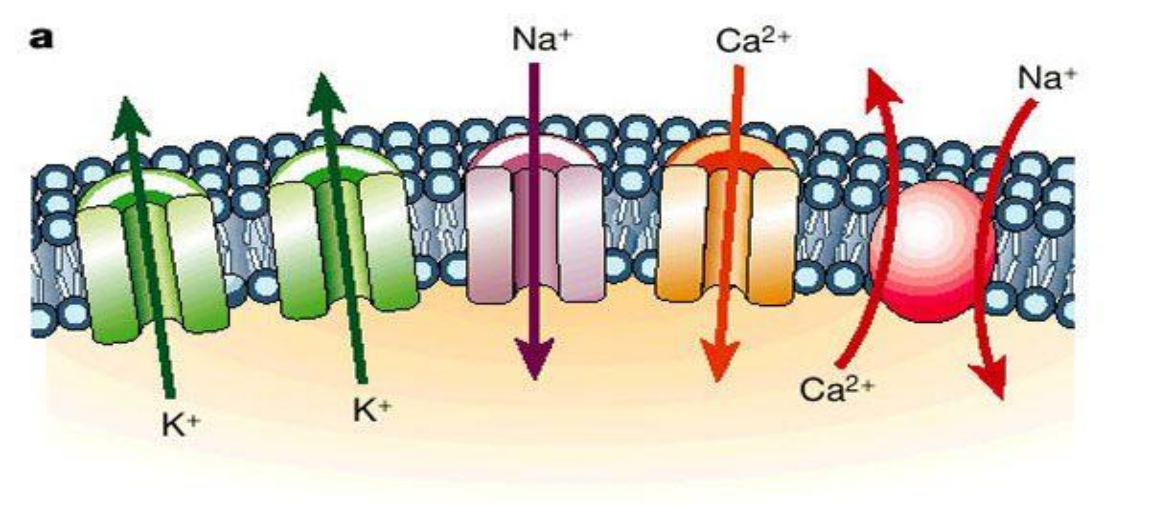
Hereditární arytmické syndromy

MUDr. A. Krebsová PhD

IKEM Praha

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE

Dědičné arytmické syndromy – kanál(ko)opatie



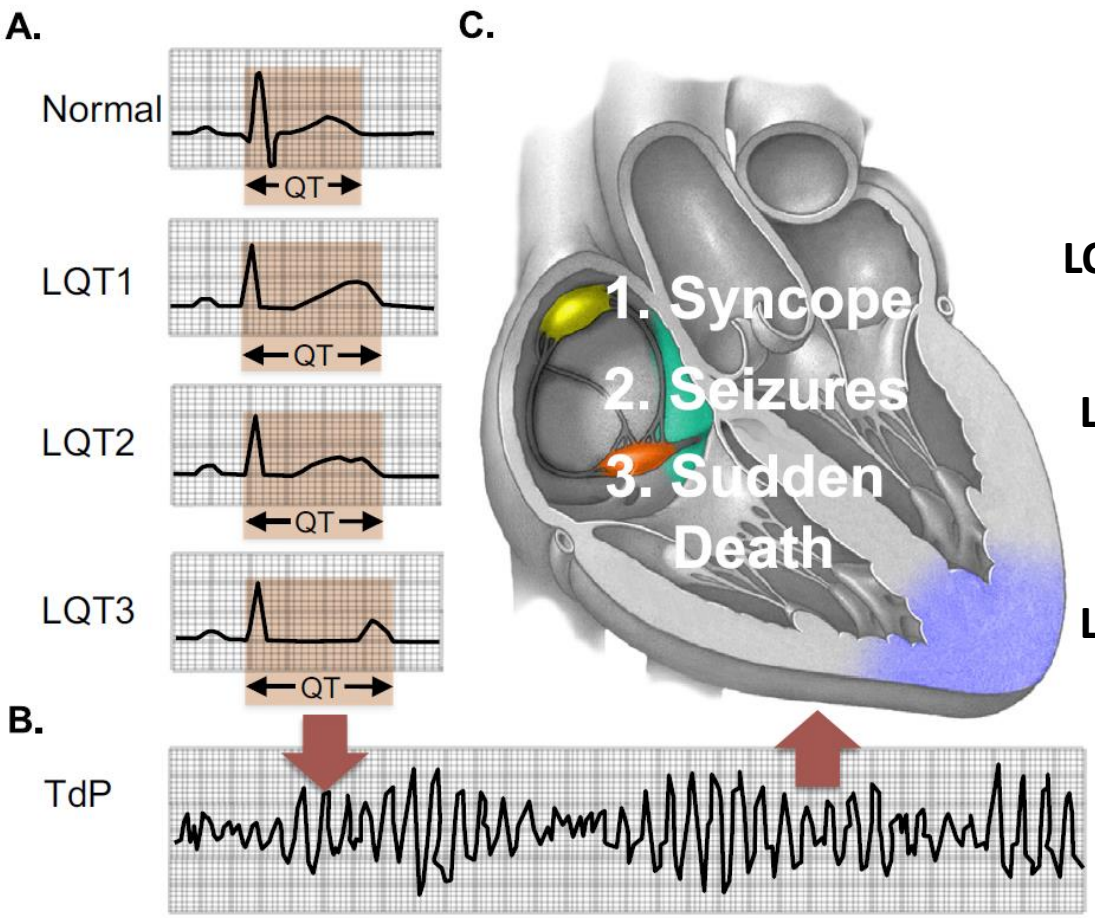
LQT

SQT

CPVT

SCN5A kanálopatie

LQT: 1 -3 (80% všech diagnóz)



LQT1 – arytmie při fyzické námaze

LQT2 – nejvíce farmakosenzitivní
- arytmie při zvukových signálech

LQT3 – arytmie ve spánku

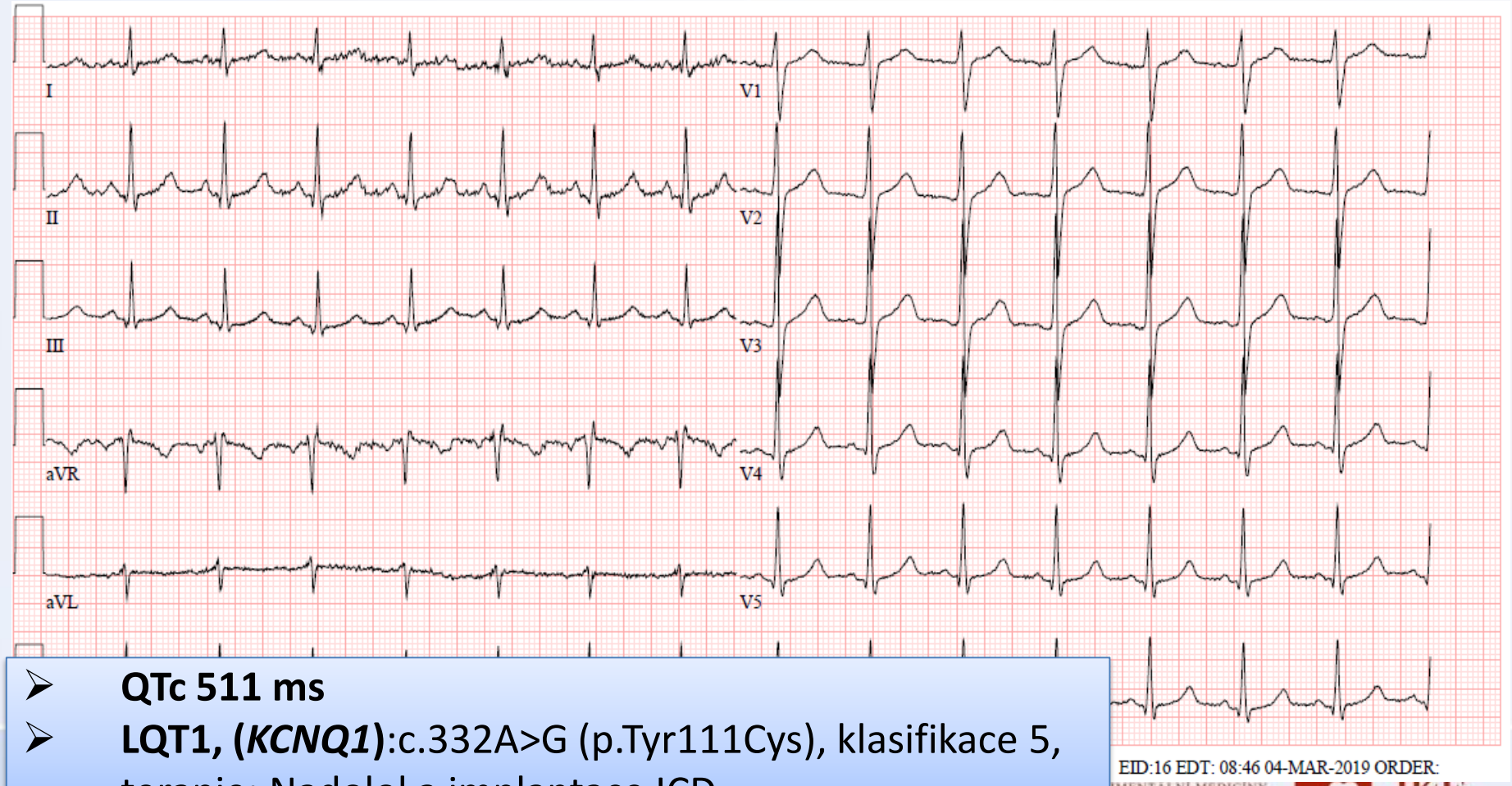
Giudicessi, Ackermann 2013

LQT: Genetika

LQTS subtype	Culprit gene	Protein	Functional effect of mutation	Frequency of cases (%)
LQT1	*KCNQ1*[50]	Alpha-subunit of I_{Ks}	Loss-of-function, reduced I_{Ks}	30–35
LQT2	*KCNH2*[51]	Alpha-subunit of I_{Kr}	Loss-of-function, reduced I_{Kr}	25–30
LQT3	*SCN5A*[52]	Alpha-subunit of I_{Na}	Gain-of-function, increased late I_{Na} inward current	5–10
LQT4	*ANK2*[47]	Ankyrin-B; links membrane proteins with underlying cytoskeleton	Loss-of-function, disrupts multiple ion channels	<1
LQT5	*KCNE1*[53]	Beta-subunit of I_{Ks}	Loss-of-function, reduced I_{Ks}	<1
LQT6	*KCNE2*[54]	Beta-subunit of I_{Kr}	Loss-of-function, reduced I_{Kr}	<1
LQT7	*KCNJ2*[55]	Alpha-subunit of I_{K1}	Loss-of-function, reduced I_{K1}	<1
LQT8	*CACNA1c*[56]	Alpha-subunit of I_{CaL}	Gain-of-function, increased I_{CaL}	Rare
LQT9	*CAV3*[46]	Caveolin-3; a scaffolding protein in caveolae	Increased late I_{Na} inward current	<1
LQT10	*SCN4B*[57]	Beta 4-subunit of I_{Na}	Gain-of-function, increased late I_{Na} inward current	Rare
LQT11	*AKAP9*[48]	A kinase-anchor protein-9; sympathetic I_{Ks} activation	Loss-of-function, reduced I_{Ks}	Rare
LQT12	*SNTA1*[33]	Alpha1-syntrophin; regulation of I_{Na}	Increased late I_{Na} inward current	Rare
LQT13	*KCNJ5*[44]	Kir 3.4	Loss-of-function, reduced I_{KACh}	Rare
LQT14	*CALM1*[27]	Calmodulin-1	Altered calcium signaling	<1
LQT15	*CALM2*[27]	Calmodulin-2	Altered calcium signaling	<1
LQT16	CALM3	Calmodulin-3	Altered calcium signaling I_{CaL}	<1

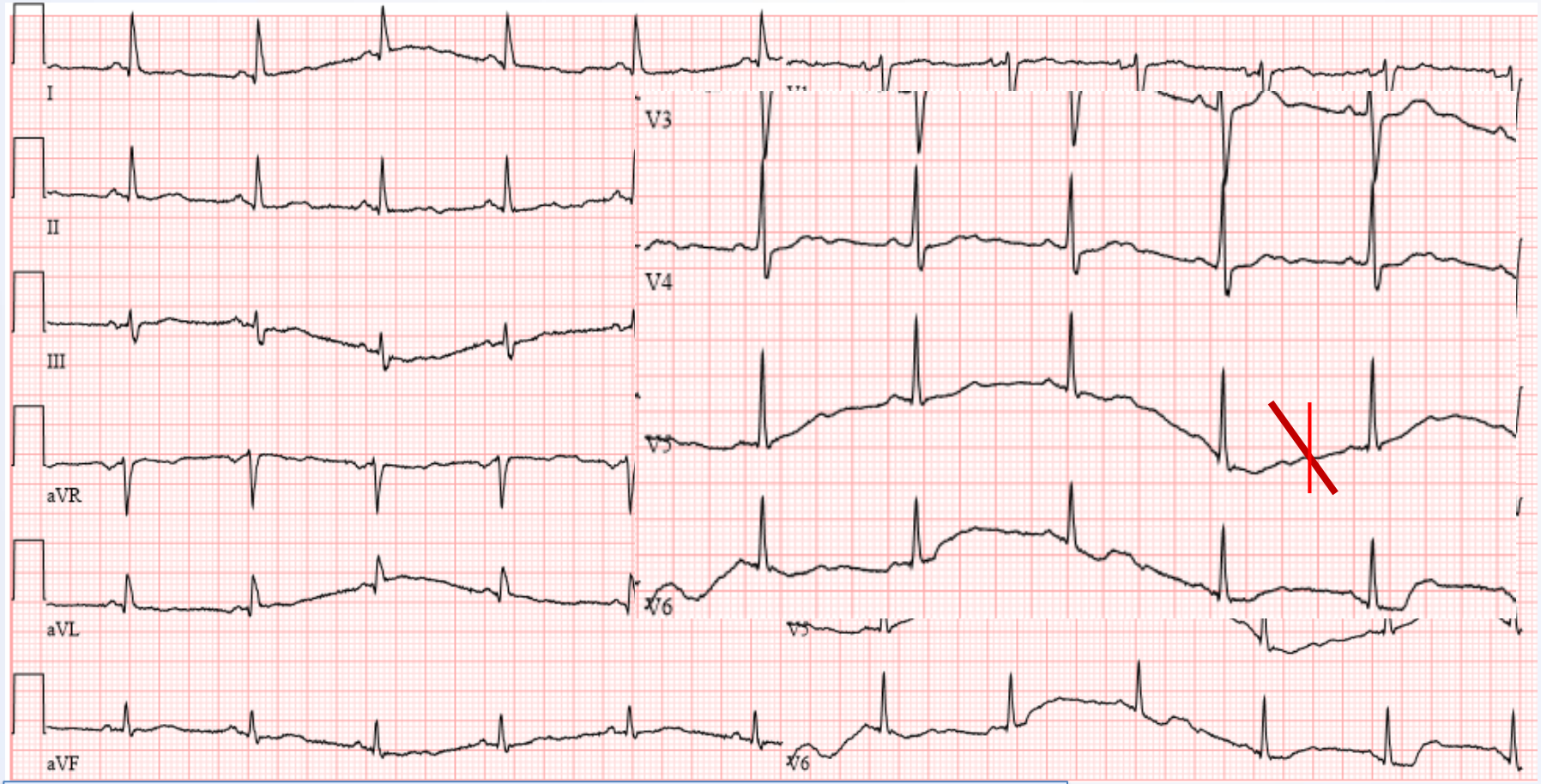
Spears, Gollob 2014

Bratr (34 let) resuscitované, aktivní sportovec, rehabilitace sportovců (dg. LQT1)



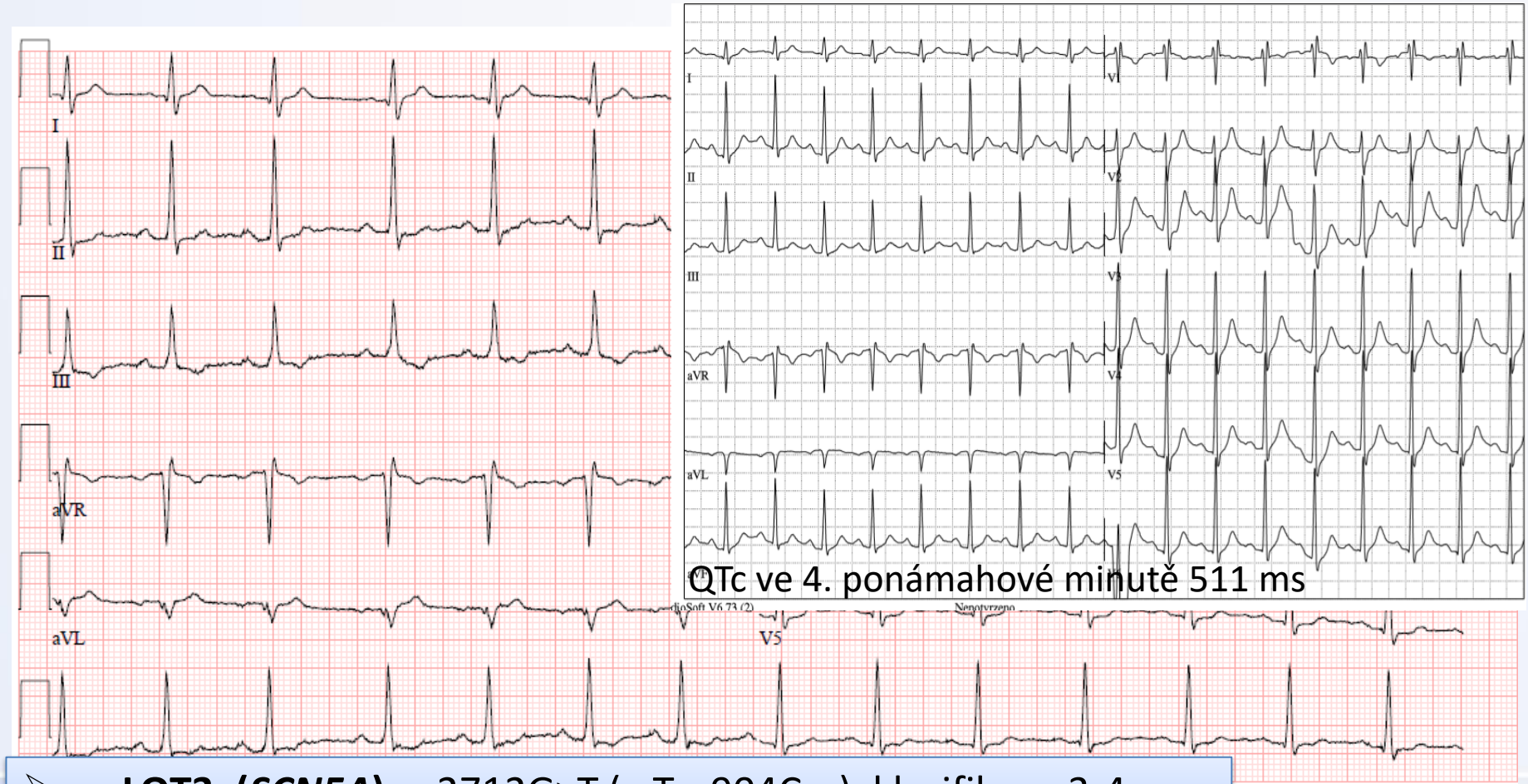
- **QTc 511 ms**
- **LQT1, (*KCNQ1*)**:c.332A>G (p.Tyr111Cys), klasifikace 5, terapie: Nadolol a implantace ICD

iVF? – žena, 64 let, na výletě, nikdy před tím neměla obtíže



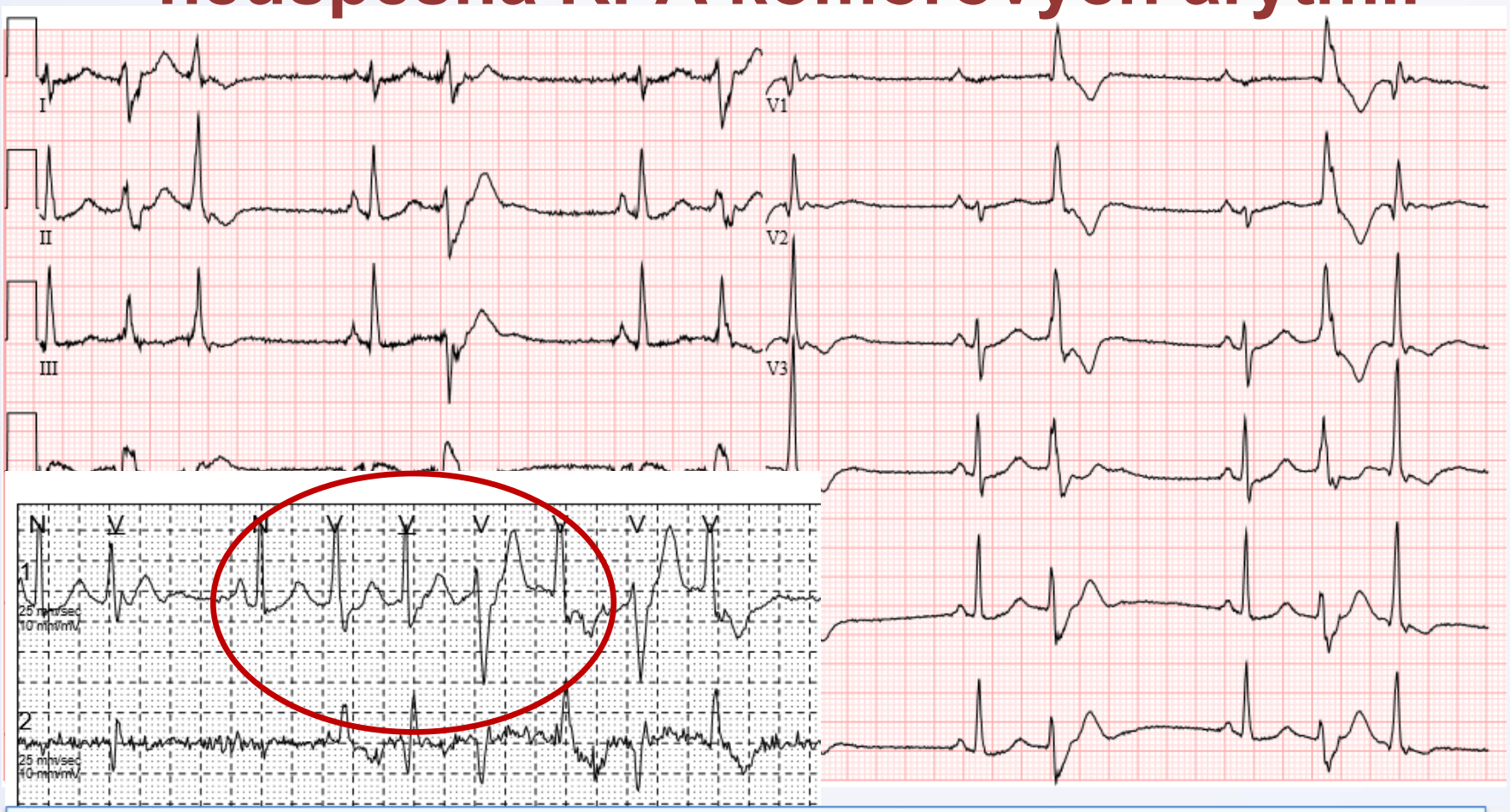
- **LQT2, *KCNH2*** (c.1600C>T, p. Arg534Cys, class 5)
- **Dokumentovány TdP**

23-ti letý sportovec (akrobatické skoky na lyžích) po KPR a adekvátní terapii ICD



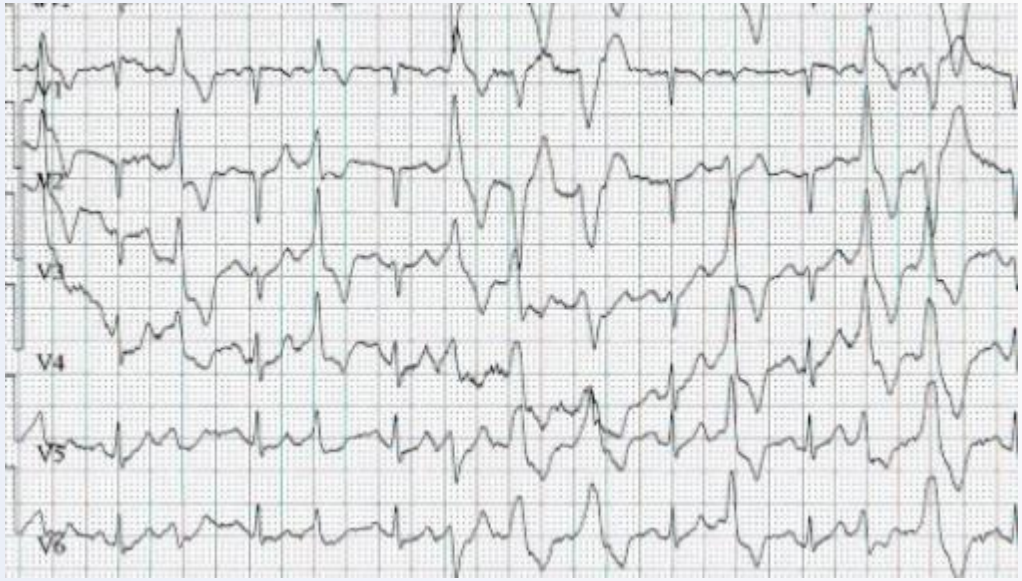
- **LQT3, (*SCN5A*)**: c.2712G>T (p.Trp904Cys), klasifikace 3-4
- **Hraniční AVB PQ 198ms, QRS 118 ms**

45-ti letá žena, nikdy neměla synkopu, opakovaně subjektivní palpitace, neúspěšná RFA komorových arytmií

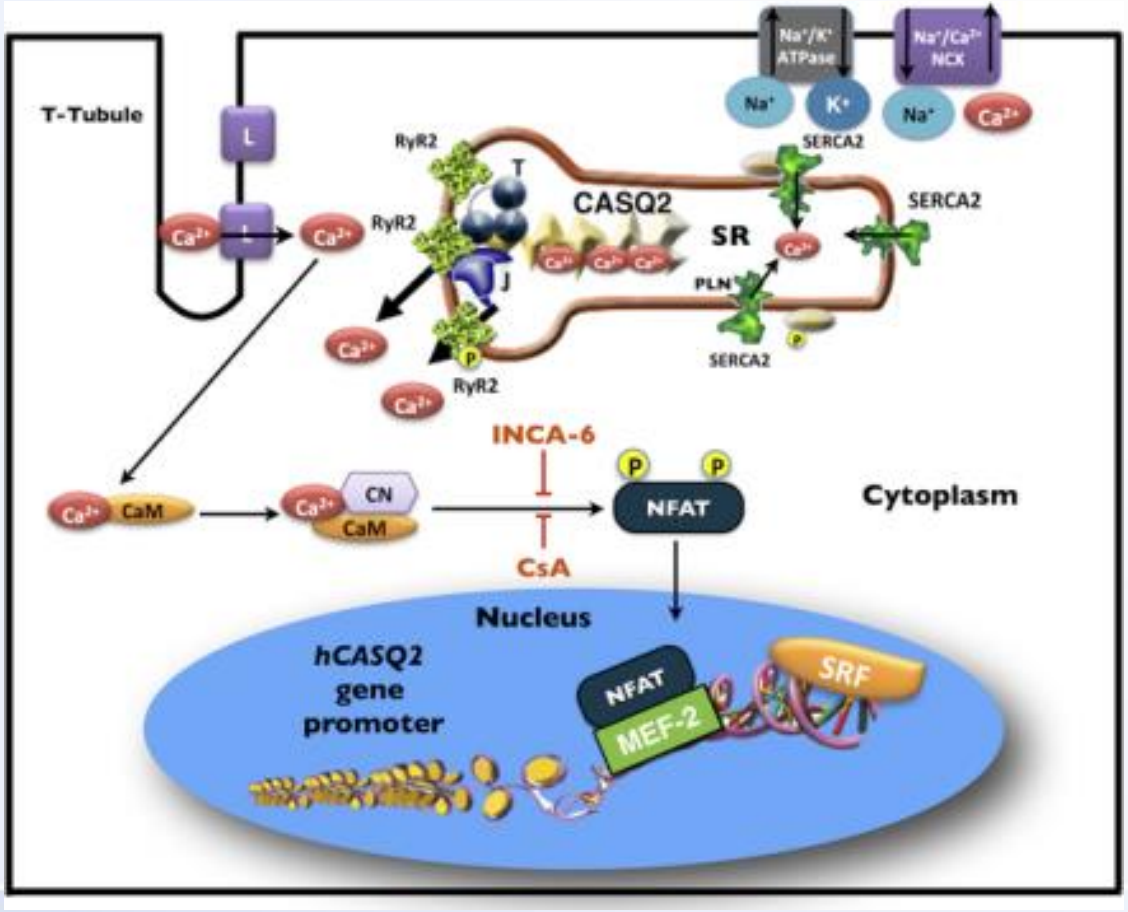


- LQT 7, KCNJ2 (p.Arg218Trp, class 5)

KCNJ2 – LQT7/CPVT (Anderson Tawil syndrom)



CPVT (synchronizace excitace a kontrakce v sarkomeře)



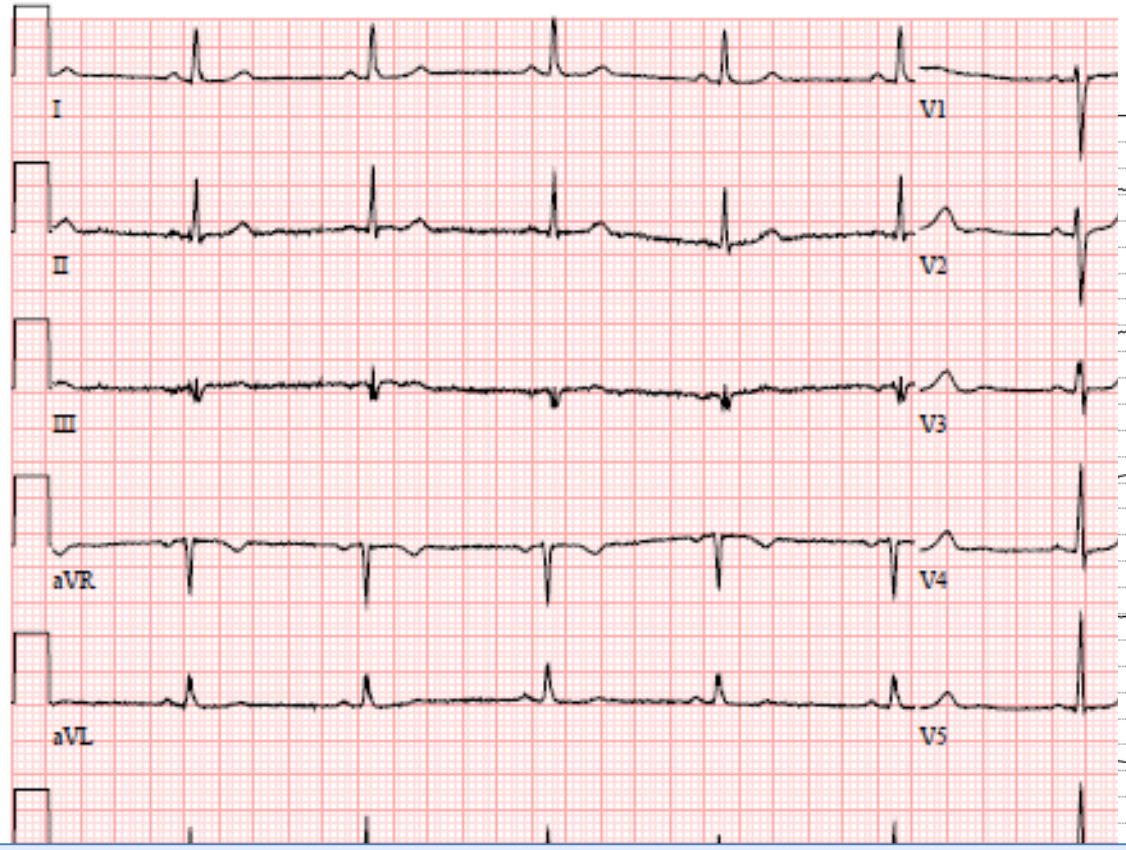
- **RYR2 gen – 60%**
- **CASQ2 gen – 2-5%**

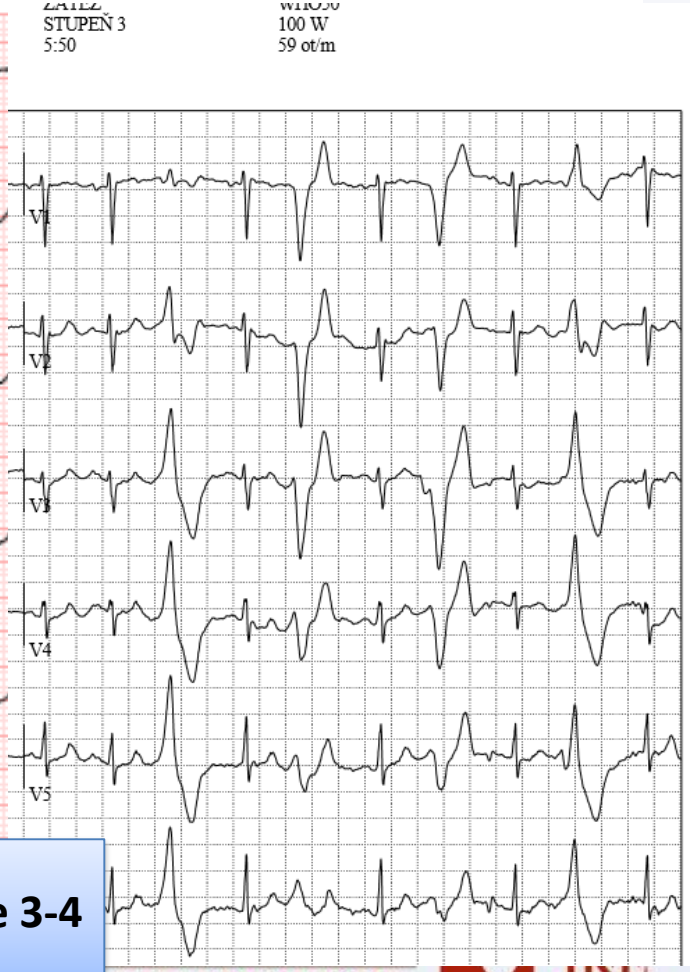
Typická EKG při CPVT

Figure 1. Exercise-induced ventricular arrhythmias in a female CPVT patient with a *RYR2* mutation. Baseline ECG, 12-lead ECG (2×6 leads), at rest (**A**). Monomorphic ventricular premature beats during mild exercise (**B**). Polymorphic ventricular beats, couplets and non-sustained VT at moderate exercise (**C**). Bidirectional VT during maximal exercise (initial part) and polymorphic VT (final part), which disappears when the exercise is stopped (**D**). CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

Lieve et al. 2016

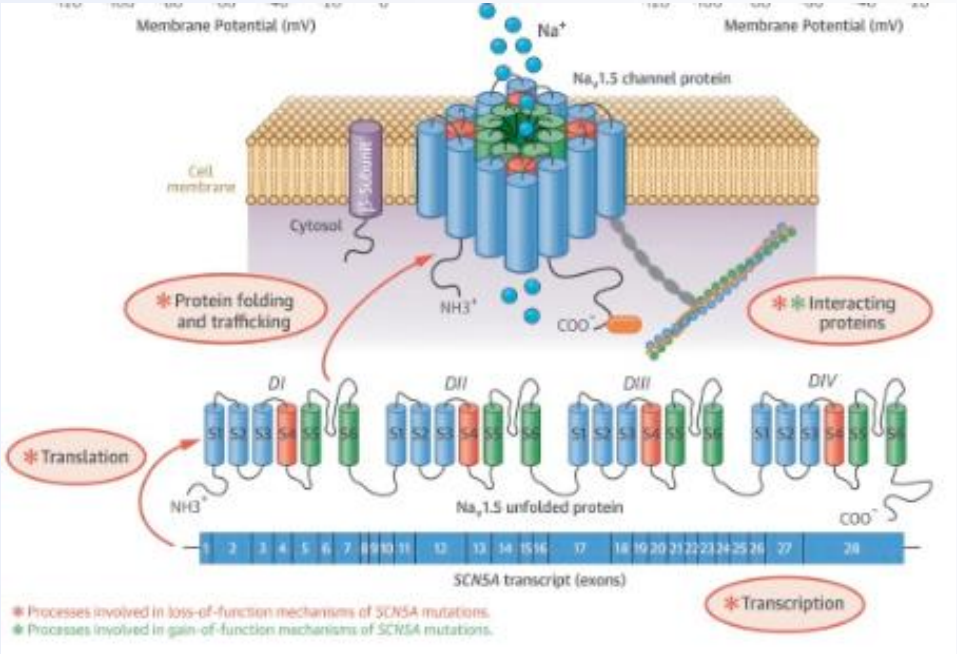
iVF? v 18- ti letech, KPR na maturitním plese, stabilní námahová dušnost, prekolapsy při TV





- **CPVT: (*RYR2*):c.7169C>T (p.Thr2390Ile), klasifikace 3-4**

SCN5A - kanálopatie

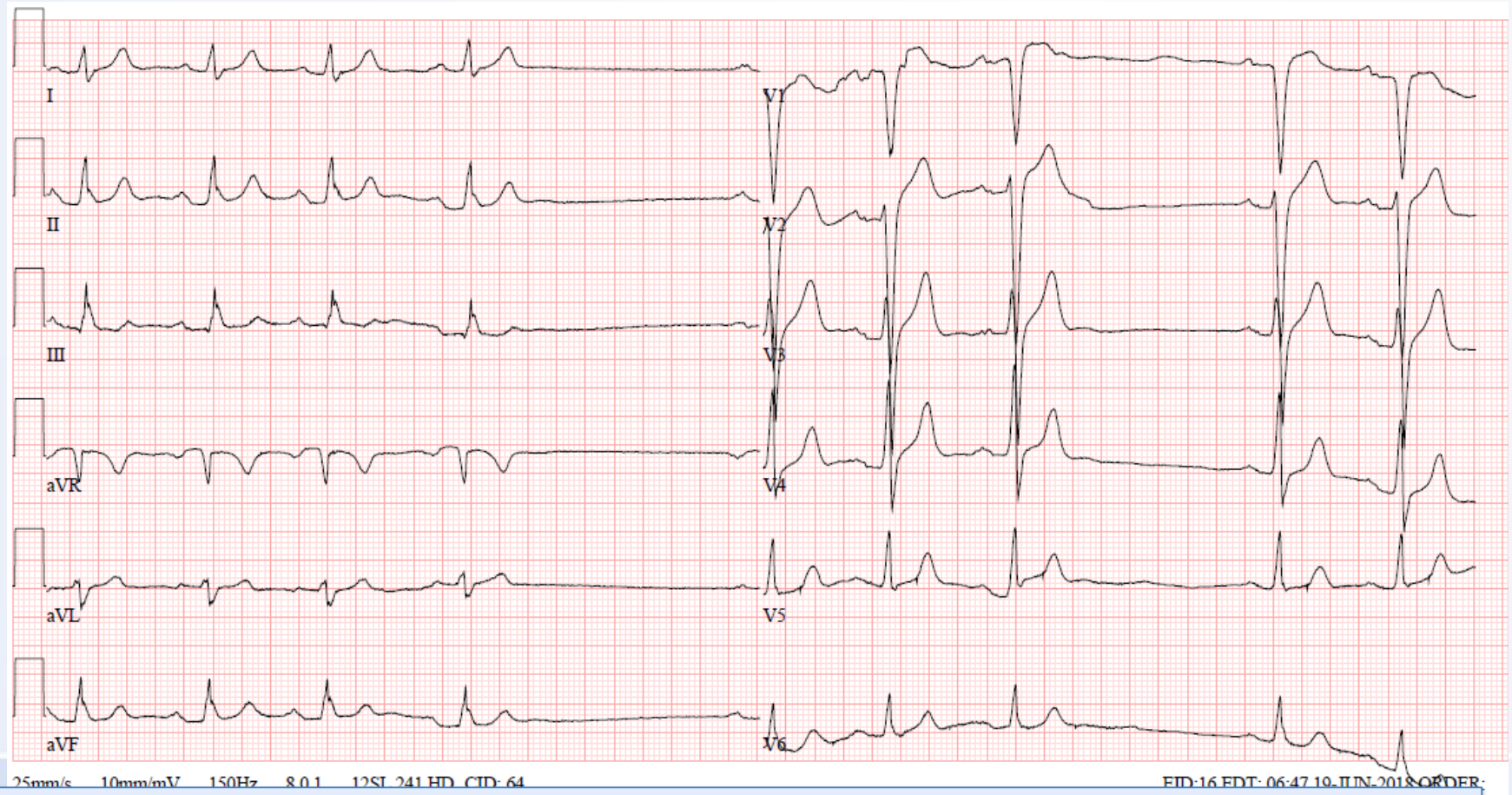


- Brugada syndrom
- (P)CCD
- MEPPC
- SSS/FAF
- AC/DCM
- (LQT3)
- (SQT)

Kombinace všech!

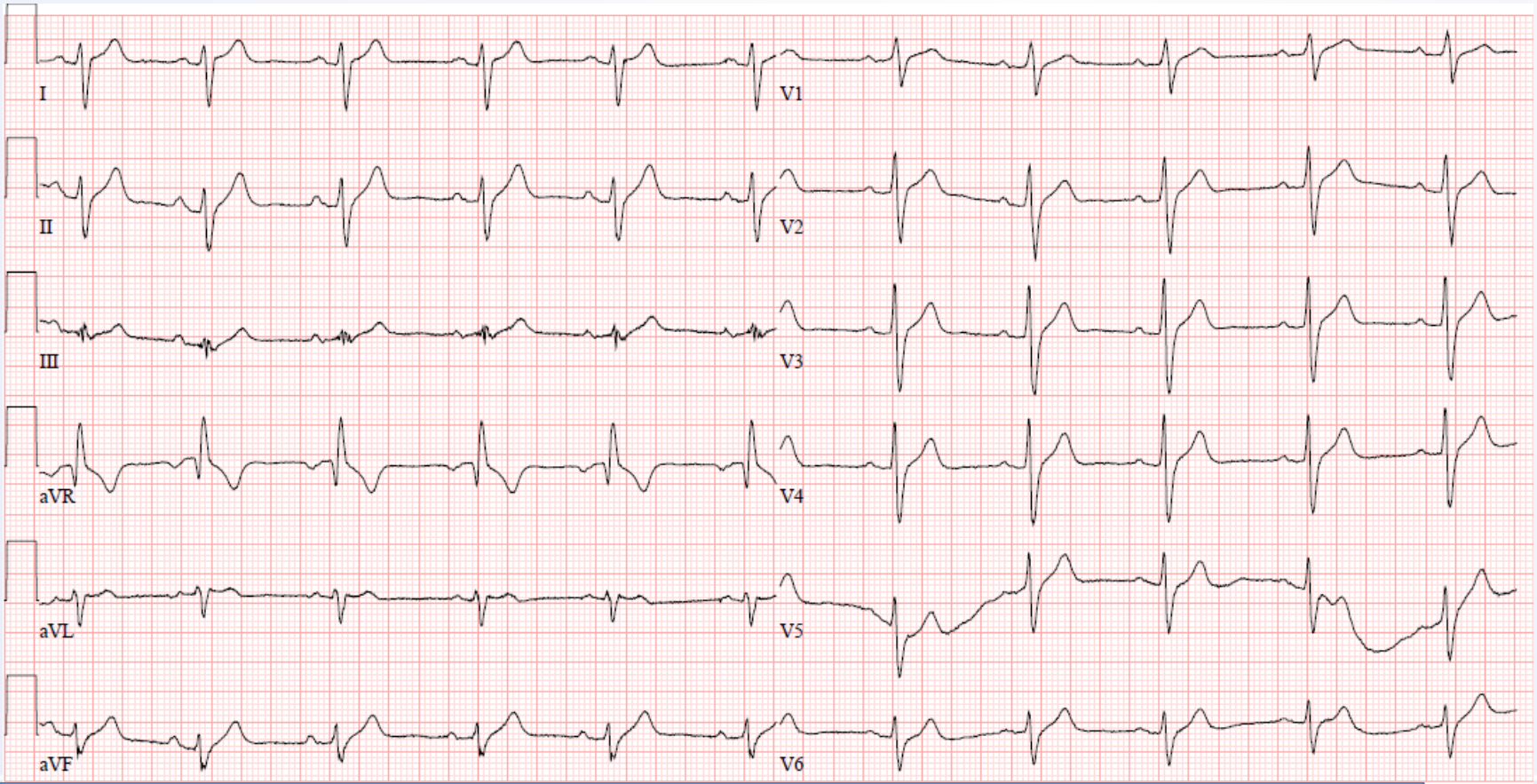
Wilde et al. 2018

49-ti letý intenzivní sportovec s námahovou dušností při chronotropní inkompetenci (SAB, AVB,QRS)



- **SCN5A kanálopatie „overlap“: (*SCN5A*):c.3673G>A (p.Glu1225Lys), klasifikace 4-5**

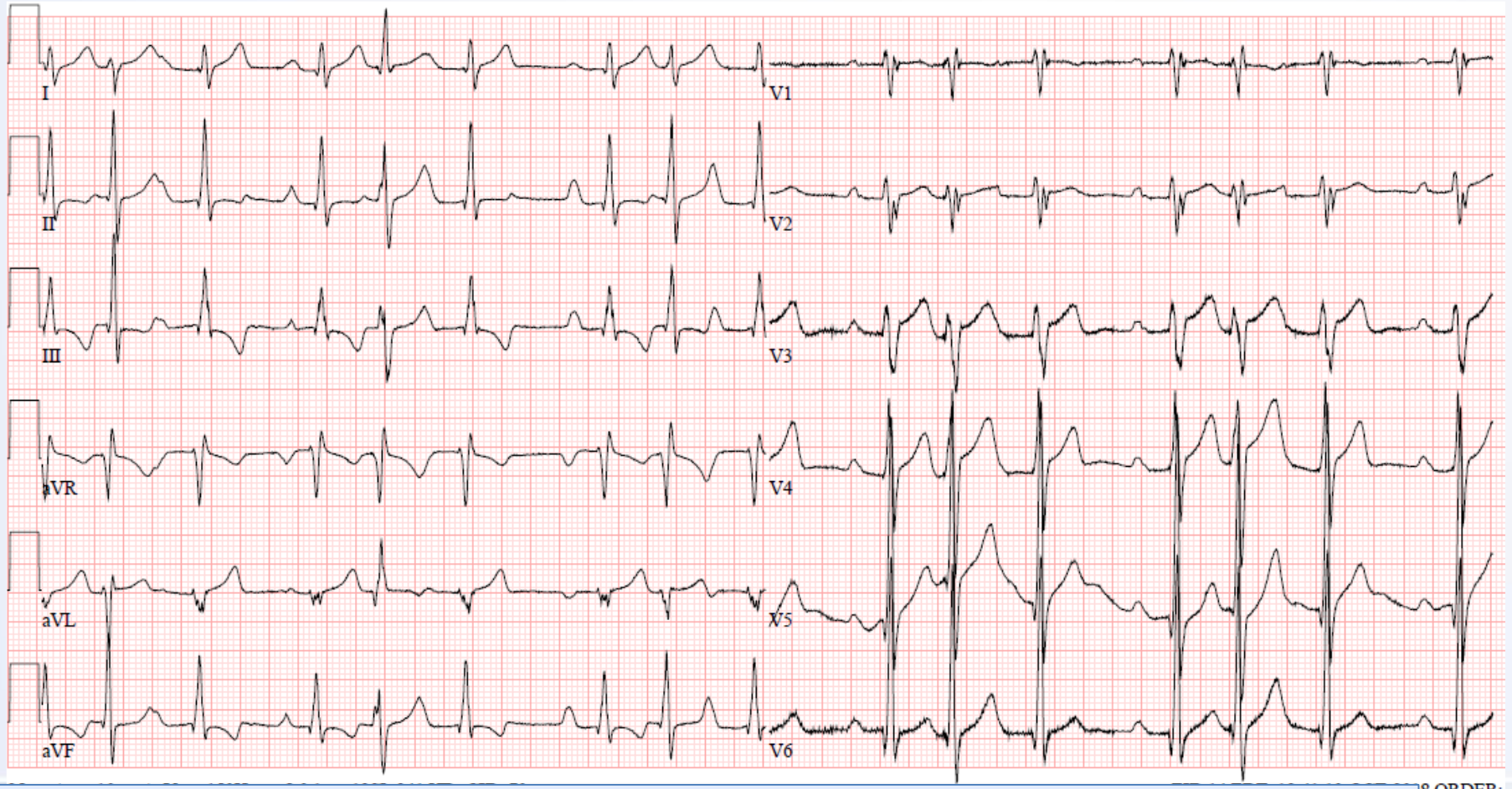
KPR při fotbale ve 28-mi letech, dg. Brugada syndromu v ajmalinovém testu (FN KV)



- **SCN5A kanálopatie-Brugada syndrom (*SCN5A*):c.5129C>T (p.Ser1710Leu), klasifikace 4-5**

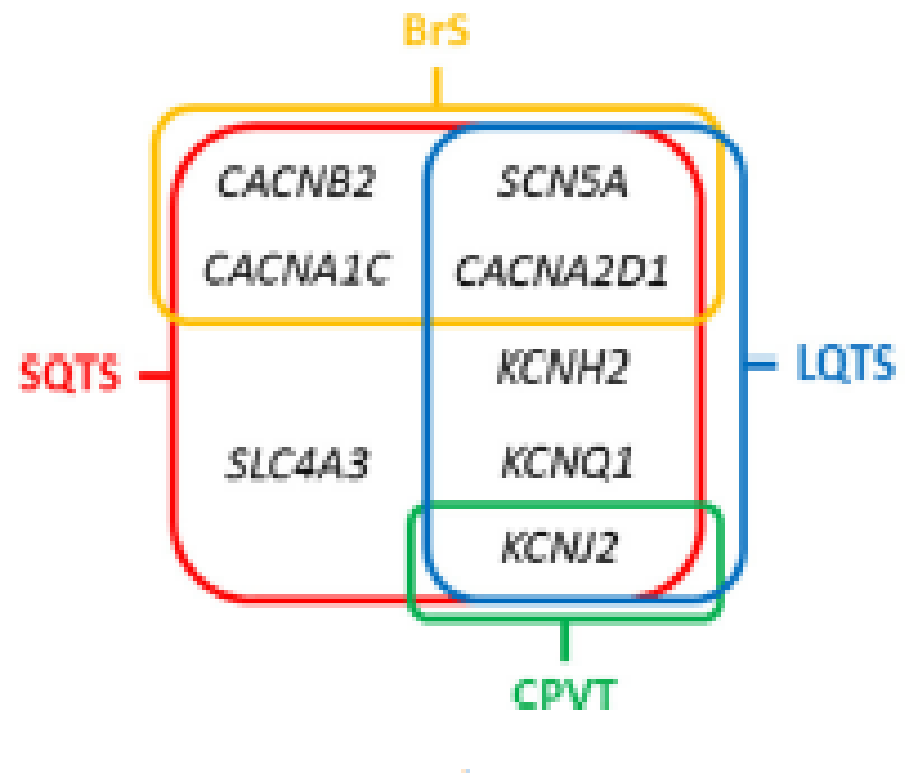
017 ORDER:

19-ti letý muž, bez obtíží, aktivní sportovec (železný muž), RA bez SCD



- **SCN5A kanálopatie- MEPPC (*SCN5A*):c.2440C>T (p.Arg814Trp), klasifikace 5**

SQT: QTc < 340 ms, nebo < 360 ms (cardiac arrest/VT)

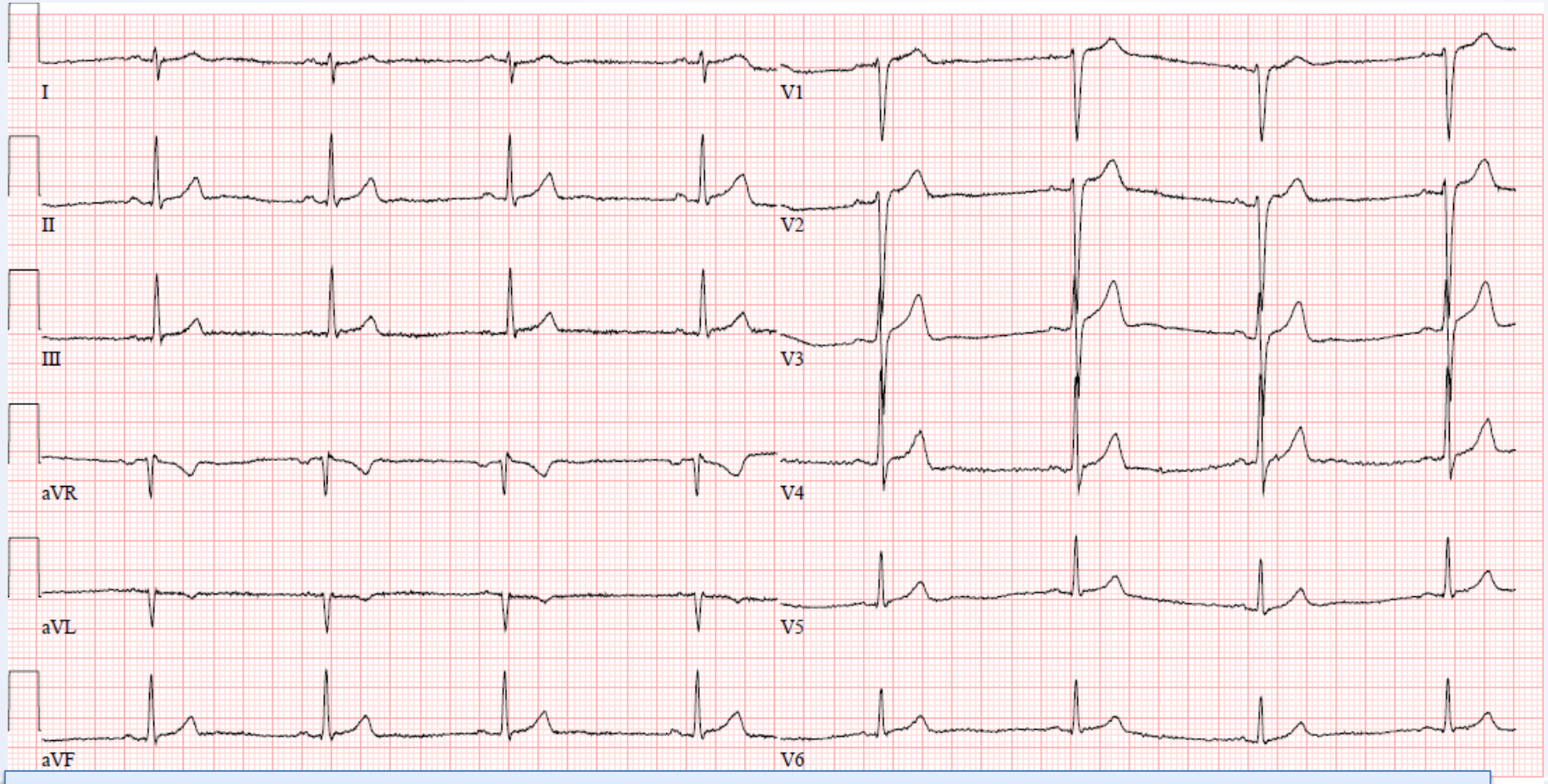


CACNA2D1	I_{CaL}	
CACNA1C	I_{CaL}	
CACNB2	I_{CaL}	
KCNQ1	I_{Ks}	
KCNH2	I_{Kr}	
KCNJ2	I_{k1}	
SLC4A3	Cl-/HCO3-	
SCN5A	I_{Na}	

„overlapping syndromes“ !

Campuzano et al. 2018

18-ti letý extrémní běžec, resuscitován při běhu, bez rodinné anamnézy SCD

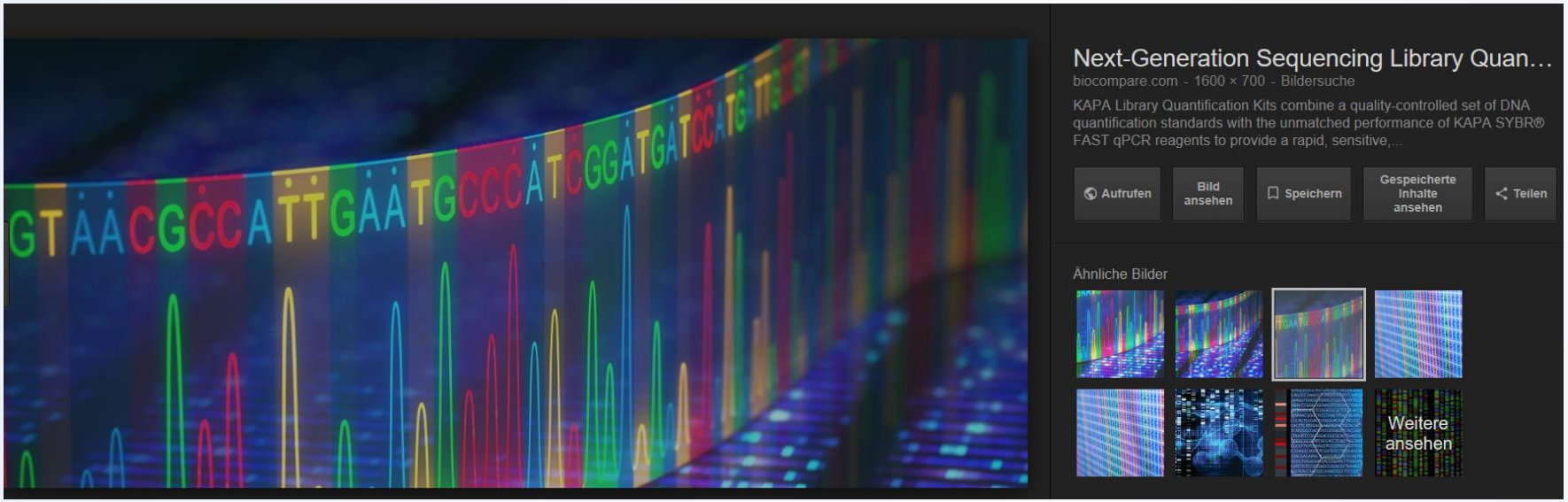


- SQT syndrom (QTc 346 ms): (*KCNH2*):c.46G>C (p.Asp16His), klasifikace 4

Klinické situace, kdy genetika jistě vhodná

- Dědičný arytmický syndrom (LQT, SQT, CPVT)
- Genetika bohužel často nepomůže při diagnostických rozpacích…
- Náhlé úmrtí < 45 let bez/s jasným strukturálním nálezem post mortem
- Idiopatická fibrilace komor (hlavně pečlivé kardiologické vyšetření + příbuzní)

NGS a jeho výstupy?

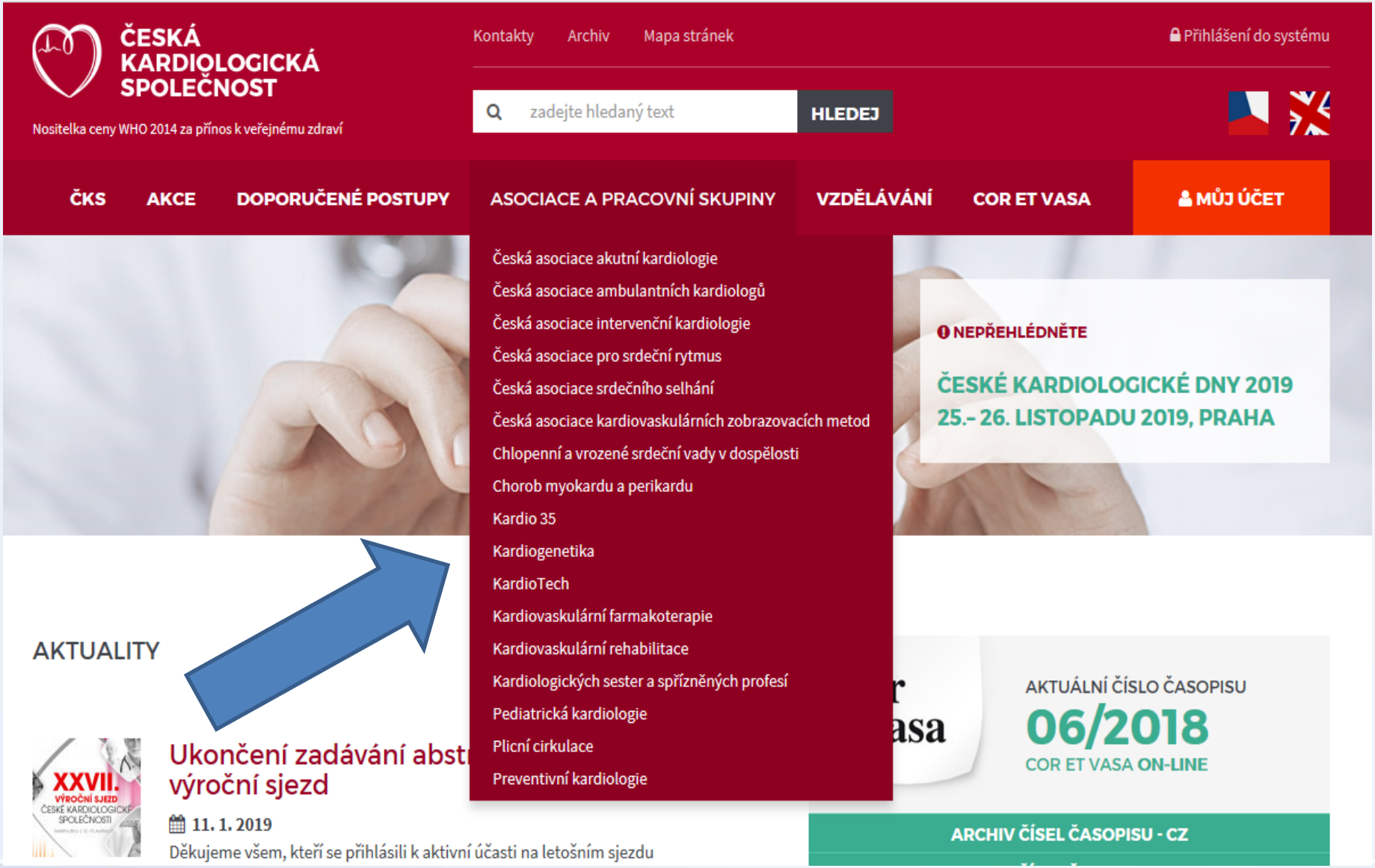


2/3 všech dědičných onemocnění geneticky charakterizováno!

Negativní výsledek nevylučuje přítomnost dědičného onemocnění!

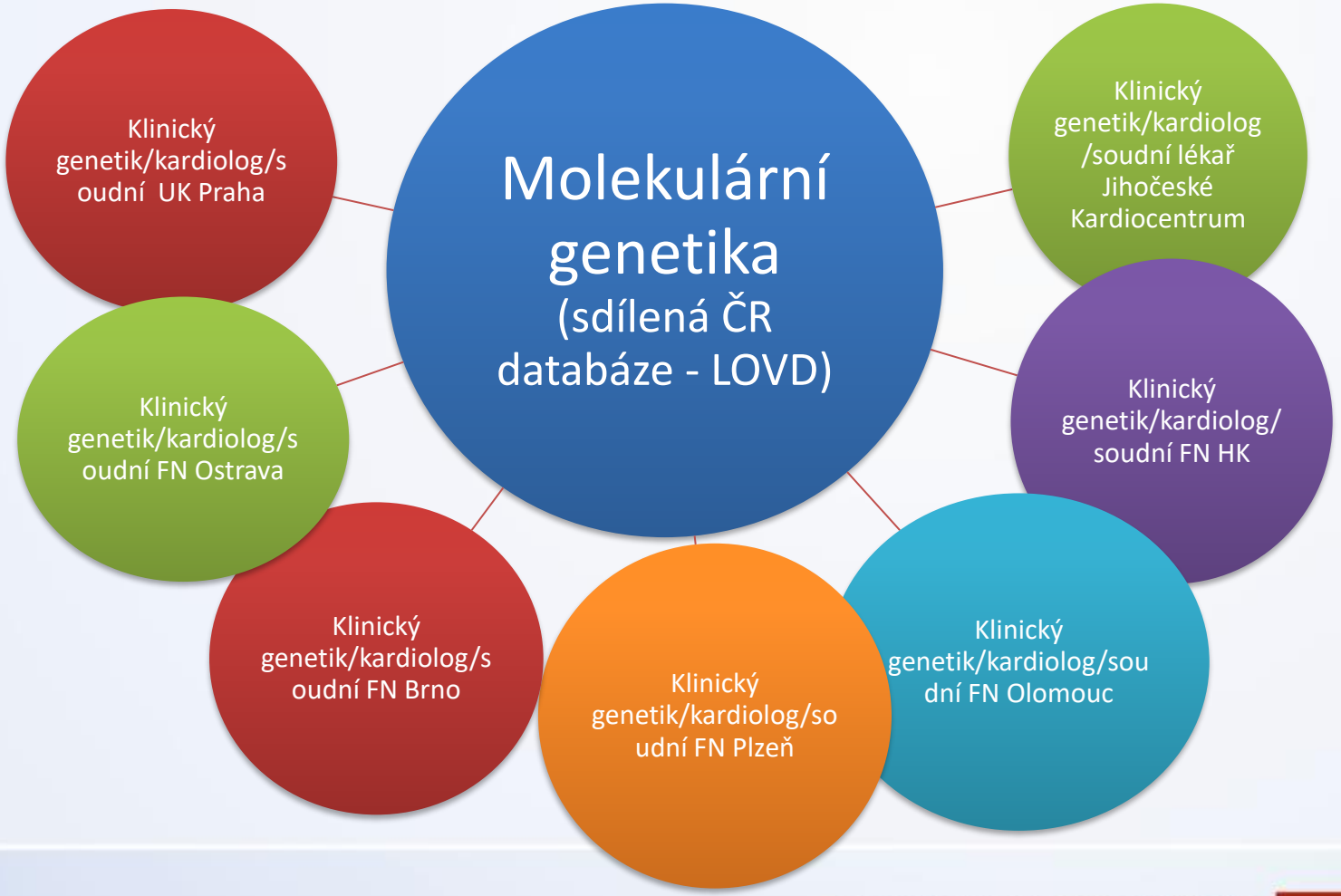
Kardiolog - Genetik

Individualizovaná péče (léky/invasivní terapie/ICD)



INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE
IKEM

SLG - PS Kardiogenetiky



Děkuji za pozornost!

alice.krebsova@ikem.cz