

**GENEETTISET TAUSTATEKIJÄT JA NIIDEN VAIKUTUS
ENNUSTEESEEN HYPERTROFISTA KARDIOMYOPATIAA
SAIRASTAVILLA POTILAILLA – FinHCM-seurantatutkimus
TAYS:n alueella**

Ilkka Mähönen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Maaliskuu 2017

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

ILKKA MÄHÖNEN: HYPERTROFINEN KARDIOMYOPATIA

Kirjallinen työ, 20 s.

Ohjaajat: dos. Erkki Ilveskoski, professori Katriina Aalto-Setälä

Maaliskuu 2017

Avainsanat: kardiologia, hypertrofinen kardiomyopatia, mutaatiot, seurantatutkimus

Tutkimuksessa tarkasteltiin hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden ennalta määriteltyjä sairauden päätapahtumia, oireita ja sairauden kliinisiä ilmenemismuotoja suhteessa potilailta geenitestein määriteltyihin sydänlihassolujen sarkomeerimutaatioihin.

Tutkittavat olivat osa kansallisen FinHCM-tutkimuksen seurannassa olevaa potilasryhmää, joilla oli todettu hypertrofinen kardiomyopatia. Tutkimuksen sisäänottokriteereinä olivat sydämen vasemman kammion seinämän paksuus vähintään 15 millimetriä ilman muuta selittävää tekijää sekä vähintään 16 vuoden ikä. Lisäksi tutkittava ei saanut olla sukua toiselle tutkittavalle. Tutkittaville tehtiin seurannan alussa geenitesti, josta seulottiin kahta aiemmin suomalaisessa väestössä todettua hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttavaa valtamutaatiota, MYBPC3-Gln1061X Q1061X ja TPM1-Asp175Asn D175N. Seurannan aikana kirjattiin ylös mahdolliset sairauden päätapahtumat, kuten esimerkiksi sydämentahdistimen asennus, vakava rytmihäiriö tai kuolema. Seurantatiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä.

Mutaatiota kantavien ja kantamattomien tutkittavien välillä ei ilmennyt merkittäviä eroja päätapahtumien määrässä, kuolleisuudessa tai oireiden määrässä. Mutaatiota kantavien potilaiden suvussa esiintyi enemmän hypertrofista kardiomyopatiaa kuin mutaatiota kantamattomien potilaiden suvussa. MYBPC3:n mutaation kantajista naiset olivat miehiä useammin oireettomia kantajia. Vasemman kammion loppudiasistolinen poikkimitta näytti sydämen ultraäänitutkimuksen perusteella olevan TPM1:n mutaatiota kantavilla suurempi kuin muilla tutkituilla.

Pienessä, TAYS:n alueen potilasmateriaalissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttavien geenivirheiden esiintyvyyden ja kliinisten päätapahtumien välillä.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujohtajien mukaisesti.

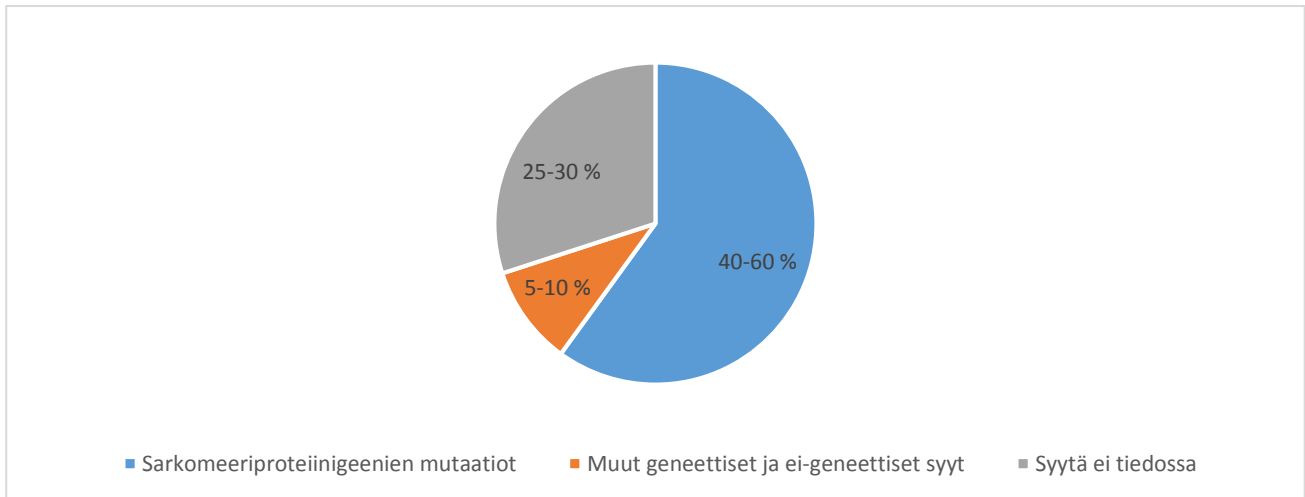
SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	5
3. TULOKSET	6
3.1 TUTKIMUSPOPULAATION OMINAISUUDET	6
3.1.1 GEENIMUTAATIOIDEN JAKAUMA TUTKIMUSPOPULAATIOSSA	7
3.1.2 SUKUANAMNEESI TUTKIMUSPOPULAATIOSSA	8
3.1.3 OIREET JA LÖYDÖKSET TUTKIMUSPOPULAATIOSSA	9
3.2 ENSISIJAISET PÄÄTETAPAHTUMAT	10
3.3 TOISSIJAISET PÄÄTETAPAHTUMAT	13
4. POHDINTA	16
4.1 YHTEENVETO	19
5. LÄHDELUETTELO	19

1. JOHDANTO

Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) on yleisin periytyvä sydänsairaus, jolle tyypillistä on sydänlihassolujen sarkomeerirakenteiden toimintahäiriö, sydänlihassolujen ja sarkomeerien epäjärjestys ja sydänlihaksen paksuuntuminen sekä fibrotisoituminen. Tyypillisesti HCM aiheuttaa erityisesti vasemman kammion seinämien paksuuntumista ja voi johtaa osalla potilaista vasemman kammion diastoliseen dysfunkioon, vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtautumiseen ja altistaa rytmihäiriöille, sydämen vajaatoiminnalle ja sydänlihaksen iskemialle. HCM on suhteellisesta harvinaisuudestaan huolimatta yleisin nuorten ja urheilijoiden sydänperäisen äkkikuoleman syy (1). HCM:n esiintyvyydeksi on arvioitu 2/1 000 asukasta (2).

Yleisin HCM:n aiheuttaja on mutaatio jossain sydänlihaksen supistuvaa osaa, sarkomeeria, koodaavista geeneistä. Familiaalinen eli geenivirheen aiheuttama HCM periytyy autosomissa dominantisti, eli noin puolet HCM:aa sairastavan vanhemman lapsista perii geenivirheen (3). Lisäksi Euroopan kardiologiyhdistyksen (ESC) laatiman luokittelun mukaan myös kertymäsairauksien, mitokondriotautien, obesiteetin, urheilijan sydämen tai amyloidoosin aiheuttama sydänlihaksen paksuuntuminen voidaan katsoa kuuluvan hypertrofisen kardiomyopatian tautiryhmään (4). Noin puolet kaikista HCM-tapauksista voidaan osoittaa familiaaliseksi taudiksi (3). Tapaukset, joissa sydänlihaksen paksuuntumisen taustalla on muu sydäntä kuormittava patofysiologinen tilanne kuten esim. läppävika, ei Euroopan Kardiologiyhdistyksen tekemän suosituksen mukaan katsota kuuluvan hypertrofisen kardiomyopatian piiriin (4).



