

GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA REPREZENTATIVNÍ KOHORTY PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ SE SYNDROMEM DLOUHÉHO QT INTERVALU

**T. Tavačová, P. Kubuš, P. Poustková-Norambuena, P.
Votýpka, M. Macek, J. Janoušek, A. Krebsová**

**Dětské kardiocentrum
Ústav biologie a lékařské genetiky
Fakultní nemocnice v Motole**



Syndrom dlouhého QT intervalu



Geneticky podmíněné arytmogenní onemocnění charakterizované prodloužením repolarizační fáze komor.

Autosomálně dominantní dědičnost

(varianty asociované se senzorieurální hluchotou - autosomálně recesivní)

QT-640ms
QTc-716ms

40 Hz 25.0 mm/s 10.0 mm/mV

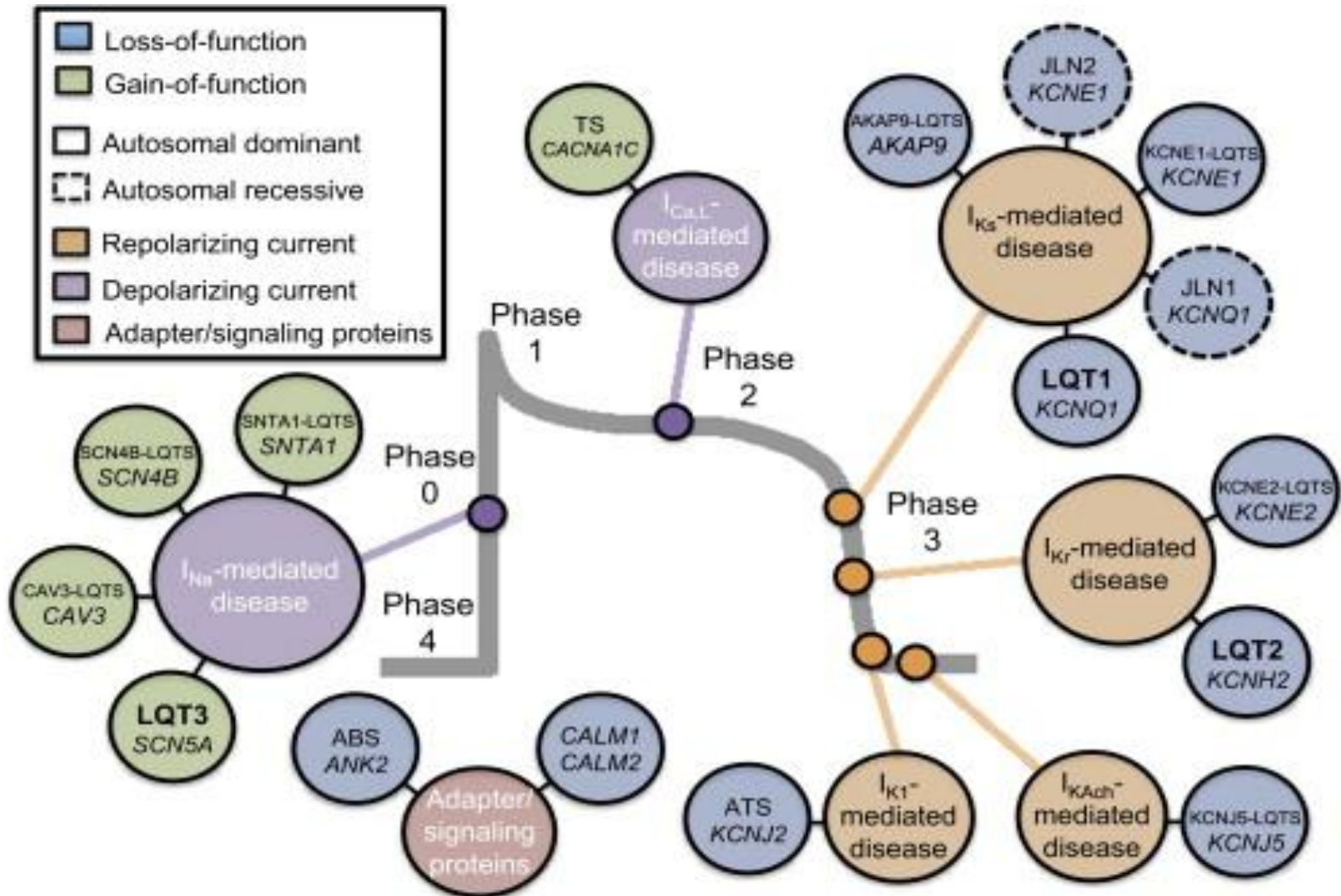
Dosud známé typy LQT syndromu:



LQTS subtype	Culprit gene	Protein	Functional effect of mutation	Frequency of cases (%)
LQT1	<i>KCNQ1</i> ⁵⁰	Alpha-subunit of I_{Ks}	Loss-of-function, reduced I_{Ks}	30–35
LQT2	<i>KCNH2</i> ⁵¹	Alpha-subunit of I_{Kr}	Loss-of-function, reduced I_{Kr}	25–30
LQT3	<i>SCN5A</i> ⁵²	Alpha-subunit of I_{Na}	Gain-of-function, increased late I_{Na} inward current	5–10
LQT4	<i>ANK2</i> ⁴⁷	Ankyrin-B; links membrane proteins with underlying cytoskeleton	Loss-of-function, disrupts multiple ion channels	<1
LQT5	<i>KCNE1</i> ⁵³	Beta-subunit of I_{Ks}	Loss-of-function, reduced I_{Ks}	<1
LQT6	<i>KCNE2</i> ⁵⁴	Beta-subunit of I_{Kr}	Loss-of-function, reduced I_{Kr}	<1
LQT7	<i>KCNJ2</i> ⁵⁵	Alpha-subunit of I_{K1}	Loss-of-function, reduced I_{K1}	<1
LQT8	<i>CACNA1c</i> ⁵⁶	Alpha-subunit of I_{CaL}	Gain-of-function, increased I_{CaL}	Rare
LQT9	<i>CAV3</i> ⁴⁶	Caveolin-3; a scaffolding protein in caveolae	Increased late I_{Na} inward current	<1
LQT10	<i>SCN4B</i> ⁵⁷	Beta 4-subunit of I_{Na}	Gain-of-function, increased late I_{Na} inward current	Rare
LQT11	<i>AKAP9</i> ⁴⁸	A kinase-anchor protein-9; sympathetic I_{Ks} activation	Loss-of-function, reduced I_{Ks}	Rare
LQT12	<i>SNTA1</i> ³³	Alpha I-syntrophin; regulation of I_{Na}	Increased late I_{Na} inward current	Rare
LQT13	<i>KCNJ5</i> ⁴⁴	Kir 3.4	Loss-of-function, reduced I_{KACh}	Rare
LQT14	<i>CALM1</i> ²⁷	Calmodulin-1	Altered calcium signaling	<1
LQT15	<i>CALM2</i> ²⁷	Calmodulin-2	Altered calcium signaling	<1
LQT16	<i>CALM3</i>	Calmodulin-3	Zvýšení funkce I_{CaL}	<1

