

Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované souhrnné vyjádření a doporučení odborníků pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP

**Alice Krebsová^a, Eva Kutílková^a, Miloš Kubánek^a, Veronika Zoubková^b,
Terézia Tavačová^c, Petra Peldová^b, Lenka Piherová^d, Pavel Votýpka^b,
Štěpánka Pohlová Kučerová^e, Ilga Grochová^f, Andrea Gřegořová^g,
Daniela Žáková^{h, ch}, Tomáš Freiburger^{h, i}, Jan Janoušek^c, Tomáš Novotný^j,
Jiří Bonaventura^k, Milan Macek^b**

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

^b Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ERN ITHACA

^c Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ERN GUARD Heart

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

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

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

^g Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

^h Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno, Česká republika

^{ch} Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Brno, Česká republika

ⁱ Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Brno, Česká republika

^j Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Brno, Česká republika

^k Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika, ERN GUARD-Heart

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 7. 2025

Přijat: 1. 8. 2025

Dostupný online: 8. 9. 2025

SOUHRN

Genetika se v současné kardiologii uplatňuje zejména u dědičných kardiovaskulárních onemocnění typu kardiomyopatií, arytmiických syndromů, aortálních syndromů a hyperlipoproteinemii.

Součástí komplexního vyšetření v kardiogenetice je kaskádový rodinný screening, který by měl probíhat spolu s molekulárněgenetickým vyšetřením a přispívá k identifikaci patogenní varianty DNA.

Společným rizikem všech zmíněných skupin onemocnění je náhlá srdeční smrt, proto je posmrtné genetické vyšetření (molekulární pitva) důležitou součástí kardiogenetiky a zahrnuje vyšetření pokrevních pozůstalých. Znalost molekulární podstaty genetických onemocnění otvírá možnosti personalizované péče. Kardiogenetické vyšetření je záležitostí mezioborových týmů kardiologů, genetiků, pitvajících lékařů, neurologů, lipidologů, angiologů a dalších profesí. Komunikace mezi jednotlivými odborníky i týmy v lokálním i národním měřítku je zásadní pro zajištění kvalitní a standardizované péče o pacienty s dědičnými kardiovaskulárními onemocněními.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Alice Krebsová, Ph.D., Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: alice.krebsova@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.084

Tento článek prosím citujte takto: Krebsová A, Kutílková E, Kubánek M, et al. Genetické vyšetření v kardiologii: Aktualizované souhrnné vyjádření a doporučení odborníků pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP. Cor Vasa 2025;67:511–534.

Klíčová slova:

Dědičné aortální syndromy
Dědičné arytmiické syndromy
Familiární
hypercholesterolemie
Kardiomyopatie
Riziková skóre
Srdeční zástava

Keywords:

Cardiac arrest
Cardiomyopathy
Familial
hypercholesterolemias
Hereditary aortic syndromes
Hereditary arrhythmic
syndromes
Risk score

Nedávná doporučení kardiologické i genetické evropské společnosti opětovně upravila některé postupy, proto nyní uvádíme aktualizaci i pro české odborníky.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

In contemporary cardiology, genetics is mainly applied to cardiovascular diseases with Mendelian inheritance. These diseases include cardiomyopathies, hereditary forms of arrhythmic syndromes, aortic syndromes, congenital heart defects, and hyperlipoproteinemias. Complex testing in cardiogenetics includes family cascade screening, which should be performed in conjunction with molecular genetic testing and contributes to the identification of pathogenic DNA variants. Sudden cardiac death is a common risk for all of these disease groups; therefore, postmortem genetic testing (molecular autopsy) is an important part of cardiogenetics and includes examination of relatives. Knowledge of the molecular basis of genetic diseases opens up the possibility of personalized care. Cardiogenetic testing is a matter for interdisciplinary teams of cardiologists, geneticists, autopsy performing physicians, neurologists, lipidologists, angiologists, and other professions. Communication between the different professionals and teams, both locally and nationally, is essential to ensure quality and standardised care for patients with inherited cardiovascular diseases. Recent recommendations from the European Societies for Cardiology and for Human Genetics (ESC and ESHG) have re-adjusted some of the procedures, so we now provide an update for Czech professionals.

Úvod

Dědičná kardiovaskulární onemocnění se dělí do tří hlavních skupin: 1. dědičné kardiomyopatie (CMP), 2. dědičné arytmiické syndromy (ArS) a 3. dědičné aortální syndromy (AoS) často spojené s chlopenními vadami typu bikuspidální aortální chlopeč nebo prolaps mitrální chlopeč. Na pomezí kardiovaskulárních a metabolických onemocnění stojí hyperlipoproteinémie, a z nich především familiární hypercholesterolemie (FH).

Společným jmenovatelem dědičných kardiovaskulárních onemocnění je riziko náhlé srdeční smrti (NSS), obzvláště u jedinců mladších 50 let, a proto je posmrtné genetické vyšetření důležitou součástí kardiogenetiky (obr. 1).

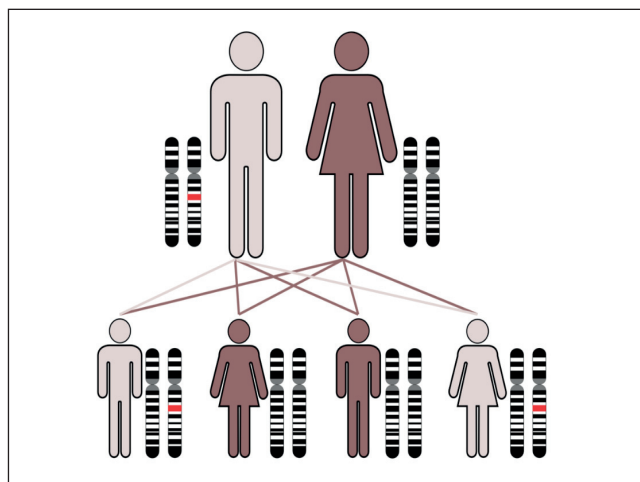
Naprostá většina dědičných kardiovaskulárních onemocnění se dědí autosomálně dominantně, tedy příbuzní postižených jedinců jsou v 50 % riziku nosičství příčinné varianty a současně v riziku náhlé srdeční smrti (obr. 2). I z tohoto důvodu musí kardiogenetické vyšetření provázet současný kaskádový rodinný screening u prvostupňových příbuzných (obr. 3). 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 chromosomu

SPÉKTRUM GENETIKY V KARDIOLOGII

- Kardiomyopatie
- Arytmogenní syndromy
- Onemocnění aorty / chlopenní vady
- Posmrtné vyšetření v případě náhlé srdeční smrti
- Familiární hypercholesterolemie

Obr. 1 – Spektrum vyšetření v kardiogenetice.³⁵

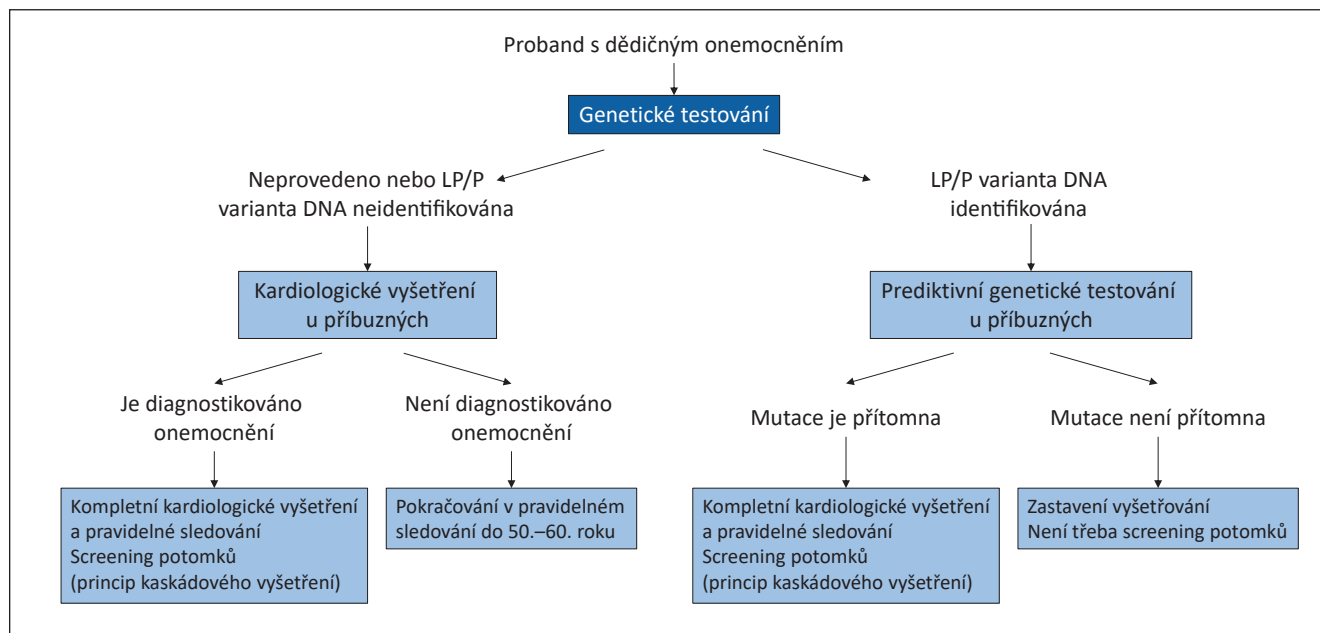


Obr. 2 – Nejčastější princip dědičnosti kardiovaskulárních onemocnění: Autosomálně dominantní (přenos vloh je nezávislý na pohlaví a první příbuzní mají 50% pravděpodobnost nosičství dané vloh).³⁵

X 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 autosomálně dominantně dědičné aortální syndromy.

