



FN MOTOL



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL



2. LF UK

Mortalita pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií se neliší mezi pacienty s pozitivním a negativním genotypem

Bonaventura J.¹, Rowin E.², Chin M.³, Puchnerová V.¹, Polaková E.¹,
Macek Jr. M.⁴, Koethe B.³, Veselka J.¹, Maron B.², Maron M.²

¹ Kardiologická klinika 2.LF UK a FN Motol, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Hypertrophic Cardiomyopathy Center, Lahey Hospital and Medical Center, Burlington, MA, USA

³ Molecular Cardiology Research Institute, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA

⁴ Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

Úvod

- U pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií (HCM) a patogenní mutací byla v některých studiích reportována nepříznivá prognóza.
- Genetický podklad HCM je však velmi komplexní a jeho vztah k prognóze není dosud uspokojivě vysvětlen.



Cíl studie

- Korelovat genotyp s prognózou HCM pacientů v rozsáhlé mezinárodní kohortě s dlouhodobým sledováním.



Metodika

- HCM pacienti klinicky a molekulárně geneticky vyšetřeni ve **2 centrech**
 - FN Motol, Praha, CZ; **(n= 491)**
 - Tufts Medical Center, Boston, USA **(n= 988)**
- Klasifikace variant dle **ACMG/AMP** (American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology) guidelines *
- Pacienti s patogenními nebo pravděpodobně patogenní **mutací (P/LP)** byli považováni za **genotyp pozitivní (G+)**.
- Pacienti **bez** P/LP mutace nebo s variantou nejasného významu (**VUS**) byli považováni za **genotyp negativní (G-)**.

* Richard S et al., Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.



Genotypizovaní pacienti s HCM
(n = 1479)

Vyřazení (n=11) *:
Noonan syndrom (n= 9)
Fabryho choroba (n=2)

G +
(n=312)

21 %

VUS
(n=505)

35 %

Bez mutace
(n=651)