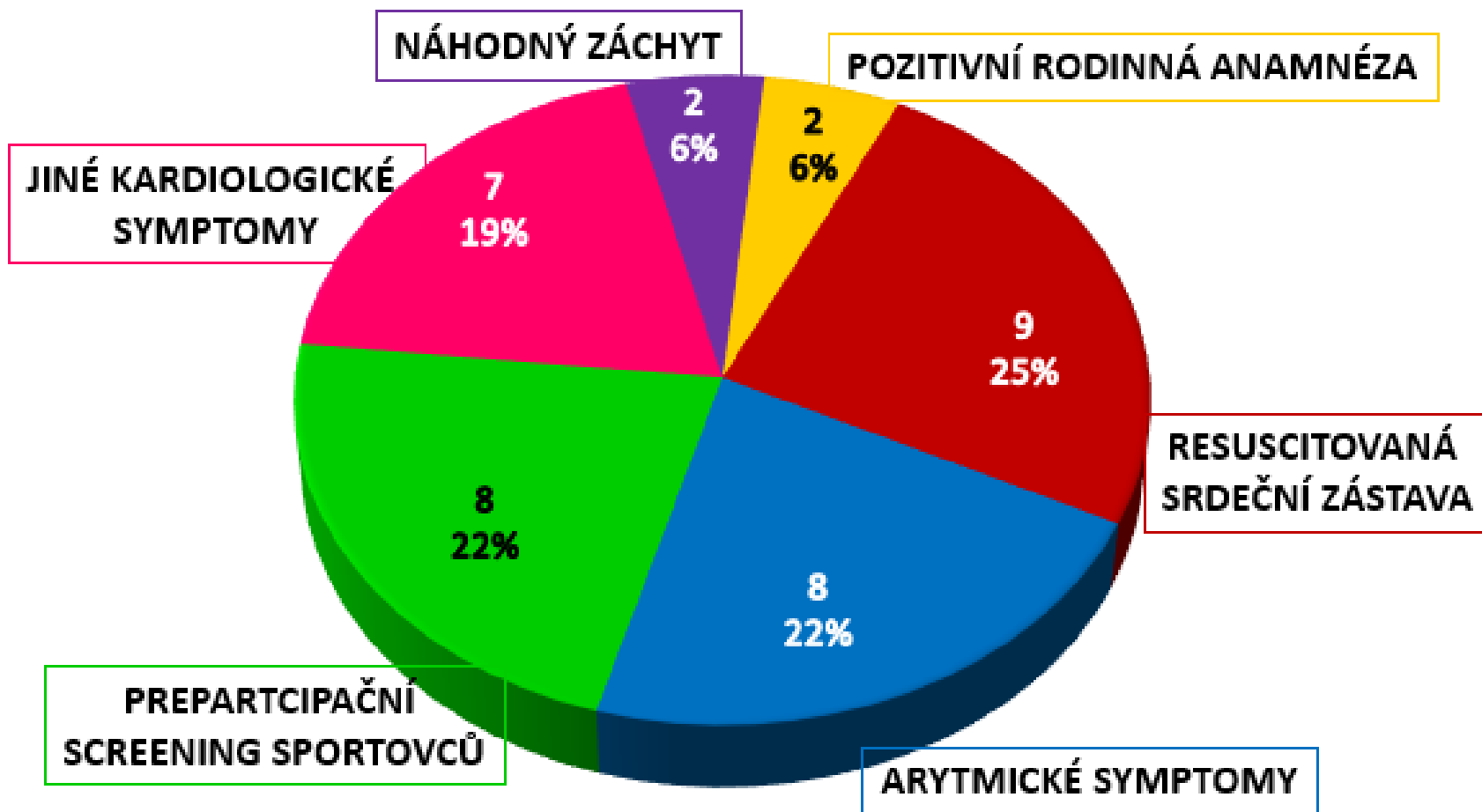


Geny ve vztahu k akčnímu potenciálu způsobující LQT syndrom



Pacienti

Důvod kardiologického vyšetření:



Pacienti:

Klinická charakteristika:



→ Pacienti DKC od r. 2000 s fenotypickou dg. LQTS, dokončeno genetické vyšetření

Celkový počet pacientů	36
Věkový průměr	10 let (3 dny - 18 let)
Muži/ženy	20/16
Průměrný QTc interval	510 ms (400 – 720 ms)

Horní hranice QTc intervalu (v ms, korigováno podle Bazettovy formule). Podle Goldenberg I., et al., JCE 2006

	1 – 15let	počet pacientů DKC FN Motol se syndromem dlouhého QT intervalu
Normální	< 440	2 pacienti (5%)
Hraniční	440 - 460	3 pacientů (8%)
Prodloužený	> 460	31 pacientů (86%)

