

Hypertrofická kardiomyopatie

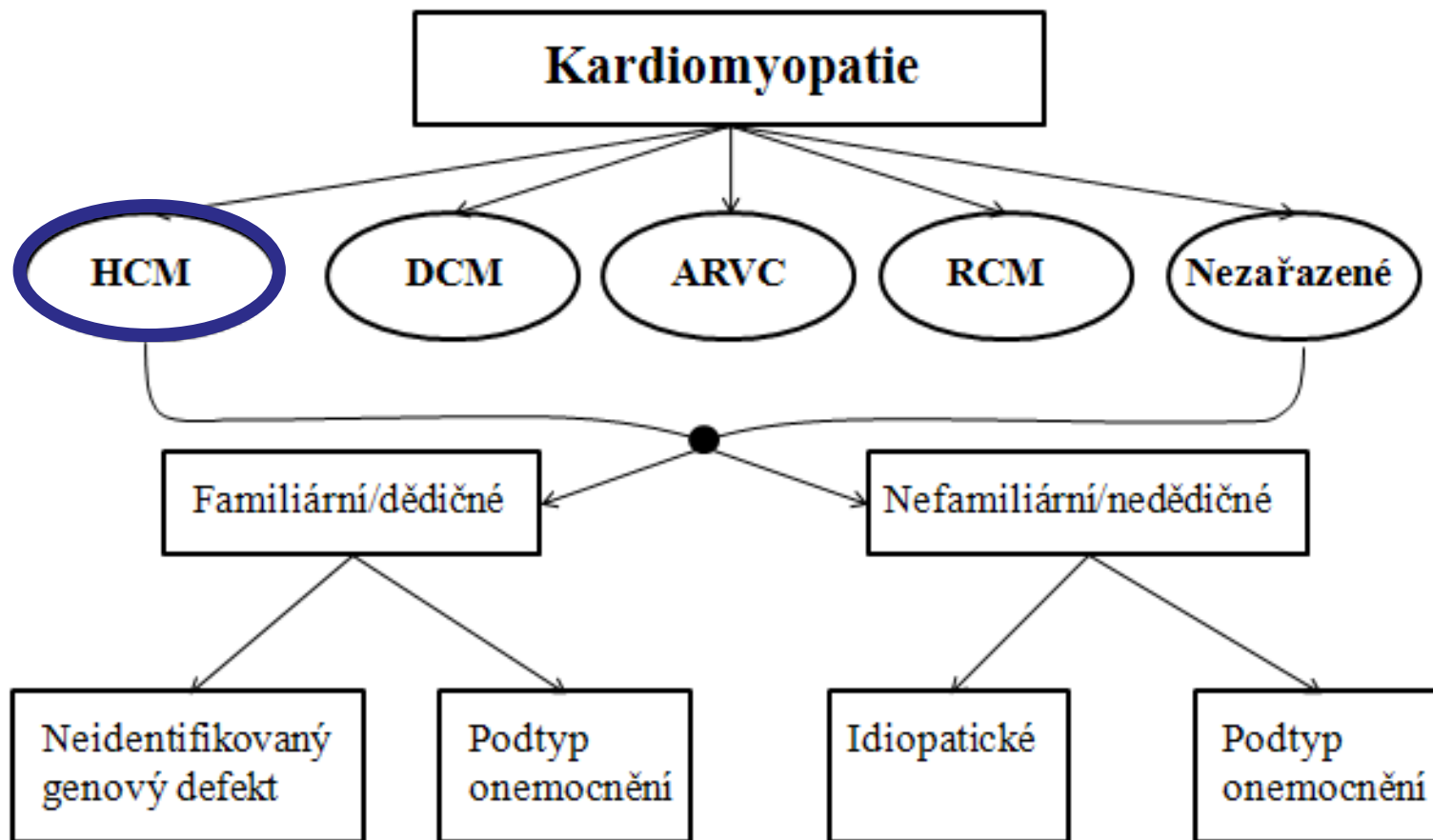
- možnosti využití genetiky

David Zemánek

II. interní klinika
kardiologie a angiologie
Komplexní
kardiovaskulární centrum
VFN a 1. LF UK
Praha



ESC klasifikace - 2008



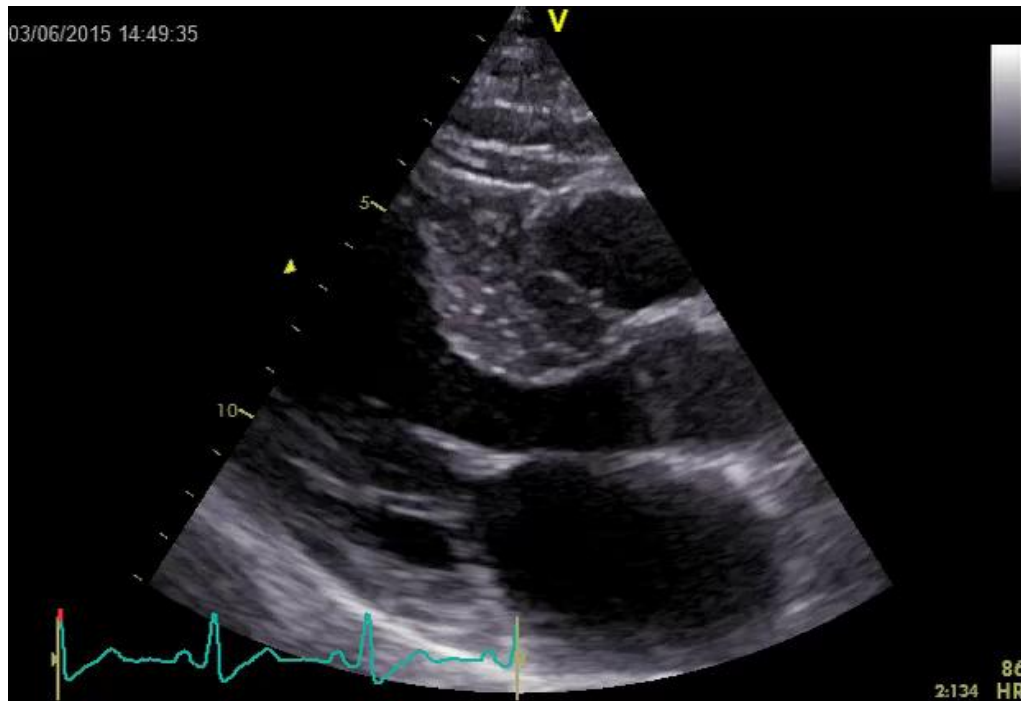
Hypertrofická kardiomyopatie

- „je charakterizována zvětšením tloušťky srdeční stěny a/nebo hmotnosti myokardu levé komory za nepřítomnosti hypertenze nebo chlopenní vady schopné způsobit tento stav“ (Elliot, ESC, 2008)
- **„je definována přítomností zvětšení tloušťky stěny levé komory, která nemůže být vysvětlena změnou preloadu a afterloadu“** (Elliot, ESC, 2014)
- Hypertrofie levé komory je obvykle větší než 15 mm.
- Systolická funkce (ejekční frakce) je normální až supranormální.
- Velikost dutiny levé i pravé komory je normální.
- Srdeční síně mohou být dilatovány.
- **Nejčastější kardiomyopatie (1:500)**

