaikaista vanhenemista (progeriaa) tai näiden yhdistelmiä. Vaikka suurimmassa osassa laminopatioita taustalla on *LMNA*-geenin mutaatio, ovat myös B-tyypin lamiineja koodittavien *LMNB1*- ja *LMNB2*-geenin mutaatiot sekä lamiineihin liittyvien tumakalvoproteiinien (mm. emeriini, nespriini) mutaatiot mahdollisia (11).

Lamiinit kuuluvat välikokoisten säieproteiinien ryhmään. Muista välikokoisista säieproteiineista (esim. desmiini, keratiinit) poiketen A- ja B-tyypin lamiineja esiintyy ensisijaisesti tumassa, missä ne muodostavat tumakalvon sisäpintaa verhoavan verkkomaisen rakenteen yhdistyessään säikeiksi ja edelleen lukuisiin interaktioproteiineihin. Lamina tukee tumaa muotoa ja osallistuu kromatiinin järjestäytymiseen, DNA:n kahdentumiseen, transkriptioon, ja DNA-vaurioiden korjaamiseen. Lamiinimutaatiot voivat täten häiritä monia solulle elintärkeitä toimintoja, ja tarkempia patogeneesin mekanismeja on käsitelty tämän artikkelin lopussa (11, 12).

Kliininen kuva ja taudinkulku

Lamiinikardiomyopatian ensimmäinen ilmentymä on tyypillisesti sähköisen toiminnan häiriö, joka on usein havaittavissa jo nuorella aikuisiällä vuosia ennen pumppaustoittoinnin häiriötä (13). Hollantilaisessa meta-analyysissä 30 ikävuoteen mennessä EKG- tai rytmipoikkeavuuksia raportoitiin 71 %:lla, kun taas sydämen vajaatoimintaa samassa ikäryhmässä esiintyi vain 10 %:lla. Yli 50-vuotiaista vajaatoiminta oli kehittynyt jo 64 %:lle (14). Kuuteenkymmeneen ikävuoteen mennessä kardiologisia ilmentymiä ilmaantuu käytännössä kaikille (8, 15). Tyypillisiä sähköisen toiminnan poikkeavuuksia ovat matala P-aalto, etenevä ja tahdistinta vaativa johtumishäiriö, eteis- ja kammioperäiset rytmihäiriöt sekä hiljattain kuvattu

septal remodeling, patologinen löydös septaalisissa EKG-kytkennöissä V1–V3 (16) (kuva 1).

Vasemman kammion dilataatio saattaa olla harhaanjohtavan vähäistä vaikeassakin lamiinikardiomyopatiassa (14, 17). Lamiinikardiomyopatia johtaa kuitenkin osalla potilaista hankalaan vajaatoimintaan, mitä heijastelee tutkimus suomalaisista sydänsiirtopotilaista, joista 9 %:lta löytyi LMNA-mutaatio (18). Norjalaisessa DCM-aineistossa LMNA-probandeista 19 % (15/79) päätyi sydämensiirtoon (8). Samassa tutkimuksessa muulta kuin iskeemiseltä pohjalta sydämensiirtoon päätyneistä potilaista 6,5 % (13/199) oli lamiinikardiomyopatiapotilaita.

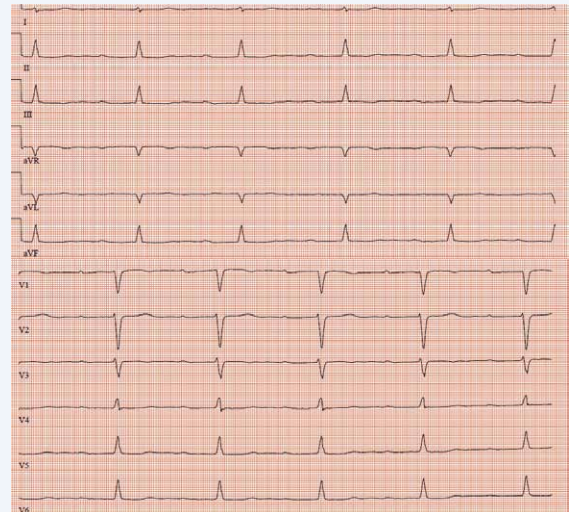
Rytmihäiriöt

Eteisarytmiat

Eteisperäiset rytmihäiriöt ovat hyvin yleisiä lamiinikardiomyopatiassa, ja ne edeltävät usein vajaatoimintaa (14). Useammassa tuoreessa aineistossa eteisvärinää on raportoitu 54–64 %:lla tutkituista LMNA-mutaationkantajista (8, 16, 19, 20). Puolestaan 122 potilaan monikeskustutkimuksessa tromboembolisia tapahtumia esiintyi 9 %:lla seitsemän vuoden seurannassa (19). LMNA-mutaationkantajien tromboemboliariskiä arvioitaessa on huomioitava, että eteisvärinän ilmaantuessa jo nuorella iällä jäävät CHA₂DS₂-VASc-riskipisteet usein alle antikoagulaatiohoitoa puoltavan raja-arvon. Eteisvärinän poikkeuksellisen suuresta esiintyvyydestä ja lamiinikardiomyopatian progressiivisesta luonteesta johtuen on oireettomienkin mutaationkantajien säännöllinen seuranta aiheellista.

Kammioarytmiat

Myös vakavat kammioperäiset rytmihäiriöt ovat mahdollisia jo ennen vajaatoimintaa, ja äkkikuolema voi olla lamiinikardiomyopatian ensimmäinen todettu kliininen ilmentymä (14, 21–23). Norjalaisessa aineistossa LMNA-mutaationkantajista, joilla esiintyi kammioperäisiä rytmihäiriöitä, mukaan lukien lyhytkestoinen (< 30 s) kammiotakykardia (NSVT), pitkäkestoinen kammiotakykardia sekä kammiovärinä, 62 %:lla ei ollut dilatoivaa kardiomyopatiaa (24). Vuonna 2006 LMNA-mutaationkantajille ehdotettiin ICD-tahdistimen asennusta primaaripreventiona pienen, 19 potilaan aineiston pohjalta (25). Sittemmin 269 potilaan aineistossa on kuitenkin kuvattu, että vakavan kammioperäisen rytmihäiriön riski on pieni niillä LMNA-mutaationkantajilla, joilla on korkeintaan yksi riskitekijä seuraavista neljästä: alentunut ejektiofraktio, miessukupuoli, muu kuin yhden aminohapon muutokseen johtava (non-missense) mutaatio tai todettu NSVT (26). Toisaalta myöhemmin on raportoitu, että huomattavan suurella osalla LMNA-mutaationkantajista esiintyy NSVT-pyrähdyksiä tiheässä seurannassa (16, 24). Näin ollen suuri osa miespuolisista LMNA-mutaationkantajista omaisi jo kaksi edellä mainituista riskitekijöistä. Toinen 122 potilaan retrospektiivinen monikeskustutkimus raportoi vastaavasti miessukupuolen, non-missense-mutaation ja alentuneen ejektiofraktion

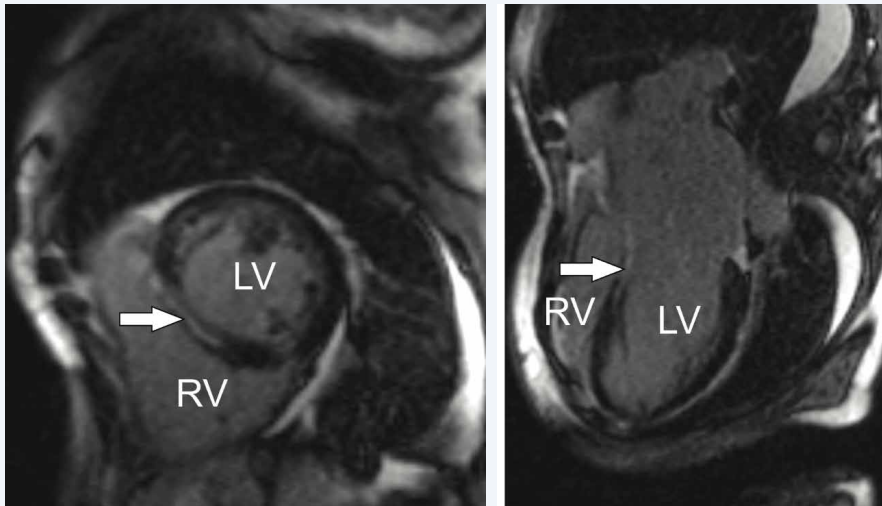


Kuva 1. Varhaiskeski-ikäisen lamiinikardiomyopatiapotilaan EKG, jossa on nähtävissä matala P-aalto, ensimmäisen asteen AV-katkos sekä heikko R-progressio septaalisissa kytkennöissä ja S-aallon solmuilu kytkennässä V3 (septal remodeling).

(LVEF < 50 %) ennustavan pitkäkestoisen (>30 s) kammiotakykardian esiintymistä (19). Pitkäkestoisen kammiotakykardian kumulatiiviseksi esiintyvyydeksi LMNA-mutaationkantajilla raportoitiin 37 %. Näistä potilaista kolmasosalla vasemman kammion pumppausfunktio oli hyvin säilynyt (LVEF > 50 %), eikä suurin osa täyttänyt perinteisiä kriteerejä ICD:n asennukselle. Kirjoittajat esittivätkin, että LMNA-mutaationkantajien kohdalla rytmihäiriötahdistimen asennustarve on lähinnä ajoituskysymys.

Gadoliniumtehosteudessa sydämen MRI-tutkimuksessa nähtävä myöhäistehostuma (LGE, late gadolinium enhancement) on noninvasiivinen tapa todeta sydänlihaskiudonfibroosia niin sepelvaltimotaudissa (27) kuin sekä DCM:ssa (28), HCM:ssa (29) että ARVC:ssakin (30). Lamiinikardiomyopatiassa LGE paikantuu yleensä septumin alueelle (31, 32) (kuva 2). Norjalaisessa aineistossa LGE-positiivisista LMNA-mutaationkantajista 80 %:lla (4/5) havaittiin seurannassa kammioperäisiä rytmihäiriöitä, kun taas LGE-negatiivista potilaista (n=8) yhdelläkään ei esiintynyt kammioperäisiä rytmihäiriöitä (24). Positiiviseen LGE-löydökseen liittyi myös selvästi pidentynyt PR-aika (keskimäärin 320 ms), kun taas LGE-negatiivisilla PR-aika oli tyypillisesti vielä normaalirajoissa. Kyseisessä aineistossa mutaation tyyppi tai potilaan sukupuoli ei ennustanut kammioperäisiä rytmihäiriöitä toisin kuin edellä viitatuissa tutkimuksissa. Parhaiten kammioperäisiä rytmihäiriöitä ennusti pidentynyt PR-aika (> 230 ms). Nykyinen ESC:n suositus kammioperäisten rytmihäiriöiden hoidosta ja äkkikuolemien estosta huomioi LMNA-mutaation kantajat omaa riskiryhmään ja suosittelee harkitsemaan rytmihäiriötahdistinta edellä mainittuja riskitekijöitä (alentunut ejektiofraktio, miessukupuoli, non-missense mutaatio ja





Kuva 2. Septaalista myöhäistehostumaa (LGE, merkitty nuolilla) myöhäis-keski-ikäisen lamiinikardiomyopatiapotiilaan sydämen MRI-kuvassa (LV, vasen kammio; RV, oikea kammio). (Kuva: Miia Holmström)

todettu NSVT) omaaville *LMNA*-mutaationkantajille (luokka IIa, näytönaste B) (33), mutta ei huomioi AV-katkosta tai MRI:ssä havaittua jälkitechostumaa päätöksenteossa.

Sukupuolen vaikutus lamiinikardiomyopatiaan

DCM:aa esiintyy enemmän miehillä kuin naisilla (3, 34–36), ja naiset päätyvät huomattavasti miehiä harvemmin sydämensiirtoon (37). Vastaavasti lamiinikardiomyopatiassa miehillä esiintyy naisia useammin heikentynyttä pumpausfunktiota, loppuvaiheen vajaatoimintaa sekä vakavia rytmihäiriöitä (38). Suomalaisessa lamiinikardiomyopatia-aineistossamme miehille ilmaantui kardiomyopatiaan liittyviä ilmentymiä nuoremmalla iällä kuin naisille (16). Kuten edellä on kuvattu, miehillä myös vakavien kammio-peräisten rytmihäiriöiden riski saattaa olla suurempi (26), ja ICD:n asennusta tulisi harkita ainakin niillä potilailla, joilla on tiedossa muita riskitekijöitä (33).

Seuranta ja hoito

Norjalaisessa seurantatutkimuksessa sydänperäisten taudin ilmentymien vuosittainen ilmaantuvuus oireettomilla *LMNA*-mutaationkantajilla oli 9 % ja tautiprognoosi nopeaa (8). Kirjoittajat ehdottivatkin, että *LMNA*-mutaationkantajia tulisi seurata ainakin vuosittain, jotta profylaktisia ja taudin etenemiseen vaikuttavia toimenpiteitä pystyttäisiin toteuttamaan oikea-aikaisesti. Näkemystä puoltaa lamiinikardiopatian muuta DCM:a heikompi ennuste, vakavien rytmihäiriöiden suuri esiintyvyys sekä kardiomyopatian täydellinen penetranssi myöhäis-keski-ikään mennessä. Kliinisesti oleellinen ja osittain vielä avoin kysymys on missä vaiheessa rytmihäiriötahdistin tulisi asentaa. Kammio-peräisten rytmihäiriöiden riski on pienin niillä *LMNA*-mutaationkantajilla, joilla ei ole vielä AV-katkosta, eteisvärinää tai alentunutta ejektiofraktiota (tässä tutkimuksessa rajana LVEF < 45 %), joten he eivät tarvitse

ICD:tä (8). Käytännössä varman tautiprognoosin vuoksi nämäkin potilaat kuitenkin tarvitsevat säännöllistä seurantaa (19). Vajaatoiminnan ja eteisvärinän hoito lamiinikardiomyopatiassa noudattaa yleisiä periaatteita. Koska eteisvärinä ilmaantuu tyypillisesti jo nuorena ennen muita ilmentymiä, ei indikaatiota AK-hoidon aloitukselle usein vielä diagnoosivaiheessa ole. Tyypillistä kuitenkin on, että vajaatoiminta kehittyy seurannassa, jolloin AK-hoitokin on aiheellista aloittaa. Alustavissa tutkimuksissa transgeenisessä hiirimallissa (39) sekä toisen vaiheen kliinisessä potilastutkimuksessa (40) on todettu hyötyä p38 MAPK-estäjästä (ARRY-371797), mutta hoidon ennusteellisesta hyödystä ei ole julkaistua näyttöä ja jatkotutkimukset ovat välttämättömiä.

Geneettinen diagnoosi oireettomalla henkilöllä

Lamiinikardiomyopatiapotilaiden ensimmäisen asteen sukulaisen geenitestausta suositellaan kyseessä olevan geenivirheen suhteen. Geenivirhettä kantamattomat voidaan lähtökohtaisesti vapauttaa kardiologisesta seurannasta (41), kun taas geenivirheen kantajat tarvitsevat säännöllistä seurantaa riippumatta siitä, onko heillä lamiinikardiomyopatian kliinisiä ilmentymiä vai ei. Norjalaisaineistossa sydänperäisten manifestaatioiden ilmaantuvuudessa tai taudin progressiossa ei havaittu eroa indeksipotilaiden ja samaa mutaatioita kantavien oireettomien sukulaisten välillä (8).

Nykyisin käytettäessä laajoja NGS-pohjaisia geenipaneeleita kardiomyopatiapotilaiden geenitestauksessa todetaan usein myös sellaisia variantteja, joiden merkityksestä ei voida alkuvaiheessa olla varmoja (VUS, *variant of unknown significance*) (42). Toisaalta saatetaan todeta patologisena pidetyn *LMNA*-variantin lisäksi myös muita variantteja, joiden merkitys on epäselvä. Tällaisissa tilanteissa *LMNA*-varianttia kantamattomatkin perheenjäsenet saattavat olla sairastumisriskissä ja tarvita kardiologista seurantaa (43).

Patogeneesi

Lamiinikardiomyopatian solu- ja kudostason patobiologiaa on tutkittu pian 20 vuoden ajan, ja valtaosa tutkimusnäytöstä perustuu transgeeniin eläinmalleihin sekä solubiologisiin töihin. Patobiologian tarkat mekanismit ovat edelleen osin epäselviä, mutta tutkimustietoon perustuen on esitetty kolme mallia siitä, miten lähtökohtaisesti terve sydänlihas rappeutuu lamiinimutaatioiden johdosta (44).

Rakenteellinen malli

A- ja B-tyypin lamiinien määrä vaihtelee merkittävästi eri kudostyyppien välillä, ja *LMNA*-geenin koodittamia A-tyypin lamiineja esiintyy ensisijaisesti erilaistuneissa soluissa ja mesenkymaalisissa kudoksissa (esim. lihas, rasva) selittäen laminopatioiden ilmentymisen juuri näissä kudoksissa (45). Lamina tukee tumaa muotoa, ja erityisesti A-tyypin lamiinien määrä ja toiminta vaikuttavat siihen, miten elastinen tai vahva tuma mekaanisesti on (46) (kuva 3). Vastaavasti solun ulkopuolisen mekaanisen rasituksen välittyminen vaatii soluliman tukirangan ja laminan välisen yhteyden (ns. LINC-kompleksi) virheetöntä toimintaa, jotta solu voi mukautua muuttuviin olosuhteisiin. Täten mutaatio lamiiniproteiineissa tai lamiinien poikkeava määrä voi johtaa mekaanisesti heikkoon tumaan ja altistaa soluvaurioille erityisesti niissä kudoksissa, jotka ovat jatkuvassa rasituksessa (esim. sydänlihas).

Geeniekspressioon pohjautuva malli

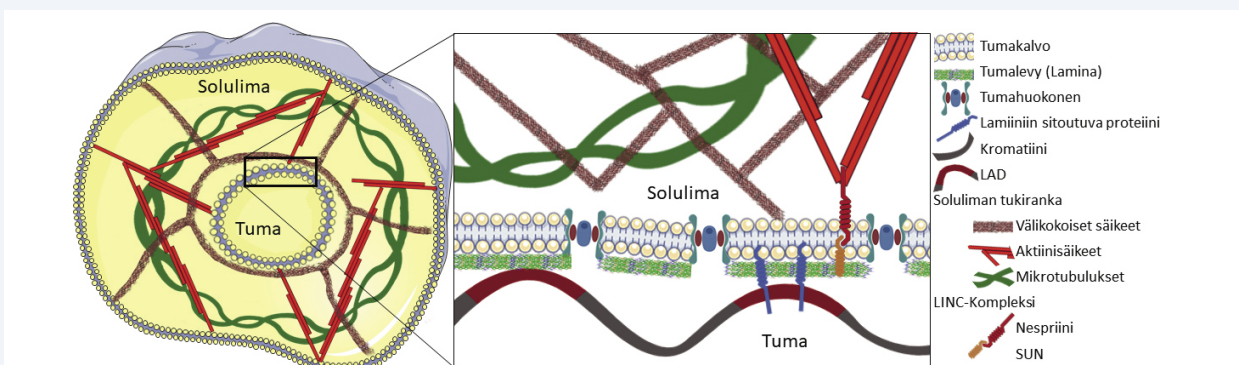
Ihmisen genomista on tunnistettu satoja laminaan sitoutuvia LAD-alueita (engl. *lamina-associated domain*), jotka ohjaavat kromatiinin (DNA ja siihen liittyvät proteiinit) järjestäytymistä ja geenien aktiivisuutta tumassa (47) (kuva 3). Tutkimusten perusteella lamiinimutanteissa soluissa kromatiini järjestäytyy poikkeavasti, jolloin normaalisti aktiiviset geenialueet voivat hiljentyä tai vastaavasti inaktiiviset geenialueet aktivoitua. Esimerkiksi kromosomin 13 ja sen lihassolulle tärkeiden geenien sijainti on todettu poikkeavaksi *LMNA*-mutanttien potilassolujen tumassa (48). Tu-

re tutkimus osoittaa, että lamiinikardiomyopatiapotilaiden sydänsoluissa LAD-alueet järjestäytyvät epänormaalisti ja DNA-metylaatio on lisääntynyt, mikä johtaa jopa tuhansien geenien muuntuneeseen ilmentymiseen (49). Tätä tukee *LMNA*-mutantilla hiirimallilla tehty geeniekspressioanalyysi, jossa tunnistettiin useiden solusignaalintireittien muutoksia sydänlihaksessa jo ennen sairauden puhkeamista. Näistä patogeneesin kannalta erityisen merkittävä on soluproliferaatiota säätelevän MAPK-signaalintireitin yliaktiivisuus (50), sillä signaalintireitin lääkkeellinen vaimentaminen (MEK1/2-estäjä selumetinibi) parantaa sydämen toimintaa mutanteilla hiirillä vielä sairauden puhkeamisen jälkeenkin (51).

Solutoksinen malli

Osassa laminopatioista on kiistaton näyttö siitä, että mutatti lamiini kertyy soluihin ja aiheuttaa lisääntynyttä solustressiä (52, 53). Vastaavasti hiirimallissa on osoitettu mutantin lamiinin ilmentymisen vähentävän autofagosytoosia ja lisäävän oksidatiivista stressiä (54). Lisääntynyt solustressi puolestaan altistaa DNA-vaurioille, mikä voi ohjata solut ennenaikaiseen vanhenemiseen (senesenssi) tai solukuolemaan (apoptoosi). Solunsisäinen signaali kytkee mekaaniset, transkriptionaaliset ja solustressin muutokset toisiinsa, joten esitetyt mallit ovat osin päällekkäisiä. Lopputulema on sydänlihaksen heikentynyt stressinsieto, lisääntynyt solukuolema ja sydänlihaksessa havaittava verkkomainen fibroosi. Säilyneiden sydänsolujen hypertrofia, sydänlihaksen muovautuminen (*remodeling*) ja potilaiden rytmihäiriötaipumus ovat todennäköisesti osin sekundäärisiä, mutta *LMNA*-mutanteilla iPSC-pohjaisilla sydänsoluilla on havaittu myös suoria sähköisen toiminnan häiriöitä kuten bradyarytmian ja kammioarytmian kaltaisia muutoksia (Shah, Virtanen, ym. julkaisematon havainto).

Kudostasolla valomikroskoopissa havaittavat muutokset (fibroosi, sydänsolujen epäjärjestys) ovat samankaltaisia kuin muissakin perinnöllisen DCM:n muodoissa, ja sydänlihasbiopsian suurin arvo on muiden tautien



Kuva 3. Rakennekuva laminasta (tumalevy) ja tämän interaktioista. Lamina sijaitsee tumakalvon sisäpinnalla ja tarjoaa kiinnitysalustan kromatiinin LAD-alueille. Nespriini- ja SUN-proteiinien muodostama LINC-kompleksi puolestaan kytkee laminan soluliman säieproteiinien muodostamaan tukirankaan. (Kuva: Josef Gullmets)



poissulkemisessa (sarkoidoosi, myokardiitti, kertymätaudit). Osalla potilaista nähdään immunohistokemiallisesti vähentynyt lamiini A/C:n määrä sydänsolujen tumassa, ja elektronimikroskopiassa havaitaan tumakalvon epäjatkuvuutta ja poimuilua sekä soluelinten poikkeavaa sijoittumista (mm. tumansisäiset mikrotubulukset ja mitokondriot), mikä kuvastaa laminan rakenteellista heikkoutta (44).