Kuva 1. ESC:n luokittelu HCM:n etiologian perusteella (4)

Kaiken kaikkiaan HCM:a aiheuttavia geenivirheitä on kuvattu olevan 23 eri geenissä yli 900 kappaletta. Geenivirheitä esiintyy niin sarkomeeriproteiineja, Z-levyproteiineja ja sydänlihassolujen kalsiumioniainenvaihduntaa koodaavissa geneeissä. Ensimmäisen kerran geenimutaation yhteys kliinisesti ilmenevään hypertrofiseen kardiomyopatiaan osoitettiin 1989, kun runsaasti HCM:aa sairastavassa suvussa todettiin taudin liittyvän mutaatioon kromosomissa 14. Löydös tarkennettiin mutaatioksi beetamyosiinin raskasketjua koodaavassa geenissä. (5)

Tarkka mekanismi, jolla poikkeava sarkomeeriproteiini aiheuttaa familiarisen HCM:n taudinkuvan, ei ole selvää. Lihassolun supistuvuusvajausta on ajateltu hypertrofian kehittymisen syyksi, mutta toisaalta on myös näyttöä, että itse asiassa sydänlihassolujen supistuvuusvoima ja -nopeus suurenee mutatoituneilla yksilöillä. Myös solunsisäistä epätarkoituksenmukaista energiankulutusta on epäilty syyksi lopulliselle sydänlihassolun toimintavajaukselle. On osoitettu, että ainakin troponiini T:n, beetamyosiiniraskasketjun ja myosiinia sitovan proteiini C:n mutaatioiden aiheuttamassa HCM:ssa solunsisäiset energiatasot ovat fosfokreatiini-ATP -indeksillä mitattuna 30 % matalammat kuin terveillä verrokeilla. Lopputuloksena on joka tapauksessa sydänlihassolun toimintavajausta, mikä ilmeisesti johtaa sydänlihassolun hypertrofiaan. Pidemmällä aikavälillä nähdään sydänlihaksen paksuuntumista ja lopulta fibroosia eli aktiivisen sydänlihaskudoksen korvaantumista sidekudoksella. (3)

HCM:n taudinkuvaa tai ennustetta ei nykykäsityksen mukaan voida luotettavasti arvioida pelkästään geenimutaation tyyppin tai paikan perusteella. Pian HCM:n ja geenimutaation yhteyden tultua esiin esitettiin tutkimusnäyttöä samaa sarkomeeriproteeinigeenia koodaavista ”hyvänlaatuisista” ja ”pahanlaatuisista”

mutaatioista, mutta pian osoitettiin, että myös ”pahanlaatuisia” mutaatioita kantavilla sukuhaaroilla taudinkuva saattoi vaihdella lievästä oireettomaan. (5, 6) HCM on suurimmalla osalla potilaista oireeton, eikä taudin mahdollisesti aiheuttavaa geenivirhettä kantavalla oireettomalla potilaalla ole nykykäsityksen mukaan suurentuneen äkkikuoleman riskiä. (2)

Suurimmalla osalla potilaista HCM kehittyy murrosiän kasvupyrähdyksen aikana. Kammioseinäpaksuuntuminen on tyypillisesti epäsymmetristä siten, että vasemman kammion septaalinen seinä on voimakkaasti paksuuntunut muihin kammioseiniin verrattuna. Patologiseksi määritellään yli 15 mm paksuinen kammioseinä. (7)

Histologisesti sydänlihassolukko on HCM:ssa osin järjestäytymätöntä ja koko- sekä muotovaihtelua solukossa on runsaasti. Solujen väliset liitokset ovat poikkeavia normaaliin sydänlihassolukkoon verrattuna. Soluvälitilat ovat laajentuneet ja nähtävissä on usein voimakasta sidekudosmuodostusta. HCM:aan liittyy usein pienten sepelvaltimoiden ahtautuminen, joka johtuu verisuonen media-kerroksen kollageenipitoisuuden kasvusta. (8)

HCM:lle tyypillinen piirre on vasemman kammion täyttymisen häiriö eli diastolinen dysfunktio, joka voi esiintyä potilaalla jo ennen varsinaista kammiohypertrofiaa. Erityisesti voimakkaasta kammioseinähypertrofiasta kärsivillä potilailla HCM kehittyy joskus vasemman kammion ulosvirtauskanavaa ahtaavaksi tautimuodoksi. Tautia kutsutaan silloin hypertrofiseksi obstruktiiviseksi kardiomyopatiaksi (HOCM). Tautiin liittyy usein mitraaliläpän toiminnan häiriöitä. Mitraaliläpän systolinen anteriorinen liike (SAM) on tyypillinen löydös sydämen kaikukuvauksessa. (2)

Sydänlihasiskemiaa voi esiintyä HCM:n yhteydessä ilman sepelvaltimotautia johtuen muun muassa suurentuneesta sydämen hapentarpeesta ja pienten sepelvaltimoiden ahtautumisesta. Nuorilla potilailla merkittävästä seinämän hypertrofiasta aiheutuva sydänlihasiskemia saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai malignin rytmihäiriön. Lisäksi pidemmällä aikavälillä iskemia lisää sydänlihasfibroosia. Kammiovärinä on HCM-potilaan äkkikuoleman yleisin aiheuttaja. Lapsilla ja nuorilla hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavilla myös iskemia on yleinen äkkikuoleman aiheuttaja. (2)

Hypertrofisessa kardiomyopatiassa keskeisimmät ongelmat ovat parantavan hoidon puute, taudin perinnöllisyys ja taudin aiheuttama sydänperäisen äkkikuoleman mahdollisuus. Äkkikuolemariskille ei ole todettu luotettavia yksittäisiä ennustetekijöitä, vaan riskiarvio perustuu yksittäisten vaaratekijöiden kasaamaan. Hälyttäviä oireita tai löydöksiä ovat muun muassa aiempi sydänpysähdys, sydänperäinen äkkikuolema nuorella sukulaisella, tuplamutaatiot, rytmihäiriöperäinen synkopeetaipumus, kammiotakykardiat sekä voimakas sydänlihaksen hypertrofia. (9)

Itäsuomalaisella potilasjoukolla (n=35) Jääskeläisen ym. (2004) tekemässä tutkimuksessa löydettiin 61 % familiaalisista ja 40 % kaikista HCM-tapauksista taudille altistava sarkomeeriä koodavan geenin mutaatio. Kaksi yleisintä mutaatiota olivat myosiinia sitovassa proteiini-C- (MYBPC3-Gln1061X Q1061X) ja α -tropomyosiinigeenissä (TPM1-Asp175Asn D175N). Edellä mainitut mutaatiot selittivät 29 % kaikista tutkimuksen HCM-tapauksista. (10) MYBPC3-proteiinin mutaatiot ovat maailmanlaajuisestikin yleisimpiä HCM:aan johtavia mutaatioita (11).

FinHCM-tutkimuksen tiimoilta julkaistussa Jääskeläisen ym. (2013) artikkelissa tutkittiin valtakunnallisesti suomalaisten HCM-potilaiden geenivirheitä painottaen tarkastelua edellä mainitun tutkimuksen itäsuomalaisella potilasjoukolla ilmenneisiin mutaatioihin. Tutkimus tehtiin 12 eri keskus- ja yliopistosairaalan alueella. Kaikkiaan 306 HCM-potilaan joukosta todettiin 18 %:lla olevan mutaatiot Q1061X tai D175N. Tutkimuksessa tultiin johtopäätökseen, jonka mukaan edellä mainitut kaksi mutaatiota ovat tärkein etiologia hypertrofiselle kardiomyopatialle suomalaisessa väestössä ja niiden seulonta on oleellinen osa HCM:n diagnostiikkaa kliinisen epäilyn jälkeen. (7)

HCM:lle altistavien geenivirheiden tuntemus ja tutkiminen suomalaisessa populaatiossa on tärkeää kliinisen diagnoosin vahvistamiseksi kaikille HCM-potilaille ja heidän sukulaisilleen. Potilailla, joilla on HCM ja sarkomeeriproteiinia koodittavan geenin mutaatio, on suuremmalla todennäköisyydellä hankalampi taudinkuva kuin potilailla, joilla ei mutaatiota ole (6). Suomalaisten valtamutaatioiden (myosiinia sitovan proteiini-C:n ja α -tropomyosiinigeenin) vaikutusta suomalaispotilaiden ennusteeseen ei kuitenkaan vielä tunneta. Siitä huolimatta näiden kahden valtamutaation tunnistamisen jälkeen oikein kohdistettu geenitestaus on jo nyt mielekästä HCM-potilaiden ensimmäisen asteen sukulaisille taudin perinnöllisen luonteen ja mahdollisten fataalien ilmenemismuotojen takia (7).

Hypertrofiseen kardiomyopatiaan ei ole parantavaa hoitoa, mutta sairauden oireita ja äkkikuolemariskiä voidaan pienentää lääkehoidolla, sydämen rytmihäiriötahdistimella sekä obstruktiivisessa tautimuodossa kajoavilla valtimonsisäisillä alkoholiablaatioilla tai myektomieleikkauksilla. Myös sydämensiirrot ovat mahdollisia ääritapauksissa. Riskipotilaat tulee saada mahdollisuuksien mukaan jo ennen taudin kliinistä manifestoitumista kardiologin seurantaan ja äkkikuolemariski tulee kartoittaa.

Tämä tutkimus on tehty osana valtakunnallista FinHCM-seurantatutkimuksen tiedonkeruuta, jonka tiimoilta on kerätty 12 keskus- ja yliopistosairaalan alueelta geeninäytteet 306 HCM-potilaalta ja yli 500 sukulaiselta. Näytteiden pohjalta on julkaistu vuonna 2013 tutkimus, jossa käsitellään HCM:a aiheuttavia valtamutaatioita koko maan alueella. (7)

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineisto koostui Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) kardiologien seurannassa olevista, vuoteen 2010 mennessä diagnosoiduista FinHCM-tutkimuksen indeksipotilaista, jotka täyttivät seuraavat tutkimuksen sisäänottokriteerit: ikä ≥ 16 vuotta, vasemman kammion seinämäpaksuus ≥ 15 millimetriä ilman muuta selittävää sairautta, ei sukua toiselle indeksipotilaalle. Indeksipotilaiden lisäksi aineistossa oli indeksipotilaiden sukulaisia, joilla oli todettu jompikumpi tutkimuksessa seuratuista geenimutaatioista, mikä ei kuitenkaan ollut manifestoitunut kliinisesti HCM:na. (7)

Tutkimuksessa tarkasteltiin FinHCM-tutkimukseen osallistuneiden HCM-potilaiden ja tutkittujen sukulaisten ennen vuoden 2010 loppua ilmenneitä päätetapahtumia. TAYS:n sairauskertomuksista kerättiin vuoden 2010 loppuun mennessä ilmenneet päätetapahtumat. *Ensisijaisia päätetapahtumia* olivat kuolema, elvytys, sydämentahdistimen asennus, sydämensiirto, sydänsiirtolistalle asettaminen, kirurginen myektomia, etanoliablaatio, aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), sydäninfarkti, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus ja sepelvaltimoiden pallolaajennus. *Toissijaisia päätetapahtumia* olivat seuraavat kliinisessä tilanteessa tapahtuneet olennaiset muutokset: dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta, New York Heart Association -luokan (NYHA) heikkeneminen, sairaalahoitoa vaativat rytmihäiriöt ja uusi eteisvärinä.

Päätetapahtumien lisäksi tutkittavista kirjattiin sisäänottohetkellä ylös tehtyjen sydämen ultraääni- tai magneettitutkimusten ja kliinisen rasitusergometrian keskeiset tulokset. Rutiininomaisia kontrollikuvantamisia ei tehty. Ultraäänitutkimukset teki hoitava kardiologi. Vasemman kammion seinämäpaksuuden määrittämiseksi tehdyt kuvantamistutkimukset tehtiin kaikille, rasitusergometria vain osalle tutkittavista. Lisäksi osalle tutkittavista tehtiin rytmihäiriöiden selvittämiseksi EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti (Holter), josta tarkasteltiin mahdollisesti ilmenneitä eteisvärinä- tai kammiotakykardia-episodeja. Yksityiskohtaisemmat oirekyselyt tehtiin tutkituille tutkimukseen sisäänottohetkellä. Oireista tiedusteltiin rintakivut, hengenahdistus, rytmihäiriötuntemukset sekä tajunnanmenetykset tai presynkopee-tuntemukset. Potilaiden oireisuutta arvioitiin seurannan lopussa sairauskertomustietojen perusteella NYHA-luokan avulla. Jokaiselle potilaalle tehtiin geenitesti, jossa etsittiin kahta tavallista HCM:aa aiheuttavaa geenimutaatiota eli myosiinia sitovan proteeini-C -geenin ja α -tropomyosiinigeenin valtamutaatioita (MYBPC3-Gln1061X Q1061X, TPM1-Asp175Asn D175N). Tutkitut, joilta ei edellä mainittuja valtamutaatioita löydetty, kuvaillaan tässä tutkimuksessa mutaatiostatukseltaan epäselviksi. (7, 10)

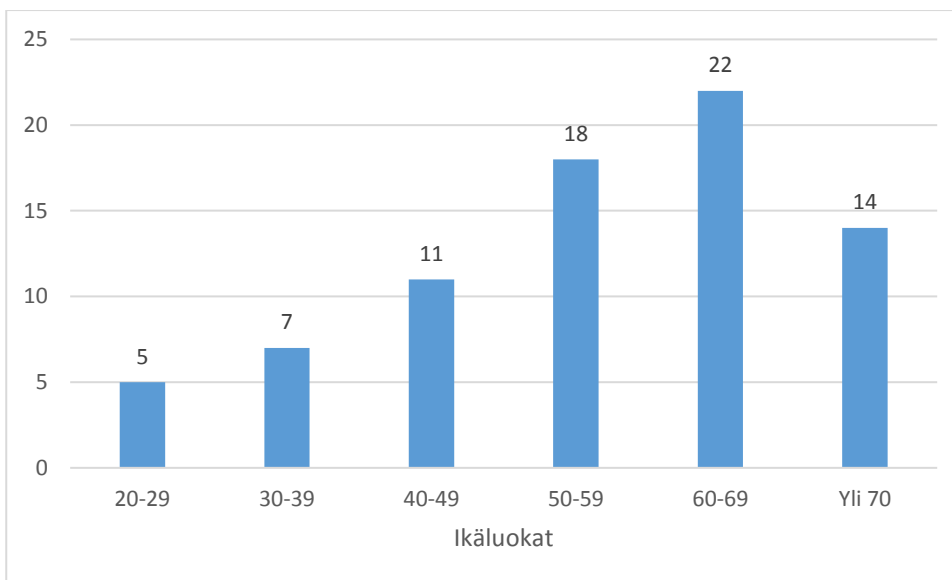
Omana syventäviin opintoihin liittyvänä tehtävänäni FinHCM-tutkimuksen seurantaosuudessa oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueen HCM-potilaiden sairauskertomusmerkintöjen tarkastaminen ja edellä mainittujen päätetapahtumien rekisteröinti. Käytössäni oli tutkittujen sisäänottohetkellä täytetyt oire- ja tutkimuslomakkeet ja pääsy potilasasiakirjoihin.

Tilastollinen analyysi tehtiin SPSS 23.0-ohjelmalla. Vertailua tehtiin indeksi- ja ei-indeksipotilaiden ja geenimutaatiostatuksen suhteen. Terveet kantajat suljettiin pois analyyseistä, joissa tarkasteltiin lopputapahtumien ilmaantuvuutta. Tilastollisina testeinä käytettiin χ^2 -testiä vertailtaessa eri mutaatioita ja mutatoitumattomia kategoristen muuttujien osalta, one-way ANOVA -testiä ryhmien välisten numeraalisten muuttujien keskiarvoja testattaessa ja Kruskal-Wallis -testiä ryhmien välisten lopputapahtumien absoluuttisia määriä vertailtaessa. $P < 0,05$ pidettiin tilastollisesti merkittävänä. Tutkimukselle haettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen alueellisen eettisen toimikunnan lupaa ja se saatiin.

