

Využití klinické genetiky v arytmologii

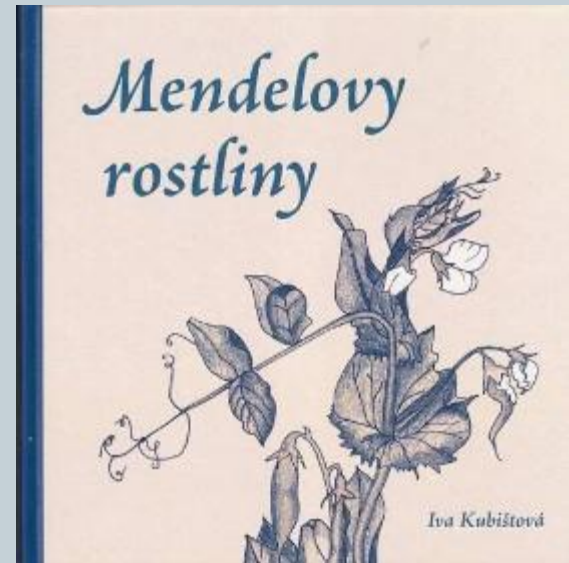
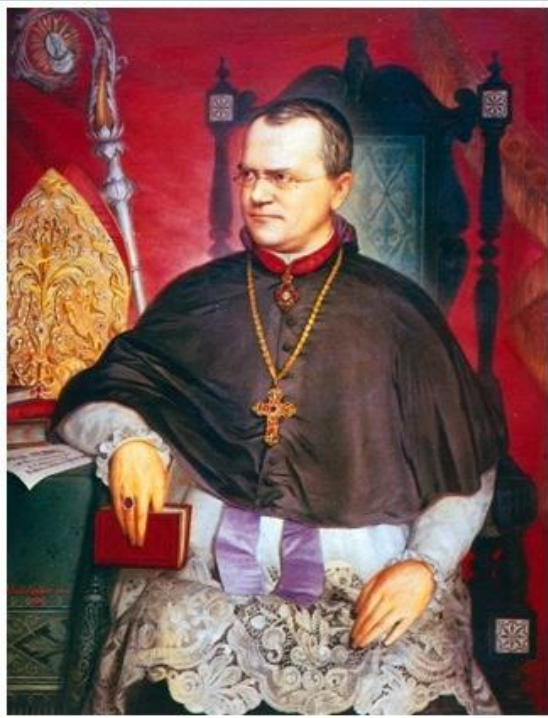


I. VALTROVÁ, J. HOMOLOVÁ, K. LEFFLEROVÁ
IKEM, PRAHA

Historie



- Johann Gregor Mendel (1822 – 1884)



Dědičná kardiovaskulární onemocnění



- Kardiomyopatie
- Onemocnění aorty
- Arytmogenní syndromy

Specifika dědičnosti KVO



- Autozomálně dominantní
- Vysoká 50-ti % pravděpodobnost
- Přenos vlohly nezávisle na pohlaví
- Neúplná penetrace – ne u všech nosičů mutace se onemocnění projeví
- Různá expresivita – u nosičů stejné mutace se onemocnění projeví s různou intenzitou nebo jiným orgánovým postižením

Postup genetického vyšetření v kardiologii



1. krok:

Podrobná OA/RA - výskyt náhlé smrti v rodině, CMP, implantovaný ICD, Tx srdce, neuromuskulární onemocnění, autoimunitní, hluchota, mentální retardace, specifická onemocnění očí, ledvin, jater atd.

2. krok:

Sestavení rodokmenu minimálně tří generací a, určení druhu dědičnosti.

Postup genetického vyšetření v kardiologii



3. krok: Fenotypizace

- a) Fyzikální vyšetření
- b) Ekg - převodní poruchy, změny repolarizace, nízká voltáž a jiné
Dlouhodobé monitorování srdečního rytmu
Záznam pozdní potenciály
- c) Laboratorní vyšetření
- d) Zobrazovací metody- echo, MR
- e) Multidisciplinární vyšetření - neurologie, oční, dermatologie...