Lopuksi

Lamiinikardiomyopatiaan liittyvät nuorella aikuisiällä alkavat sydämen sähköisen toiminnan häiriöt ja myöhemmin ilmaantuva sydämen vajaatoiminta. Ilmiasujen kirjo vaihtelee variantti- ja yksilökohtaisesti. Kaikki kardiomyopatiaa aiheuttavien LMNA-mutaatioiden kantajat tarvitsevat ohjausta sekä kardiologista seuranta- ja oikea-aikaisten hoitotoimenpiteiden mahdollistamiseksi. Lamiinikardiomyopatian hoito noudattelee yleisiä periaatteita. Muita kardiomyopatioita suurempi eteis- ja kammioperäisten rytmihäiriöiden riski on silti syytä huomioida ja aloittaa antikoagulaatiohoito kriteerien täytyessä sekä asentaa rytmihäiriötahdistin joissain tapauksissa jo primaaripreventiona.

Viitteet

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. 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(2):270–6.
- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20(2):93–102.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation*. 1989;80(3):564–72.
- McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(1):19–26.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):531–47.
- Mestroni L, Taylor MR. Genetics and genetic testing of dilated cardiomyopathy: a new perspective. *Discov Med*. 2013;15(80):43–9.
- Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33(3):296–304.
- Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(10):853–60.
- Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1128–36.
- Ollila L, Kuusisto J, Peuhkurinen K, Kärkkäinen S, Tuomainen P, Kaartinen M, Raheem O, Udd B, Magga J, Rapola J, Lahtinen A, Lehtonen E, Holmström M, Kivistö S, Widén E, Saksa M, & Heliö T. Lamin A/C mutation affecting primarily the right side of the heart. *Cardiogenetics*. 2013;3(1), e1.
- Virtanen L, Gullmets J, Heliö T, Taimen P. Laminopatiat – harvinaisten sairauksien kasvava joukko. *Duodecim*. 2018;134(16):1567–75.
- Brayson D, Shanahan CM. Current insights into LMNA cardiomyopathies: Existing models and missing LINC. *Nucleus*. 2017;8(1):17–33.
- Brodth C, Siegfried JD, Hofmeyer M, Martel J, Rampersaud E, Li D, et al. Temporal relationship of conduction system disease and ventricular dysfunction in LMNA cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2013;19(4):233–9.
- van Berlo JH, de Voigt WG, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(1):79–83.
- Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1250–60.
- Ollila L, Nikus K, Holmström M, Jalanko M, Jurkko R, Kaartinen M, et al. Clinical disease presentation and ECG characteristics of LMNA mutation carriers. *Open Heart*. 2017;4(1):e000474.
- Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):771–80.
- Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, Kaartinen M, Tuomainen P, Toivonen L, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92(4):524–6.
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2299–307.
- Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, et al. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. *Circ J*. 2018;82(11):2707–14.
- Kärkkäinen S, Heliö T, Miettinen R, Tuomainen P, Peltola P, Rummukainen J, et al. A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin A/C gene is common in Finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2004;25(10):885–93.

22. Bécane HM1 BG, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, Urtizbera JA, Lavergne T, Fardeau M, Eymard B, Weber S, Schwartz K, Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiology*. 2000;Nov;23(11 Pt 1):1661–6.
23. Ehlermann P, Lehrke S, Papavassiliu T, Meder B, Borggrefe M, Katus HA, et al. Sudden cardiac death in a patient with lamin A/C mutation in the absence of dilated cardiomyopathy or conduction disease. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(6):547–51.
24. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace*. 2014;16(4):563–71.
25. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med*. 2006;354(2):209–10.
26. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):493–500.
27. Kwong Y, Raymond ; Korklunkta, Y., Hema. Diagnostic and Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Myocardial Viability. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2008;19(1), p.15–24:15–24.
28. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108(1):54–9.
29. Moon JCC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1561–7.
30. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):98–103.
31. Holmstrom M, Kivisto S, Helio T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:30.
32. Raman SV, Sparks EA, Baker PM, McCarthy B, Wooley CF. Mid-myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance in patients with lamin A/C cardiomyopathy: possible substrate for diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(6):907–13.
33. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
34. Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T. Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J*. 1984;52(3):327–31.
35. Coughlin SS, Comstock GW, Baughman KL. Descriptive epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in Washington County, Maryland, 1975-1991. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(9):1003–8.
36. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1123–35a.
37. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(10):1078–94.
38. van Rijsingen IA, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(4):376–84.
39. Saqib A, Tsubouchi T, Koch JM, Song G, Hacker TA, Wolff MR. Abstract 15685: Inhibition of Site Specific Phosphorylation of Retinoblastoma Protein by a p38 Inhibitor Decreases Apoptosis, Improves Survival and Prevents Cardiomyopathy Caused by a Mutation in LMNA gene. *Circulation*. 2011;124(suppl_21):A15685–A.
40. MacRae CA TM, Mestroni L. Phase 2 study of A797, an oral, selective p38 Mitogen- Activated Protein Kinase inhibitor, in patients with lamin A/C-related dilated cardiomyopathy. *European Society of Cardiology Congress*. 2016.
41. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715–26.
42. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601–8.
43. Arbustini E, Favalli V, Narula N. LMNA Mutations Associated With Mild and Late-Onset Phenotype. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(4).
44. Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104(6):468–79.
45. Tatli M, Medalia O. Insight into the functional organization of nuclear lamins in health and disease. *Current Opinion in Cell Biology*. 2018;54:72–9.
46. Davidson PM, Lammerding J. Broken nuclei--lamins, nuclear mechanics, and disease. *Trends Cell Biol*. 2014;24(4):247–56.
47. van Steensel B, Belmont AS. Lamina-Associated Domains: Links with Chromosome Architecture, Heterochromatin, and Gene Repression. *Cell*. 2017;169(5):780–91.



48. Mewborn SK, Puckelwartz MJ, Abuisneineh F, Fahrenbach JP, Zhang Y, MacLeod H, et al. Altered Chromosomal Positioning, Compaction, and Gene Expression with a Lamin A/C Gene Mutation. *PLoS ONE*. 2010;5(12).
49. Cheedipudi SM, Matkovich SJ, Coarfa C, Hu X, Robertson MJ, Sweet ME, et al. Genomic Reorganization of Lamin-Associated Domains in Cardiac Myocytes is Associated with Differential Gene Expression and DNA Methylation in Human Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Research*.0(0).
50. Muchir A, Pavlidis P, Decostre V, Herron AJ, Arimura T, Bonne G, et al. Activation of MAPK pathways links LMNA mutations to cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(5):1282–93.
51. Muchir A, Reilly SA, Wu W, Iwata S, Homma S, Bonne G, et al. Treatment with selumetinib preserves cardiac function and improves survival in cardiomyopathy caused by mutation in the lamin A/C gene. *Cardiovascular Research*. 2011;93(2):311–9.
52. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(24):8963–8.
53. West G, Gullmets J, Virtanen L, Li SP, Keinanen A, Shimi T, et al. Deleterious assembly of the lamin A/C mutant p.S143P causes ER stress in familial dilated cardiomyopathy. *J Cell Sci*. 2016;129(14):2732–43.
54. Choi JC, Muchir A, Wu W, Iwata S, Homma S, Morrow JP, et al. Temsirolimus Activates Autophagy and Ameliorates Cardiomyopathy Caused by Lamin A/C Gene Mutation. *Science Translational Medicine*. 2012;4(144):144ra02–ra02. ■

Laura Ollila

LT, sisätauteihin erikoistuva lääkäri
HUS Sisätaudit ja kuntoutus,
Sydän- ja keuhkokeskus

Pekka Taimen

Molekyylipatologian apulaisprofessori,
patologian erikoislääkäri
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto ja
Patologia, Laboratoriotuomioalue, Tyks

Sidonnaisuudet:

- Laura Ollila: Sidonnaisuudet: Apurahat (Aarne koskelon säätiö, Ida Montinin säätiö, Sydäntutkimussäätiö, Suomen lääketieteen säätiö)
- Pekka Taimen: Sidonnaisuudet: Apurahat (Suomen Akatemia, Sigrid Juséliuksen säätiö, Sydäntutkimussäätiö, Syöpäjärjestöt); asiantuntijapalkkio (Roche); koulutusmatka (MSD).

Takotsubokardiomyopatia

OLAVI PARKKONEN

JUHA SINISALO

Tiivistelmä

Takotsubokardiomyopatia (TTK) on suurimmalla osalla potilaista dramaattisin oirein ilmenevä tauti, joka alkuvaiheessa imitoi tavallista sydäninfarktia. Edelleen tuntemattomaksi jäänyt tarkka syntymekanismi vaikuttaisi olevan monisyinen katekoliamiini-erityksen neuronaalisen ja autonomisen säätelyn häiriö. Vastoin aiempaa käsitystä hyvänlaatuisesta taudista esiintyy viidesosalla potilaista vakavia komplikaatioita, ja sairaalakuolleisuus on merkittävä. Muiden sairauksien yhteydessä ilmenevää TTK:ta voidaan pitää huonon ennusteen merkinä. Osalla potilaista kohtaus uusiutuu, eikä yleisesti käytetyllä beetasalpaajahoidolla näyttäisi olevan suojaavaa vaikutusta. Satunnaistettuja tutkimuksia TTK:n hoidosta ja ennusteen parantamisesta kaivattaisiin.

Kirjoitus sisältää videomateriaalia, joka on katsottavissa (Fimnet-tunnuksin) käyttämällä linkkiä

<https://www.fincardio.fi/julkaisut/sydanaani/teemanumerot/>

Johdanto

Takotsubokardiomyopatia (TTK) on akuutti, pääasiassa naisilla esiintyvä oireyhtymä, jolle on tyypillistä äkillinen alku, sydäninfarktia muistuttava oirekuva ja palautuva vasemman kammion alueellinen liikehäiriö ilman sepelvaltimotautia. Yli puolella potilaista taustalla on neurologinen tai psykiatrinen sairaus. Sairaalahoidon aikainen TTK:n ennuste on huonompi kuin mitä aiemmin on ajateltu vastaten ST-nousu-infarktipotilaiden ennustetta. Levosimedaanin ja mekaaniset tukihoidot saattavat parantaa ennustetta

vaikkeassa akuutissa vajaatoiminnassa. Uusintakohtauksia estävää hoitoa ei ole tiedossa, mutta ACE-estäjät saattavat vähentää kuolleisuutta seurannassa.

Esiintyvyys

TTK:n esiintyvyys on lisääntynyt viimeisten 20 vuoden aikana. Tähän ovat vaikuttaneet sepelvaltimoiden varjoainekuvauksien yleistymisen, herkemmat troponiiniääritykset sekä lisääntynyt tietoisuus – TTK-epidemiasta tuskin on kyse. Akuutin koronaarioireyhtymän (AKO) oirekuvalla sairaalaan saapuvista potilaista noin 2 %:lla todetaan TTK (1–4). Karttuneen tutkimustiedon myötä taudinkuva on osoittautunut luultua monimuotoisemmaksi niin altistavien tekijöiden kuin ilmenemismuotojen suhteen. Viimeaikainen mielenkiintoinen havainto on osoittanut, että merkittävällä osalla TTK-potilaista taustalla on psykiatrinen tai neurologinen sairaus (4).

Patofysiologia

Perimmäinen mekanismi TTK:n taustalla ei ole tiedossa. Useista ehdotuksista todennäköisimpänä syynä pidetään katekoliamiiniylimäärän aiheuttamaa sydänlihaskvauriota. Muita keskeisiä teorioita ovat olleet sepelvaltimospasmi ja keskeytynyt sydäninfarkti (5). Neuropsykiatristen taustasairauksien yliedustus on avannut uusia ajatuksia taustalla vaikuttavista mekanismeista (4).

Akuuttivaiheessa mitatut TTK-potilaiden katekoliamiinipitoisuudet ovat olleet jopa kaksinkertaisia AKO-potilaisiin verrattuna ja 3–4-kertaisia terveisiin verrokkeihin nähden (3, 6). Löydökset eivät kuitenkaan ole olleet yksiselitteisiä, ja osalla potilaista arvot ovat olleet normaalit (7, 8). Mekanisiksi on ehdotettu katekoliamiiniinien suora toksista vaikutusta ja sepelvaltimoiden spasmia. Tämän puolesta puhuvat myös sydänlihaskvaurioiden löydökset, joissa näkyy mm. sydänlihaksen ylisupistumisesta kertova ns. kontraktionauha (*contraction band*) ja muita sydänlihaskvaurion merkkejä (9). Vakuuttavimmassa kyseistä teoriaa selittävässä työssä TTK aiheutettiin rotalle suurella suonensisäisellä adrenaliiniannoksella. Mekanismin ajatellaan perustuvan beetareseptorien signaalin välityksen muuttuneeseen muotoon, jonka tarkoitus on suojata sydänlihasta



liialliselta supistumiselta suuren katekoliamiinipitoisuuden vallitessa. Liikehäiriön tyypillistä muotoa selitetään beeta-reseptoreiden ja sympaattisten hermopäätteiden jakautumisella vasemman kammion alueella: beeta-reseptorit sijaitsevat kärjessä ja sympaattiset hermopäätteet tyvessä (10). Rekisteritutkimukset tukevat myös katekoliamiiniteoriaa: β 2-mimeettien käyttö assosioituu TTK:an (11).

TTK-potilaiden varjoainekuvauksessa sepelvaltimoiden spasmia on todettu sekä spontaanina että provokaatiotestillä, joskin esiintyvyys vaihtelee julkaisujen välillä. Yhdeksän eri provokaatiotestitutkimusta sisältävässä katsauksessa spasmia todettiin 34 %:lla potilaista (12). On epäselvää, ovatko sepelvaltimospasmit TTK:ssa syy vai seuraus.

TTK:n olemassaoloa on kyseenalaistettu ehdottamalla kyseessä olevan keskeytynyt ateroskleroottinen sydäninfarkti. Spontaanisti liuennut tukos pitkässä, sydämen kärjen ylittävässä etulaskevassa sepelvaltimossa voisi teoriassa aiheuttaa TTK:lle tyypillisen liikehäiriön (13). Sepelvaltimon sisäinen ultraäänikuvaus tai optinen kuvantaminen ei ole osoittanut sepelvaltimoiden seinämissä teoriaa tukevia muutoksia (14, 15). Hyytymisjärjestelmän muutokset tukevat niin ikään katekoliamiiniylimäärää, eivätkä niinkään akuuttia tromboosia (16).

Yhtenä etiologisena tekijänä on pidetty vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaumaa (LVOTO). Sille voisi altistaa hypertrofoitunut basaalin septum ja pieni vasen kammio. Lisäksi kuivuminen voi lisätä kammion hyperkinesiaa ja kapeuttaa ulosvirtauskanavaa. LVOTO:n on ajateltu olevan etiologisena tekijänä 8–50 %:ssa tapauksista (17, 18).

Uutta tietoa taustalla vaikuttavista tekijöistä on saatu TTK-potilaiden aivojen toiminnallisesta magneettikuvantamisesta. Akuuttivaiheessa tehdyssä kuvantamisessa on nähty toiminnallisia ja rakenteellisia muutoksia aivokuorella, limbisessä järjestelmässä sekä tyvitumake- ja aivorunkoalueilla. Nämä alueet osallistuvat stressireaktion syntyyn ja vaikuttavat merkittävästi katekoliamiinien eritykseen niin sympaattisista hermopäätteistä kuin lisämunuaisistakin. TTK:n taustalla laukaisevana tekijänä saattaa olla tämän aivo-sydän-akselin toiminnan häiriö (19).

Valtaosa, noin 90 %, potilaista on vaihdevuosi-ikä ylitäneitä naisia (4). Madaltuneita estrogeenipitoisuuksia pi-

detään mahdollisena selityksenä, joskaan tämä ei selitä ilmiön esiintymistä myös nuoremmilla naisilla ja miehillä. Tuoreessa julkaisussa TTK- ja AKO-naispotilaiden estrogeeni- ja androgeenipitoisuuksissa ei ole havaittu eroja (20). Estrogeeni vähentää katekoliamiinien sydän- ja verisuoni-vaikutusta, minkä on ajateltu toimivan suojausmekanismina (21, 22). Eläinmallissa postmenopausaalisille rotille stressillä aiheutetun TTK:n kaltaisen liikehäiriön voimakkuus oli lievempi estrogeenikorvaushoitoa saavilla rotilla (23).

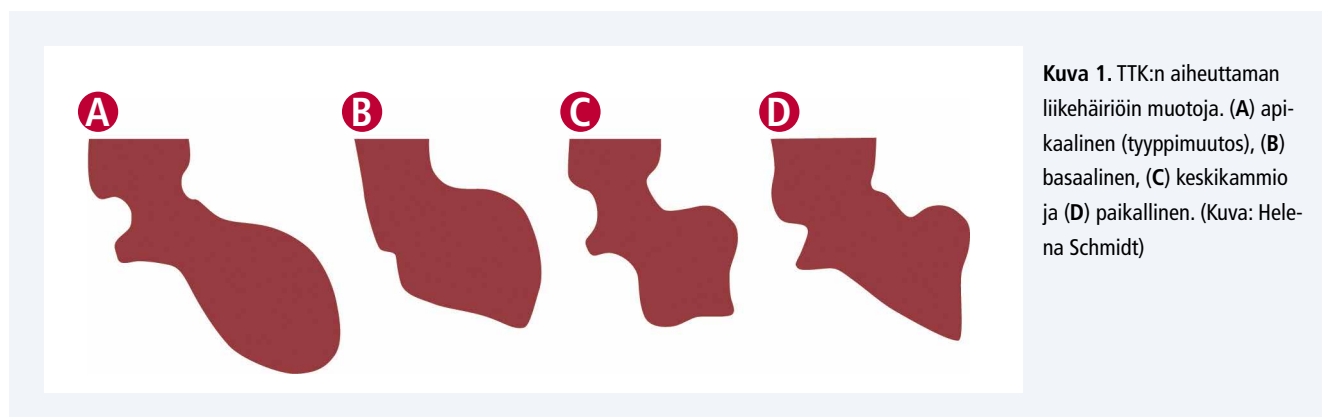
TTK-tapauksia on esiintynyt saman perheen sisällä (24, 25). Mahdollista perinnöllisyyttä on selvitetty sekä kohdennetusti katekoliamiiniteoriaan pohjautuvilla ehdokasgeenitutkimuksilla että pienehkällä, koko perimän laajuisella assosiaatiotutkimuksella. Lupaavista yksittäisistä löydöksistä huolimatta ei toistettavaa altistavaa perintökijää ole pystytty osoittamaan (26–29).

Kliininen kuva

TTK- ja AKO-potilaiden akuuttivaiheen oireet ja löydökset ovat samankaltaisia. Yleisimmät oireet ovat rintakipu (76 %), hengenahdistus (47 %) ja/tai tajunnan menetys (8 %) (4). Sydänfilmmuutokset vaihtelevat ST-nousujen, T-invertaatioiden, Q-aaltojen ja pidentyneen QT-ajan välillä. ST-laskut sen sijaan ovat harvinainen löydös (30). Välillä hyvinkin pitkästä QT-ajasta huolimatta kääntyvien kärkien takykardia on melko harvinainen komplikaatio (31).

Alkuperäinen käsitys yksinomaan akuuttiin henkiseen stressiin liittyvästä taudista on muuttunut. Nykytiedon valossa vain noin kolmanneksella potilaista TTK:ta edeltää henkinen stressitilanne. Toisella kolmanneksella altistavaksi tekijäksi voidaan tunnistaa voimakas fyysinen rasitus tai muu sairaus. Yleisimmin taustalla oleva muu sairaus on akuutti aivoverenkierron häiriö, septikemia tai syöpä. Selkeää akuuttia altistavaa tekijää ei löydy kolmasosalta potilaista, tai taustalla saattaa esiintyä pitkäkestoista kuormitusta (1–5). Iatrogeenista TTK:ta on raportoitu adrenaliini-injektioiden jälkeen (32–34).

Klassinen TTK on sen apikaalinen muoto (80 %:ssa tapauksista), jossa vasemman kammion apikaalinen osa on hypokineettinen ja basaaliosat supistuvat hyperkineettisesti (kuva 1). TTK voi esiintyä myös vasemmassa keskikammi-



Kuva 1. TTK:n aiheuttaman liikehäiriön muotoja. (A) apikaalinen (tyyppimuutos), (B) basaalinen, (C) keskikammio ja (D) paikallinen. (Kuva: Helena Schmidt)

ossa (15 %), basaalisesti (2 %) tai paikallisesti (2 %), mutta myös oikeassa kammiossa samanaikaisesti vasemman kammion löydöksen kanssa (15–25 %:ssa kaikista tapauksista) (video) tai itsenäisesti (35). Oikean kammion TTK jää useimmiten huomaamatta, vaikkakin sen olemassaolo lisää sairaalakuolleisuutta ja uusien sairaalakäyntien määrää (36).

Diagnoosi

TTK:n diagnosikriteerit vaihtelevat eri lähteissä (5). Laajimmin käytetään Mayo-klinikan kriteeristöä joko sellaisenaan tai osittain muokattuna (taulukko 1). Yhdistävä, keskeisin löydös on yhden sepelvaltimon suonitusalueen ylittävä, ohimenevä keskikammion ja mahdollisesti kärjen liikehäiriö ilman merkittävää sepelvaltimotautia (37–40). Sittemmin yksittäisen suonon merkittäväkään ahtauma ei ole pidetty esteenä TTK-diagnoosille, mikäli ahtauma ei selitä laajaa liikehäiriötä (4).

Useissa tutkimuksissa on yritetty erottaa TTK:ta ja AKO:ta toisistaan sydänfilmi muutosten perusteella vaihtelevin tuloksin. Sydänfilmi löydöksen herkkyys ja tarkkuus eivät riitä luotettavan diagnoosin tekemiseen, eikä sydänfilmin käyttöä voida tästä syystä suositella mahdollisen AKO-potilaan hoidon viivästy misriskin vuoksi (30, 41). Verikoetuloksissa nähdään kohonneita troponiini- ja b-tyyppinatriureettisia peptidipitoisuuksia. AKO-potilaisiin verrattuna TTK:ssa korkein hoitajakson aikana mitattu troponiipitoisuus jää useimmiten matalammaksi. Akuuttivaiheen pitoisuuksilla ei näitä tiloja kuitenkaan voida luotettavasti erottaa toisistaan (1–4).

Oirekuvan ja potilasdemografian (sukupuoli, ikä ja sepelvaltimotaudin riskitekijöiden puute) perusteella voi epäillä TTK:ta. Huolella tehty sydämen ultraäänitutkimus voi vielä antaa lisätukea epäilylle, jos vasemman kammion liikehäiriö on TTK:lle tyypillinen, mutta luotettava erottaminen AKO:sta vaatii edelleen vasemman kammion varjoainekuvauksen ja sepelvaltimotaudin poissulkemisen angiografialla.

