



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

Genetické vyšetření nemá význam v rutinní diagnostice hypertrofické kardiomyopatie

Pavol Tomašov



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

Co by mohl kardiolog chtít od genetického vyšetření pacienta s HCM?

1. Stanovení diagnózy onemocnění
2. Korelace genotypu a fenotypu
3. Predikce klinických příhod
4. Predikce výsledku terapeutických postupů
5. Vyšetření příbuzných



Co by mohl kardiolog chtít od genetického vyšetření pacienta s HCM?

1. Stanovení diagnózy onemocnění
2. Korelace genotypu a fenotypu
3. Predikce klinických příhod
4. Predikce výsledku terapeutických postupů
5. **Vyšetření příbuzných**



Co zahrnuje genetické vyšetření u HCM?

1. Odběr krve z periferní žíly
2. Sekvenování DNA (Next Generation Sequencing)
3. Bioinformatické zpracování
4. Genetické poradenství
5. Legální a etické aspekty



Co limituje genetické vyšetření u HCM?

1. Velká genetická variabilita
2. Časová a ekonomická náročnost (trvale klesá)
3. Záchyt genetických variant pouze u části pacientů
4. Počet nalezených variant
5. Interpretace dat

Stanovení diagnózy

Muž, 42 let, asymptomatický

Předoperační vyšetření s nálezem LBBB na EKG vedlo k echokardiografickému vyšetření

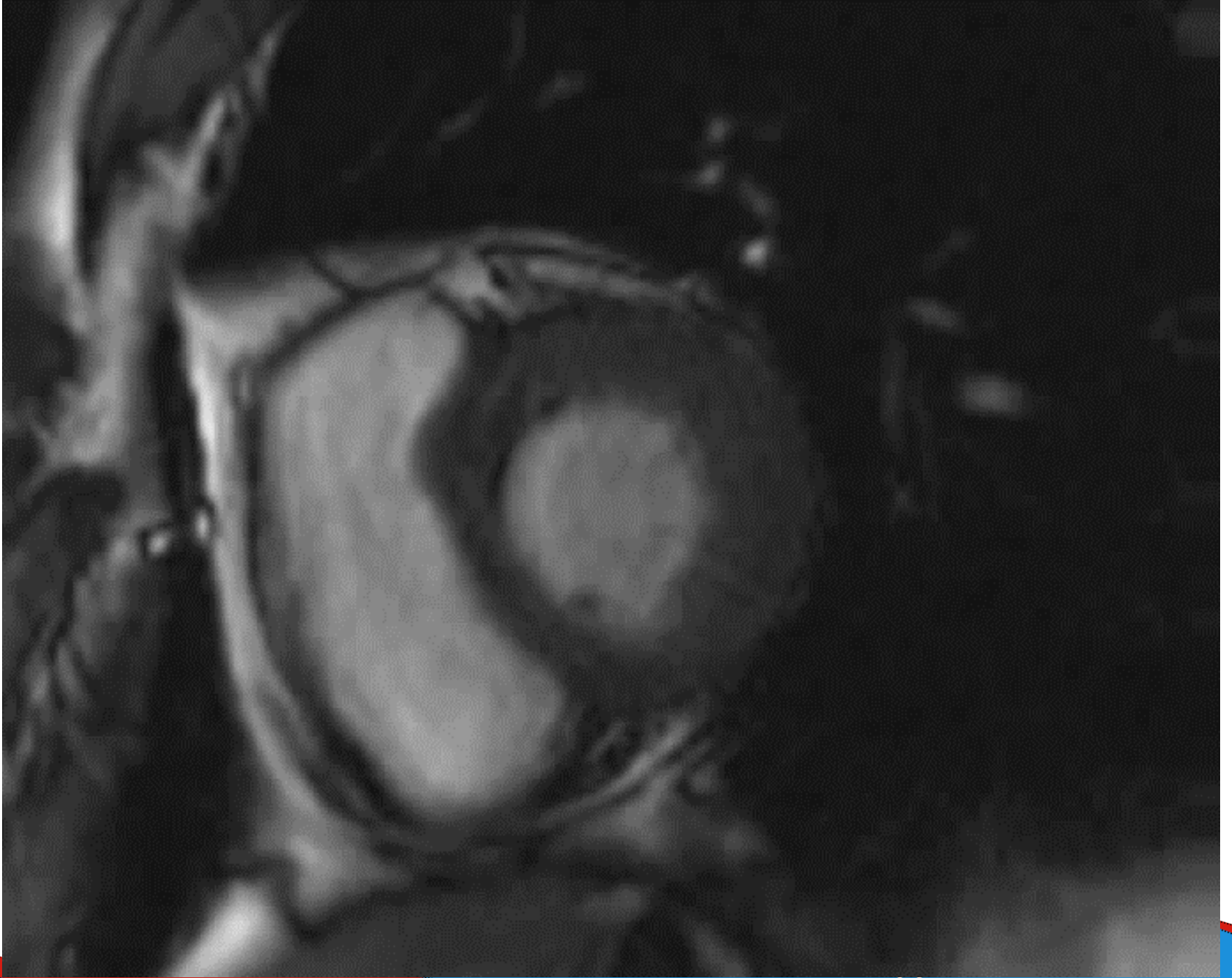
Léčen dvojkombinací antihypertenziv, 5 let, kompenzovaný