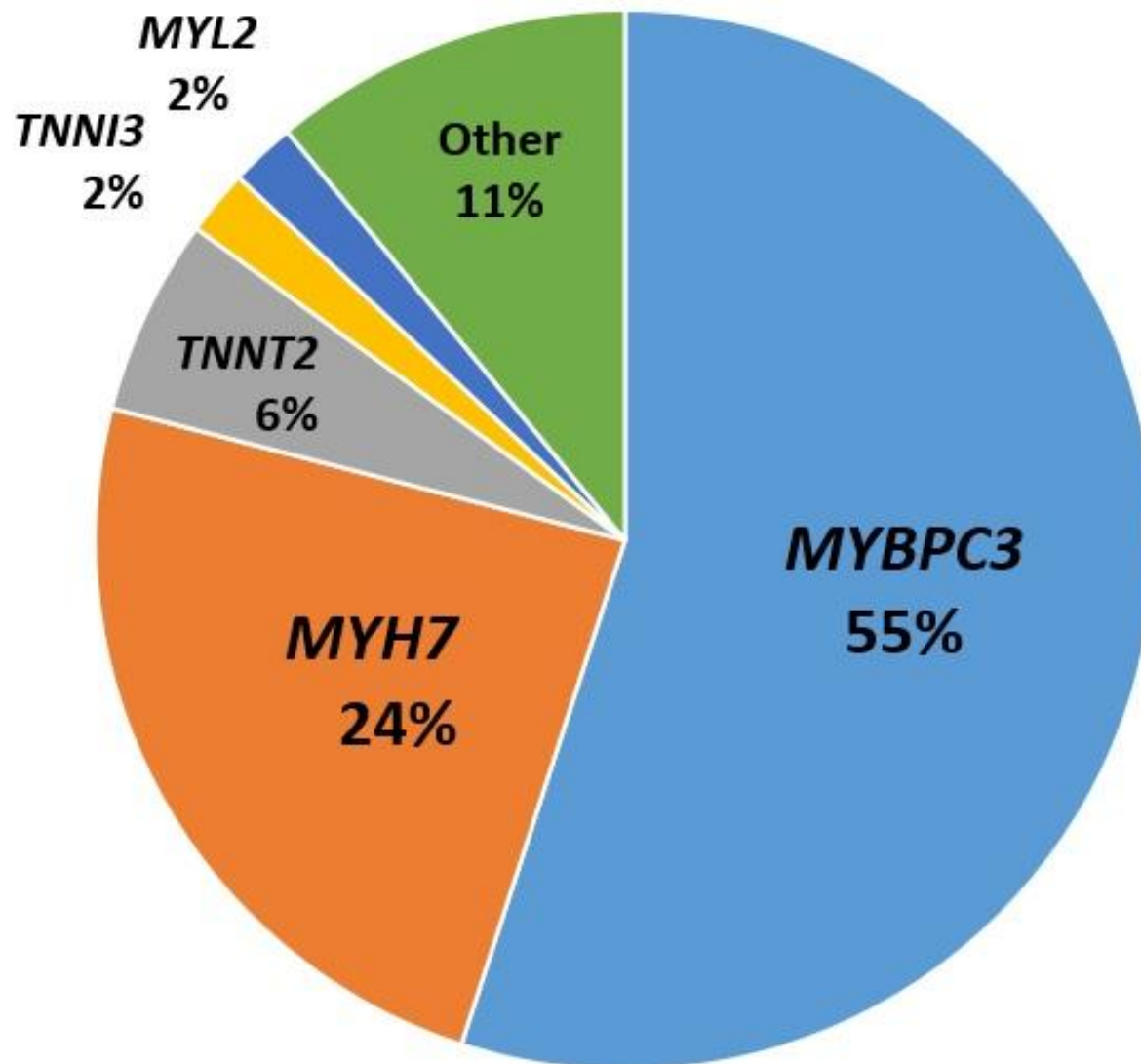
44 %

G -

79 %



Distribuce genů u 312 G+ pacientů



Metodika

- Pacienti byli sledováni po dobu **9,6 ± 8,2 let**.
- Endpointy:
 - **Celková mortalita**
 - **Mortalita související s HCM**: náhlá smrt, smrt na podkladě srdečního selhání, perioperační úmrtí (transplantace srdce, myektomie), embolizační CMP
 - **Náhlé srdeční příhody**: náhlá srdeční smrt (SCD), resuscitovaná oběhová zástava (OHCA), adekvátní ICD terapie



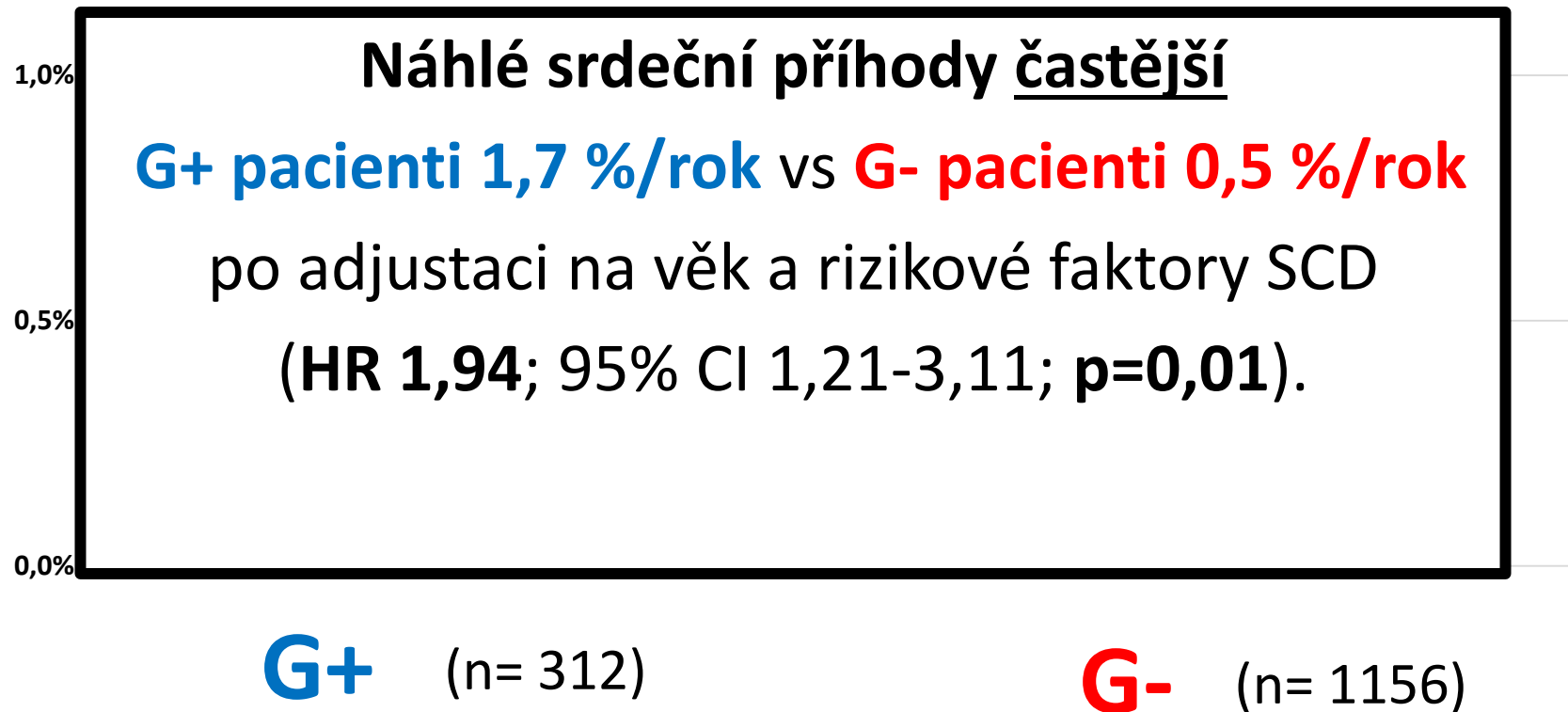
Základní charakteristiky G+ vs G- pacientů