Varjoainekuvauksenkin jälkeen tilanne voi olla epäselvä, varsinkin jos liikehäiriö vasemmassa kammiossa on epätyypillinen. Tällöin hyvä lisätutkimus on sydämen magneettitutkimus, jolla pystytään luotettavasti erottelemaan sydäninfarkti, myokardiitti ja TTK.

Hoito

Sairaalaan tulovaiheessa TTK-potilaille aloitetaan usein AKO-potilaiden tapaan antitromboottinen lääkitys. TTK-diagnoosin varmistuttua antitromboottisesta lääkityksestä ei ole hyötyä. TTK:lle ei ole spesifistä hoitoa, vaan se perustuu tavanomaiseen vajaatoiminnan hoitoon. Akuuttivaiheessa aloitettu angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjä- tai angiotensiinireseptorin (ATR) salpaajahoito parantaa kammiofunktioita (42). Beetasalpaaja hidastaa usein koholla olevaa syketaajuutta ja vähentää hapenkulutusta. Diureetilla vaikutetaan keuhkokongestioon ja turvotuksiin. Beetasalpaajalääkityksestä hyötyvät erityisesti ne potilaat, joille kehit-

TAULUKKO 1.

Yleisesti käytetyt Mayo-klinikan muunnellut kriteerit (48)

1. Uusi EKG-muutos (ST-nousu tai T-inversio) tai lievä merkkiainepestä. (46)
2. Ohimenevä, yli yhden sepelvaltimon suonitusalueen ylittävä vasemman kammion keskiosan akinesia, hypokinesia tai dyskinesia, joka voi käsittää myös kärkiosan ja johon saattaa liittyä edeltävä stressitilanne.
3. Potilaalla ei todeta merkittäviä (< 50 %) sepelvaltimoahtauksia eikä merkkejä ateroskleroottisen plakin repeämästä.
4. Potilaalla ei todeta feokromosytoomaa eikä myokardiittia (feokromosytoomassa esiintyvän liikehäiriön on tätä nykyä ajateltu edustavan TTK:ta)

tyy toiminnallinen vasemman ulosvirtauskanavan ahtauma. Vaikeassakin vajaatoiminnassa suositetaan varovaisuutta inotrooppien käytössä, koska katekoliamiinit saattavat olla aiheuttamassa itse tautia. Sen sijaan alustavissa tutkimuksissa levosimendaani näyttäisi lyhentävän sairaalahoidon kestoa, jos ejektiofraktio on selvästi alentunut (< 35 %) (43). Kardiogeenisessä shokissa olevat TTK-potilaat hyötyvät mekaanisesta vasemman kammion tukihoidosta (17).

Erityisesti laajassa liikehäiriössä ja vaikeassa vajaatoiminnassa potilaille saattaa kehittyä kammionsisäinen trombi, joka altistaa aivo- ja munuaisverenkierron embolioille (42). Liikehäiriön lisäksi koholla olevat akuutin vaiheen proteiinipitoisuudet, mukaan lukien useat hyytymistekijät, saattavat altistaa trombimuodostukselle (16). Noin 2 % TTK-potilaista kärsii embolioiden seurauksista. Kontrolloituja tutkimuksia antikoagulaatiohoidosta TTK-potilaille ei ole. Kaikille TTK-potilaille suositellaan kuitenkin sairaalahoidon ajan pienimolekyylisiä hepariinihoitoa trombinestoannoksella. Mikäli trombi todetaan, suositellaan hoitoa pienimolekyylisellä hepariinilla tai varfariinilla, kunnes trombi on hävinnyt. Vaikeassa liikehäiriössä, vaikka trombi ei löytyisikään, tulee antikoagulaatiohoitoa harkita 4–6 viikon ajaksi polikliiniseen kontrolliin saakka (42).

Aikaisemmin potilaille suositeltiin katekoliamiiniteoriasta johtuen pysyvää beetasalpaajalääkitystä ajatuksena estää uudet kohtaukset. Näyttöä uusilta kohtauksilta suojaavasta vaikutuksesta ei kuitenkaan ole tutkimuksissa tullut esiin, ja uusintakohtauksia voi esiintyä beetasalpaajahoidon aikana (42, 44). Aspiriinilla tai statiinilla ei myöskään näytä olevan vaikutusta kohtauksen uusiutumiseen, eikä todennäköinen TTK:n syntymekanismi tue niiden käytön aloittamista (44). ACE-estäjä ja ATR-salpaaja näyttivät vähentävän kuolleisuutta rekisteritutkimuksessa (4).



Ennuste ja uudet kohtaukset

Aiemmin TTK:ta pidettiin dramaattisesta alkuvaiheestaan huolimatta hyvänlaatuisena sairautena. Suurimmalla osalla potilaista vasemman kammion toiminta palautuu muutamissa viikoissa ejektiofraktiolla mitattuna normaaliksi. Ejektiofraktio saattaa kuitenkin olla liian karkea mittari paranemisen arviointiin, sillä vuosi TTK-kohtauksen jälkeen maksimaalinen hapenottokyky ja ultraäänellä mitatut strain-arvot ovat matalampia ja sydänlihaksen energiankäyttö vähäisempää kuin verrokkipotilailla (45). Merkittävimmätkin päätemuuttujat näyttävät, että ennuste ei ole hyvä: TTK-potilaiden hoitajakson aikainen kuolleisuus on 4,5 %, mikä vastaa STEMI-potilaiden ennustetta nykyhoitojen aikakaudella. Lisäksi miehillä ja iäkkäimmillä TTK-potilailla on muitakin huonompi ennuste (46).

Komplikaatioita tutkineessa 249 TTK-potilaan julkaisussa viidesosalla potilaista todettiin sairaalaan tulovaiheessa hemodynamiikan epävakausta. Heistä 20 % menehtyi sairaalahoidon aikana, ja lopuilla todettiin seurannassa verrokki-väestöä suurempi toipumisen jälkeinen ei-sydänperäinen kuolleisuus. Muina komplikaatioina esiintyi vakavia rytmihäiriöitä 4 %:lla, ja 15 %:lla vajaatoiminnan hoidossa käytettiin lääkkeellistä tai mekaanista verenkierron tukea (47).

Sairaalaan tuloa edeltävästä kuolleisuudesta ei TTK:n kohdalla ole tietoa. TTK-kohtaus uusiutuu 0–22 %:lla potilaista 10 vuoden seurannassa, ja uusiutuminen on yleisintä nuorilla naisilla. Tämän artikkelin kirjoittajilla on omakohmainen havainto potilaasta, joka on varmistetusti sairastanut TTK:n kolme kertaa (julkaisematon havainto). ACE-estäjän ja ATR-salpaajan on osoitettu vähentävän kuolleisuutta rekisteritutkimuksessa, mutta beetasalpaaja ei vähennä uusintakohtauksia eikä vaikuta kuolleisuuteen (4). Satunnaistettuja tutkimuksia läkehoidosta ei ole tehty.

Viitteet

1. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, ym. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11–8.
2. Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P, ym. Transient apical ballooning syndrome--clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int J Cardiol* 2009;135:370–5.
3. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, ym. Natural history and expansive clinical profile of stress tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333–41.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, ym. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373:929–38.
5. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology* 2015;12:387–97.
6. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, ym. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539–48.
7. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009;95:1436–41.
8. Y-Hassan S, Henareh L. Plasma catecholamine levels in patients with takotsubo syndrome: Implications for the pathogenesis of the disease. *Int J Cardiol* 2015;181:35–8.
9. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, ym. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456–64.
10. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, ym. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697–706.
11. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Pettersson H. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931–6.
12. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008;124:283–92.
13. Chao T, Lindsay J, Collins S, ym. Can acute occlusion of the left anterior descending coronary artery produce a typical "takotsubo" left ventricular contraction pattern? *Am J Cardiol* 2009;104:202–4.
14. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, Alberca P, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005;91:102–4.
15. Haghi D, Roehm S, Hamm K, ym. Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 2010;33:307–10.
16. Parkkonen O, Mustonen P, Puurunen M, Valkonen K, Nieminen M, Sinisalo J. Coagulation changes in takotsubo cardiomyopathy support acute phase reaction and catecholamine excess, but not thrombus production. *Int J Cardiol* 2014;177:1063–5.
17. Beneduce A, Fausta Bertoldi L, Melillo F, ym. Mechanical Circulatory Support With Impella Percutaneous Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery in Takotsubo Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2019;12:e32.
18. Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, et al. Clinical impact of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2015;79:839–46.
19. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017;135:2426–41.
20. Moller C, Stiermaier T, Brabant G, Graf T, Thiele H, Eitel I. Comprehensive assessment of sex hormones in Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2018;250:11–5.

21. Ling S, Komesaroff P, Sudhir K. Cellular mechanisms underlying the cardiovascular actions of oestrogens. *Clin Sci* 2006;111:107–18.
22. Kneale BJ, Chowienzyk PJ, Brett SE, Coltart DJ, Ritter JM. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1233–8.
23. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circulation Journal* 2007;71:565–73.
24. Kumar G, Holmes DR Jr, Prasad A. "Familial" apical ballooning syndrome Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2010;144:444–5.
25. Sharkey SW, Lips DL, Pink VR, Maron BJ. Daughter-mother tako-tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;112:137–8.
26. Spinelli L, Trimarco V, Di Marino S, Marino M, Iaccarino G, Trimarco B. L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *Eur J Heart Failure* 2010;12:13–6.
27. Novo G, Giambanco S, Guglielmo M, et al. G-protein-coupled receptor kinase 5 polymorphism and Takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med Hagerstown* 2015;16:639–43.
28. Figtree GA, Bagnall RD, Abdulla I, et al. No association of G-protein-coupled receptor kinase 5 or beta-adrenergic receptor polymorphisms with Takotsubo cardiomyopathy in a large Australian cohort. *Eur J Heart Failure* 2013;15:730–3.
29. Eitel I, Moeller C, Munz M, et al. Genome-wide association study in takotsubo syndrome - Preliminary results and future directions. *Int J Cardiol* 2017;236:335–9.
30. Duran-Cambra A, Sutil-Vega M, Fiol M, et al. Systematic review of the electrocardiographic changes in the takotsubo syndrome. *Ann Noninv Electrocardiology* 2015;20:1–6.
31. Samuelov-Kinori L, Kinori M, Kogan Y, et al. Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? *J Electrocardiol* 2009;42:357.e1.
32. Litvinov IV, Kotowycz MA, Wassmann S. Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the "broken heart syndrome". *Clin Res Cardiol* 2009;98:457–62.
33. Wong CP, Jim MH, Chan AO, Chau EM, Chow WH. Iatrogenic Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;125:16.
34. Sundboll J, Pareek M, Hogsbro M, Madsen EH. Iatrogenic takotsubo cardiomyopathy induced by locally applied epinephrine and cocaine. *BMJ Case Reports* 2014; 2014.
35. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:2433–9.
36. Kagiya N, Okura H, Tamada T, et al. Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:210–6.
37. Parodi G, Citro R, Bellandi B, et al. Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: the Tako-tsubo Italian Network proposal. *Int J Cardiol* 2014;172:282–3.
38. Omerovic E. How to think about stress-induced cardiomyopathy? –Think "out of the box"! *Scand Cardiovasc J* 2011;45:67–71.
39. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277–86.
40. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408–17.
41. Parkkonen O, Allonen J, Vaara S, Viitasalo M, Nieminen MS, Sinisalo J. Differences in ST-elevation and T-wave amplitudes do not reliably differentiate takotsubo cardiomyopathy from acute anterior myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2014;47:692–9.
42. Kurisu S, Kihara Y. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation J* 2014;78:1559–66.
43. Yaman M, Arslan U, Kaya A, et al. Levosimendan accelerates recovery in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Cardiology J* 2016;23:610–5.
44. Santoro F, Ieva R, Musaico F, et al. Lack of Efficacy of Drug Therapy in Preventing Takotsubo Cardiomyopathy Recurrence: A Meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014;37:434–9.
45. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1039–48.
46. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420–8.
47. Sharkey SW, Pink VR, Lesser JR, Garberich RF, Maron MS, Maron BJ. Clinical Profile of Patients with High-Risk Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015;116:765–72.
48. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754–62. ■

Olavi Parkkonen
 LT, kardiologiaan erikoistuva
 Sydänkeskus, Kymenlaakson keskussairaala

Juha Sinisalo
 osastonylilääkäri, professori
 HYKS Sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Sidonnaisuudet:

- Olavi Parkkonen ja Juha Sinisalo: ei sidonnaisuuksia.

Chagas disease

ANDRÉS RICARDO PÉREZ-RIERA

EDGARDO SCHAPACHNIK

Abstract

Chagas disease (ChD) is an important cause of cardiomyopathy in Latin America. The electrocardiographic hallmark of chronic Chagasic cardiomyopathy (CCC) is the association of complete right bundle branch block with left anterior fascicular block and polymorphic premature ventricular contractions. The scar pattern in CCC is particularly dense and transmural when compared with the more patchy scar patterns seen in other non-ischemic cardiomyopathies.

CCC is the most frequent nonischemic substrate causing left ventricular tachycardia in Latin America. Compared with other etiologies of cardiomyopathies, CCC with heart failure is associated with a higher prevalence of stroke and pacemaker implantation and a worse health-related quality of life.

Introduction

Chagas disease (ChD), or American trypanosomiasis, is caused by the hemoflagellate protozoan *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi). The disease represents a major medical and social problem in Latin America, affecting 8–10 million people worldwide mainly in Latin America, where ChD remains one of the biggest public health problems, causing incapacity in infected individuals and more than 10 000 deaths per year. For many decades, ChD was a strictly rural disease. However, socio-economic changes, rural exodus, deforestation and urbanization have transformed the epidemiological profile of the disease, rendering it a more urban/peri-urban phenomenon.

Over the last few decades, with increased international migration, ChD has also become a problem for the developed

countries, and there are hundreds of thousands of patients around the world. The presence of ChD outside Latin America is due to population mobility, but cases of infection have also been reported among travelers returning from Latin America. Subsequent (autochthonous) transmission arises mainly from blood transfusions, congenitally through the placenta, and via transplantation. It was estimated in 2007 that 24–92 newborns born to South American T. cruzi-infected mothers in Spain may have been congenitally infected with T. cruzi. In the USA, epidemiologic reports estimated that 1.9% of the approximately 13 million Latin American immigrants in 2000, and 2% of the 17 million in 2007, were potentially infected with T. cruzi. Of these, 49 157 and 65 133 in 2000 and 2007, respectively, may have or may develop symptoms and signs of chronic ChD. In the USA, there are >300 000 ChD-infected individuals, 30 000–45 000 of whom are estimated to be undiagnosed. As T. cruzi can be detected in the blood of untreated infected individuals decades after they were infected, the infection can also be transmitted through a blood transfusion and organ transplantation, which is considered the second most common mode of transmission for T. cruzi.

Over the past 30 years, the rapid worldwide spread of HIV, in combination with the changing epidemiology of T. cruzi, has led to the emergence of T. cruzi/HIV co-infections. A diagnosis of a T. cruzi infection in HIV-positive individuals is particularly difficult. When ChD reactivates, especially in an HIV patient, it behaves like a separate disease with acute features, such as severe neurological symptoms. This can lead to misdiagnosis if the condition is confused with other infections; the most common differential diagnosis is toxoplasmosis. Furthermore, the traditional serological diagnostic tests for ChD are weaker and less sensitive, as HIV-positive patients are less likely to build a strong antibody response against the infection. The spread of the HIV pandemic has modified not only the pathological spectrum of Chagas disease, but also its epidemiology. From the 1980s, when the first case of HIV/T. cruzi co-infection was described, to today, cases have been reported in nine countries.

There are five main clinical forms of chronic chagasic cardiomyopathy (CCC): indeterminate, arrhythmogenic (predominantly dromotropic and extrasystolic), ventricular

dysfunction-associated, thromboembolic, and the mixed form. The clinical course of ChD is extremely variable, and although many individuals remain asymptomatic for long periods, approximately one third of infected patients develop life-threatening heart disease, including malignant ventricular tachyarrhythmias. Ventricular arrhythmias associated with CCC have high rates of morbidity and mortality.

The value of ECG in ChD

An electrocardiogram (ECG) is the method of choice in longitudinal population studies in endemic areas because it is simple, with a low cost and a good sensitivity. Additionally, the ECG has prognostic value.

Main ECG features in CCC

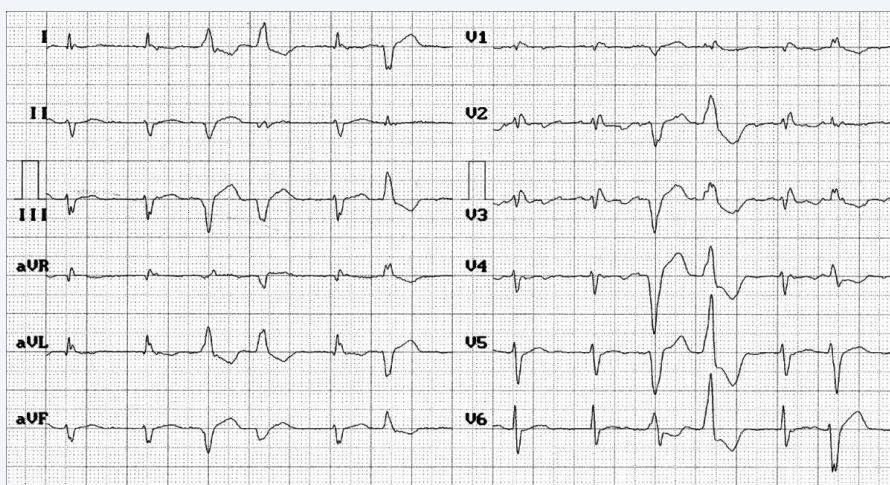
- Rhythm: frequent sinus node dysfunction – persistent sinus bradycardia (heart rate <50 bpm), SA block at different degrees, sinus arrest, and an inappropriate chronotropic response during a stress test. The corrected recovery time of the SA node and SA conduction time are altered (18%–30%).
- Dromotropic alterations in the atrioventricular (AV) conduction system: type II first- or second-degree blocks (14.3%), trifascicular block, and, in rare cases, total AV block (2.5%).
- Post-His: the most frequent ones are first-degree AV block with a broad QRS, which is located in the AV node in 50% of the cases and, in the rest, in the His-Purkinje system or both.
- Complete right bundle branch block (CRBBB) + left anterior fascicular block (LAFB), negative T waves and polymorphic ventricular complexes (PVCs) are typical

features (25%). Rosenbaum named the LAFB with left axis deviation as left anterior hemiblock, based on experimental animal models. Chagas emphasized the notorious PVCs during an examination as the cause of abnormalities in the cardiac rhythm and stressed the presence of an AV block, as detected with the Jacquet polygraph, since ECG was not available in Brazil at the time.

- Electrically inactive areas by an “apical aneurysm” are frequent.
- Sustained ventricular tachycardia (S-VT) and/or non-sustained ventricular tachycardia (NS-VT) have their main foci predominantly in the inferobasal and lateral regions, with marked epicardial predominance. The scar pattern is particularly dense and transmural in comparison to the more patchy scar patterns seen in other nonischemic cardiomyopathies. Endocardial unipolar voltage mapping serves to characterize the epicardial scar in this setting. The main mechanism is reentry, involving a fibrotic and/or left ventricular apical akinetic aneurysmatic area.
- Sudden cardiac death (SCD) is one of the most characteristic phenomena of CCC. Dr. Carlos Chagas described SCD in association with arrhythmias for the first time in 1911. SCD is the most common cause of death in patients with ChD.

Characteristic VT in the setting of CCC

- Epicardial origin is more frequent than an endocardial origin.
- Homogeneous basal-lateral LV involvement.
- Epicardial ablation is needed in the vast majority of patients with CCC-associated VT.



Typical ECG example of a 40-year-old man with CCC from an endemic rural area in Minas Gerais, Brazil

P wave difficult to visualize, which indicates intense fibrosis of atrial tissue.

LAFB: extreme shift of the frontal QRS axis to the left superior quadrant, approximately -75° , qR in I and aVL, rS in the inferior leads, with S wave in V5 and V6

CRBBB: triphasic complex, rsr' type, from V1 to V3, broad r wave in aVR and S wave in V5 and V6 and coupled polymorphic PVCs.

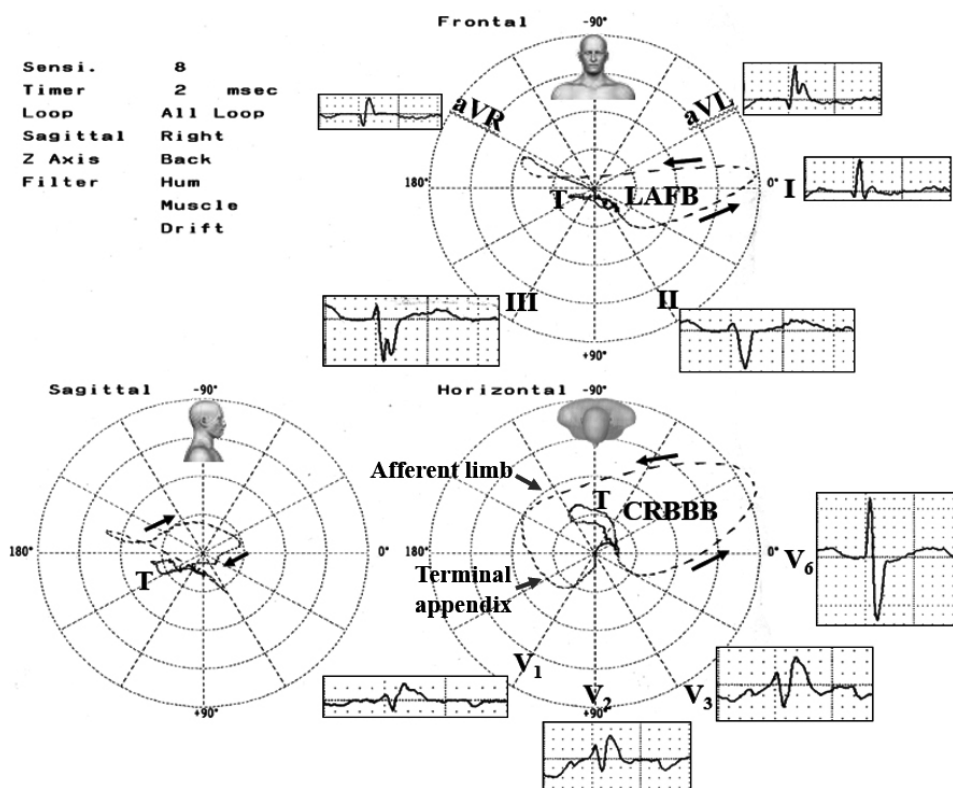
Classical triad: CRBBB + LAFB + polymorphic PVCs.



- Endocardial unipolar mapping is useful in identifying and characterizing the epicardial CCC scar.
- Approximately one third of infected patients develop life-threatening heart disease, including malignant ventricular arrhythmias. Fibrotic lesions secondary to CCC produce arrhythmogenic substrates that lead to the appearance and maintenance of ventricular events.
- In 2010 we described a first Brugada ECG phenocopy in a patient with chronic CCC.