Rekreačně sportuje – hokej, in-line brusle

Příbuzní nesouhlasí s genetickým vyšetřením







Stanovení diagnózy

Maximální hypertrofie levé komory 14 mm

E : 0.61 m/s A : 0.71 m/s

E' : 7.5 cm/s A' : 10.3 cm/s

E/A : 0.86 E/E' : 0.08

Bez nitrokomorové obstrukce

NP_000248.2:p.Thr1854Met v genu *MYH7* – varianta nejasného významu



Stanovení diagnózy

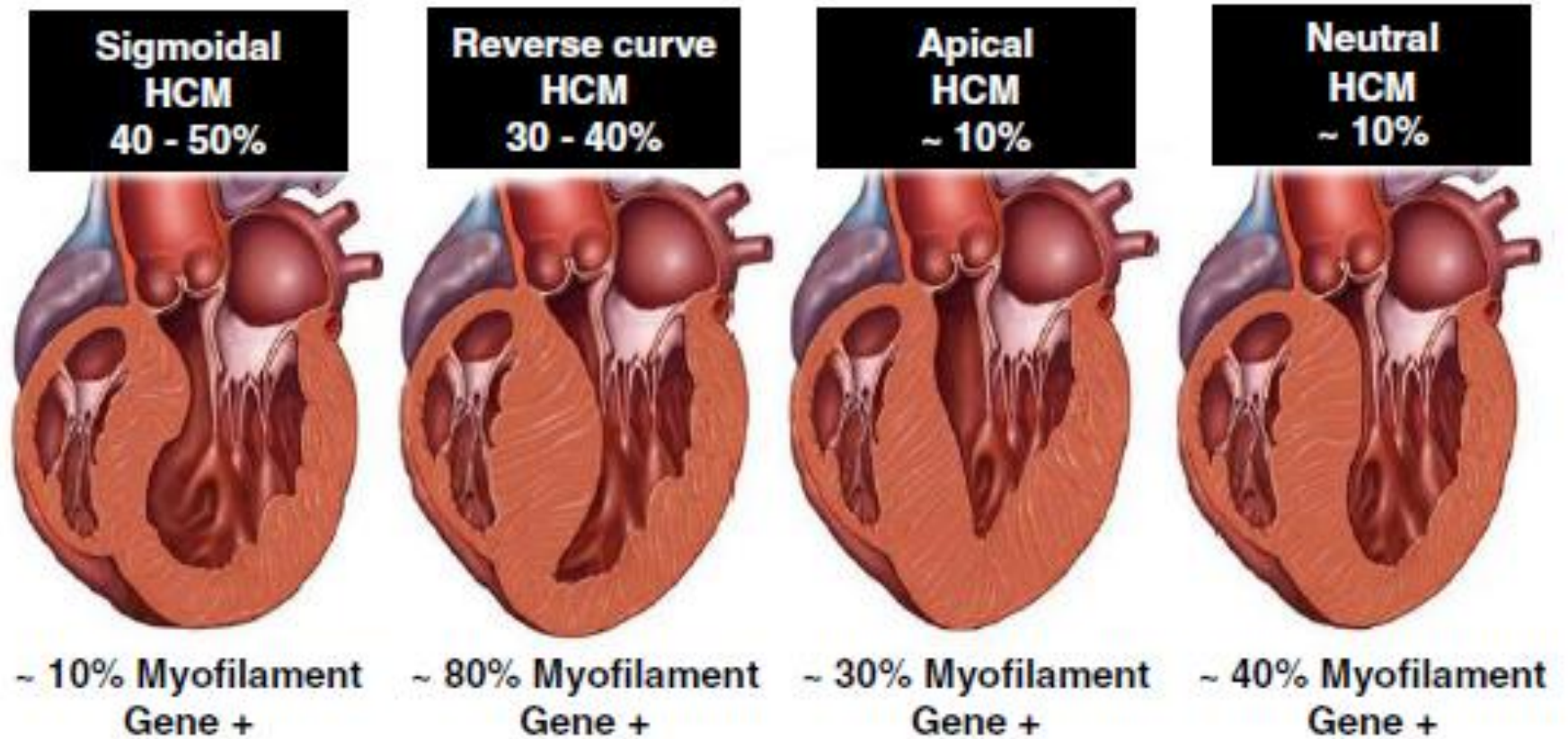
- Genetické vyšetření není indikováno ke stanovení diagnózy HCM
- Negativní výsledek nedává jistotu, že se nejedná o HCM
- Vhodné při podezření na specifickou příčinu HCM (Anderson-Fabry, ESC doporučení: třída I, úroveň B)
- Stanovení diagnózy je založeno na přítomnosti nevysvětlitelné hypertrofie LK



Korelace genotypu a fenotypu

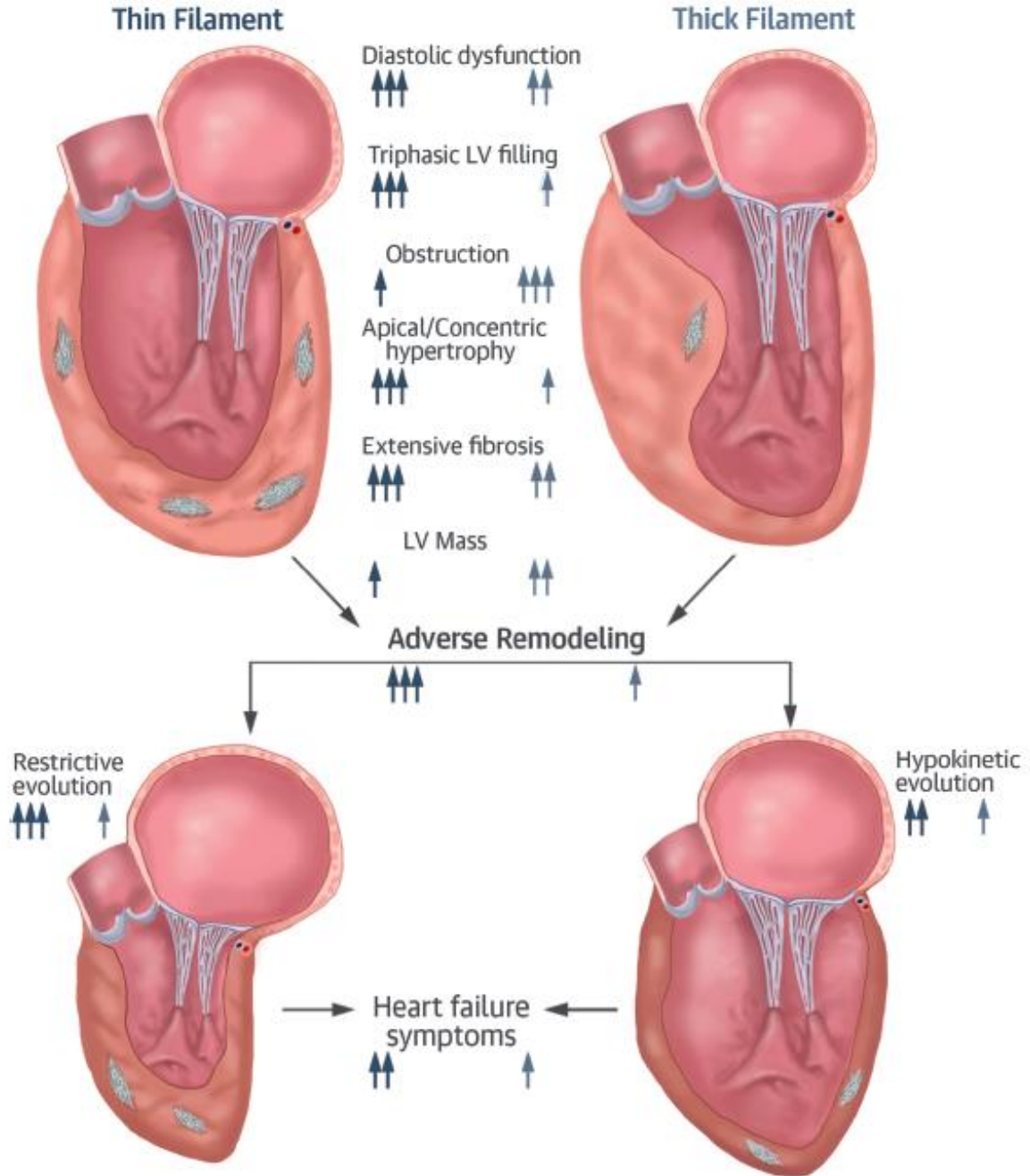
- Míra hypertrofie
- Lokalizace hypertrofie
- Prodloužení cípů mitrální chlopně
- Nitrokomorová obstrukce
- Apikální aneurysma
- End-stage disease