Postup genetického vyšetření v kardiologii



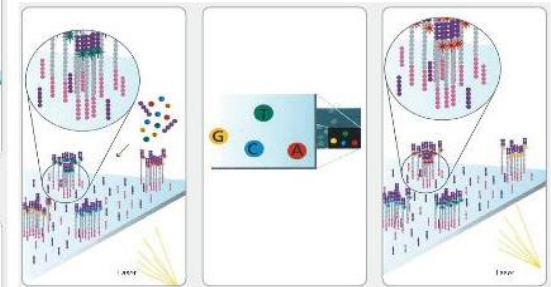
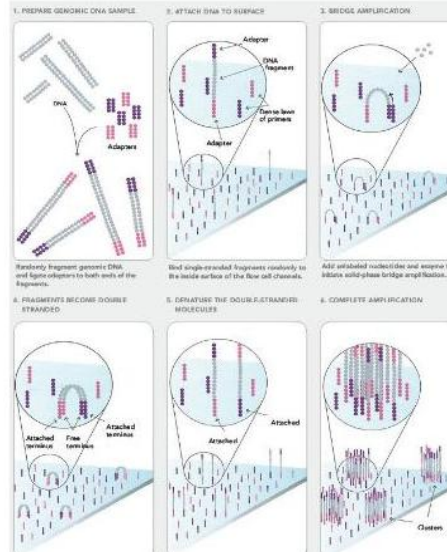
4. krok: Genotypizace a interpretace výsledků

Analýza DNA z krve - sekvenování nové generace (NGS = „next generation sequencing“) umožňuje rychlé a cenově příznivé vyšetření více genů najednou.

Metody molekulárně genetického testování – sekvenování nové generace (NGS)



DNA Sequencing – Illumina TruSeq



www.illumina.com

Postup genetického vyšetření v kardiologii



5. krok: Kaskádový screening u jedinců v riziku

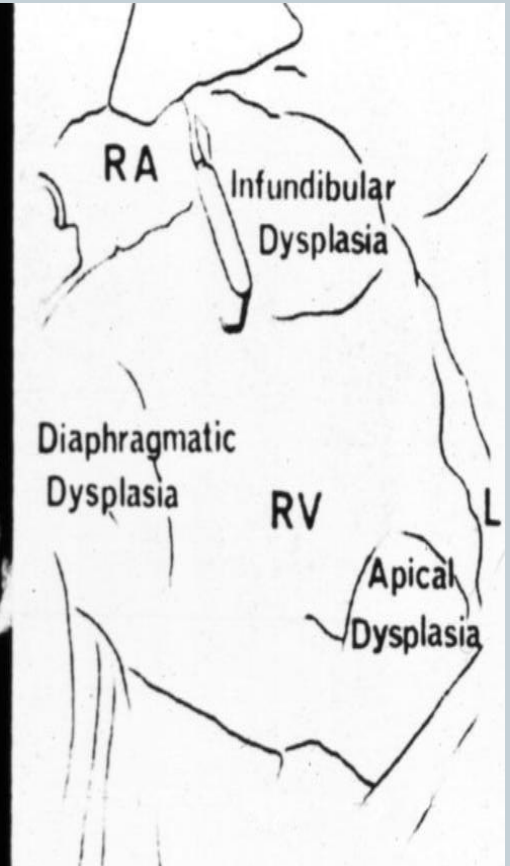
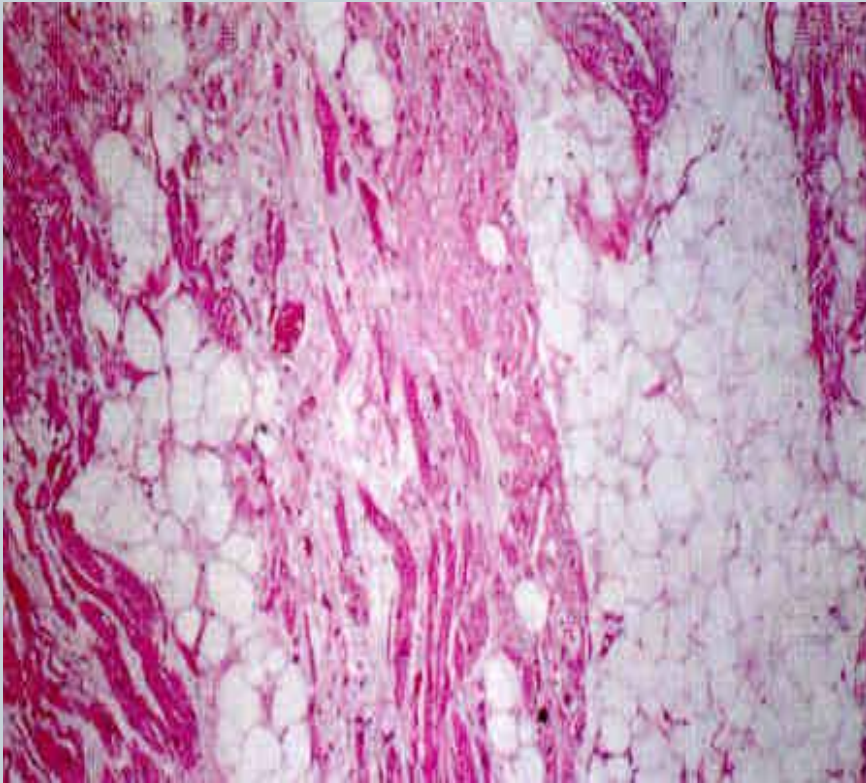
- Kardiologické vyšetření, Ekg, Echo, Holter v pravidelných intervalech 2, 3 nebo 5 let.
- Začátek sledování je od narození, v raném dětství nebo mezi 10-12 rokem věku.
- Ukončení sledování až v 50-60ti letech.

