

**EMMI HELLE**

LT, KTM, lastentautien erikoislääkäri, lastenkardiologiaan erikoistuva lääkäri  
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, Stem Cells and Metabolism Research Program  
HUS, Uusi lastensairaala, Lastentautien tutkimuskeskus

**TIINA OJALA**

dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenkardiologi, sikiökardiologi, neonatologi  
HUS, Uusi lastensairaala, Lastentautien tutkimuskeskus

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008;153:807-13.
- 2 Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53:849-55.
- 3 Steinberger J, Moller JH, Berry JM, Sinaiko AR. Echocardiographic diagnosis of heart disease in apparently healthy adolescents. *Pediatrics* 2000;105(4 Pt 1):815-8.
- 4 Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2015;117:89-98.
- 5 Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J* 2009;73:1983-92.
- 6 Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E ym. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation* 2016;133:2243-53.

# Rakenteellisten synnynnäisten sydänvikojen genetiikka

- Synnynnäiset sydänviat ovat vastasyntyneiden yleisimpiä rakennepoikkeamia. Ne voivat esiintyä yksittäin ilman liitännäisvikoja tai osana oireyhtymää.
- Yksittäin esiintyvien sydänvikojen periytyminen on monitekijäistä. Niiden syntyyn vaikuttavat sekä geenit että ympäristötekijät.
- Molekyylikaryotyypitys tehdään, mikäli sydänvikaa sairastavalla todetaan muitakin rakenteellisia poikkeamia ja sydänvian epäillään olevan osa oireyhtymää.
- Yksittäin esiintyvissä sydänvivoissa geenidiagnostiikka ei ole vielä laajamittaisessa käytössä.

Synnynnäisiä sydänvikoja esiintyy arviolta 1 %:lla vastasyntyneistä; ne ovat vastasyntyneiden yleisimpiä rakennepoikkeamia (1). Luku ei pidä sisällään kaksipurjeista aorttaläppää, joka on yleensä lapsuudessa oireeton ja siksi alidiagnosoitu. Sen esiintyvyyden väestötasolla arvelaan olevan noin yhden prosentin luokkaa (2,3).

Sydämen rakenteet kehittyvät ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Sydämen kehitys on monivaiheinen tapahtumaketju, johon vaikuttavat useiden eri solujen ja molekulaaristen signaalintireittien välisen vuorovaikutuksen lisäksi sydämen läpi virtaavan veren hemodynaamiset voimat (4,5). Normaalia kehitystä voivat häiritä ulkoiset tekijät, kuten teratogeenit tai äidin sairaudet, ja geenien tai kromosomien poikkeavuudet. Ympäristötekijät, kuten äidin poikkeava raskaudenaikainen glukosiaineenvaihdunta, diabetes, korkea ikä ja lihavuus sekä eräät raskauden aikana käytetyt lääkkeet, foolihapon puute tai sairastetut infektiot lisäävät synnynnäisten sydänvikojen riskiä (6-10).

## Suurin osa vaikeakin sydänvikaa sairastavista lapsista selviytyy aikuisikään.

Noin neljännes vastasyntyneisyyskauden aikana diagnosoiduista sydänvivoista vaatii leikkaushoidon ensimmäisen elinvuoden aikana. Lääketieteellisten hoitojen ja sydänkirurgian kehittymisen ansiosta suurin osa vaikeakin sydänvikaa sairastavista lapsista selviytyy aikuisikään. Merkittävimpiin synnynnäisiin sydänvikoihin liittyy kuitenkin huomattavaa sairastavuutta ja elinajan odote on lyhentynyt.

### Synnynnäiset sydänviat ovat monitekijäisesti periytyviä rakennevikoja

Sydämen rakenneviat voivat liittyä oireyhtymiin (20 %) tai esiintyä yksittäin, ilman muita rakennevikoja (80 %) (11). Yksittäin esiintyvät sydämen rakenneviat ovat etiologialtaan heterogeenisiä, eli ne voivat olla seurausta monesta erilaisesta tekijästä. Koska sydämen rakenneviat esiintyvät usein osana oireyhtymää, liitännäisvikojen mahdollisuus on tärkeä arvioida.

Oireyhtymiin liittyvien sydänvikojen taustalla voi olla minkä tahansa tyyppinen geneettinen syy: kromosomien lukumäärän poikkeavuus eli aneuploidia, kromosomin osien pieni häviämä tai monistuma eli kopiolumuutos tai yhden geenin patogeeninen variantti (12). Sen sijaan yksittäin esiintyvien sydämen rakennevikojen taustalla kopiolumuutosten ja yhden geenin emäsvarianttien merkitys korostuu (13).

Epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäiselle sydänvialle löydetään geneettinen syy 20-30 %:ssa tapauksista (13). Potilaista 10-15 %:lla on aneuploidia, kuten Downin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, 13- tai 18-trisomia (14). Patologisia kopiolumuutoksia löytyy 3-25 %:lta tutkittavista, joilla synnynnäinen sydänvika esiintyy osana oireyhtymää, ja 3-10 %:lta niistä, joilla on synnynnäinen sydänvika ilman liitännäisvikoja (15). Yhden geenin aiheuttamia vikoja löytyy arviolta 3-10 %:lta potilaista (16,17).