V posledních několika letech vyšla přesná mezinárodní doporučení k péči o pacienty s kardiomyopatiemi, s komorovými arytmiemi, aortálními syndromy a hyperlipidemiemi.¹⁻⁵ Tato doporučení jsou určena jak kardiologům, tak genetikům a v principu

- 1) určují diagnostická kritéria pro jednotlivá geneticky podmíněná onemocnění;
- 2) určují, kdy a jak provádět genetické vyšetření;
- 3) stanovují individualizaci péče v případě konkrétních genetických nálezů (genotypů).



Obr. 3 – Kaskádový rodinný screening.³⁵ LP/P – pravděpodobně patogenní/patogenní (likely pathogenic/pathogenic) DNA varianta.

Následná doporučení nemají za cíl vyčerpávající rozbor jednotlivých dědičných kardiovaskulárních onemocnění, ale spíše poukazují na vztah mezi klinickou a genetickou diagnostikou a na další zdroje informací o těchto onemocněních včetně uvedení expertních center v ČR, která mohou být za účelem péče o tyto pacienty kontaktována.

Stanovení diagnózy dědičného onemocnění

Kardiomyopatie

Diagnóza kardiomyopatií je postavena na morfologických kritériích, která vycházejí ze zobrazovacích metod (tabulka 1). Podle posledních evropských doporučení došlo navíc k přechodu na novou klasifikaci kardiomyopatií.² Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je definována nadáre zbytněním stěn levé komory srdeční (LKS) v minimálně jednom segmentu (≥ 15 mm u dospělých jedinců), které nelze vysvětlit hemodynamickým přetížením. Vedle dilatační kardiomyopatie (DCM) byla vytvořena nová kategorie nedilatované kardiomyopatie levé komory (NDLVC). Zatímco DCM je definována přítomností dilatace a dysfunkce LKS s ejekční frakcí pod 50 % po vyloučení významnějšího postižení koronárních tepen, vrozené srdeční vady nebo primární chlopenní vady, příbuzná jednotka NDLVC je charakterizovaná přítomností neischemické jizvy nebo fibrolipomatózní infiltrací myokardu LKS bez ohledu na přítomnost poruchy kinetiky, popřípadě jako neischemická dysfunkce nedilatované LKS. Existenci této jednotky si vyžádala právě práce s rodinami s genetickými formami kardiomyopatií, které se v řadě případů manifestují ischemickou jizvou na magnetické rezonanci srdce (CMR) nebo diskrétní systolicou dysfunkcí nedilatované LKS. Nezměnila se definice restriktivní kardiomyopatie (RKMP), pro niž je charak-

teristická snížená poddajnost myokardu LKS s rezultující těžkou diastolickou dysfunkcí a dilatací obou síní. Stěny LKS mají u této diagnózy normální nebo lehce zvýšenou tloušťku, která nedosahuje úrovně přítomné u HKMP. Slabinou nových doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) je zúžení definice arytmogenní kardiomyopatie na arytmogenní kardiomyopatii pravé komory (ARVC). Dalším problémem je překlasifikování non-kompaktní kardiomyopatie LKS na syndrom hypertrabekularizace levé komory, kterou autoři guidelines ESC nepovažují za samostatnou kardiomyopatii, i když existují důkazy pro specifickou genetickou architekturu tohoto onemocnění a doklady pro nutnost antikoagulační léčby k prevenci systémových embolizací. Silným momentem je však důraz na etiologickou diagnostiku kardiomyopatií se zapojením molekulárněgenetického vyšetření a CMR, dále požadavek na důsledný rodinný screening a multidisciplinární péči.^{2,5}

Arytmické syndromy

Dědičné arytmiické syndromy jsou primárně elektrické poruchy srdečního svaly, které jsou spojeny s rizikem významných komorových arytmii a náhlé srdeční smrti. V naprosté většině případů souvisí tato onemocnění se změnou funkce transmembránových kanálů, transportujících ionty Na^+ , K^+ a Ca^{2+} v rámci průběhu akčního potenciálu. Mezi tato onemocnění patří syndrom dlouhého intervalu QTc (LQT), krátkého intervalu QTc (SQT), katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CPVT), syndrom bratří Brugadaových (BrS), familiární fibrilace síní (FAF) a familiární onemocnění sinusového uzlu (SND) či progresivní porucha vedení elektrického vzruchu (PCCD).^{3,6}

Stanovení diagnózy je založeno na specifickém EKG obrazu a genetické stratifikaci, která přispívá k odhadu rizika život ohrožujících poruch rytmu, individualizaci

Tabulka 1 – Jednotlivé typy kardiomyopatií a kritéria jejich dg. (dle Arbelo et al. 2023)²

Kardiomyopatie	Fenotyp	AD	AR	X-vázaná	Matrilinéární	Frekvence (přibližný počet postižených rodin v ČR k roku 2024)
HCM	Sarkomerická forma	X				Stovky
	Fabryho–Andersonova choroba			X		Stovky (přesněji v expertním centru)
	Danonova choroba			X		Jednotky
	Amyloidóza TTR	X				Desítky
	RASopatie	X	(X)			Desítky
	Friedreichova ataxie		X			Desítky
	Mitochondriální					Jednotky
	Mitochondriální DNA				X	Jednotky
	Jaderná DNA	X	X	X		Jednotky
DCM	LMNA	X				Desítky
	RBM20	X				Desítky
	Sarkomerická forma	X				Stovky
	Dystrofin			X		Neznámo (z indikace DCM)
	Emerin			X		Jednotky
	Barthův syndrom			X		Nevíme
	Mitochondriální					Jednotky
	Mitochondriální DNA				X	Jednotky
	Jaderná DNA	X	X	X		Jednotky
NDLVC	LMNA	X				Jednotky
	DES	X	X			Jednotky
	FLNC	X				Jednotky
	PLN	X				Jednotky
	TMEM43	X				0
	RBM20	X				Jednotky
ARVC	PLN	X				Jednotky
	Desmosomální geny	X	X			Stovky
	TMEM43	X				0
RCM	Sarkomerická forma	X				Jednotky
	DES	X	X			Jednotky
	FLNC	X				Jednotky
	BAG3	X				Jednotky
	RASopatie	X	(X)			Jednotky

AD – autosomálně dominantní dědičnost; AR – autosomálně recesivní; ARVC – arytmogenní pravokomorová kardiomyopatie; DCM – dilatovaná kardiomyopatie; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; matrilinéární – mitochondriální dědičnost po mateřské linii; NDLVC – nedilatovaná kardiomyopatie levé komory; RCM – restriktivní kardiomyopatie; X-vázaná – mutace v genech na chromosomu X; (X) – zvažovaná/ne zcela potvrzená forma dědičnosti.

terapie včetně specifických doporučení úpravy životního stylu pro symptomatické i asymptomatické nosiče patogenní varianty DNA.

Při diagnostice se nelze spoléhat jen na jednorázové vyšetření. Nález na klidovém nebo námahovém EKG mohou kolísat a konzultace expertního centra je v případě diagnostických rozpaků vhodná. Pro stanovení diagnózy syndromu dlouhého intervalu QTc, CPVT, BrS a SQT byla navržena diagnostická skóre uvedena v **tabulkách 2–5**.

Aortální syndromy

Aortální syndromy představují heterogenní skupinu dědičných onemocnění spojených s rizikem vzniku aneurysmatu a disekce aorty. K dědičným aortálním syndromům patří především Marfanův syndrom (MFS), Loeysův–Diezův syndrom (LDS), Ehlersův–Danlosův syndrom (EDS) a syndrom familiárního aneurysmatu a disekce (HTAD). Dle výstupu molekulárněgenetického vyšetření lze definovat více forem dědičných aortopatií (**tabulka 6**).⁴ Velmi užitečné pro anglicky mluvící jsou stránky americké pa-

Tabulka 2 – Modifikované diagnostické skóre syndromu dlouhého intervalu QT (LQTS)

Kritéria	Body
Elektrokardiogram	
QTc $\geq$ 480 ms	3,5
= 460–479 ms	2
= 450–459 ms (muži)	1
$\geq$ 480 ms během 4. minuty zotavení ze zátěžového testu	1
Torsade de pointes	2
Variabilní morfologie vlny T (T wave alternans)	1
Vlna T se zářezy ve 3 svodech	1
Nízká tepová frekvence vzhledem k věku	0,5
Klinická anamnéza	
Synkopa se stresem	2
Synkopa bez stresu	1
Rodinná anamnéza	
Člen(ové) rodiny s jednoznačnou dg. LQTS	1
Nevysvětlitelná NSS ve věku < 30 let u příbuzného prvního stupně	0,5
Genotyp	
Patogenní mutace	3,5

LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; NSS – náhlá srdeční smrt.

