

Alice Krebsová MD, PhD



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

⚙️ **Network**  
Heart Diseases  
(ERN GUARD-HEART)

● **Member**  
IKEM – Institute of Clinical  
and Experimental Medicine  
(Czechia)

# Genetické vyšetření u kardiomyopatií



# 2023 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

Developed by the ESC Working Group on Cardiomyopathy

Authors/Task Force Members: **Alexandros Protonidis** (Greece), **Juan R. Gimeno** (Spain), **Roberto Barriales-Gimeno** (Netherlands), **Elerik S. Rudolph** (United Kingdom), **Rudolf A. de Boer** (United Kingdom), **Kristina H. Ruxandra Oana Jur** (Spain), **Giuseppe Limongelli** (Denmark), **Iacopo Giordano** (Italy), **Sanjay Sharma** (United Kingdom), **James S. Ware** (United Kingdom), **Sally Hogg** (United Kingdom), **Stefano Pedraza** (Spain), **Roberta Farioli** (Italy), **Walter R. J. De Keuter** (Belgium), **Michael Böhm** (Germany), **Sebastian Baldes** (Italy), **Y. Y. Danad** (Indonesia), **Stefano Di Lenardo** (Italy), **Clifford A. Adgey** (United Kingdom), **Antonio M. Goi** (Spain), **Harpreet Kaur** (India), **Carlo Pappalardo** (Italy), **Iman Shalaby** (Egypt), **Yusuf S. M. Al-Sherkani** (UAE), **Abhishek S. Chaturvedi** (India), **Abhishek S. Chaturvedi** (India), **Abhishek S. Chaturvedi** (India), **Abhishek S. Chaturvedi** (India)

REVIEW ARTICLE

EMQN: Recommended for use in cardiomyopathies

Jesse B. Hayesmoore<sup>1</sup>, Zahurul A. Deborah J. Morris-Rosendahl<sup>5</sup>, Ka

© The Author(s) 2023

Inherited cardiomyopathies and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy are associated with increased risk of sudden cardiac death in young patients and their at-risk relatives along a common pathway. However, ICAs are characterized by variable penetrance and expressivity. Therefore, despite our advances over the past two decades, the diagnosis and management for ICAs becomes more widely available and the challenges of ICAs and thereby recommendations on internal and external testing are included are appendices that provide guidelines for the diagnosis of right ventricular cardiomyopathies,

European Journal of Human Genetics

## Doporučení pro... | Guidelines

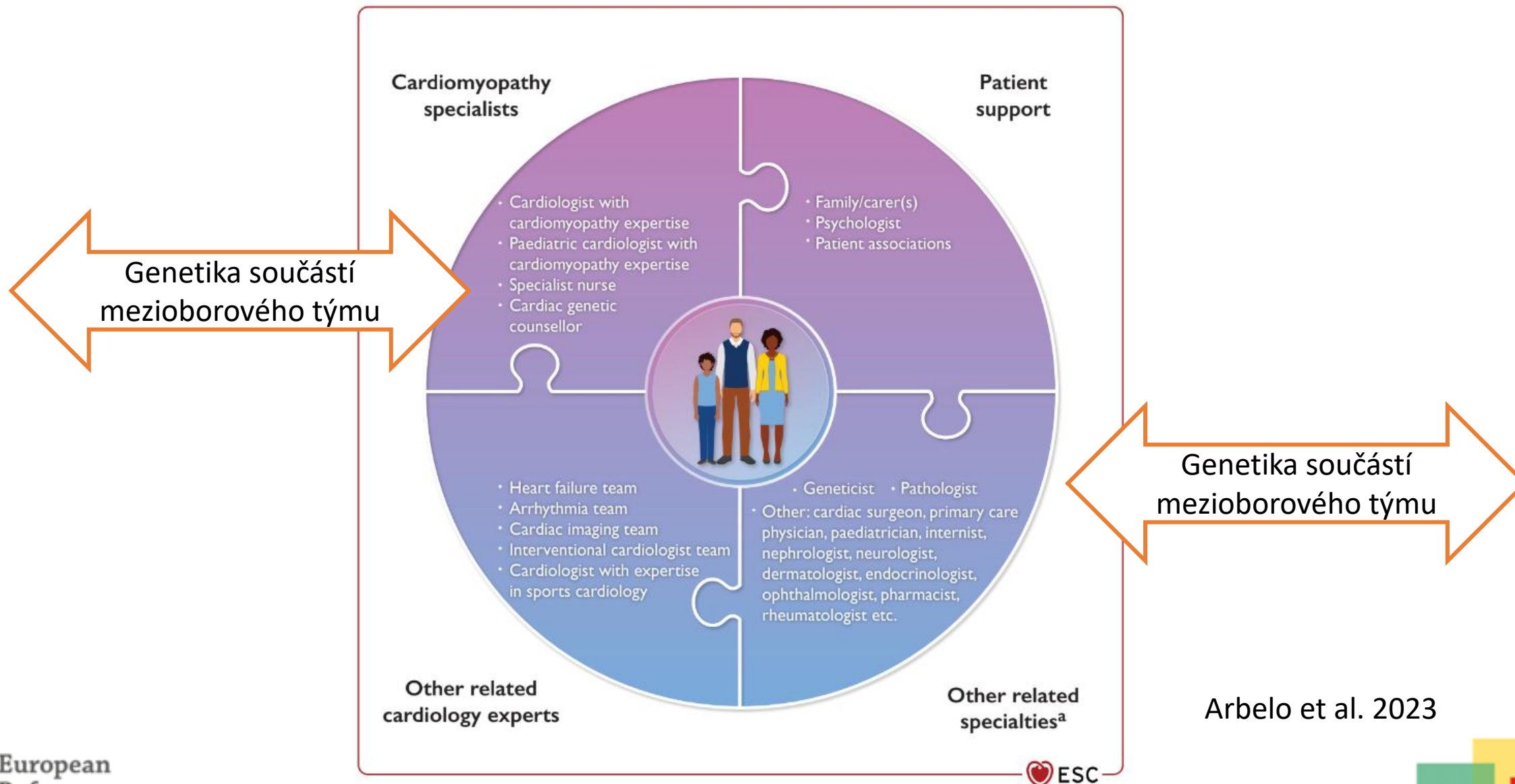
# Genetické vyšetření v kardiologii: Souhrnné vyjádření a doporučení odborníků Pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP

(Czech Association for Preventive Cardiology Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases)

**Alice Křebsová<sup>a</sup>, Eva Kutílková<sup>a</sup>, Veronika Zoubková<sup>b</sup>, Terezia Tavačová<sup>c</sup>, Petra Peldová<sup>b</sup>, Lenka Piherová<sup>d</sup>, Pavel Votýpka<sup>b</sup>, Štěpánka Pohlová Kučerová<sup>e</sup>, Ilga Grochová<sup>f</sup>, Andrea Gřegořová<sup>g</sup>, Daniela Žáková<sup>h</sup>, Tomáš Freiberger<sup>h</sup>, Jan Janoušek<sup>c</sup>, Tomáš Novotný<sup>i</sup>, Milan Macek<sup>b</sup>**

- <sup>a</sup> *Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, ERN GUARD-Heart*
- <sup>b</sup> *Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, ERN ITHACA*
- <sup>c</sup> *Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, ERN GUARD-Heart*
- <sup>d</sup> *Klinika dětí a dorostu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha*
- <sup>e</sup> *Ústav soudního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové*
- <sup>f</sup> *I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Centrum prenatální diagnostiky Brno, Brno*
- <sup>g</sup> *Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky (ÚKMPLG), Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava*
- <sup>h</sup> *Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno*
- <sup>i</sup> *Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno*





Arbelo et al. 2023

**Figure 5** Multidisciplinary care of cardiomyopathies. <sup>a</sup>The list presented is not exhaustive and represents examples of specialties that often interact in the care of cardiomyopathy patients.

# Genetické vyšetření hlavně indikovat:

Pozitivní rodinná anamnéza srdečního selhání/kardiomyopatie

Dědičnost autosomálně dominantní, pozor! Neúplná penetrance/expresivita

Osobní a/nebo rodinná anamnéza AV-Blokády (PM < 50. rokem života)

Často současně nutná implantace PM a ICD pro riziko srdeční zástavy

Osobní/rodinná anamnéza maligních komorových arytmií (NSS/KPR)

Komorové arytmie nebo náhlé předčasné úmrtí v rodině

# Klinicko-genetická konzultace by měla předcházet molekulárně -genetickému vyšetření

Pacient je informován o principu a možných výstupech molekulárně genetického vyšetření (P/LP, VUS varianty)

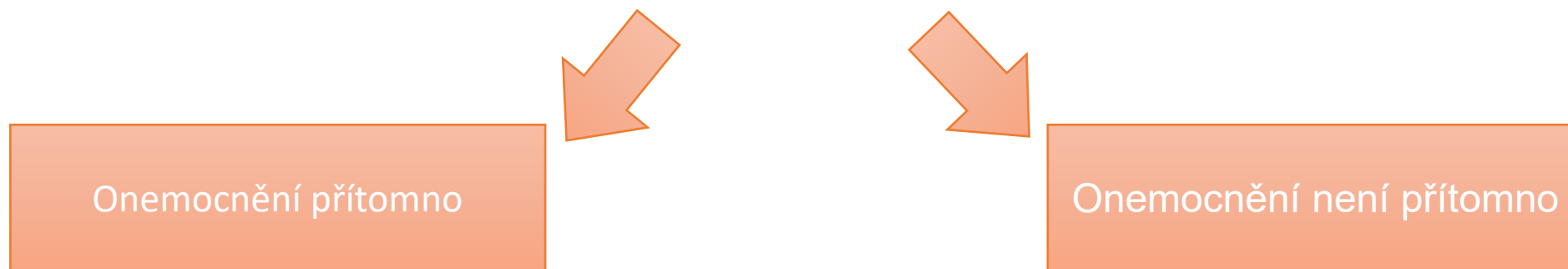
Informování o možnostech individualizace péče (genová terapie?, enzymová substituční terapie)

Informování o možnostech (primární) prevence onemocnění u potomků

**V případě rozsáhlých panelů genů je třeba zvážit možnost vedlejších nálezů (jiná dědičná onemocnění)**

# Kaskádové vyšetření v rodině musí být součástí genetického vyšetření

## Kardiologické vyšetření jedinců v riziku



- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí
- Nabídnout vyšetření potomků (vyšetření od cca. 10. roku života) (kaskáda)

- Pokračování v pravidelných kontrolách (2-5 let) kvůli možnosti opožděného rozvoje onemocnění