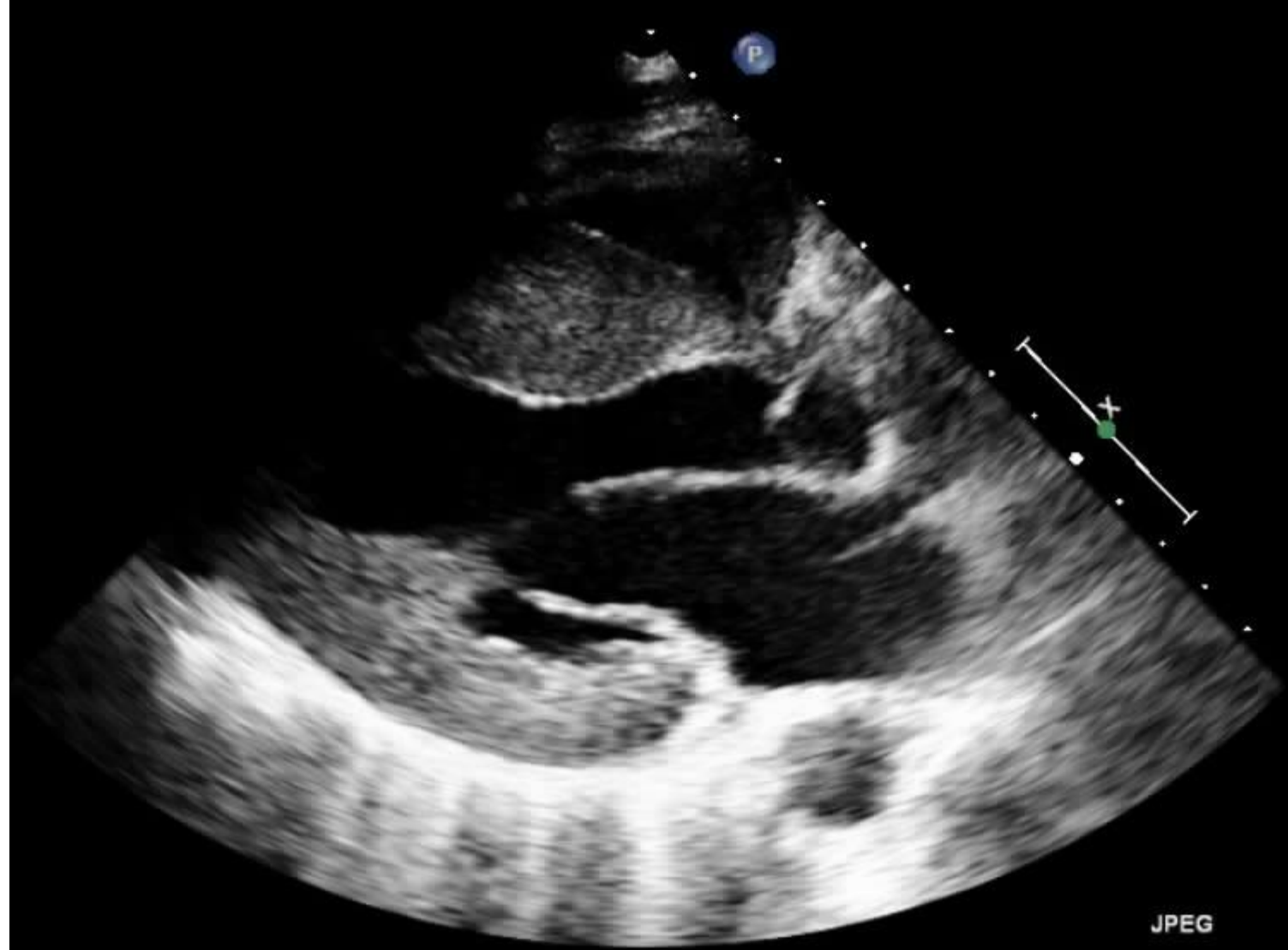




Binder J et al. Mayo Clin Proc 2006;81:459–67.



