

Vliv typu genetické mutace na úspěšnost epikardiální katetrizační ablace komorové tachykardie u nemocných s neischemickou kardiomyopatií

Peichl P (1), Krebsová A (1), Wichterle D (1), Piherová L. (2), Norambuena P.(3), Stránecký V. (2), Kmoch S. (2), Macek M. Jr.(3), Čihák R (1), Kautzner J (1)

1. Klinika kardiologie, IKEM, Prague

2. Ústav dědičných metabolických chorob, 1. lékařská fakulta UK a VFN v Praze

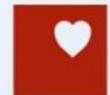
3. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod

- Katetrizační ablace a modifikace arytmogenního substrátu je účinná léčebná metoda pro nemocné s recidivujícími komorovými tachykardiemi (KT).
- Neischemická kardiomyopatie (NICM) představuje heterogenní skupinu onemocnění, u kterých bývá ablace technicky obtížná díky difuzní fibróze a časté epikardiální lokalizaci arytmogenního substrátu.

Cíl práce

- Určit typy genetických mutací a jejich vliv na dlouhodobou úspěšnost ablace ve skupině nemocných s NICM, kteří podstoupili endo-epikardiální katetrizační ablací KT.



Metody

Soubor pacientů

- 50 nemocných (věk 46 ± 16 let, 7 žen) s NICM
 - Všichni pro časté epizody KT podstoupili endo-epikardiální katetrizační ablací
- U všech nemocných byla provedena genetická analýza 228 genů pomocí sekvenování nové generace
- U 62% pacientů byla provedena v minulosti neúspěšná endokardiální ablace
- Průměrná ejekční frakce levé komory byla $43 \pm 14\%$

Výsledky

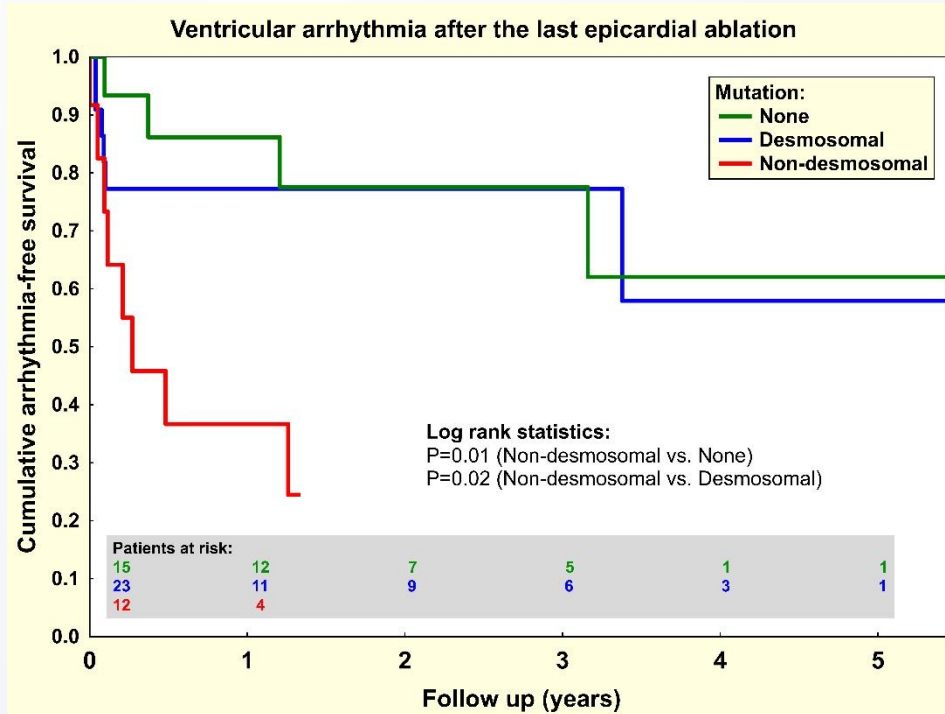
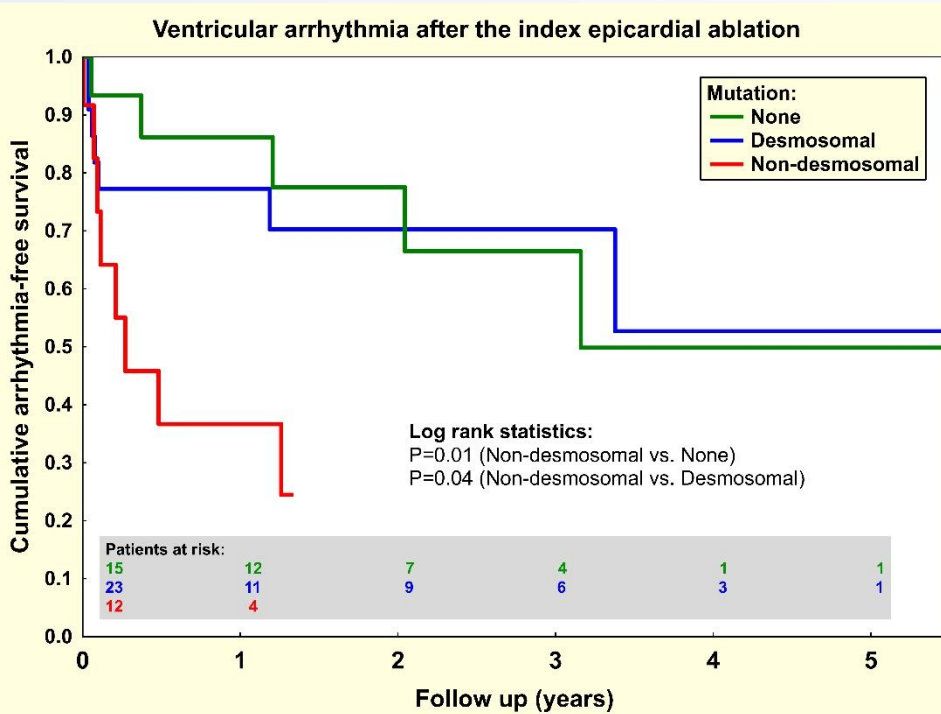
- Patogenní/potenciálně patogenní mutace byla nalezena u 70% nemocných
 - skupina **Desmosomal** (46%) - mutace genů kódujících desmozomy
 - geny *PKP2* (9x), *DSP* (6x), *DES* (3x), *DSC* (2x), *CTNNA3* (2x), *DSG*
 - skupina **Non-desmosomal** (24%) - jiné patogenní mutace
 - geny *LMNA/C* (3x), *NYH7*, *ACTN2*, *TTN*, *CACNA1C*, *HCN4C*, *SCN5A*, *CRYAB*, *FLNC*, *FBN1*
 - skupina **None** (u 30%) – bez patogenní mutace