# Předpokládaný přínos genetického vyšetření

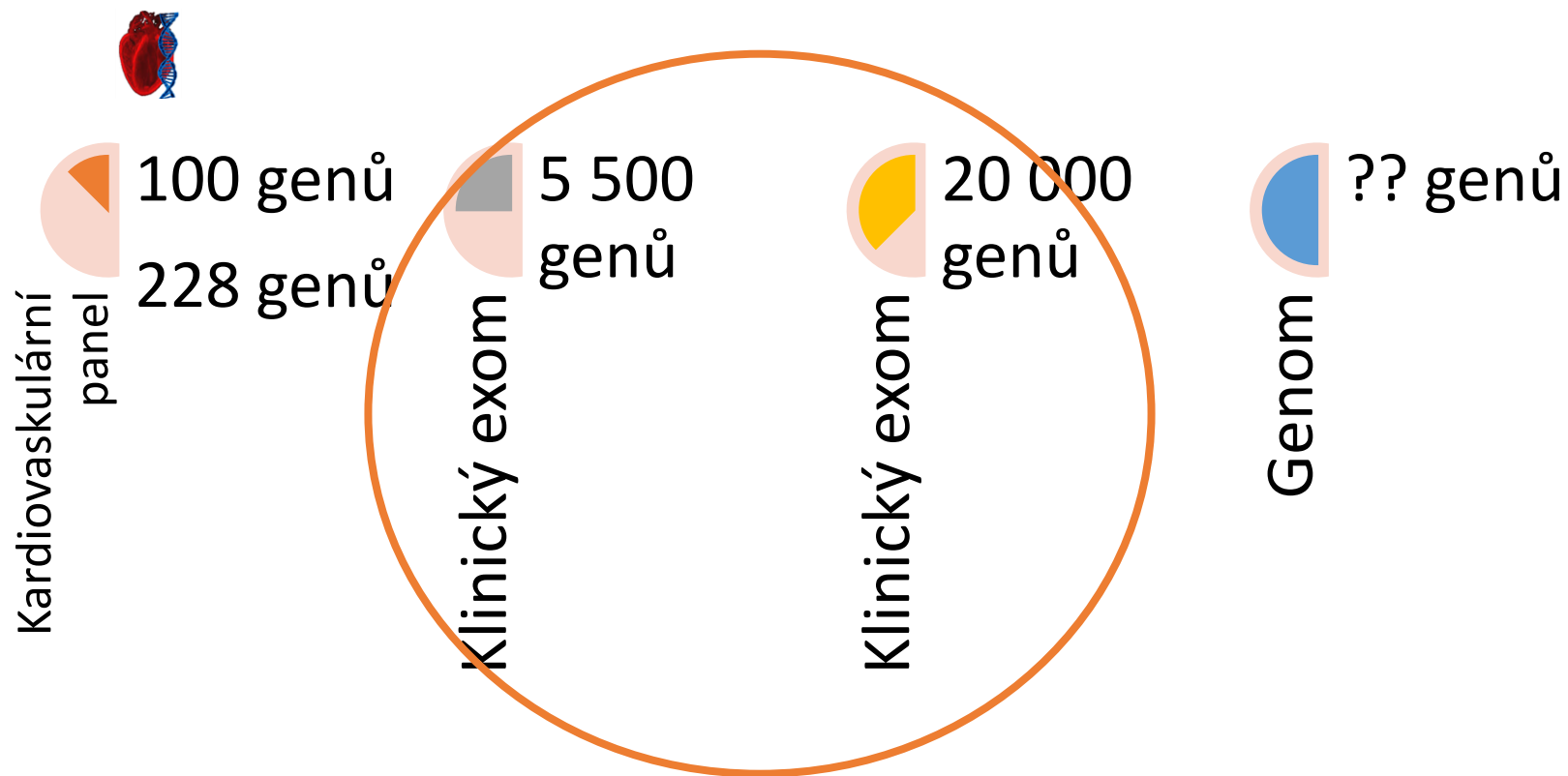
Onemocnění	Stanovení diagnózy	Prognóza	Terapie
DKMP	++	+++	++
HKMP	+++	++	++
AKMP	+++	++	++
LVNC	+	+	-
RKMP	+	+	-

AKMP – arytmogenní kardiomyopatie, DKMP – dilatační kardiomyopatie, LVNC – non-kompaktní kardiomyopatie, RKMP – restrikční kardiomyopatie

Genetická stratifikace vede především k časně indikaci k implantaci ICD (arytmické genotypy (*LMNA/C*, *FLNC*, *RBM 20*, *PRKAG2* apod.)

Genetická stratifikace vede vzácně k specifické terapii (Fabryho choroba, TTR amyloid, hemochromatóza, Pompeho choroba)