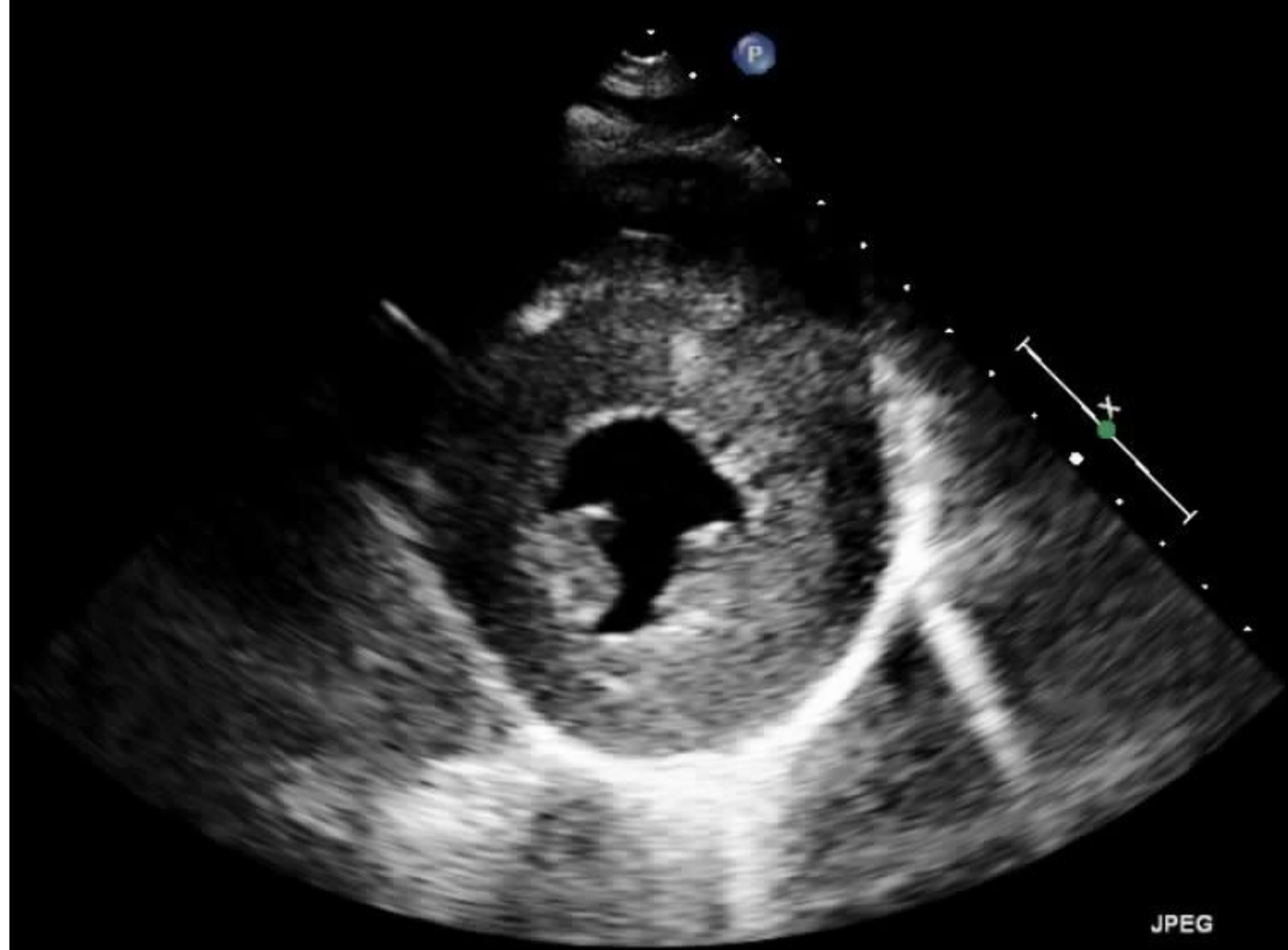




Muž, r. 74, výrazná hypertrofie, obstrukce, riziko NS



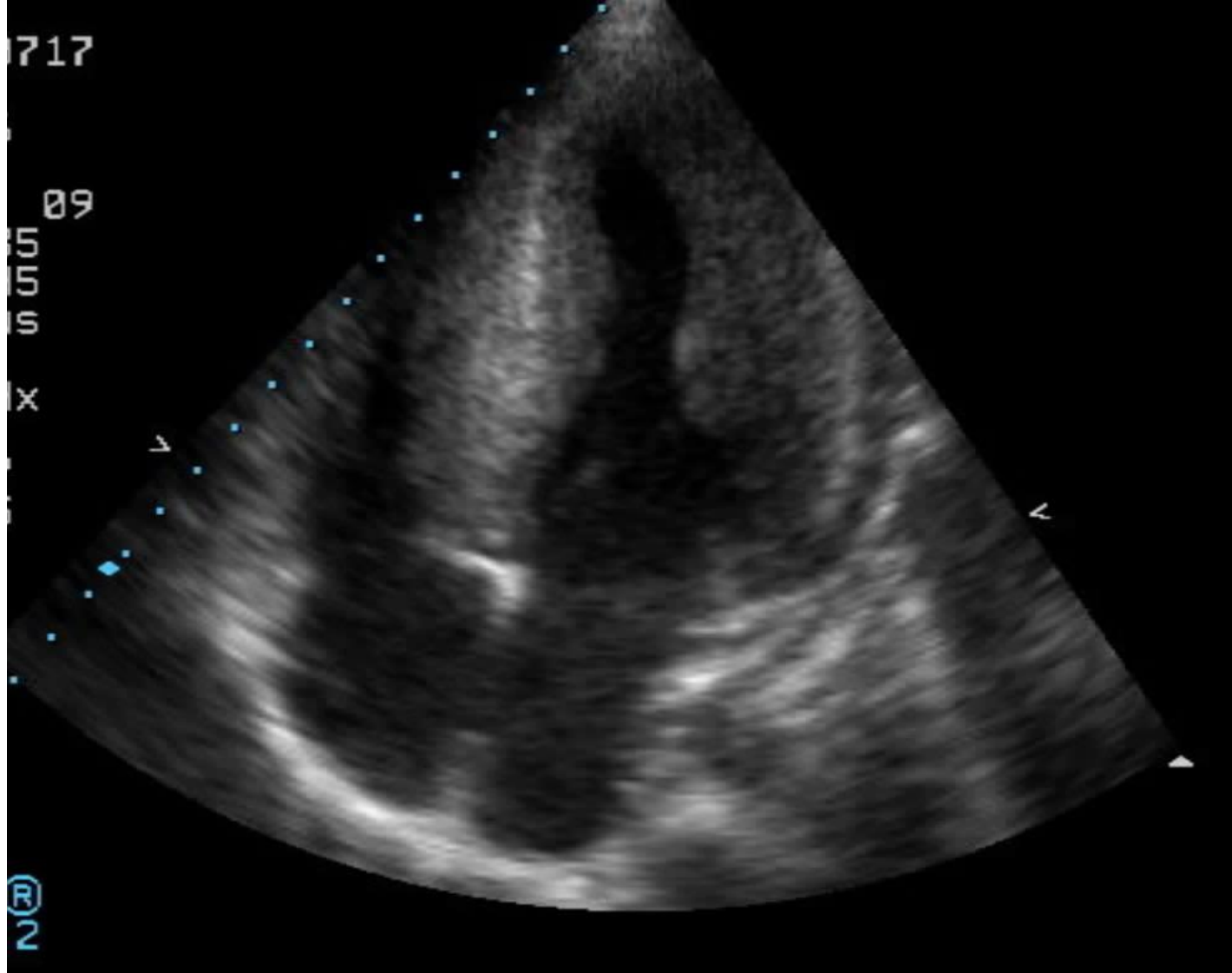
KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL



Bez nálezu genetické varianty



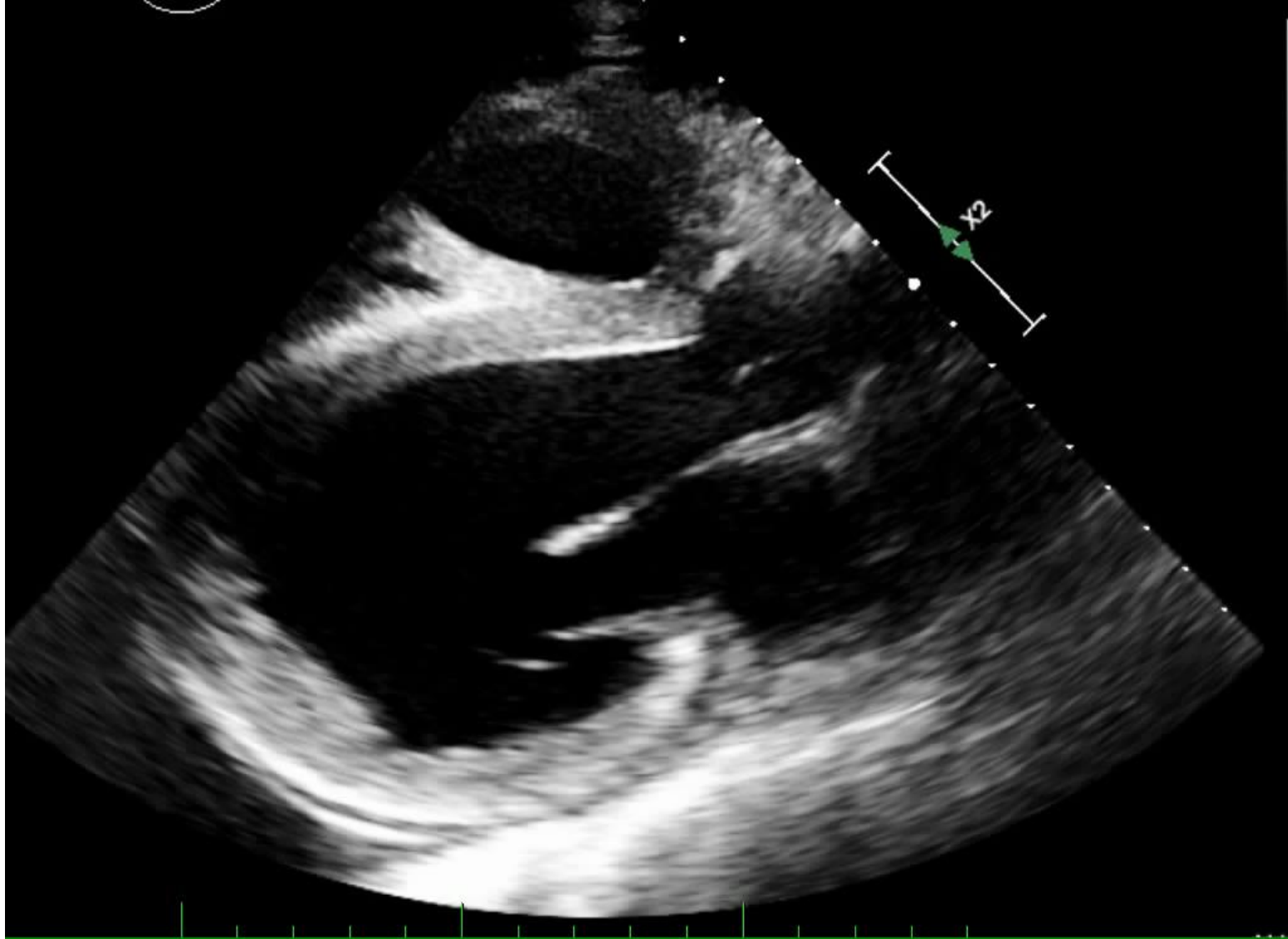
KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL



Žena, r. 90, výrazná hypertrofie, riziko NS



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL



Bez nálezu genetické varianty

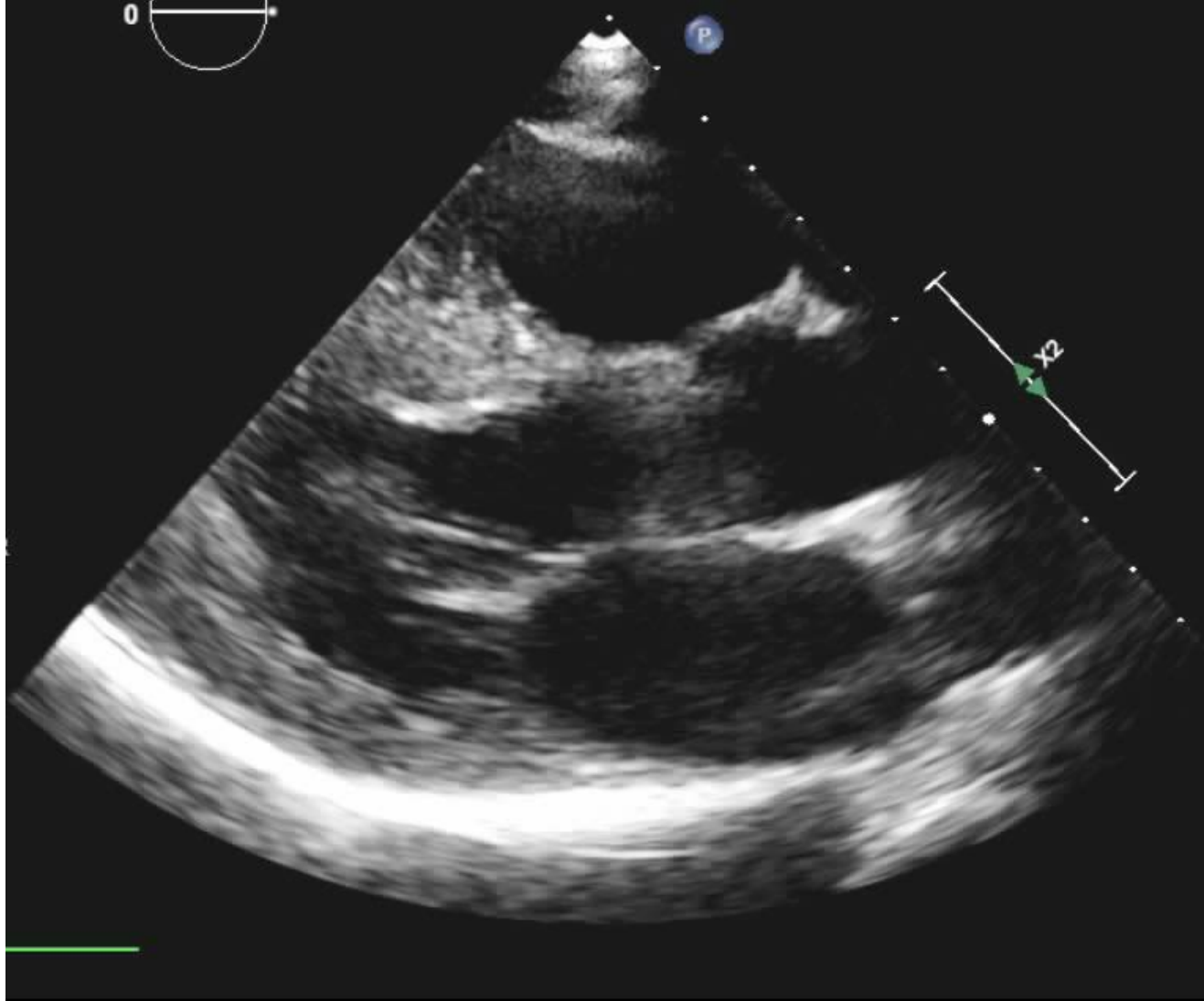


KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

Predikce klinických příhod

- Srdeční selhání
- Riziko náhlé smrti
 - Gen pro troponin T
 - Malé populace, vzácné varianty, nekonzistentní výsledky
- Riziko fibrilace síní