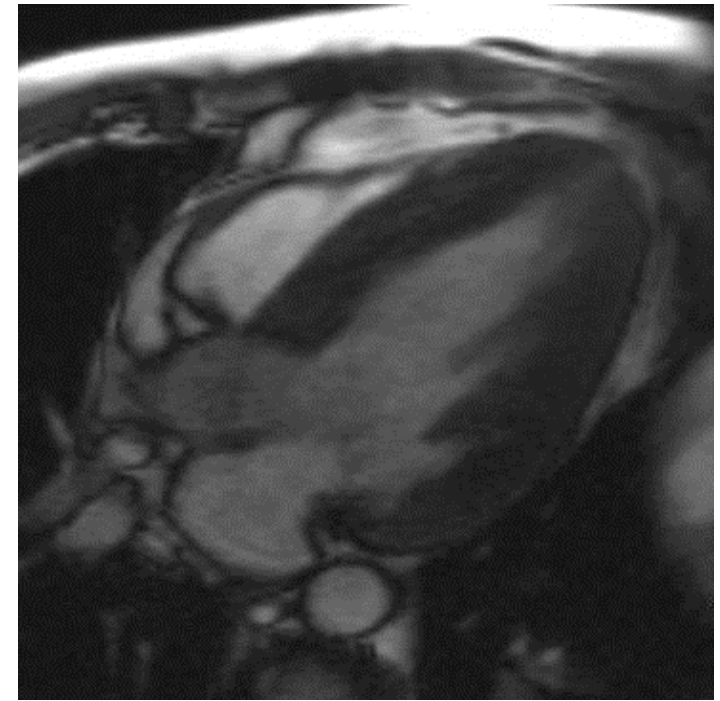


Hypertrofická kardiomyopatie

Tloušťka stěny levé komory ≥ 15 mm dle echokardiografie, CT nebo MRI

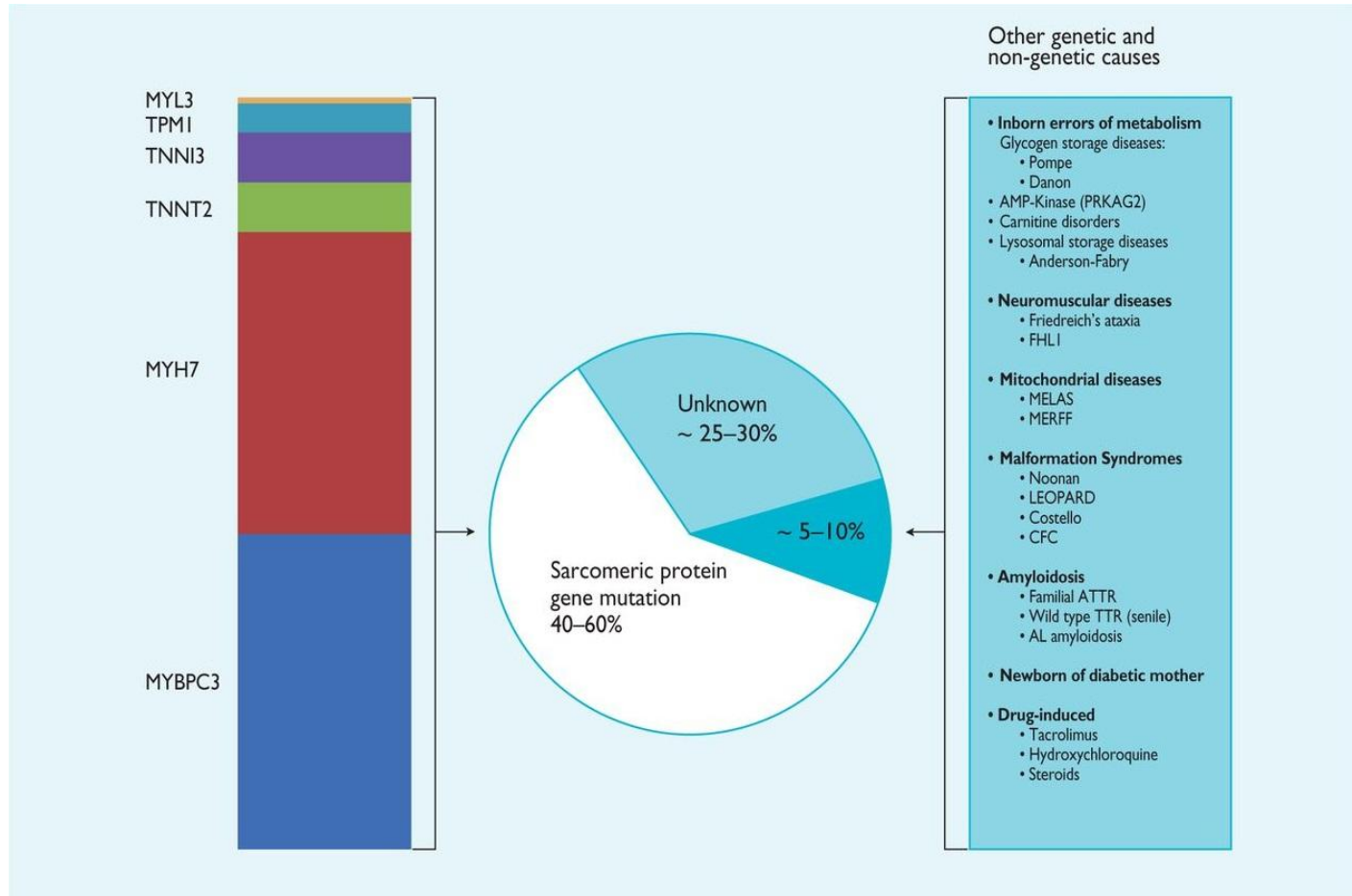


Echokardiografie – parasternální projekce na dlouhou srdeční osu

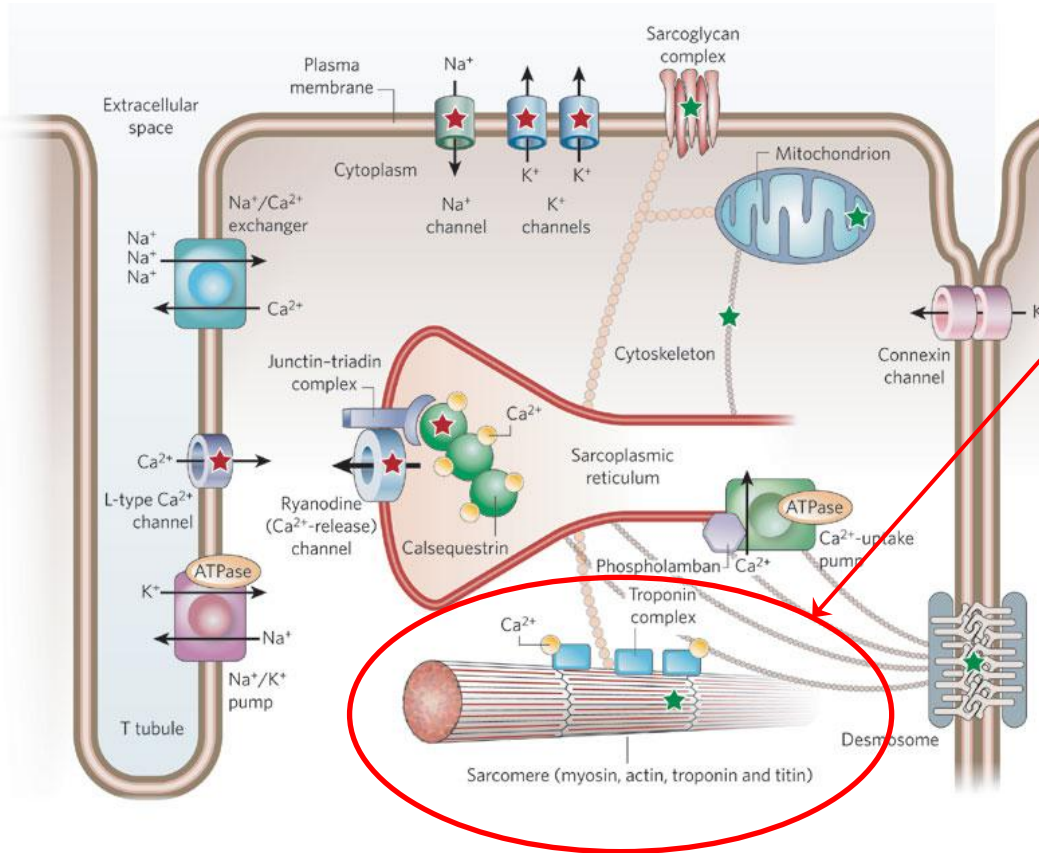


Magnetická rezonance – projekce na výtokový trakt levé komory

Etiologie HCM



Genetické příčiny hypertrofické kardiomyopatie



- **Těžký řetězec β myozinu**
- **Myozin vazebný protein C**
- Troponin T
- Troponin I
- α -tropomyosin
- reg. podjednotka lehkého řetězce myozinu
-

Sarkomerické mutace u HCM

- Autozomálně dominantní (více než 1600 mutací)
- Dnes se odhaduje, že při genetickém screeningu na sarkomerické mutace je pozitivních 30 až 50 % s klinicky manifestní HCM
- Přibližně 80% jsou pak mutace MYH7 a MYBPC3 → komerčně dostupné sety s omezeným počtem genů
- Výsledky genetického testování:
 - a) kauzální patogenní mutace**
 - b) mutace s variantou neznámého významu**
 - c) neidentifikována žádná mutace**



Přínos genetického testování u HCM

- Screening příbuzných pacienta s HCM
 - u známého genu nám vyloučí skupinu pacientů, které nemusíme sledovat
 - U geneticky pozitivních pacientů s negativním fenotypem zlepší adherenci pacientů ke sledování
- Potvrzení diagnózy – především mladší nemocní (x sportovní srdce)
- Zlepšení odhadu kardinálního průběhu (maligní mutace)