Kazuistika

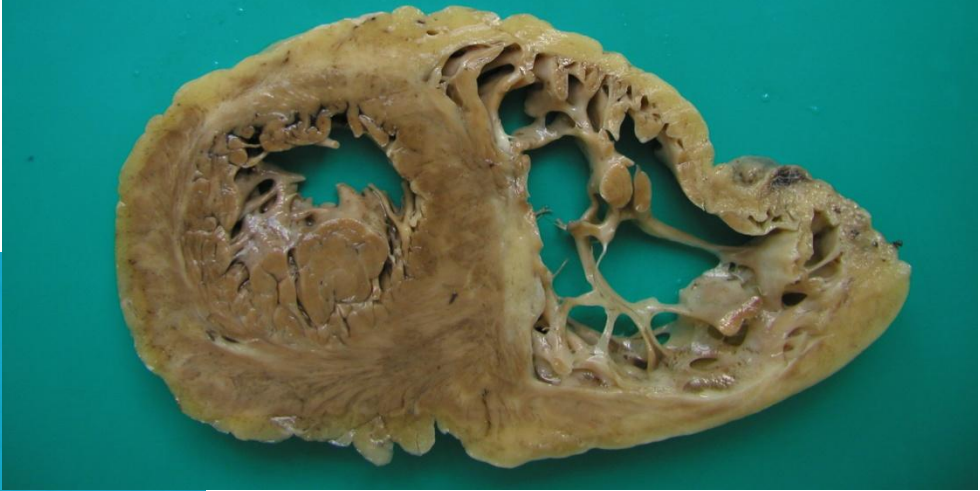
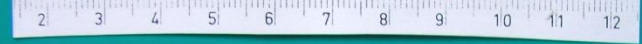


- ARVD - klinicky se projevuje palpitacemi, synkopami , běhy KT až náhlou smrtí u dětí a mladých dospělých
- Histologicky dochází k progresivní fibrózně - tukové degeneraci a dilataci PK
- Geneticky je prokázána mutace genu pro desmoplakin
- Muž J.Š. r.1992
- RA - matka je zdravá, výsledky vyšetření sestry-zatím nepotvrzeny
- 2004 - implantace ICD ze sekundární prevence pro maligní synkopu
- 2009- reimplantace s výměnou poškozené elektrody
- 2/2015 - arytmiická bouře - RFA endokardiální i epikardiální
- 11/2015- oboustranné srdeční selhání - zařazen na WL k Tx srdce
- 1/2016 - transplantován v Brně
- Daří se mu dobře, do budoucna plánuje rodinu