# Dědičná KVO jsou geneticky heterogenní onemocnění - NGS

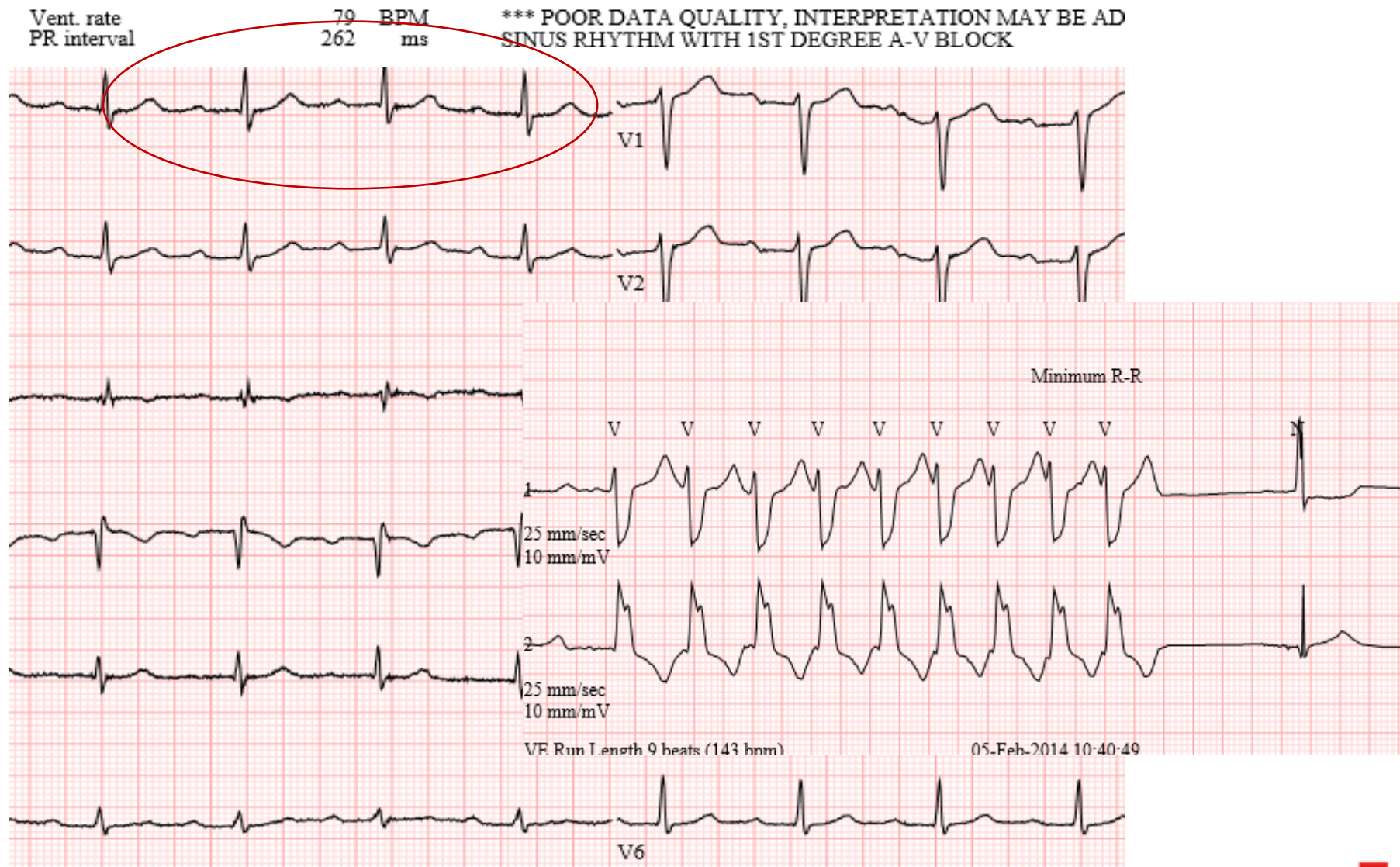


Zvyšování počtu genů aktuálně nevede k většímu zachytu patogenních/pravděpodobně patogenních variant (P/LP)

V současné době lze exom indikovat jednou v životě jedince. Musí indikovat klinický genetik. 57 000 Kč.