Zobrazení (TTE nebo srdeční MR/CT)

Důkazy o ischemické nebo strukturální chorobě srdce	–2
Věk	
$\geq$ 50 let věku v době příhody	–1
Rodinná anamnéza	
Příbuzný prvního stupně s jednoznačnou dg. CPVT	1,5
Podezřelá pitevně negativní NSS (námahová, blízko utonutí atd.) u příbuzného prvního nebo druhého stupně $\leq$ 45 let	1
Nevysvětlitelná pitevně negativní NSS u příbuzného prvního nebo druhého stupně $\leq$ 45 let	0,5

CPVT skóre (vyžaduje zátěžový test/holterovské EKG):
 3,5–12 bodů: vysoká pravděpodobnost CPVT před testem (jistá/ pravděpodobná CPVT $\geq$ 90% pravděpodobnost);
 2–3 body: střední pravděpodobnost CPVT před testem (možná CPVT, $\approx$ 50% pravděpodobnost);
 0,5–1,5 bodu: nízká pravděpodobnost CPVT před testem (nediagnostická);
 $\leq$ 0 bodů: žádný důkaz pro CPVT

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics;
 CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie;
 CT – výpočetní tomografie; MR – magnetická rezonance;
 NSS – náhlá srdeční smrt; TF – tepová frekvence; TTE – transtorakální echokardiografie.

* Body uděluje pouze jednou za nejvyšší skóre v této kategorii.

† Při absenci použití digitalisu/toxicity.

‡ Body by se neměly udělovat za hodnoty QTc odvozené z EKG získané během jednoho týdne po srdeční příhodě (mdloba, zástava srdce atd.).

Tabulka 3 – Diagnostické skóre CPVT

Kritéria	Body
Symptomy	
Srdeční zástava spojená s cvičením/aktivitou	2
Zátěžový test nebo holterovské monitorování během námahové aktivity (VYŽADUJE $\geq$ 1 zátěžový test/ambulantní holterův nález)**	
Indukovatelná obousměrná komorová tachykardie při TF > 100/min	4
Indukovatelné PVC v bigeminích a obousměrných kupletech při TF > 100/min	2
Indukovatelné PVC při tepové frekvenci > 100/min	1
Základní QTc†	
QTc $\leq$ 420 ms	0,5
421 < QTc < 460 ms	0
QTc $\geq$ 460 ms	–0,5
CPVT genetický test	
Pozitivní na patogenní variantu klasifikovanou ACMG	4
Pozitivní na pravděpodobně patogenní variantu klasifikovanou ACMG	2
Pozitivní pro variantu nejasného významu	0
Negativní genetický test CPVT (RYR2, CASQ2, TRDN a CALM1-3)	–1
Holterovské zobrazení	
Ambulantní komorová ektopie (< 2 % z celkového počtu tepů)	–1

Tabulka 4 – Upravené šanghajské skóre pro diagnostiku BrS

Kritéria	Body
EKG (pro diagnostiku je vyžadováno alespoň 1 EKG kritérium)*	
Spontánní BrS typu 1 v EKG ve standardních nebo vyšších svodech	3,5
Horečkou vyvolaný BrS typu 1 v EKG v běžných nebo vyšších svodech	3
Blokátorem sodíkového kanálu indukovaný BrS typu 1 v EKG v běžných nebo vyšších svodech	2
Klinická anamnéza	
Nevysvětlitelná srdeční zástava nebo dokumentovaná FK/polymorfní VT	3
Noční agonální dýchání	2
Podezření na arytmičnou synkopu	2
Synkopa nejasného mechanismu/nejasné etiologie	1
Fibrilace/flutter síní u pacientů < 30 let nejasné etiologie	0,5
Rodinná anamnéza (příbuzný prvního nebo druhého stupně)	
Jednoznačná dg. BrS	2
Podezřelá NSS (horečka, noční, léky zhoršující se BrS)	1
Nevysvětlená NSS < 45 let pitevně negativní	0,5
Výsledky genetického testu	
Patogenní nebo pravděpodobně patogenní genetická varianta v SCN5A	0,5

Skóre BrS:

> 3,5 bodu – pravděpodobný/definitivní syndrom (BrS);

2–3 body – možný BrS;

< 2 body – nedidiagnostický test.

* Body uděluje pouze jednou za nejvyšší skóre v této kategorii.

BrS – syndrom bratří Brugadaových; FK – fibrilace komor; NSS – náhlá srdeční smrt; VT – komorová tachykardie.

Tabulka 5 – Diagnostické skóre syndromu krátkého intervalu QT (SQTS)

Kritéria	Body
Elektrokardiogram^a	
QTc < 370 ms	1
QTc < 350 ms	2
QTc < 330 ms	3
Interval bod J–T pík ^b < 120 ms	1
Klinická anamnéza^{c*}	
Anamnéza náhlé srdeční zástavy	2
Zdokumentovaná polymorfní VT nebo FK	2
Nevysvětlitelná synkopa	1
Fibrilace síní	1
Rodinná anamnéza^{d*}	
Příbuzný prvního nebo druhého stupně s vysokou pravděpodobností SQTS	2
Příbuzný prvního nebo druhého stupně s pitevně negativní NSS	1
Syndrom náhlého úmrtí kojence	1
Genotyp[*]	
Genotyp pozitivní	2
Mutace nejasného významu v genu asociovaném s onemocněním	1

Skóre SQTS:

≥ 4 body – SQTS s vysokou pravděpodobností,

3 body – SQTS se střední pravděpodobností,

≤ 2 body – SQTS s nízkou pravděpodobností

FK – fibrilace komor; NSS – náhlá srdeční smrt; SQTS – syndrom krátkého intervalu QT; VT – ventrikulární tachykardie.

^a Elektrokardiogram: musí být zaznamenán v nepřítomnosti modifikátorů, o kterých je známo, že zkracují QT.

^b Interval bod J–T pík musí být měřen v prekordiálním svodu s největší amplitudou vlny T.

^c Klinická anamnéza: příhody musejí nastat v nepřítomnosti identifikovatelné etiologie, včetně strukturálního onemocnění srdce. Body lze získat pouze za jednu srdeční zástavu, zdokumentovanou polymorfní VT nebo nevysvětlenou synkopa.

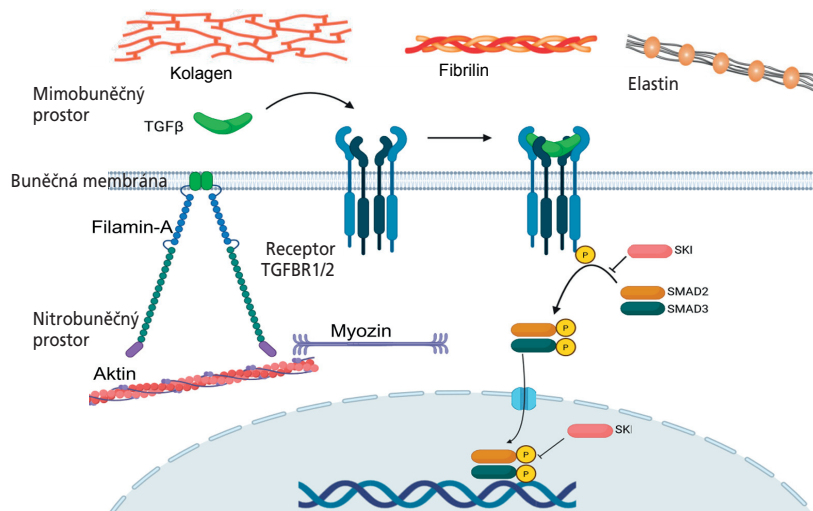
^d Rodinná anamnéza: body v této sekci lze získat pouze jednou.

* Pro získání dalších bodů je nutné získat minimálně jeden bod v elektrokardiografické části.

cientské společnosti, kde je možné získat přehled o diagnózách a jejich symptomech, postižení extraaortálních tepen, myokardiálním selhání a život ohrožujících arytmiích (www.marfan.org).

Z genetického hlediska jsou aktuálně rozpoznány tři zásadní skupiny molekulárních příčin – onemocnění molekul mezibuněčného prostoru (kolagen, fibrilin, elastin apod.), onemocnění související s metabolismem tkáňového růstového faktoru beta (TGFβ) a onemocnění bílkovin hladké svaloviny stěny cév (actinin alfa, těžký řetězec myosinu typu 11) (obr. 4).

Doporučené postupy kardiologického sledování těchto pacientů zahrnují kromě zobrazovacích metod např. také pravidelné holterovské monitorování EKG.^{4,7} Obecně péče o potenciálně dědičné aortální syndromy by měla probíhat nebo být konzultována s expertními centry.



Obr. 4 – Molekulární příčiny dědičných aortálních syndromů. TGFβ – transformující růstový faktor β.