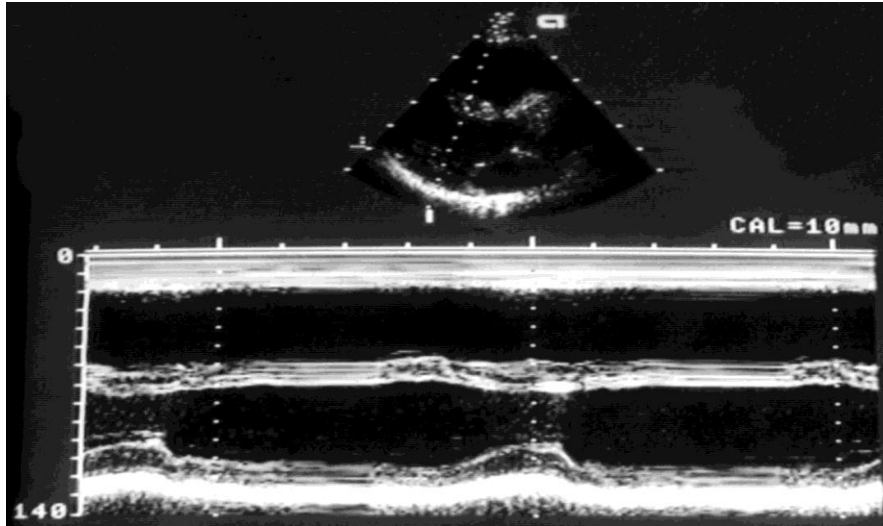
Histologický nále



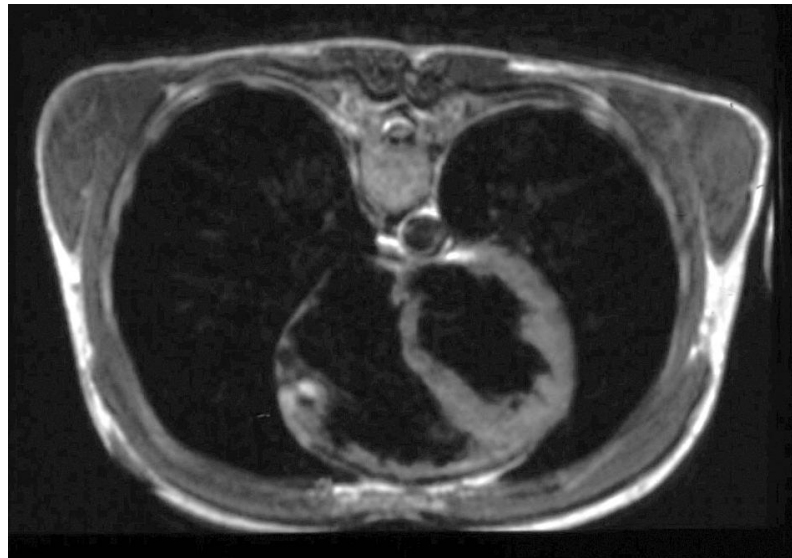
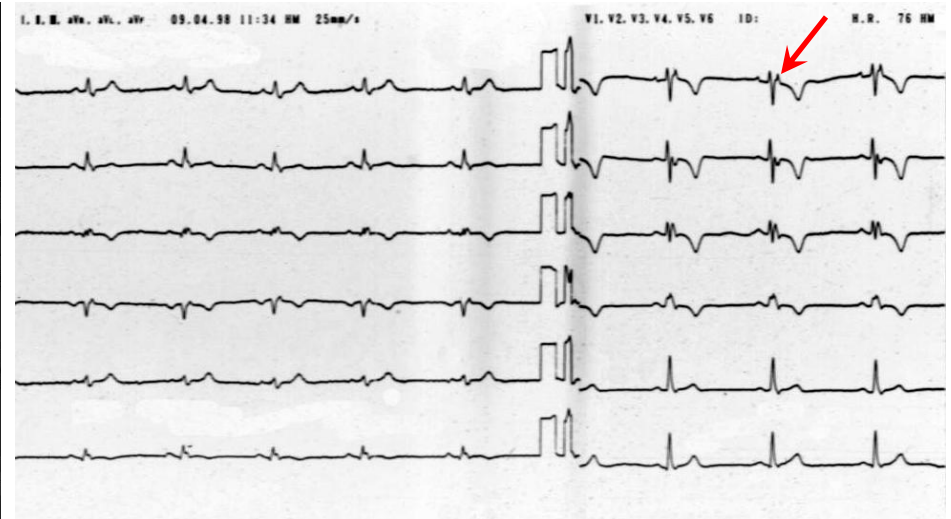
3410/04



Echo



Ekg



Magnetická rezonance

Závěr



- **Kardiogenetické vyšetření:**

IKEM- Mudr. Alice Krebsová PhD, FN Olomouc - Mudr. Jana Petřková Ph.D, FN Brno - Mudr. Ilga Grochová

- **Laboratorní diagnostika pomocí NGS:**

FN Motol - prof. Mudr. Milan Macek

- Spolupráce s centry reprodukční genetiky a medicíny
- Prenatální a preimplantační diagnostika v rámci plánovaného rodičovství cestou fertilizace in vitro (IVF) - narození zdravého potomka
- Presymptomatická terapie postižených jedinců
- Hrazení z grantů
- Klinická genetiky - přísně nedirektivní obor

Závěr



- V současné době je již genetické vyšetření KVO zařazeno do Guidelines ČKS

Strukturovaný vyšetřovací postup u nemocných po KPR

Přístup	Vyšetření
Anamnéza a fyzikální vyšetření	<ul style="list-style-type: none">• Osobní anamnéza• Rodinná anamnéza zaměřená na srdeční onemocnění a náhlou smrt
EKG	<ul style="list-style-type: none">• 12svodové EKG se standardními svody a prekordiálními svody o etáž výše• 24hodinová holterovská monitorace EKG• Zátěžový test• EKG se zprůměrovanými signály• Provokační test s ajmalinem/flecainidem (při podezření na syndrom Brugadaových)
Zobrazení srdce	<ul style="list-style-type: none">• Dvourozměrná echokardiografie, případně magnetická rezonance srdce (s kontrastem nebo bez kontrastu)
Genetické vyšetření	<ul style="list-style-type: none">• Cílené molekulárně genetické vyšetření a genetická konzultace, pokud je klinické podezření na specifické onemocnění• Odeslání do kardiocentra se specializací na vyšetření geneticky podmíněných arytmií

Děkujeme za pozornost