Electrocardiographic features of poor prognosis in CCC

- Atrial fibrillation or flutter;
- Complete left bundle branch block (rare) and decreased ejection fraction;
- Total AV block;
- Anterior and inferior electrically inactive areas;
- Polymorphic PVCs or PVCs in salvos;
- NS-VT associated with decreased ejection fraction (when normal, the prognosis is good);
- Presence of S-VT.



ECG/vectorcardiography correlation of typical CCC

Frontal plane: QRS loop with a typical counter-clockwise rotation, QRS axis in the left superior quadrant: LAFB.

Horizontal plane: typical CRBBB. Vectorcardiographic Grishman or Kennedy type I variant: The QRS loop rotates in a counter-clockwise fashion, the afferent limb is located behind the X orthogonal limb, and the terminal dots are closer to one another, reflecting an end-conduction delay with a "glove finger-like" terminal appendix

located in the right anterior quadrant. Since the RV is depolarized later than normally, the LV depolarizes without some of the normal cancelation from RV forces. The T loop is oriented to the back.

Right sagittal plane: QRS loop predominantly located in the superior quadrants, with the terminal portion of the QRS loop in the anterior quadrants. The T loop is oriented to the back.

Conclusion: CRRR + LAFB.

Conclusions – ECG aspects

The association of complete RBBB with LAFB and polymorphic PVCs is the ECG hallmark of CCC. S-VT and/or NS-VT is almost homogeneously concentrated in the basal lateral LV, with a marked epicardial predominance over the endocardium. The scarring process in CCC seems to be particularly dense and transmural as compared with other nonischemic cardiomyopathies. Unipolar endocardial mapping with revisited voltage cutoff values serves to both identify and depict the epicardial scar in the setting of CCC. SCD is the most common cause of death in patients with ChD. Severe bradycardia may develop as a result of sinus node dysfunction or third-degree AV block, which requires permanent pacing.

References

1. Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. Chagas Heart Disease: An Update. *Am J Med.* 2015 Nov;128(11):1251.e7–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.036
2. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 2010 Jul-Aug;115(1-2):14–21. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.003
3. Neeki MM, Park M, Sandhu K, Seiler K, Toy J, Rabiei M, Adigoupula S. Chagas Disease-induced Sudden Cardiac Arrest. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2017 Oct 9;1(4):354–8. doi: 10.5811/cpcem.2017.5.33626
4. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007 Oct 30;102 Suppl 1:75–85.
5. Dubner S, Schapachnik E, Riera AR, Valero E. Chagas disease: state-of-the-art of diagnosis and management. *Cardiol J.* 2008;15(6):493–504.
6. Rosenbaum MB. Chagasic myocardiopathy. *Progr Cardiovasc Dis.* 1964 Nov; 7:199–225.
7. Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. “New morbid entity of man”. *Brazil-Médico.* 1910; 45:443–7.
8. Soto-Becerra R, Bazan V, Bautista W, Malavassi F, Altamar J, Ramirez JD, Everth A, Callans DJ, Marchlinski FE, Rodríguez D, García FC, Sáenz LC. Ventricular Tachycardia in the Setting of Chagasic Cardiomyopathy: Use of Voltage Mapping to Characterize Endoepicardial Nonischemic Scar Distribution. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Nov;10(11). pii: e004950. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004950
9. Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológico e clínico. “New morbid entity of man. General summary of etiological and clinical studies”. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1911; 3:3–59.
10. Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Rodríguez-Palomares J, Sulleiro E, Sao-Avilés A, Roure S, Valerio L, Evangelista A, Molina I. Chagas Cardiomyopathy: Usefulness of EKG and Echocardiogram in a Non-Endemic Country. *PLoS One.* 2016 Jun 16;11(6):e0157597. doi: 10.1371/journal.pone.0157597
11. Arce M, Riera AR, Femenía F, Baranchuk A. Brugada electrocardiographic phenocopy in a patient with chronic Chagasic cardiomyopathy *Cardiol J.* 2010;17(5):525–7. ■

Andrés Ricardo Pérez-Riera, M.D., Ph.D.
Laboratório de Metodologia de Pesquisa e Escrita Científica,
Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, São Paulo,
Brazil

Edgardo Schapachnik M.D.
General Director of Cardiolatina (faiweb.com),
Former Chief of the Chagas Disease Section of
the División Cardiología.
Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina

Conflict of interest:

- Andrés Ricardo Pérez-Riera and Edgardo Schapachnik: no conflict of interest.

Apikaalinen hypertrofinen kardiomyopatia

JORMA KOKKONEN

SARI KIVISTÖ

Tiivistelmä

Apikaalinen hypertrofinen kardiomyopatia (ApHCM) on hypertrofisen kardiomyopatian alamuoto, jossa paksuuntuma sijaitsee aina vasemman kammion kärjessä. Osalla potilaista on paksuuntumaa myös keskikammiossa, ja osalle voi kehittyä vasemman kammion kärjen aneurysma (apikaalinen aneurysma, AA). Keskikammion ahtaumaa ja AA:ta esiintyy ainoastaan ApHCM:ssa. ApHCM:n esiintyvyys on korkea Aasiassa, jossa sen osuus on noin kolmasosa kaikesta HCM:sta. Länsimaissa ApHCM:n osuus on 3–11 %, mutta on todennäköistä, että ApHCM on alidiagnosoitu. Patofysiologia ja oirekuva vaihtelevat voimakkaasti morfologisen alatyypin mukaan. Osa potilaista on täysin oireettomia, mutta osalla voi olla huomattava kammioarytmian ja äkkikuoleman riski ja/tai kehittyä vaikea sydämen vajaatoiminta. Erityisesti alatyyppeihin, johon liittyy keskikammion obstruktio systolessa, liittyy runsaasti sairastavuutta. Tässä alatyypissä kehittyy AA noin kolmasosalle potilaista. AA lisää erityisesti kammiotakykardian/kammiovärinän sekä sydänperäisen äkkikuoleman ja tromboemolisen aivoinfarktin riskiä. Sydämen MRI-tutkimus on keskeinen diagnostiikan ja seurannan työkalu.

Johdanto

Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) on yleisin periytyvä kardiomyopatia. Sen esiintyvyydeksi arvioidaan 1 tapaus 500 yksilöä kohden. Sairaus periytyy autosomissa vallitsevasti, ja noin puolessa tapauksista sairaus esiintyy perheittäin. HCM:ssa paksuuntuma sijaitsee tavallisimmin kammioiden väliseinässä. Apikaalinen hypertrofinen kardiomyopatia (ApHCM) kuvattiin ensimmäisen kerran Japanissa yli 40 vuotta sitten (1). ApHCM on HCM:n alamuoto, jossa paksuuntuma sijaitsee aina vasemman kammion kärjessä. Osalla potilaista on paksuuntumaa myös keskikammiossa, ja osalle voi kehittyä vasemman kammion kärjen aneurysma (apikaalinen aneurysma, AA) (2). Patofysiologia ja oirekuva vaihtelevat voimakkaasti lähinnä morfologisen alatyypin mukaan. Osa potilaista on täysin oireettomia, mutta osalla voi olla huomattava kammioarytmian, äkkikuoleman tai vaikean sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski.

Epidemiologia

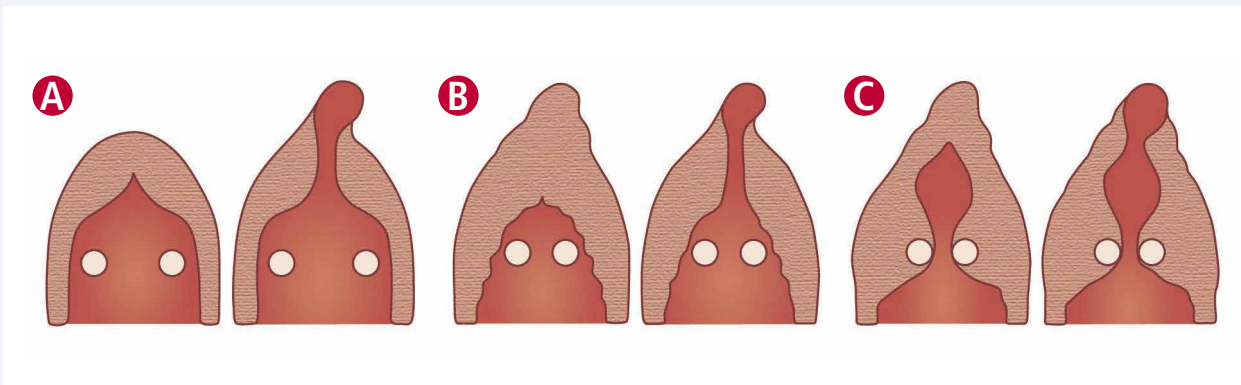
ApHCM:n esiintyvyys on korkea Aasiassa, jossa sen osuus on jopa 25–38 % kaikesta HCM:sta. USA:ssa ApHCM:n osuus on 3–11 % kaikesta HCM:sta, mutta on todennäköistä, että ApHCM on alidiagnosoitu länsimaissa (2).

Molekyyligenetiikka

ApHCM esiintyy useammin miehillä kuin naisilla. Sen molekyyligenetiikka ei poikkea muusta HCM:sta Kansainvälisissä tutkimuksissa tavallisimmat mutaatiot olivat *MYBPC3*- ja *MYH7*-geneissä (3). Samassa tutkimuksessa sairautta aiheuttava geenivirhe löytyi kuitenkin vain 25 %:lla potilaista. Tuoreissa Suomalaisissa HCM-tutkimuksissa sairautta aiheuttava geenivirhe löytyi 36–38 %:lla potilaista (4, 5). Geenitestauksen osuvuus tulee jatkossa parantumaan. Näin ollen HCM-potilaalle, jolla geenivirhettä ei ole vielä todettu, geenitestaus tulee uusien tutkimuslaboratorion ohjeiden mukaisesti siinä vaiheessa, kun tutkimuksen kattavuus on parantunut.

Morfologiset alatyypit

ApHCM:n kolmen morfologisen alatyypin jaottelu perustuu kaikukuvauksessa 4-lokerokuvasta loppudiatostoles-



Kuva 1. ApHCM:n morfologiset alatyypit (2). Jaottelu perustuu kaikukuvauksessa 4-lokerokuvasta loppudiastoissa tehtyyn arvioon. Kaikkiin alatyyppeihin voi liittyä apikaalinen aneurysma. Puhdas apikaalinen paksuuntuma (A). Sekamuotoinen paksuuntuma (B). Obstruktion aiheuttava keskikammion paksuuntuma (C). Kaikissa esimerkeissä (A–C) on oikealla myös apikaalinen aneurysma. (Kuva: Helena Schmidt)

sa tehtyyn arvioon. Kuvassa 1A on perinteinen puhdas ApHCM, jossa paksuuntuma rajoittuu vasemman kammion kärkeen. Kuvassa 1B on sekamuotoinen ApHCM, jossa paksuuntuma ulottuu keskikammion ja/tai basaalisen septumin alueelle. Kuvassa 1C on ApHCM:n alamuoto, jossa keskikammion paksuuntuma on niin huomattava, että se aiheuttaa verenvirtauksen obstruktion systolessa (2). Kaikissa kolmessa alatyypissä voi olla myös AA. Keskikammion ahtaumaa ja apikaalisia aneurysmia esiintyy käytännössä vain ApHCM:ssa.

ApHCM alatyyppeiden keskinäinen esiintyvyys vaihtelee eri tutkimuksissa. Puhdas ApHCM on yleisin. Keskikammion obstruktion aiheuttavaa alamuotoa on noin kolmasosa kaikista ApHCM:sta. Noin kolmasosalle potilaista, joilla on keskikammion obstruktio, kehittyy AA (6). Kuten HCM:ssa yleensä, myös ApHCM:ssa morfologisen alatyypin/fenotyypin kehittymiseen vaikuttavat tekijät ovat pitkälti tuntemattomat.

Patofysiologia ja kliininen kuva

Morfologiset alatyypit

Patofysiologia ja kliininen kuva vaihtelevat ApHCM:ssa suuresti ja riippuvat pitkälti morfologisesta alatyypistä. Potilaat, joilla on puhdas ApHCM ilman AA:ta, ovat vähäoireisia, ja diagnoosi tehdään usein vasta keski-ikässä (kuva 1A). Kammioarytmian riski on myös vähäinen tässä alatyypissä, mutta eteisvärinän esiintyminen on yleistä (7). Eteisvärinä on yleisin rytmihäiriö ApHCM:ssa. Esiintyvyys ApHCM-potilailla ei poikkea muista HCM-potilaista eli on noin 22 % (viisinkertainen muuhun väestöön verrattuna) (8).

Muissa alatyypeissä, joissa paksuuntuma ulottuu myös keskikammion alueelle, vasemman kammion toiminnallinen tilavuus pienenee (kuva 1B ja 1C). Tämä aiheuttaa vasemman kammion diastolisen dysfunktion. Muita myötävaikuttavia tekijöitä ovat HCM:aan liittyvä interstitialinen fibroosi ja iskemia (ks. myöhemmin). Seurauksena on va-

semman kammion täyttöpaineen nousu ja sydämen diastolinen vajaatoiminta. Tyypillisiä oireita ovat suorituskyvyn lasku ja rasisuhengenahdistus.

Alatyyppeihin, johon liittyy keskikammion obstruktio systolessa, liittyy runsaasti sairastavuutta (kuva 1C). Alkuvaiheessa apikaalinen alue tyhjenee täysin systolessa, ja virtausnopeus obstruktiokohdassa on korkea (> 2,7 m/s). Sairaudesta edetessä vasemman kammion kärkeen voi kehittyä AA noin kolmasosalle potilaista. Tällöin apikaalisen alueen tyhjeneminen systolessa häiriintyy, ja nähdään paradoksaalista virtausta alkudiastoissa apeksista kohti kammion basaalisia (*paradoxical diastolic jet flow*, PJF). (6). Tässä alatyypissä, jonka osuus on noin 10 % kaikista ApHCM-potilaista, esiintyy runsaasti komplikaatioita. Diastolinen vajaatoiminta voi edetä systoliseksi vajaatoiminnaksi, ja hidastunut virtaus AA:ssa lisää tromboembolisen aivoinfarktin riskiä. Edelleen AA lisää kammiotakykardian ja kammiövärinän sekä sydänperäisen äkkikuoleman riskiä (6).

Apikaalinen aneurysma

Apikaalinen aneurysma (AA) on ohutseinäinen dyskineettinen tai akineettinen osa vasemman kammion kärkeä (kuva 1). Se koostuu pääosin sidekudoksesta. AA esiintyy lähes yksinomaan ApHCM:ssa, erityisesti alatyypissä, jossa keskikammion paksuuntuma on niin huomattava, että se aiheuttaa verenvirtauksen obstruktion systolessa. Arvellaan, että keskikammion obstruktio lisää kammion kärjen seinämäkuormitusta johtaen kärjen pullistumiseen ja lopulta aneurysmaan. Koska muissakin ApHCM:n alatyypeissä esiintyy aneurysmia, muutkin tekijät voivat johtaa aneurysman muodostumiseen. On esitetty, että apikaalisen seinämähypertrofian aiheuttama iskemia voi johtaa aneurysman muodostumiseen (7).

AA lisää kammiotakykardian ja kammiövärinän sekä sydänperäisen äkkikuoleman riskiä (6). Elektrofysiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että arytmogeeninen subst-raatti sijaitsee AA:n suuaukossa, fibroottisen aneurysman



ja normaalin sydänlihaksen rajapinnassa. Noin 40 %:lla ApHCM-potilaista, joilla on AA, esiintyy lyhytkestoista kammiotakykardiaa (2).

Tuoreessa amerikkalaisessa seurantalutkimuksessa seurattiin keskimäärin 4 vuotta HCM-potilaita ja sellaisia ApHCM-potilaita, joilla oli AA (ApHCM-AA). HCM:aan liittyvien sydänkuolemien (vajaatoiminta, äkkikuolema) ja muiden sydäntapahtumien (onnistunut elvytys, ICD-terapia) ilmaantuvuus oli ApHCM-AA-ryhmässä kolminkertainen verrattuna HCM-ryhmään (6,4 %/vuosi vs. 2,0 %/vuosi) (9).

Hidastunut virtaus AA:ssa lisää tromboembolisen aivoinfarktin riskiä. Edellä mainitussa amerikkalaisessa tutkimuksessa 20 %:lla ApHCM-AA-potilaista havaittiin aneurysman trombi, ja 5 % sai aivoinfarktin (9).

Rintakipu

Sydänlihaksen perfuusio tapahtuu diastolessa, erityisesti alkudiaastolessa. Rintakipu on erittäin yleistä ApHCM:ssa. Sitä esiintyy jopa 90 %:lla potilaista. Suomalaisessa HCM-potilasaineistossa rintakipua esiintyy n. 20 %:lla potilaista. Rintakipu reagoi huonosti tavanomaiseen lääkehoitoon. Yleinen käsitys on, että rintakipu johtuu sydänlihaksen is-

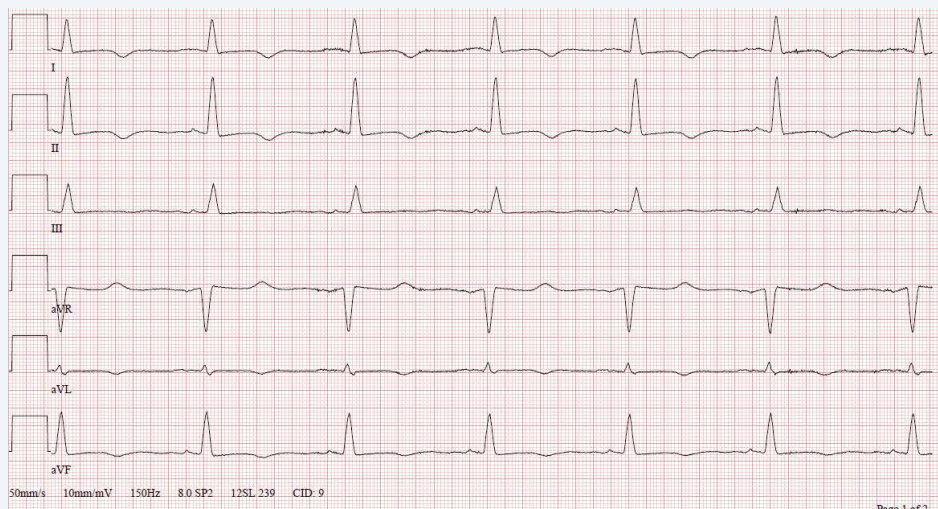
kemiasta, mutta mekanismit ovat huonosti tunnetut. On esitetty, että iskemia voi johtua sydänlihaksen sisäisten pienten suonten toiminnan häiriöstä tai epikardiaalisen seipelvaltimon puristumisesta (*myocardial bridging*) systoles- sa ja alkudiaastolessa. Tuoreessa tutkimuksessa osoitettiin, että ApHCM:ssa systolinen supistuminen pitkittyy apeksin alueella alkudiaastoleen. Tämä johtaa apeksin alentuneeseen perfuusioon, iskemiaan ja rintakipuun (10).

Löydökset

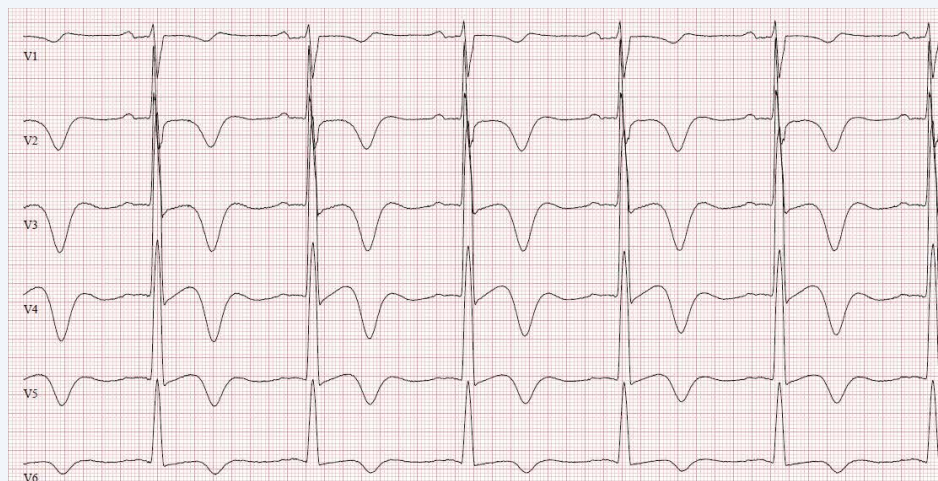
Kliinisen tutkimuksen löydökset riippuvat morfologisesta alatyypistä, ja ne voivat olla vähäiset. Keskikammiota ahtaavassa alatyypissä kuullaan voimakas ejektiotyyppinen systolinen sivuääni ulosvirtauskanavan alueelta.

EKG

ApHCM:n tyyppilöydöksenä on pidetty jättimäisiä T-inversioita (≥ 10 mm) lateraalisissa rintakytkennöissä yhdistettynä vasemman kammion hypertrofiamuutoksiin (kuva 2). Varhaisemmissa tutkimuksissa jättimäisten T-inversoiden esiintyvyys ApHCM:ssa oli 50 %, mutta tuoreimmissa sarjoissa ainoastaan 11 % (2).



Kuva 2. 50-vuotiaan naisen 12-kytkentäinen EKG. Korkeat R-heilahdukset kytkennöissä V4 ja V5 (EKG-LVH) sekä sekundaariset ST-laskut ja T-inversiot monessa kytkennässä. T-aaltojen syvyys on >10 mm kytkennöissä V3 ja V4. Taudille tyypillisesti todetaan hyvin suuret voltit QRS-heilahduksessa kytkennässä V4.



Kaikukuvaus

ApHCM:n diagnostiset tutkimukset käynnistyvät sydämen kaikukuvauksella (kuva 1). Kaikukuvauksessa voidaan arvioida paksuuntuman aste ja se, mitä seinämaalueita se koskee. Vasemman kammion kärjen (papillaarilihas-tason alapuolella) seinämän paksuus $\geq 13\text{--}15$ mm on diagnostinen ApHCM:lle. Kolmen morfologisen alatyypin jaottelu on kuvattu edellä. Alatyypissä, johon liittyy keskikammion obstruktio systolessa, voidaan dopplertutkimuksella mitata nopeita virtausnopeuksia ($> 2,7\text{ m/s}$) obstruktiokohdassa. Virtausprofiili on samanlainen kuin hypertrofisessa obstruktiivisessa kardiomyopatiassa, eli tikarimainen. Sairaudesta edetessä apikaalisen alueen tyhjeneminen systolessa häiriintyy, ja dopplertutkimuksella nähdään paradoksaalista virtausta alkudiaastossa apeksista kohti kammion basaalisia (*paradoxical diastolic jet flow*, PJF) (2).

Kaikukuvauksella voidaan myös arvioida kummankin kammion systolista funktiota ja täyttöpainetta (diastolinen funktio) sekä keuhkovaltimopainetta.