### Synnynnäinen sydänvika periytyy todennäköisemmin äidiltä kuin isältä

Puhtaasti mendelistisesti periytyviä yksittäin esiintyviä sydänvikoja tavataan harvoin. Useim-

- 7 Helle EIT, Biegley P, Knowles JW ym. First trimester plasma glucose values in women without diabetes are associated with risk for congenital heart disease in offspring. *J Pediatr* 2018;195:275–8.
- 8 Hautala J, Gissler M, Ritvanen A ym. The implementation of a nationwide anomaly screening programme improves prenatal detection of major cardiac defects: an 11-year national population-based cohort study. *BJOG* 2019;126:864–73.
- 9 Persson M, Razaz N, Edstedt Bonamy A-K, Villamor E, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:44–53.
- 10 Kalisch-Smith JJ, Ved N, Sparrow DB. Environmental risk factors for congenital heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, verkossa ensin 23.9.2019. doi: 10.1101/cshperspect.a037234
- 11 Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012;197:155–9.
- 12 Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK ym. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e653–711.
- 13 Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2015;42:373–93.
- 14 Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD ym. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1147–57.
- 15 Jin SC, Homsy J, Zaidi S ym. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nat Genet* 2017;49:1593–601.
- 16 van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:50–60.
- 17 Zaidi S, Choi M, Wakimoto H ym. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013;498:220–3.
- 18 Foffa I, Ait Ali L, Panesi P ym. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBRI and TGFB2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet* 2013 Apr 11;14:44.
- 19 Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IMBH, Vos YJ ym. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet Med* 2016;18:914–23.

## TAULUKKO 1.

### Syksittäin esiintyviin synnynnäisiin sydänvikoihin liittyvä toistumisriski

Uudelleenjulkaisu artikkelista Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2015;42:373–93. (13) Julkaistaan Elsevierin luvalla.

AS = aorttastenoosi, ASD = eteisväliseinäen aukko, AVSD = eteis-kammioväliseinäen aukko, CoA = aortan koarktaatio, EA = Ebsteinin anomalia, ER = ei raportoitu/riittämätön data, HLHS = vasemman kammion vajaakehitysoireyhtymä, PA = keuhkovaltimoatresia, PDA = avoin valtimotiehyt, PVS = keuhkovaltimoläppäahtauma, TA = trikuspidaaliatresia, TGA = suurten suonten transpositio, TOF = Fallot'n tetralogia, TrA = yhteinen valtimo-runko, VSD = kammioväliseinäen aukko.

| Sydänvika | Vika isällä, % | Vika äidillä, % | Vika yhdellä sisaruksella, % | Vika kahdella sisaruksella, % |
|-----------|----------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| ASD       | 1,5–3,5        | 4–6             | 2,5–3                        | 8                             |
| AVSD      | 1–4,5          | 11,5–14         | 3–4                          | 10                            |
| VSD       | 2–3,5          | 6–10            | 3                            | 10                            |
| AS        | 3–4            | 8–18            | 2                            | 6                             |
| PVS       | 2–3,5          | 4–6,5           | 2                            | 6                             |
| TOF       | 1,5            | 2–2,5           | 2,5–3                        | 8                             |
| CoA       | 2–3            | 4–6,5           | 2                            | 6                             |
| PDA       | 2–2,5          | 3,5–4           | 3                            | 10                            |
| HLHS      |                | 21              | 2–9 <sup>1</sup>             | 6                             |
| TGA       |                | 2               | 1,05                         | 5                             |
| EA        | ER             | 6               | 1                            | 3                             |
| TrA       | ER             | ER              | 1                            | 3                             |
| TA        | ER             | ER              | 1                            | 3                             |
| PA        | ER             | ER              | 1                            | 3                             |

<sup>1</sup> Toistumisriski 8 % HLHS:lle, 22 % mille tahansa sydänvialle.

miten näissä tapauksissa taustalla on todennäköisesti useampi vialle altistava geenivariantti (oligogeeninen tauti) tai vialle altistava geenivariantti yhdessä ympäristötekijän tai jonkin muun epigeneettisen tekijän kanssa johtaa sydänvian kehittymiseen (18–21).

Mikäli toisella vanhemmista on synnynnäinen sydänvika, periytymisriski jälkeläiselle on 5–10 %. Sydänvialt periytyvät kuitenkin useammin äidiltä kuin isältä (taulukko 1). Mitä useammalla perheenjäsenellä todetaan sydänvika, sitä suurempi on toistumisriski.

Suvuittain esiintyville rakennevioille on tyypillistä heikentyneen läpäisevyyden eli penetranssin lisäksi ilmiäsuun vaihtelevuus. Samaa geneettiseen varianttiin voi liittyä erilainen sydänvika eri perheissä, mutta myös perheiden sisällä (19). Tanskalaisstudion mukaan perheittäin esiintyvistä sydänvikoista vain 50 %:ssa fenotyyppi on konkordantti eli samanlainen (22).

Periytymisriski vaihtelee huomattavasti myös sydänvian tyypin mukaan. Suurin periytymisriski on heterotaksiaan eli elinten poikkeavaan sijaintiin liittyvissä sydänvikoissa, oikean ulosvirtauskanavan rakennevioissa, vasemman ulosvirtauskanavan ahtauman tyyppisissä vikoissa (LVOTO) ja konotrunkaali- eli valtasuonten ulosvirtausalueen vikoissa (23).

### Perimän muutokset oireyhtymiin liittyvissä sydämen rakennevioissa Aneuploidiat

Kromosomien lukumäärän poikkeavuudet eli aneuploidiat ovat vanhin tunnettu synnynnäisten sydänvikojen geneettinen syy. Koska aneuploidiat vaikuttavat suureen määrään geenejä, lähes kaikilla niihin liittyy sydänvikojen lisäksi myös muita anomaliaita (24).