	G+	G-	p-value
Male	56 %	62 %	0.08
Age at diagnosis (years)	41	51	<0.01
Maximum LV wall thickness (mm)	19	18	<0.01
LVOT obstruction	53 %	53 %	0.95
LV ejection fraction	66 %	65 %	0.28
LA size (mm)	44	42	0.01
LV end-diastolic dimension (mm)	43	43	0.48
Sudden death risk markers (ACC/AHA)			
	Implantace ICD		
	G+ pacienti 44 % vs G- pacienti 21 %		
E	(p<0.001)		



Náhlé srdeční příhody

- adekvátní ICD terapie n=20
- OHCA n=10
- náhlá smrt n=2
- adekvátní ICD terapie n=40
- OHCA n=10
- náhlá smrt n=3



Prediktory SCD – MV analýza

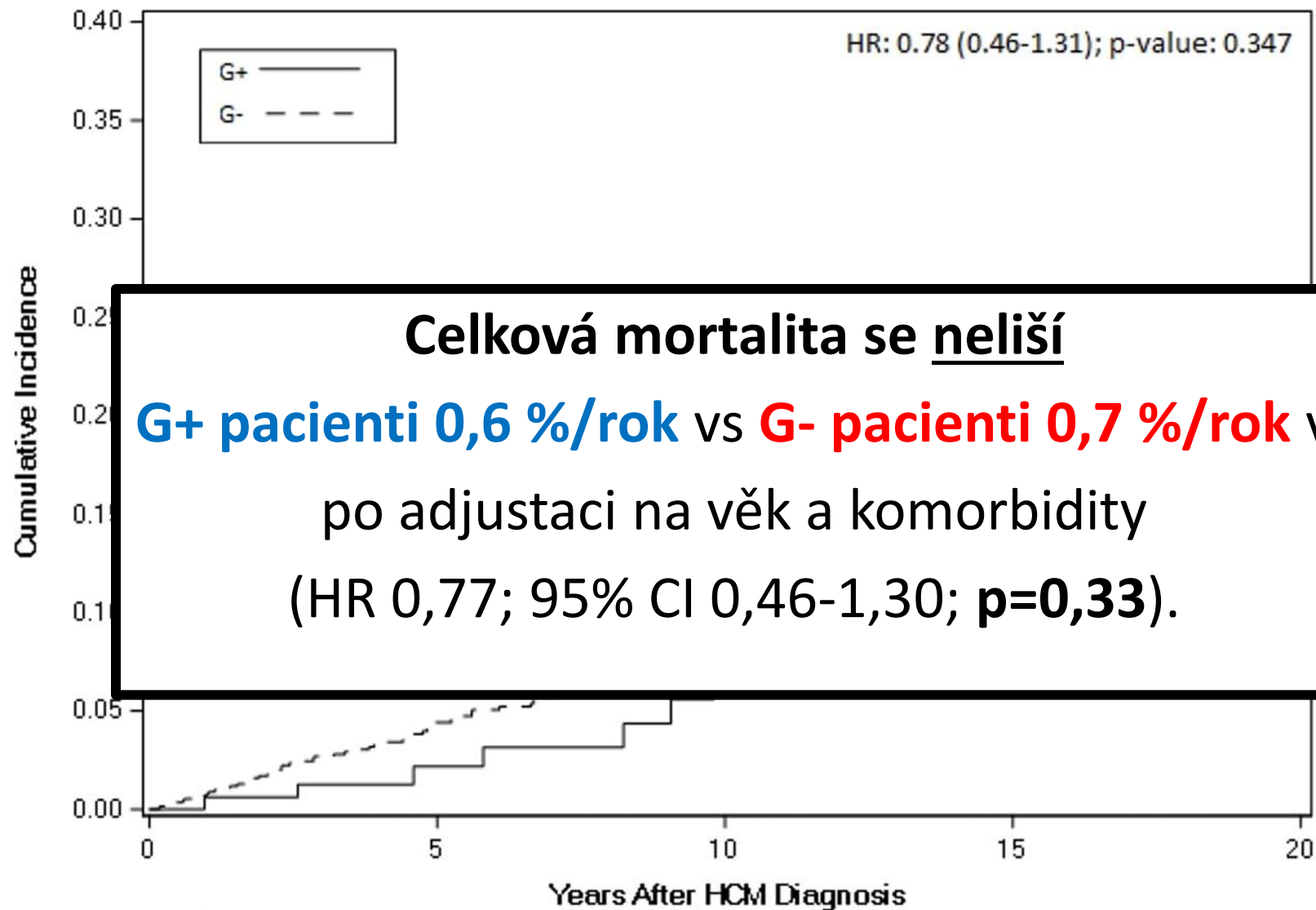
Parameter	Hazard Ratio	95% CI		p-value
G+	1,94	1,21	3,11	0,01
Male sex	1,48	0,90	2,42	0,12
Age at Diagnosis	0,99	0,97	1,00	0,049
Massive LVH	2,31	1,24	4,28	0,01
Apical aneurysm	5,21	2,53	10,76	<0,01
Extensive LGE	0,43	0,09	2,04	0,28
Syncope	2,39	1,45	3,94	<0,01
FH of SCD	1,24	0,72	2,13	0,43
LVEF<50 %	0,86	0,19	3,83	0,84