Keskeistä on selvittää, onko muodostunut AA. Sen havaitseminen voi olla vaikeaa kaikukuvauksella, jos näkyvyys on huono.

Magneettitutkimus

Nyky-suositusten mukaan sydämen magneettitutkimus (MRI) tulisi tehdä aina diagnoosivaiheessa, jos epäillään HCM:aa ja erityisesti jos epäillään ApHCM:aa. MRI:n vahvuus on siinä, että pystytään määrittämään kaikukuvauksessa huonosti näkyvien anterolateraalisen, apikaalisen ja inferoseptaalisen seinämän paksuus tarkasti (11). Edelleen pystytään määrittämään ApHCM:n alatyypin ja saadaan tietoa mahdollisesta AA:sta. Lisäksi gadoliniumtehosteinen kuvaus paljastaa myöhäistehostuman, joka kuvastaa paikallista sydänlihaskudoksen vaurioita paksuuntuma-alueella ja sen korvautumista sidekudoksella (korvausfibroosi). Myöhäistehostumien puuttuminen viittaa parempaan ennusteeseen. Myöhäistehostumaa esiintyy 40–75 %:lla sekä HCM- että ApHCM-potilaista. Myöhäistehostuman esiintyminen ja aste heijastavat kammiotakykardian ja sydänlakkikuoleman riskiä (kuva 3).

MRI:ssä voidaan myös määrittää myöhäistehostuman osuus ja vasemman kammion massa (g/m^2). Myöhäistehostuman osuus $> 15\%$ vasemman kammion kokonaismassasta viittaa kohonneeseen kammioarytmian/äkkikuoleman riskiin, ja tulosta voidaan käyttää osana ApHCM:n ennusteen arviointia (2).

Diagnostiikka

ApHCM:n oireet ja löydökset ovat epäspesifisiä. Oireettomat potilaat tulee ohjata lisäselvityksiin, mikäli EKG on poikkeava (vahva LVH, jättimäinen T-inversio) tai sukuhistoria on poikkeava (tiedossa oleva HCM, sydänlakkikuolema). Oireiset potilaat (hengenahdistus, rintakipu, arytmia, sivuääni, poikkeava EKG, kohonnut proBNP-pitoisuus) tulee ohjata lisäselvityksiin kardiologiseen yksikköön.

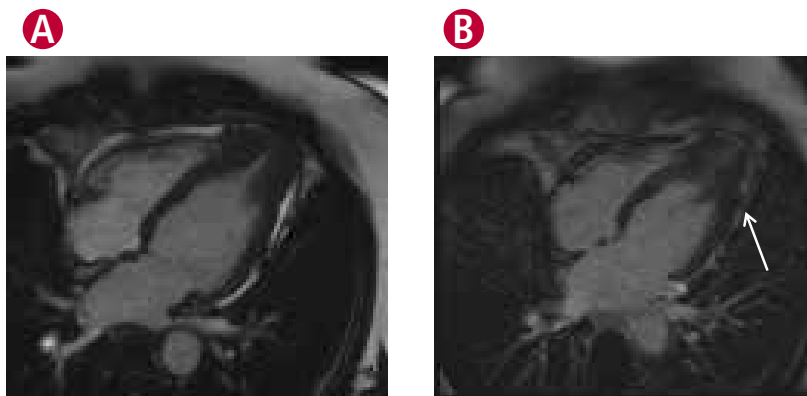
Ennusteen arviointi

Ennusteen arvio tulee tehdä kaikille ApHCM-potilaille. Yksityiskohdat on kuvattu Kardiologia-oppikirjassa (11). Keskeistä ApHCM:ssa on määrittää morfologinen alatyypin. Erityisen tärkeää on selvittää, onko kehittynyt AA. Erityisen haasteellinen on alatyypin, jossa on keskikammion obstruktio ja AA.

Hoito

Lääkehoito

Lääkehoito ApHCM:ssa on oireenmukaista. Lääkehoidon tavoite on parantaa diastolista täyttöä. Yleisimmin käytetään beetasalpaajia, mutta näyttö niiden tehosta on vähäinen. Beetasalpaajat eivät vähennä keskikammion obstruktiota eivätkä estä AA:n muodostumista (6). ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat eivät myöskään pysty vähentämään fibroosia HCM-potilaille (2, 13). Antikoagulaatiohoidon käytöstä ei ole suosituksia, mutta ApHCM:ssa, jossa on todettu AA, sitä tulee tapauskohtaisesti harkita. Yhdysvaltalaisessa seurantatutkimuksessa 50 %:lla ApHCM-AA-potilaista oli käytössä antikoagulaatiohoito (9).



Kuva 3. 60-vuotiasta naista oli seurattu lieväasteisen HCM:n vuoksi kaikukuvauksella. Loppudiaastolisessa MRI-kuvassa alatyypiksi paljastui ApHCM:n alamuoto, jossa keskikammion paksuuntuma on niin huomattava, että se aiheuttaa verenvirtauksen obstruktion systolessa (A) (vertaa kuvaan 1C). Apikaalista aneurysmaa ei ollut. Jälkitechostumakuvaus nähdään fibrosoituneen sydänlihaksen diffuusia jälkitechostumaa paksuuntuneen apikaalisen seinämän alueella (nuoli (B)).

Eteisvärinä

Sinusrytmin säilyttäminen ApHCM-potilailla on tärkeää. Yleisimmin käytetään beetasalpaajia ja amiodaronia, mutta näyttö lääkehoidon tehosta on vähäinen. Yhdysvaltaisessa seurantatutkimuksessa ApHCM-AA-potilaista 90 %:lla oli käytössä beetasalpaaja ja 20 %:lla amiodaroni (9). Katetriablaatiohoitoa tulee tapauskohtaisesti harkita. Ensimmäisen toimenpiteen jälkeinen onnistuminen ApHCM-potilailla ei eroa muista eteisvärinäpotilaista (8).

Kammiotakykardia

ApHCM:ssa ilman AA:ta rytmihäiriötahdistinhoidon aiheet ovat samat kuin HCM:ssa. Yksityiskohdat on kuvattu Kardiologia-oppikirjassa (12). AA erityisesti yhdistettynä keskikammion obstruktion sekä huomattava myöhäistehostumaosuus lisäävät kammiotakykardian/kammiovärinän ja sydänperäisen äkkikuoleman riskiä, jolloin harkitaan tapauskohtaisesti rytmihäiriötahdistimen asennusta (6). Edellä mainitussa seurantatutkimuksessa ApHCM-AA-potilaista 60 %:lla oli rytmihäiriötahdistin (9).

Arytmogeeninen substraatti sijaitsee AA:n suuaukossa, fibroottisen aneurysman ja normaalin sydänlihaksen rajapinnassa. Teknisistä syistä johtuen kateriablaatiohoidon tulokset ovat olleet vaatimattomat (2). Tapauskohtaisesti voidaan harkita myös kirurgista hoitoa.

Kirurginen hoito

ApHCM ei sovellu etanoliablaatiohoitoon. Apikaalista myektomiaa voidaan sydämensiirron sijasta harkita potilaalla, jolla maksimaalisesta lääkehoidosta huolimatta on vaikea sydämen vajaatoimintaoireisto (NYHA 3–4) ja/tai hallitsematon rytmihäiriötaipumus. Apikaalisessa myektomiassa laajennetaan vasenta kammiota resekoimalla sydänlihasta apeksin ja keskikammion paksuuntuma-alueilta. Samalla voidaan myös poistaa apikaalinen aneurysma. Tutkimuksissa 70 %:lla potilaista NYHA-luokka parantui toimenpiteen jälkeen tasolle 1–2, ja 80 %:lla potilaista rytmihäiriötaipumus oleellisesti vähentyi (2, 14). Suomessa ei ole tehty apikaalista myektomiaa.

Sydämensiirto ja apupumppu

ApHCM ei apikaalisen hypertrofian vuoksi sovellu apupumpuhoitoon (2). Sydämensiirtoa joudutaan harkitsemaan potilailla, joilla on maksimaalisesta lääkehoidosta huolimatta vaikea sydämen vajaatoimintaoireisto (NYHA 3–4) ja/tai hallitsematon rytmihäiriötaipumus. HCM:n osuus sydämensiirroista on pieni, n. 1 %. Seurantatutkimuksessa ApHCM-AA-potilaista 3 %:lle tehtiin sydämensiirto neljän vuoden seurannan aikana (9). Sydämensiirron tulokset HCM:ssa ovat samat kuin muista syistä tehdyssä sydämensiirroissa (2).

Seuranta

ApHCM-potilaiden seuranta noudattaa HCM-potilaiden seurantasuosituksia. Yksityiskohdat on kuvattu Kardiologia-oppikirjassa (12). ApHCM:ssa säännöllinen kuvantaminen on

keskeistä, koska morfologinen alatyyppe voi muuttua. Erityisesti tulee seurata, kehittykö apikaalinen aneurysma. MRI-tutkimusta voidaan suositella tehtäväksi 2–3 vuoden välein.

Sukuselvitys

Mikäli indeksipotilaan geenivirhe on tiedossa, tulee 1. asteen halukkaille sukulaisille tehdä suunnattu geenitesti. Geenitestiposiitiiviset sukulaiset ohjataan arvioitaviksi kardiologiseen yksikköön, jolla on kokemusta HCM-potilaiden hoidoista. Mikäli indeksipotilaalla ei ole tiedossa olevaa geenivirhettä, tulee 1. asteen halukkaille sukulaisille tehdä sydämen kaikututkimus ja EKG-rekisteröinti HCM:n poissulkemiseksi. Mikäli löydökset viittaavat HCM:aan, tulee potilaat ohjata jatkoarvioon. Mikäli löydökset (kaiku kuvaus ja EKG) ovat normaaleja, on kiistanalaista, tuleeko potilaita jatkossa seurata. On huomattava, että geenitestin osuvuus tällä hetkellä HCM:ssa/ApHCM:ssa on varsin huono, 25–38 %, mutta geenitestauksen osuvuus tulee jatkossa parantumaan. Näin ollen indeksipotilaille, jolla geenivirhettä ei ole vielä todettu, geenitestausta tulee uusien tutkimuslaboratorion ohjeiden mukaisesti siinä vaiheessa, kun tutkimuksen kattavuus on parantunut.

Viitteet

1. Sakamoto T, Tei C, Murayama M ym. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasonocardiographic study. *Jpn Heart J* 1976;17:611–29.
2. Jan MF, Todaro MC, Oreto L ym. Apical hypertrophic cardiomyopathy: present status. *Int J Cardiol* 2016;222:745–59.
3. Towe EC, Bos JM, Ommen SR ym. Genotype–phenotype correlations in apical variant hypertrophic cardiomyopathy. *Congen Heart Dis* 2015;10:E139–E145.
4. Jääskeläinen P, Vangipurapu P, Raivo T ym. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2019;6:436–45.
5. Leivo K, Koskenvuo JW ja Heliö T. Kardiomyopatiapotilaiden geenitutkimukset HYKS:in perinnöllisten sydänsairauksien poliklinikalla. *Sydänääni* 2018;29(1):43–51.
6. Elsheshtawy MO, Mahmoud AN, Abdelghany M ym. Left ventricular aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction: A systematic review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:854–65.
7. Killu AM ja Asirvatham SJ. Have we reached the apex. Catheter ablation in hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Am Coll Cardiol: Clin Electrophysiol* 2018;4:351–4.
8. Chen X, Dong J-Z, Du X ym. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovascular Electrophysiol* 2018;29:951–7.

9. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS ym. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:761–73.
10. Stephenson E, Monney P, Pugliese F ym. Ineffective and prolonged apical contraction is associated with chest pain and ischaemia in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;251:65–70.
11. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ ym. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645–9.
12. Kuusisto J ja Sinisalo J. Hypertrofinen kardiomyopatia, sivut 779–94. Kirjassa *Kardiologia* (J Airaksinen ym. toim.). Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2016.
13. Axelsson A, Iversen K, Vejstrup N ym. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: The INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:123–31.
14. Nguyen A. ja Schaff HV. Surgical myectomy. Subaortic, midventricular, and apical. *Cardiol Clin* 2019;37:95–104. ■

Jorma Kokkonen

*LKT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri
Keski-Suomen keskussairaala*

Sari Kivistö

*LT, dosentti, radiologian erikoislääkäri
HUS Kuvantaminen*

Sidonnaisuudet:

- Jorma Kokkonen ja Sari Kivistö: ei sidonnaisuuksia.

Lasten kardiomyopatiat

ANITA AROLA

TIINA OJALA

Tiivistelmä

Lasten kardiomyopatiat ovat heterogeeninen joukko sydänlihaksen sairauksia, joiden etiologia ja ennuste poikkeavat jossain määrin aikuisten vastaavista. Vaikka solun sarkomeeri- ja tukirankaproteiineja koodaavien geenien virheet selittävät valtaosan lastenkin kardiomyopatioista, mitokondriopatiat, metaboliset sairaudet ja syndroomat ovat merkittäviä etiologisia tekijöitä etenkin systeemioireisilla imeväisillä. Kardiomyopatioiden hoito keskittyy toistaiseksi pääosin oireiden, kuten sydämen vajaatoiminnan ja rytmihäiriöiden, hoitoon ja ehkäisyyn. Osaan lasten kardiomyopatioista, esim. rasvahappoaineenvaihdunnan häiriöihin ja joihinkin kertymäsairauksiin, on kuitenkin olemassa myös spesifinen, parantava hoito. Sen vuoksi etiologian huolellinen selvittäminen heti diagnoosin varmistuttua on tärkeää. Moderni geenidiagnostiikka mahdollistaa tarvittaessa myös perinnöllisyysneuvonnan, sikiöseulontatutkimukset, alkiodiagnostiikan ja oireettomien sukulaisten tunnistamisen. Uusimpien tutkimustulosten perusteella lasten kardiomyopatioiden geneettisen etiologian selvittäminen tulisi laajentaa koskemaan myös sydämen kehitykseen ja perinnöllisiin rytmihäiriösairauksiin liittyviä geneejiä.

Johdanto

Lasten kardiomyopatiat ovat heterogeeninen joukko harvinaisia sydänlihaksen sairauksia. Niiden luokittelu noudattaa aikuisten sydänlihassairauksien luokittelua, joka perustuu kliiniseen taudinkuvaan, sydämen kuvantamislöydöksiin sekä sydänlihasnäytteiden histopatologisiin

muutoksiin (1). Luokittelu on osin keinotekoinen, sillä löydöksiä ei voida aina luokitella selvästi mihinkään ryhmään kuuluviksi, ne saattavat muuttua ajan myötä, ja osalla potilaista on samanaikaisesti piirteitä useista eri kardiomyopatiatyypeistä.

Dilatoiva eli laajentava (DCM) ja hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) muodostavat valtaosan, arviolta noin 85 % kaikista lasten kardiomyopatioista (2). Restriktiivinen (RCM) ja trabekuloiva kardiomyopatia (LVNC, left ventricular non-compaction) ovat paljon harvinaisempia. Arytmogeenista oikean kammion kardiomyopatiaa (ARVC), jossa oikean kammion lihassenämä korvautuu rasva- ja sidekudoksella, ei juuri tavata lapsuusiässä (3). Lapsilla esiintyy näiden standardifenotyyppien lisäksi ns. mixed-fenotyyppisiä. Imeväisikäisen mitokondriaaliseen HCM:aan voi liittyä vaikea vasemman kammion hypokinesia ja/tai trabekulaatio, ja sarkomeerigeenidefektin voi aiheuttaa varhaisen DCM:n (2). HCM voi vähitellen muuttua klassiseksi DCM:ksi, ja sekä RCM:aan että trabekuloivaaan kardiomyopatiaan voi liittyä DCM:n tai HCM:n piirteitä (2).

Kardiomyopatioiden ilmaantuvuus alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla on noin 1–1,5/100 000/v (4–6). Ilmaantuvuus on suurinta imeväisiässä, jopa 8/100 000/vuosi, ja sekä DCM:aa että HCM:aa voidaan todeta jo sikiökaudella (4, 7). Imeväisän jälkeen ilmaantuvuus pienenee selvästi ja pysyy tasaisena leikki- ja alakouluikäisen ajan, mutta alkaa lisääntyä uudelleen teini-iässä (4).

Dilatoiva kardiomyopatia

DCM:ssa vasen (joskus myös oikea) kammio on laajentunut ja sen pumppufunktio heikentynyt. Ensisijaisesti kyseessä on sydänlihassolujen supistumishäiriö, jota sydän pyrkii kompensoimaan syketaajuutta nostamalla ja kammioseinämiä paksuntamalla. Kun kompensatiomekanismit eivät riitä, kammio laajenee ja ohenee. Sekundaarisina muutoksina kehittyvät läppärenkaan venymisestä johtuva mitraaliläpän vuoto ja vasemman eteisen dilataatio. Samankaltaisia löydöksiä voidaan nähdä fulminantissa myokardiitissa, rakenteellisissa sepelvaltimopoitteavuuksissa (esim. ALCAPA) ja imeväisen supraventrikulaarisessa takykardiassa, jotka on otettava huomioon DCM:n erotusdiagnostiikassa.

Jopa 75–80 %:lla DCM:aa sairastavista lapsista on diagnoosivaiheessa sydämen vajaatoiminta (4, 8, 9). Sydämen vajaatoiminnan diagnostiikka on haasteellista, ja oireet ovat sitä epämääräisempiä mitä pienempi lapsi on. Imeväisissä tyypillisiä oireita ovat syöttövaikeudet ja huono menestyminen, isommilla lapsilla ja nuorilla väsymys, yleinen huonovointisuus ja heikentynyt rasituksen sieto (2). Vajaatoiminnan edetessä ilmaantuvat tihtynyt ja puuskuttava hengitys, nopea syke, vatsakivut sekä pahoinvointi ja oksentelu, jotka usein tulkitaan virheellisesti hengitystietä tai suolistoinfektio-oireiksi (10, 11). Rytmihäiriöt ja äkkikuolema ovat harvinaisempia kuin aikuisilla (8, 9, 12). Vaikeassa pumppufunktion häiriössä tromboemboliset komplikaatiot ovat mahdollisia (2, 12).

Hypertrofinen kardiomyopatia

HCM:ssa vasemman kammion seinämä on joko paikallisesti (kammioväliseinä, vasemman kammion takaseinä, hyvin harvoin sydämen kärki) tai konsentrisesti paksuuntunut. Septumin yläosan sukkulamaiseen hypertrofiaan voi liittyä vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtautuminen. Sydänlihaksen histologisessa tutkimuksessa tyypillisiä löydöksiä ovat sydänlihassolujen hypertrofia ja epäjärjestys sekä asteeltaan vaihteleva fibroosi. Patofysiologiassa keskeisiä tekijöitä ovat diastolinen relaksaatiohäiriö ja mikroverenkierron häiriöistä johtuva sydänlihasiskemia.

Suuri osa leikki- ja kouluikäisistä lapsista on diagnoosivaiheessa oireettomia ja ohjautuu tutkimuksiin sydämen sivuäänänen tai suvussa todetun HCM:n vuoksi (2, 4, 13). Teini-iässä oireina voivat olla rintakivut, rytmihäiriötunteukset, tajuttomuuskohtaukset tai äkkikuolema (4, 13). HCM:aan liittyvä rytmihäiriöriski on varhaislapsuudessa pieni, mutta alkaa lisääntyä voimakkaasti toisella vuosikymmenellä ja teini-iässä. Nuorilla ja nuorilla aikuisilla HCM onkin merkittävin äkkikuoleman syy (14). Imeväisikäisellä oireena voi olla vaikea sydämen vajaatoiminta (15).

Trabekuloiva kardiomyopatia

Trabekuloiva- eli nonkompaktaatiokardiomyopatia on lasten kolmanneksi yleisin kardiomyopatia (2). Tämä sydänlihassairaus luetaan kuuluvaksi luokittelemattomiin kardiomyopatioihin (1), koska on edelleen kiistanalaista, onko poikkeava kudosteisuus eli trabekulaatio periytyvä sydämen kehityshäiriö vai synnynnäinen tai hankittu sydänlihassairaus, jossa usein nähdään DCM:n, HCM:n tai RCM:n piirteitä (2). Trabekuloiva kardiomyopatia voi liittyä myös sydämen rakenteellisiin vikoihin, tavallisimmin eteis- tai kammioväliseinä aukkoihin tai pulmonaalitenoosiin sekä oireyhtymiin ja neuromuskulaariin sairauksiin (2).

Tyypillistä on sydänlihaksen löyhän sisäkerroksen paksuuntuminen vähintään 1,4-kertaiseksi ulompaan tiiviiseen kerrokseen verrattuna sekä sormimaiset ulokkeet, trabekelit, ja niiden väliin jäävät poukammat (16). Useimmiten poikkeavaa trabekulaatiota esiintyy vasemman kammion

kärjen ja alalateraaliseinä alueella. Sydämen kaikukuvauslöydös on tyypillinen, mutta rajanveto etenkin vastasyntyneillä nähtävään normaaliin trabekulaatioon on toisinaan haasteellista. Tyypillisiä oireita ovat sydämen vajaatoiminta ja vakavat kammiosyntyiset rytmihäiriöt. Vasemman kammion trabekkeleiden väliin jäävät poukammat ovat alttiita trombiin muodostukselle, erityisesti jos vasemman kammion supistuminen on heikentynyt (16).

Restriktiivinen kardiomyopatia (RCM)

RCM on lasten kardiomyopatioista harvinaisin. Sille on tyypillistä kammioden täyttöhäiriö, joka näkyy kaikukuvauksessa mitraali- ja trikuspidaaliläppien restriktiivisenä dopplervirtausprofiilina kammioden täyttövaiheen aikana. Sairauden alkuvaiheessa sydänlihaksen supistumiskyky on usein hyvä, eivätkä kammiot ole merkittävästi laajentuneet tai paksuuntuneet (17). Kammioirestriktio johtaa kuitenkin vähitellen eteisten huomattavaan laajenemiseen. Seurauksena on keuhkovaltimopaineen nousu, kammioden pumppu-toiminnan häiriö, kehon ääreisosien turvotukset sekä nesteen kertyminen keuhkoihin ja vatsaonteloon. Rytmihäiriöt ja tromboemboliset komplikaatiot ovat tavallisia (17).

Etiologia

Lasten kardiomyopatioiden etiologia on heterogeeninen: arviolta 30–40 % on geneettisiä, 20 % metabolisia ja 10–15 % syndroomiin liittyviä (8, 18, 19). Myokardiitin uskotaan selittävän noin 10–20 % DCM-tapauksista (9, 20). Osa kardiomyopatioista jää edelleen idiopaattiseksi. Lasten kardiomyopatioiden syitä on esitetty taulukossa.