Srovnání základních charakteristik skupin

	Desmosomal N=23	nonDesmosomal N=15	Bez mutace N=12	Difference
Age (years)	39±17	55±9	50±15	Desmo vs nondesmo p<0,007
Male gender (%)	78	83	100	n.s.
Hypertension (%)	30	50	63	n.s.
Diabetes (%)	0	12	9	n.s.
Creatinin level (umol/l)	87±18	88±34	96±25	n.s.
LV EF (%)	45±14	40±14	42±15	n.s.
EDDLV (mm)	55±8	60±8	63±12	n.s.
Failed prior endo (%)	65	58	60	n.s.
ICD (%)	86	75	80	n.s.
Amiodarone baseline (%)	15	50	45	Desmo vs nondesmo p=0,056

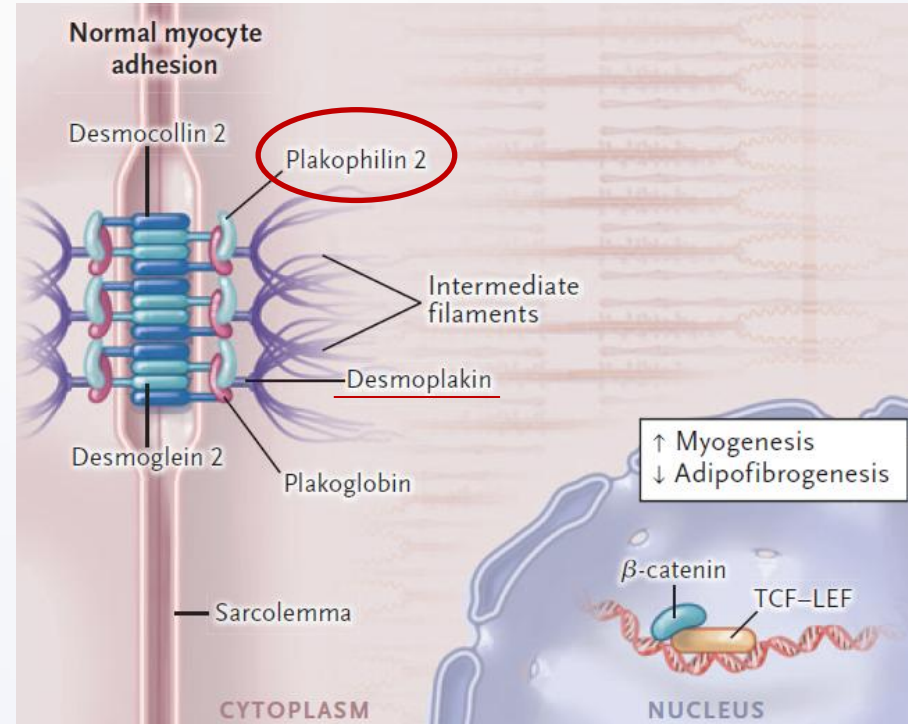
Rekurence KT po endo-epi ablaci

Průměrná doba sledování byla 38 ± 34 měsíců



Mutace desmosomálního komplexu

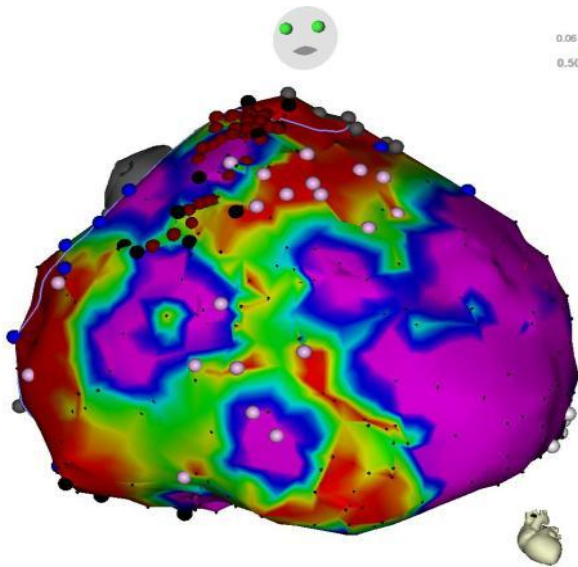
- **Geny: *DES, DSC, DSG, DSP, PKP2, CTNNA3***
- Mutations of desmosomal genes are associated with right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) and recurrent ventricular tachycardias (VTs)
- When gene for desmoplakin is involved, dominant left ventricular (LV) involvement has been described



Mutace plakophilinu PKP2

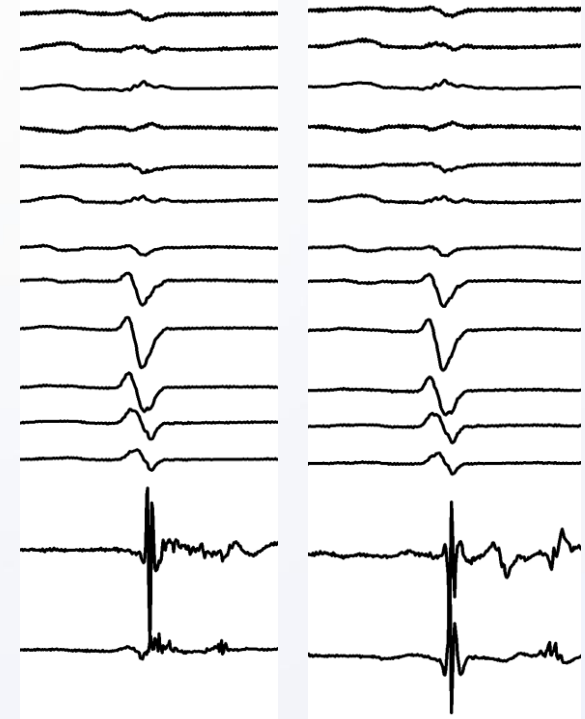
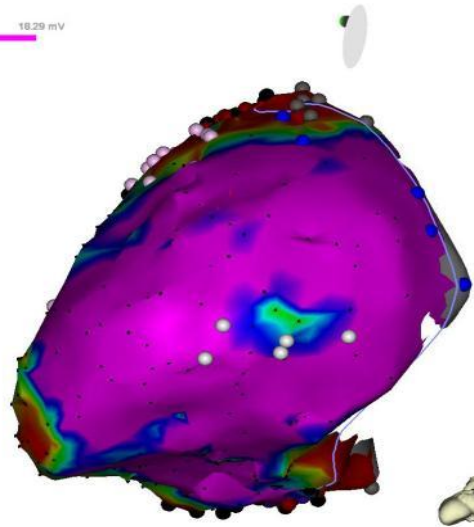
Postižení pouze pravé komory

