

Jak vám pomůže kardiogenetika u komorových arytmií



Tomáš Novotný

Interní kardiologická klinika

Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity



**INTERNÍ
KARDIOLOGICKÁ
KLINIKA** FN BRNO a LF MU

**M U N I
M E D**

Komorové arytmie

Ve formě komorových extrasystol se vyskytují u každého jedince.

Klíčová otázka:

Kdy jsou komorové arytmie známkou rizika náhlé smrti?

Riziko ohrožení života je nezpochybnitelné u:

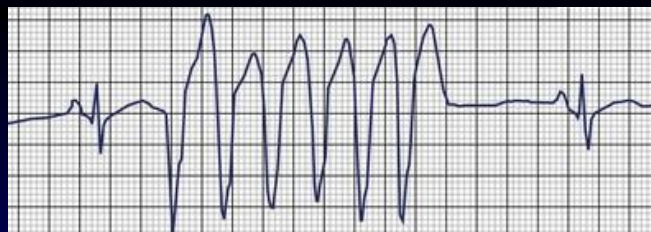
- komorové tachykardie



- fibrilace komor



Co však NSKT



kuplety



izolované KES





ESC

European Society
of Cardiology

Europace (2022), 00, 1–61

<https://doi.org/10.1093/europace/euac030>

POSITION PAPER

**European Heart Rhythm Association (EHRA)/
Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart
Rhythm Society (APHRS)/Latin American
Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert
Consensus Statement on the state of genetic
testing for cardiac diseases**

Europace 2022;24(8):1307-1367
<https://doi.org/10.1093/europace/euac030>



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2022) 00, 1–130

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

ESC GUIDELINES

**2022 ESC Guidelines for the management of
patients with ventricular arrhythmias and the
prevention of sudden cardiac death**

European Heart Journal 2022;43:3997-4126
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 00, 1–124

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

ESC GUIDELINES

**2023 ESC Guidelines for the management
of cardiomyopathies**

European Heart Journal 2023;44:3503-626
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

Vyšetření pacienta s komorovými arytmiemi



European Heart Journal (2022) 00, 1–130
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

ESC GUIDELINES

2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Anamnéza

- synkopy, náhlá smrt, HF či PM pod 50 let

EKG

- klidové, zátěžové, Holter, SAECG

Zobrazovací metody

- echokg, cMR

Genetické testování

- u nemocí s v. s. genetickým podkladem
+ rizikem komorových arytmií nebo NSS

Vyšetření pacienta s komorovými arytmiemi

Po vyloučení ICHS je třeba se zaměřit na diagnostiku možných:

- hereditárních arytmiických syndromů
- kardiomyopatií

Genetické vyšetření je nezbytné ke stanovení diagnózy u:

A. Všech arytmiických syndromů i kardiomyopatií

B. LQTS

C. Arytmogenní KMP s postižením LK

D. U žádné, diagnóza je vždy klinická

Diagnostika podle 2022 ESC Guidelines

Recommendation Table 41 — Recommendations for the management of patients with long QT syndrome

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Diagnosis		
It is recommended that LQTS is diagnosed with either <u>QTc >480 ms</u> in repeated 12-lead ECGs with or without symptoms or <u>LQTS diagnostic score >3.</u>	I	C

Recommendation Table 43 — Recommendations for management of patients with Brugada syndrome

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Diagnosis		
It is recommended that BrS is diagnosed in patients with no other heart disease and a <u>spontaneous type 1 Brugada ECG pattern.</u> ^{974–976}	I	C
It is recommended that BrS is diagnosed in patients with no other heart disease who have <u>survived a CA due to VF or PVT and exhibit a type 1 Brugada ECG induced by sodium channel blocker challenge or during fever.</u> ^{135,136,975,981,982}	I	C