Autosomaalinen dominantti periytyminen on tavallisin periytymismekanismi sekä lapsilla että aikuisilla, mutta myös autosomaalista resessiivistä, X-kromosomaalista ja mitokondriaalista periytymistä on kuvattu. Etenkin autosomissa dominantisti periytyvissä kardiomyopatioissa patogeenisinä pidettyjä geenivariantteja on löydetty eniten solun supistusproteiinien (sarkomeeri), tukirangan, Z-juosteen ja tumakalvon proteiinien sekä desmosomiproteiinien ja solujen kalsiumsignalointia säätelevien proteiinien geeneistä (2, 21, 22). Nämä geenivariantit voivat olla periytyviä tai uusia, *de novo*-mutaatioita. Viimeksi mainitut ovat tyypillisiä etenkin ns. RASopatioissa tai imeväisikäisen mitokondriaalisissa kardiomyopatioissa (2). Varhain ilmaantuvien muotojen taustalla voi joskus olla kahden eri geenin mutaatioita (*double heterozygosity*).

Varsinkin imeväis- ja leikki-ikäisten lasten kardiomyopatiat saattavat olla osa systeemisairautta, kuten mitokondriopatiaa, aineenvaihduntasairautta, kromosomipoikkeavuutta tai oireyhtymää. Etiologiaa on etsittävä aktiivisesti, sillä osaan näistä sairauksista on olemassa spesifinen hoito, jonka avulla sydänlihassairaus on palautuva (19, 23).

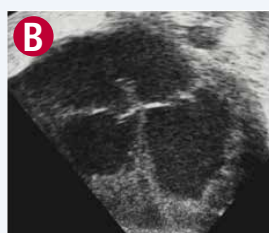
Mitokondriaalinen kardiomyopatia johtuu solun energia-aineenvaihdunnan vaikeasta häiriöstä. Tyypillisen konsentrisen hypertrofian ja vaikean sydämen vajaatoimin-



TAULUKKO 1.

Lasten kardiomyopatioiden syitä

| | DCM | HCM | RCM | LVNC |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Geneettinen/familiaalinen | + | + | + | + |
| Infektiot | 10–20 % entero-, adeno-, herpesvirukset, parvovirus B19, <i>Borrelia burgdorferi</i> | - | ? | ? |
| Lihassairaudet | Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, LGMD | | | |
| Hormonaaliset häiriöt | hypotyreoosi, hypertyreosi | diabeetikkoäitien lapset | | |
| Autoimmuuni- ja sidekudossairaudet | nivelreuma, SLE, polymyosiitti, skleroderma, endokardiaalinen fibroosi, sarkoidoosi Kawasakin tauti | | | |
| Syndroomat | Barthin sdr | Noonan, Costello, LEOPARD, Beckwith-Wiedemann, Friedreichin ataksia | | |
| Takyarytmiat | + | | | |
| Lääkkeet | + | + | | |



Kuva 1. Sikiökaudella alkanut rasvahappoaineenvaihdunnan beeta-ketjun toimintahäiriöön liittyvä vaikea trabekuloiva/hypertrofinen sydänlihassairaus. Sikiöllä havaittiin hydroperikardi (A, tähti) ja sydänlihas todettiin trabekuloituneeksi ja paksuksi 32. raskausviikolla (B–C). Sikiö oli myös pienikokoinen ja luut olivat lyhyet. Lapsi jouduttiin synnyttämään 33. raskausviikolla etenevän sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Tehohoidosta huolimatta hän menehtyi vuorokauden iässä. Post mortem -MRI:ssä todettiin mikrokefalia. Potilaan kromosomit olivat normaalit 46 (XX). Ihobiopsiaviljelyn jatkoanalyysit vahvistivat potilaan diagnoosiksi HADHB-geenin laajan homotsygoottisen deleetion (c.1109+243_1438-703del). Vanhemmat, jotka olivat keskenään serkuksia, olivat variantin suhteen heterotsygootteja. Löydös mahdollisti alkiodiagnostiikan seuraavissa raskauksissa.

nan aiheuttavat joko tuman geenivirheet, jotka periytyvät peittyvästi, tai harvemmin maternaalisesti periytyvät mitokondriaalisen DNA:n geenivirheet (23). Lapsilla sairaus voi manifestoitua hyvin varhain, jopa sikiöaikana, ja lapsen kuolema ennen syntymää tai pian syntymän jälkeen on tavallista (24, 25). Imeväisiässä esim. virusinfektio voi laukaista nopeasti etenevän sydämen vajaatoiminnan tai aiheuttaa aiemmin terveen lapsen äkkikuoleman (7).

Rasvahappojen beetaoksidaation häiriöt ovat imeväisiässä ilmaantuvia vaikeita aineenvaihdunnan sairauksia, joihin voi liittyä myös sydänlihassairaus (26). Kaikki tunnetut beetaoksidaation häiriöt periytyvät autosomissa peittyvästi. Yleisin häiriö liittyy pitkäketjuisten rasvahappojen beetaoksidaatiohäiriöön (LCHAD-puutos), jossa pitkäketjuisia rasvahappoja pilkkovan entsyymin alfa-ketoglutaryyli-koodeerava geeni on viallinen. Sairauteen on olemassa spesifinen hoito, joka varhain aloitettuna korjaa myös sydänlihassaurion. Entsyymien beeta-ketjun toimintahäiriöön johtavat patogeeniset variantit ovat hyvin harvinaisia, ja niihin liittyy usein jo sikiöaikana todettava fataali HCM (kuva 1). LCHAD-puutos voidaan tunnistaa vastasyntyneiden seulonnassa veren poikkeavien asylikarnitiinipitoisuuksien perusteella.

Imeväisiässä ilmaantuva HCM on tyypillinen löydös ns. RASopatioissa, kuten Noonanin, Costellon ja LEOPARD-oireyhtymissä sekä Beckwith-Wiedemannin oireyhtymässä (27, 28).

Jokaisen kardiomyopatiaa sairastavan lapsen vanhemmat ja sisarukset tulisi tutkia riippumatta oireista ja sukuhistoriasta (29). Sukuanamneesista olisi hyvä selvittää sydänlihassairauksien lisäksi myös äkkikuolemat, rytmihäiriöt, sydänsirrot, tahdistimet ja lihassairaudet sekä muut perinnölliset sairaudet. Tietojen perusteella voidaan

piirtää sukupuu, joka usein antaa viitteitä periytymismekanismista. Ensimmäisen asteen sukulaisten lisäksi sekä kliiniset että geneettiset tutkimukset voidaan tarvittaessa ulottaa myös muihin sukulaisiin (ns. *cascade genetic testing*) (29). Erityisesti komplekseissa fenotyypeissä geneettisiä tutkimuksia on hyvä suunnitella yhdessä perinnöllisyyslääkärin ja lastenneurologin kanssa.

Ennuste

Lasten kardiomyopatioiden ennuste vaihtelee huomattavasti kardiomyopatian tyypin, sairastumisiän, oireiden, sydänlihaksen histologisten löydösten, sukhistorian ja mahdollisesti sairautta modifioivien geneettisten ja ympäristötekijöiden mukaan. Yksittäinen geenivirhe voi aiheuttaa samassakin perheessä monenlaisia taudinkuvia, ja samoissa geeneissä olevat mutaatiot voivat aiheuttaa erityyppisiä kardiomyopatioita (2). Lisäksi pieneltä osalta potilaista saattaa löytyä useita sairautta aiheuttavia geenimutaatioita, mikä tekee sairauden vaikeusasteen ja ennusteen arvioinnista yksittäisen potilaan kohdalla haasteellista.

DCM:n ennuste on hyvin vaihteleva. Sydämen vajaatoimintalääkityksen ja tehohoidon kehittämisestä huolimatta 30–50 % lapsista menehtyy tai saa sydänsiirteen (2). Kuolleisuudesta valtaosa ilmaantuu kahden ensimmäisen vuoden aikana sairauden toteamisesta (12, 20). Uusimpien pitkäaikaisseurantatutkimusten perusteella näyttää siltä, että

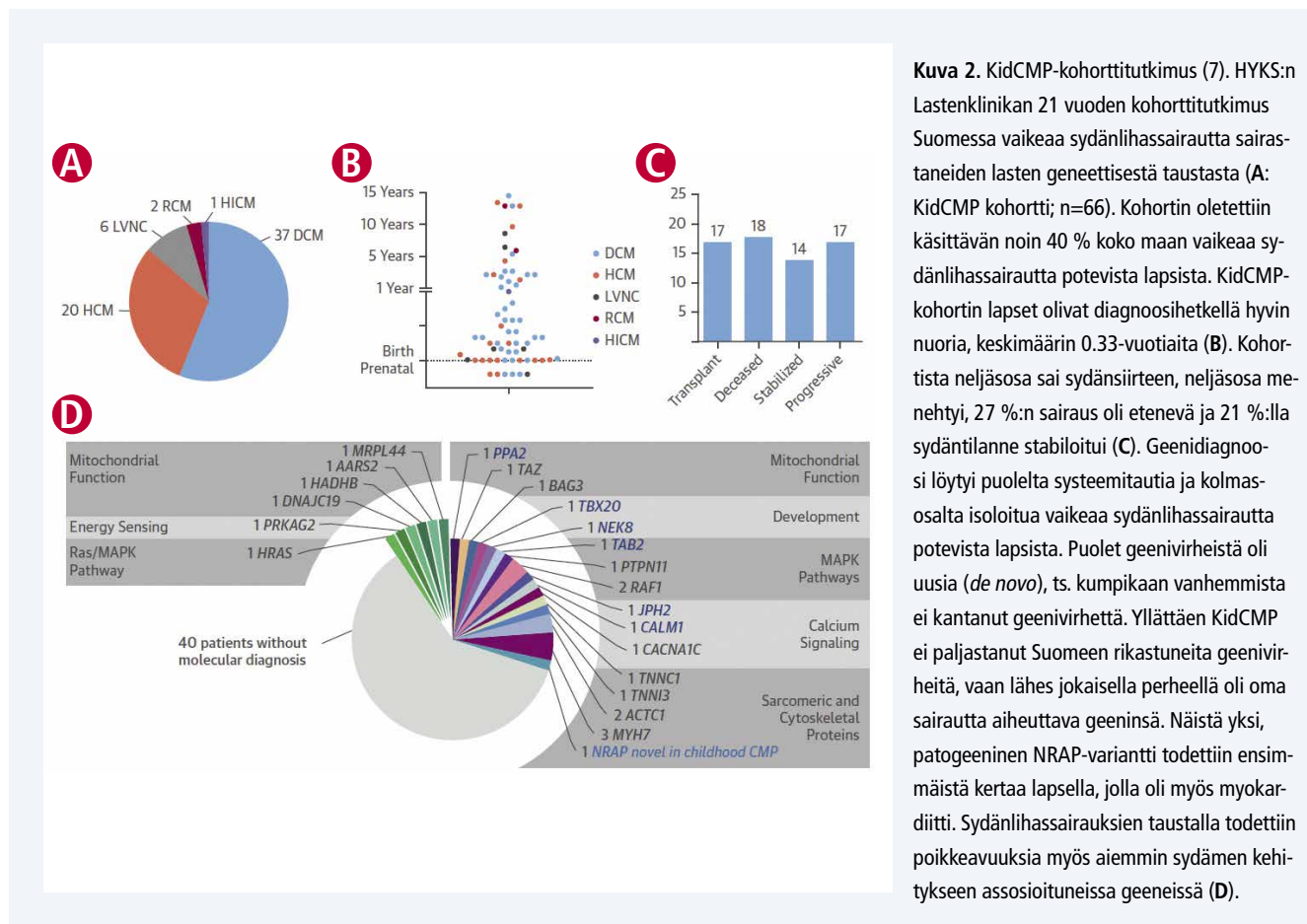
myöhemmin kuolleisuus tasaantuu enintään muutamiin prosentteihin vuodessa (30). Toisaalta yli 20 %:lla DCM:aa sairastavista lapsista sydämen pumppufunktio normalistuu kahden vuoden seurannassa (8, 9, 31). Tämä koskee etenkin imeväisikäisiä potilaita. Ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat iän lisäksi sydämen vajaatoiminta sekä vasemman kammion dilataation ja dysfunktion aste (12, 32).

Sarkomeeri-HCM:aan liittyvän äkkikuoleman vaara alkaa lisääntyä voimakkaasti toisella vuosikymmenellä, ja äkkikuolema voi pahimmassa tapauksessa olla kardiomyopatian ensimmäinen oire (18). Monet HCM-potilaat elävät kuitenkin normaalia elämää ilman lääkitystä tai merkittäviä rajoituksia. Kuolleisuus sarkomeeri-HCM:ssa on selvästi pienempi kuin aiemmin ajateltiin, noin 1 % vuodessa (13, 15). Imeväisikäisten HCM-potilaiden kuolleisuus on jopa 30 % kahdessa vuodessa (15). Heillä HCM liittyy tyypillisesti johonkin aineenvaihduntasairauteen tai oireyhtymään. HCM:ssa myös vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, suvussa esiintyneet äkkikuolemat ja sydämen vajaatoiminta viittaavat huonoon ennusteeseen (13, 15).

KidCMP-kohorttitutkimus

– lasten vaikeat kardiomyopatiat (kuva 2)

Tähän merkittävään suomalaistutkimukseen kerättiin vuosina 1993–2014 kaikki 0–15-vuotiaat vaikeaa kardiomyopatiaa sairastavat lapset ja nuoret (7). Kaikki lapset (n = 66) tarvitsivat inotropipitukea tai invasiivista monitorointia tai



Kuva 2. KidCMP-kohorttitutkimus (7). HYKS:n Lastenklinikan 21 vuoden kohorttitutkimus Suomessa vaikeaa sydänlihassairautta sairastaneiden lasten geneettisestä taustasta (A: KidCMP kohortti; n=66). Kohortin oletettiin käsittävän noin 40 % koko maan vaikeaa sydänlihassairautta potevista lapsista. KidCMP-kohortin lapset olivat diagnosoitavilla hyvin nuoria, keskimäärin 0.33-vuotiaita (B). Kohortista neljäsosa sai sydänsiirteen, neljäsosa menehtyi, 27 %:n sairaus oli etenevä ja 21 %:lla sydäntilanne stabiloitui (C). Geenidiagnosi löytyi puolelta systeemitautia ja kolmasosalta isoitua vaikeaa sydänlihassairautta potevista lapsista. Puolet geenivirheistä oli uusia (*de novo*), ts. kumpikaan vanhemmista ei kantanut geenivirhettä. Yllättäen KidCMP ei paljastanut Suomeen rikastuneita geenivirheitä, vaan lähes jokaisella perheellä oli oma sairaus aiheuttava geeninsä. Näistä yksi, patogeeninen NRAP-variantti todettiin ensimmäistä kertaa lapsella, jolla oli myös myokardiitti. Sydänlihassairauksien taustalla todettiin poikkeavuuksia myös aiemmin sydämen kehitykseen assosioituneissa geeneissä (D).



olivat sydämensiirtokandidaatteja. Kaikille tehtiin geenitestaukset uuden sukupolven DNA-sekvensointimenetelmällä rinnakkaissekvensointia ja koko eksomin sekvensointia hyväksi käyttäen. Löydettyjä geenivariantteja tutkittiin edelleen solubiologisista tutkimuksien ja proteiiniomallinnuksen avulla.

Kolmasosalla lapsista kardiomyopatia manifestoitui imeväisissä, ja tutkittavien keski-ikä oli vain neljä kuukautta. Suurimmalla osalla (56 %) todettiin DCM. Klassinen HCM todettiin vajaalla kolmasosalla, LVNC 9 %:lla ja RCM 3 %:lla.

Geenidiagnoosi löytyi 50 %:lta niistä, joilla oli systeemioireita, ja kolmasosalta niistä, joilla oli isolettu sydänlihassairaus. Lähes puolet todetuista geenivirheistä oli *de novo* -mutaatioita, 34 % resessiivisesti ja vain 20 % dominantisti periytyviä. Suuri osa mutaatioista todettiin sarkomeeriproteiineja ja solun tukirangan proteiineja koodaavissa geeneissä. Kukin mitokondriaalisista mutaatioista todettiin vain yhdellä lapsella/perheellä. Löydös on yllättävä ottaen huomioon suomalaisten geneettisen isolaatin. Mielienkiintoista oli, että aiemmin vain sydämen synnynnäisiin rakennevikoisiin tai perinnöllisiin rytmihäiriönsairauksiin liitettyjä geenejä löytyi myös sydänlihassairauksien taustalta.

Tutkimustulokset viittaavat siihen, että lasten ja etenkin imeväisten kardiomyopatioiden taustalta tulisi aktiivisesti etsiä klassisten kardiomyopatiageenien lisäksi sydämen kehitykseen, MAPK-signaalointiin ja aineenvaihduntaan liittyviä geenejä.

Viitteet

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P ym. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
- Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD ym. Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;15:121:855–73.
- Iyer VR, Chin AJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D). *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2013;163C:185–97.
- Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela A-L ym. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol* 1997;146:385–93.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF ym. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348:1647–55.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LW ym. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639–46.
- Vasilescu C, Ojala TH, Brillhante V, Ojanen S, Hinterding HM, Alastalo T-P ym. Genetic basis of severe childhood-onset cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2324–38.
- Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M ym. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006;114:2671–8.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S ym. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–76.
- Hollander SA, Addonizio LJ, Chin C, Lamour MJ, Hsu DT, Bernstein D ym. Abdominal complaints as a common first presentation of heart failure in adolescents with dilated cardiomyopathy. *Am J Emerg Med* 2013;31:684–6.
- Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C ym. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2013;29:1535–52.
- Arola A, Jokinen E, Tuominen J, Ruuskanen O. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998;101:369–76.
- Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012;98:1044–54.
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381:242–55.
- Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM ym. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013;382:1889–97.
- Almeida AG, Pinto FJ. Non-compaction cardiomyopathy. *Heart* 2013;99:1535–42.
- Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ ym. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126:1237–44.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M ym. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: Results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332–8.
- Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL ym. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012;18:396–403.
- Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ ym. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Failure Clin* 2010;6:401–13.
- Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, Towbin JA, Colan SD, Orav EJ ym. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. *Pediatrics* 2006;117:880–8.
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364:1643–56.

23. Bates MG, Bourke JP, Giordano C, d'Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J* 2012;33:3023–33.
24. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, O'Brian Smith E, Neish SR ym. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004;114:925–31.
25. Ware SM, El-Hassan N, Kahler SG, Zhang Q, Ma Y-W, Miller E ym. Infantile cardiomyopathy caused by a mutation in the overlapping region of mitochondrial ATPase 6 and 8 genes. *J Med Genet* 2009;46:308–14.
26. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2485–506.
27. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF ym. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442–8.
28. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2015;39:13–19.
29. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P ym. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–28.
30. Alexander PMA, Daubeney PEF, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD ym. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:2039–46.
31. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, Canter CE, Pahl E, Wilkinson JD ym. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1405–13.
32. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA ym. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2011;124:814–23. ■

Anita Arola
 LT, lastenkardiologian erikoislääkäri
 Tyks Lasten ja nuorten klinikka

Tiina Ojala
 LT, dosentti, lastenkardiologian erikoislääkäri
 HUS, Uusi lastensairaala

Sidonnaisuudet:

- Anita Arola ja Tiina Ojala: ei sidonnaisuuksia.

Eteismyopatia

PEKKA RAATIKAINEN

HANNU PARIKKA

Tiivistelmä

Eteismyopatia on yleensä seurausta muista sydänsairauksista. Isoloidussa eteismyopatiassa rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset rajoittuvat sydämen eteisiin, ja kammioiden toiminta voi olla normaalia. Sen esiintyvyys, diagnostiset kriteerit ja kliininen merkitys ovat vielä monin osin epäselviä. Eteismyopatia altistaa eteisvärinälle, heikentää eteisten mekaanista ja sähköistä toimintaa ja lisää sydänperäisen embolisaation vaaraa. Lisäksi se vaikeuttaa eteisvärinän estohoitoa ja sykkeenhallintaa. Eteismyopatialle ominaiset muutokset (mm. hypertrofia, fibroosi) voidaan osoittaa kudospäätteistä. Eteiskudospäätteiden ottaminen on kuitenkin riskialtista, minkä vuoksi diagnostiikkaan on kehitetty biokemiallisia markkereita ja sydämen kuvantamismenetelmiä. Eteismyopatian parempi tuntemus voi avata uusia mahdollisuuksia eteisvärinän hoitoon ja helpottaa tukoksia estävän hoidon kohdentamista eteisvärinäpotilailla.

Johdanto

Tavanomaisissa kardiomyopatioissa koko sydän on affisioitunut (1). Viime vuosina on havaittu, että joissain tapauksissa kardiomyopatia rajoittuu vain sydämen eteisiin eikä kammioiden toiminta ole häiriintynyt (2–4). Eteismyopatiassa (*atriopathy, atrial cardiomyopathy*) on tärkeä merkitys eteisvärinän synnyssä ja etenemisessä sekä sydänperäisessä embolisaatiossa. Eteisten fibrotisoituminen altistaa eteisvärinälle, heikentää eteisvärinän hoidon tehoa ja lisää tromboembolisten komplikaatioiden vaaraa (2, 4). Pelkästään eteisiin rajoittuva kardiomyopatia eli eteismyopatia (*atriopathy*) tunnetaan huonosti, eivätkä sen diagnostiikka ja hoito ole vielä kehittyneet samalla tavalla kuin tavanomaisen kardiomyopatioiden. Tässä katsauksessa käsittelemme eteismyopatian etiologiaa, seurauksia, diagnostiikkaa, kliinistä merkitystä ja hoitomahdollisuuksia.

Määritelmä ja luokittelu

Termiä eteismyopatia käytettiin tieteellisessä kirjallisuudessa ensimmäistä kertaa vuonna 1972 kuvaamaan perinnöllistä oireyhtymää, johon liittyi vaikeita eteisperäisiä rytmihäiriöitä, eteis-kammiokatkos sekä eteisten sähköisen ja mekaanisen toiminnan pysähtyminen (*atrial standstill*) (5). Vastikään julkaistun kansainvälisen konsensusdokumentin mukaan eteismyopatialla tarkoitetaan mitä tahansa eteisten rakenteeseen, supistuvuuteen tai sähköiseen toimintaan kohdistuvaa prosessia, joka voi aiheuttaa kliinisesti merkittävän taudinkuvan (3).

Tyypillisiä solutasolla havaittavia muutoksia ovat eteislihassolujen hypertrofia, sidekuduskertymät, inflammaatio sekä muutokset ionikanavien toiminnassa ja eteisten autonomisessa hermotuksessa (3). Näiden muutosten vaikutuksesta eteisten koko kasvaa ja supistuvuus heikenee, ja eteisperäisten rytmihäiriöiden ja tromboembolisten komplikaatioiden vaara kasvaa (2, 4). Eteismyopatia jaetaan patologisten muutosten sijainnin perusteella neljään luokkaan (3). Sydämen vajaatoiminnan NYHA- tai sepelvaltimotaudin CCS-luokituksesta poiketen EHRAS-luokitus ei ota kantaa eteismyopatian vaikeusasteeseen eikä sen aiheuttamiin oireisiin. Kolmessa ensimmäisessä luokassa histologiset muutokset keskittyvät kardiomyosyytteihin (EHRAS I), fibroblasteihin (EHRAS II) tai molempiin

TAULUKKO 1.