Epicardial voltage map in
AP view



0.05 mV BI 18.29 mV
0.50 1.50

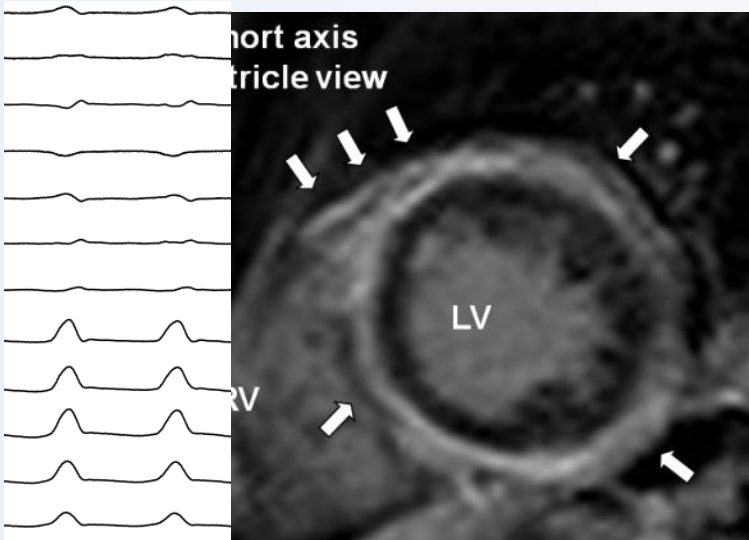
LL view



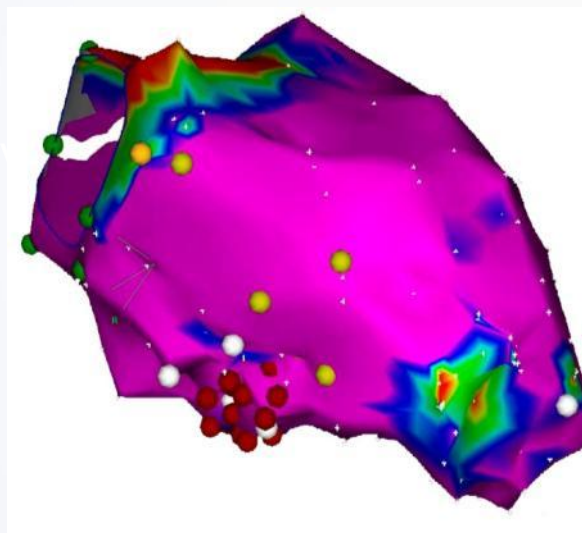
Mutace desmoplakinu

postižení obou komor

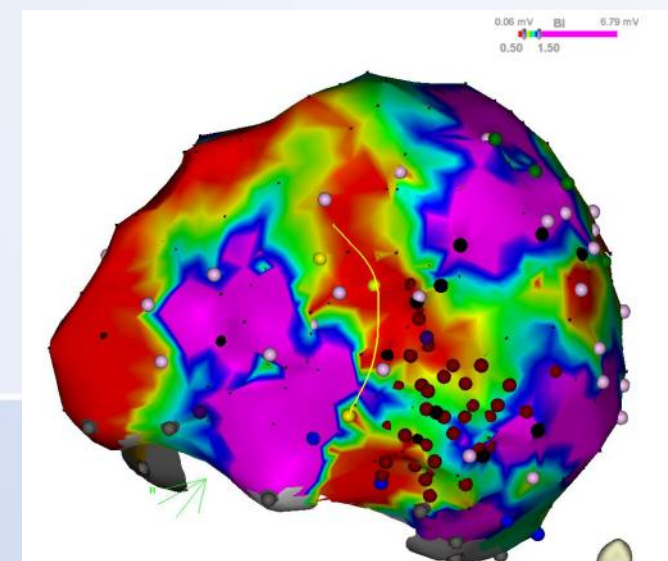
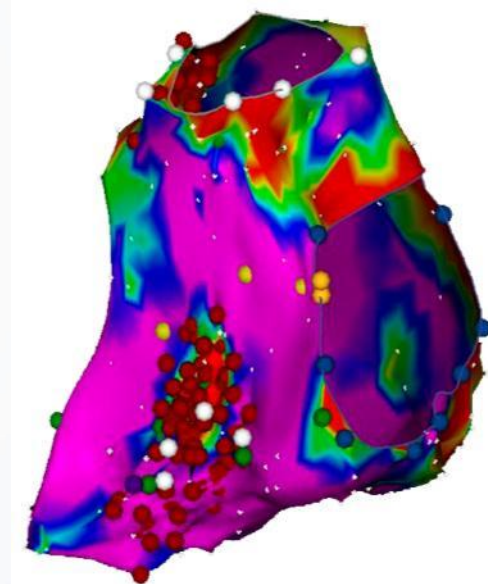
Electroanatomical endocardial maps