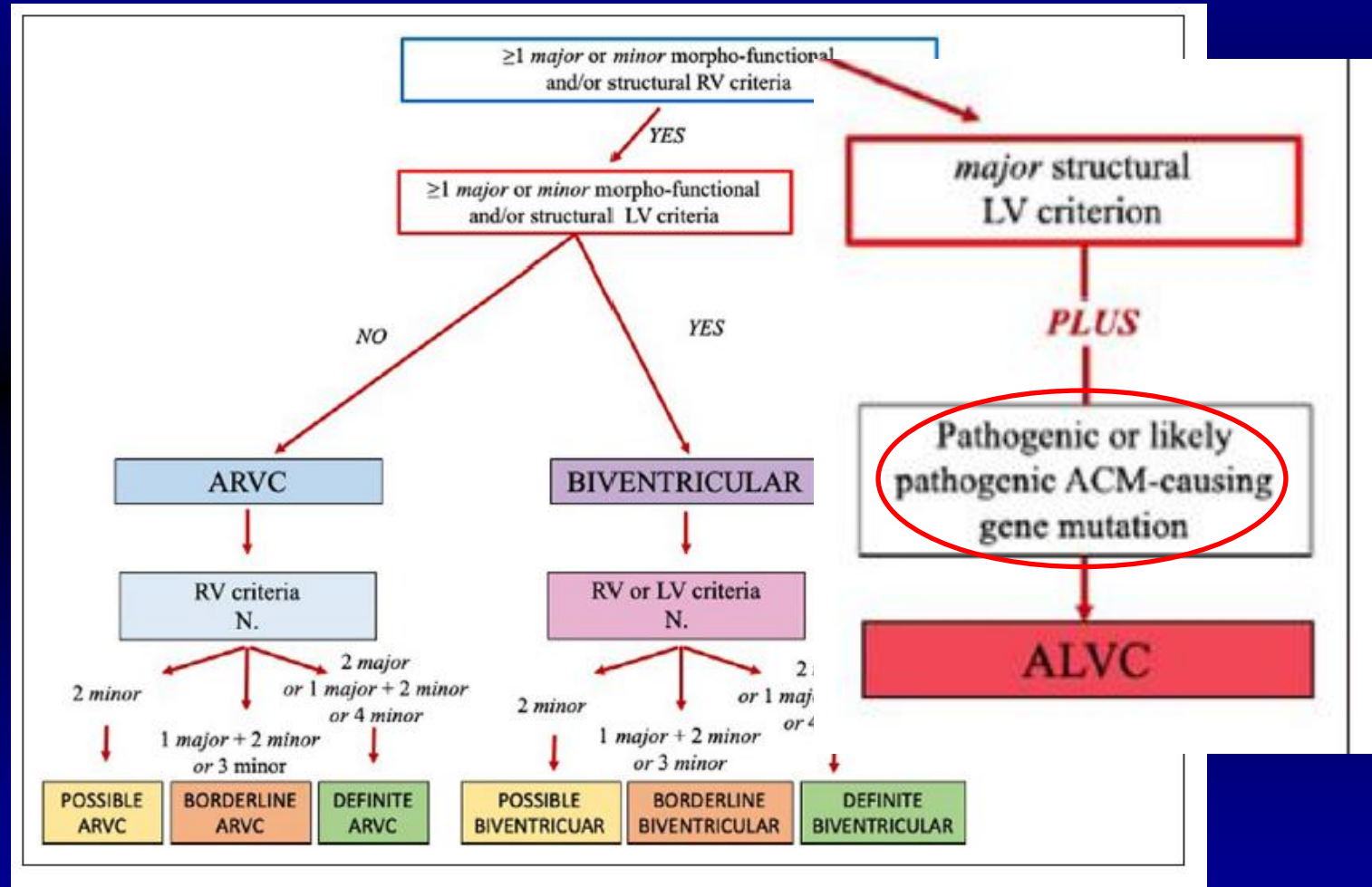
Recommendation Table 45 — Recommendations for the management of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Diagnosis		
It is recommended that CPVT is diagnosed in the presence of a structurally normal heart, normal ECG, and <u>exercise- or emotion-induced bidirectional, or PVT.</u>	I	C

Diagnóza arytmogenní KMP – Padovská kritéria

Corrado, et al. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021987. DOI: 10.1161/JAHA.121.021987

RV nebo BiV:
Klinická kritéria



LV:
1 velké
+
mutace!!

