

Geneticky podmíněné arytmické syndromy jsou stále poddiagnostikovány



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**

Hereditární arytmické syndromy

Arytmie + synkopy + náhlá smrt
+
familiární výskyt

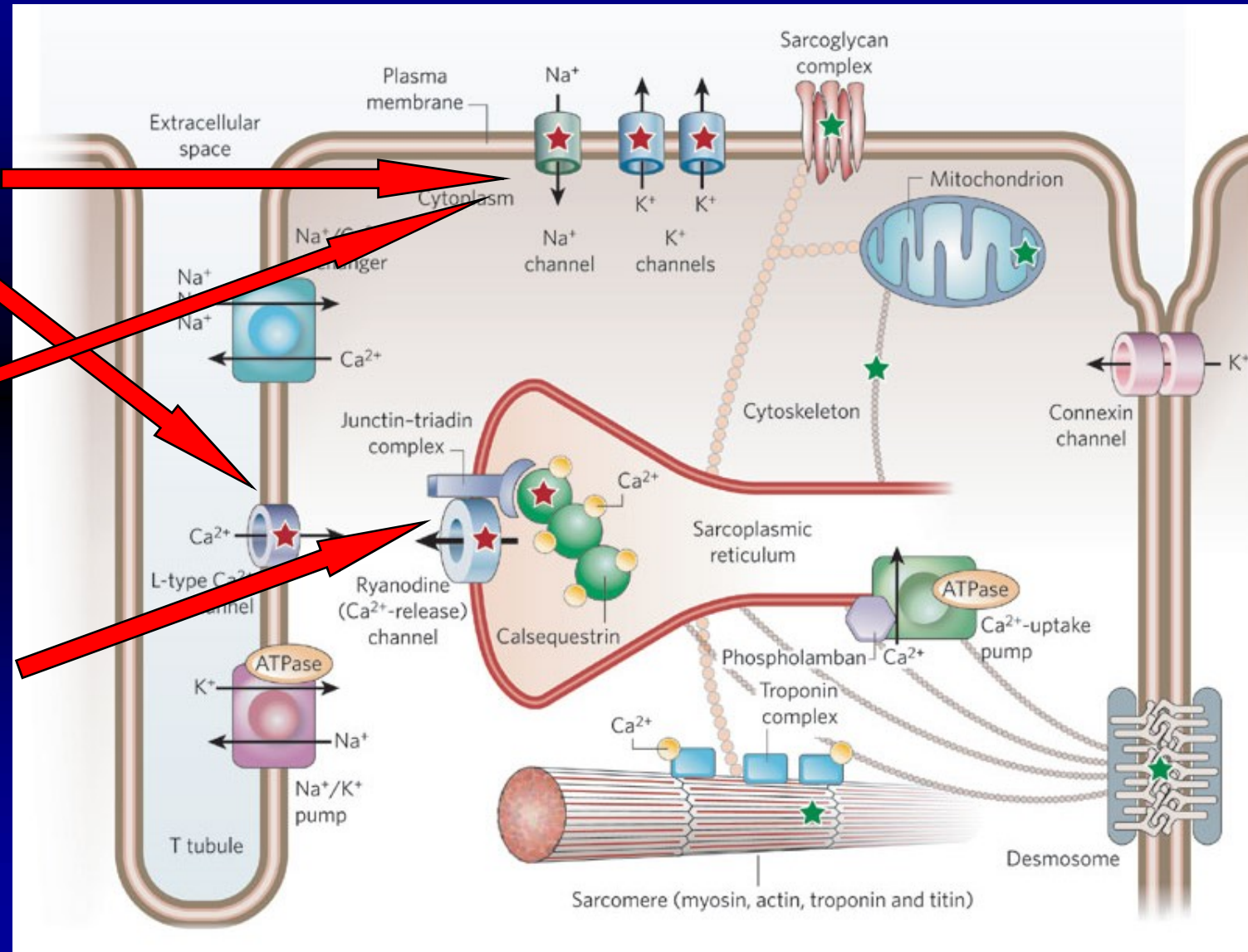
- syndrom dlouhého QT intervalu (LQT)
- katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CPVT)
- Brugada syndrom
- arytmogenní kardiomyopatie

Kanalopatie – primární elektrická onemocnění srdce

Syndrom dlouhého QT intervalu

Brugada sy

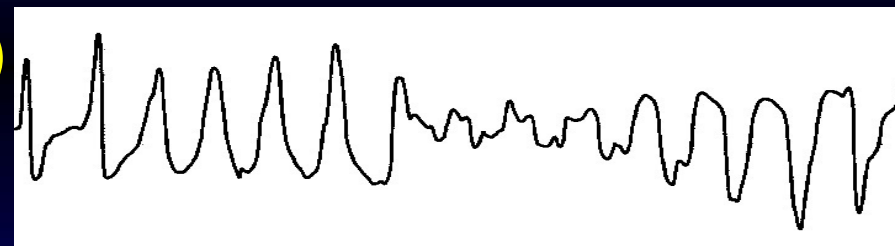
Katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CPVT)



Kongenitální syndrom dlouhého QT intervalu (LQTS)

Romano - Ward sy (1:2 000) !!!!!

- prodloužení QT intervalu povrchového EKG
- synkopy nebo i náhlá smrt na podkladě polymorfní komorové tachykardie (torsades de pointes)



Jervell - Lange-Nielsen sy (1:1,5 mln)

- hluchota

LQT syndrom 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>LOTS diagnostic score >3</u> .	I	C
In patients with clinically diagnosed LQTS, genetic testing and genetic counselling are recommended.	I	C
It is recommended that LQTS is diagnosed in the <u>presence of a pathogenic mutation</u> , <u>irrespective of the QT duration</u> .	I	C

Nutno vyloučit sekundární příčinu prodloužení QT intervalu.

Diagnostické skóre LQTS - Schwartz et al., 1993, 2011

EKG známky:	A. QT _c (Bazett) \geq 480 ms	3
	460 - 470 ms	2
	450 ms u mužů	1
	B. QT _c ve 4. min restituce zátěžového testu \geq 480 ms	1
	C. Torsades de pointes	2
	D. Alternans T vlny	1
E. Dvouvrcholová T vlna ve 3 svodech	1	
F. Nízká tepová frekvence (děti)	0,5	
Anamnéza	A. Synkopa při námaze	2
	mimo námahu	1
	B. Vrozená hluchota	0,5
Rodinná an.	A. Přímý příbuzný s jasnou dg. LQTS	1
	B. Náhlá smrt v rodině ve věku do 30 let	0,5



www.qtcalculator.org

The screenshot shows a web browser window with the URL qtcalculator.org. The page header includes the logo for Amsterdam UMC (University Medical Centers) and the text: Department of Cardiology, Heart Center, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands.

QT Calculator for LQTS probability calculation

Home
How to measure the QT-interval
How to use this calculator
References

Please follow Step 1 to Step 6 for an indication of LQTS probability in your patient

Step 1: Gender Male Female

Step 2: Age Years

Step 3: QT interval milliseconds

Step 4: Heart rate beats / minute
RR Interval milliseconds

Step 5: QT method Tangent Threshold

Step 6: QT correction Bazett : 430
 Fridericia : 430
 Framingham : 430
 Hodges : 430
 Rautaharju : 424

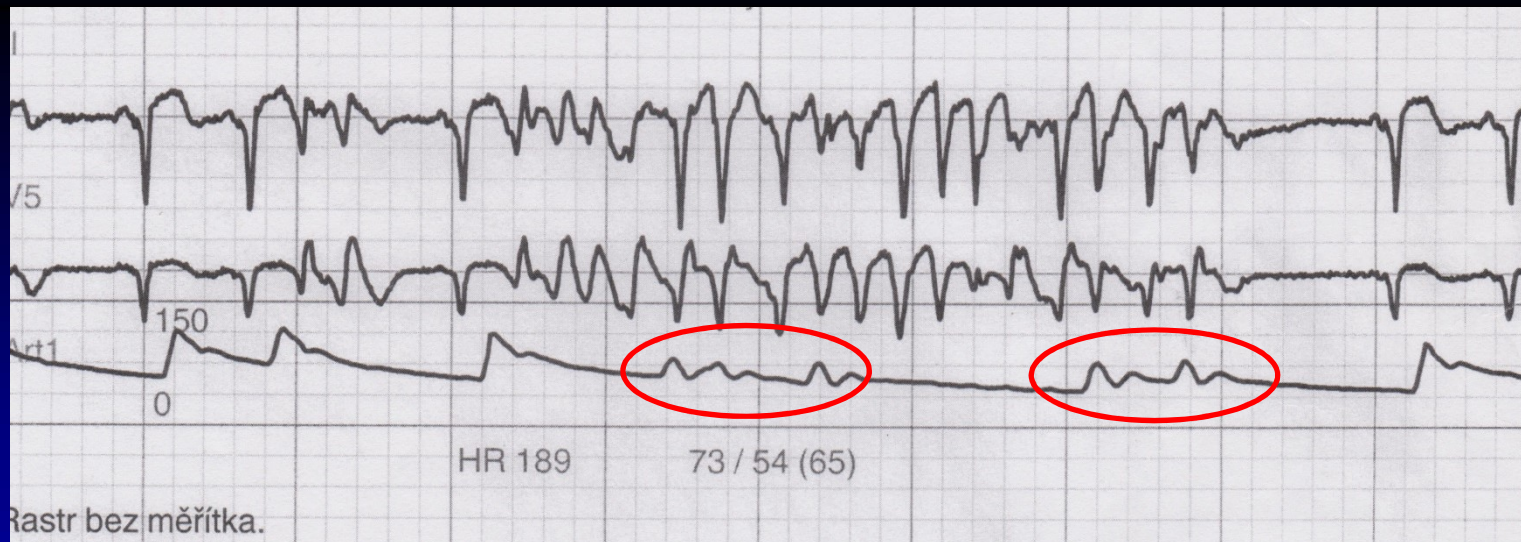
Calculate

Vedoucí příznak - synkopa

LQT1 – fyzická zátěž, skoky do vody

LQT2 - silné akustické podněty

velmi často křeče!!!



Genetická diagnostika LQTS

Nález patogenní mutace **přináší zásadní informaci pro** stratifikaci rizika a volbu terapie

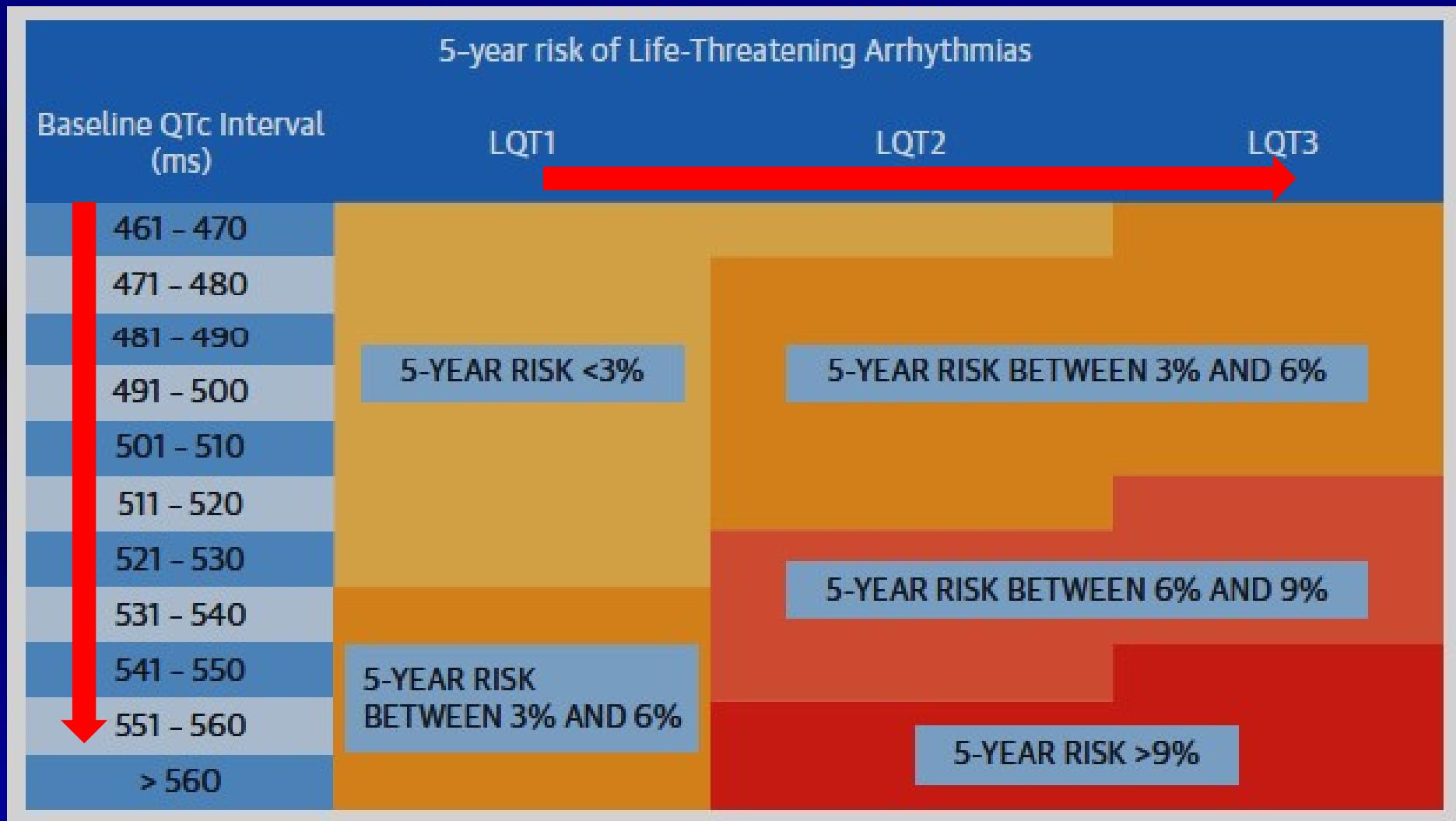
Mutaci v některém z genů najdeme u cca 95% pacientů s jasnou klinickou diagnózou

Nález mutace diagnózu potvrdí, ale nevyloučí.

Gene	Locus
LQTS	
Major LQTS genes	95 %
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5
KCNH2 (LQT2)	7q35-36
SCN5A (LQT3)	3p21-p24
Minor LQTS genes (listed alphabetically)	
AKAP9	7q21-q22
CACNA1C	12p13.3
CALM1	14q32.11
CALM2	2p21.3-p21.1
CAV3	3p25
KCNE1	21q22.1
KCNE2	21q22.1
KCNJ5	11q24.3
SCN4B	11q23.3
SNTA1	20q11.2

5-leté riziko oběhové zástavy u neléčených LQTS pacientů

JACC 2018, vol. 71, No 15, April 17, 1663-71



Základem léčby jsou betablokátory

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

neregistrované
práky

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
Mexiletine is indicated in LQT3 patients with a prolonged QT interval. ⁹⁴⁸	I	C
Beta-blockers should be considered in patients <u>with a pathogenic mutation and a normal QTc interval.</u> ⁸²	IIa	B

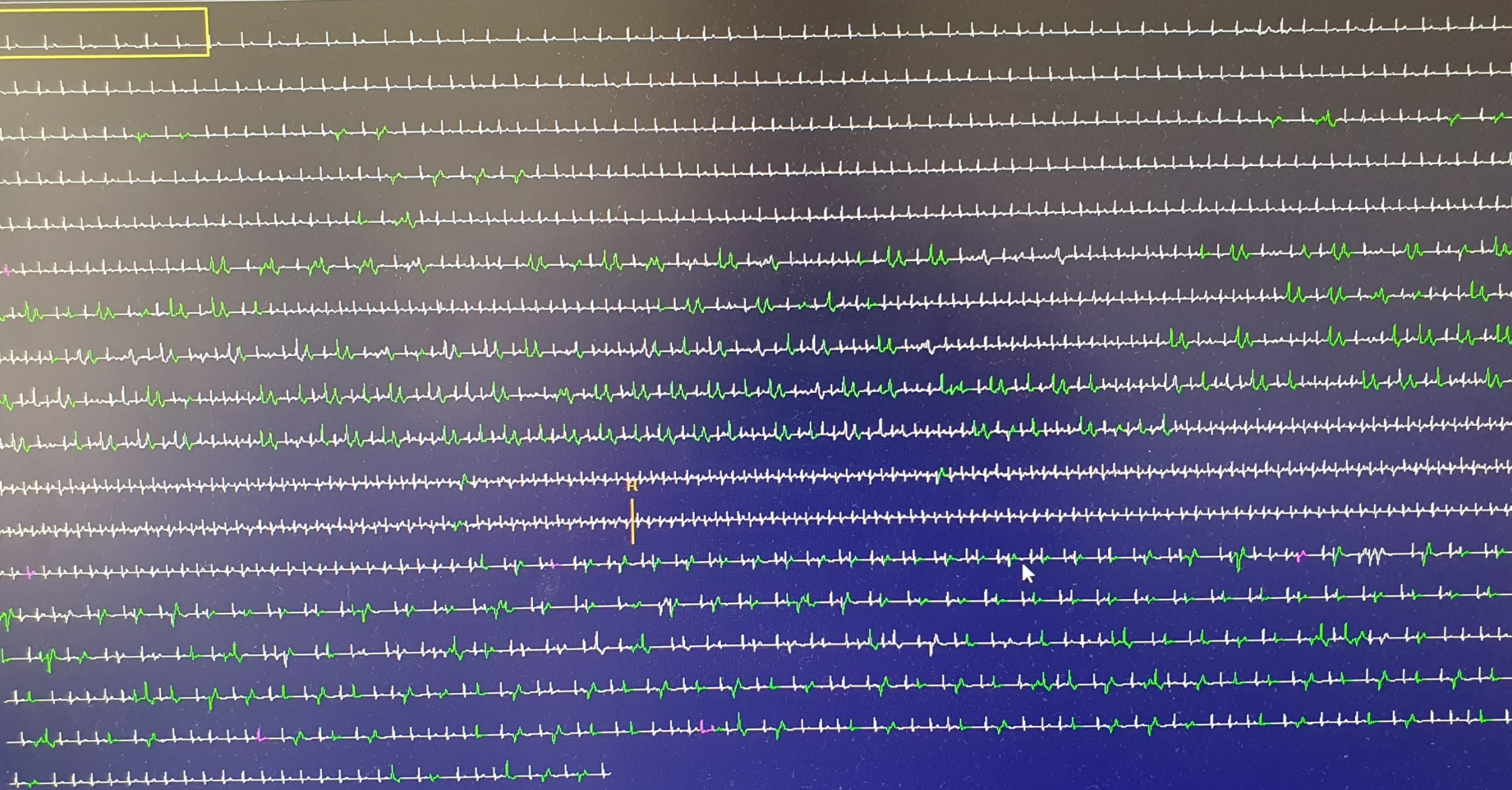
Katecholaminergní polymorfní
komorová tachykardie
(CPVT)

Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie CPVT

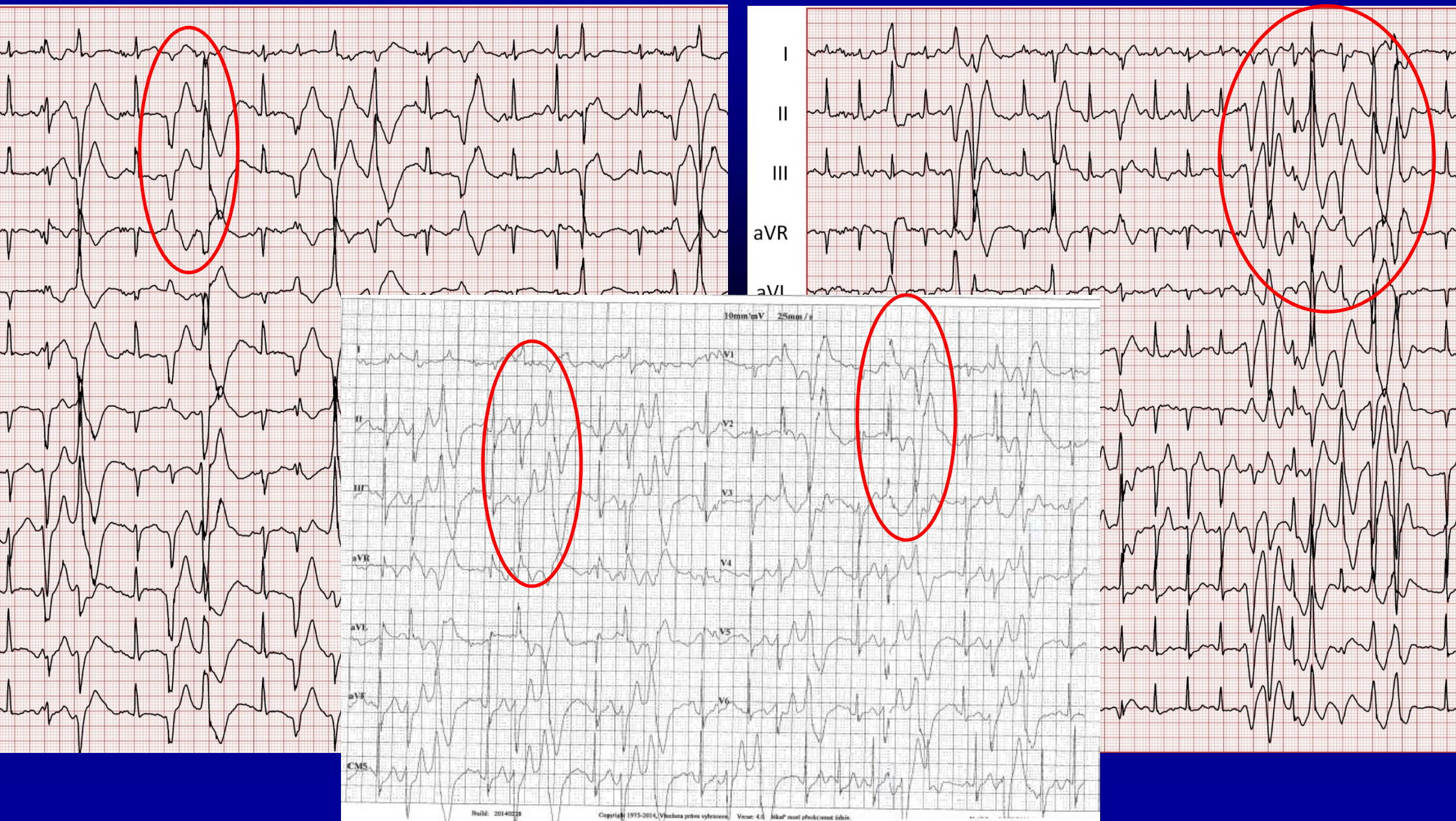
- vzácná autozomálně dominantně dědičná arytmie
- manifestace často dětském věku - synkopa při zátěži
- vysoká letalita - u 80% pacientů symptomy do 40 let
 - celková mortalita 30-50%
- klidový elektrokardiogram zcela normální

!! Ergometrie !!

Ergometrie při CPVT

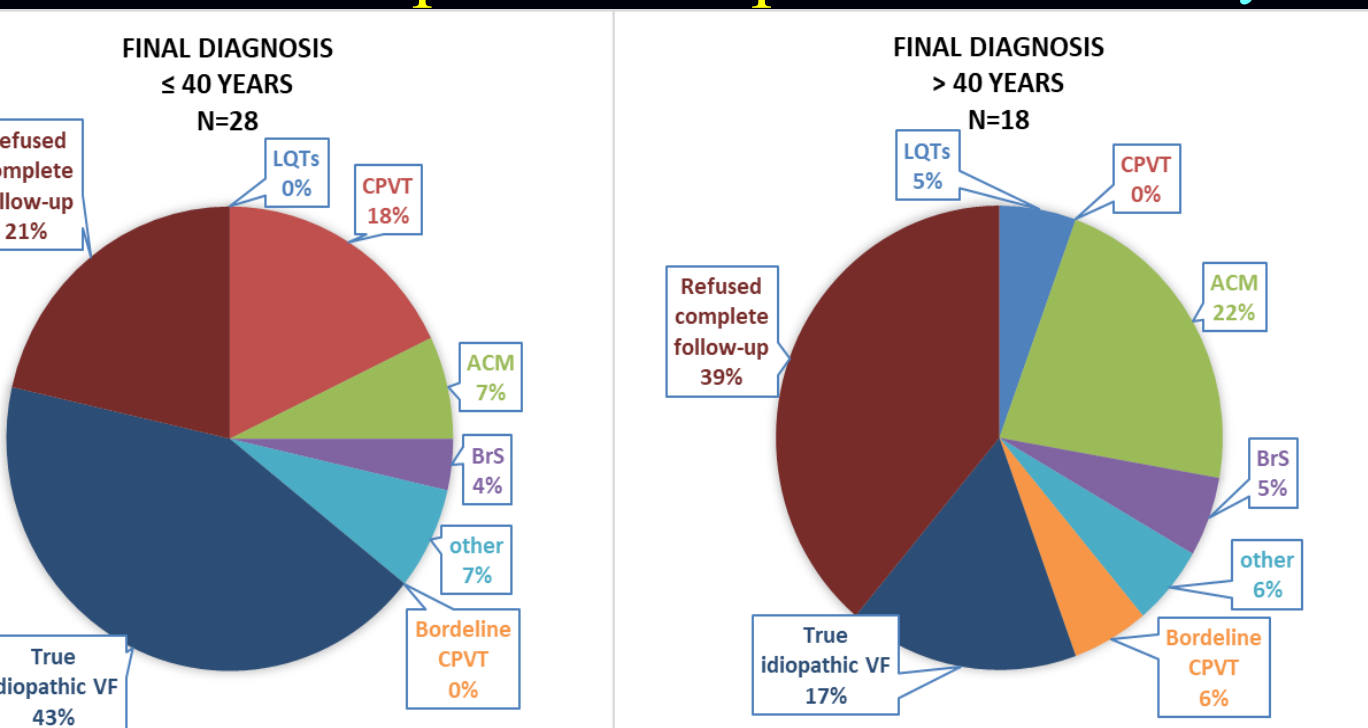


Bidirekční fenomén



Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie CPVT

- Je nejčastěji nerozpoznanou diagnózou u tzv. idiopatické fibrilace komor z důvodu neprovedení zátěžového testu nebo jeho špatné interpretace [Heart Rhythm 2019;16:1232–1239](#)



Lietava et al. Sci Rep 2024;14:14

Zátěžové EKG – ergometrie u KES



54 jedinců s komorovými extrasystolami
u 15 z nich zátěží indukované polymorfní KES

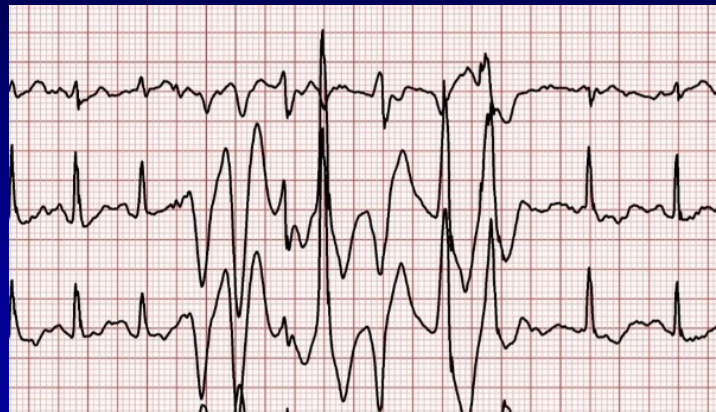
1x význ Mi reg, 2x ICHS dle SKG

3x arytmogenní KMP (1x PK, 2x LK) dle MRI

Ze zbylých 9 pacientů

5 hraniční pro dg CPVT

4 splňovali dg kritéria CPVT!!!



Brugada syndrom

Diagnóza Brugada syndromu

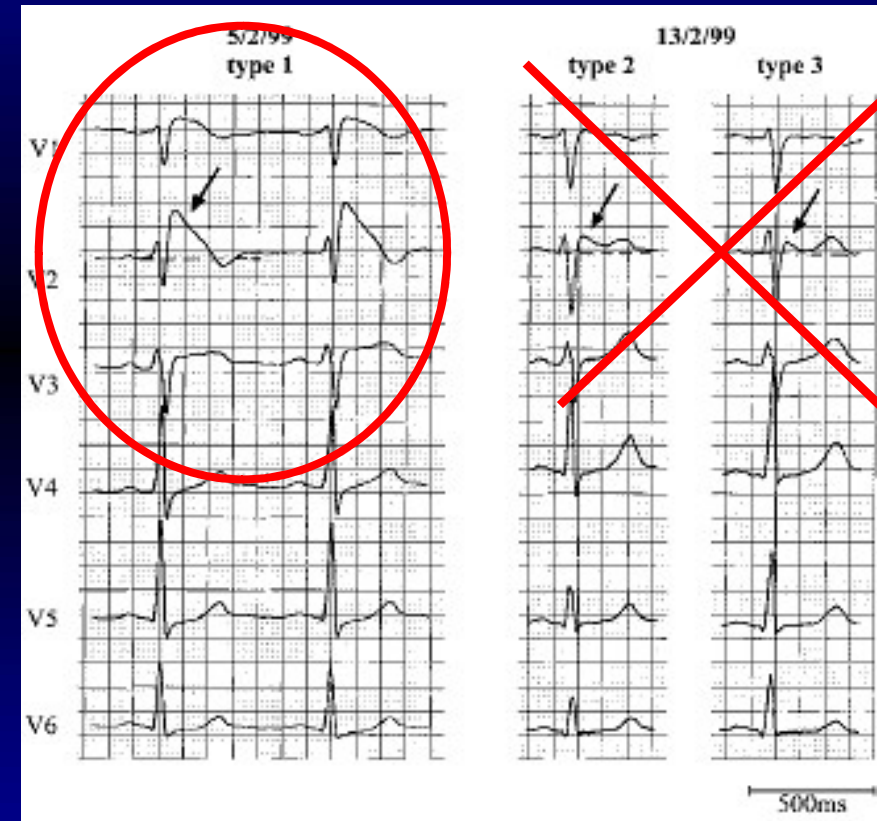
Brugadovské EKG typ 1

evace bodu J ≥ 2 mm + negat T vlna

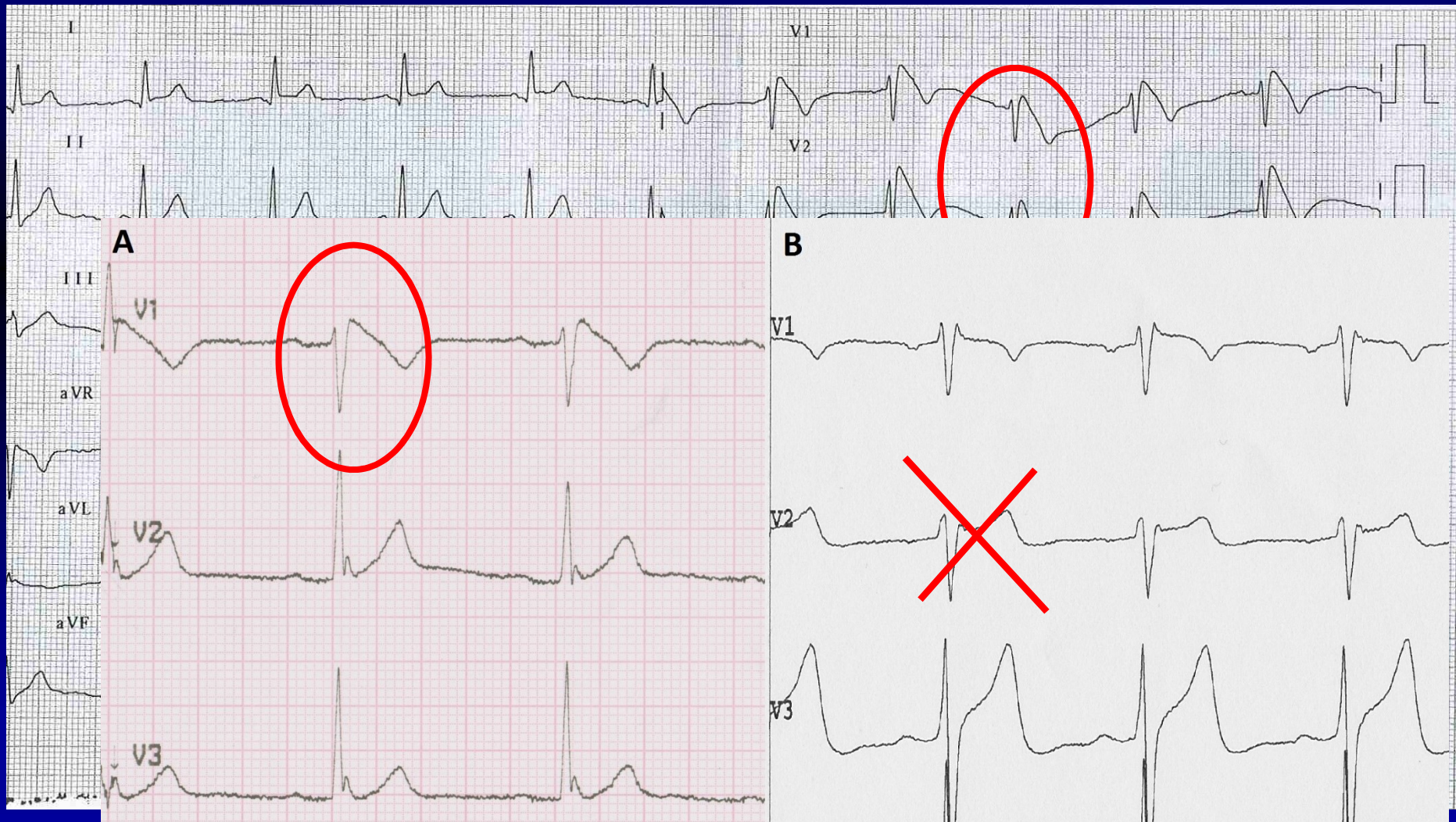
alespoň v jednom z pravých prekordiálních
svodů V1, V2

umístěných ve 2., 3. nebo 4. mezižebří

J Am Coll Cardiol 1992;20: 1391–1



Brugada EKG typ I



LQT syndrom podle 2022 ESC Guidelines

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

Recommendations	Class ^a	Level ^b
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>experienced a CA due to VF or PVT</u> and exhibit a <u>type 1 Brugada ECG induced by sodium channel blocker challenge or during fever.</u> ^{135,136,975,981,982}	I	C

Ajmalinový test můžeme zvažovat

BrS should be considered in patients with no other heart disease and induced type 1 Brugada pattern who have at least one of:

- Arrhythmic syncope or nocturnal agonal respiration
- A family history of BrS
- A family history of SD (<45 years old) with a negative autopsy and circumstance suspicious for BrS.

IIa

**!!Ajmalinový test doporučen
pouze po oběhové zástavě!!**

Arytmogenní kardiomyopatie ACM

Arytmogenní dysplazie pravé komory ARVD

Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory ARVC

geneticky podmíněné onemocnění srdečního svalu

- postihující PK, LK nebo obě komory
- charakterizované tukově-vazivovou přestavbou srdeční svaloviny
- která predisponuje k potenciálně letálním komorovým arytmiím

2023 ESC Guidelines

Arbelo E, et al. Eur Heart J 2023;44(37):3503-3626.

Diagnóza arytmogenní KMP – Padovská kritéria

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

Table 1

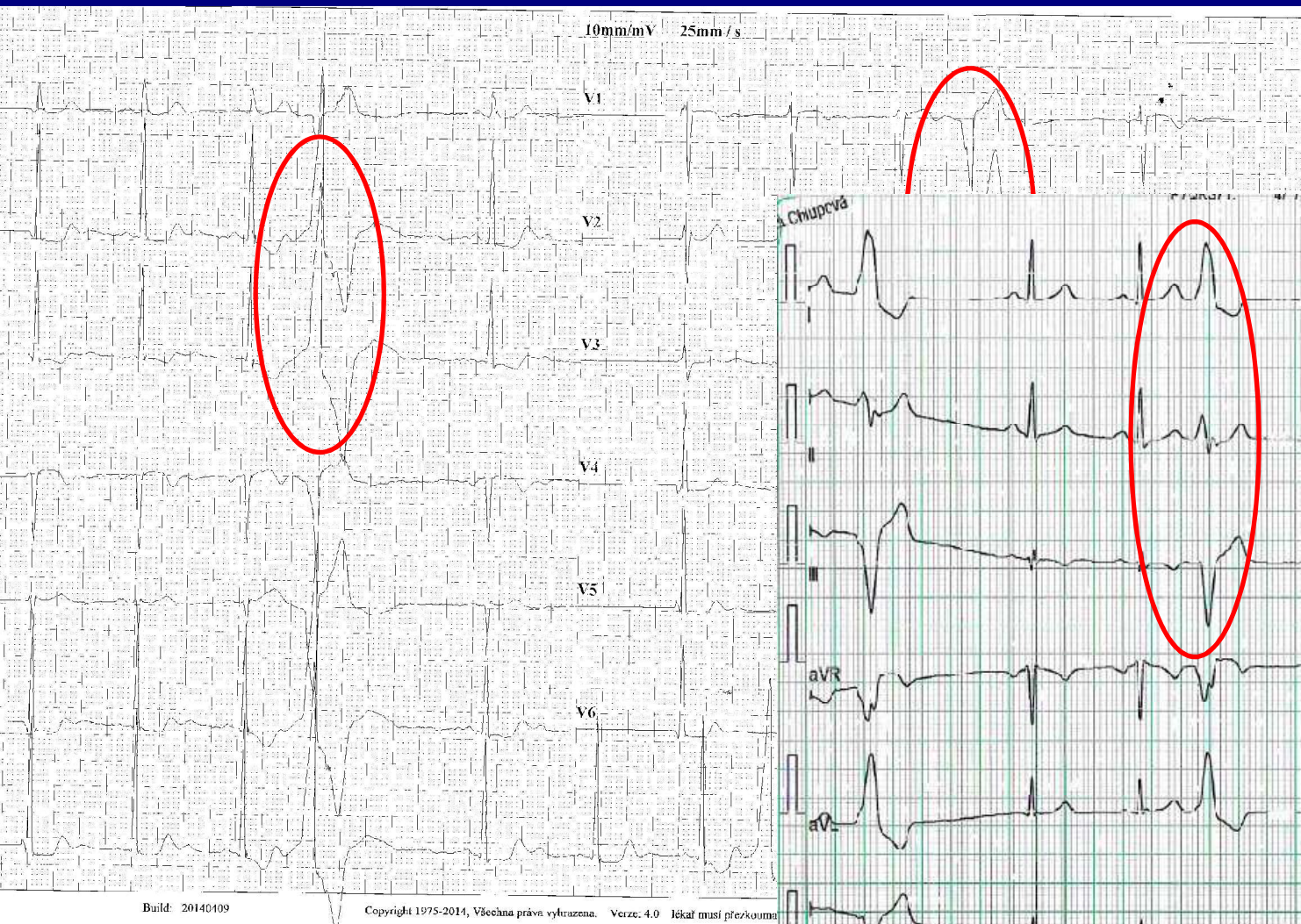
“Padua criteria” for diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy.

Category	Right ventricle (upgraded 2010 ITF diagnostic criteria)	Left ventricle (new diagnostic criteria)
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<p>By echocardiography, CMR or angiography: Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging plus one of the following: <ul style="list-style-type: none"> global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms) global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall 	<p>By echocardiography, CMR or angiography: Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Global LV systolic dysfunction (depression of LV EF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both
II. Structural myocardial abnormalities	<p>By CE-CMR: Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Transmural LGE (stria pattern) of ≥ 1 RV region(s) (inlet, outlet, and apex in 2 orthogonal views) <p>By EMB (limited indications): Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue 	<p>By CE-CMR: Major</p> <ul style="list-style-type: none"> LV LGE (stria pattern) of ≥ 1 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall (subepicardial or midmyocardial), septum, or both (excluding septal junctional LGE)

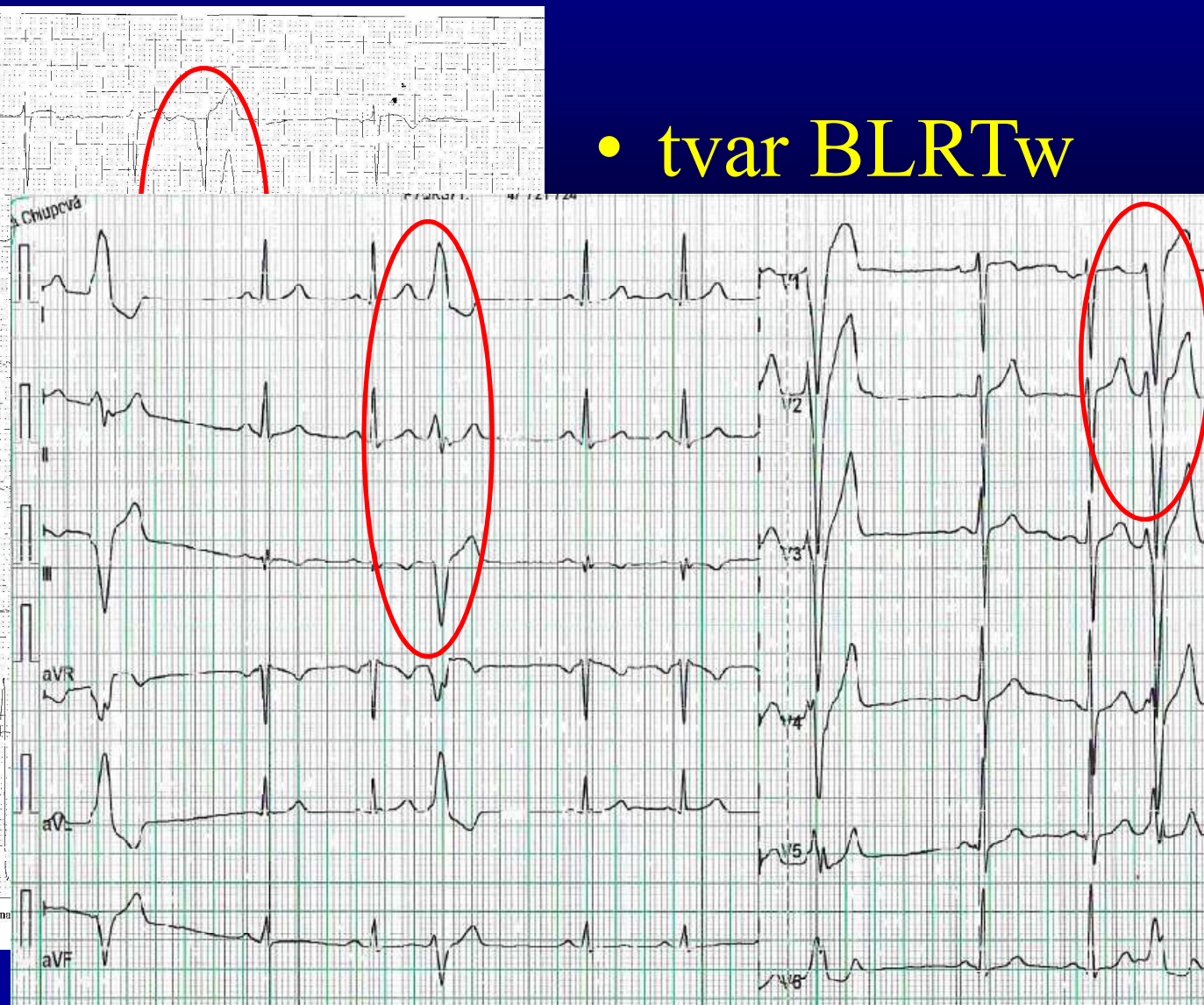
LGE – late gadolinium enhancement – pozdní syčení dle MR

Pro diagnózu ACM je nezbytně nutná přítomnost alespoň 1 kritéria z kategorií I. a

KES – RVOT vs. non-RVOT



- tvar BLRTw



15 Genes implicated in arrhythmogenic cardiomyopathy

Locus	Phenotype/syndrome
12p11.21	Classic ARVC. BiVACM and ALVC in a minority of cases.
6p24.3	Frequent BiVACM and ALVC. Occasional skin features.
18q12.1	Frequent BiVACM and ALVC. Associated with Brugada Syndrome.
18q12.1	ARVC. Less frequent BiVACM and ALVC.
7q32.1	ALVC. Right ventricular involvement is rare.
17q21.2	Naxos disease (cardioectodermatolysis).
3p25.1	ARVC and BiVACM.
6q22.31	Frequent ALVC/DCM.


Table 14 Genes implicated in dilated cardiomyopathy

Gene	Locus	Phenotype-syndrome	Protein (functional effect)	Frequency	ClinGen class
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 zpřesní primární prevenci NSS u DKMP a AKM

<p>ICD implantation should be considered in DCM/NDCM patients with a LVEF <50% and ≥2 risk factors (syncope, LGE on CMR, inducible SMVT at rest, pathogenic mutations in LMNA,^d PLN, FLNC, and RBM20 genes).</p>	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. 370,380,38

Závěrem – jak nepřehlédnout arytmický syndrom

- popis QT intervalu je nedílnou součástí hodnocení EKG
- zátěžový test – ergometrie – je důležitým arytmologickým vyšetřením – adrenergně indukované polymorfni KES
- neobejdeme se bez MR srdce
- a také genetické vyšetření přináší klíčové informace nejen pro diagnózu ale také rizikovou stratifikaci

Kardiogenetická ambulance IKK FN Brno

Rádi vyšetříme pacienty:

- s četnými KES
- s podezřením na prodloužený QT interval či Brugada syndrom
- s náhlým úmrtím v rodině

Tel.: 53223 2980

s. Tereza Chlupová – **objednání k vyšetření včetně návaznosti na dětskou kardiologii a genetickou konzultaci**

Prof. MUDr. Tomáš Novotný, Ph.D.

MUDr. Irena Andršová, Ph.D.

MUDr. Kateřina Helánová, Ph.D.