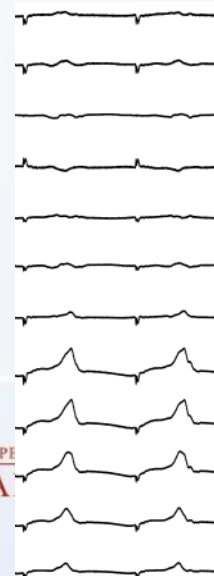
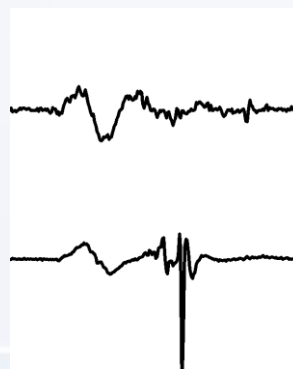
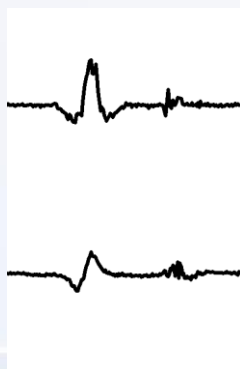
LV (RAO view)



RV (PA view)

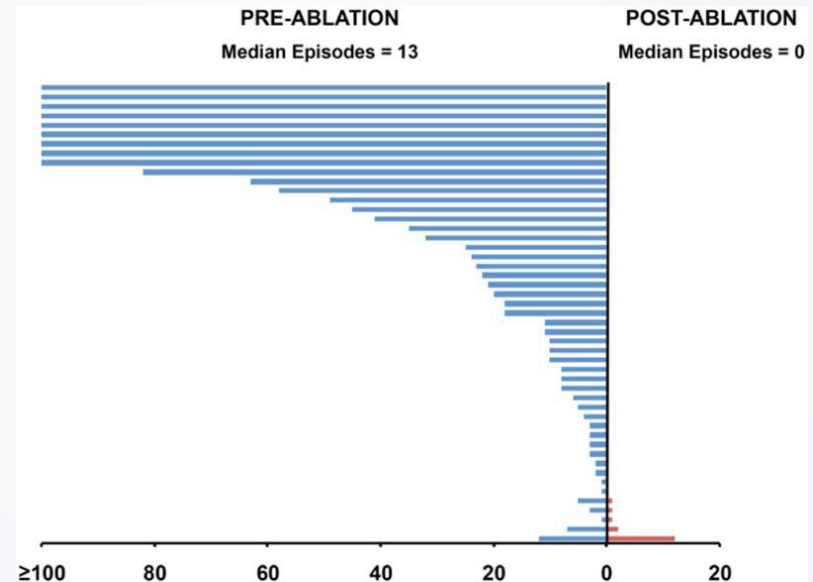
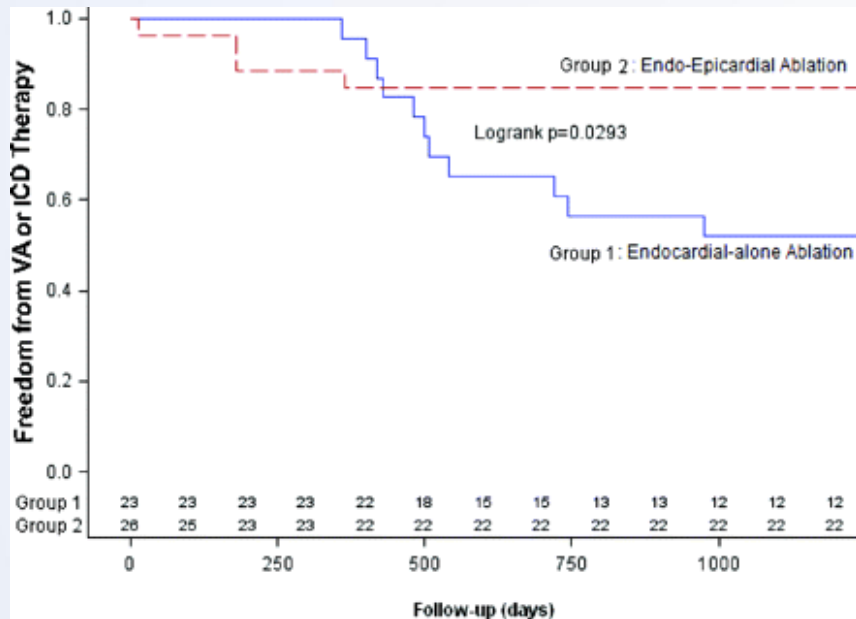


Voltage epi map in inferior view



Diskuze

Proč jsou výsledky epi ablace u ARVC dobré?