Table 15 Genes implicated in **arrhythmogenic cardiomyopathy**

Gene	Locus	Phenotype/syndrome
PKP2	12p11.21	Classic ARVC. BiVACM and ALVC in a minority of cases.
DSP	6p24.3	Frequent BiVACM and ALVC. Occasional skin features.
DSG2	18q12.1	Frequent BiVACM and ALVC.
DSC2	18q12.1	ARVC. Less frequent BiVACM and ALVC.
FLNC	7q32.1	ALVC. Right ventricular involvement is rare.
JUP	17q21.2	Naxos disease (cardioectodermal dysplasia).
TMEM43	3p25.1	ARVC and BiVACM.
PLN	6q22.31	Frequent ALVC/DCM.

Table 14 Genes implicated in **dilated cardiomyopathy**

Gene	Locus	Phenotype-syndrome	Protein (functional effect)	Frequency	ClinGen classification
TTN	2q31.2	DCM	Titin	~15–25%	Definitive
LMNA	1q22	DCM, ACM	Lamin A/C	~4–7%	Definitive
MYH7	14q11.2	HCM	Bêta Myosin heavy chain	~3–5%	Definitive
TNNT2	1q32.1	HCM, DCM	Troponin T	~2%	Definitive
RBM20	10q25.2	DCM	RNA-binding motif protein 20	~2%	Definitive
PLN	6q22.31	DCM, ACM	Phospholamban	~1% (more in Netherlands)	Definitive
FLNC	7q32.1	DCM, BiVACM	Filamin-C	~3%	Definitive
BAG3	10q26.11	DCM, myopathy	BAG family molecular chaperone regulator 3	~2%	Definitive
DSP	6p24.3	ARVC, DCM	Desmoplakin	1–3%	Strong
TPM1	15q22.1	HCM, DCM	alpha-tropomyosin	~1–2%	Moderate
ACTC1	15q11q14	HCM, DCM	Cardiac alpha-actin	<1%	Moderate
ACTN2	1q43	HCM, DCM, LVNC	Alpha-actinin-2	<1%	Moderate
DES	2q35	DCM, Myopathy, ACM	Desmin	<1%	Definitive
JPH2	20q13.12	DCM, HCM	Junctophilin 2	<1%	Moderate
NEXN	1p31.1	DCM, HCM	Nexilin	<1%	Moderate
SCN5A	3p22.2	LQTS, Brugada, DCM, ACM	Sodium channel protein type 5 subunit alpha	<1%	Definitive
TNNC1	3p21.1	DCM, HCM	Cardiac Troponin C	<1%	Definitive
TNNI3	19q13.4	HCM, DCM	Cardiac troponin I	<1%	Moderate
VCL	10q22.2	DCM	Metavinculin	<1%	Moderate

Překryvné syndromy? Progrese z AKMP do DKMP?

Genetické vyšetření je nutné ke stratifikaci rizika NSS u

A. Všech arytmiických syndromů i kardiomyopatií

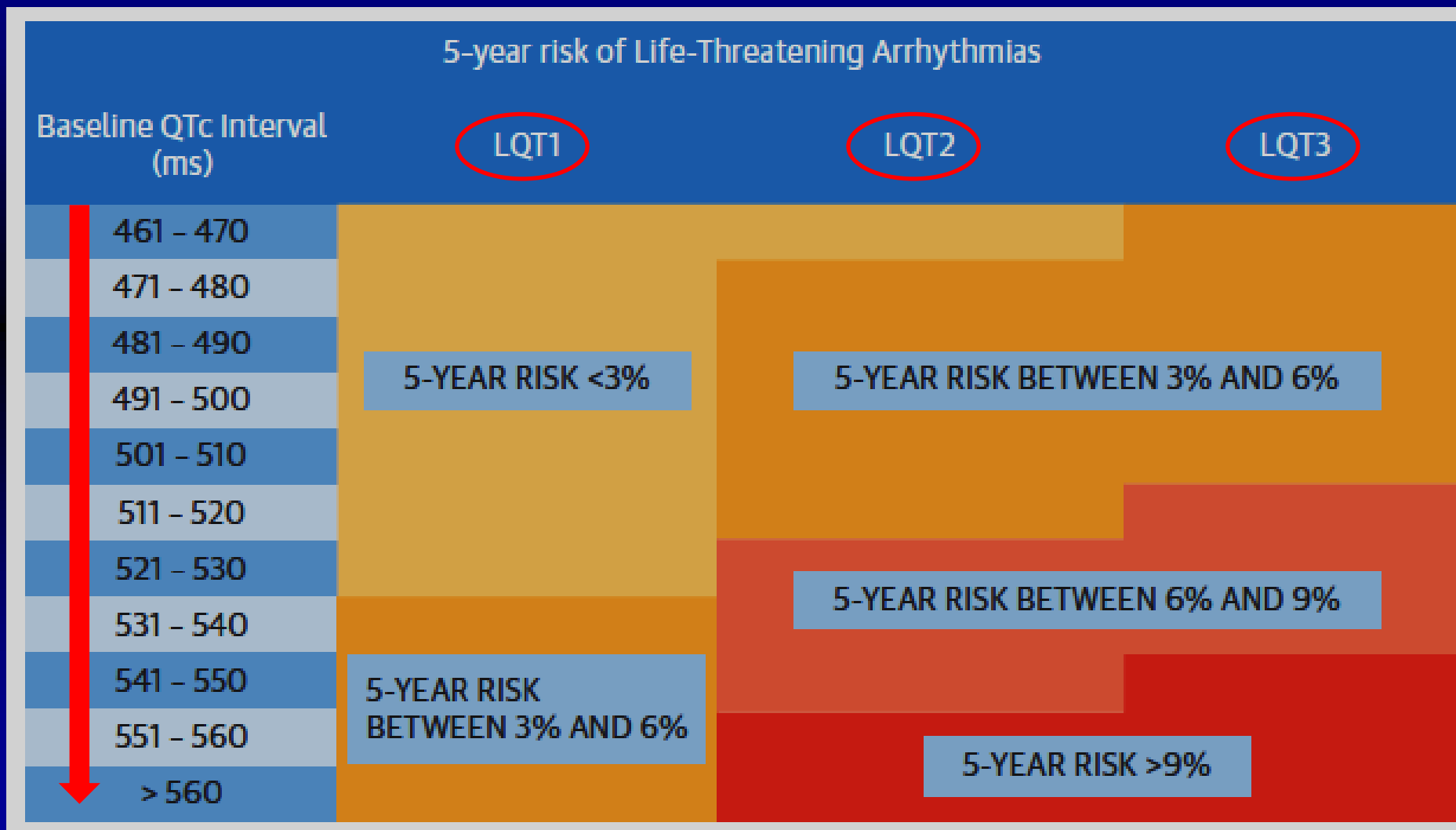
B. LQTS, dilatující a arytmogenní KMP

C. ICHS

D. U žádné z diagnóz, stratifikace je vždy klinická

5-leté riziko oběhové zástavy u neléčených LQTS pacientů

Mazzanti A et al, JACC 2018, vol. 71, No 15, April 17, 1663-71.



Genově specifická léčba LQTS

Ahn, et al, Plos One 2017

- metanalýza zahrnující 9727 LQT pacientů z 10 studií
- u LQT1 fungují atenolol, propranolol, nadolol
- u LQT2 je účinný jen nadolol!!!
- metoprolol nesnižuje riziko u žádného genotypu

Beta-blockers, ideally <u>non-selective beta-blockers</u> (nadolol or propranolol), are recommended in LQTS patients with documented QT interval prolongation, to reduce risk of arrhythmic events. ^{940,945,946}	I	B
<u>Mexiletine</u> is indicated in LQT3 patients with a prolonged QT interval. ⁹⁴⁸	I	C

Genetické vyšetření zpřesní primární prevenci NSS u DKMP a AKMP

ICD implantation should be considered in DCM/ HNDCM patients with a LVEF <50% and ≥2 risk factors (syncope, LGE on CMR, inducible SMVT at PES, pathogenic mutations in *LMNA*,^d *PLN*, *FLNC*, and *RBM20* genes).