Genetické testování u HCM

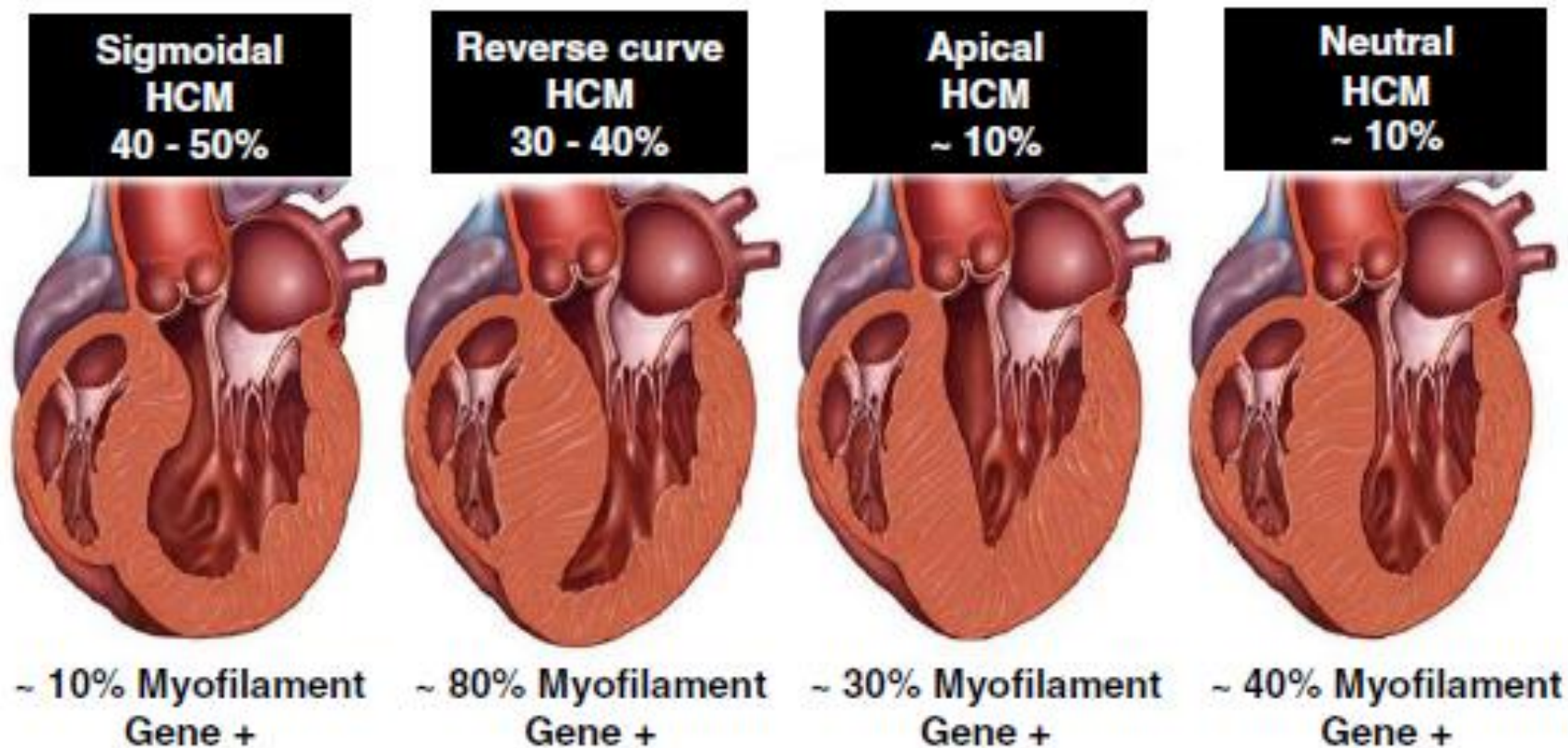
Provádíme ve 2 fázích:

- 1) Testování probanda** – odběr genetického materiálu na základě předtestového genetického poradenství s podpisem IF
- 2) Kaskádové testování příbuzných** – odběr genetického materiálu nejprve u příbuzných prvního stupně a poté podle výsledku rozšiřujeme na další vzdálenější příbuzné (u pozitivně testovaných), u negativně testovaných můžeme vyloučit nutnost dalšího screeningu