Celková mortalita (n=135)

	G+	G-	p-hodnota
Úmrtí	20 (6 %)	115 (10 %)	0,08
HCM-vázaná	7 (2 %)	26 (2 %)	0,83
Komorbidity	10 (3 %)	70 (6 %)	0,07
Neznámá příčina	3 (1 %)	19 (2 %)	0,45



Celková mortalita u G+ a G- pacientů s HCM



No. at Risk

G-: 1135	662	385	180	92
G+: 308	215	147	72	41

Prediktory celkové mortality – MV analýza

	Hazard Ratio	95% CI		p-value
G+	0,77	0,46	1,30	0,33
Male sex	0,86	0,60	1,25	0,44
Age at Diagnosis	1,09	1,07	1,11	<0,01
Arterial Hypertension	1,17	0,80	1,69	0,41
Diabetes	0,87	0,48	1,60	0,65
CAD	1,40	0,80	2,46	0,24
NYHA II	1,45	0,84	2,51	0,19
NYHA III	1,34	0,79	2,26	0,28
NYHA IV	5,50	2,24	13,48	<0,01



Prediktory HCM mortality – MV analýza

Parameter	Hazard Ratio	95% CI		p-value
G+	0,81	0,32	2,05	0,66
Male sex	0,43	0,21	0,90	0,03
Age at Diagnosis	1,04	1,01	1,06	<0,01
MLVWT	1,04	0,95	1,13	0,41
LVEF	0,98	0,94	1,03	0,49
LVOTO	0,77	0,34	1,73	0,52