3. TULOKSET

3.1 Tutkimuspopulaation ominaisuudet

Aineistosta (n=84) miehiä oli 47 (56 %). Seurannan päättyessä elossa olevien tutkittavien keski-ikä oli 56 vuotta. Tutkittujen ikäjakauma on esitetty kuvassa 2.

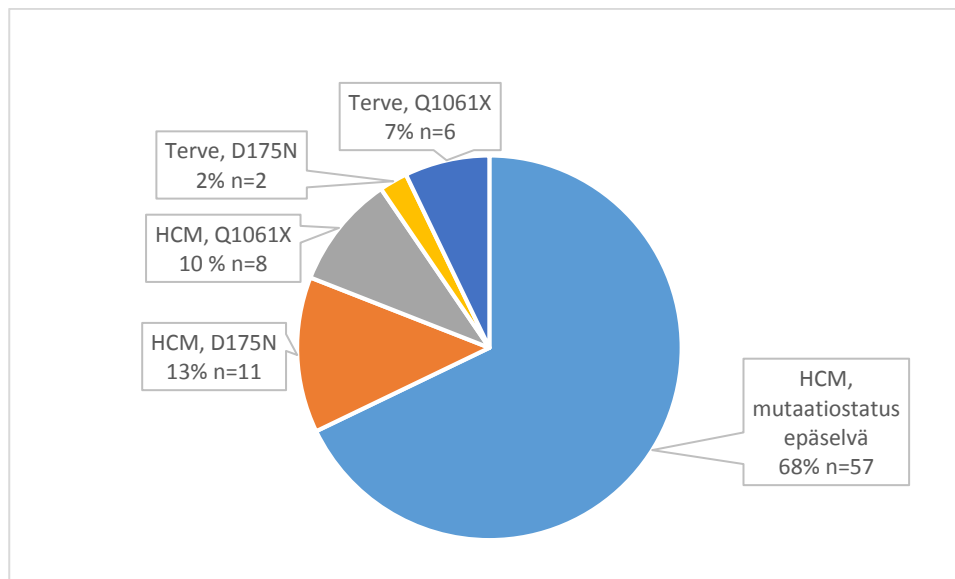


Kuva 2. Tutkimuspopulaation ikäjakauma

3.1.1 Geenimutaatioiden jakauma tutkimuspopulaatiossa

Tutkituista 53 (63,1 %) oli indeksipotilaita ja 23 (27,4 %) heidän geenitestattuja sukulaisiaan, joilla HCM-diagnoosi oli varma. Loput kahdeksan (9,5 %) tutkituista olivat kliinisesti terveitä indeksipotilaiden sukulaisia, joilta löytyi jompikumpi edellä mainituista valtamutaatioista (D175N tai Q1061X). Terveet kantajat on suljettu pois lopputapahtumia käsittelevistä analyyseistä ellei toisin mainita. Q1061X-mutaatio löytyi kaiken kaikkiaan 14 tutkitulta (16,7 %) ja D175N-mutaatio 13 tutkitulta (15,5 %). Terveitä Q1061X-mutaation kantajia oli kuusi ja terveitä D175N-mutaation kantajia kaksi. Q1061X-mutaatio siis manifestoitui

kliiniseksi sairaudeksi 57,1 %:lla kantajista ja D175N-mutaatio 84,6 %:lla kantajista. Mutaatioiden suhteelliset ja absoluuttiset määrät on havainnollistettu kuvassa 3.



Kuva 3. Mutaatioiden esiintyminen tutkimuspopulaatiossa

Q1061X-mutaation kantajista kahdeksan oli miehiä ja kuusi naisia. Sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa mutaation esiintyvyydessä ($p=0,92$). Tilastollisesti merkitsevää oli kuitenkin mutaation manifestaatio kliiniseksi sairaudeksi sukupuolten välillä: miehistä vain yksi oli kliinisesti terve kantaja ja naisista viidellä oli mutaatio, muttei HCM:aa ($p<0,05$). D175N-mutaation kantajista viisi oli miehiä ja kahdeksan naisia. Sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa mutaation esiintyvyydessä ($p=0,17$). Molemmat terveet D175N-mutaation kantajat olivat naisia, mutta sukupuoli ei näyttänyt olevan tilastollisesti merkittävä tekijä mutaation manifestaatiossa kliiniseksi HCM:ksi ($p=0,22$).

3.1.2 Sukuanamneesi tutkimuspopulaatiossa

47 tutkitulla (56 % tutkituista, terveet kantajat mukaan luettuna) oli todettu suvussaan hypertrofista kardiomyopatiaa. Valtamutaatiota kantavilla HCM:aa esiintyi suvussa useammin kuin mutaatiostatukseltaan epäselvillä tutkituilla: Q1061X-mutatoituneista 85,7 %, D175N-mutatoituneista 76,9 % ja mutaatiostatukseltaan epäselvistä 43,9 % kunkin ryhmän kaikista tutkituista terveet mutaation kantajat mukaan luettuna raportoivat suvussaan HCM-tapauksia ($p<0,05$). 34 tutkitulla (40,5 % tutkituista, terveet

kantajat mukaan luettuna) oli suvussa sydänperäinen äkkikuolema. D175N-mutaatiota kantavista tutkituista kahdeksan (61,5 %) raportoi sukunsa sydänperäisistä äkkikuolemista, mikä oli suhteellisesti enemmän kyseisessä ryhmässä kuin Q1061X-mutatoituneilla (35,7 %) tai mutaatiostatukseltaan epäselvillä (36,8 %). Ero ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä ($p=0,25$). Sukulaisilla raportoidut äkkikuolemat olivat tapahtuneet keskimäärin 43 vuoden iässä. Tunnettuja mutaatioita kantavien tutkittujen sukulaiset olivat kuolleet keskimäärin nuoremmin, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä: D175N-mutaatiota kantavilla 36-vuotiaina, Q1061X-mutaatiota kantavilla 37-vuotiaina ja mutaatiostatukseltaan epäselvillä 50-vuotiaina (SD 18,4;0,7;15,0 vuotta, $p=0,19$).

3.1.3 Oireet ja löydökset tutkimuspopulaatiossa

Tutkimuksen alussa tehtyjen oirekyselyiden tiedot puuttuivat viideltä tutkitulta. Oireettomien tutkittujen määrä seurannan aloittamishetkellä oli 34 (47,9 %). NYHA 1-oireita oli 12 (16,9 %), NYHA 2-oireita 21 (29,6 %) ja NYHA 3-oireita neljällä tutkitulla (5,6 %). NYHA-4 -oireisia potilaita ei tutkimusjoukossa sisäänottohetkellä ollut. Naiset raportoivat miehiä enemmän rintakipua tutkimukseen sisäänottohetkellä (29,2 % naisista, 8,3 % miehistä raportoi rintakivusta), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,07$). Naisilla oli myös miehiä enemmän presynkopee- ja synkopee-oiretta (36,0 % – 15,0 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,07$). Valtamutaation tyyppillä tai sen puuttumisella ei ollut tilastollista merkitsevyyttä oireiden kokemisen suhteen.

Tutkituille tehtiin sisäänoton yhteydessä sydämen ultraäänitutkimus. NYHA 3-oireilevien tutkittujen vasemman kammion suurin seinämäpaksuus oli keskimäärin paksumpi kuin vähemmän oireilevilla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,21$). NYHA-luokkien keskiarvot olivat 18,3 mm (SD 4,0 mm) oireettomilla, 19,5 mm (SD 4,3 mm) NYHA-1-, 19,9 mm (SD 3,3 mm) NYHA-2- ja 21,1 mm (SD 4,4 mm) NYHA-3 -oireilevilla. HCM:aa sairastavilla tutkituilla, joiden mutaatiostatus oli epäselvä, vasemman kammion seinämäpaksuus oli keskimäärin 18,9 mm (SD 3,8 mm), Q1061X-mutaatiota kantavilla ja HCM:ää sairastavilla 20,8 mm (SD 5,8 mm) ja D175N-mutaatiota kantavilla ja HCM:ää sairastavilla 19,5 mm (SD 3,1 mm). Keskimääräiset erot seinämäpaksuuksissa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä ($p=0,47$). Terveillä mutaation kantajilla keskimääräinen seinämäpaksuus oli 9,4 mm (SD 1,3 mm).

Seurannan aikana kuolleilla tutkituilla vasemman kammion seinämäpaksuus oli keskimäärin 21,3 mm (SD 4,4 mm), seurannan lopussa elossa olleilla seinämäpaksuus oli keskimäärin 18,0 mm (SD 4,8 mm). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,14$). Sukupuolien välillä erot seinämäpaksuudessa olivat melko pieniä eikä sukupuolten välinen ero keskiarvoissa ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,25$). Naisilla vasemman kammion seinämäpaksuuden keskiarvo oli 18,5 mm (SD 2,8 mm) ja miehillä 19,6 mm (SD 4,5 mm). Muista sydämen ultraäänitutkimuksien tilastoiduista suureista LVEDD eli vasemman kammion loppudistolinainen poikkimitta erosi tilastollisesti merkitsevästi valtamutaatioita kantavien ja mutaatiostatukseltaan epäselvien tutkittujen välillä ($p<0,05$). D175N-mutatoituneilla LVEDD oli keskimäärin 42,0 mm (SD 6,0 mm), Q1061X-mutatoituneilla 50,6 mm (SD 6,8 mm) ja mutaatiostatukseltaan epäselvillä 46,9 mm (SD 6,7 mm). Muissa suureissa mutaatiotyypillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä.

Kliinisessä rasituskokeessa mutaatiotyypillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta suorituskykyyn tai patologiin löydöksiin.

Taulukko 1. Tutkimuspopulaation ominaisuudet.

	Kaikki (n=76)	TPM1- D175N (n=11, 14 %)	MYBPC3- Q1061X (n=8, 11 %)	Geenimutaatio tuntematon (n=55, 75 %)	P-arvo
Ikä	57 (± 15)	52 (± 16)	54 (± 11)	59 (± 15)	0,33
Miehiä/Naisia	46/30 (60/40 %)	5/6 (45/55 %)	7/1 (88/12 %)	34/23 (60/40 %)	0,17
Sukuhistoria					
-HCM	41 (54 %)	9 (82 %)	7 (88 %)	25 (44 %)	0,01
-Sydänperäinen äkkikuolema	32 (42 %)	8 (73 %)	3 (38 %)	21 (37 %)	0,08
Sydämen ultraäänitutkimus					
-Vasemman kammioseinän paksuus (mm)	19 \pm 4	19 \pm 3	21 \pm 6	19 \pm 4	0,47
-LVEDD (mm)	47 \pm 7	42 \pm 6	51 \pm 7	47 \pm 7	0,02
-LVESD (mm)	30 \pm 8	26 \pm 6	33 \pm 6	30 \pm 8	0,13
-Ejektiofraktio (%)	66 \pm 10	66 \pm 11	65 \pm 9	66 \pm 10	0,95
-LVOT-maksimivirtausnopeus (m/s)	1,6 \pm 1,3	1,6 \pm 0,6	1,3 \pm 0,4	1,6 \pm 1,5	0,82
Polkupyöräergometria					
-Maksimikuorma (W)	150 \pm 74	129 \pm 58	107 \pm 22	161 \pm 80	0,21

LVEDD = vasemman kammion loppudistolinainen poikkimitta; LVESD = oikean kammion loppudistolinainen poikkimitta; LVOT = vasemman kammion ulosvirtauskanava

3.2 Ensisijaiset päätetapahtumat

Ensisijaisia päätetapahtumia ilmeni 26 tutkitulla (34,2 %). Näistä viisi oli D175N-mutaatiota kantavia ja kaksi Q1061X-mutaatiota kantavia. Mutaatiostatukseltaan epäselvistä HCM:aa sairastavista ensisijainen päätetapahtuma ilmeni 19 tutkitulla. Ryhmien välinen tilastollinen ero ei ollut merkitsevä ($p=0,63$). D175N-mutatoituneilla ilmeni yhteensä yhdeksän ensisijaista päätetapahtumaa seurannan aikana, Q1061X-mutatoituneilla kahdeksan ja muilla tutkituilla 27. Ensisijaiset päätetapahtumat on eritelty tekstissä alla ja kaikki päätetapahtumat vedetty yhteen taulukossa 2.

Seurannan aikana seitsemän tutkittua (9,2 % sairaista) menehtyi. Menehtyneistä tutkituista kuusi oli miehiä ja yksi oli nainen. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,15$). Keskimääräinen kuolinikä oli 67 vuotta. Menehtyneistä nuorin oli 56-vuotias ja vanhin 82-vuotias. Kuolleisuudessa ei todettu eroa valtamutaatioita kantavien ja mutaatiostatukseltaan epäselvien tutkittujen välillä. D175N-mutaatiota kantavista seurannan aikana ei menehtynyt kukaan ja Q1061X-mutaatiota kantavista seurannan aikana menehtyi kaksi tutkittua.

Kaksi tutkittua elvytettiin onnistuneesti kammiovärinästä seurantajakson aikana. Molemmat elvytetyistä potilaista olivat naisia. Sukupuolien välinen ero ei elvytyksissä ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,08$). Myöskään kumpikaan tutkittu mutaatio ei altistanut tässä tutkimusjoukossa elvytyksille.

Iskevä rytmihäiriötahdistin oli seurannan päättyessä asennettu 11 tutkitulle (14,5 %). Potilaista kuusi oli miehiä ja viisi naisia. Sukupuolella ei ollut tilastollista merkitsevyyttä rytmihäiriötahdistimen asennustodennäköisyyteen ($p=0,66$). Kuolleisuudessa ei nähty tilastollisesti merkitsevää eroa rytmihäiriötahdistimella hoidettujen tutkittujen ryhmässä verrattuna tutkittuihin, joilla rytmihäiriötahdistinhoitoa ei ollut. D175N-mutaatiota kantavista kolmelle oli asennettu iskevä rytmihäiriötahdistin, Q1061X-mutaatiota kantavista yhdelle ja mutaatiostatukseltaan epäselvistä seitsemälle tutkitulle. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (27,3 % – 12,5 % – 12,3 %, $p=0,41$). Tahdistimen asennuksen indikaationa oli yhden potilaan kohdalla ilmennyt kammiovärinä, neljän potilaan kohdalla profylaktinen käyttötarkoitus ja kuuden potilaan kohdalla ilmennyt kammiotakykardia. Kaikilla D175N-mutaatiota kantavilla tutkittavilla rytmihäiriötahdistimen asennusindikaatio oli profylaksia. Q1061X-mutaatiota kantavalla asennusindikaatio oli kammiotakykardia. Mutaatiostatukseltaan epäselvistä yhdellä tutkittavalla indikaatio oli profylaksia, yhdellä kammiovärinä ja viidellä kammiotakykardia. Ero

mutaatiotyyppien ja rytmihäiriötahdistimien asennusindikaatioiden välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,05$).

Vajaatoimintatahdistin oli seurannan päättyessä asennettu kahdelle tutkitulle, joista toinen oli mies ja toinen nainen. Sukupuolella ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa vajaatoimintatahdistimen asentamisen suhteen. Mutaatiostatuksella ei ollut tilastollista merkitsevyyttä vajaatoimintatahdistimen asentamisen suhteen. Tutkitut, joille vajaatoimintatahdistimet oli asennettu, kuuluivat hankalasti oireilevien ryhmään (NYHA 2–3), mutta tälläkään ei ollut tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,13$). Molemmat vajaatoimintatahdistinhoidossa olleet tutkitut kärsivät eteisvärinästä ($p = 0,19$). Otoksen pienuudesta johtuen löydös ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Tavallinen bradykardiatahdistin oli seurannan päättyessä asennettu kuudelle tutkitulle (7,9 %), joista neljä oli miehiä ja kaksi naisia. Sukupuolella tai mutaatiostatuksella ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa bradykardiatahdistimen asennuksen suhteen. Vain kaksi bradykardiatahdistimella hoidetuista oli elossa seurantajakson päättyessä ja ero oli tilastollisesti merkitsevä verrattuna tutkittuihin, joilla tahdistinta ei ollut ($p = 0,05$). NYHA-luokituksen perusteella tahdistinhoidetut olivat myös oireisempia muihin verrattuna ($p < 0,05$).