# AVB a nesetrvalé komorové arytmie, LVEF 45%:

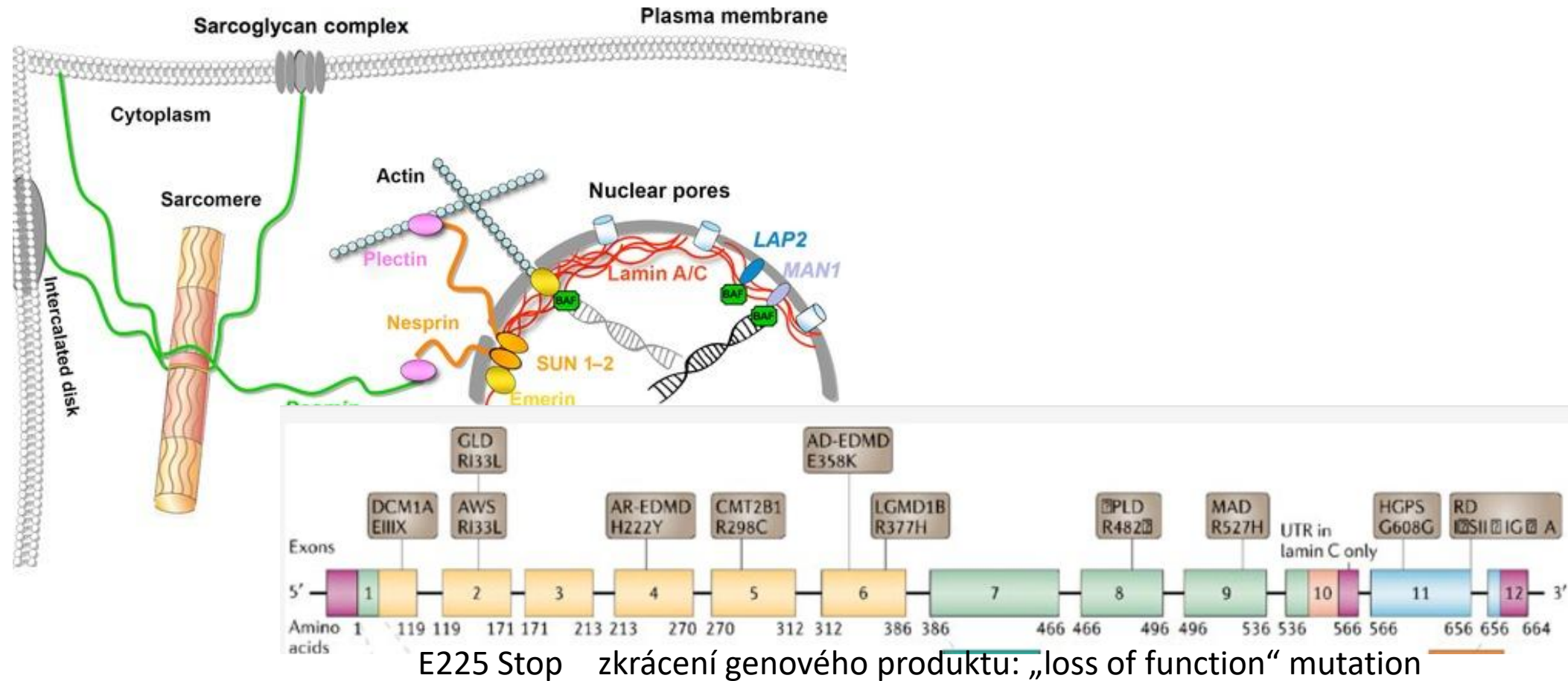


European  
Reference  
Network

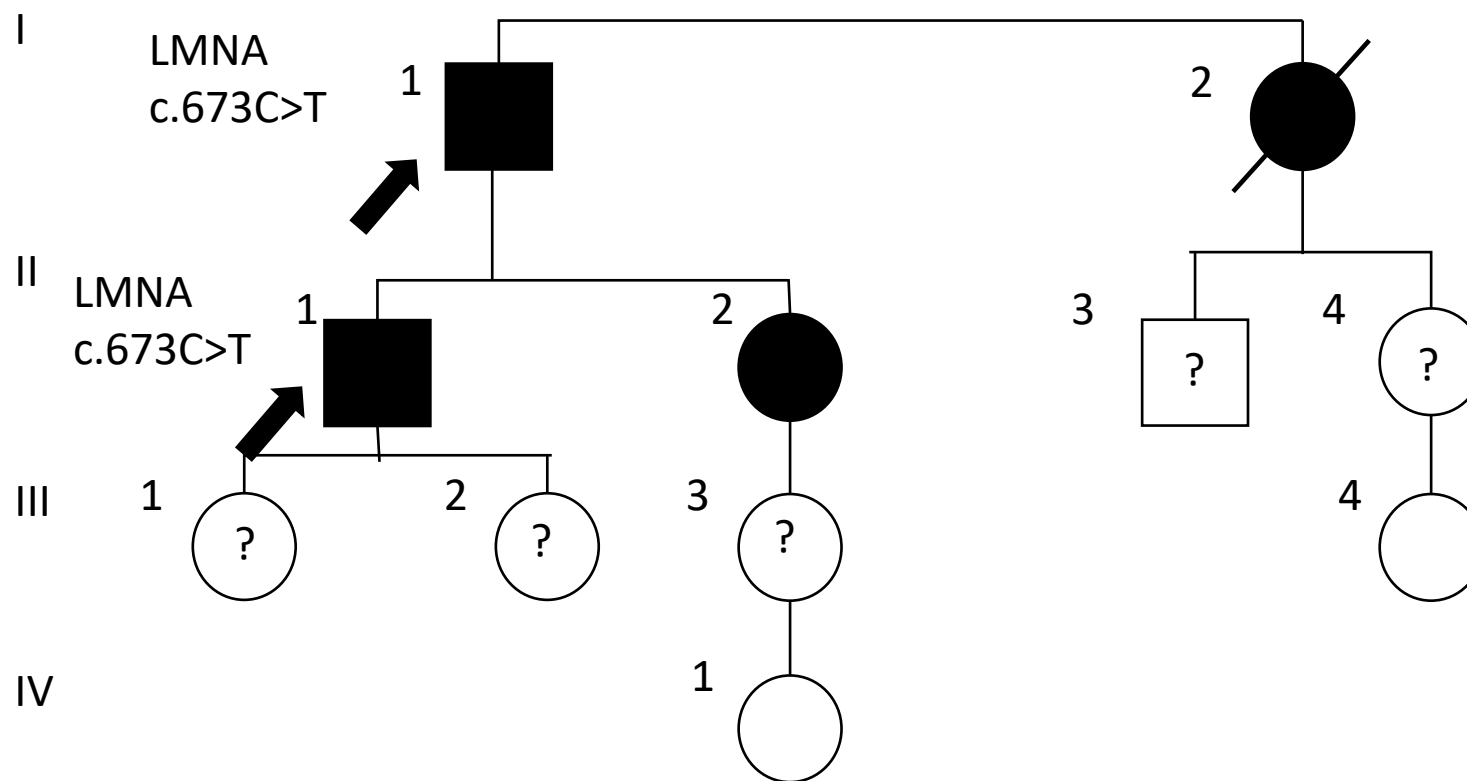
for rare or low prevalence  
complex diseases



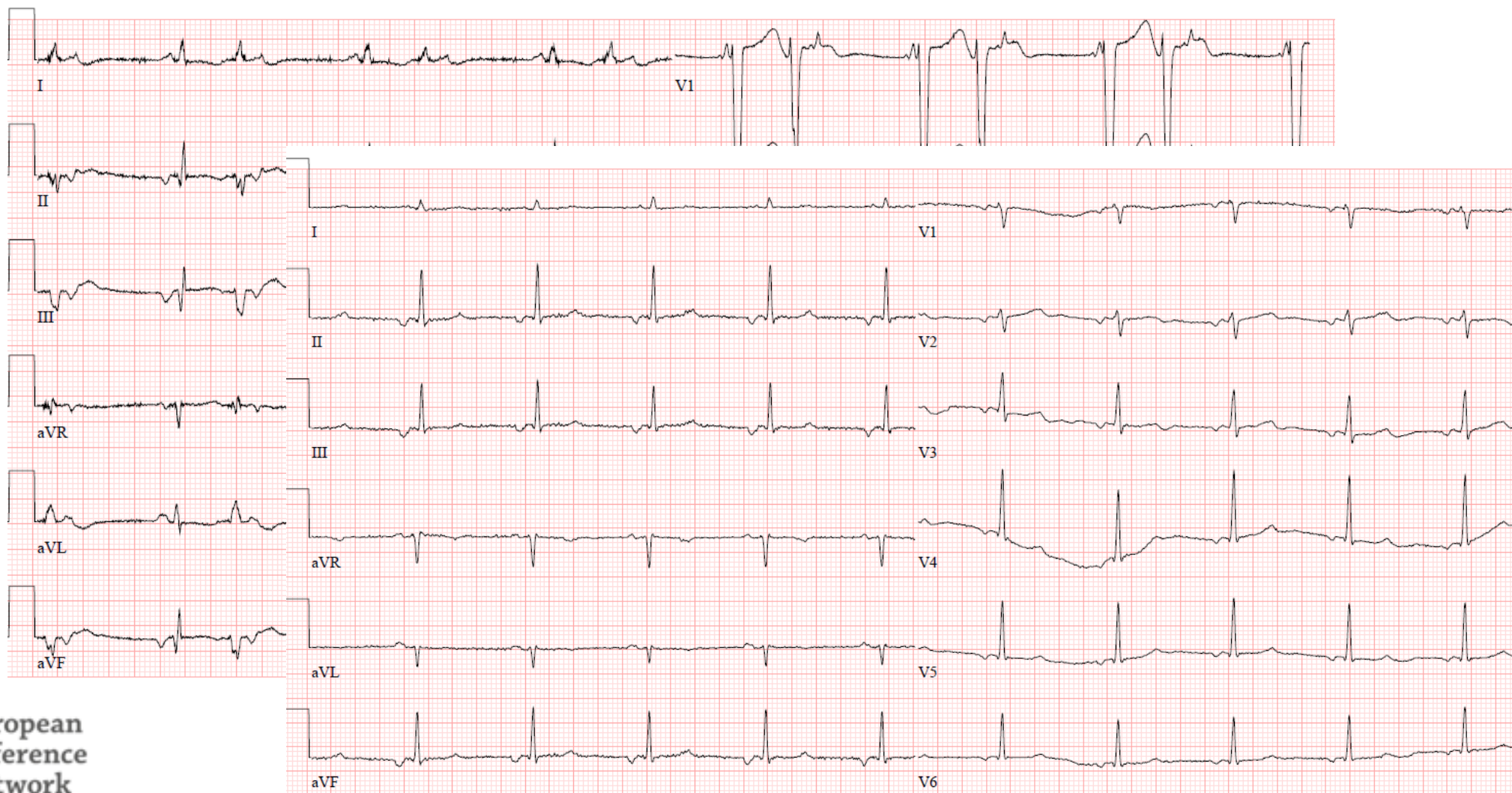
# Laminopatie (DKMP, EDMD, progerie)