Eteismyopatian EHRAS-luokitus (3) ja tyypillisiä aiheuttajia.
EHRAS-luokkien välillä on paljon päällekkäisyyttä, ja eri muotojen esiintyvyys saattaa vaihdella ajan myötä.

| EHRAS luokka | Muutosten sijainti | Histologisia ominaispiirteitä | Tyypillisiä aiheuttajia |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| EHRAS I | Sydänlihassolut ("cardiomyocyte-dependent") | Sydänlihassolujen hypertrofia ja myolyysi Ei fibroosia | Itsenäinen eteisvärinä Geneettiset poikkeavuudet Diabetes |
| EHRAS II | Fibroblastit ("fibroblast-dependent") | Sidekudoksen kertyminen Kardiomyosyytit ovat normaaleja | Ikääntyminen Tupakointi |
| EHRAS III | Kardiomyosyytit ja fibroblastit ("mixed cardiomyocyte-fibroblast dependent") | Muutoksia sydänlihassoluissa ja sidekudoksen lisääntymistä | Sydämen vajaatoiminta Sydämen läppäviat |
| EHRAS IV | Soluvälitilan rakenteet ("noncollagen deposits") | Amyloidoosi Granulomatoosi Inflammatoriset muutokset Rasvakertymät | Eteisten amyloidoosi Tulehdus Granulomatoosi |

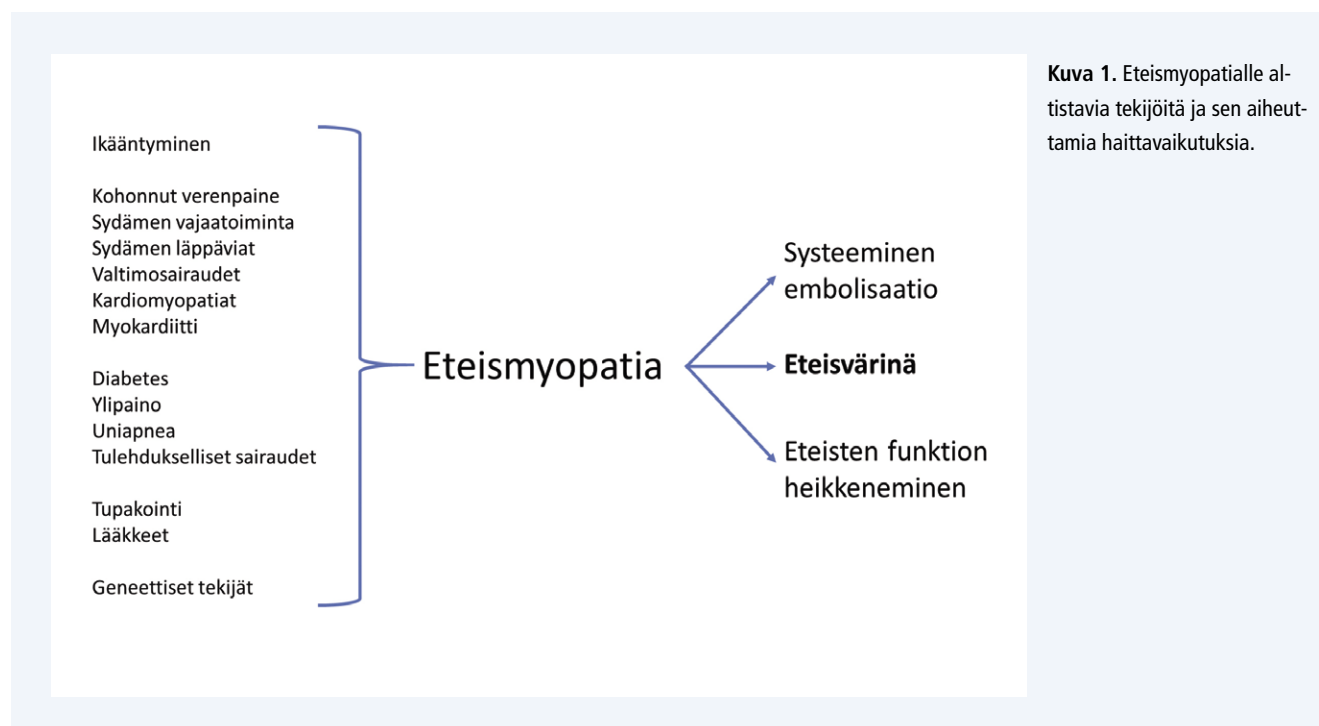
(EHRAS III). EHRAS IV -luokassa muutoksia on havaittavissa erityisesti soluvälitilassa (taulukko 1).

Esiintyvyys

Eteismyopia liittyy useimmiten muihin sydänsairauksiin. Isoloitun, vain eteisiin rajoittuvan eteismyopatian esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta ei ole tarkkaa tietoa. Se on kuitenkin vilkkaan tutkimuksen kohteena, ja tietoa sen esiintyvyydestä ja kliinisestä merkityksestä kertyy nopeasti.

Etiologia

Eteismyopatian syyt ovat moninaiset (kuva 1) (6). Tavallisesti se liittyy ikääntymiseen ja sydänsairauksiin (sekundaarinen atriopatia) (3, 7). Sydän- ja verisuonisairauksista eteismyopatiaa aiheuttavat etenkin kohonnut verenpaine, valtimosairaudet, sydämen vajaatoiminta, läppäviat, kardiomyopatiat ja myokardiitti (3). Muita eteismyopatiaa aiheuttavia sairauksia ja tekijöitä ovat mm. diabetes (8), obeiteetti (9), uniapnea (10), tupakointi (11) ja eräät lääkkeet (12). Sytostaattien ja rintakehän sädehoidon vaikutus on



salakavala, sillä ne voivat aiheuttaa hitaasti kehittyviä muutoksia sydämen toiminnassa, mikä voi johtaa vuosien viiveellä eteismyopatiaan ja rytmihäiriöihin (13).

Primaarisessa atriopatiassa tauti kohdistuu vain eteisiin, eikä sen taustalla ole muuta selkeästi osoitettavaa syytä. Geneettisissä tutkimuksissa itsenäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla on havaittu mutaatioita kalium- ja natriumionikanavia koodaavien geenien (14) lisäksi myös myosiinigeenissä (MYL4) (15) sekä konneksiinien (16) ja natriureettisten peptidien tuotantoon vaikuttavissa geeneissä (17). Itsenäinen eteisvärinä ruokkii itse itseään aiheuttamalla muutoksia sekä ionikanavien toiminnassa että eteisten rakenteissa (18). Ionikanavamuutokset voivat palautua rytminsiirron myötä, mutta rakenteelliset muutokset, kuten eteisten koon kasvu ja fibrotisoituminen, ovat pysyviä. Kottkamp on esittänyt, että eteisten fibroottinen kardiomyopatia ei ole seurausta rytmihäiriöstä vaan on pikemminkin eri eteisvärinätyyppejä yhdistävä patofysiologinen tekijä (19).

Seuraukset

Eteisvärinän synty ja eteneminen

Eteismyopatialla on tärkeä rooli eteisvärinän synnyssä, etenemisessä ja hoidossa. Inflammaatio, vapaat radikaalit ja eteisten venytys aiheuttavat muutoksia ionikanavien toiminnassa ja eteislihassolujen rakenteessa ja lisäävät sidekudoksen muodostumista (20, 21). Sidekudoksen kertyminen ja eteislihassolujen rakennemuutokset hidastavat impulssin johtumista ja muuttavat eteisten sähköisen toiminnan epävakaaaksi, mikä altistaa kiertoaktivaatioon pohjautuville rytmihäiriöille (22, 23).

Toiminnallisen ja rakenteellisen uudelleen muovautumisen (remodeling) myötä eteiset muuttuvat rytmihäiriötä suosiviksi. Mitä fibroottisempi eteinen on, sitä huonommin rytminsiirto ja eteisvärinän estolääkitys tehoavat. Marrouchi ym. ovat osoittaneet, että vaikeassa eteismyopatiassa myös katetriablaatiohoito menettää tehoa (24). Eteisvärinän uusiutumisen lisäksi magneettitutkimuksessa havaittu fibroosi voi ennakoita myös sinussolmukkeen toimintahäiriötä, tromboottisia tapahtumia ja kohtauksittaisen eteisvärinän muuttumista pysyväksi.

Tromboemboliset komplikaatiot

Eteisvärinään liittyy merkittävä sydänperäisen embolisaation vaara. Ajallinen yhteys eteisvärinän ja tromboembolisten komplikaatioiden välillä on kuitenkin epäselvä. Esimerkiksi ASSERT-tutkimuksessa vain 8 %:lla potilaista eteisvärinä todettiin alle 30 päivää ennen aivotapahtumaa, ja 16 %:lla potilaista ensimmäinen eteisvärinäepISODE dokumentoitiin vasta aivotapahtuman jälkeen (25). Syy tähän on epäselvä, mutta on mahdollista, että tukosvaara ei liity eteisvärinään sinänsä vaan pikemminkin rytmihäiriön taustalla olevaan eteismyopatiaan, joka lamaa eteisten supistuvuutta ja endoteelin toimintaa ja aktivoi hyytymisjärjestelmää.

Diagnostiikka

Eteismyopatian diagnostiikka ja vaikeusasteen arviointi on vaikeaa ja perustuu usealla eri menetelmällä saadun tiedon synteisiin. Yhteenveto eteismyopatian diagnostiikassa käytettävistä menetelmistä on esitetty taulukossa 2.

EKG

Normaalin sinusrytmin aikana otetussa EKG:ssä havaittavia eteismyopatiaan viittaavia löydöksiä ovat mm. P-aallon amplitudin madaltuminen sekä P-aallon keston ja PQ-ajan piteneminen (2). Tyypillisesti P-aalto on kaksihuippuinen ja > 120 ms alaseinäkytkennöissä, ja V1-kytkennässä voi P-aallon loppuosa olla korostunut (ns. P terminal force). Mikään näistä ei kuitenkaan ole eteismyopatialle spesifinen löydös eikä siten yksinään riitä diagnoosiin. Pitkälle edenneessä eteismyopatiassa eteisvärinä ja muut eteisperäiset rytmihäiriöt ovat tavallisia.

Sydämen kaikukuvaus

Kajoamattomista kardiologisista kuvantamismenetelmistä yleisimmin käytössä on sydämen kaikukuvaus. Tavanomaisessa transtorakalisessa kaikukuvauksessa saadaan nopeasti ja helposti tietoa paitsi eteisten koosta ja toiminnasta myös vasemman kammion koosta ja toiminnasta, läppäviöistä ja muista eteismyopatiaan läheisesti liittyvistä rakenteellisista ja toiminnallisista tekijöistä. M-kuvasta mitattavan vasemman eteisen poikkimitan ja eteisvärinän ilmaantumisen välillä on suora yhteys (26). Monimutkaisien rakenteiden takia poikkimitta kuvastaa kuitenkin huonosti vasemman eteisen kokoa, minkä vuoksi suositeltavaa on mitata eteisen tilavuus joko 2D-kuvasta tai mieluummin 3D-kuvasta. Normaalisti vasemman eteisen tilavuus on < 34 ml/m² (27).

Poikkeava mitraalivirtauksen A-aalto ja käänteinen virtaus keuhkolaskimoihin ovat merkki vasemman eteisen mekaanisen toiminnan heikkenemisestä. Kudosdopplerillä ja muilla uudemmilla kaikukuvausmenetelmillä (esim. speckle tracking, strain, integrated back scatter) voidaan mahdollisesti arvioida eteisten toimintaa ja uudelleen muovautumisen aiheuttamaa fibrotisoitumista tarkemmin (28). Ruokatorven kautta tehtävässä sydämen kaikukuvauksessa voidaan havaita mahdolliset sydämen sisäiset hyytymät ja mitata eteiskorvakkeen tyhjenemisnopeus.

Sydämen tietokonekuvaus

Sydämen tietokonekuvaus on hyvä ja tarkka menetelmä eteisten tilavuuden mittaamiseen. Sitä käytetään yleisesti keuhkolaskimoiden ja eteiskorvakkeen anatomian arviointiin sekä sydämen sisäisen tromboosin poissulkemiseen eteisvärinän katetriablaatioimenpiteiden yhteydessä. Kaikututkimuksesta ja sydämen magneettitutkimuksesta poiketen sydämen tietokonekuvaus potilas altistetaan röntgensäteilylle.

Sydämen magneettitutkimus

Sydämen magneettitutkimus (MRI) on tietokonekuvausta parempi menetelmä eteisten toiminnan ja uudelleen muo-

TAULUKKO 2.

Eteismyopatian diagnostiikassa ja vaikeusasteen arvioinnissa käytettäviä menetelmiä.
Eteismyopatian osoittamiseen ei ole olemassa spesifistä keinoa, ja käytännössä sen diagnoosi ja vaikeusasteen arvio pohjautuvat useiden eri menetelmien antamaan tietoon.

| Tutkimusmenetelmä | Eteismyopatiaan liittyviä löydöksiä | Edut ja haitat |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-kytkentäinen EKG | P-aallon keston ja PQ-ajan piteneminen P-aallon amplitudin madaltuminen Eteisperäiset rytmihäiriöt | Helposti saatavilla Epäspesifinen |
| Biomarkkerit | Tulehdusmerkkiaineet (mm. CRP, IL-6, TNF- α , osteoprotegeeriini) \uparrow Natriureettinen peptidi (BNP, pro-BNP) \uparrow Hyytymisjärjestelmän aktivaatiomarkkerit (vWF, tPA, D-dimeeri) \uparrow | Helposti saatavilla Epäspesifisiä ja raja-arvot suurelta osin epäselviä |
| Sydämen kaikututkimus | Vasemman eteisen koko \uparrow Diastolinen toimintahäiriö (mitraalivirtauksen A-aalto, E/e'suhde, kudos-Doppler) | Helposti saatavilla oleva monipuolinen tutkimus Epäspesifinen |
| Sydämen tietokonekuvaus | Vasemman eteisen koko \uparrow Vasemman eteisen ja keuhkolaskimoiden anatomiset muutokset | Hyvä mittaustarkkuus Saatavuus huonompi kuin kaikukuvauksen Säderasitus |
| Sydämen magneettitutkimus | Vasemman eteisen koko \uparrow Vasemman eteisen toiminta \downarrow Eteisten fibrotisoituminen (jälkitechostumat, T1 kuvantaminen) | Non-invasiivinen menetelmä fibroosin osoittamiseen Saatavuus usein huono |
| Elektroanatominen kuvantaminen | Eteisten koko \uparrow Vasemman eteisen sähköinen toiminta \downarrow | Antaa tietoa eteisten rakenteista ja sähköisestä toiminnasta Sähkösignaalien matala amplitudi ja fragmentoituminen on merkki fibroosista Erityisosaamista vaativa invasiivinen tutkimus |
| Sydänlihاسبiopsia | Eteismyosyyttien hypertrofia Eteisten fibrotisoituminen Amyloidoosi | Kultainen standardi eteismyopatian diagnostiikassa Invasiivinen ja riskialtis tutkimus |

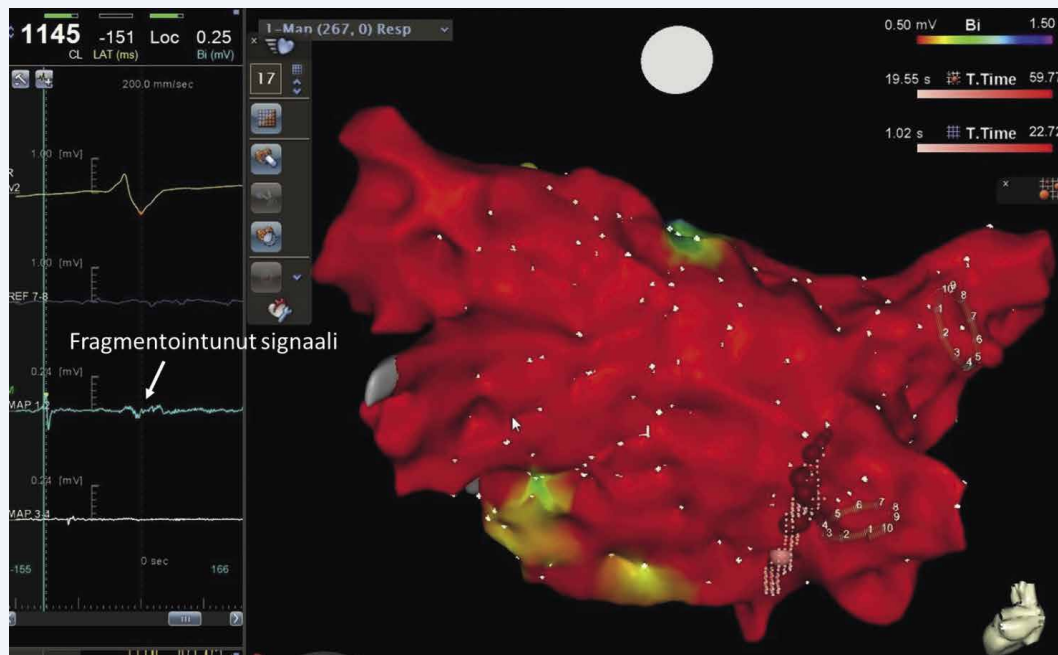
vautumisen arviointiin. Monien tutkimusten perusteella sillä voidaan kuvantaa myös eteisten fibrotisoitumista. Fibroosi näkyy MRI:ssä jälkitechostumina, joiden laajuus voidaan mitata tarkoitukseen kehitettyjä ohjelmia käyttäen. Marrouchi ym. ovat osoittaneet, että jälkitechostumien ja katetriablaation jälkeisen eteisvärinän uusiutumisen välillä on suora yhteys. Potilailla, joilla fibroosi kattoi yli 30 % eteisen seinämästä, eteisvärinän uusiutumisen todennäköisyys oli yli neljä kertaa suurempi kuin niillä, joilla fibroosia oli alle 10 % eteisen seinämästä (69 % vs. 15 %) (24, 29). Tämän pohjalta on esitetty, että MRI:tä voitaisiin käyttää apuna eteisvärinän ablaation potilasvalinnassa ja ablaation suunnittelussa. MRI:ssä havaittu fibroosi ennustaa myös sinussolmukkeen toimintahäiriöitä, trombootti-

sia tapahtumia ja kohtauksittaisen eteisvärinän etenemistä pysyväksi. Lisäksi MRI:ta on käytetty katetriablaation jälkeen ablaatioleesioiden transmuraalisuuden osoittamiseen (24).

Elektroanatominen kartoitus

Elektroanatomisilla kartoitusjärjestelmillä (esim. Carto™, Ensite Precision™) saadaan tarkkaa tietoa eteisten anatomista ja sähköisestä toiminnasta. Arpeutuneilla alueilla sähköisten signaalien amplitudi on myös sinusrytmin aikana matala (tyypillisesti alle < 0.20 mV), ja signaalit ovat fragmentoituneita ja/tai jakautuneita (ns. kaksoispotenti-aali) (19). Mitä laajempi matala-amplitudinen alue on, sitä todennäköisemmin eteisvärinä uusiutuu ablaation jälkeen.





Kuva 2. Vasemman eteisen elektroanatominen "substraattikartta". Eteisvärinän reablaation yhteydessä Carto™-laitteistoa käyttäen tehdyssä volt-tikartassa fibroottisille alueille tyypilliset matala-amplitudiset (<math>< 0.50\text{ mV}</math>) ja fragmentoituneet (nuoli) signaalit on merkitty punaisella ja normaalit signaalit violetilla. Eteisvärinä uusiutui pian toimenpiteen jälkeen, vaikka keuhkolaskimot saatiin eristettyä.

Kuvassa 2 on esimerkki pitkälle edenneestä eteismyopatiasta. Vasemman eteisen elektroanatominen kartoitus on riskialtis transseptalisesti tehtävä toimenpide. Kryopallolla tehtävässä eteisvärinän ablaatiossa ei saada tietoa eteis-substraatista.

Biologiset merkkiaineet

Eteismyopatialle ei ole olemassa spesifistä biologista merkkiainetta. Tulehdustilaa kuvastavien merkkiaineiden ja eteisperäisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuuden välillä on kuitenkin suora yhteys (21, 30). On osoitettu, että CRP:n suurentunut pitoisuus ennakoii eteisvärinän ilmaantumista. Myös IL-6:n, TNF- α :n, aldosteronin ja valkosolujen määrän ja eteisvärinän ilmaantuvuuden välillä on selvä yhteys. Toisaalta on osoitettu, että eteisvärinä lisää tulehdusta ja eteisvärinän onnistunut ablaatio vähentää tulehdusmerkkiaineiden pitoisuutta.

Myös natriureettiset peptidit (BNP, pro-BNP), troponiinit ja erilaiset hyytymisjärjestelmän aktiivisuutta kuvaavat merkkiaineet (mm. D-dimeeri, von Willebrandin tekijä) ovat yhteydessä eteisvärinään ja siihen liittyviin komplikaatioihin (17, 31). Mikään niistä ei kuitenkaan ole eteisvärinälle spesifinen, eikä niiden avulla voida suoraan arvioida eteismyopatian vaikeusastetta.

Eteisbiopsia

Vakiintunut menetelmä eteismyopatian diagnostiikassa on histologisten muutosten (ks. edellä) osoittaminen eteisestä otetusta kudospätkästä (3). Kudospätkä voidaan ottaa perkutaanisesti tekemällä sydänlihaskiopsia (32). Eteisseinämä on kuitenkin ohut, ja kiopsiaan liittyy suuri perforaation vaara, minkä vuoksi eteisbiopsioita ei suositel-

la. Jos potilaalle tehdään avosydänleikkaus muusta syystä, voidaan kudospätkä ottaa turvallisemmin.

Kliininen merkitys

Eteismyopatialla on itsenäinen vaikutus eteisvärinän ilmaantuvuuteen, tukosvaaraan ja eteisvärinän estohoidon tehoon. On mahdollista, että eteismyopatian osoittaminen helpottaisi antikoagulaatiohoidon ja eteisvärinän hoitotavan (rytmihallinta vs. sykkeenhallinta) valintaa ja toteutusta. Mikäli eteinen on sairas, antikoagulaatiohoito voi olla aiheellinen myös potilailla, joilla ei ole todettu eteisvärinää. Toisaalta osa suuren riskin (CHA₂DS₂VASc \geq 2) eteisvärinäpotilaista ei ehkä hyödy antikoagulaatiohoidosta, ja osa voi tarvita tavallista tehokkaampaa tukosten estohoitoa (esim. yhdistelmähoito antikoagulantilla ja ASA:lla tai ADP-reseptorin salpaajalla tai eteiskorvakkeen sulkku ja antikoagulaatiohoito yhdessä).

Eteisvärinän estolääkityksen ja katetriablaatiohoidon teho riippuu eteismyopatian vaikeusasteesta. Jos estohoidon odotettavissa oleva teho on huono, sykkeenhallinta on usein paras vaihtoehto. Vasemman eteisen koon ja estohoidon tehon välillä on käänteinen yhteys. Eteisen koko on kuitenkin varsin epäherkkä mittari ja ilmentää pitkälle edennyt eteismyopatiaa. Jos käytössä olisi herkempi ja luotettavampi keino osoittaa eteismyopatia, voisimme ehkä kohdentaa katetriablaatiohoimenpiteet nykyistä paremmin ja välttää turhia toimenpiteitä. Myös rytmihäiriölääkityksen valinta voisi helpottua, sillä eteismyopatian tyyppi voi vaikuttaa eri rytmihäiriölääkkeiden tehoon eri tavoin.