IIa

C



ESC

European Society
of Cardiology

Europace (2022), 00, 1–61

<https://doi.org/10.1093/europace/euac030>

POSITION PAPER

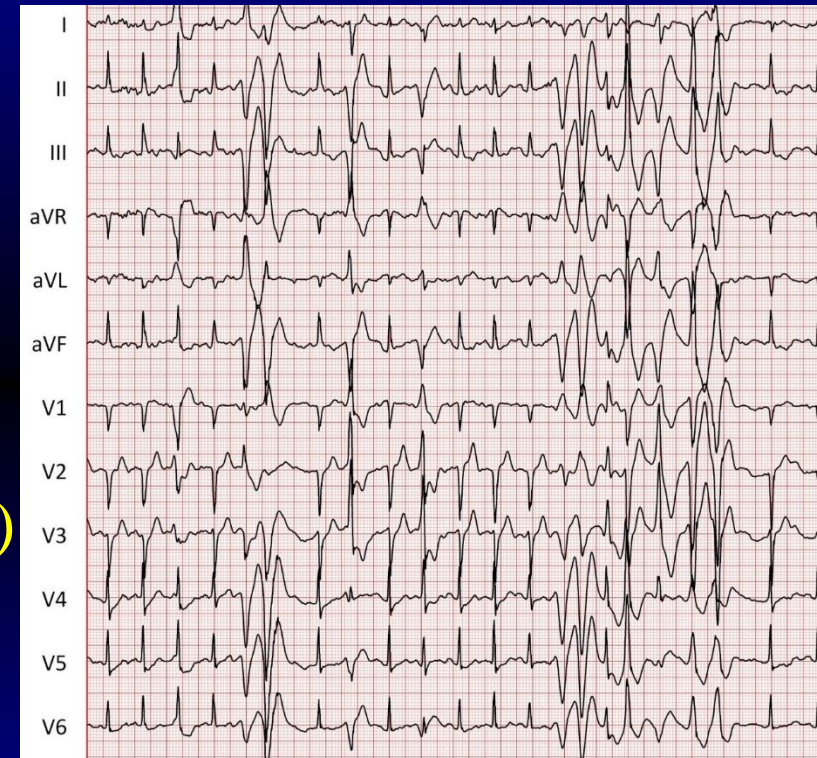
(early) ICD implantation may be considered in ACM patients with truncations in *FLNC*, *DSP*, *LMNA*, *DES* and *PLN* pathogenic variants, who present with reduced LV systolic function.


370,380,381

Kazuistika

Muž, 1967, hypertenze, sestra 1972 úspěšně resuscitována pro fi komor

- četné KES až v NSKT na Holteru
- SKG normální nález, echokg EF 50%, jinak v normě
- Při ergometrii provokace polymorfních NSKT
- MRI nález LGE volné stěny LK
- mutace genu FLNC: c.3543dupA (p.Glu1182ArgfsTer10)



 **ESC**
European Society of Cardiology

Europace (2022), 00, 1–61
<https://doi.org/10.1093/europace/euac030>

POSITION PAPER

(early) ICD implantation may be considered in ACM patients with truncations in FLNC, DSP, LMNA, DES and PLN pathogenic variants, who present with reduced LV systolic function.^{370,380,381}

Závěrem

- oblast kardiogenetiky se dynamicky rozvíjí
- genetické vyšetření je dnes standardní součástí kardiologické diagnostiky
- přináší klíčové rizikově-stratifikační informace pro primární prevenci NSS a genově specifickou terapii

Kardiogenetická ambulance IKK FN Brno

Sestra Tereza Chlupová – tel 53223 2980

Prof. MUDr. Tomáš Novotný, Ph.D.

MUDr. Irena Andršová, Ph.D.

MUDr. Kateřina Helánová, Ph.D.

- Komplexní diagnostika včetně genetického vyšetření ve spolupráci s Ústavem lékařské genetiky a genomiky FN Brno od roku 2000 (první genotypizovaná LQT rodina v ČR)
- Kaskádový screening v rodinách zemřelých náhlou srdeční smrtí (+ spolupráce s Ústavem soudního lékařství FN UsA a LF MU, Brno)