# Implantace ICD a odhad rizika u příbuzných:



# Genově specifická terapie – sodíkový kanál

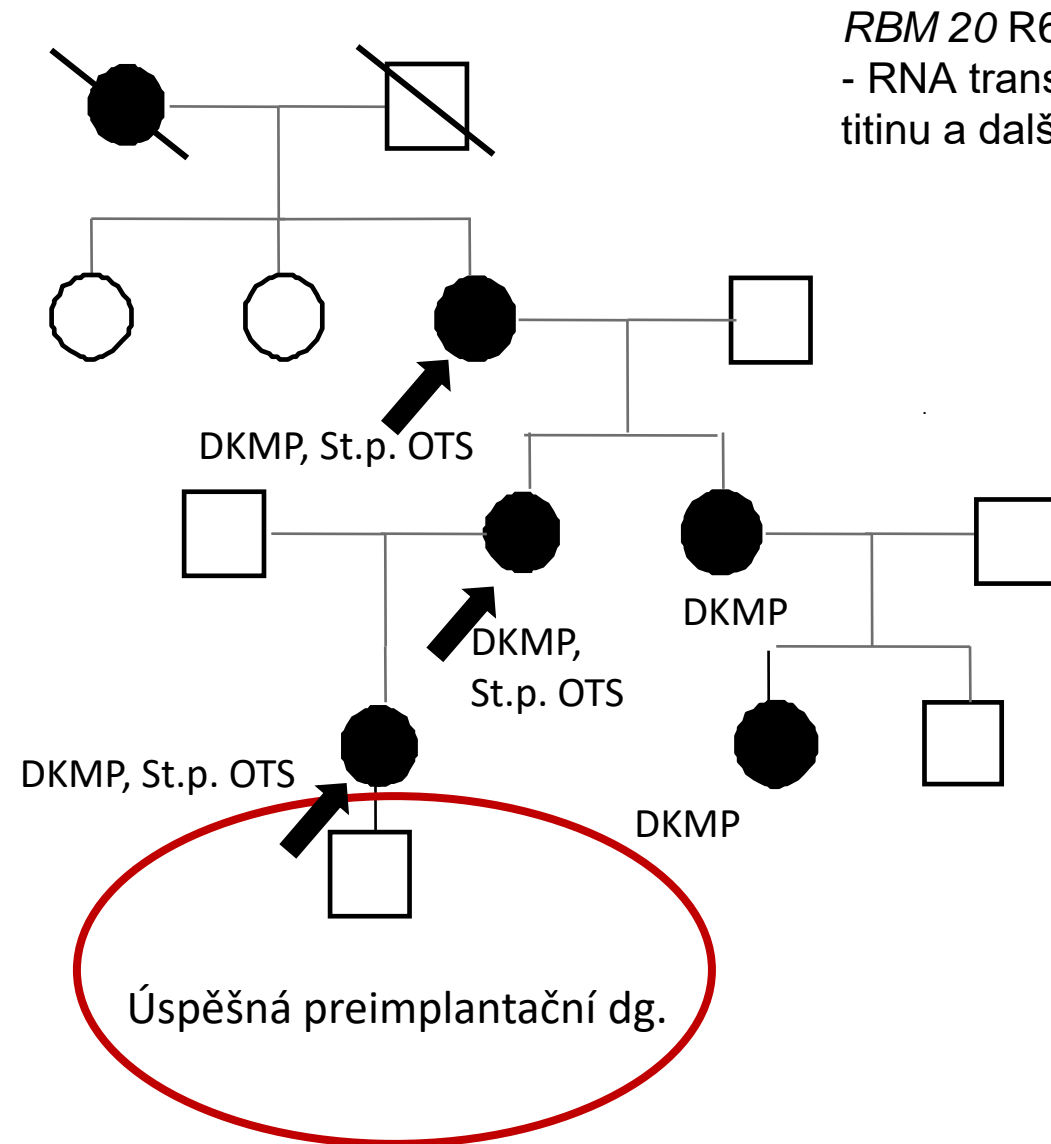


European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



# DCM: primární prevence srdečního selhání



*RBM 20* R634Q:

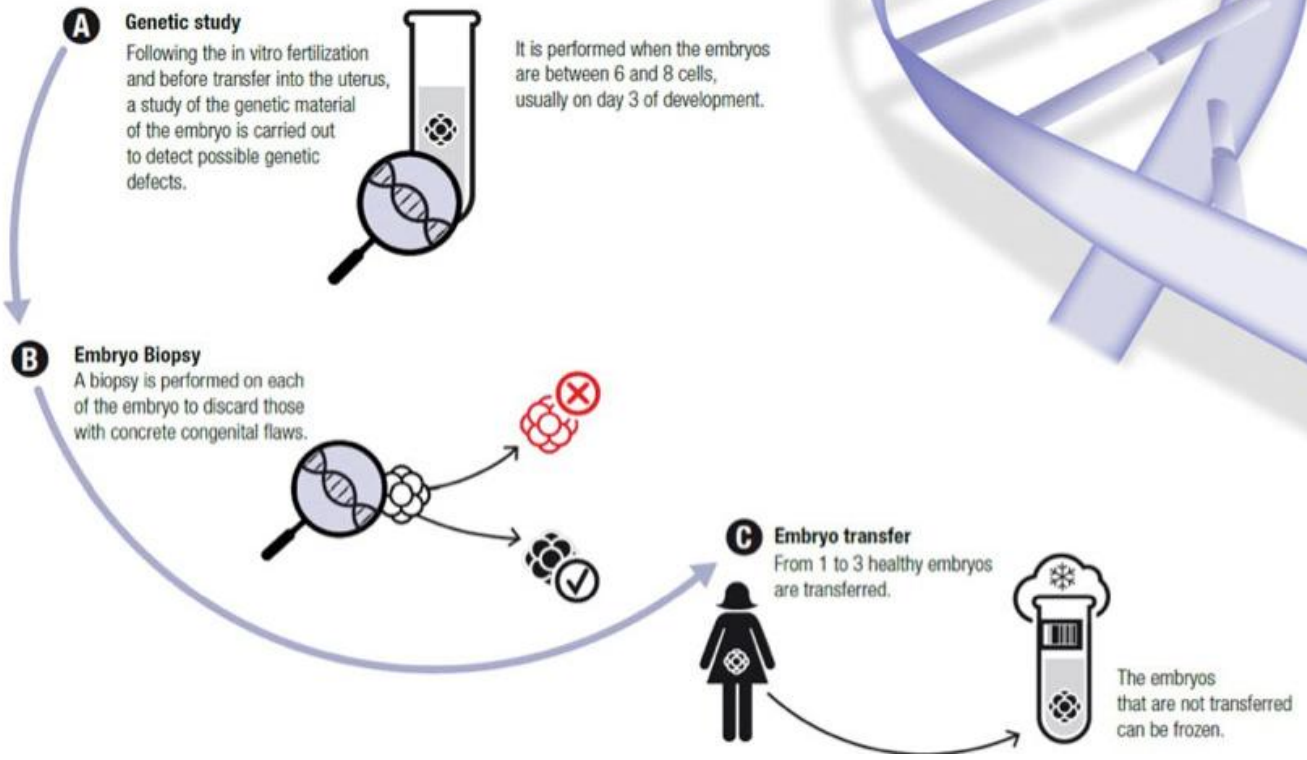
- RNA transkripční faktor, který ovlivňuje přepis titinu a dalších sarkomerických proteinů

# Preimplantation

Looking for the genetic alterations that affect a particular gene, one can avoid the transmission of diseases such as cystic fibrosis, thalassemia or muscular dystrophy, among others.



Chromosomal alterations affect either the number or the structure of chromosomes. This technique allows their detection as well as the detection of other alterations, such as, Turner and Down syndromes.



# Závěry:

Genetické vyšetření je nedílnou součástí širší diagnostiky srdečního selhání/kardiomyopatií

Je vhodná jeho indikace zejména u KMP s + RA a/nebo se současnými arytmiemi – komorové s/bez AVB nebo SVT

Genetické vyšetření je vhodné pro motivované pacienty a jejich rodiny

V takovém případě event. indikovat i tzv. alkoholovou KMP, postpartální KMP (přetrvává > 6 měs) nebo i post-myokarditidovou KMP

Negativní genetické vyšetření nevylučuje dědičnou formu (záchyt jistých dědičných příčin 30-70% dle dg.)

Opakované reanalýzy molekulárně genetických dat jsou nutné

NOVINKY

## Co se u nás děje

4.10.2023

**Webinář: Genetika v kardiologii: zaostřeno na hypertrofickou kardiomyopatii | 22.11.2023**

Podrobnosti připravujeme

17.7.2023

**Kurz – Genetika kardiovaskulárních onemocnění  
21.10.2023**

Srdečně Vás zveme na vzdělávací akci pořádanou Institutem postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

9.4.2023



**Setkání pacientů a jejich blízkých v IKEM 27.05.2023 | 9:00–15:00**

Dovolujeme si Vás pozvat na setkání pacientů se vzácným dědičným onemocněním. Více informací na: [www.setkanipacientu.ikem.cz](http://www.setkanipacientu.ikem.cz)

20.4.2023



**Mezioborový seminář: Post mortem kardiogenetická diagnostika náhlé srdeční smrti 22.09.2023 | 9:00–16:00**

Dovolujeme si Vás pozvat na I. mezioborový seminář regionálních týmů pro řešení případů náhlé srdeční



## Dokumenty ke stažení

eventivní vyšetření

O nás

Pro odborníky

O onemocnění

Kontakt

### Leták pro kardiology a praktické lékaře



### Leták pro soudní lékaře



### Leták pro urgentní medicínu



### Leták pro pozůstalé



Leták pro pozůstalé MMR

Doporučené diagnostické kategorie pro indikaci post mortem genetického vyšetření

Informovaný souhlas pro pozůstalé

Zásady odběru biologického materiálu pro genetickou analýzu

Žádanka k laboratornímu genetickému vyšetření

Doporučený postup pro soudní lékařství

Arytmogenní kardiomyopatie (ACM)

Dilatační kardiomyopatie (DCM)

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM)

Syndróm dlouhého QT intervalu (LQTS)

## Kontakt

Centrální e-mail [scd@ikem.cz](mailto:scd@ikem.cz)

### Napište přímo náš koordinátorce

Vaše jméno

Váš e-mail

Váš telefon

Text zprávy

[Objednat se na vyšetření](#)

Hlavní koordinátor



Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění

Klinická kardiologie IKEM

MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.