Přínos genetického testování spočívá u HCM v poradenství



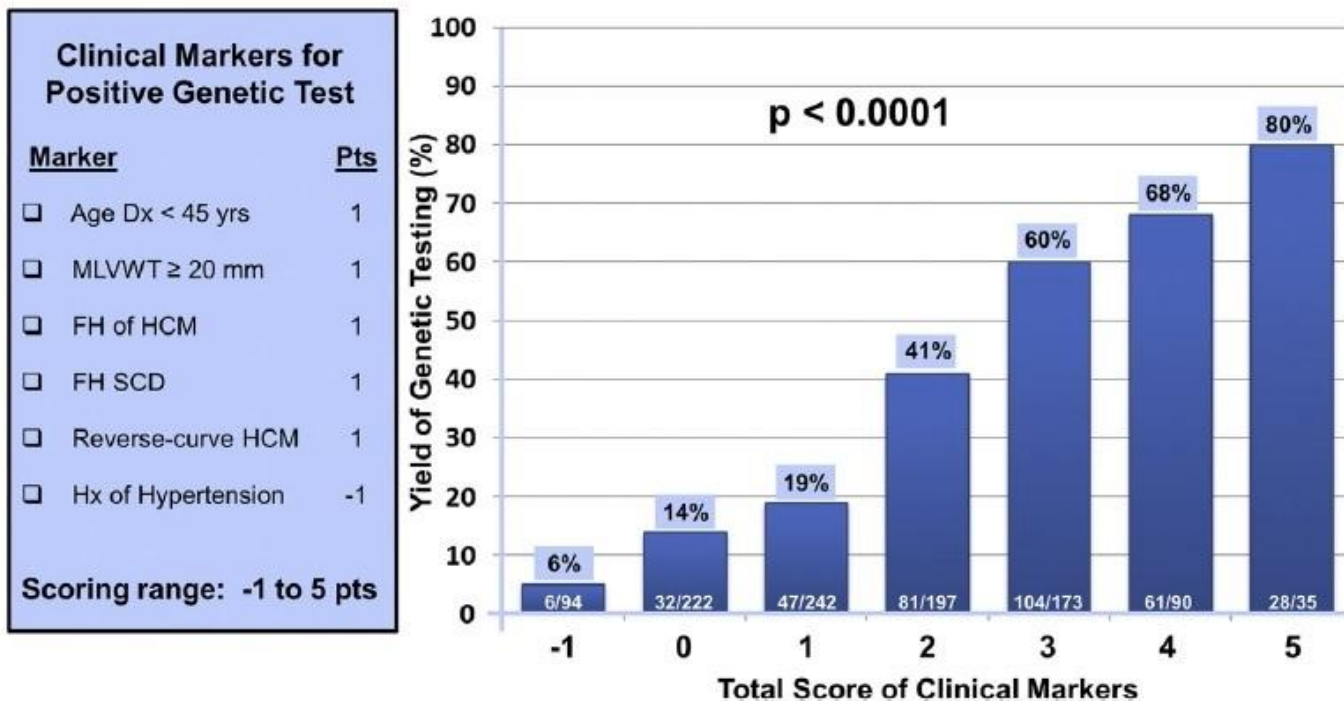
Vztah mezi typem hypertrofie levé komory a genetickou pozitivitou



Bos JM et al. JACC 2009

Záchytnost genetického testování u HCM - multivariantní analýza

FIGURE 1 Predictive Model for Positive Genetic Assessment



(FH - family history, HCM - hypertrophic cardiomyopathy, MLVWT - maximum left ventricular wall thickness, SCD - sudden cardiac death)



Fabryho choroba

- X – vázané onemocnění (dříve XR)
- deficit aktivity enzymu α -galaktosidázy → intra-celulární hromadění neutrálních glyko-sfingolipidů, hlavně globotriaosylceramidu (Gb3) v řadě buněk a tkání
- dosud identifikováno > 800 mutací v GLA genu (Xq22)
- postižení mužů (klasická x pozdní forma), ale i žen („efekt lyonizace“)
- **Diagnóza:**
 - Muži – hladina enzymu α -galaktozidázy
 - Ženy – genetické testování
- Léčba: specifická léčba (enzymatická, chaperóny, ...)



Glykogen střádavé choroby

- **Danonova choroba**

- lysozomální střádavé onemocnění z deficitu membránového proteinu LAMP2
- vzácné, X vázané onemocnění, manifestace u dětí (muži)
- KO: hypertrofická KMP, svalové postižení, mentální retardace
- Léčba: nespecifická, někdy transplantace

- **Pompeho choroba**

- vzácné AR nemocnění, mutace genu pro lysozomální kyselou α -1,4-glukosidázu (GAA neboli kyselou maltázu)
- KO: postižení srdečních a kosterních svalů
- hypertrofická kardiomyopatie – děti
- Léčba: enzymatická substituční léčba



Závěr:

- Genetické vyšetření je nedílnou součástí vyšetřování pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií
- V současné době je jeho zásadní význam ve screeningu příbuzných pacientů s HCM
- V budoucnu očekáváme zpřesnění vztahu některých mutací a HCM, případně jejich vztahu k průběhu onemocnění





Děkuji za pozornost