Yleisin aneuploidia on 21-trisomia eli Downin oireyhtymä. Jopa noin puolella 21-trisomia-potilaista on synnynnäinen sydänvika (25), yleisimmin oikovirtausvika: eteis-kammioväliseinäen aukko (AVSD), kammioväliseinäen aukko (VSD), eteisväliseinäen aukko (ASD) tai avoin valtimotiehyt (PDA). Myös Fallot'n tetralogian (TOF) riski on lisääntynyt näillä potilailla. Oireiltaan vaikeampiin 13- ja 18-trisomioihin liittyy 80–90 %:lla sydänvikoja (26,27).

Turnerin oireyhtymässä (monosomia X) noin kolmanneksella potilaista todetaan synnynnäinen sydänvika, yleisimmin vasemman ulosvirtauskanavan ahtauman tyyppinen (LVOTO), kuten kaksipurjeinen aorttaläppä (BAV), aortan koarktaatio (CoA) ja harvemmin vasemman kammion vajaakehitysoireyhtymä (HLHS) tai osittain poikkeava keuhkolaskimopaluu (PAPVD). On tärkeää muistaa, että arviolta 3–8 %:lle Turner-potilaista kehittyy seurannassa nousevan aortan laajentuma (aneurysma). Se on mahdollinen, vaikka Turner-potilaalla ei olisi kaksipurjeista aorttaläppää, joten elinikäinen seuranta on aiheellinen.

### Kopiolukumuutokset

Mikrodeleetiot ja -duplikaatiot ovat kromosomien osien pienikokoisia rakenteellisia muutoksia, häviämiä tai kahdentumia, jotka ovat yleensä yli 1 000 nukleotidia pitkiä. Kopiolukumuutokset voivat olla periytyviä tai uusia (de novo).

Oireyhtymien taustalta on tunnistettu useita hyvin kuvattuja kopiolukumuutoksia. Yleisin on kromosomin 22q11.2 mikrodeleetio. Sen

- 20 Gifford CA, Ranade SS, Samarkoon R ym. Oligogenic inheritance of a human heart disease involving a genetic modifier. *Science* 2019;364:865–70.
- 21 Jarrell DK, Lennon ML, Jacot JG. Epigenetics and mechanobiology in heart development and congenital heart disease. *Diseases* 2019;7:E52. doi: 10.3390/diseases7030052
- 22 Brodwall K, Greve G, Leirgul E, Tell GS, Vollset SE, Øyen N. Recurrence of congenital heart defects among siblings—a nationwide study. *Am J Med Genet A* 2017;173:1575–85.
- 23 Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation* 2009;120:295–301.
- 24 Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat Diagn* 2004;24:1116–22.
- 25 Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM ym. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:419–25.
- 26 Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child* 1994;71:343–5.
- 27 Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:81.

## Sydänviat periytyvät useammin äidiltä kuin isältä.

- 28 Botto LD, May K, Fernhoff PM ym. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101–7.
- 29 Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A* 2012;158A:498–508.
- 30 Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J ym. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1687–94.
- 31 Digilio MC, Angioni A, De Santis M ym. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003;63:308–13.
- 32 Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z ym. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* 2004;129A:51–61.

esiintyvyyden noin 1 : 6 000 elävänä syntyneitä lasta (28), ja se löytyy arviolta 2 %:lta kaikista sydänvikapotilaista (29), mutta jopa 13–56 %:lta konotrunkaalivikapotilaista (30). Tämän mikrodelektion kliininen ilmentymä vastaa DiGeorge-oireyhtymää ja valokardiofasiaalista oireyhtymää, mutta fenotyyppi voi vaihdella paljonkin jopa saman perheen sisällä (31). DiGeorge-fenotyypin potilaista 10 %:lta ei kuitenkaan löydy 22q11.2-mikrodelektiota. 22q11.2-mikrodelektion liittyvistä sydänvicioista 70 % on konotrunkaalivikoja, kuten Fallot'n tetralogia, yhteinen valtimorunko (truncus arteriosus), subaortaalinen kammioväliseinä aukko, aortankaaren B-tyyppin katkeama (IAA) ja muut aortankaaren anomaliat.

Muita tunnettuja sydänvikoja aiheuttavia kopiolumuutoksia ovat mm. Williams–Beuren oireyhtymä (7q11.23-mikrodelektio), johon liittyy supravalmulaarinen aorttastennoosi (SVAS) ja pulmonaalistennoosi (PS), ja Jacobsenin oireyhtymä (11q:n terminaalinen delektio), johon liittyy tyypillisimmin kammioväliseinä aukko, vasemman ulosvirtauskanavan ahtauman tyyppinen vika tai kolmasosalla muunlainen synnynnäinen sydänvika (32).

Yleisesti tavattujen kopiolumuutosten lisäksi sydänvikapotilailla on harvinaisia de novo -kopiolumuutoksia useammin kuin terveillä (33–35). Tutkimusten perusteella näiden varianttien arvioidaan aiheuttavan ainakin 10–15 % kaikista sydänvicioista (34,35).

### Yhden geenin muutokset

Kopiolumuutosten lisäksi yhden geenin muutokset, pistemutaatiot ja yhden tai useamman nukleotidin insertiot tai deleetiot aiheuttavat oireyhtymiä, joihin liittyy synnynnäisiä sydänvikoja.

Rasopatit ovat autosomissa vallitsevasti periytyviä oireyhtymiä, esimerkiksi Noonanin oireyhtymä, kardiofasiokutaaninen oireyhtymä (CFC) ja Costellon oireyhtymä (CS) (36). Rasopatia-nimitys tulee siitä, että näihin sairauksiin liittyvät geenit kuuluvat RAS-signaalintipolkuun, jonka geenit säätelevät ihmisen kasvua ja kehitystä.

Rasopatioiden ilmiäsu vaihtelee ja niihin liittyvät ongelmat ovat laaja-alaisia: sydänvika, tyypilliset kasvonpiirteet, syömishäiriöt, kasvuhäiriö, endokrinologiset ongelmat, hematologiset poikkeavuudet, munuaisongelmat, ortopediset ongelmat sekä neurokognitiiviset poikkeavuudet (36). Oireyhtymään liittyvät sydänviat ovat tyypillisimmin keuhkovaltimoläpän ahtauma (PVS) ja hypertrofinen kardiomyopatia (HCM), harvemmin aortan koarktaatio, eteisväliseinä aukko, Fallot'n tetralogia ja mitraaliläpän rakennepoikkeavuudet (12). Costello-oireyhtymää voivat vielä komplisoida etesperäiset rytmihäiriöt.

Rasopatioiden diagnostiikkaan on tarjolla geenipaneelleja, jotka sisältävät tunnetut oireyhtymään liittyvät geenit.

### Heterotaksia

Heterotaksiat ovat sairauksia, joissa elinten sijainti poikkeaa normaalista vasen–oikea-akselilla. Heterotaksiapotilailla on todettu vallitsevasti ja peittyvästi periytyviä yhden geenin varianteja (37,38), aneuploidioita, kromosomien uudelleenjärjestymistä ja kopiolumuutoksia (39,40).

Vasemmassa isomerismissä rintakehän elimet ovat vasentyyppiset, eli potilaalla on kaksi vasentyyppistä eteiskorvaketta, puuttuva sinusolmuke ja useita pernoja. Oikeassa isomerismissä on kaksi oikeatyyppistä eteistä korvakkeineen, kaksi sinussolmuketta ja perna puuttuu. Isomerismipotilaiden ilmiäsuussa esiintyy huomattavaa vaihtelua. Molempiin isomerismeihin liittyy sydämen rakennevikoja, noin 80 %:lla potilaista (41). Peilikuvajointi-tyypiseen (situs inversus) heterotaksiaan voi liittyä myös Kartagenin oireyhtymä värekarvatoimintahäiriöineen.

Pierpontin ym. katsauksessa on käsitelty laajasti geneettisiä oireyhtymiä, joihin liittyy synnynnäisiä sydänvikoja (taulukko 2) (12).

### Geenit ja niiden säätely yksittäin esiintyvissä sydämen rakennevioissa

Suurin osa sydänvicioista (yli 80 %) esiintyy ilman liitännäisvikoja potilailla, joiden lähisuvussa ei ole esiintynyt vastaavia vikoja aiemmin. On ilmeistä, että de novo -variantit aiheuttavat osan synnynnäisistä sydänvicioista. Potilas on myös voinut periä molemmilta vanhemmiltaan useampia sydänvialle altistavia geenivariantteja, jotka eivät yksinään riitä aiheuttamaan vikaa,

### Oireyhtymiä, joihin usein liittyy synnynnäinen sydänvika

(muotoiltu viitteestä 12)

AS = aorttastenoosi, ASD = eteisväliseinän aukko, AVSD = eteis-kammioväliseinän aukko, BAV = kaksipurjeinen aorttaläppä, CoA = aortan koarktatio, DORV = molempien suurten valtimoiden lähtö oikeasta kammioista, EA = Ebsteinin anomalia, HCM = hypertrofinen kardiomyopatia, HLHS = vasemman kammion vajaakehitysoireyhtymä, IAA = aortankaaren katkeama, MR = mitraaliläpän vuoto, PA = keuhkovaltimoatresia, PS = keuhkovaltimon ahtauma, PDA = avoin valtimotiehyt, PPS = perifeerinen keuhkovaltimon ahtauma, PVS = keuhkovaltimoläppäahtauma, SVAS = supralvalvaarinen aorttastenoosi, TA = trikuspidaaliatresia TGA = suurten suonten transpositio, TOF = Fallot'n tetralogia, VSD = kammioväliseinän aukko.

| Oireyhtymä  | Geenit  | Sydänvikat                              | %:lla synnynnäinen sydänvika | Muut kliiniset löydökset  |
|---|---|---|------------------------------|---|
| <b>Sydänvika erittäin usein osana oireyhtymää</b> |   |   |                              |   |
| Alagille  | JAG1, NOTCH2  | PPS, TOF, PA                            | > 90                         | Sappiteiden kehityshäiriö, selkänikamaepämuodostumat, munuaisepämuodostumat, silmän takaosan embryotoxon (sarveiskalvon poikkeavuus)                                      |
| CFC   | BRAF, KRAS, MAP2K1, MAP2K2                              | PVS, ASD, HCM                           | 75                           | Epätavallinen hiusten ja muun karvoituksen laatu, vastasyntyneen syömisoingelmat, tunnusomaiset kasvonpiirteet, kehitysviive  |
| Cantu   | ABCC9   | PDA, BAV, HCM, CoA, AS, perikardineeste | 75                           | Hypertrikoosi, makrosomia, tunnusomaiset kasvonpiirteet, leveät kämmenet  |
| Char  | TFAP2B  | PDA, VSD                                | 58                           | Tunnusomaiset kasvonpiirteet, yläraajojen rakennepoikkeamat   |
| CHARGE  | CHD7  | TOF, PDA, DORV, AVSD, VSD               | 75–85                        | Suoni- ja verkkokalvon kiilapuutos, nenänieluaukkojen umpeuma, sukupuolielinten poikkeavuus, korvan rakennepoikkeamat, kuulovammaisuus, kehitysviive, kasvun hidastuminen |
| Costello  | HRAS  | PVS, ASD, VSD, HCM, rytmihäiriöt        | 44–52                        | Lyhytkasvuisuus, vastasyntyneen syömisoingelmat, tunnusomaiset kasvonpiirteet, ylivenyvä iho, hyperkeratoosi, kehitysviive  |
| 22q11.2-mikrodeleetio oireyhtymä                  | TBX1  | Konotrunkaaliviat, VSD, IAA, ASD        | 74–85                        | Suulakihalkio, mikrokefalia, hypokalsemia, tunnusomaiset kasvonpiirteet, immuunipuutos oppimisvaikeudet, käytösongelmat   |
| Ellis-van Creveld                                 | EVC1, EVC2  | Yhteinen eteinen                        | 60                           | Luuston kehityshäiriöt, ektodermaalinen dysplasia, vastasyntyneen hengitysvaikeudet   |
| Holt-Oram   | TBX5  | VSD, ASD, AVSD, johtumishäiriöt         | 50                           | Yläraajojen (erityisesti peukaloiden) rakennepoikkeavuudet  |
| Kabuki  | KMT2D, KDM6A  | CoA, BAV, VSD, TOF, TGA, HLHS           | 50                           | Lyhytkasvuisuus, tunnusomaiset kasvonpiirteet, pikkusormien käyräisy, sormenpäiden pehmytkudostyyny, oppimisvaikeudet, kehitysvammaisuus                                  |
| Noonan  | PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, RIT1, SHOC2, SOS2, BRAF | PVS, ASD, TOF, AVSD, HCM, VSD, PDA      | 75                           | Lyhytkasvuisuus, tunnusomaiset kasvonpiirteet, poikkeava rintalastan muoto, vuototaipumus, immunestekierron häiriöt, karsastus, taivottavat                               |
| VACTERL   | Ei tunnetta   | VSD, ASD, HLHS, PDA, TGA, TOF, TA       | 53–80                        | Selkärangan, raajojen, ruokatorven ja munuaisten kehityspoikkeamat; trakeoesofageaalinen fisteli, anusatresia   |
| Williams-Beuren                                   | 7q11.23 mikrodeleetio (ELN)                             | SVAS, PS, VSD, ASD                      | 80                           | Tunnusomaiset kasvonpiirteet, vastasyntyneen syömisoingelmat, lihasveltous, yliiikkuvat nivelet, lyhytkasvuisuus, kehitysviive, kehitysvammaisuus                         |
| <b>Sydänvika usein osana oireyhtymää</b>          |   |   |                              |   |
| Carpenter   | RAB23   | VSD, ASD, PDA, PS, TOF, TGA             | 50                           | Kraniosynostoosi, lyhytkasvuisuus, tunnusomaiset kasvonpiirteet, yhteen kasvaneet sormet/varpaat, monilukuiset varpaat, myöhemällä iällä ylipaino                         |
| Coffin-Siris                                      | ARID1B, SMARCB1, ARID1A, SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1      | ASD, AVSD, VSD, MR, PDA, PS, AS         | 20–44                        | Kehitysviive, tunnusomaiset kasvonpiirteet, lyhytkasvuisuus, vajaakehittyneet sormien kärkijäsenet  |
| Cornelia deLange                                  | NIPBL, SMC1L1, SMC3                                     | PVS, VSD, ASD, PDA                      | 33                           | Pienikokoisuus, raajapoikkeavuudet, tunnusomaiset kasvonpiirteet, kehitysvammaisuus   |
| Goldenhar   | Ei tunnetta   | VSD, PDA, TOF, CoA, konotrunkaaliviat   | 32                           | Hemifasiaalinen mikrosomia (kasvojen toisen puolen pienikokoisuus)  |
| Mowat-Wilson                                      | ZEB2  | VSD, CoA, ASD, PDA, PS                  | 54                           | Lyhytkasvuisuus, mikrokefalia, Hirschsprungin tauti, kehitysvamma, epilepsia  |
| Rubinstein-Taybi                                  | CBP, EP300  | PDA, VSD, ASD, HLHS, BAV                | 33                           | Mikrokefalia, kasvuhäiriö, tunnusomaiset kasvonpiirteet, kehitysvammaisuus, leveät peukalot ja isovarpaat   |
| Smith-Lemli-Opitz                                 | DHCR7   | AVSD, HLHS, ASD, PDA, VSD               | 50                           | Mikrokefalia, ptoosi, sukuelinten ja munuaisten epämuodostumat, tunnusomaiset kasvonpiirteet, kehitysvamma  |



### TAULUKKO 3.

#### Geenitestit synnynnäisissä sydänvioissa

SNP = yhden nukleotidin polymorfismit, INDELS = yhden tai useamman nukleotidin insertiot tai deletiot.

| Tutkimus                       | Aneuploidiat | Kopiolukuvariantit                       | Yhden geenin emästason variantit: SNP/INDELS | Esimerkkejä  |
|--------------------------------|--------------|--|--|--|
| Trisomia PCR/Kromosomitutkimus | Tunnistaa    | Ei tunnista pääsääntöisesti <sup>1</sup> | Ei tunnista                                  | Trisomia 13,18, 21   |
| Molekyylirykötötyyppi          | Tunnistaa    | Tunnistaa                                | Ei tunnista                                  | Useita epämuodostumia, oireyhtymäepäily                                      |
| Geenipaneeli                   | Ei tunnista  | Ei tunnista pääsääntöisesti <sup>1</sup> | Tunnistaa jos paneelissa oikea geeni         | Epäily monogeenisestä taudista   |
| Eksomisekvensointi             | Ei tunnista  | Ei tunnista pääsääntöisesti <sup>1</sup> | Tunnistaa                                    | Epäselvä etiologia, ei selvää oireyhtymää ja negatiivinen paneelitutkimus    |
| Genomisekvensointi             | Tunnistaa    | Tunnistaa                                | Tunnistaa                                    | Epäselvä etiologia, ei selvää oireyhtymää ja negatiivinen eksomisekvensointi |

<sup>1</sup> Joskus löytyy sattumalta

### Epigeneettisen säätelyn vaikutuksesta geenien toiminnan tehokkuus vaihtelee.

- 33 Soemedi R, Wilson IJ, Bentham J ym. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *Am J Hum Genet* 2012;91:489–501.
- 34 Glessner JT, Bick AG, Ito K ym. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. *Circ Res* 2014;115:884–96.
- 35 Kim DS, Kim JH, Burt AA ym. Burden of potentially pathologic copy number variants is higher in children with isolated congenital heart disease and significantly impairs covariate-adjusted transplant-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1147–51.
- 36 Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:230–6.
- 37 Mohapatra B, Casey B, Li H ym. Identification and functional characterization of NODAL rare variants in heterotaxy and isolated cardiovascular malformations. *Hum Mol Genet* 2009;18:861–71.

mutta yhdessä johtavat sairauden kehittymiseen. Toisaalta ympäristöön liittyvät riskitekijät saattavat vaikuttaa vian kehittymiseen erityisesti sellaisilla yksilöillä, joilla on geneettisiä riskivariantteja.

Toisinaan tavataan myös perheitä, joissa toisen tai kolmannen asteen sukulaisella, esimerkiksi indeksipotilaan serkulla tai isovanhemmalla, on synnynnäinen sydänvika. Heikentyneet penetranssi liittyy todennäköisesti taudin oligogeenisyyteen ja ympäristöriskitekijöihin.

Esimerkkinä yksittäisen geenimuutoksen yhteydestä sydänvikoihin on transkriptiotekijä *NKX2-5*, jonka vallitsevan pistemutaation on todettu aiheuttavan suvuittain yksittäin esiintyviä eteisväliseinän aukkoja, mutta myös muita rakennevikoja, kuten Fallot'n tetralogiaa, sekä eteis-kammiokatkosta (42). Transkriptiotekijöiden *GATA4*, *GATA6* ja *NR2F2* geenien vallitsevien pistemutaatioiden on todettu aiheuttavan eteisväliseinän aukkoja ja vasemman ulosvirtauskanavan ahtauman tyyppisiä vikoja (43–45). Myös sarkomeerigeenien variantteja on rapor-

toitu synnynnäisten sydänvikojen aiheuttajina, kuten *MYH6*-variantit eteisväliseinän aukon (46) ja *MYH7*-variantit Ebsteinin anomalian taustalta (47).

Vallitsevasti periytyvien solusignaalintiegeenin *NOTCH1* varianttien ajatellaan aiheuttavan 5–10 % vasemman ulosvirtauskanavan ahtauman tyyppisistä vioista, sitä useammin, mitä vaikeampi vika on kyseessä (19,48). Suomalaisessa 49:n vasemman kammion vajaakehitysoireyhtymäpotilaan kohortissa todennäköisesti patogeeninen *NOTCH1* loss of function -variantti löytyi kolmelta potilaalta (49). Muista solusignaalintiegeenistä *JAG1*-geenin variantteja on löytynyt Fallot'n tetralogiassa ja pulmonaalisten oosipotilailta (50). *SMAD6*-geenin variantteja vasemman ulosvirtauskanavan ahtauman tyyppisissä vioissa (51) ja *ACVR-1*- ja *CRELD1*-variantteja potilailta, joilla on eteis-kammioväliseinän aukko (52,53).

Tuoreiden tutkimustulosten perusteella vaikuttaa siltä, että epigeneettiset tekijät vaikuttavat synnynnäisten sydänvikojen kehittymiseen (54–56). Epigeneettisen säätelyn vaikutuksesta geenien toiminnan tehokkuus vaihtelee eri yksilöissä tai solulinjoissa eri aikoina. Tärkeimpiä epigeneettisiä mekanismeja ovat DNA:n metylaatio, kromosomien rakennetta ylläpitävien histonien muokkaus ja sekä ei-koodaavan RNA:n aiheuttama RNA-interferenssi.

Sydämen kehityksen kannalta tärkeiden geenien metylaatioasoiissa (54,55) ja toisaalta ei-koodaavan RNA:n ekspressiossa (57,58) on todettu eroja esimerkiksi Fallot-, aorttastenoosi- ja kammioväliseinän aukkotapauksissa potilaiden ja terveiden verrokkien välillä. Tutkimusten perusteella äidin diabetekseen liittyvä jälkeläisen lisääntynyt sydänvian riski voisi ainakin osittain liittyä diabeteksen aiheuttamiin epigeneettiseen säätelyn poikkeamiin (59).

#### Geenidiagnostiikka kliinikon työvälineenä

Molekyylirykötötyyppitys tehdään, mikäli sydänvikaisella lapsella todetaan muitakin rakenteellisia poikkeamia tai epäillään oireyhtymää (taulukko 3). Se löytää perimässä esiintyviä pieniä deletioita tai duplikaatioita ja yleensä myös aneuploidiat, mutta niitä epäiltäessä tehdään ensisijaisesti kromosomitutkimus. Käytännössä molekyylirykötötyyppitys on syrjäyttänyt fluoresenssi in situ -hybridisaation (FISH) sydänvikojen diagnostiikassa lähes kokonaan.

- 38 Kaasinen E, Aittomäki K, Eronen M ym. Recessively inherited right atrial isomerism caused by mutations in growth/differentiation factor 1 (GDF1). *Hum Mol Genet* 2010;19:2747–53.
- 39 Fakhro KA, Choi M, Ware SM ym. Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:2915–20.
- 40 Cowan JR, Tariq M, Shaw C ym. Copy number variation as a genetic basis for heterotaxy and heterotaxy-spectrum congenital heart defects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016 Dec 19;371(1710).
- 41 Lin AE, Krikov S, Riehle-Colarusso T ym. Laterality defects in the national birth defects prevention study (1998–2007): birth prevalence and descriptive epidemiology. *Am J Med Genet A* 2014;164:2581–91.
- 42 Schott JJ, Benson DW, Basson CT ym. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998;281:108–11.
- 43 Hirayama-Yamada K, Kamisago M ym. Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect. *Am J Med Genet A* 2005;135:47–52.
- 44 Kodo K, Nishizawa T, Furutani M ym. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorinplexin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13933–8.
- 45 Al Turki S, Manickaraj AK, Mercer CL ym. Rare variants in NR2F2 cause congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet* 2014;94:574–85.
- 46 Ching Y-H, Ghosh TK, Cross SJ ym. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat Genet* 2005;37:423–8.
- 47 Budde BS, Binner P, Waldmüller S ym. Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene. *PLoS One* 2007;2:e1362.

Trisomia-PCR-tutkimus voidaan tehdä vasta-syntyneelle lapselle, kun tarvitaan nopeita päätöksiä esimerkiksi sydänvian leikkauskelpoisuudesta. Sillä voidaan muutaman vuorokauden kuluessa selvittää kromosomien 21, 13, 18, X ja Y lukumäärät, mutta koska se ei paljasta kromosomien rakenteellisia muutoksia, poikkeavan tuloksen jälkeen esimerkiksi translokatiot suljetaan pois perinteisellä kromosomitutkimuksella.

Mikäli ilmiön perusteella epäillään tiettyä yhden geenin tautia, voidaan tehdä geenipaneelitutkimus. Rutiininomaiset geenipaneelitutkimukset ovat kuitenkin sydänvikojen geneettisten syiden diagnostiikassa vasta vähäisessä käytössä. Kaikille geenipaneelitutkimukseen ohjattaville tehdään ensin molekyylikaryotyypitys. Mikäli sekä molekyylikaryotyypityksen että geenipaneelitutkimuksen tulos jää negatiiviseksi, perinnöllisyyslääkäri voi selvittää esimerkiksi perheessä toistuvan hyvin vaikean tai fataalin sydämen rakennevirheen genetiikkaa eksomi- ja tai lähitulevaisuudessa koko genomien sekvensoinnilla. Tällaisissa tapauksissa tutkimustulosta voitaisiin käyttää hyväksi perinnöllisyysneuvonnassa ja alkiodiagnostiikassa.

### Sikiödiagnostiikka

Kaikille odottaville äideille tarjotaan mahdollisuus sikiön rakenneultraääniselvitykseen toisen raskauskolmanneksen aikana. Mikäli perheessä on aikaisemmin tunnistettu sydänvika, mutta syynä oleva kromosomipoikkeavuus tai geenivirhe ei ole tiedossa, tehdään sydänvian uusiutumisen arvio. Sikiön sydänvian riskin ylitäessä 3 % lääkärin tekemä rakennekaikututkimus ja tarvittaessa perinnöllisyysneuvonta ovat aiheelliset ja uusiutumisen arvio ollessa 1–2 % harkinnanvaraiset (60).

## Sikiön sydänvikoja ei voida seuloa pelkän sukhistorian perusteella.

Sikiön sydänvikaan liittyvien vaikeiden kehityshäiriöiden diagnostiikassa tarvitaan usein nopeita tuloksia. Tutkimuksia varten sikiön DNA:ta voidaan eristää istukka- tai lapsivesinäytteestä, raskauden keston mukaan. Näytteestä voidaan tutkia perheessä aikaisemmin tunnistettu geenivirhe tai tehdä sydänvian arvion

yhteydessä molekyylikaryotyypitys tai jossain tilanteissa geenipaneelitutkimus.

### Rakennevikojen geenidiagnostiikan kliininen merkitys

Sydänvikojen geneettisen taustan tuntemus ohjaa hoitoa erityisesti silloin, kun lapsen sydänvika on osa oireyhtymää. Se auttaa kliinikkoo saamaan kokonaisvaltaisemman käsityksen potilaan ongelmien laajuudesta tai seuranta vaativista ongelmakohdista.

Esimerkiksi konotrunkaalinen sydänvika voi olla vastasyntyneellä 22q11.2-mikrodeleation ainoa ilmiö, ja siksi kaikilta konotrunkaalivika- ja aortankaaren B-tyyppin katkeamapotilailta tutkitaan molekyylikaryotyypitys. 22q11.2-mikrodeleatio-oireyhtymään liittyvät vastasyntyneen hypokalsemia ja immuunipuolustuksen häiriöt tulee huomioida mahdollisessa leikkaus- ja tehohoidossa, ja ne saattavat vaatia myös pitkäaikaisseuranta. Oireyhtymään liittyvät neuropsykiatriset ongelmat sekä hidastunut kehitys vaativat lastenneurologin tutkimuksia ja seuranta. Kun erityisvaikeudet havaitaan ja niihin kohdistetaan tukitoimet varhain, kokonaishaitta potilaalle jää todennäköisesti pienemmäksi.

Sairausten geenitaustan tunteminen helpottaa perinnöllisyysneuvontaa, ja vaikeiden, toistumisriskissä olevien sydänvikojen geenidiagnoosi voi vaikuttaa hoitostrategian valintaan. Geenitutkimukset eivät aina anna selkeää vastusta siihen, aiheuttaako geneettinen löydös potilaan sydänvian tai oireyhtymän. Joskus löydöksen merkitys jää epäselväksi (variant of unknown significance, VUS). Perheen on hyvä olla tietoinen tästä mahdollisuudesta ennen testauksen ryhtymistä. Yhteistyö perinnöllisyyslääkärin kanssa on välttämätöntä ja avain hyvään diagnostiseen lopputulokseen.

### Lopuksi

Synnynäiset sydänvian ovat monitekijäisesti periytyviä tauteja, jotka voivat esiintyä yksittäin tai osana oireyhtymää. Perintötekijät vaikuttavat merkittävästi synnynäisten sydänvikojen kehittymiseen. Kliinisessä työssä on tärkeää huomioida, että suurin osa yksittäin esiintyvistä synnynäisistä sydänvian esiintyy kuitenkin yksilöllillä, joiden suvussa ei aikaisemmin ole sydänvikoja todettu. Sen vuoksi sikiön sydänvika ei voida seuloa pelkän sukhistorian perusteella.

- 48 Garg V, Muth AN, Ransom JF ym. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270–4.
- 49 Helle E, Cordova-Palomera A, Ojala T ym. Loss of function, missense, and intronic variants in NOTCH1 confer different risks for left ventricular outflow tract obstructive heart defects in two European cohorts. *Genet Epidemiol* 2019;43:215–26.
- 50 Eldadah ZA, Hamosh A, Biery NJ ym. Familial tetralogy of Fallot caused by mutation in the jagged gene. *Hum Mol Genet* 2001;10:163–9.
- 51 Tan HL, Glen E, Topf A ym. Nonsynonymous variants in the SMAD6 gene predispose to congenital cardiovascular malformation. *Hum Mutat* 2012;33:720–7.
- 52 Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E ym. Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet* 2003;72:1047–52.
- 53 Smith KA, Joziassie IC, Chocron S ym. Dominant-negative ALK2 allele associates with congenital heart defects. *Circulation* 2009;119:3062–9.
- 54 Sheng W, Qian Y, Wang H ym. DNA methylation status of NKX2-5, GATA4 and HAND1 in patients with tetralogy of fallot. *BMC Med Genomics* 2013 Nov 1;6:46.
- 55 Radhakrishna U, Albayrak S, Alpay-Savasan Z ym. Genome-wide DNA methylation analysis and epigenetic variations associated with congenital aortic valve stenosis (AVS). *PLoS One* 2016;11(5):e0154010.
- 56 Lyu G, Zhang C, Ling T ym. Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease. *BMC Genomics* 2018 Jun 4;19(1):428.
- 57 Zhang J, Chang J-J, Xu F ym. MicroRNA deregulation in right ventricular outflow tract myocardium in nonsyndromic tetralogy of Fallot. *Can J Cardiol* 2013;29:1695–703.
- 58 Li D, Ji L, Liu L ym. Characterization of circulating microRNA expression in patients with a ventricular septal defect. *PLoS One* 2014;9(8):e106318.
- 59 Schulze KV, Bhatt A, Azamian MS ym. Aberrant DNA methylation as a diagnostic biomarker of diabetic embryopathy. *Genet Med* 2019;21:2453–61.
- 60 Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK ym. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:2183–242.
- 61 Blue GM, Ip E, Walker K ym. Genetic burden and associations with adverse neurodevelopment in neonates with congenital heart disease. *Am Heart J* 2018;201:33–9.

Epäiltäessä oireyhtymää sydänvian taustalla geneettiset selvittelyt ovat tärkeitä, jotta voidaan tunnistaa erityistä seurantaa tai hoitoa vaativat sairaudet. Ilman oireyhtymää esiintyvissä sydänvioissa genetiikkaa tunnetaan vielä huonosti eikä rutiiniluonteista geenidiagnostiikkaa voida suositella. Tutkimus alalla kuitenkin etenee huimaa vauhtia. Todennäköisesti käytännöt muuttuvat tulevaisuudessa, kun saadaan uutta tietoa yksittäisinä pidettyjen sydänvikojen geenivarianttien yhteydestä esimerkiksi neurologisiin ongelmiin (61). Myös epigenetiikan syvälli-

sempi ymmärtäminen voi jatkossa tuoda työkaluja synnynnäisten sydänvikojen diagnostiikkaan ja hoitoon. ●

*Kiitokset perinnöllisyyslääkäreille dosentti Sirpa Ala-Mellolle ja dosentti Anna-Kaisa Anttoselle sekä lasten tehohoitolääkäri LT Johanna Hästbäckalle arvokkaista kommentista käsikirjoitukseen.*

#### SIDONNAISUUDET

Emmi Helle, Tiina Ojala: Ei sidonnaisuuksia.

ENGLISH SUMMARY | [www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)  
Genetics in congenital heart defects

**EMMI HELLE,**  
M.D., Ph.D., Specialist in  
Paediatrics, Specialising in  
Paediatric Cardiology  
Stem Cells and Metabolism  
Research Program, University of  
Helsinki  
Paediatric Research Center, HUS  
New Children's Hospital

**TIINA OJALA**

# Genetics in congenital heart defects

Congenital heart defects (CHDs) are the most common congenital malformations, affecting 0.8–1% of the population. CHDs can be isolated or can present as a part of a syndrome. Isolated congenital heart defects have a complex inheritance pattern with variable phenotype and reduced penetrance. According to recent research, isolated CHDs are in many cases likely of oligogenic origin, meaning that more than one predisposing genetic variant is needed for disease development. In addition to genes, environmental factors such as maternal diabetes, obesity, and certain infections during pregnancy are known to increase the risk for CHDs in the offspring. All types of genetic variants from aneuploidies, such as trisomy 21, to single nucleotide polymorphisms have been associated with CHDs. A karyotype or molecular karyotype test is used if a syndromic CHD is suspected. Genetic testing is currently not in routine clinical use in isolated CHDs.