Bikuspidální aortální chlopeň

Bikuspidální aortální chlopeň (BAV) představuje nejčastější vrozenou srdeční vadu (0,5–2 % živě narozených dětí) a je nejčastějším důvodem pro dysfunkci aortální chlopně a aneurysma vzestupné aorty (bikuspidální valvuloaortopatie). Morfologie bikuspidální aortální chlopně (typů fúze cípů či 2sinusové typy) nemá zatím známý vztah ke genotypu. Naproti tomu tzv. kořenový typ bikuspidální valvuloaortopatie (cibulovitá dilatace Valsalvova sinu) dle všeho napovídá o možné přítomnosti dědičné formy onemocnění na rozdíl od mnohem častějšího ascendentního typu aneurysmatu.⁴

Prolaps mitrální chlopně

Prolaps mitrální chlopně, obzvláště v kombinaci s aneurysmatem aorty či víceorgánovým postižením představuje spolehlivý indikátor dědičné formy onemocnění. Specifickou podjednotkou je diagnóza arytmogenního prolapsu mitrální chlopně (AMVP), která je definována přítomností palpitací, dokumentovaných četných polymorfních komorových extrasystol (KES) > 5 %/24 h nebo setrvalých komorových arytmií až srdeční zástavy (obr. 5). Dle posledního konsenzu ESC byly definovány další rizikové faktory, které poukazují na riziko život ohrožujících arytmií.⁸ Proto tyto pacienti musejí být komplexně vyšetřeni včetně CMR k detekci okrsků pozdního syčení a dle současných doporučení rizikové stratifikace je jim implantován epizodní záznamník či implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) v primární prevenci náhlého úmrtí (obr. 5).⁸ Diskutuje se také podávání neselektivních betablokátorů, protože u některých AMVP je v klidovém EKG přítomno prodloužení intervalu QTc vysvětlované zatím okrsky jizvení v oblastech úponů papilárních svalů.⁹

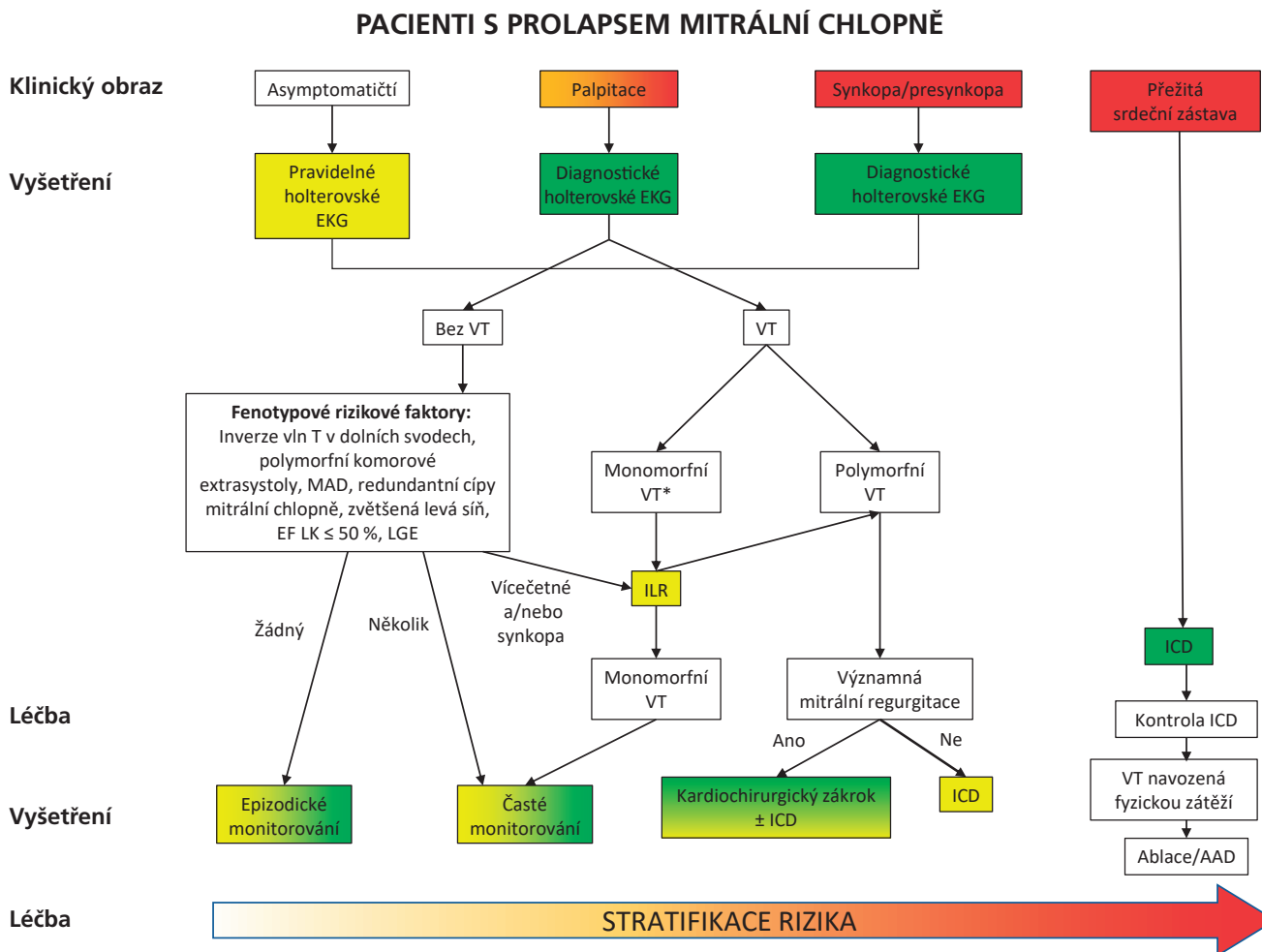
Familiární hypercholesterolemie

V kategorii hyperlipoproteinemií je nejdůležitější jednotkou familiární hypercholesterolemie (FH), která je s pre-

Tabulka 6 – Typy známých dědičných aortálních syndromů

	Gen(y)	Hlavní kardiovaskulární znaky	Další klinické znaky	Frekvence (přibližný počet postižených rodin v ČR k roku 2024)
Syndromické HTAD				
Marfanův syndrom (existuje i nesyndromová forma)	<i>FBN1</i>	Aneurysma Valsalvova sinu, AD, MVP, dilatace plicnice, dysfunkce LK	Luxace čočky, skeletální znaky (arachnodaktylie, deformity hrudníku, skolióza, ploché nohy, zvýšený poměr rozpětí paží/výšky, dolichocefalie), durální ektazie, strie, pneumotorax	Desítky
Loeysův–Dietzův syndrom (existují i nesyndromové formy)	<i>TGFBR1, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, SMAD2</i>	Aneurysma Valsalvova sinu, AD, aneurysmata a disekce tepen, tortuozita tepen, PDA, MVP	Bifidní uvula/rozštěp patra, hypertelorismus, deformity hrudníku, skolióza, pes equinovarus, předčasná osteoartróza, modré sklery, pneumotorax	Desítky
Vaskulární Ehlersův–Danlosův syndrom	<i>COL3A1</i>	Ruptura a disekce tepen bez předchozí dilatace/aneurysmatu	Ruptura GIT, tenká a průsvitná kůže, dystrofické jizvy, typický obličej („Madonna face“, tenké rty, hluboko posazené oči), pes equinovarus, ruptura dělohy	Desítky
Multisystémová dysfunkce hladkého svalstva (existuje i nesyndromová forma)	<i>ACTA2 (R179)</i>	Aneurysma/ascendentní aorty, AD, PDA, koarktace aorty, aortopulmonální okno, plicní hypertenze	Kongenitální mydriáza, malrotace střeva, onemocnění podobné moyamoyi, periventrikulární hyperdenzní okrsky bílé mozkové hmoty	1
Meesterův–Loeysův syndrom	<i>BGN</i>	Onemocnění srdečních chlopní		0
Deficience FLNA	<i>FLNA</i>	PDA, defekty sept mezi síněmi a komorami	Periventrikulární nodulární heterotopie	Jednotky
Nesyndromické HTAD				
	<i>MYLK</i>	Aneurysma/disekce hrudní aorty často při nízkém průměru aorty		0
	<i>MYH11</i>	PDA		Jednotky
	<i>PRKG1</i>	AD v mladém věku; popsané koronární aneurysma a disekce		0
	<i>LOX</i>	Vřetenovité rozšíření ascendentní aorty		1
	<i>MFAP5</i>	Fibrilace síní, prolaps mitrální chlopně		1
Vzácné syndromy/nemoci, u nichž je postižení aorty jedním z projevů				
Sick sinus syndrom	<i>HCN4</i>	Arytmie, kardiomyopatie		Jednotky
Bikuspidální aortální chlopeň	<i>NOTCH1, MAT2A</i>	Bikuspidální aortální chlopeň		Jednotky
Polycystická choroba ledvin	<i>PKD1/2</i>	Intrakraniální aneurysmata	Polycystické ledviny/játra	0 z indikace aneurysmatu
Shprintzenův–Goldbergův syndrom	<i>SKI</i>	MVP	Obličejové a skeletální abnormality, mentální retardace	0
Syndrom arteriální tortuozity	<i>SLC2A10</i>	Tortuozita tepen, stenózy aorty, plicnice a dalších tepen		1
Juvenilní polypózní syndrom	<i>SMAD4</i>	Arteriovenózní malformace, MVP	Hamartomatózní polypy v GIT	Jednotky

AD – autosomálně dominantní; GIT – gastrointestinální trakt; LK – levá komora; MVP – prolaps mitrální chlopně; PDA – perzistující ductus arteriosus.



Obr. 5 – Arytmický prolaps mitrální chlopně a doporučený postup.⁸ AAD – antiarytmická léčba; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ILR – implantabilní smyčkový záznamník; LGE – pozdní syčení gadolinem; MAD – mitrální anulární disjunkce; VT – komorová tachykardie. * Frekvence > 180/min

valenci asi 1 / 300 zároveň nejčastějším vrozeným metabolickým onemocněním. FH je charakterizována vysokými koncentracemi LDL cholesterolu od narození, předčasnou klinickou manifestací aterosklerózy a u menší části nemocných i šlachovými xantomy. Pacienti s heterozygotní formou FH jsou ve zvýšeném riziku infarktu myokardu (IM) již od třetí či čtvrté dekády života, přičemž v jedné třetině případů jde o fatální komplikaci. Homozygotní forma FH je velmi vzácná, vyznačuje se extrémními koncentracemi LDL cholesterolu v krvi a nese s sebou riziko IM už v prvních dvou dekáдах života. Diagnostika FH je založena na pečlivém vyhodnocení rodinné anamnézy z hlediska výskytu předčasné ischemické choroby srdeční a vyšetření lipidogramu a měla by proběhnout už v dětském věku.^{10,11}

Náhlá srdeční smrt

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.^{6,12,13} Proto komplexní posmrtné vyšetření zemřelého

a jeho pozůstalých v riziku představuje důležitou součást kardiogenetického vyšetření.

Nezbytné je standardizované provedení pitvy náhle zemřelé osoby, včetně spektra doplňujících laboratorních vyšetření, a následná úzká spolupráce klinických lékařů s pitvajícími lékaři. Postupy byly formulovány v mezinárodním i národním měřítku (Evropská společnost pro kardiovaskulární patologii, Association for European Cardiovascular Pathology – AECVP).^{14,15} Aktuální definice rozpoznávání typů náhlé srdeční smrti (arytmická – SADS, nevyjasněná – SUDS či náhlá smrt v epilepsii – SUDEP) jsou uvedeny v **tabulce 7**.

Kdy indikovat genetické vyšetření a jak ho provádět?

Genetické vyšetření je vhodné indikovat vždy, pokud byla stanovena diagnóza dědičného kardiovaskulárního onemocnění a pokud jsou splněny i výchozí podmínky na straně pacienta a jeho příbuzných (**obr. 6, tabulka 8**).

Součástí kardiologické fenotypizace jsou podle okolností i doplňující specifická vyšetření, především CMR, detekce

Kdy pomyslet na potenciálně dědičné onemocnění:

- 1. Stanovili jste diagnózu potenciálně dědičné kardiomyopatie:**
 - HCM, DCM, ARVC, RCM, NCLVC
- 2. Stanovili jste diagnózu dědičného arytmiického syndromu:**
 - LQT, CPVT, BrS, PCCD, SND/FS, SQT aj. nebo
 - setrvalá komorová tachykardie (mono-/polymorfní) nebo
 - fibrilace komor (přežitá srdeční zástava) nebo
 - náhlá srdeční smrt nebo
 - AVB (symptomatická) < 50 let nebo
 - FS < 35 let
- 3. Stanovili jste diagnózu potenciálně dědičného onemocnění aorty:**
 - akutní disekce aorty/velké tepny (koronární, vertebrální),
 - aneurysma aorty Z > 3 ve věku < 60 let nebo i starší s pozitivní rodinnou anamnézou
- 4. BAV, prolaps mitrální chlopně s aneurysmatem aorty / bez aneurysmatu aorty**
- 5. Náhlá srdeční smrt**
- 6. Hypercholesterolemie**

Obr. 6 – Klinické případy, kdy pomyslet na dědičnou formu onemocnění v kardiologii.³⁵ ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; AVB – atrioventrikulární blokáda; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; BiV-ACM – arytmogenní kardiomyopatie obou komor; BrS – syndrom bratří Brugadaových; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; DCM – dilatační kardiomyopatie; FS – fibrilace síní; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie; NSS – náhlá srdeční smrt; PCCD – progresivní porucha vedení elektrického vzruchu; RA – rodinná anamnéza; RCM – restriktivní kardiomyopatie; SND – syndrom chorého sinu; SQT – syndrom krátkého intervalu QT.

Tabulka 7 – Kategorie typů náhlé srdeční smrti

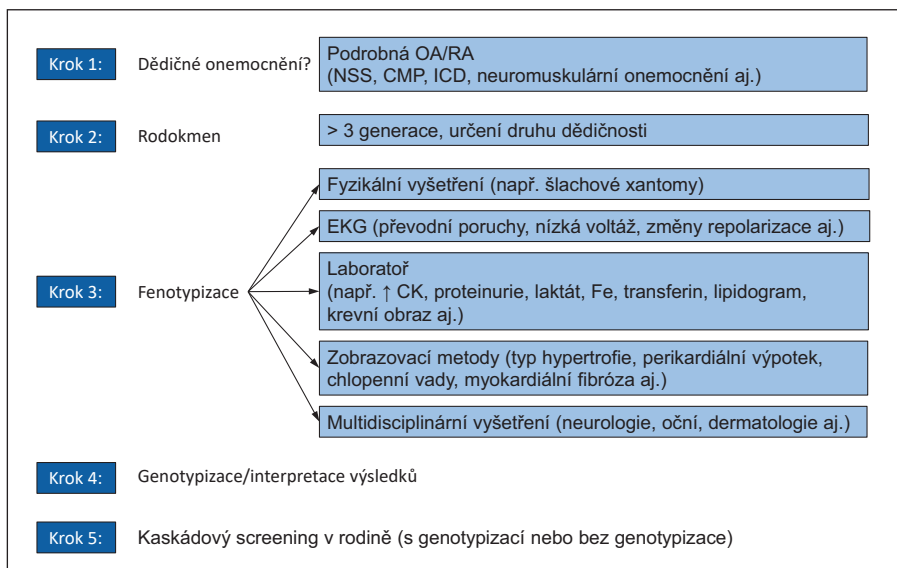
Kategorie pitevních nálezů	Definice
Náhlá srdeční smrt (NSS, anglicky: sudden cardiac death, SCD)	Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případě přítomnosti svědků a smrt beze svědků během 24 hodin od posledního kontaktu a svědectví o životě osoby
Náhlá arytmiická smrt (SADS)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího 1 rok s negativním patologickým a toxikologickým nálezem
Náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších nebo starších 1 roku (SUDI, SUDS)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího 1 rok (SUDI) nebo staršího (SUDS), kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nesplňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt nebo pitva nebyla provedena
Náhlé úmrtí epileptika (SUDEP)	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 (SIDS)	Náhlé úmrtí jedince mladšího jednoho roku, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem

Tabulka 8 – Základní principy při zvažování indikace ke genetickému vyšetření u pacientů s potenciálně dědičným kardiovaskulárním onemocněním

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 kardiochirurgickému zákroku apod.).
Negativní výsledek molekulárněgenetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy srdečního onemocnění.

TTR – transthyretinová.

* Platí zejména v případě náhlé srdeční smrti, kdy posmrtné vyšetření provádíme jen v případě, že rodina má zájem, a pokud jsou indicie dědičného kardiovaskulárního onemocnění v rodině, lze zvážit vyšetření i u starších zemřelých.



Obr. 7 – Komplexní kardiogenetické vyšetření kardiologem a klinickým genetikem. CK – kreatinkináza; CMP – centrální mozková příhoda před 50. rokem života; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NSS – náhlá srdeční smrt; OA – osobní anamnéza; RA – rodinná anamnéza.

pozdních komorových potenciálů, zátěžová EKG 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. 7**).

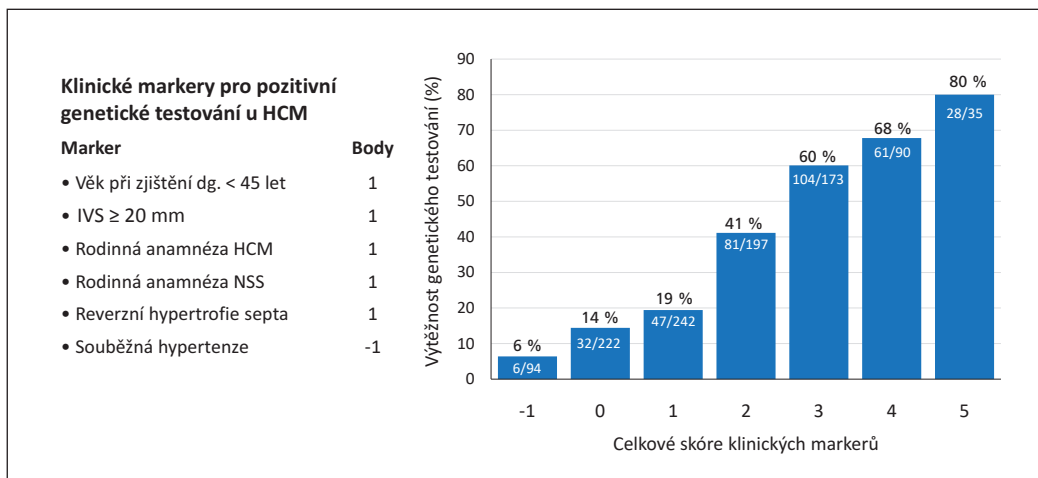
Ošetřující kardiolog by měl získat současně podrobné údaje z osobní anamnézy (obtíže, další orgánová postižení, nástup obtíží ve specifických situacích) a rodinné anamnézy.⁵

Současně by kardiolog měl nabídnout prvostupňovým příbuzným kaskádový rodinný screening se spektrem vyšetření dle onemocnění probanda (**obr. 3, tabulka 9**).^{5,6,13}

Kardiomyopatie

Molekulárněgenetické vyšetření je vhodné doporučit všem, kteří splňují diagnostická kritéria pro hypertrofickou kardiomyopatii,^{16,17} dilatační kardiomyopatii, nedila-

tovanou kardiomyopatii levé komory, včetně arytmogenní kardiomyopatie levé komory, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC), restriktivní kardiomyopatie. A to tehdy, pokud se nejedná o jednoznačně získané onemocnění, jako je akutní forma zánětlivé kardiomyopatie, toxická, endokrinní nebo metabolická etiologie dilatační kardiomyopatie, případně restriktivní kardiomyopatie při srdeční AL amyloidóze, nebo postradiační etiologie. Sekvenace genu pro transthyretin je zásadní pro léčbu pacientů. Léčba hereditární formy musí být schvalována revizním lékařem. Forma wild-type může být léčena bez schválení revizním lékařem. Zdravotní pojišťovny při kontrolách vyžadují, abychom předložili negativní výsledek genetiky. Zároveň je vhodné, aby proband měl žijící příbuzné, kteří mají zájem se nechat vyšetřit (kaskádový genetický screening). Výstup a smysluplnost indikovaného vyšetření lze do určité míry předpovídat obzvláště u hypertrofické kardiomyopatie pomocí tzv. Mayo skóre (**obr. 8**)¹⁷ validovaného na českých pacientech¹⁶ nebo madridského skóre



Obr. 8 – Mayo skóre.^{17,35} HCM – hypertrofická kardiomyopatie; IVS – interventrikulární septum; NSS – náhlá srdeční smrt.

Tabulka 9 – Doporučení ke kaskádovému screeningu v případě neidentifikované patogenní varianty DNA (jinak ad. obr. 3)

	CMP		DCM		ArS		AoS	
	HCM, ARVC, RCM	BrS	CPVT	BrS	CPVT	BrS	CPVT	BrS
Kardiologické vyšetření	EKG, TTE, holterovské EKG (SA-EKG v případě ARVC)	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG	EKG, TTE, holterovské EKG
Počátek kardiologického vyšetření	10–12 let	V raném dětství (laminopatie: 10–12 let)	Od narození	Od narození, v případě obtíží kdykoli	Od narození	Od narození, v případě obtíží kdykoli	Od narození	Od narození
Intervaly kardiologického vyšetření	Každé 1–2 roky v dětství a adolescenci; každých 3–5 let v dospělosti (čím mladší, tím častěji)	Každých 3–5 let (v dětství dle zvažení dětského kardiologa), při obtížích kdykoli	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa	Dle diagnózy a zvažení ošetřujícího kardiologa
Ukončení kardiologického vyšetření	50. rok – muži, 60. rok – ženy	50. rok – muži, 60. rok – ženy	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)	Při vyloučení fenotypu ukončení FU (eventuálně v případě obtíží)

AoS – aortální syndrom; ARVC – arytmiogenní pravokomorová kardiomyopatie; BrS – syndrom bratrů Brugadových; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; DCM – dilatační kardiomyopatie; FU – sledování (follow-up); HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQT – syndrom dlouhého intervalu QTc; MR – magnetická rezonance; RCM – restriktivní kardiomyopatie; SA-EKG – signal averaged EKG; TTE – transtorakální echokardiografie

pro dilatační kardiomyopatii (**obr. 9**).¹⁸ V případě diagnostických rozpaků je vhodné konzultovat expertní centrum.

Arytmické syndromy

Genetické vyšetření je vhodné vždy, pokud byla stanovena dg. některého z uvedených dědičných arytmiických syndromů (**obr. 6**), ale také vždy po přežití srdeční zástavy nejasného původu (iVF).³ Symptomatická atrioventrikulární blokáda u jedinců mladších 50 let nebo fibrilace síní u mladších 35 let představují také případy vhodné podrobně kardiologicky i geneticky vyšetřit, protože mohou představovat první příznaky dědičné kardiomyopatie nebo dědičného arytmiického syndromu (**obr. 6**).³

Setrvalé komorové arytmie vyžadují velmi podrobné klinické vyšetření s ohledem na možné onemocnění koronárních tepen, kardiomyopatie či arytmiický syndrom. V případě diagnostických rozpaků je vhodné konzultovat expertní centrum.

Aortální syndromy

Na dědičnou formu onemocnění aorty je vhodné pomyslet u pacientů vždy v případě akutní disekce velké cévy (aorta, koronární cévy, intrakraniální cévy a/nebo karotidy apod.) bez předchozích rizikových faktorů jako neléčená arteriální hypertenze nebo závažná forma aterosklerózy.

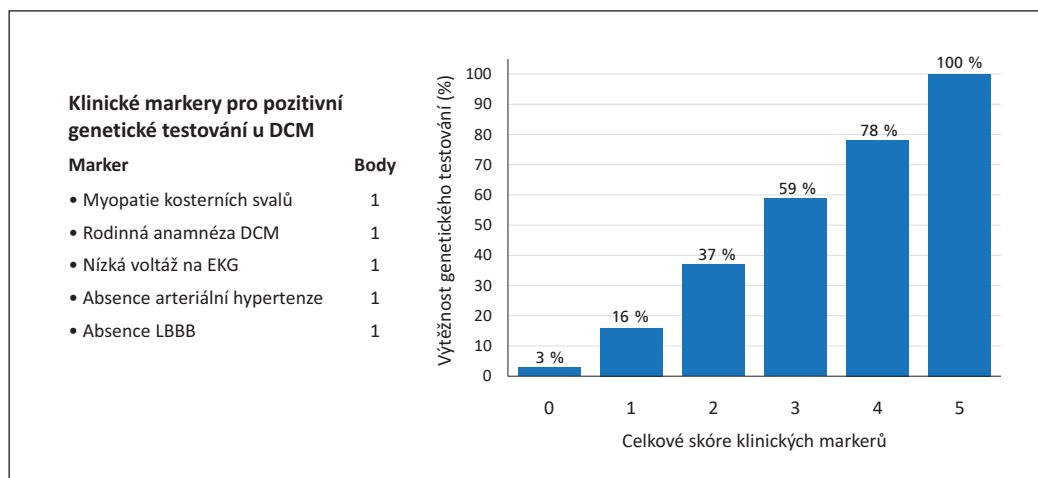
Nově stanoví evropská doporučení i hranici rozměrů aneurysmatu aorty dle Z-score (Z-Score for Adults - Marfan Foundation, Z-Score for Children - Marfan Foundation), kdy skóre > 3 u pacienta < 60 let implikuje potenciálně dědičné onemocnění. Genetické vyšetření je vhodné zvážit u starších 60 let, pokud je pozitivní rodinná anamnéza včetně náhlého úmrtí či syndromální orgánová postižení (**obr. 10**).^{4,19} Jako pozitivní rodinná anamnéza se hodnotí přítomnost aneurysmatu/disekce aorty u dalšího příbuzného, valvulárního onemocnění (nejčastěji onemocnění aortální a mitrální chlopně) nebo náhlého nevyjasněného úmrtí u prvostupňových nebo druhostupňových příbuzných ve věku < 60 let.⁴ Na dědičné onemocnění je vhodné pomyslet i v případě přítomnosti dalších orgánových postižení typu skoliózy, kloubní hypermobility, deformity hrudního koše a jiných dle ghentských kritérií či jiných příznaků (**obr. 10**).^{19,20}