Bai R, *Circ EP* 2011;4:478-485

- 49 pts with ARVC and ICD
 - Group 1 (23pts) – only endocardial ablation
 - Group 2 (26pts) – endo-epi ablation
- Lower recurrence rate of ICD therapy for epicardial ablation.

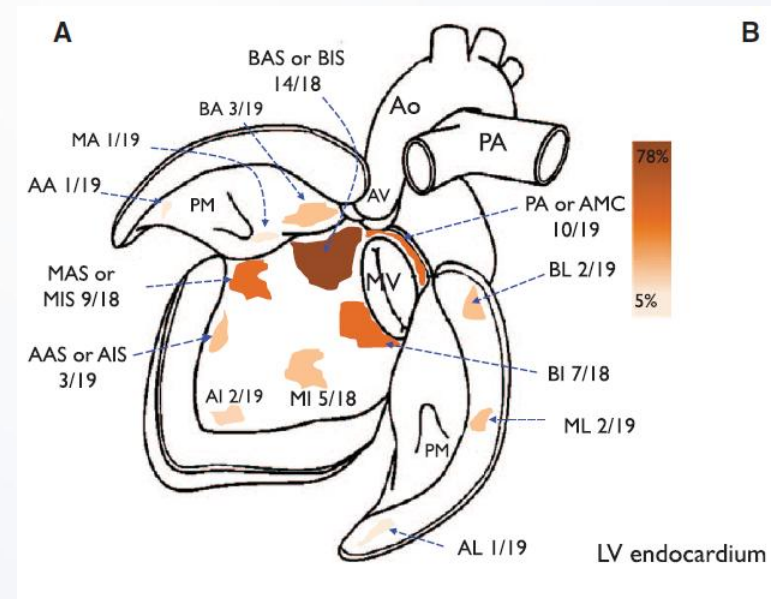
Santangeli P *Circ EP* 2015;8:1413-1421

- 63pts with ablation (63%) requiring endo/epi access
- Amiodarone left only in 2 pts during follow up

Diskuze

Proč jsou u ostatních mutací výsledky špatné?

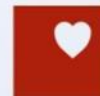
- U některých mutací (laminopatie) jsou výsledky ablace velmi špatné
Kumar S Circ EP 2016
 - 25pts s LMNA mutací a ablací KT ze 4 expertních center, průměrně 2 ablace/pacienta
 - Intramurální lokalizace!
 - Po 7 měsících od poslední ablace 91% pts mělo recidivu KT
- U některých onemocnění (mutace TTN, NYH7, ACTN2) arytmie objevují až v terminální fázi onemocnění
- Některé mutace (SCN5A, HCN4) představují typické „kanalopatie“, u kterých arytmie nejsou vázaný na anatomický arytmogenní substrát



Závěry

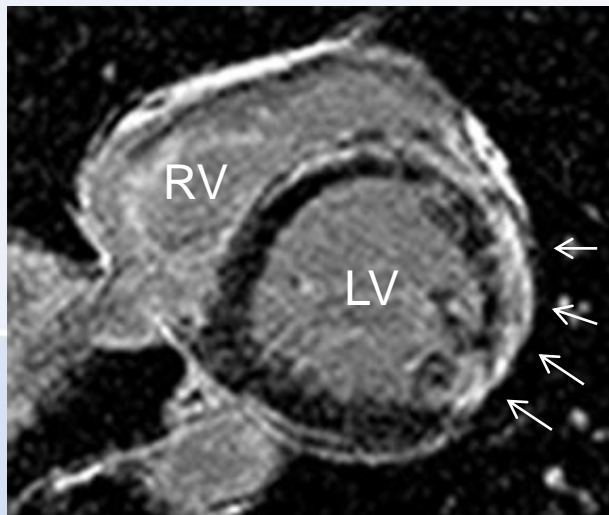
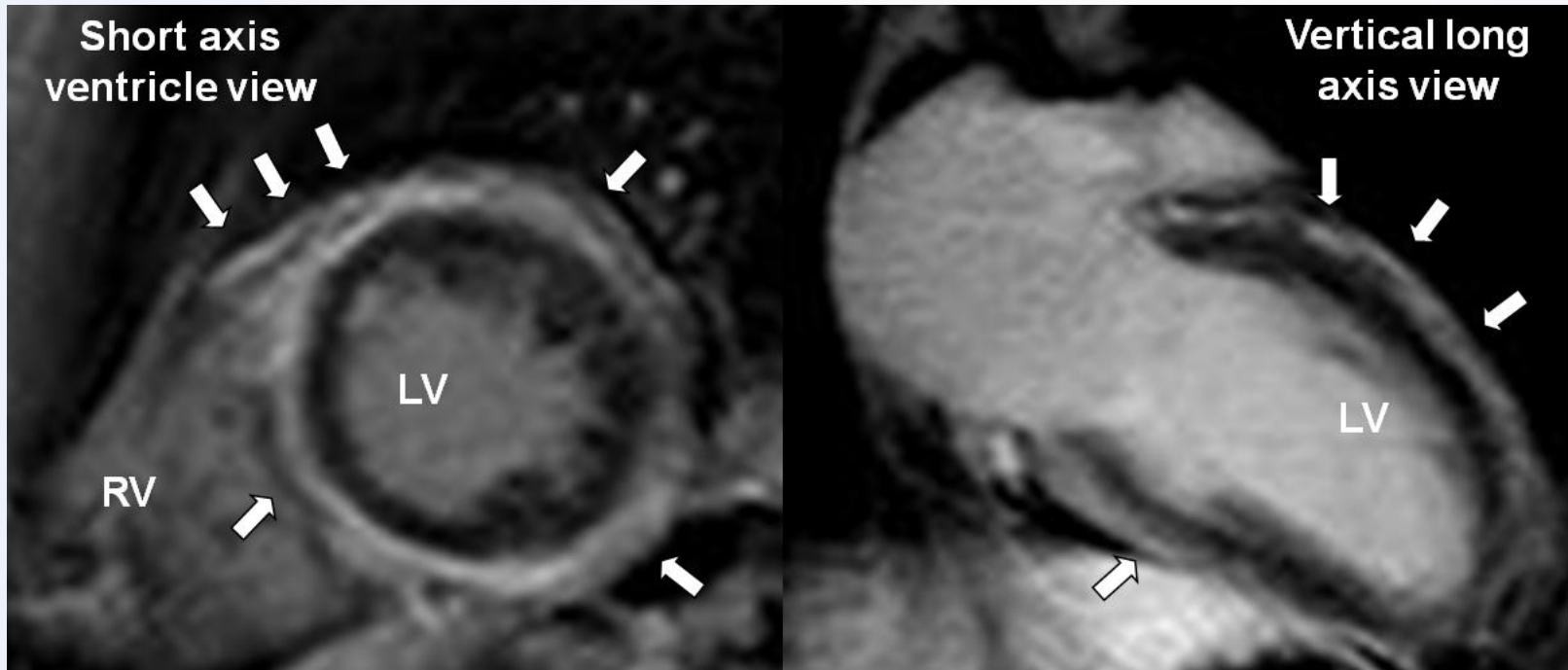
- Patogenní mutaci lze genetickým vyšetřením detekovat u více než **dvou třetin nemocných s NICM** podstupujících epikardiální ablací KT (CAVE rodinný screening!)
- Nejčastějším nálezem je **mutace v genech kódujících desmozomy**, mutace titinu (*TTN*) jsou v této skupině vzácné
- V případě mutace genu pro desmosom je endo-epi ablace spojena s příznivým dlouhodobým výsledkem
- Naopak u pacientů s patogenní mutací v ostatních genech dochází navzdory endo-epikardiální ablací velmi často k recidivám KT

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKE
M

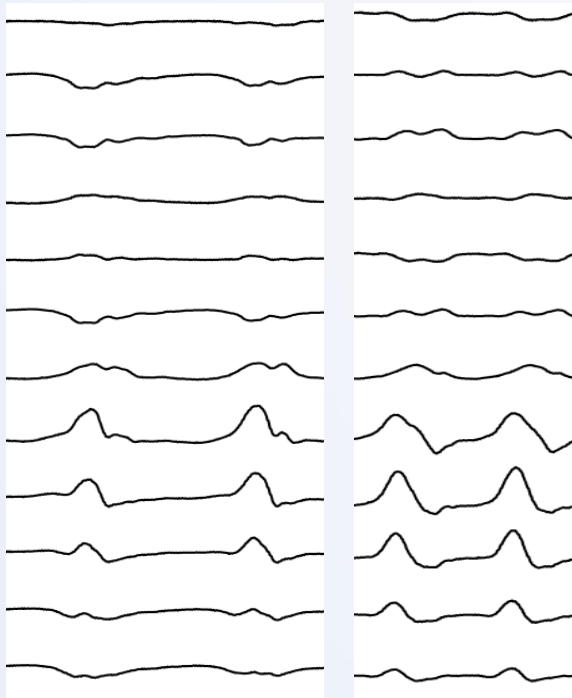
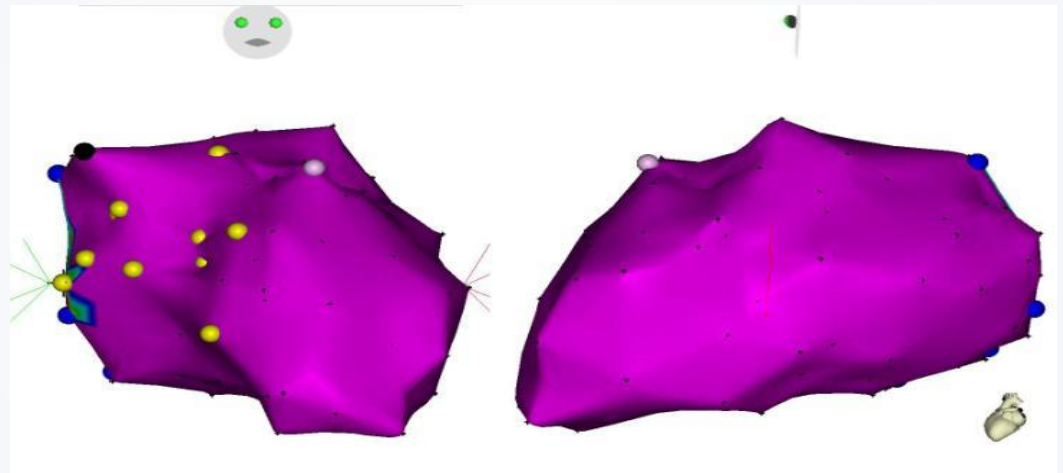
Magnetic resonance imaging



- Typical LV epicardial involvement of LE gadolinium

Case#2

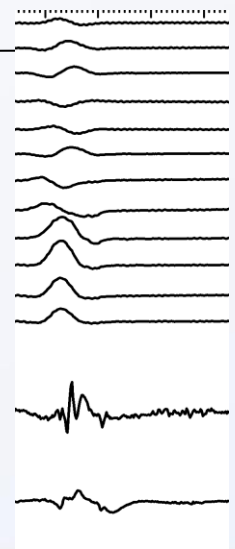
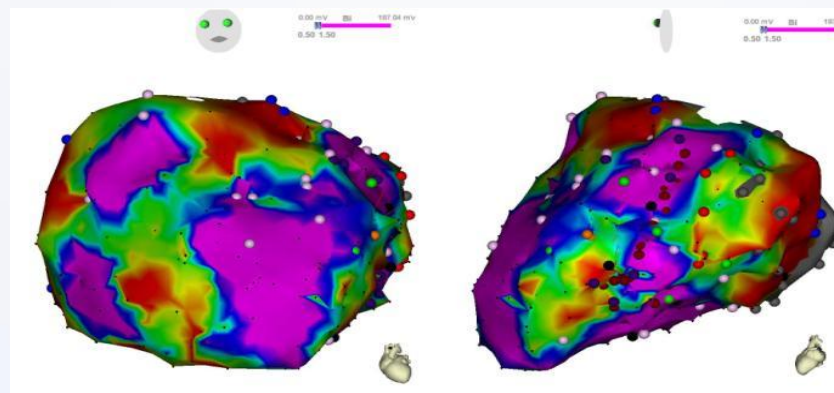
Endocardial voltage map of LV



VT1

VT2

Epicardial voltage map



Ablation of substrate in ARVC

Role of epicardial ablation

- 49 pts with ARVC and ICD
 - Group 1 (23pts) – only endocardial ablation
 - Group 2 (26pts) – endo-epi ablation
- Lower recurrence rate of ICD therapy for epicardial ablation.