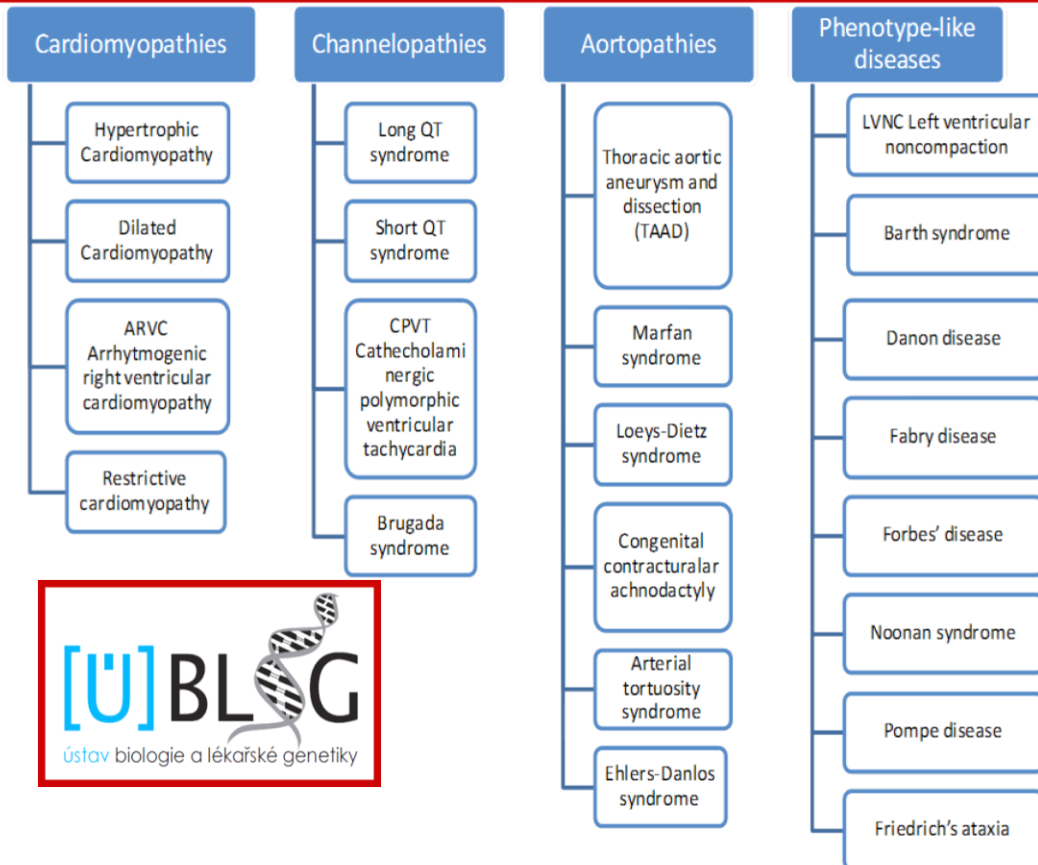
Terapie:

Betablokátory	36/36	
ICD	8/36	
	Adekvátní výboje	4/8

Metody genetického vyšetření:



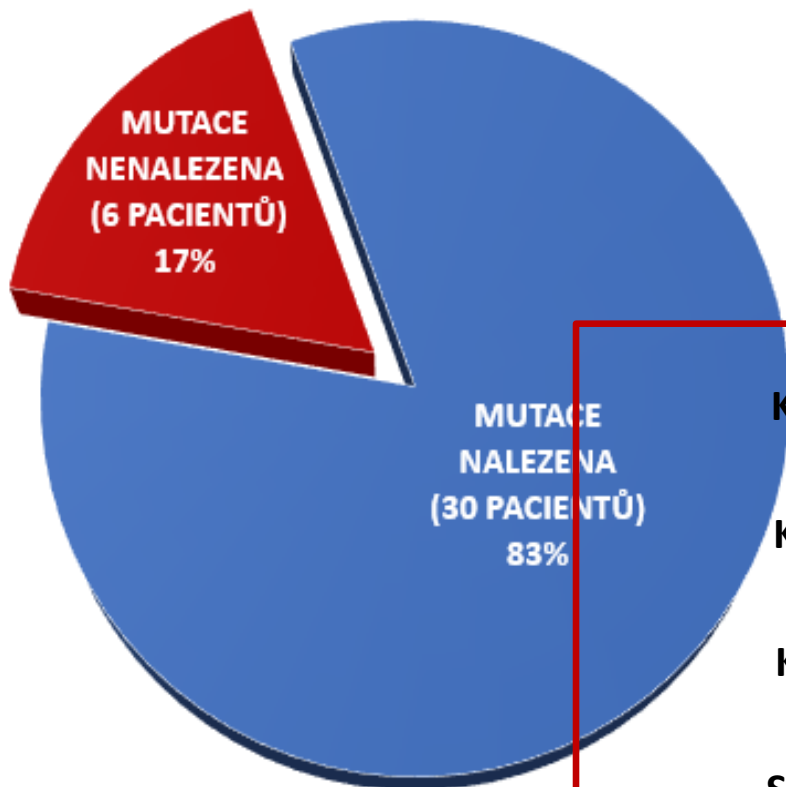
NGS - „kardio – panel“
228 genů



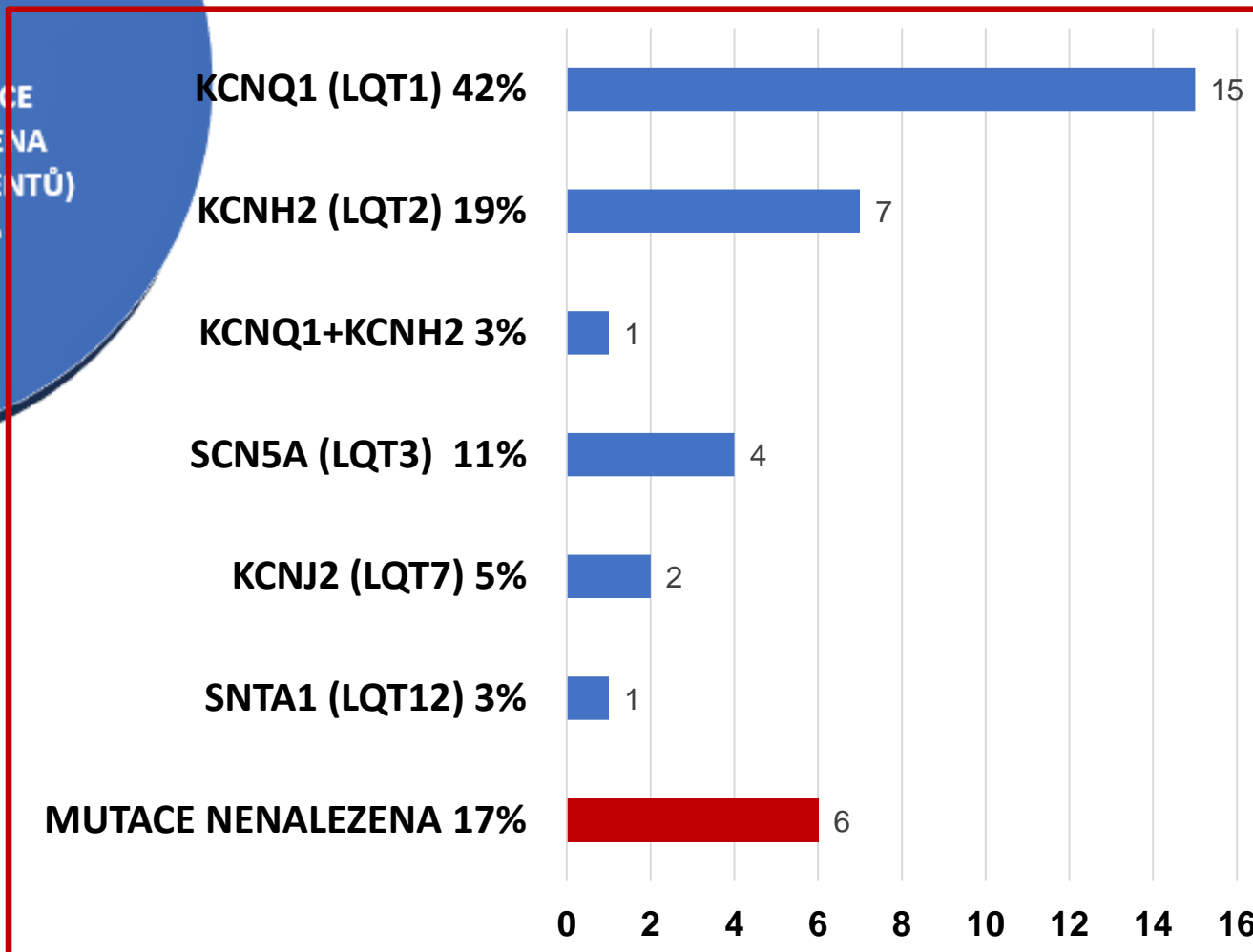
- Patogenní varianta
- Pravděpodobně patogenní varianta
- Varianta nejasného významu
- Pravděpodobně benigní varianta
- Benigní varianta



Výsledky : molekulárně - genetického vyšetření



Varianty 4. a 5.skupiny
pravděpodobně patogenní
a patogenní varianty





Závěry:

NGS - vysoký záchyt mutací u pediatrických pacientů s fenotypem LQT syndromu - 83%

Nejčastěji mutovaný gen u dětí KCNQ1 (LQT1) – 42%

Kardiogenetické vyšetření u příbuzných 1. stupně

Genotypizace pacientů se syndromem LQT - individualizovaná péče pro pacienty i jejich rodinné příslušníky



Děkuji za pozornost

terezia.tavacova@fnmotol.cz