Bikuspidální aortální chlopeň

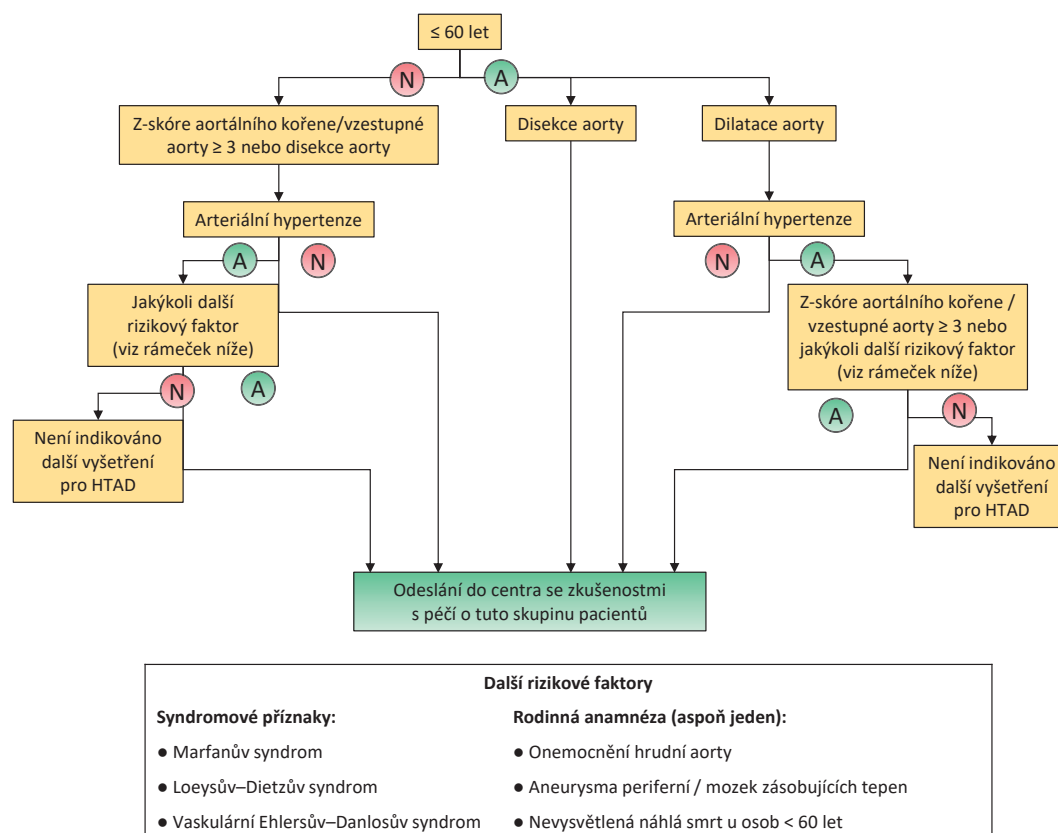
Molekulárněgenetické vyšetření není u izolovaného onemocnění BAV indikováno, ale je vyhrazeno pro případy se syndromickými rysy (víceorgánová postižení), pozitivní rodinnou anamnézou nebo při disekci aorty či středně velkých tepen. Genetické vyšetření je vhodné zvážit u bikuspidální valvuloaortopatie kořenového typu (cibulovité aneurysma kořene podobné např. u MFS).⁴ Jistě je v případě identifikace BAV vždy vhodné nabídnout kaskádový rodinný screening (**obr. 11**).

Prolaps mitrální chlopně

Přínos molekulárněgenetického vyšetření v případě izolovaného prolapsu mitrální chlopně není zcela vyjasněný.



Obr. 9 – Madridské skóre.^{18,35} DCM – dilatační kardiomyopatie; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka.



Obr. 10 – Kdy zvažovat genetické vyšetření u onemocnění aorty.⁴ HTAD – dědičné onemocnění hrudní aorty.

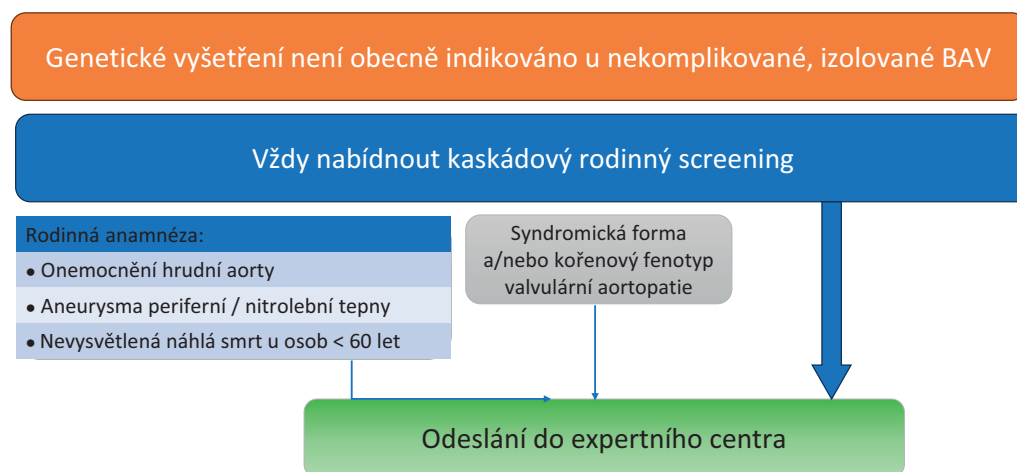
Jistě je vhodné vyšetření v případě familiárního výskytu či jeho kombinace s aneurysmatem aorty a syndromickými rysy (víceorgánová postižení).

Obecně je vhodné přítomnost dědičné aortopatie a vhodnost genetického vyšetření konzultovat s expertním centrem.

Familiární hypercholesterolemie

Molekulárněgenetické vyšetření není pro stanovení diagnózy FH a zahájení hypolipidemické léčby nezbytné, ale

je doporučeno, pokud pacienti splňují klinická kritéria FH. Nejčastěji se v diagnostice používají kritéria Dutch Lipid Network Criteria (DLNC) nebo tzv. Simon Broome kritéria (tabulka 10), přičemž genetické vyšetření by mělo být zvaženo už pro kategorii možné FH. Pacienti s prokázanou patogenní variantou v některém z genů asociovaných s FH mají totiž významně vyšší riziko předčasné ICHS ve srovnání s pacienty s polygenní hypercholesterolemií nebo hypercholesterolemií spojenou s životním stylem, a to i při stejných aktuálních koncentracích LDL cholesterolu. Navíc znalost kauzální mutace v rodině usnadní



Obr. 11 – Kdy zvažovat genetické vyšetření u bikuspidální aortální chlopě?⁴ BAV – bikuspidální aortální chlopeč.

Tabulka 10 – Důležité odkazy na www v rámci kardiogenetiky

Kalkulátory	Odkaz
Kalkulačka rizika LMNA	lmna-risk-vta.fr
Rizikové skóre DSP	www.dsp-risk.com
Kalkulačka rizika ARVC	arvcrisk.com
Nástroje pro hodnocení rizika arytmogenní kardiomyopatie (ACM)	www.acm-risk.com
Kalkulátor rizika náhlé srdeční smrti u HCM pro pacienty starší 16 let	qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd
Severoamerický skórovací systém pro HCM	https://primacycalculator.com/
Kalkulátor rizika náhlé srdeční smrti u HCM pro pediatrickou populaci	hcmriskkids.org
Kalkulačka rizika u LQTS	1-2-3-lqt.unipv.it
Z-score rozměrů aneurysmatu aorty u dospělých	marfan.org/dx/z-score-adults/
Z-score rozměrů aneurysmatu aorty u dětí	marfan.org/dx/zscore-children/
FH Score	www.mdcalc.com/calc/3818/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh
	www.mdcalc.com/calc/3817/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh
Informace o onemocněních	
Informace ke klinické relevanci genů a variant DNA	https://clinicalgenome.org/
Informace o Marfanově syndromu a příbuzných poruchách	marfan.org
Problematika náhlé srdeční smrti a souvisejících dědičných kardiovaskulárních onemocnění	www.nahleumrti.cz
Centra pro diagnostiku a léčbu dyslipidemie	https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/
www organizací	
Kardiogenetika – Pracovní skupina pro kardiogenetiku při SLG ČLS JEP	www.kardiogenetika.cz
Česká kardiologická společnost	www.kardio-cz.cz
Česká aliance pro kardiovaskulární onemocnění	www.ca_ko.cz
Česká asociace pro vzácná onemocnění	https://vzacna-onemocneni.cz/
Národní kardiovaskulární plán	https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/

ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; SLG ČLS JEP – Společnost lékařské genetiky a genomiky České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

kaskádový screening a vede k lepší spolupráci ze strany pacientů.

Náhlá srdeční smrt

Dle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezů jsou mezinárodně definovány kategorie příčin náhlé srdeční smrti (NSS), kdy je třeba nabídnout posmrtné genetické vyšetření: 1) kardiomyopatie – bez závislosti na věku, 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).

Správná posmrtná diagnostika doposud nerozpoznaných kardiomyopatií na pitevně u případů náhlé srdeční smrti je ale stále problematická²¹ a výsledek pitvy je nutno podrobněji konzultovat s pitvajícím či v mezioborovém týmu.

Z hlediska pitevní diagnostiky u případů náhlé srdeční smrti jsou dědičné arytmiické syndromy obvykle doprovázeny makroskopicky, mikroskopicky i laboratorně zcela negativním pitevním nálezem, tj. nález „zdravý mrtvý“.¹⁵ Věková hranice u SADS a SUDS je aktuálně 50 let.

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 epilepsie mohou představovat vzácné formy současných mozkových i srdečních kanálopatií.

Náhlé úmrtí na akutní infarkt myokardu by mělo být předmětem genetického vyšetření a rodině by měl být nabídnut kaskádový rodinný screening u zemřelých mužů < 40 let a žen < 50 let (**tabulka 11**).