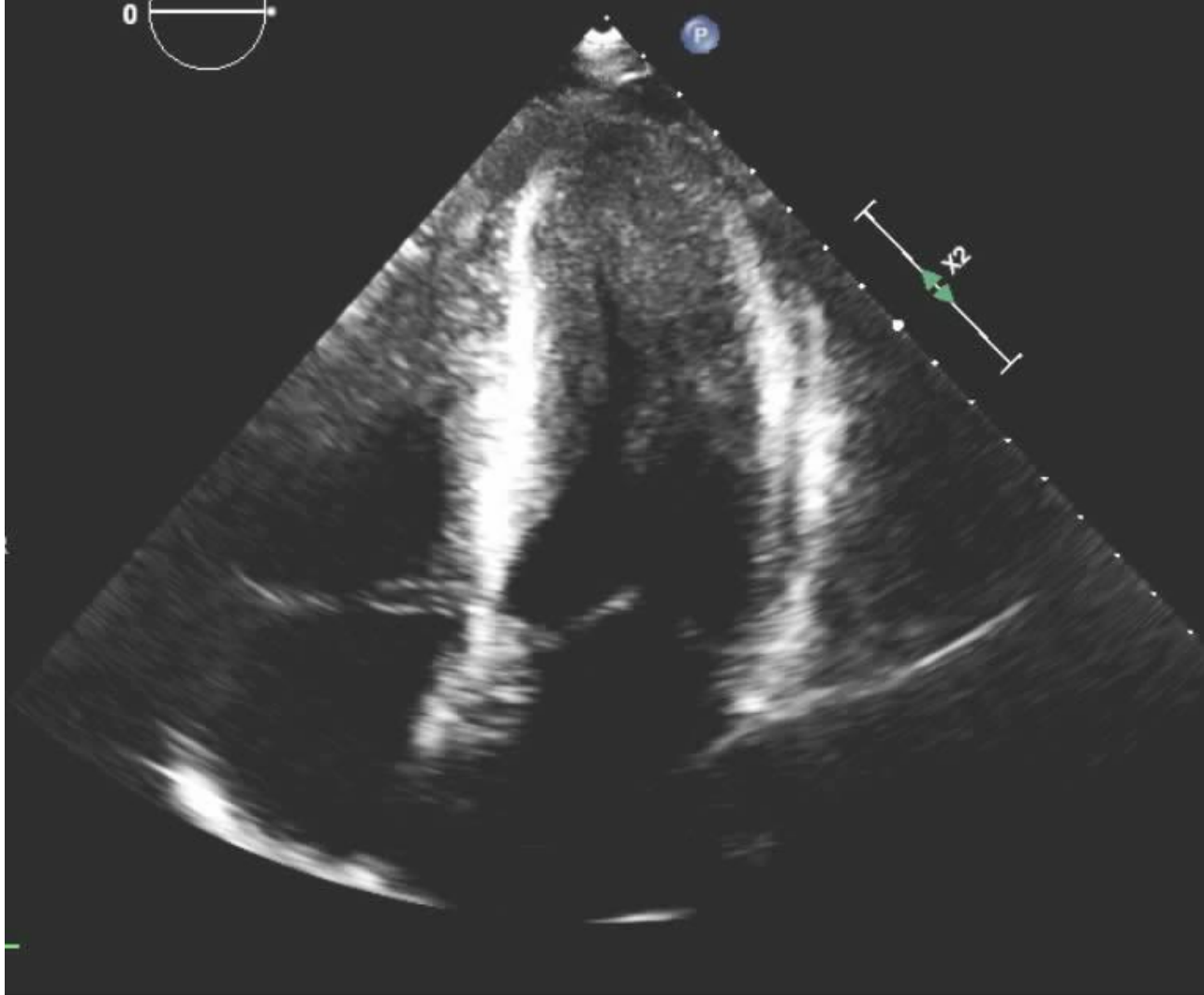




Žena, r. 87, málo symptomatická



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

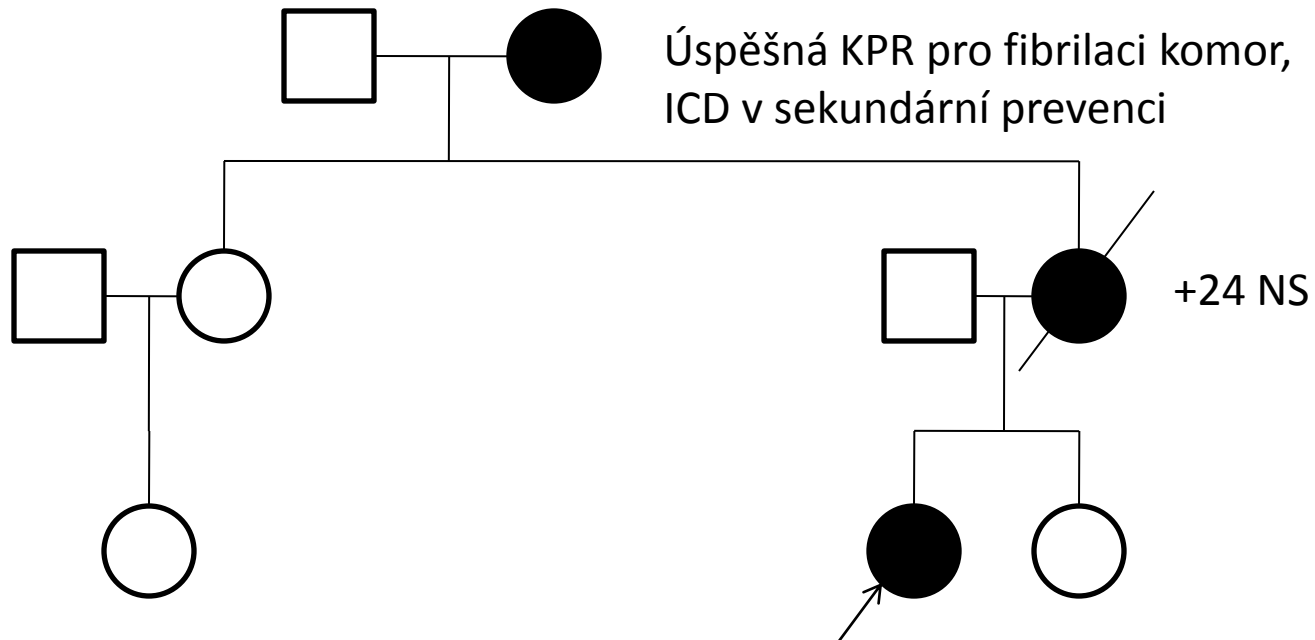


Žena, r. 87, málo symptomatická



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

Predikce klinických příhod





HCM Risk-SCD Calculator

Age **Years** *Age at evaluation*

Maximum LV wall thickness **mm** *Transthoracic Echocardiographic measurement*

Left atrial size **mm** *Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation*

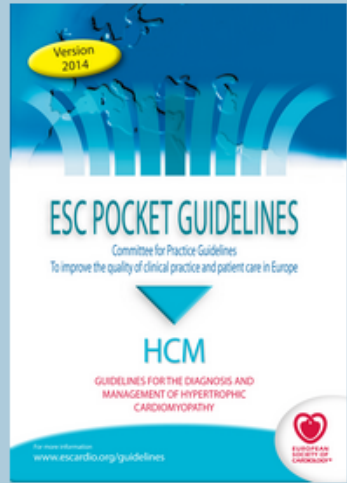
Max LVOT gradient **mmHg** *The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient= 4V², where V is the peak aortic outflow velocity*

Family History of SCD No Yes *History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).*

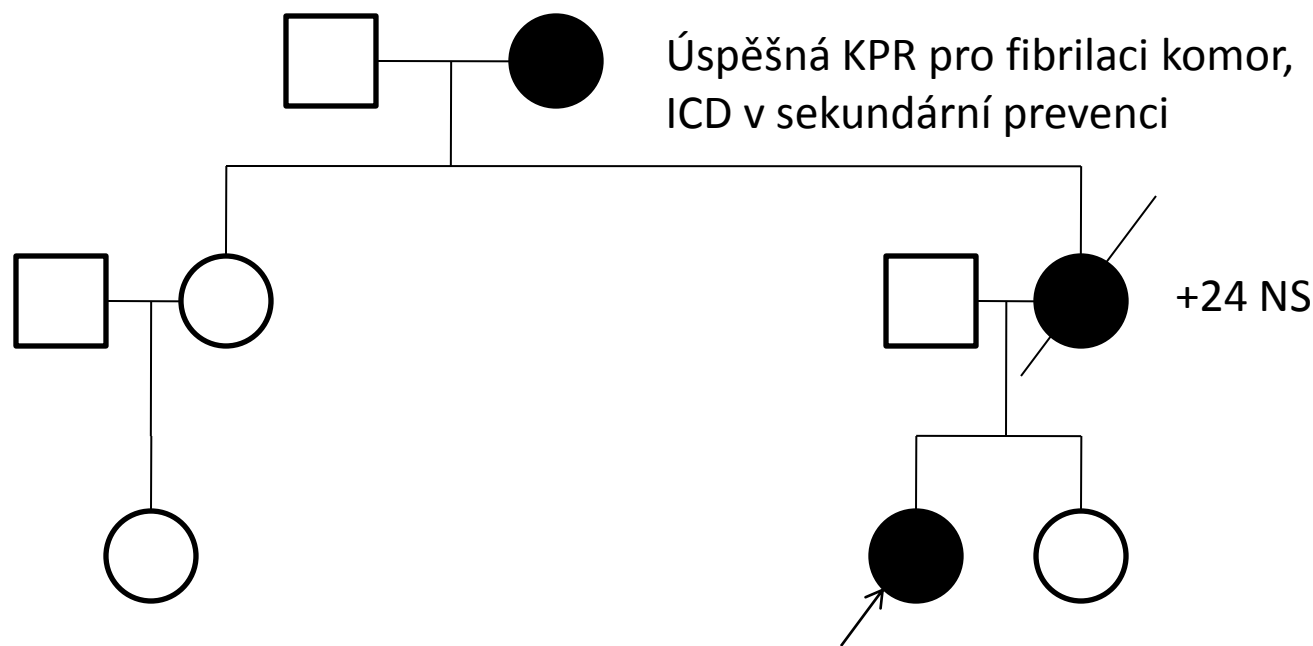
Non-sustained VT No Yes *3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation*

Unexplained syncope No Yes *History of unexplained syncope at or prior to evaluation.*

Risk of SCD at 5 years (%)	<input type="text" value="4.45"/>
ESC recommendation:	<input type="text" value="ICD may be considered"/>



Predikce klinických příhod



Genetické varianty:

NM_001166175.1:c.*308G>T *NKX2-5* (transkripční faktor)

NM_016203.3:c.1022T>C *PRKAG2* (AMP-aktivovaná protein kináza)

NM_020451.2:c.1339G>A *SEPN1* (selenoprotein)



Predikce výsledku terapeutických postupů

- Reakce na farmakoterapii
- Rizika a efekt nefarmakologické léčby nitrokomorové obstrukce



Vyšetření příbuzných

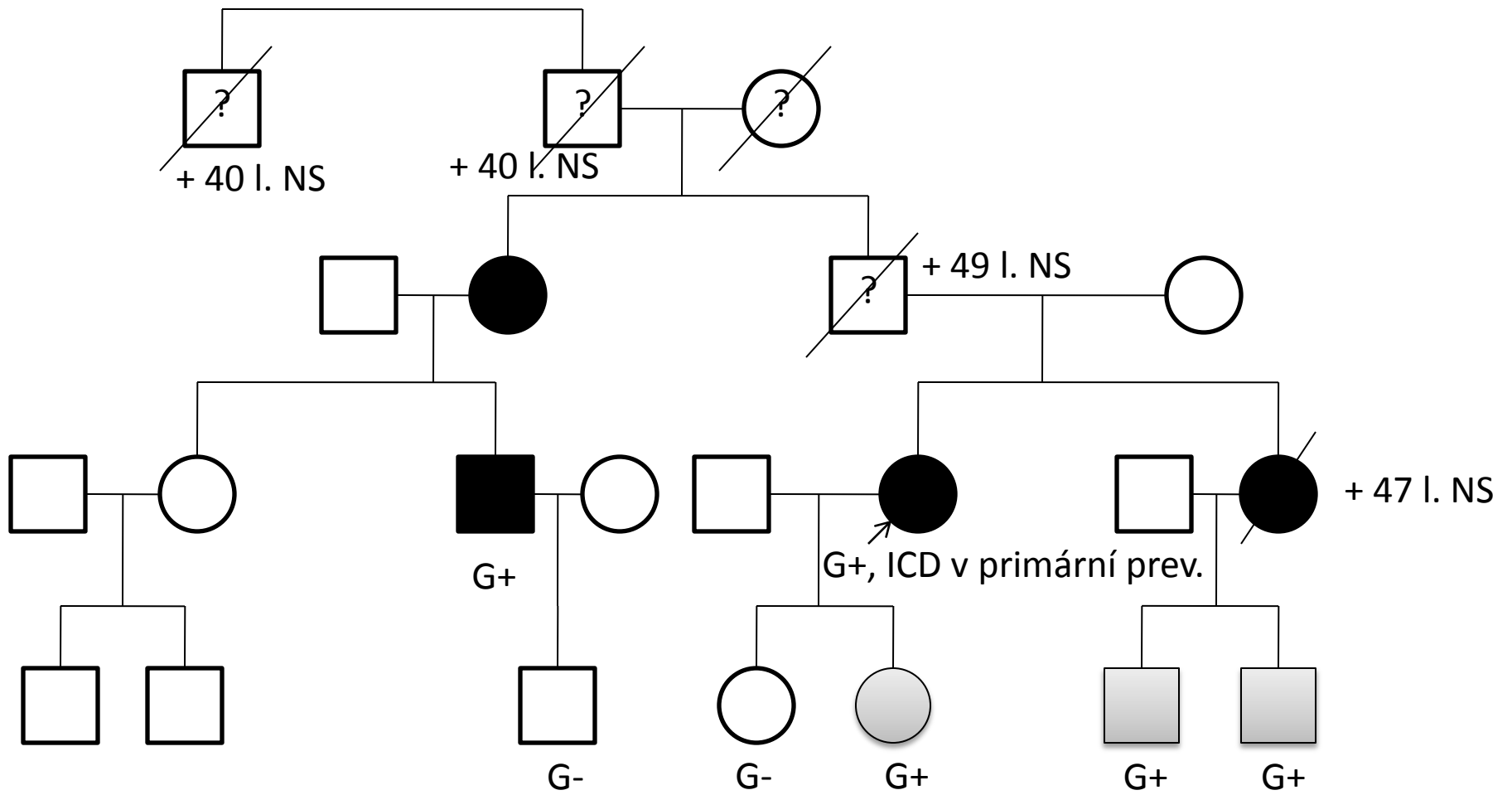
- Doporučené postupy ESC: genetické vyšetření je indikováno u pacientů s HCM, když umožní kaskádový screening příbuzných (třída I, úroveň B)
- Identifikovaná patogenní varianta – nejlepší nástroj na vyšetření příbuzných
- Varianty nejasného významu – omezená použitelnost
- Negativní vyšetření – pravidelné klinické sledování



Vyšetření příbuzných

- Příbuzní s pozitivním genotypem před rozvojem fenotypu mají neznámé riziko klinických příhod (pravděpodobně malé)
- Jsou popsány i případy náhlé smrti před rozvojem hypertrofie levé komory (gen pro Troponin T)

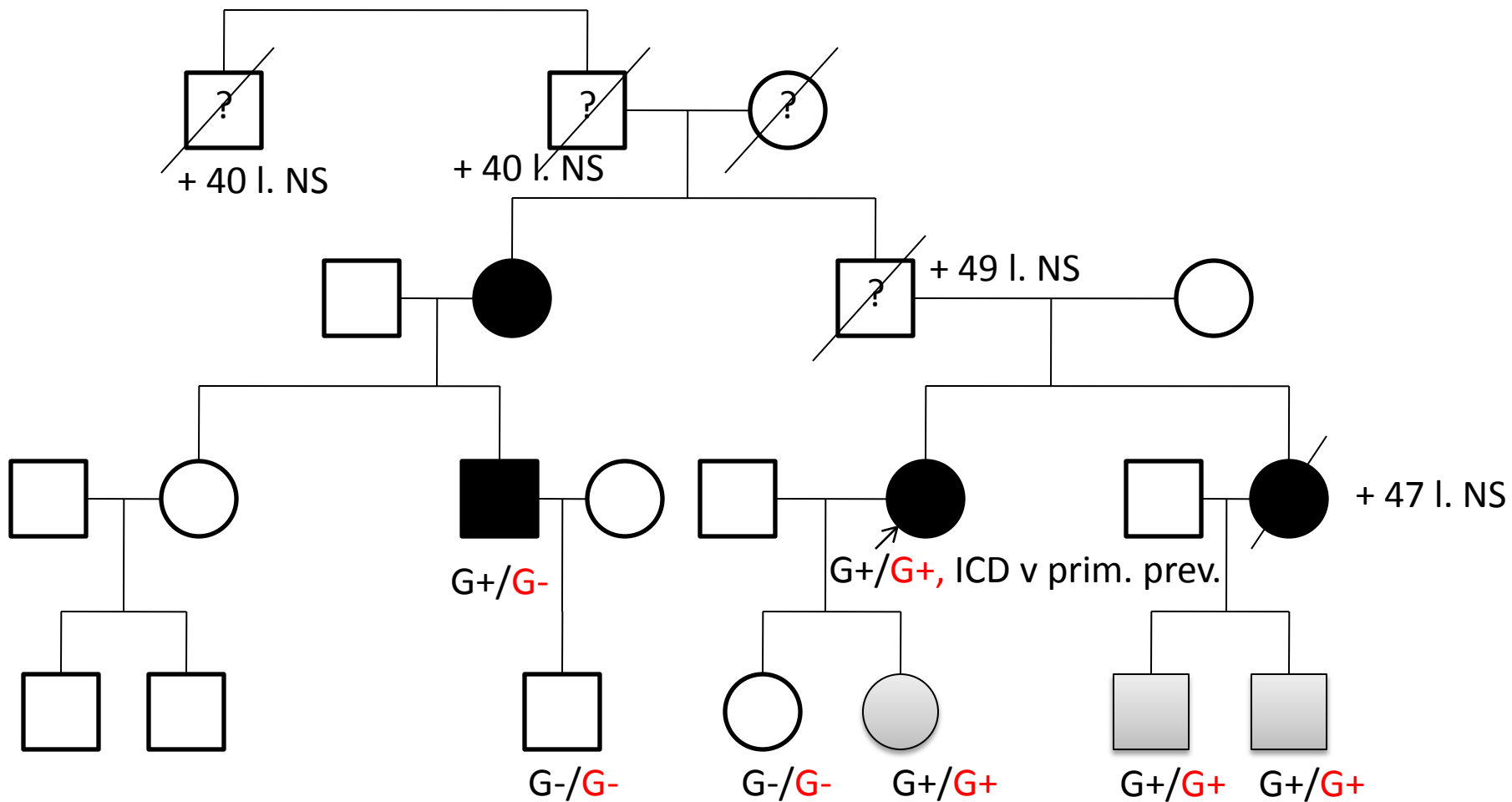




Varianta:

NP_000247.2:p.Thr343MetfsTer7 v genu *MYBPC3* - patogenní





Varianta:

NP_000247.2:p.Thr343MetfsTer7 v genu *MYBPC3* – patogenní

NP_000229.1:p.Asp429Glu v genu *KCNH2* – patogenní pro LQTS



Závěr

- **Klinická použitelnost genetického vyšetření v rutinní praxi je zatím omezená**
- **Hlavním výstupem je vyšetření příbuzných**
- **Sběr dat o vzácných genetických variantách u HCM je nezbytný pro větší přínos genetického vyšetření**