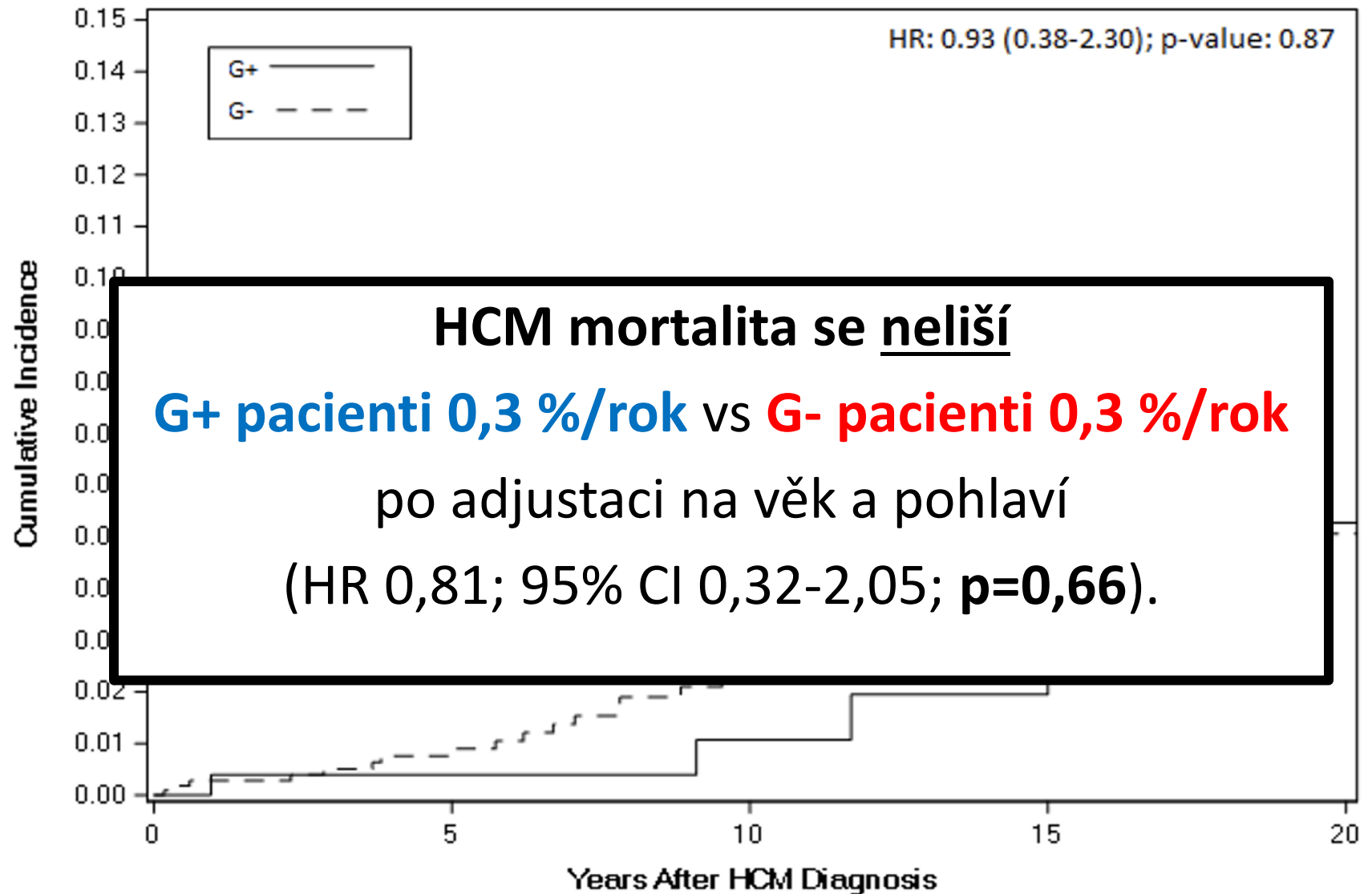


Mortalita z HCM příčin (n=32)

	G+	G-	p-hodnota
HCM-vázaná mortalita	7 (2%)	26 (2%)	0,83
Náhlá smrt	2 (0,6%)	3 (0,3%)	0,29
Srdeční selhání	2 (0,6 %)	10 (0,8%)	0,99
Perioperační	1 (0,3%)	6 (0,5%)	0,59
Embolizační CMP	1 (0,3%)	7 (0,6%)	0,99



Mortalita z HCM-vázaných příčin u G+ a G- pacientů



HCM mortalita se neliší
G+ pacienti 0,3 %/rok vs G- pacienti 0,3 %/rok
po adjustaci na věk a pohlaví
(HR 0,81; 95% CI 0,32-2,05; **p=0,66**).

No. at Risk

G-: 1135	662	385	180	92
G+: 308	215	147	72	41

Závěr

- U **G+** pacientů dochází častěji k **náhlým srdečním příhodám**, SCD je vzácná.
- Většina (2/3) našich pacientů neumírá z HCM-vázaných příčin ale na **komorbidity**.
- **Celková mortalita** (po adjustaci na věk a komorbidity) a **mortalita související s HCM** (po adjustaci na věk a pohlaví) je **nízká** a mezi **G+** vs **G-** pacienty se **neliší**.





Děkuji za pozornost.



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL