

# 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<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 Freiburger<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

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 27. 6. 2023

Přijat: 16. 7. 2023

Dostupný online: 20. 9. 2023

### Klíčová slova:

Dědičná kardiovaskulární onemocnění

Genetická analýza

Kaskádový rodinný screening

## SOUHRN

Genetika se v současné kardiologii uplatňuje zejména u kardiovaskulárních onemocnění s mendelovskou dědičností. Mezi tato onemocnění patří kardiomyopatie, dědičné formy arytmiických syndromů, aortální syndromy a některé vrozené vývojové vady. Společným rizikem všech zmíněných skupin onemocnění je náhlá srdeční smrt, proto je důležitou součástí i posmrtné vyšetření a péče o příbuzné a pozůstalé.

Cílem klinicko-genetického vyšetření a genetického poradenství v kardiologii je provést podrobný popis onemocnění – fenotypizaci, sestavení rodokmenu, kaskádový kardiologický screening v rodině a v indikovaných případech molekulárně-genetickou diagnostiku – genotypizaci.

Znalost molekulární podstaty genetických onemocnění otvírá možnosti tzv. molekulárně genetické stratifikace onemocnění, jejímž cílem je personalizovaná péče o nemocné a jejich příbuzné. Kardiogenetické vyšetření je komplexní záležitost, kdy je třeba budovat mezioborové týmy. Komunikace mezi jednotlivými odborníky i týmy v národním měřítku je zcela zásadní pro zajištění péče o pacienty s často velmi vzácnou až raritní formou dědičného onemocnění.

© 2023, ČKS.

## ABSTRACT

In contemporary cardiology, genetics is mainly applied to cardiovascular diseases with Mendelian inheritance. These diseases include cardiomyopathy, hereditary forms of arrhythmic syndromes, aortic syndromes, and some congenital developmental defects. The common risk of all mentioned groups of diseases is sudden cardiac death, which is why post-mortem examination and care for relatives and survivors are an important part.

The goal of clinical genetic examination and genetic counselling in cardiology is to carry out a detailed description of the disease – phenotyping, compiling a family tree, cascade cardiology screening in the family and, in indicated cases, molecular genetic diagnosis – genotyping.

**Adresa pro korespondenci:** Mgr. Bc. Eva Kutílková, Ph.D., Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: eva.kutilkova@ikem.cz

**DOI:** 10.33678/cor.2023.057

**Keywords:**

Genetic analysis

Family cascade screening

Inherited cardiovascular diseases

Knowledge of the molecular nature of genetic diseases opens up the possibilities of the so-called molecular genetic stratification of diseases, the goal of which is personalized care for patients and their relatives. Cardiogenetic examination is a complex matter, where it is necessary to build interdisciplinary teams. Communication between individual experts and teams on a national scale is absolutely essential to ensure care for patients with rare and very rare forms of hereditary disease.

## Úvod

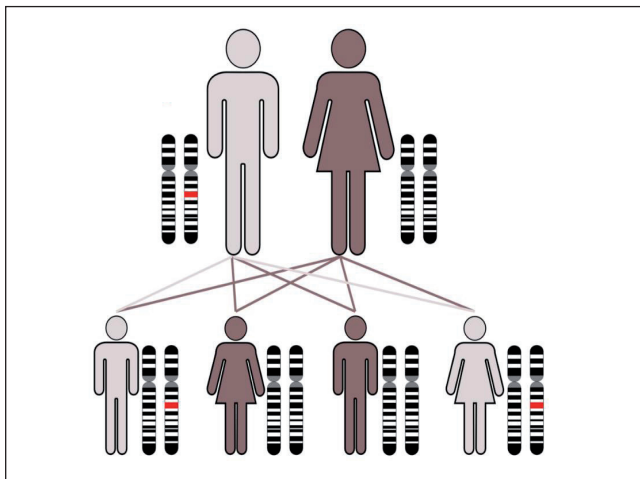
Dědičná kardiovaskulární onemocnění se dělí do tří hlavních skupin onemocnění srdečního svalu: 1. dědičné kardiomyopatie, 2. dědičné arytmiické syndromy spojené s normálním strukturálním nálezem na srdci a 3. dědičné aortální syndromy často spojené s chlopenními vadami typu bikuspidální aortální chlopeč nebo prolaps mitrální chlopně. Do skupin dědičných kardiovaskulárních onemocnění je vhodné zařadit také dědičné metabolické onemocnění typu familiární hyperlipidemie, jejíž následky řeší především kardiologové či angiologové. Společným jmenovatelem dědičných kardiovaskulárních onemocnění je riziko náhlé srdeční smrti u jedinců mladších 50 let (obr. 1).

### Riziko náhlé srdeční smrti

- Kardiomyopatie
- Arytmogenní syndromy
- Onemocnění aorty / chlopenní vady
- Dědičné formy hyperlipidemie

Obr. 1 – Typy dědičných kardiovaskulárních onemocnění spojených s náhlou srdeční smrtí

Náhlá srdeční smrt je dle současných studií prvním a posledním projevem dědičného onemocnění až v polovině případů a v případě kardiomyopatií často předchází rozvoji jednoznačných strukturálních změn srdečního svalu.<sup>1-3</sup>



Obr. 2 – Nejčastější princip dědičnosti kardiovaskulárních onemocnění je autosomálně dominantní, kdy je přenos vloh nezávislý na pohlaví a přími příbuzní mají 50% pravděpodobnost nosičství dané vloh.

Naprostá většina dědičných kardiovaskulárních onemocnění se dědí autosomálně dominantně, tedy příbuzní postižených jedinců jsou v 50% riziku nosičství příčinné varianty a současně v riziku náhlé srdeční smrti (obr. 2). Malé procento dědičných kardiovaskulárních onemocnění vykazuje dědičnost autosomálně recesivní, X-vázanou nebo mitochondriální. Ve všech případech je vyjádřena neúplná penetrance a variabilní expresivita, umocněná lyonizací X chromosomu v případě dědičnosti vázané na pohlaví a mitochondriální heteroplazmií v případě mitochondriálních onemocnění. Obzvláště X-vázaná a mitochondriální onemocnění postihují více orgánů, což ale platí i pro mnohé dědičné aortální syndromy.

Indikaci ke kardiogenetické konzultaci stanoví ošetřující kardiolog nebo lipidolog, pokud zjistil klinickou diagnózu některé z forem dědičného kardiovaskulárního onemocnění. U potenciálně dědičných kardiomyopatií či arytmiických syndromů je kromě jasné klinické diagnózy důležitá pozitivní rodinná anamnéza srdečního selhání, náhlé srdeční smrti, nutné implantace kardiostimulátoru, časné mozkové příhody, epilepsie a dalších možných multiorgánových postižení v rodině. Genetické vyšetření je namístě také v případě setrvalé komorové tachykardie, přežití formy srdeční zástavy, atrioventrikulární blokády u jedinců mladších 50 let nebo fibrilace síní u mladších 35 let. V případě akutní disekce aorty, koronární cévy nebo karotid je třeba myslet na dědičnou aortopatii. Obzvláště u jedinců < 60 let bez jasných rizikových faktorů či s pozitivní rodinnou anamnézou náhlé srdeční smrti, kardiologické operace apod. je dědičná diagnóza pravděpodobná. Dále je genetické vyšetření vhodné i u nemocných s aneurysmatem aorty > 45 mm i těch s vadou na aortální chlopi či prolapsem mitrální chlopně nebo bez nich.

Na familiární hypercholesterolemii je potřeba myslet při hodnotách LDL cholesterolu vyšších než 5 mmol/l, výskytu šlachových xantomů a srdečním infarktu (či jiných komplikacích aterosklerózy) u mužů mladších 50 let a žen mladších 60 let jak v osobní, tak rodinné anamnéze (obr. 3).<sup>1,3-5</sup>

## Mezioborové kardiogenetické vyšetření

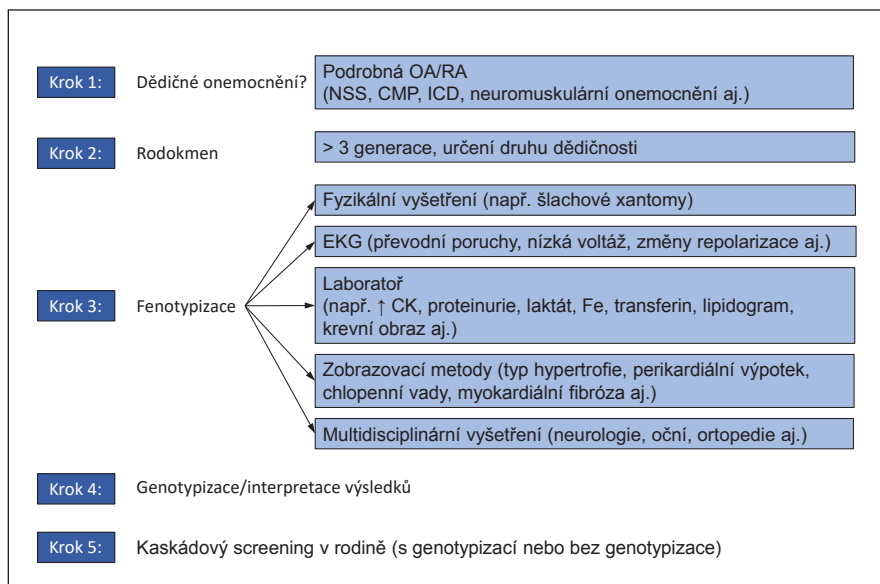
Kardiogenetická péče představuje v principu mezioborové, komplexní vyšetření (obr. 4). Jeho součástí je kliniko-genetická konzultace se získáním podrobné osobní a rodinné anamnézy. V rámci osobní anamnézy je nutno se zaměřit na zjištění všech průvodních neurologických, jaterních, renálních a jiných onemocnění, která se mohou vyskytovat v rámci syndromového postižení.<sup>1,4,6,7</sup> Součástí konzultace je také sestavení rodokmenu alespoň ve třech generacích s určením dalších rodinných příslušníků v riziku onemocnění. Těmto by mělo být nabídnuto kardiologické screeningové vyšetření s cílem primární prevence závažných komplikací na principech kaskádového rodinného vyšetření (tabulka 1, obr. 5).<sup>8</sup>

## Kdy pomyslet na potenciálně dědičné onemocnění:

- Stanovili jste diagnózu potenciálně dědičné kardiomyopatie:**
  - HKMP, DKMP, ARVC, ALVC, BiV-ACM, RKMP, LVNC
- Stanovili jste diagnózu dědičného arytmiického syndromu:**
  - LQT, CPVT, BrS, PCCD, SND/FS, SQT aj. nebo
  - setrvalá komorová tachykardie (mono-/polymorfni) nebo
  - fibrilace komor nebo
  - náhlá srdeční smrt nebo
  - AVB (symptomatická) < 50 let nebo
  - FS < 35 let
- Stanovili jste diagnózu potenciálně dědičného onemocnění aorty:**
  - Akutní disekce aorty/velké tepny (koronární, vertebrální):
  - Aneurysma aorty > 45 mm:
    - pozitivní RA (aneurysma/disekce velkých cév, NSS < 45 let, valvulopatie) nebo
    - věk < 50 let případně věk 50–60 let bez osobní anamnézy arteriální hypertenze nebo
    - syndromální forma (multiorgánové postižení – např. Ghent skóre)
- BAV, prolaps mitrální chlopně s aneurysmatem aorty / bez aneurysmatu aorty**
- Hyperlipoproteinemie, časná ateroskleróza a její komplikace**
  - LDL-cholesterol > 5 mmol/l, šlachové xantomy a srdeční infarkt či jiné komplikace aterosklerózy u mužů < 50 a žen < 60 let v osobní či rodinné anamnéze
- Náhlá srdeční smrt**

## Obr. 3 – Kdy pomyslet na potenciálně dědičné onemocnění.

ALVC – arytmogenní kardiomyopatie levé komory (arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy); ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy); AVB – atrioventrikulární blokáda; BAV – bikuspidální aortální chlopeč (bicuspid aortic valve); BiV-ACM – arytmogenní kardiomyopatie obou komor (biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy); BrS – syndrom Brugadaových; CPVT – katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia); DKMP – dilatační kardiomyopatie; FS – fibrilace síní; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; LQT – syndrom dlouhého intervalu QT (long QT syndrome); LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie (left ventricular noncompaction); NSS – náhlá srdeční smrt; PCCD – progresivní porucha vedení elektrického vzruchu (progressive cardiac conduction defect); RA – rodinná anamnéza; RKMP – restriktivní kardiomyopatie; SND – syndrom chorého sinu (sinus node disease); SQT – syndrom krátkého intervalu QT (short QT syndrome).



**Obr. 4 – Postup kardiogenetického vyšetření.** CK – kreatinín; CMP – centrální mozková příhoda před 50. rokem života; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NSS – náhlá srdeční smrt; OA – osobní anamnéza; RA – rodinná anamnéza.

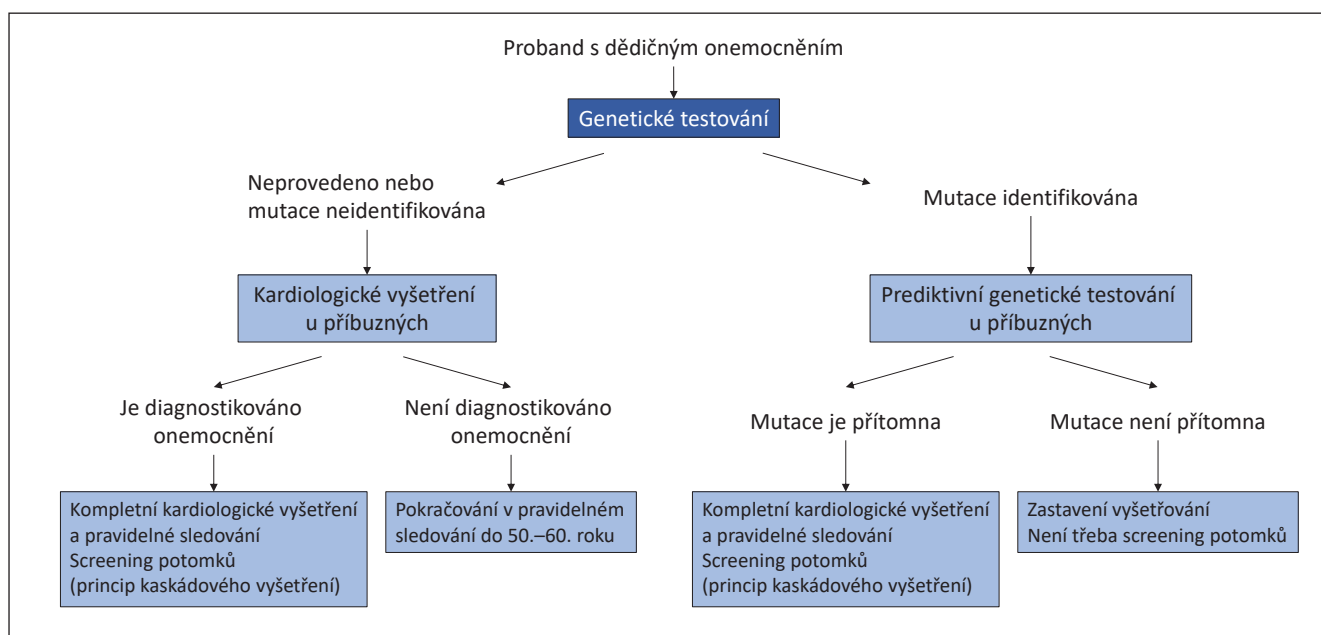
Součástí kardiologické fenotypizace jsou podle okolností i doplňující specifická vyšetření, tedy zátěžová EKG, detekce pozdních komorových potenciálů či záznam EKG z vyšších hrudních svodů. Dle diagnózy jsou namístě i farmakologické zátěžové testy či elektrofyziologická vyšetření. Doplňující neurologické, oční, ortopedické, antropologické či dermatologické vyšetření jsou často vhodná a mohou dále specifikovat typ onemocnění (obr. 4).

## Náhlá srdeční smrt

Důležitou oblastí kardiogenetického vyšetření s ohledem na riziko náhlé srdeční smrti (NSS) je i komplexní posmrtné vyšetření zemřelého a jeho pozůstalých v riziku. Nezbytné je standardizované provedení pitvy náhle zemřelé osoby, včet-

ně spektra doplňujících laboratorních vyšetření, a následná úzká spolupráce klinických lékařů s pitvajícími lékaři. Postupy byly formulovány v mezinárodním i národním měřítku (Evropská asociace pro kardiovaskulární patologii, Association for European Cardiovascular Pathology, AECVP).<sup>9,10</sup>

Dle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezů jsou mezinárodně definovány kategorie příčin náhlé srdeční smrti: 1) kardiomyopatie, 2) náhlá arytmiická smrt (sudden arrhythmic death syndrome, SADS) a 3) náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších (sudden infant death syndrome, SIDS) nebo starších jednoho roku (sudden unexplained death syndrome, SUDS). Odděleně je zmiňováno náhlé úmrtí epileptika (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), kdy může být bezvědomí provázející setrvalé komorové arytmie mylně považováno za epileptický záchvat, případně některé



Obr. 5 – Kaskádové rodinné vyšetření

Tabulka 1 – Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) ke kaskádovému screeningu kardiomyopatií u jedinců v riziku (upraveno podle citace 8)

|                                                 | HKMP                                                                                                                           | DKMP                                                                                                                         | ARVC                                                                                                                                        | RKMP                                                                                                                           | LVNC                                                                     |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Kardiologické vyšetření                         | EKG, TTE                                                                                                                       | EKG, TTE, holterovské monitorování EKG <sup>a</sup>                                                                          | EKG, TTE, SA-ECG, holterovské monitorování EKG                                                                                              | EKG, TTE, holterovské monitorování EKG <sup>a</sup>                                                                            | EKG, TTE                                                                 |
| Počátek kardiologického vyšetření               | 10–12 let                                                                                                                      | V raném dětství (laminopatie: 10–12 let)                                                                                     | 10–12 let                                                                                                                                   | 10–12 let                                                                                                                      | Od narození                                                              |
| Intervaly kardiologického vyšetření             | Každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem<br>Každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života<br>Každých 2–5 let ve věku > 20 let | Každé 1–3 roky ve věku < 10 let <sup>b</sup><br>Každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života<br>Každých 2–5 let ve věku > 20 let | Každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem <sup>c</sup><br>Každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života<br>Každých 2–5 let ve věku > 20 let | Každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem<br>Každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života<br>Každých 2–5 let ve věku > 20 let | Každé 1–3 roky < 20 let <sup>b</sup><br>Každých 2–5 let ve věku > 20 let |
| Ukončení kardiologického vyšetření <sup>d</sup> | 50.–60. rok života                                                                                                             | 50.–60. rok života                                                                                                           | 50.–60. rok života                                                                                                                          | 50.–60. rok života                                                                                                             | 50.–60. rok života                                                       |

ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy); DKMP – dilatační kardiomyopatie; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie (left ventricular noncompaction), RKMP – restriktivní kardiomyopatie; SA-ECG – detekce pozdních komorových potenciálů (signal-averaged electrocardiography); TTE – transtorakální echokardiografie.

<sup>a</sup> Holterovské monitorování EKG je nutné jen v případě, že se u probanda vyskytla specifická převodní porucha.

<sup>b</sup> Opakované vyšetření je nutné jen v případě familiární formy (alespoň dva postižení v rodině), v případě sporadické formy stačí jedno vyšetření v pubertě nebo v dospělém věku.

<sup>c</sup> Jako kardiologické vyšetření stačí EKG a TTE.

<sup>d</sup> Pokud se objeví symptomy, je nutné kardiologické vyšetření opakovat.

epilepsie mohou představovat vzácné formy současných mozkových i srdečních kanálopatí (tabulka 2).

## Indikace molekulárně genetického vyšetření

Všichni pacienti s potenciálně dědičnou formou kardiovaskulárního onemocnění by měli projít klinicko-

-genetickou konzultací a mělo by jim být nabídnuto kardiologické screeningové vyšetření příbuzných v riziku. Molekulárně genetické vyšetření je prováděno obzvláště tehdy, pokud je z konzultace pravděpodobné, že pacient i rodina mají zájem, chtějí se dozvědět svá rizika a zdravotní stav, chtějí v budoucích generacích zabránit narození potomka s rizikem onemocnění, nebo pokud je patrné, že se jedná o multiorgá-

**Tabulka 2 – Kategorie typů náhlé srdeční smrti**

| KATEGORIE PITEVNÍCH NÁLEZŮ                                           | DEFINICE                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Náhlá srdeční smrt (NSS)                                             | Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případě přítomnosti svědků a smrt beze svědků během 24 hodin od posledního kontaktu a svědectví o životě osoby.                                                                             |
| Náhlá arytmiická smrt                                                | Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího jednoho roku s negativním patologickým a toxikologickým nálezem                                                                                                                              |
| Náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších nebo starších jednoho roku | Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího nebo staršího jednoho roku, kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nesplňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt nebo pitva nebyla provedena. |
| Náhlé úmrtí epileptika                                               | Náhlé úmrtí u osoby se známou epilepsií v předchorobí, bez známek traumatu, s negativním patologickým a toxikologickým nálezem <i>post mortem</i>                                                                                         |
| Syndrom náhlého úmrtí dítěte                                         | Náhlé úmrtí jedince mladšího jednoho roku, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem                                                                                                                   |

**Tabulka 3 – Základní principy a indikace genetického vyšetření u pacientů s kardiomyopatií**

Pacient má zájem a genetické vyšetření by mohlo blíže určit povahu onemocnění a vést k individualizaci terapie a lepšímu odhadu prognózy.

Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení svého rizika onemocnění a následnou péči.

Pacient/jeho rodiče zvažují narození potomka a mají zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění.

Jsou přítomny známky syndromální/multiorgánové formy onemocnění a je vysoká šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory, TTR amyloidóza, rozměry aorty vhodné k preventivnímu kardiokirurgickému zákroku apod.).

**Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy srdečního selhání.**

TTR – transthyretin.

nové postižení s vyšší šancí na individualizaci péče o nemocného (tabulka 3).

Přínosy genetického vyšetření pro stanovení přesné diagnózy, individualizaci terapie a určení prognózy onemocnění byly odhadnuty mezinárodním konsorciem a jsou shrnuty v tabulce 4. V současné době má vyšetření největší význam především u syndromu dlouhého intervalu QT a hypertrofické a arytmogenní kardiomyopatie a familiálních forem dilatující kardiomyopatie.<sup>1</sup>

## NGS a její výstupy

Využívání nových sekvenčních metod molekulární genetiky, tzv. sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS), nebo také masivně paralelní sekvenování významně technicky i ekonomicky zpřístupnilo molekulárně genetické testování. Touto metodou je možné získat sekvenci například celé kódující DNA mnoha pacientů během několika málo dní. Nicméně metoda generuje velké množství genetických variant, jejichž význam pro vznik onemocnění u jednotlivých pacientů je často obtížné přesněji určit. Pro potvrzení patogenního efektu

**Tabulka 4 – Význam molekulárně genetického testování u jednotlivých diagnóz**

|                             | Diagnóza | Prognóza               | Terapie                |
|-----------------------------|----------|------------------------|------------------------|
| <b>Arytmické syndromy</b>   |          |                        |                        |
| LQT                         | +++      | +++                    | +++                    |
| CPVT                        | +++      | +                      | +                      |
| Syndrom Brugadaových        | +        | +                      | +                      |
| PCCD                        | +        | +                      | +                      |
| SQT                         | +        | +                      | +                      |
| SND                         | –        | +                      | –                      |
| Fibrilace síní              | –        | +                      | –                      |
| Syndrom časné repolarizace  | –        | –                      | –                      |
| <b>Kardiomyopatie</b>       |          |                        |                        |
| HKMP                        | +++      | ++                     | ++                     |
| DKMP                        | ++       | +++                    | ++                     |
| AKMP                        | +++      | ++                     | ++                     |
| RKMP                        | +        | +                      | +                      |
| LVNC                        | +        | +                      | +                      |
| <b>Vrozené srdeční vady</b> |          |                        |                        |
| Syndromické CHD             | +++      | +                      | –                      |
| Nesyndromické CHD           | +        | –                      | –                      |
| Familiární CHD              | ++       | –                      | –                      |
| <b>Aortální syndromy</b>    |          |                        |                        |
| Akutní disekce              | +        | +                      | +                      |
| Aneurysma                   | +        | +                      | +                      |
| BAV                         | +        | +                      | +                      |
| MVP                         | +        | +                      | +                      |
| Náhlá srdeční smrt          | +++      | +++<br>(pro pozůstalé) | +++<br>(pro pozůstalé) |

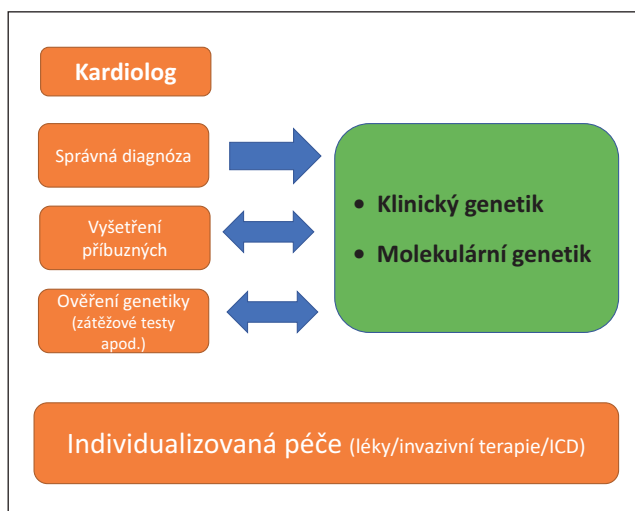
AKMP – arytmogenní kardiomyopatie; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CHD – vrozené srdeční vady (congenital heart defects); CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia); DKMP – dilatační kardiomyopatie; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie; LQT – syndrom dlouhého intervalu QT (long QT syndrome); MVP – prolaps mitrální chlopně (mitral valve prolapse); PCCD – progresivní porucha vedení elektrického vzruchu (progressive cardiac conduction defect); RKMP – restriktivní kardiomyopatie; SND – syndrom chorého sinu (sinus node disease); SQT – syndrom krátkého intervalu QT.

Upraveno dle citací 1 a 4.

nalezené varianty DNA je důležité, zda je pro konkrétní gen potvrzena patofyziologická souvislost s daným onemocněním (zdroj [clinicalgenome.org](http://clinicalgenome.org)), predikce efektu nalezené varianty na funkci genového produktu (tedy proteinu), eventuálně ověření zásadní kvalitativní nebo kvantitativní poruchy tvořených genových produktů ve tkáních, segregace výskytu mutace genu s výskytem onemocnění v rodině a nízký výskyt genetické varianty v nepostižené populaci. Zmíněné faktory jsou shrnuty do genetické klasifikace nalezených variant dle American College of Medical Genetics (ACMG, Genetic Variant Interpretation Tool, University of Maryland School of Medicine – [umaryland.edu](http://umaryland.edu)).<sup>11</sup> Dle dosažených diagnostických kritérií ACMG se varianty rozřazují do pěti tříd (1–5). Třída 5 je označována jako jistá molekulární příčina onemocnění (také v literatuře označována jako pathogenic – P), třída 4 je velmi pravděpodobná molekulární příčina onemocnění (likely pathogenic – LP). Nejčastěji jsou ale detekovány varianty nejasného významu (variant of unknown significance – VUS, třída 3), jejichž význam pro rozvoj onemocnění není primárně zřejmý. Je ale nutné ho dále ověřit, mimo jiné i vyšetřením dalších příbuzných. Pokud toto není možné či výsledky klinických vyšetření zůstávají dále nejednoznačné, nemá pravděpodobně smysl tyto varianty pacientům a ošetřujícím lékařům referovat, je možné je použít jen pro další výzkumné studie. Vysvětlení standardizovaného záznamu molekulárně genetického výsledku je vysvětleno v tabulce 5.

Je nutné zdůraznit, že i uplatnění kritérií ACMG není zcela jednoznačné. Je nutné brát v potaz i další molekulárně genetické i funkční znalosti o genu a jeho genovém produktu.<sup>12</sup> Mechanismus vzniku onemocnění může být různý i v různých populacích. Ve sporných případech je nutná konzultace superspecializovaného centra a jedním z řešení je také vytvoření jednotné národní kardiogenetické databáze nalezených variant DNA a komunikace odborníků, kteří se každodenně molekulárně genetickou analýzou zabývají.

Naprosto zásadní je v současné době opakované přehodnocování molekulárně genetických výsledků v pravidelných intervalech.<sup>13–15</sup> Toto klade vysoké nároky na laboratoře provádějící diagnostiku, ale i na klinické genetiky,



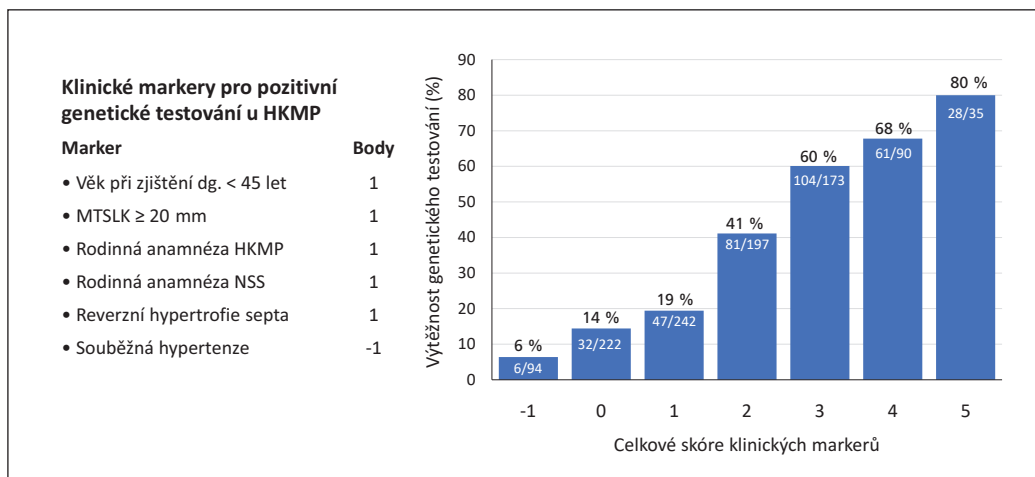
Obr. 6 – Spolupráce kardiologa a genetika: důležitá je vzájemná komunikace, eventuálně ověření některých molekulárně genetických výstupů specializovanými zátěžovými testy, např. ajmalinovým testem. ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor.

kterí musejí výstupy NGS referovat pacientům a rodinám. Současně musejí spolu s ošetřujícími kardiology zhodnotit dopad genetických výsledků na péči o nosiče nalezené varianty DNA, nebo indikovat další potvrzení genetické diagnózy pomocí doplňujících klinických vyšetření (obr. 6). I toto zdůrazňuje nutnost pravidelné mezioborové i mezicentrové komunikace spolupracujících odborníků.<sup>16</sup>

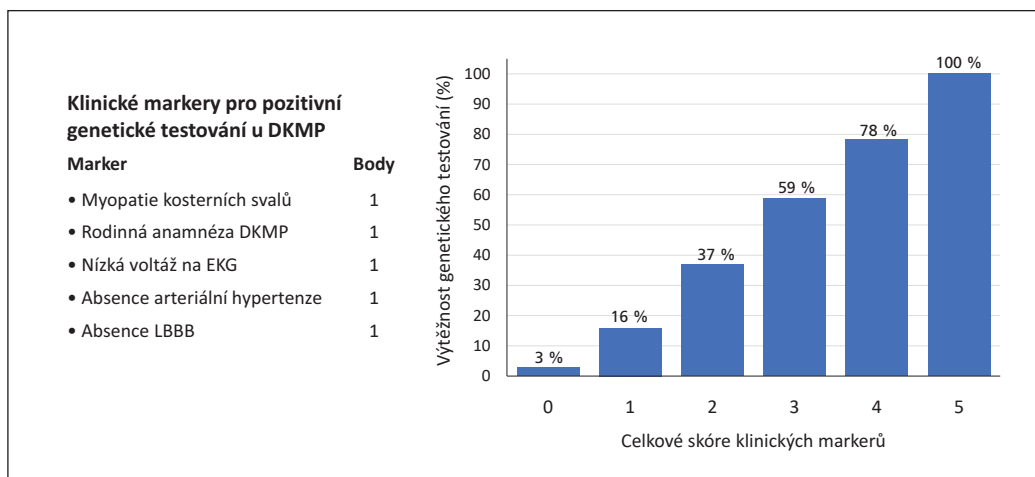
V současné době jsou v ČR dostupné metody sekvenování nové generace v rozsahu tzv. klinického exomu, tedy cca 5 500 nebo tzv. celoexomového sekvenování přibližně 20 000 genů, jejichž genové produkty a funkce jsou známy. V rámci těchto širokých testovacích platform potom molekulární genetici posuzují tzv. virtuální panely, tedy jen výběr genů, které jsou relevantní pro konkrétní chorobu vyšetřovaného pacienta (virtuální panel kardiomyopatií, aortopatií apod.). Nicméně široké panely genů alespoň v kardiogenetice nepřinesly vyšší záchyty příčinných variant a jsou tendence se vracet k vyšetření cílených panelů jen několika desítek až stovek genů, které ale mo-

Tabulka 5 – Vysvětlení standardizovaného záznamu molekulárně genetického výsledku na příkladu NM\_000238.3(KCNH2): c.1600C>T, p.Arg534Cys, klasifikace 5, dle ACMG: PM1, PM2, PM5, PP3, PP5

| Zápis                   | Typ informace                                               | Vysvětlení                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NM_000238.3(KCNH2)      | Transkript genu                                             | Každý gen má více transkriptů RNA, číslo transkriptu by mělo odpovídat tomu, který je přítomen v srdečním svalu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| c.1600C>T               | Změna na úrovni cDNA (komplementární DNA k transkriptu RNA) | Na pozici 1 600 došlo k bodové změně cytosinu (C) na thymin (T).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| p.Arg534Cys             | Změna na úrovni proteinu                                    | V rámci sekvence genového produktu (proteinu) se aminokyselina Arginin (Arg) na pozici 534 změnila na Cystein (Cys).                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 5                       | Klasifikace (1–5)                                           | Jedná se o patogenní variantu (P).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PM1, PM2, PM5, PP3, PP5 | Kritéria ACMG                                               | PM1: varianta je v místě častých příčinných variant a v důležité funkční doméně genu, PM2: varianta DNA není přítomna ve zdravé kontrolní populaci, PM5: varianta je v místě aminokyseliny, kde byly popsány i jiné patogenní varianty, PP3: dle predikčních programů <i>in silico</i> mění tato varianta DNA strukturu nebo funkci genového produktu, PP5: v jiné laboratoři již variantu identifikovali a označili za patogenní. |



**Obr. 7 – Mayo skóre:** Nástroj sloužící k předpovídání pozitivního genetického testu na základě klinických parametrů rutinně stanovovaných při hodnocení pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. Tabulka znázorňuje jednotlivé parametry Mayo skóre a jim přiřazené body. Sloupcový graf zobrazuje výtěžnost genetického testování pro jednotlivé bodové hodnoty skóre.<sup>17</sup> HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; MTSLK – maximální tloušťka stěny levé komory; NSS – náhlá srdeční smrt.



**Obr. 8 – Madridské skóre:** Nástroj sloužící k předpovídání pozitivního výsledku genetického testování u pacientů s dilatační kardiomyopatií. Tabulka znázorňuje jednotlivé parametry Madridského skóre a jim přiřazené body. Sloupcový graf zobrazuje výtěžnost genetického testování pro jednotlivé bodové hodnoty skóre.<sup>18</sup> DKMP – dilatační kardiomyopatie; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka (left bundle branch block).

hou být podrobněji studovány včetně jejich intronových sekvencí a různých transkriptů.<sup>1</sup> Až budoucnost ukáže, který z přístupů je diagnosticky a zároveň ekonomicky vhodnější.

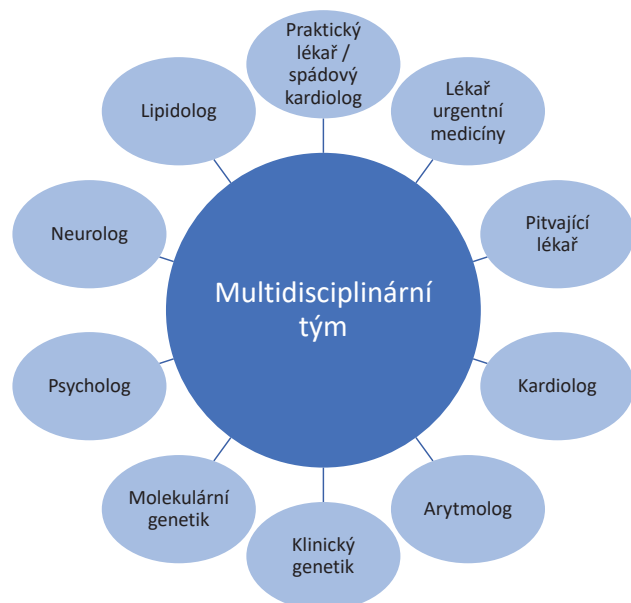
Výtěžnost molekulárně genetického vyšetření ve smyslu určení patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty DNA u onemocnění srdce je v průměru přibližně 30 %, v některých případech, např. u arytmogenní kardiomyopatie nebo syndromu dlouhého intervalu QTc, ovšem dosahuje až 80 %, zatímco v případě dědičných aortálních syndromů jen cca 10–20 %. Výtěžnost genetického vyšetření v případě hypertrofické kardiomyopatie (obr. 7) a dilatační kardiomyopatie (obr. 8) lze odhadnout dle navržených skóre.<sup>17,18</sup> Procento záchytu příčinných variant záleží významně i na tom, zda diagnóza dědičného onemocnění byla stanovena spolehlivě. Jinými slovy, genetické vyšetření není indikováno při klinicko-diagnostické nejistotě,

neboť obzvláště negativní výsledky klinické podezření ani nevyvrátí, ani nepotvrdí.

Souhrnně řečeno: negativní molekulárně genetické vyšetření nevylučuje přítomnost dědičného onemocnění. Molekulárně genetické vyšetření je tedy vhodné indikovat pouze v případě velmi pravděpodobné až jisté klinické diagnózy. Naopak je někdy důležité ověřit i překvapivý molekulárně genetický nálezný zátěžovými testy nebo invazivními vyšetřeními (např. ajmalinový test, programovaná stimulace komor apod.) osvětlujícími fenotyp. Spolupráce a vzájemná meziporobová až mezicentrová komunikace je zásadní.

## Multidisciplinární týmy

Péče o pacienty a jejich příbuzné s dědičným kardiovaskulárním onemocněním předpokládá úzkou multidis-



Obr. 9 – Multidisciplinární tým

ciplinární spolupráci dětských i dospělých kardiologů/arytmologů/kardiochirurgů s klinickými a molekulárními genetiky, pitvajícími lékaři a lékaři intenzivní medicíny či akutní kardiologie, neurology, lipidology, praktickými lékaři i psychology (obr. 9).<sup>16</sup> Takovéto multidisciplinární týmy mohou vzniknout především v terciárních centrech zdravotní péče. Je důležitá vzájemná komunikace mezi odborníky nejen v rámci jednotlivých center, ale i mezi centry samotnými, protože se jedná často o onemocnění velmi vzácná ve smyslu jednotek pacientů a výměna zkušeností je zásadní pro zajištění odpovídající péče. V tomto ohledu je vhodné tvořit i národní databáze onemocnění nebo specifických molekulárně genetických nálezů při respektování pravidel GDPR.

V ČR se nyní soustředíme na budování kardiogenetické sítě pro řešení případů dědičných kardiovaskulárních onemocnění, včetně náhlé srdeční smrti ([www.nahleumrti.cz/kontakt](http://www.nahleumrti.cz/kontakt)). Snažíme se zpřístupnit kardiogenetickou diagnostiku *ante mortem* i *post mortem* odborníkům i postiženým prakticky v celé ČR. Za tímto účelem jsme vytvořili informativní letáky, které pro jednotlivé skupiny onemocnění shrnují zásady diagnostiky. Pro *post mortem* diagnostiku jsme spolu s právníky Právnické fakulty UK vytvořili návrh univerzálního informovaného souhlasu, který může být po schválení místními právními odděleními jednotlivých center použit pro získání souhlasu pozůstalých s touto formou diagnostiky. Komplexní informace, včetně materiálů ke stažení, jsme umístili na [www.nahleumrti.cz](http://www.nahleumrti.cz).

### Financování

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

### Literatura

1. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. 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. *Heart Rhythm* 2022;19:e1–e60.
2. Isbister JC, Nowak N, Butters A, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;324:96–101.
3. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;18:e1–e50.
4. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018;258:243–248.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
6. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
8. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2728.
9. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv* 2008;452:11–18.
10. Zeman M, Kučerová ŠP, Vojtíšek T, et al. Standard autopsy and diagnostic procedure in forensic departments in cases of sudden cardiac death (SCD) in individuals under 40 years of age. *Soud Lek* 2023;68:2–10.
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–424.
12. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation* 2020;141:418–428.
13. Salfati EL, Spencer EG, Topol SE, et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med* 2019;11:83.
14. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes. *EBioMedicine* 2020;54:102732.
15. Quiat D, Witkowski L, Zouk H, et al. Retrospective analysis of clinical genetic testing in pediatric primary dilated cardiomyopathy: Testing outcomes and the effects of variant reclassification. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016195.
16. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1763–1773.
17. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014;89:727–737.
18. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1115–1126.