Mgr. Šárka Nováková

Centrální email

[scd@ikem.cz](mailto:scd@ikem.cz)

## Kde probíhají vyšetření

Praha

Brno

Ostrava

Liberec

Pízeň

České Budějovice

Hradec Králové

Olomouc

Praha

Soudní lékařství

Soudní lékařství 1. LF UK

MUDr. Veronika Štufka

Soudní lékařství 3. LF UK

MUDr. Markéta Kulvajtová

Soudní lékařství 2. LF UK Bulovka

MUDr. Petr Tomášek, MUDr. Petra Dohnalová

Vojenský ústav soudního lékařství

Kardiologie

Dětské kardiocentrum, FN Motol

MUDr. Terezie Tavačová, Prof. Jan Janoušek,



**FAMILIÁRNÍ  
HYPERCHOLESTEROLEMIE**



**SRDEČNÍ SELHÁNÍ**



**DĚDIČNÁ SRDEČNÍ ONEMOCNĚNÍ**

## Aktuality



**Prohlédněte si celou infografiku k Týdnu FH**

Celé září vás na sociálních sítích provázela kampaň FH Europe



**Vznikne Pacientská rada ÚVN Praha**

ČAKO s radostí přijala nabídku členství v Pacientské radě



**Novorozenecký screening FH se už rýsuje**

11. října se v Praze uskuteční



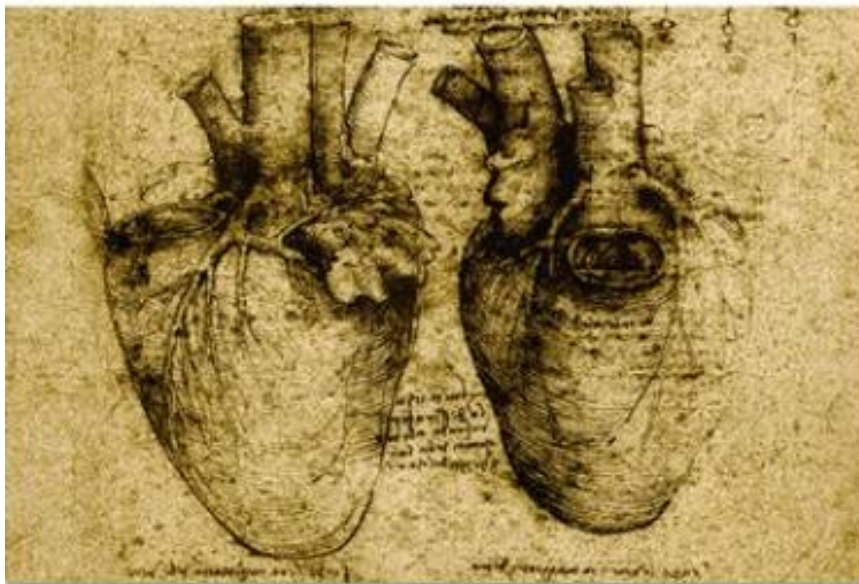
**29. září se svátkem srdce – starejte se o to svoje nejen ve svátek!**

29. září je Světovým dnem

Vojtěch Melenovský, Josef Kautzner a kol.

# Srdeční selhání pro klinickou praxi

2., zcela přepracované a doplněné vydání



## 8 Genetika srdečního selhání

Alice Krebsová

### Úvod

Epidemiologické studie prokazují roli genetické predispozice jak u dědičných onemocnění srdečního svalu, tak i v případech získaného chronického srdečního selhání (HF).

Získané HF je **polygenetický proces**, kdy se uplatňují interakce genetické výbavy pacienta se zevním prostředím. Hrají zde roli genetické predispozice ke známým kardiovaskulárním rizikovým faktorům, k progresi HF, případně vzniku maligních arytmií. Varianty genů kódujících procesy neurohumorální aktivace, regulace zánětlivé odpovědi nebo farmakogenetické faktory mohou ovlivnit průběh a prognózu onemocnění, nicméně přímý dopad těchto poznatků na odhad individuálního rizika či péči o pacienty je, podobně jako v případě dalších polygenetických onemocnění, dosud velmi omezený.

K **monogenním** onemocněním srdečního svalu vedoucím k HF patří především familiární formy kardiomyopatie, vzácně dochází k srdečnímu selhání formou geneticky podmíněné tachyarytmické kardiomyopatie u dědičných arytmiických syndromů, a konečně HF může být jedním z projevů dědičné aortopatie typu Marfanova nebo Loeysova-Dietzova syndromu.

Téměř všechna dědičná kardiovaskulární onemocnění jsou **geneticky heterogenní**, tedy jedno onemocnění může být způsobeno změnou v různých genech. Například pro dilatační kardiomyopatii je známo i několik stovek genů, jejichž změny mohou toto onemocnění způsobit. Proto teprve vývoj nových molekulárněgenetických metod ve smyslu **sekvenování nové generace (NGS)**, umožňující získání sekvence i tisíců různých genů najednou, podmínil komplexní genetickou diagnostiku dědičných kardiovaskulárních onemocnění. Přesné určení diagnózy a stratifikace pacientů do jednotlivých „genově podmíněných“ skupin mohou vést k **individualizaci (personalizaci)** léčebné péče nejen pro nemocného, ale i pro jejich příbuzné v riziku.

V našem přehledu jsou vysvětleny principy kardiogenetického vyšetření a uplatnění jeho konkrétních výstupů pro praxi.

### 8.1 Klinická genetika a poradenství v kardiologii

Naprostá většina onemocnění v kardiologii se dědí **autosomálně dominantně (AD)**, tedy dědičná vloha se dědí s 50% pravděpodobností, nezávisle na pohlaví. Ne všichni nosiči dědičné vlohy onemocní nebo onemocní s různou intenzitou nebo na různých orgánech (variabilní penetrance a expresivita). Právě neúplná penetrance a expresivita podmiňují komplexnost kardiogenetického vyšetření a nutnost posuzování i diskretních známek onemocnění. X-chromosomální dědičnost je výjimkou, ale mezi tato onemocnění patří některé stědavé choroby, u kterých je možná enzymová substituční terapie, a proto nesmí být přehlédnuty. Autosomálně recesivní formy jsou velmi vzác-

# Děkuji za pozornost

[rare.heart@ikem.cz](mailto:rare.heart@ikem.cz)

alice.krebsova@ikem.cz