Seurannan loppuessa kaksi tutkittua oli asetettu sydämensiirtojonoon, mutta itse toimenpidettä ei ollut tehty kenellekään. Molemmat sydämensiirtojonoon asetetuista tutkituista olivat miehiä, sukupuolten välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,25$). Toinen sydämensiirtojonoon asetetuista oli Q1061X-mutaation kantaja ja toisella mutaatiostatus oli epäselvä, mutta löydös ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,17$). Kirurginen sydämen myektomia oli seurannan lopussa tehty kahdelle tutkitulle, etanoliablaatioita ei ollut tässä tutkimuspopulaatiossa tehty. Toinen myektomialla hoidetuista potilaista oli mies ja toinen nainen. Mutaatiostatuksella ja myektomialla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ($p = 0,35$).

Kymmenellä tutkitulla oli seurannan loppuessa diagnoosina sepelvaltimotauti. Heistä yhdellä tauti oli johtanut akuuttiin sydäninfarktiin, kahdella tauti oireili epästabiilina rintakipuna ja seitsemällä tauti oli luonteeltaan stabiili. Neljä sepelvaltimotautia sairastavista tutkituista oli miehiä ja kuusi naisia. Tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välisellä sepelvaltimotaudin esiintyvyydellä ei ollut ($p = 0,38$). Sepelvaltimotaudin vuoksi kajoavia hoitoja oli tehty kolmelle tutkitulle, joista kahdelle miehelle oli tehty

sepelvaltimon pallolaajennus ja yhdelle naiselle ohitusleikkaus. Sepelvaltimotaudin hoitojen suhteen sukupuolten välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ($p=0,25$ ja $p=0,21$). Ainut ohitusleikattu potilas oli D175N-mutatoitunut. Myös ainoa sydäninfarktin sairastanut potilas oli D175N-mutatoitunut.

Aivoverenkiertohäiriöitä seurannan loppuessa oli ollut seitsemällä tutkitulla, joista kolme oli sairastanut aivoinfarktin, kolme oli sairastanut ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) ja yksi sairastanut ensin TIA:n ja sen jälkeen aivoinfarktin. Sukupuolella tai mutaatiostatuksella ei ollut tilastollista merkitsevyyttä aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuuden suhteen.

3.3 Toissijaiset päätetapahtumat

Toissijaisia päätetapahtumia ilmeni 40 tutkitulla. Näistä viisi oli D175N-mutaatiota kantavia ja neljä Q1061X-mutaatiota kantavia. Mutaatiostatukseltaan epäselvistä HCM:aa sairastavista toissijainen päätetapahtuma ilmeni 31 tutkitulla. Ryhmien välinen tilastollinen ero ei ollut merkitsevä ($p=0,69$). D175N-mutatoituneilla ilmeni yhteensä kahdeksan toissijaista päätetapahtumaa seurannan aikana, Q1061X-mutatoituneilla niin ikään kahdeksan ja muilla tutkituilla 45.

Oireettomien tutkittujen määrä seurannan lopettamishetkellä oli 35 (46,1 %). NYHA 1-oireita oli 14 (18,4 %), NYHA 2-oireita 19 (25,0 %) ja NYHA 3-oireita kahdeksalla tutkitulla (10,5 %). NYHA-4 -oireisia potilaita ei tutkimusjoukossa seurannan lopettamishetkellä ollut. Seurannan aikana kuolleiden ja seurannan lopussa elossa olevien tutkittavien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero NYHA-luokassa ($p<0,05$). Seurannan aikana kuolleista kukaan ei ollut oireeton, NYHA 1- ja NYHA 2 -oireisia oli kumpiakin yksi ja NYHA 3 -oireisia viisi. Seurannan lopussa elossa olevista vain kolme oireili NYHA 3 -tasoisesti. Ikäluokittain arvioituna vanhin ikäluokka (yli 65-vuotiaat) oli oireisinta ja toisaalta nuorista tutkituista kaikki olivat oireettomia. Ero oli tilastollisesti merkittävä ($p<0,05$). Mutaatiostatus ei vaikuttanut oireiden hankaluuteen ($p=0,91$). Myöskään sukupuolella ei NYHA-luokkaan ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ($p=0,61$).

Viiden tutkitun alkuhaastattelutietojen puuttuessa 71 tutkitun (93,4 %) NYHA-muutosta seurannan aikana pystyttiin arvioimaan. 71 tutkituista suurimmalla osalla ($n=46$, 64,8 % tutkimuksen alussa haastatelluista tutkituista) NYHA-luokka pysyi seurannan aikana samana. 14 tutkitulla (19,7 %) NYHA-luokka huononi

seurannan aikana siten, että kahdeksalla (11,3 %) NYHA huononi yhdellä, viidellä (7,0 %) kahdella ja yhdellä (1,4 %) kolmella luokalla. 11 tutkituista (15,5 %) NYHA-luokka parani seurannan aikana siten, että kahdeksalla (11,3 %) NYHA parani yhdellä ja kolmella (4,2 %) kahdella luokalla. Keskimäärin tutkittujen NYHA-luokan muutos oli seurannan aikana -0,1. D175N-mutaatiota kantavilla muutos oli keskimäärin ± 0 , Q1061X-mutaatiota kantavilla -0,25 ja mutaatiostatukseltaan epäselvillä -0,10 NYHA-luokkaa. Kolmen ryhmän välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä ($p=0,84$). Mutaatioryhmien välillä ei myöskään ollut tilastollisesti merkittävää eroa NYHA-muutoksen suhteen ($p=0,58$). NYHA-luokan muutosten ja asennettujen sydämentahdistinten välillä ei todettu olevan tilastollisesti merkittävää yhteyttä.

Seurannan aikana 14 potilaalle oli kehittynyt oireinen sydämen vajaatoiminta. Potilaskertomusmerkintöjen perusteella puolella potilaista vajaatoiminta määriteltiin systoliseksi ja puolella potilaista diastoliseksi. Sydämen vajaatoiminnasta kärsivistä yhdeksän oli miehiä, joista neljällä oli systolinen vajaatoiminta ja viidellä diastolinen vajaatoiminta. Vajaatoimintapotilaista viisi oli naisia ja heillä kolmella vajaatoiminta oli systolista ja kahdella diastolista. Vajaatoiminnan esiintyvyydellä sukupuolten välillä ei ollut merkitsevää tilastollista eroa ($p=0,91$). Sekä Q1061X- että D175N-mutaatioryhmässä kaksi tutkittua sairasti diastolista sydämen vajaatoimintaa, mikä oli suhteellisesti suurempi osuus kuin mutaatiostatukseltaan epäselvien tutkittujen kohdalla (25,0 %–18,2 %–5,3 % kyseessä olevan ryhmän tutkituista), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,16$). Valtamutaatioryhmissä kukaan ei sairastanut systolista sydämen vajaatoimintaa. Valtamutaatioryhmistä diastolista vajaatoimintaa sairastavista tutkituista kolmen NYHA-luokka oli 3 ja yhden 2, kun taas mutaatiostatukseltaan epäselvistä yksi oli oireeton, toisen oireet olivat NYHA-1- ja kolmannen NYHA-2 -tasoisia. Ero mutaatiostatuksen suhteen ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,71$).

Viidellätoista tutkitulla oli kohtauksellinen eteisvärinä ja kahdeksallatoista krooninen eteisvärinä. Miehiä eteisvärinästä kärsivistä oli 18 ja naisia 15 eikä sukupuolten välillä ollut eteisvärinän esiintyvyyden suhteen tilastollista merkitsevyyttä ($p=0,43$). Myöskään mutaatiostatuksella ja eteisvärinän ilmaantuvuudella ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

Taulukko 2.
Tutkimuspopulaatiossa ilmenneet päätetapahtumat.

	Kaikki (n=76)	TPM1- D175N (n=11, 14 %)	MYBPC3- Q1061X (n=8, 11 %)	Geenimutaatio tuntematon (n=55, 75 %)	P-arvo
Ensisijaiset päätetapahtumat					
Kuolleita	7 (9 %)	0	2 (25 %)	5 (9 %)	0,17
Elvytetty kammioväriinistä	2 (3 %)	1 (9 %)	0	1 (2 %)	0,34
Sydämentahdistin					
-Iskevä tahdistin	11 (15 %)	3 (27 %)	1 (13 %)	7 (12 %)	0,42
-Tavallinen tahdistin	6 (8 %)	0	1 (13 %)	5 (8 %)	0,54
-Vajaatoimintatahdistin	2 (3 %)	0	1 (13 %)	1 (2 %)	0,17
Sydämensiirtojonossa	2 (3 %)	0	1 (13 %)	1 (2 %)	0,17
Myektomia	2 (3 %)	1 (9 %)	0	1 (2 %)	0,35
Aivoverenkiertohäiriöt					
-Aivoinfarkti	4 (5 %)	1 (9 %)	1 (13 %)	2 (4 %)	0,47
-TIA	4 (5 %)	1 (9 %)	0	3 (5 %)	0,68
Sydänlihasiskemia					
-Akuutti sydäninfarkti	1 (1 %)	1 (9 %)	0	0	0,05
-Ohitusleikkaus	1 (1 %)	1 (9 %)	0	0	0,05
-Pallolaajennus	2 (3 %)	0	1 (13 %)	1 (2 %)	0,17
Ensisijaiset päätetapahtumat yhteensä	44	9	8	27	0,50
Toissijaiset päätetapahtumat					
NYHA seurannan lopussa					
-1-2	33 (43 %)	5 (46 %)	3 (38 %)	25 (83 %)	0,47
-3-4	8 (11 %)	1 (9 %)	2 (25 %)	5 (17 %)	
-NYHA-muutos keskimäärin	-0,10	±0	-0,25	-0,10	0,84
-NYHA huononi yhdellä	8 (11 %)	0	2 (25 %)	6 (12 %)	
-NYHA huononi kahdella	5 (7 %)	2 (18 %)	0	3 (6 %)	
-NYHA huononi kolmella	1 (1 %)	0	0	1 (2 %)	
Eteisvärinä	33 (44 %)	4 (36 %)	4 (50 %)	25 (44 %)	0,83
Sydämen vajaatoiminta					
-Systolinen	7 (9 %)	0	0	7 (12 %)	0,28
-Diastolinen	7 (9 %)	2 (18 %)	2 (25 %)	3 (5 %)	0,11
Toissijaiset päätetapahtumat yhteensä	61	8	8	45	0,26
Päätetapahtumat yhteensä	105	17	16	72	0,19

Päätetapahtumia ilmeni 44 tutkitulla (61,1 %), joista seitsemän oli D175N- ja neljä Q1061X-mutatoituneita. Lopuilla 33 tutkitulla ei ollut kumpaakaan tutkituista valtamutaatioista. Prosentuaaliset määrät kolmen ryhmän välillä olivat 63,6 % –50,0 % – 62,3 % eikä ryhmien välisellä lopputapahtumien ilmaantuvuudella ollut tilastollista merkittävyyttä (p=0,79). Ilmenneiden päätapahtumien absoluuttisissa määrissäkään ei

löydetty tässä tutkimuksessa tilastollista merkitsevyyttä mutaatiostatuksen suhteen ensisijaisten ($p=0,50$), toissijaisten ($p=0,26$) tai yhteenlaskettujen päätetapahtumien ($p=0,19$) osalta.

4. POHDINTA

Tutkittavat olivat vain yhden FinHCM-tutkimuksen tietojenkeruuyksikön alueelta, joten mahdolliset maanlaajuisen tutkimuksen mukanaan tuomat alueelliset muutokset eivät ole arvioitavissa tämän tutkimuksen piirissä. Maanlaajuisessa FinHCM-tutkimuksessa todettiin, että suomalaisväestön alueellisen eristyneisyyden vuoksi tutkitut valtamutaatiot sijoittuvat alueellisiin väestöihin eri tavalla. TPM1-D175N -mutaatiota tavataan ensisijaisesti Länsi- ja Keski-Suomessa, kun taas MYBPC3-Q1061X -mutaation prevalenssi kasvaa itäisen Suomen tutkimuspaikkakunnilla. Esimerkiksi suuressa Kuopion tietojenkeruupisteessä 33 tutkitusta kahdeksalla todettiin Q1061X -mutaatio, kun taas D175N -mutaatiota ei ollut kenelläkään tutkituista (7). Tampereen maantieteellisesti keskeinen sijainti selittänee molempien valtamutaatioiden kohtuullisen suurta määrää tutkimuspopulaatiossa.

Tutkimusjoukossa ei todettu merkittäviä eroja päätetapahtumien määrässä valtamutaatioita kantavilla ja mutaatiostatukseltaan epäselvillä HCM-potilailla, mikä osaltaan voi johtua aineiston pienuudesta. Sydäninfarktien ja ohitusleikkausten esiintyvyydessä nähtiin merkitsevä ero ($p<0,05$), mutta koska tapausten määrä jäi molemmissa yhteen, ei tuloksella voida katsoa olevan todellista merkitsevyyttä. Olivotto ym. (2008) tutkimuksessa 203 tutkittavan kohortissa geenimutaatiota kantaneet HCM-potilaat olivat alttiimpia saamaan sydänperäisen äkkikuoleman, aivoinfarktin tai hankalan, NYHA III-IV -tasoisien sydämen vajaatoimintaoireiston verrattuna potilaisiin, joiden mutaatiostatus ei ollut tiedossa (6). Tutkimuksessa oli 87 erilaista mutaatiota ja mutaatiota kantavien tutkittujen määrä oli kaiken kaikkiaan 126, jolloin sekä Suomen valtamutaatioita hankalampaa taudinkuvaa aiheuttavien mutaatioiden määrä lienee tutkimusjoukossa suurempi silkan populaation koon suuruuden lisäksi. D175N ja Q1061X ovat kirjallisuudessa kuvattu suhteellisen hyväennusteisiksi ja vaihtelevasti kammioiden seinämähypertrofiaa aiheuttaviksi mutaatioiksi, mikä selittäisi päätetapahtumien vähäistä korrelointia mutaation kantamiseen oman tutkimuksen piirissä (10). Erot mutaatiota kantavien ja kantamattomien HCM-potilaiden vasemman kammion seinämäpaksuuksissa olivat tässä tutkimuspopulaatiossa olemattomat.

Mutaatioiden penetranssi tutkimuspopulaatiossa oli D175N:n osalta 85 % ja Q1061X:n osalta 57 %. Maanlaajuisessa FinHCM-tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 82 % ja 78 %, kun taas itäsuomalaisella potilasjoukolla tehdyssä tutkimuksessa penetranssi oli D175N:n osalta 91 % ja Q1061X:n osalta 67 %. (7, 10) Näyttäisi siltä, että Q1061X manifestoituu D175N-mutaatiota harvemmin kliiniseksi taudiksi, mistä voisi johtua, että jälkimmäisen mutaation kantajat raportoivat useammin sydänperäisistä äkkikuolemista suvuissaan kuin edellisen kohdalla.

MYBPC3-proteiinin mutaatioita kuvaillaan kirjallisuudessa matalan penetranssin mutaatioiksi, joissa taudin kliininen puhkeaminen voi tapahtua vanhalla iällä ja tällöin tutkimushetkellä moni tutkittu voi jäädä ilman varsinaista diagnoosia, vaikka olisi mutaation kantaja. (12, 13, 14) MYBPC3-mutaation ilmeneminen kliinisenä sairautena näyttää saavuttavan huippunsa noin 60-vuotiaana. (15, 16, 17) Tutkimuspopulaatiossa Q1061X-mutaatiota kantavien keski-ikä oli 46 vuotta, mikä osittain selittää muita suomalaisia tutkimuksia alhaisempaa penetranssia.

