

MUDr. Alice Křebsová, Ph.D.



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)

Kdy iniciovat genetické vyšetření v kardiologii

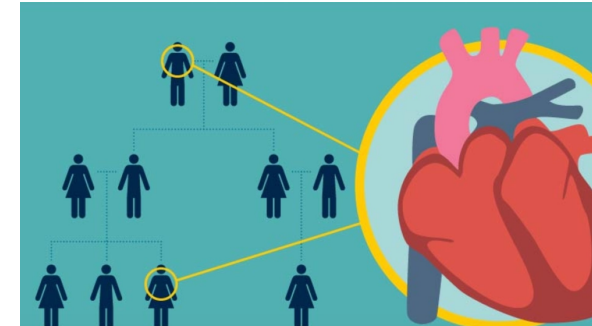
Genetika v kardiologii

Dědičná kardiovaskulární onemocnění

Kardiomyopatie

Onemocnění aorty/chlopenní vady/vrozené vady

Arytmogenní syndromy



**Riziko náhlé srdeční smrti (SCD) – *post mortem*
genetika**

„Kaskádové vyšetření“ v rodině musí být součástí genetického vyšetření

Kardiologické vyšetření jedinců s genetickým rizikem

Onemocnění přítomno

- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí
- Nabídnout vyšetření **geneticky příbuzných osob a potomků** (vyšetření od cca. 10. roku života) („*kaskádové genetické testování*“)

Onemocnění není přítomno

- Pokračování v pravidelných kontrolách **(2-5 let)** kvůli možnosti pozdního rozvoje daného onemocnění

Kdy indikovat genetické vyšetření 1

Stanovili jste diagnózu dědičné kardiomyopatie (i posmrtně)

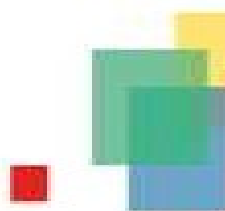
HKMP

DKMP

NDLVC

ARVC

RKMP



Kdy indikovat genetické vyšetření 2

Stanovili jste diagnózu dědičného arytmiického syndromu (i posmrtně – SADS, SIDS, SUDS, SUDI)

Syndrom dlouhého QTc intervalu (LQT)

Syndrom bratří Brugádů (BrS)

Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (CPVT)

Syndrom krátkého QTc intervalu (SQT)

Porucha vzniku a vedení el. Vzruchu (CCD/PCCD)

Symptomatický AVB < 50. rokem života

Familiární nemoc sinusového uzlu (SND)

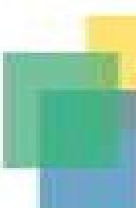
Familiární fibrilace síní (FAF)

Komorové arytmie nejasné příčiny

Přežitá srdeční zástava

Náhlá arytmiická smrt (SADS, SUDS)

Náhlé úmrtí v epilepsii (SUDEP)



Kdy indikovat genetické vyšetření 3a

Stanovili jste diagnózu aortálního syndromu (i posmrtně)

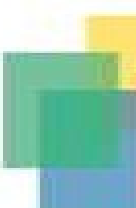
Akutní disekce velké tepny (aorta, koronární tepny, intrakraniální, vertebrální...)

Aneurysma aorty (Z-Score > 3, cca > 45 mm) bez ohledu na věk a:

: bez rizikových kardiovaskulárních faktorů

: pozitivní rodinná anamnéza (SCD, aneurysma, chlopenní vady)

: syndromální postižení (ad Ghentské Score)



Kdy indikovat genetické vyšetření 3b

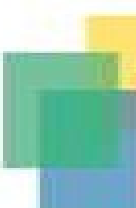
Stanovili jste diagnózu bikuspidální aortální chlopně

Provedete kaskádový rodinný screening:

: pozitivní rodinná anamnéza (SCD, aneurysma, chlopenní vady)

: syndromální postižení (ad Ghentské Score)

: cibulovité rozšíření kořene aorty (ne typičtější ascendentní fenotyp tzv. bikuspidální valvulo-aortopatie)



Kdy indikovat genetické vyšetření 3c

Stanovili jste diagnózu prolapsu mitrální chlopně

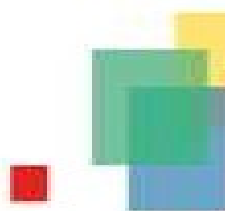
Provedete kaskádový rodinný screening:

: pozitivní rodinná anamnéza (SCD, aneurysma, chlopenní vady)

: syndromální postižení (ad Ghentské Score)

: cibulovité rozšíření kořene aorty

: arytmogenní fenotyp (aMVP)

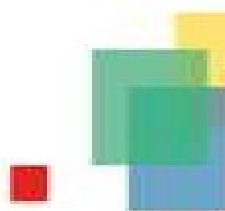


Co čekat od genetického vyšetření?

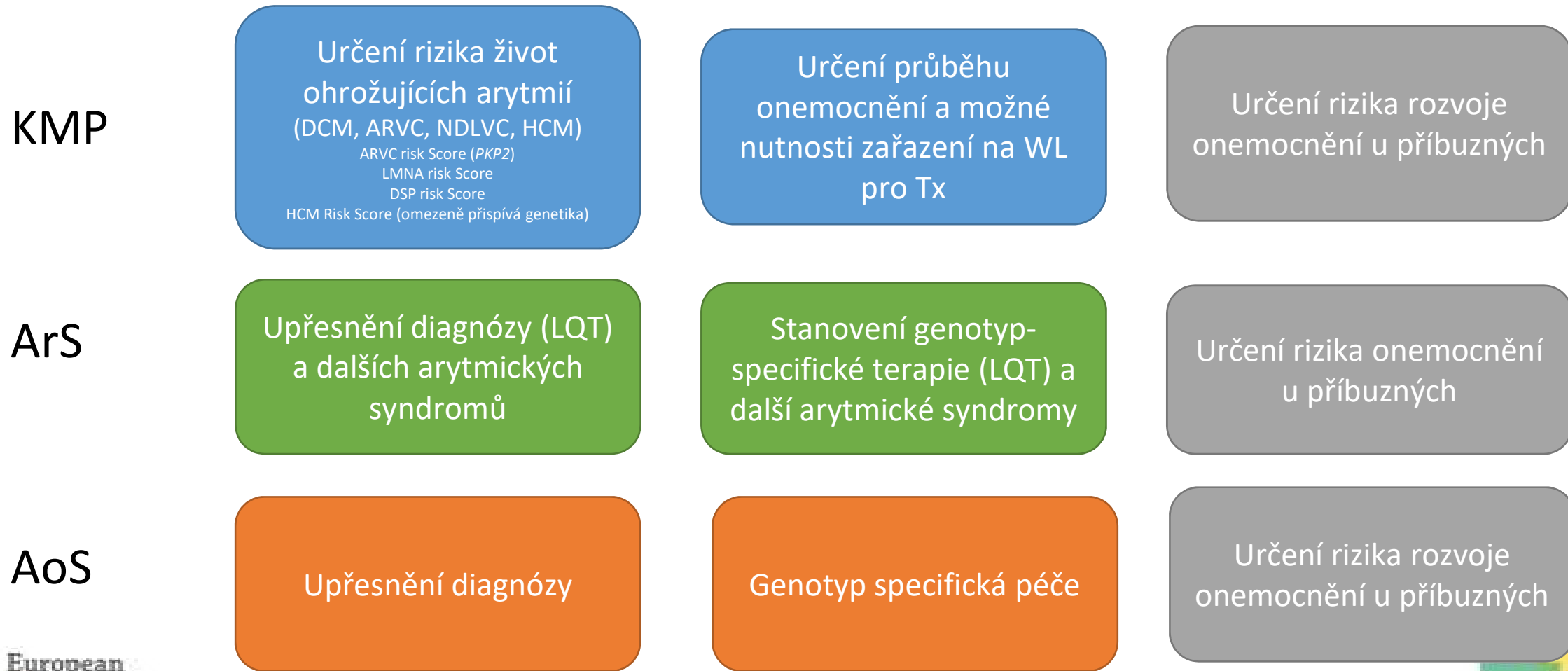
- Jistá/velmi pravděpodobná molekulární příčina (P/LP varinta)
 - kardiomyopatie 30%
 - arytmičné syndromy 40-60%
 - aortální syndromy 20%
 - náhlá srdeční smrt 20-30%

Negativní výsledek genetického vyšetření nevylučuje Vaši klinickou diagnózu

**Nemá moc smysl indikovat genetiku při diagnostických rozpacích
(genetika nic neprokáže ani nevyloučí)**



V případě jasně určeného genetického onemocnění je význam:



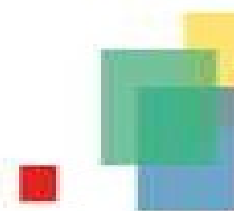
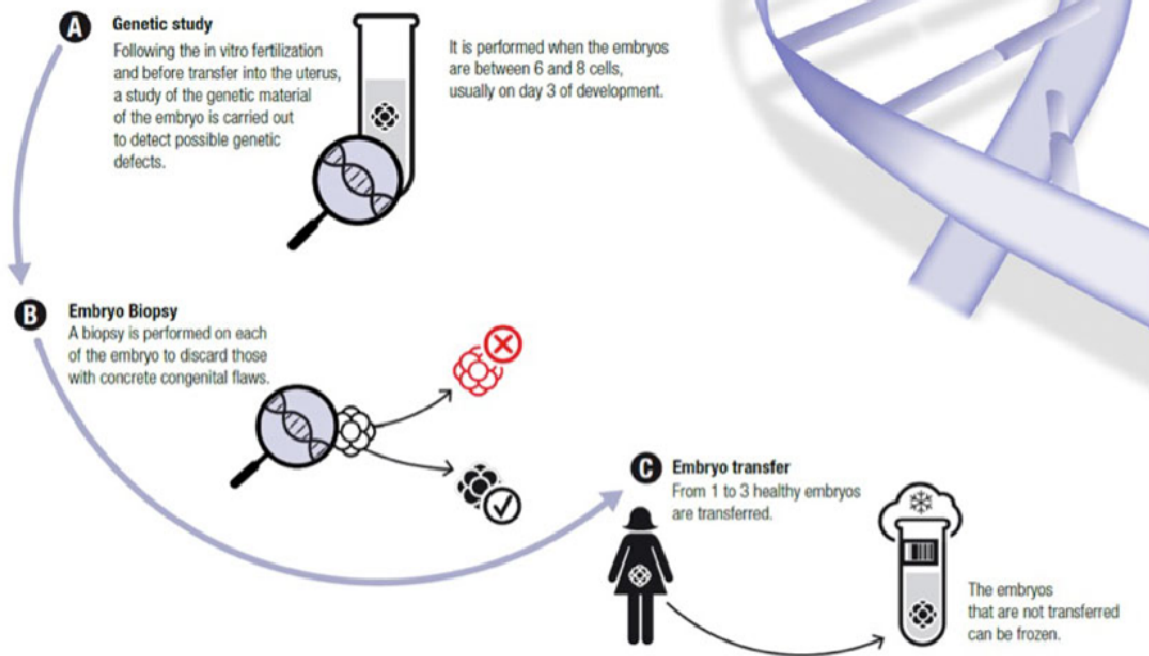
Další význam genetického testování pro některé pacienty

Preimplantační diagnostika – primární prevence onemocnění u potomků

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 kardiomyopatií, arytmii, aortálních syndromů a případů náhlého úmrtí

Výsledky genetického vyšetření by neměly trvat déle než 6 měsíců, měly by být diskutovány mezioborovým týmem (cave varianty VUS)

Určení dědičné příčiny onemocnění je aktuálně možné asi u 1/5 – 1/3 rodin

Negativní genetické vyšetření nevylučuje dědičnou formu

Opakované re-analýzy molekulárně genetických dat jsou nutné

Genomové sekvenování snad zvýší záchyt, ale bude nutno rozvinout RNA diagnostiku



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 Krebsová^a, Eva Kutílková^a, Veronika Zoubková^b, Terezia Tavačová^c, Petra Peldová^b, Lenka Piherová^d, Pavel Votýpka^b, Štěpánka Pohlová Kučerová^e, Ilga Grochová^f, Andrea Gřegořová^g, Daniela Žáková^h, Tomáš Freiburger^h, Jan Janoušek^c, Tomáš Novotnýⁱ, Milan Macek^b

^a Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, ERN GUARD-Heart

^b Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, ERN ITHACA

^c Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, ERN GUARD-Heart

^d Klinika dětí a dorostu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

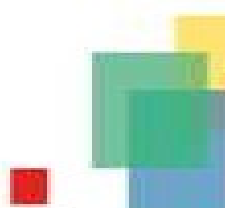
^e Ústav soudního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^f I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Centrum prenatální diagnostiky Brno, Brno

^g Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky (ÚKMPLG), Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^h Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno

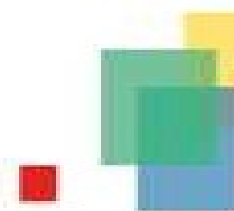
ⁱ Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno



Děkuji za pozornost

rare.heart@ikem.cz

alice.krebsova@ikem.cz

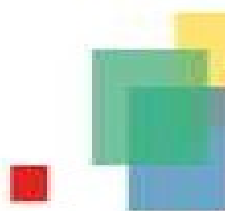


Klinicko-genetická konzultace by měla předcházet molekulárně -genetickému vyšetření

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

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

Informování o možnostech (primární) prevence onemocnění u potomků



„Variant of unknown significance“ – VUS, klasifikace 3, dle ACMG: PM2, PP3

Efekt nalezené varianty je aktuálně zcela nejasný/neznámý

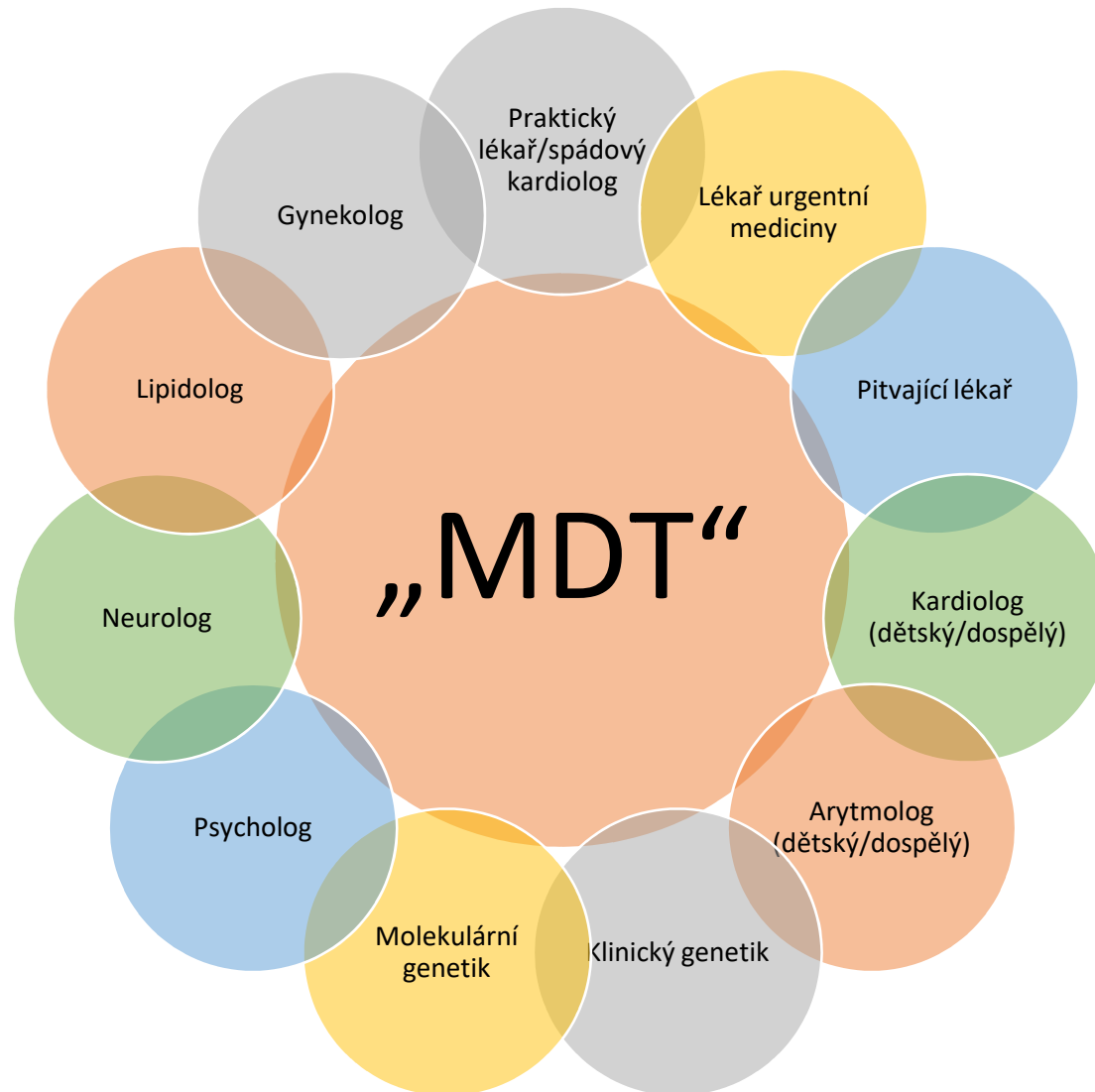
Varianta by neměla být referována pacientovi ani jeho ošetřujícímu lékaři

Nelze na jejím základě upravovat terapii

Nelze na jejím základě prediktivně testovat příbuzné

Je vhodná opakovaná re-analýza v intervalu cca 3-5 let

Multidisciplinární tým – genetika v kardiologii

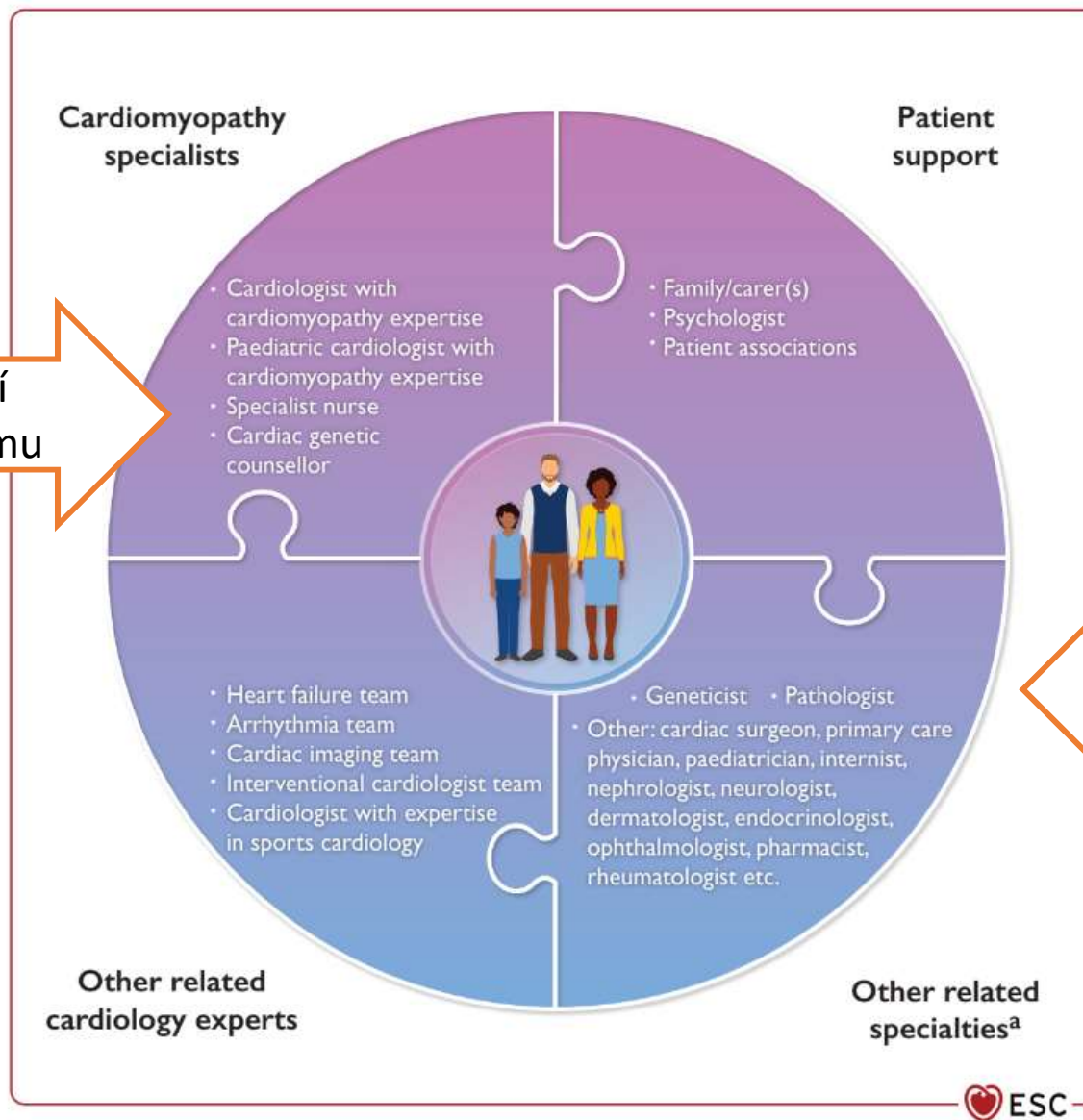




**2023
of car**

Genetika součástí
mezioborového týmu

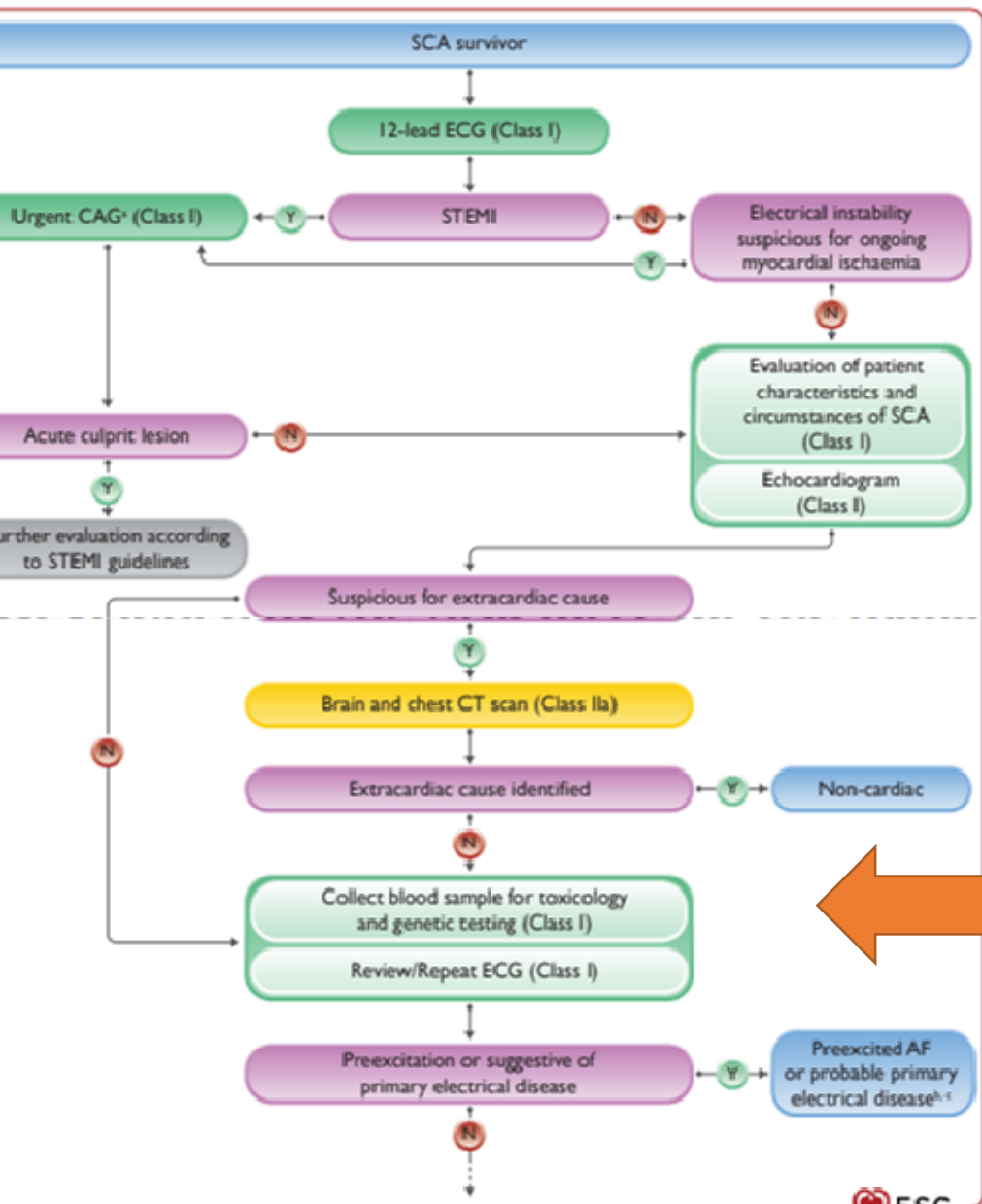
**Authors/1
Alexandru
Juan R. Gil
Roberto E
(Netherla
Rudolf A.
(United K
(Spain), K
Ruxandra
Giuseppe
(Denmark
Sanjay Sh
James S. V
(United K**



Genetika součástí
mezioborového týmu

Arbelo et al. 2023 **Figure 5** Multidisciplinary care of cardiomyopathies. ^aThe list presented is not exhaustive and represents examples of specialties that often interact in the cardiomyopathy care of cardiomyopathy patients.

3503–3626, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>



5.2.4. Scenario 4: Sudden death victim

An algorithm for the evaluation of SD victims is presented in *Figure 7*.

Potential genetic cardiac disease can be identified in 25–49% of cases of SCD in the young (<50 years of age). This may also affect relatives of the deceased.^{25,56,59} To find the cause of death, it is important to collect all available data on prior symptoms, comorbidities, and family history.^{25,56,215,262,263}

The main role of autopsy in SD is to establish the cause of death. An expert cardiac pathologist alters the initial diagnosis in 41% of cases, highlighting the need for expert evaluation.^{263–265} Inherited cardiac diseases identified at autopsy include cardiomyopathies (HCM, DCM, ARVC) and premature CAD.^{25,27,56,266} A toxicology screen can reveal drug overdose or polypharmacy in 31–56% of young SD cases.^{267,268} In autopsy-negative cases with negative toxicology, the term sudden arrhythmic death syndrome (SADS) may be applied and primary electrical diseases are potential causes.^{56,183,223,253} Retaining tissue for DNA extraction is important for post-mortem genetic analysis, where the yield can be as high as one out of three.^{183,269,270}

Clinical evaluation of first-degree relatives is important if the cause of death after autopsy is unknown (*Section 5.2.5*, scenario 5) or

and the
th
lea
mer
of s
(ES
'aed



nd the
rrhythmic and the

Aortální syndromy



ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) 00, 1–163
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>

2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases

Genetika součástí
mezioborového týmu

Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology. Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Reference Network on Rare Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Hypertension (ESH).

Authors/Task Force Members: Lucia Mazzolai ¹, (Chairperson), Gisela Teixido-Tura ², (Task Force Co-ordinator) (Spain), Vinko Boc ³, (Task Force Co-ordinator) (Switzerland), Eduardo Bossone ⁴ (Italy), Marianne Brodmann ⁵ (Austria), Alessandra Bura-Rivière ⁶ (France), Julie De Backer ⁷ (Belgium), Sebastien Deglise ⁸ (Switzerland), Alessandro Della Porta ⁹ (Italy), Christian Heiss ¹⁰ (United Kingdom), Marta Kałużna-Ochocka ¹¹ (Poland), Donata Kurpas ¹² (Poland), Carmel M. McEniery ¹³ (United Kingdom)