Hoito

Eteismyopiaan ei ole olemassa spesifistä hoitoa. Hoidon kulmakivet ovat perussairauden ja altistavien tekijöiden hoito ja ennaltaehkäisy. Kohonneen verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan, diabeteksen, uniapnean ja muiden eteisvärinälle altistavien sairauksien ja tekijöiden hyvä hoito vähentävät eteisvärinän ilmaantumista ja uusiutumisen vaaraa. Terveet elämäntavat, kuten tupakoinnin lopettaminen, liiallisen alkoholin käytön välttäminen, terveellinen ruokavalio, liikunta ja painonhallinta ehkäisevät eteismyopiaa ja estävät sen haitallisia seurauksia.

Yhteenveto

Eteismyopia vaikuttaa haitallisesti eteisten rakenteisiin ja mekaaniseen ja sähköiseen toimintaan ja altistaa tukoksille. Kyseessä on uusi käsite, jonka patofysiologisista mekanismeista ja kliinisestä merkityksestä kaivataan lisätietoa. Lisätiedon karttuessa voi avautua uusia mahdollisuuksia eteisvärinän hoitoon ja ennaltaehkäisyyn sekä tukosten estoon.

Kirjallisuutta

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807–16.
2. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):756–765.
3. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18(10):1455–90.
4. Hammwöhner M, Bukowska A, Mahardika W, Goette A. Clinical importance of atrial cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018. Epub ahead of print.
5. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J* 1972;34(2):205.
6. Dong M, Liu T, Li G. Atrial cardiomyopathy--a not yet classified cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2011;151(3):394–6.
7. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20(7):1086–92.
8. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol* 2015;184:617–22.
9. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DG. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol* 2015;66(5):361–9.
10. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):565–71.
11. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, Bukowska A, Peters B, Klein HU, Huth C, Rocken C. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* 2007;93(9):1056–63.
12. van der Hoof CS, Heeringa J, van HG, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2117–24.
13. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, Di IC, Carbone F, Nencioni A, Montecucco F, Brunelli C. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest* 2016;46(3):264–84.
14. Christophersen IE, Olesen MS, Liang B, Andersen MN, Larsen AP, Nielsen JB, Haunso S, Olesen SP, Tveit A, Svendsen JH, Schmitt N. Genetic variation in KCNA5: impact on the atrial-specific potassium current IKur in patients with lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2013;34(20):1517–25.
15. Gudbjartsson DF, Holm H, Sulem P, Masson G, Oddsson A, Magnusson OT, Saemundsdottir J, Helgadóttir HT, Helgason H, Johannsdóttir H, Gretarsdóttir S, Gudjonsson SA, Njólstað I, Lochen ML, Baum L, Ma RC, Sigfusson G, Kong A, Thorgeirsson G, Sverrisson JT, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K, Arnar DO. A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early-onset familial atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;38(1):27–34.
16. Gemel J, Levy AE, Simon AR, Bennett KB, Ai X, Akhter S, Beyer EC. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 2014;76:159–68.
17. Perrin MJ, Gollob MH. The role of atrial natriuretic peptide in modulating cardiac electrophysiology. *Heart Rhythm* 2012;9(4):610–15.
18. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1(1):62–73.
19. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(7):797–9.
20. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018. Epub ahead of print.
21. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(4):230–43.



22. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3(5):425–35.
23. Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(8):518.
24. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Hutchinson M, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Brachmann J, Marrouche NF. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(5):473–80.
25. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129(21):2094–9.
26. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(6):493–505.
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233–70.
28. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(5):463–78.
29. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3(8):791–802.
30. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm* 2018;34(4):394–401.
31. Roldan V, Marin F, Muina B, Torregrosa JM, Hernandez-Romero D, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(25):2496–504.
32. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, Bellocchi F, Fenici R, Melina D. Cardiac biopsy in patients with “primary” atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest* 1991;100(2):303–6. ■

MJ Pekka Raatikainen
 Dosentti, ylilääkäri
 HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Hannu Parikka
 LT, apulaisylilääkäri
 HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Sidonnaisuudet:

- Pekka Raatikainen ja Hannu Parikka: ei sidonnaisuuksia.

Sydänsarkoidoosi

DIANA VELIKANOVA

JUKKA LEHTONEN

Tiivistelmä

Sydänsarkoidoosi on sydänlihaksen granulomatoottinen tulehdus. Suurimmalla osalla potilaista sairaus ilmenee johtumishäiriönä tai kammioarytmioina. Sydämen vajaatoiminta on ensioire joka viidennellä. Sydänsarkoidoosi tulee esille lähinnä kahdella eri tavalla. Ensinnäkin on sarkoidoosia sairastavia potilaita, joille kehittyy sarkoidoosille tyypillinen sydänoire. Tällöin diagnoosi on yleensä helppo. Toinen potilasryhmä koostuu niistä, joilla sairaus ilmenee lähinnä sydänperäisinä oireina ja joiden kohdalla etiologisissa tutkimuksissa, yleensä kuvantamisessa, herää epäily sydänsarkoidoosista. Diagnoosi perustuu granulomatoottisen tulehduksen osoittamiseen kudoksesta. Sarkoidoosin hoidossa äkkikuoleman estäminen rytmihäiriötahdistimella ja immunosuppressiivinen hoito ovat keskeisessä asemassa.

Johdanto

Sydänsarkoidoosi diagnosoidaan yleisimmin kolmessa tilanteessa: sarkoidoosia sairastavalle kehittyy johtumishäiriö, kammiotakykardioita tai sydämen vajaatoiminta. Systeemisarkoidoosi etenee sydämeen ehkä noin 5 %:lla. Toinen nykyään yhä tavallisempi tilanne on se, että systeemisarkoidoosia sairastavalle tehdään MRI erilaisten oireiden vuoksi ja siinä vasemman ja oikean kammion alueella on selkeät jälkitechostumat. Kolmas ja nykyään yleisin tilanne on se, että sydänsarkoidoosi löytyy totaaliblokin, sydämen vajaatoiminnan tai kammioeräisten rytmihäiriöiden etiologisissa tutkimuksissa, jolloin sydänoire on sarkoidoosin ensimmäinen kliininen manifestaatio. Kuvantamistutkimusten ansiosta diagnosoitujen sydänsarkoidoosien määrä lisääntyy nopeasti. Sarkoidoosissa kuolleisuus liittyy lähinnä lisääntyneeseen kammioarytmiariskiin.

Tällä hetkellä tärkeimmät avoimet kysymykset sarkoidoosin hoidossa liittyvät profylaktisen rytmihäiriötahdistimen asentamiseen ja immunosuppressiivisen hoidon toteuttamiseen. Käytännöksi on muodostunut se, että jos potilas tarvitsee tahdistimen, sen tulisi olla rytmihäiriötahdistin. Immunosuppressiivisen hoidon järjestäminen ja seuranta perustuvat lähinnä paikallisiin käytäntöihin, kun näyttöön perustuvaa tietoa aiheesta ei juurikaan ole.

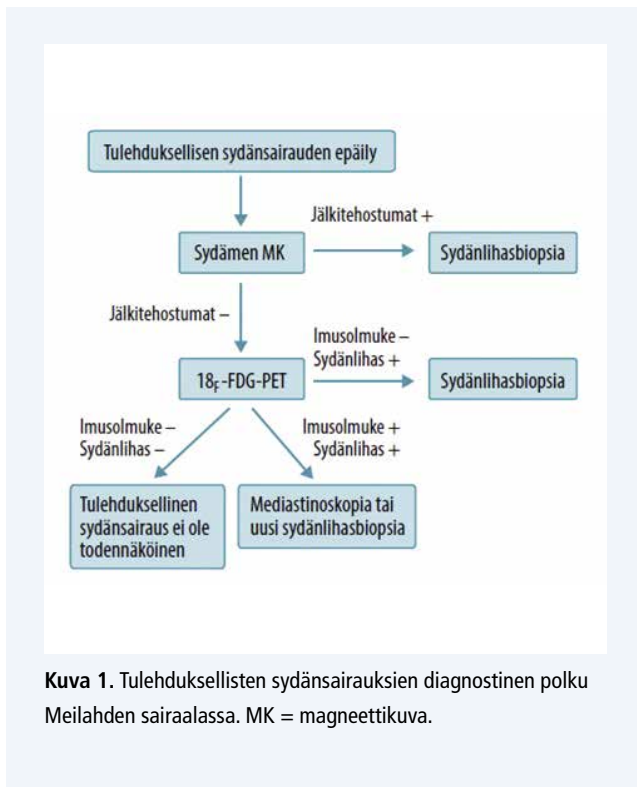
Oireet ja löydökset

Sarkoidoosi aiheuttaa yleensä kroonisen, hitaasti etenevän myokardiitin. Sarkoidoosi tulee oireiseksi, kun tulehdus vaurioittaa johtoratajärjestelmää, luo substraatin arpitakykardialle tai aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan. Suomessa kaikki sydänsarkoidoosia sairastavat on koottu kansalliseen rekisteriin vuodesta 1988. Yleisin ensioire sarkoidoosissa on eteiskammiojohtumisen häiriö, joka todetaan 42 %:lla potilaista (1). Siksi varhaisessa totaaliblokkissa alle 55-vuotiailla syyn selvittäminen on hyödyllistä. Jopa joka neljänneltä totaaliblokkipotilaalta löytyy sarkoidoosi tai jättisolumyokardiitti (2). Seuraavaksi yleisimmät ensioireet liittyvät kammioarytmioihin: hoidettu kammiotakykardia on ensimmäinen sydänoire 14 %:lla. Kuolintodistusten ja kudostutkimusten perusteella jopa 14 % sydänsarkoidoosipotilaista menehtyy äkillisesti ja diagnosoidaan vasta ruumiinavauksessa. Sydämen vajaatoiminta on ensioire 17 %:lla (1).

Diagnostiikka

Epäily sydänsarkoidoosista syntyy, kun sarkoidoosia sairastavalle kehittyy sydänoireita (kuva 1). Tällöin Holterilla kalastetut kammioarytmiat, AV-katkos lepo-EKG:ssä, runsas multifokaalinen kammioalisäilyöntisyys, troponiiniivuo- to ja haarakatkos EKG:ssä ovat vihjeitä, joiden perusteella tehdään sydämen MRI ja/tai FDG-PET-tutkimus. Sydämen MRI voi joskus olla normaali nuoremman potilaan tuoreessa sarkoidoosissa, mutta silloin FDG-PET on poikkeava. Toinen tilanne on se, kun totaaliblokin, kammioarytmian tai sydämen vajaatoiminnan etiologisissa selvityksissä angiografian, sydämen kaikukuvauksen ja sydämen MRI:n jälkeen herää epäily sydänsarkoidoosista.





Kun sydänsarkoidoosiepäily syntyy, edetään perkutaaniseen sydänlihاسبiopsiaan. Diagnoosi perustuu granulomatoottisen tulehduksen osoittamiseen kudoksessa. Kaikkein spesifisin diagnoosi saadaan sydänlihasnäytteestä, mutta sen sensitiivisyys on matala, ehkä 30 %. Sen vuoksi granulomatoottista tulehdusta kannattaa negatiivisen sydänlihاسبiopsian jälkeen etsiä muista kudoksista.

EKG

Normaali EKG ei sulje pois sydänsarkoidoosin mahdollisuutta. Osalla potilaista, joilla sairaus on manifestoitunut kammiotakykardioina tai kammioolisälyönteinä, on normaali QRS-kompleksi ilman johtumishäiriöitä. Yleisin EKG-muutos on oikea haarakatkos. Vajaatoimintaa sairastavilla sarkoidoosipotilailla on aina joko oikea tai vasen haarakatkos.

ECHO

Sydänsarkoidoosissa voi olla seinämän paikallisia paksuuntumia tai ohentumia. Parhaiten tunnettu lienee basaalisesta septumin ohentuma, jolla on myös ennusteellista merkitystä sarkoidoosissa. Tosin samanlaisia ohentumia nähdään myös muiden myokardiittien seurauksena. Paikallisista arpeutumista johtuvat liikehäiriöt tai aneurysmat eivät ole harvinaisia. Tyypillinen dilatoivalta kardiomyopatialta vaikuttava fenotyyppi ei ole sydänsarkoidoosissa tavallinen, mutta joskus sitä nähdään potilailla, joilla on LBBB. Toisaalta sydämen makroskooppinen rakenne voi myös olla täysin normaali. Tämä on

tavallisempaa potilailla, joilla ensioire on pelkkä totaali-blokki ilman kammioarytmioita tai vasemman kammion dysfunktiota.

MRI

MRI:n suuri hyöty diagnostiikassa tulee tilanteissa, jossa sydämen makroskooppinen rakenne on normaali, mutta kudoksen rakennetta kuvaavat mittaukset paljastavat varhaisen kudoksen vaurion (3). Varjoaineen huuhtoutumisen dynamiikka sydänlihaksesta, siis jälkitechostumat, kuvastaa fibroosia. Tällä hetkellä ei ole varmaa, mikä jälkitechostumien arviointimenetelmä kertoo parhaiten ennusteesta. T1-kuvantaminen kertoo sydänlihakseen diffuusista fibroosista, kun taas T2-kuvat taas kertovat sydämen paikallisesta turvotuksesta (4).

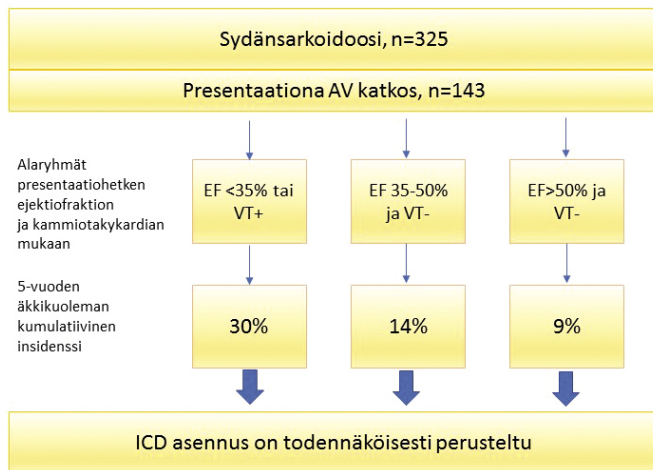
FDG-PET

FDG-PET-tutkimukseen yhdistetään yleensä perfluusiotutkimus. Jos perfluusio puutosalueella on vahva FDG-kertymä, on kysymyksessä todennäköisesti tulehdussolukertymä vaurioituneessa tai arpeutuvassa sydänlihaksessa (5). Pelkkä FDG-kertymä ilman perfluusio puutosta nähdään varhaisemmassa taudissa, ennen kuin sydänlihaskudosta on kehittynyt. Pelkkä perfluusio puutos ilman FDG-kertymää johtuu arvesta, jonka syntymekanismi voi olla myokardiitti, iskemia tai jokin muu. FDG-PET-tutkimuksen suurin käytännöllinen ongelma on se, että jos potilaan valmistelu on epäonnistunut, ovat mittaustulokset yleensä virheelliset (6).

Biopsia

Sydänlihassarkoidoosin diagnoosi perustuu granulomatoottisen tulehduksen osoittamiseen kudoksessa, sillä mikään kuvantamislöydös ei ole sarkoidoosille spesifinen (7). Kun epäily sydänsarkoidoosista tai muusta sydänlihaksen sairaudesta on suuri, otetaan sydänlihasnäyte. Käytännön syistä näyte otetaan ensimmäiseksi oikean kammion väliseinämästä. Biopsia tehdään läpivalaisu- ja ultraäänikontrollissa, jotta vältetään oikean kammion apeksin ja lateraaliseinämän perforaatioita. Sydänlihاسبiopsian diagnostinen herkkyys on vain 30 %. Diagnostiikan kannalta on oleellista, että sarkoidoosi on systeemisaireus eli kudosisdiagnoosi voidaan tehdä helpommin lähestyttävästä kudoksesta kuin sydän.

Sydänsarkoidoosissa jopa 70 %:lla on FDG-PET-positiiviset mediastinumien imusolmukkeet merkinä imusolmukesarkoidoosista (8). Jos sydänlihasnäytteissä ei ole granulomatoottista tulehdusta, seuraava askel on mediastinumien imusolmukkeenäyte, jos on epäily imusolmukesarkoidoosista. Jos taas kaikki löydökset keskittyvät sydänlihakseen, otetaan uusi sydänlihاسبiopsia vasemmasta kammioista. Käytännössä vasemmassa kammiossa näytteet saadaan parhaiten anterolateraalista seinämästä.



Kuva 2. Suurin osa sydänsarkoidoosipotilaista hyötyy ICD:stä. Suomalaisesta rekisteritutkimuksesta tiedämme, että totaaliblokkipotilailla, joilla on normaali vasemman kammion toiminta, on 9 %:n riski menehtyä sydänperäiseen äkkikuolemaan viiden vuoden aikana (9).

Hoito

Sydänsarkoidoosipotilaat menehtyvät kammioperäisiin rytmihäiriöihin. Valtaosa potilaista hyötyy ICD:stä (kuva 2). Kun ensioire on kammiovärinä tai takykardia tai jos EF on alle 35 %, ICD:n asentaminen perustuu yleisiin kriteereihin. Olemme osoittaneet, että totaaliblokkipotilaat hyötyvät ICD:stä vasemman kammion toiminnasta riippumatta (9). Tällä hetkellä ehkä 20–25 % diagnosoiduista sydänsarkoidoosista ei täytä profylaktisen ICD:n kriteereitä. Olemme tehneet näille potilaille elektrofysiologisia tutkimuksia, ja jos niissä käynnistyy monomorfinen takykardia, on näille potilaille asennettu ICD. Tämän lähestymistavan heikkous on se, että sarkoidoosi voi olla etenevä tauti eikä yhtenä ajankohtana tehty tutkimus välttämättä kerro elämänaikaisesta kammiorytmiariskistä.

Sydänsarkoidoosissa granulomatoottisen tulehduksen ensisijainen hoito on glukokortikoidi laskevin annoksin. Sarkoidoosille tavallinen plasman troponiintasojen nousu tasaantuu kuukaudessa glukokortikoidin aloituksen jälkeen. Sydämen FDG-PET-tutkimusta on käytetty lääkityksen tehon seuraamisessa, mutta näyttö perustuu tapauslaskuksiin. Sivuvaikutusten vähentämiseksi on toisen linjan lääkityksenä käytetty glukokortikoidin ja immunosuppressiolääkityksen yhdistelmää. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa atsatiopriini, mykofenolaatti mofetiili ja metotreksaatti. Kolmannen linjan lääkityksenä on käytetty TNF α :n signaloinnin estäjiä, kuten esimerkiksi infliksimabia.

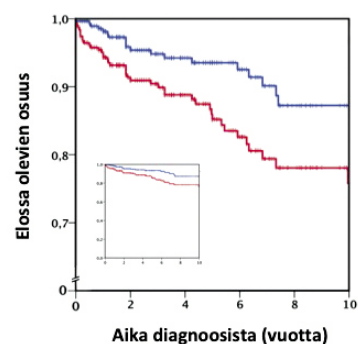
Ennuste

Jos kammiorytmiariskit hallitaan rytmihäiriötahdistimella, ennuste on pidemmällä aikavälillä hyvä. Lähes puolet sydänsarkoidoosista manifestoituu totaaliblokkina. Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin, että tässä ryhmässä neljän vuoden seurannassa 17 % potilaista menehtyi tai sai sydämensiirron (kuva 3). Kuolemista 88 % oli ryt-

mihäiriöperäisiä ja vain 12 % vajaatoimintakuolemia. Noin 6 % potilaista tarvitsi sydämensiirron (9). Elämänlaatuun pidemmällä aikavälillä vaikuttavat kammiorytmiat, kammiolisälyöntisyys, diastolinen vajaatoiminta tai sarkoidoosiin joskus liittyvä voimakas väsymys.

Lopuksi

Diagnosoimalla sydänsarkoidoosi voidaan tunnistaa nuorehkoja potilaita, joilla on suuri äkkikuolemariski. Tätä riskiä voidaan vähentää rytmihäiriötahdistinhoidolla. Asiantuntijamielipiteiden perusteella immunosuppressiivinen hoito kuuluu osaksi sydänsarkoidoosin hoitoa, mutta sen toteuttamisesta on vain vähän tieteellistä näyttöä.



Kuva 3. Sydänsarkoidoosin ennuste ensimanifestaatiosta kuolemaan kansallisen rekisterin perustuen. Sininen viiva sisältää potilaat, jotka on kliinisesti diagnosoitu ja hoidettu. Punainen viiva sisältää kaikki diagnosoidut ja vasta kuoleman jälkeen tunnistetut sydänsarkoidoosit (1).



Viitteet

1. Ekström K, Lehtonen K, Nordenswan H-K, Mäyränpää MI, Räisänen-Sokolowski A, Kandolin R, Simonen P, Pietilä-Effati P, Alatalo A, Utriainen S, Rissanen TR, Haataja P, Kokkonen J, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Kerola T, and Kupari M. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. *Eur Heart J* painossa
2. Kandolin R, Lehtonen JYA, Kupari M. (2011) Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:303–9.
3. Ekström K, Lehtonen JYA, Hänninen H, Kandolin R, Kivistö S, Kupari M. (2016) Magnetic resonance imaging as a predictor of survival free of life-threatening arrhythmias and transplantation in cardiac sarcoidosis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003040 doi: 10.1161/JAHA.115.003040
4. Hedman M, Mussalo H, Hänninen H, Holmström M, Kivistö S. (2012) Sydänlihassairauksien kuvantaminen. *Sydänääni* 23: 51–62.
5. Hedman A, Hedman M. (2014) Mitä kuvantamistutkimuksia rytmihäiriöpotilas tarvitsee? *Sydänääni* 25: 9-15.
6. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, Birnie DH, Chen ES, Cooper LT, Tung RH, White ES, Borges-Neto S, Di Carli MF, Gropler RJ, Ruddy TD, Schindler TH, Blankstein R. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of 18F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *J Nucl Med.* 2017 58:13–1353.
7. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 26;68(4):411-21.
8. Simonen P, Lehtonen J, Kandolin R, Schildt J, Marjasuo S, Miettinen H, Airaksinen J, Vihinen T, Tuohinen S, Haataja P, Kupari M. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided sampling of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2015 116:1581–5.
9. Nordenswan HK, Lehtonen JYA, Ekström K, Kandolin R, Simonen P, Mäyränpää M, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Rissanen TT, Kokkonen J, Alatalo A, Pietilä-Effati P, Utriainen S, Kupari M. Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Aug;11:e006145. doi: 10.1161/CIRCEP.117.006145. ■

Diana Velikanova
LL, kardiologian erikoislääkäri
HYKS, sydän- ja keuhkokeskus

Jukka Lehtonen
LT, kardiologian el
HYKS, sydän- ja keuhkokeskus

Sidonnaisuudet:

- Diana Velikanova ja Jukka Lehtonen: ei sidonnaisuuksia.

Mainos

Mainos