Q1061X-mutaation kantajista miehillä mainittu mutaatio manifestoitui kliiniseksi sairaudeksi 87,5 %:lla, kun taas naisilla vain 16,7 %:lla. Kirjallisuudessa on kuvattu sukupuolen vaikutuksesta HCM-riskiin siten, että miehet sairastuvat naisia useammin. (18)

Tähän tutkimukseen verrattavan kokoisella potilasjoukolla (n=76) tehdyssä Michelsin ym. (2009) tutkimuksessa MYBPC3-geenin mutaatioiden penetranssi oli 41 %. Miehillä penetranssi oli 55 % ja naisilla 30 %. Pelkkien MYBPC3-mutaatioiden penetranssi oli 36 % ja tutkimusjoukossa oli kaksi kappaletta Q1061X-mutaation kantajaa, joista toisella mutaatio oli johtanut kardiomyopatiaan. Hollantilaistutkimuksen tuloksiin verrattuna suomalaisessa populaatiossa vallalla oleva Q106X-mutaatio kehittyi varsin usein kliiniseksi sairaudeksi. (19)

Seurannan aikana tutkittujen NYHA-luokka pysyi suurimmalla osalla tutkituista samana. Lisäksi seurannan aikana suhteellisen suurella osalla oireilu jopa helpottui. NYHA-luokan paraneminen seurannan aikana voi liittyä suotuisaan lääkevästeeseen tai sydämentahdistimella saavutettuun sydämen toiminnan optimointiin. Lisäksi NYHA-luokan arvioimisessa piilee yksi tutkimuksen varten otettavista virhelähteistä. NYHA-luokkaa

ei kaikkien tutkittujen kohdalla oltu kirjattu potilastietoihin, jolloin luokka arvioitiin potilaskertomukseen kirjattujen oirekuvauksien ja statuslöydösten perusteella.

D175N-mutatoituneiden tutkittujen iskevän rytmihäiriötahdistimen asennusindikaatio oli kaikilla tutkituilla profylaksia, mikä erosi Q106X-mutatoituneista ja ei-mutatoituneista tutkituista.

Etanoliablaatiohoitojen ja kirurgisten myektomioiden määrä tutkimusjoukossa oli samaa tasoa kuin invasiivisten hoitojen määrä HCM-potilailla ylipäätään. Tutkimuksen HCM-potilaista kolmelle prosentille oltiin tehty myektomia tai etanoliablaatio, kun kirjallisuudessa toimenpiteitä on kuvattu tehtävän 1–5 %:lle kaikista HCM-potilaista. (2, 9). Etanoliablaatiota ja myektomiaa käytetään vasemman kammion ulosvirtauskanavan (LVOT) ahtauman hoidossa obstruktiivisessa tautimuodossa silloin, kun lääkehoidosta huolimatta potilas oireilee ja LVOT on selvästi alentunut. Noin neljännes HCM-potilaista kärsii ulosvirtauskanavan obstruktiosta ja potilailla, joilla LVOT on selvästi ahtautunut, noin kolmanneksella ei lääkeväste ole riittävä. LVOT-ahtaumassa 50 elohopeamillimetrin gradientti on katsottu raja-arvoksi invasiivisen toimenpiteen harkinnalle, kun potilaalla on LVOT-ahtaumaan liittyviä oireita, jotka tulevat levossa tai rasituksessa. (2, 9, 20)

Sydämensiirtoja ei tehty ja molemmat sydämensiirtojonoon asetetut potilaat kuolivat ennen seurannan päättymistä, mikä kertoo sydämensiirron asemasta viimeisenä oljenkortena HCM:n hoidossa. Suomessa tehdään vuosittain noin 20 sydämensiirtoa, joista pääosa tehdään dilatoivan kardiomyopatian vuoksi. Joka kymmenes potilas menehtyy sydämensiirron jonotusaikana. (2)

Seurannan aikana kuolleet potilaat olivat huomattavan oireisia verrattuna seurannan lopussa elossa olleisiin tutkittaviin. Oirekyselyiden perusteella oireet olivat pääosin hengenahdistusta. Rintakipua esiintyi tutkittavien oirekyselyiden perusteella 16 %:lla tutkituista, kun keskimäärin angina pectoris -tyyppistä rintakipua on kuvattu suomalaisilla HCM-potilailla esiintyvän n 20 %:lla. (2) Rintakipuja aiheuttavaa sepelvaltimotautia oli tutkittavien joukossa varsin vähän ja sydäninfarktien määrä oli huomattavan vähäinen. Osittain sepelvaltimotaudin vähäisyys voisi selittyä tutkimusmateriaalin ikäjakaumalla, joka painottuu keski-ikäisten ja nuorten ikäryhmiin. Yli 65-vuotiaita tutkittavista oli vain hieman yli neljännes.

4.1 Yhteenveto

Tutkimuksessa seurattiin TAYS:n alueen HCM:aa sairastavia potilaita hoitavan kardiologin sairauskertomusmerkintöjen ja tutkimustulosten perusteella. Seurannassa tarkasteltiin erityisesti aiemmin todettujen kahden HCM:aa aiheuttavan valtamutaation, TMP1-D175N:n ja MYBPC3-Q1061X:n vaikutusta taudinkulkuun ja oireisuuteen. Päätetapahtumissa ei pystytty osoittamaan tilastollisesti merkitsevää eroa tunnettuja mutaatioita kantaneiden ja mutaatiostatukseltaan epäselvien potilaiden välillä.

5. LÄHDELUETTELO

1. Maron BJ, Doeren JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119(8):1085-92.
2. Heikkilä J, Kupari J, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen MS, Peuhkurinen K. Hypertrofinen kardiomyopatia. Kirjassa: *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 880-896.
3. Elliot P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2004/6/5 2004; 363(9424): 1881–1891.
4. Elliot 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; 29:270-6.
5. Landstrom AP, Ho CY, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122:2441-9.
6. Olivotto I, Girolami F, Ackerman M, Nistri S, Martijn Bos J et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:630-8.
7. Jääskeläinen P, Heliö T, Aalto-Setälä K, Kaartinen M, Ilveskoski E, Hämäläinen L, et al. Two founder mutations in the alpha-tropomyosin and the cardiac myosin-binding protein C genes are common causes of hypertrophic cardiomyopathy in the Finnish population. *Ann Med*. 2013 Feb; 45(1):85-90.
8. Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. Jul 12 2005; 112(2):293–296.
9. Marian A. Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal*. June 2009; 36(3):194-204.

10. Jääskeläinen P, Miettinen R, Kärkkäinen P, Toivonen L, Laakso M, Kuusisto J. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland: few founder mutations with benign or intermediary phenotypes. *Ann-Med*. 2004;36:23-32.
11. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: Clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(8):705–715.
12. Ho C. Is genotype clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy? *Circulation*. 2010;122:2430-2440.
13. Christiaans I, Birnie E, van Langen I, van Spaendonck-Zwarts K, van Tintelen J, van den Berg M, et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosinbinding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. *European Heart Journal*. 2010;31:842-848.
14. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:1248–1257.
15. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1986; 315(10):610–614.
16. Nishimura RA, Ommen SR, Tajik AJ. Cardiology patient page. Hypertrophic cardiomyopathy: A patient perspective. *Circulation*. 2003; 108(19):e133–5.
17. Spirito P, Maron BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9(5):1013–1017.
18. Maass AH, Maier SK. Male sex aggravates the phenotype in mouse models of hypertrophic cardiomyopathy. *Herz* 2005;30:405–408.
19. Michels M, Soliman O, Pfeifferkorn J, Hoedemaekers Y, Kofflard M et al. Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *European heart journal*. 2009;30:2593-2598.
20. Gersh B, Maron B, Bonow R, Dearani J, Fifer M et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124:e783-e831.