U akutní disekce velké tepny doporučujeme přebrat indikační kritéria pro přeživší s disekcí (**obr. 10**).⁴

V případě indikace *post mortem* genetického vyšetření je nezbytný odběr nativních tkání při pitvě a kontaktování rodiny (přímých příbuzných) a jejich písemně vyjádřený souhlas s provedením vyšetření. Nanejvýš vhodná je konzultace případu v rámci regionálního multidisciplinárního týmu s návaznou spoluprací pitvajícího lékaře s klinickými

lékaři, kteří provádějí rodinný screening umožňující vzájemné sdílení diagnostických závěrů.

Kaskádový rodinný screening

Všem příbuzným v riziku onemocnění je vhodné nabídnout kaskádový rodinný screening, jehož principy jsou znázorněny na obrázku 3 a v tabulce 9. Obzvláště v případech, kdy nevyjde jasná molekulární příčina onemocnění, musejí screeningová vyšetření probíhat v intervalech přibližně 5–10 let po celý život do přibližně 60. roku života. Vyšetření potomků příbuzných v riziku je indikováno až v případě, že onemocnění bude u příbuzného detekováno. Kaskádový rodinný screening je vhodné provádět současně s genetickým vyšetřením, neboť může v některých případech umožnit ověření významu nalezené varianty DNA, nicméně omezená penetrance a variabilita onemocnění, zejména u kardiomyopatií nebo aortopatií, toto často velmi znesnadní. Pro kaskádový rodinný screening je zásadní znát také eventuální jiná možná orgánová postižení a příbuzné odeslat i k dalším odborníkům (**obr. 3, tabulka 9**).

Klinickogenetická konzultace

Podle současných doporučení by všichni pacienti s potenciálně dědičnou formou kardiovaskulárního onemocnění měli projít klinicko-genetickou konzultací, než bude indikováno molekulárněgenetické vyšetření. V případě FH je situace odlišná, klinickogenetická konzultace není stanovena v evropských doporučeních, ale dle českých pravidel je zdravotními pojišťovnami vyžadována.

Klinickogenetická konzultace je nedirektivní pohovor s cílem získat podrobnou osobní a rodinnou anamnézu. V rámci osobní anamnézy je nutno zaměřit se na zjištění všech průvodních neurologických, jaterních, renálních a jiných onemocnění, která se mohou vyskytovat v rámci syndromového postižení. Součástí konzultace je také sestavení rodokmenu alespoň ve třech generacích s určením dalších rodinných příslušníků v riziku onemocnění.

Klinický genetik by měl také podrobně vysvětlit principy následného, nejčastěji molekulárněgenetického vyšetření, v některých případech ale i cytogenetického a jiných vyšetření. Měl by upozornit na možnost vedlejších či náhodných nálezů a předem zjistit názor a stanovisko pacienta a jeho rodiny k informovanosti o těchto výstupech. Klinický genetik by měl dále připravit pacienta na reálné výstupy a vysvětlit, že negativní genetické vyšetření v žádném případě nevylučuje přítomnost dědičného onemocnění a nesnižuje riziko pro prvostupňové příbuzné. Vyšetřujeme vše, co známe a umíme vyhodnotit. To ale není vše, co existuje a o existenci čehož zatím nevíme.

Genetik by měl alespoň předběžně upozornit na dopady výsledků genetického vyšetření na pacienta a jeho příbuzné a otevřít i otázku primární prevence onemocnění u budoucích potomků ve smyslu preimplantačního testování embryí v rámci metod asistované reprodukce.

Post mortem konzultace

U případů náhlé srdeční smrti s pitevním nálezem potenciálně dědičného kardiovaskulárního onemocnění

Tabulka 11 – Indikace k posmrtnému molekulárněgenetickému vyšetření

Pitevní diagnóza	Věkové omezení
SADS/SIDS/SUDI/SUDS*	< 50 let
Kardiomyopatie**	Bez věkové hranice
Disekce aorty	< 60 let
Disekce koronární cévy či jiné velké cévy	< 60 let
Náhlé úmrtí v epilepsii (SUDEP)	Bez věkové hranice
Akutní infarkt myokardu	Muži < 40 let, ženy < 50 let

SADS – náhlá arytmiická smrt; SIDS – syndrom náhlého úmrtí dítěte; SUDI – náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších 1 roku; SUDS – náhlá neočekávaná smrt u jedinců starších 1 roku.

* Pitevní dg. bez jasné příčiny náhlé smrti.

** Pitevní dg. konkrétní kardiomyopatie je často díky posmrtným změnám problematická.

indikovaného dle platných doporučení k molekulárně-genetickému vyšetření představují stěžejní roli pitvající lékaři, kteří by měli vhodně a empaticky informovat rodinu o povaze zjištěného onemocnění a nabídnout jim možnost genetického vyšetření i kaskádový rodinný screening. U suspektních případů nebo chybějícího kontaktu na příbuzné je vhodné zachovat materiál alespoň po dobu jednoho roku, než se situace vysvětlí či se někdo z příbuzných přihlásí. Platným doporučením zůstává vyšetřovat a pracovat především s dobře spolupracujícími rodinami, které mají o časově, finančně i personálně náročná vyšetření zájem.

Molekulárněgenetické vyšetření

Využití sekvenování nové generace (NGS) nebo také masivně paralelní sekvenování významně technicky i ekonomicky zpřístupnilo molekulárněgenetické testování. Touto metodou je možné získat sekvenci například několika desítek či stovek genů spojených s danou skupinou onemocnění (cílené vyšetření panelu genů) nebo i celé kódující DNA (celoexomové sekvenování) od mnoha pacientů současně během několika málo dní. Nově se objevují metody sekvenování velkých fragmentů DNA nebo i celogenomového sekvenování, od kterých se čeká nejen větší úspěšnost v nálezů molekulárních příčin v kódující části DNA, ale i v nekódujících sekvencích či identifikace epigenetických faktorů ovlivňujících genovou expresi, jako je metylace genů. Celogenomové sekvenování je podkladem pro možnosti stanovení polygenních rizikových skóre, kdy ale pro českou zdravou i nemocnou populaci zatím tato data nejsou k dispozici s výjimkou FH, kdy se zveřejnění dat připravuje. Metody genomového sekvenování se ale rapidně rozvíjejí, a i když se aktuálně uplatňují především pro výzkumné účely, jejich rozšíření v diagnostice lze v nejbližších letech očekávat.

Pro potvrzení patogenního efektu nalezené varianty DNA je důležité, zda je pro konkrétní gen potvrzena patofyziologická souvislost s daným onemocněním,²² 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 nepostížené populaci. Zmíněné faktory jsou shrnuty do genetické klasifikace nalezených variant dle American College of Medical Genetics and Genomics.²³ Dle dosažených diagnostických kritérií American College of Medical Genetics and Genomics (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). Vysvětlení standardizovaného záznamu molekulárněgenetického výsledku je uvedeno v **tabulce 12**.

I přes velký rozvoj molekulárněgenetických metod je nejčastějším výstupem VUS, jejichž význam pro rozvoj onemocnění není primárně zřejmý. V některých případech lze VUS ověřit v rámci kaskádového rodinného screeningu, který ale často s ohledem na spíše malé rodiny a neúplnou penetranci nevede k jednoznačnému závěru. Některé VUS lze ověřit pomocí analýzy RNA. Bohužel, v případě genů v kardiologii je toto často nemožné kvůli omezené dostupnosti myokardu a omezené expresi genu v leukocytech nebo fibroblastech získaných odběrem krve nebo biopsií kůže. V současnosti platí, že na základě nalezené VUS není možné individualizovat péči o pacienty, nelze ji použít pro prediktivní testování a kvůli zabránění nedorozumění nebo traumatizaci rodiny není obecně doporučeno ji rodinám referovat. Jistě je vždy vhodné konzultovat expertní centrum s možností mezioborových týmů.

Naprosto zásadní je v současné době opakované přehodnocování molekulárněgenetických výsledků v pravidelných intervalech.^{24–26} Tento úkol musí mimo jiné plnit bioinformatik příslušných akreditovaných diagnostických laboratoří.

Současná doporučení ESC ke komplexní péči o pacienty a jejich rodinné příslušníky s kardiomyopatií, arytmiickým syndromem nebo aortálním syndromem stanovila celkem

Tabulka 12 – 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.

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics.

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
ArS						
	BrS	SCN5A	NM_000335.5	AD	Průkazný	Ano
	CPVT	CALM1	NM_006888.6	AD	Silný	Ano
	CPVT	CALM2	NM_001743.6	AD	Silný	Ano
	CPVT	CALM3	NM_005184.4	AD	Silný	Ano
	CPVT	CASQ2	NM_001232.4	AR	Průkazný	Ano
	CPVT	KCNJ2	NM_000891.3	AD	Průkazný	Ne
	CPVT	RYR2	NM_001035.3	AD	Průkazný	Ano
	CPVT	TECL	NM_001010874.5	AR	Průkazný	Ne
	CPVT	TRDN	NM_006073.4	AR	Průkazný	Ano
	LQTS	CACNA1C	NM_000719.7	AD	Průkazný/střední (TS/LQT)	Ne
	LQTS	CALM1	NM_006888.6	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	CALM2	NM_001743.6	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	CALM3	NM_005184.4	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	KCNE1	NM_000219.6	AD; AR	Silný/průkazný (LQT/JLN)	Ne
	LQTS	KCNE2	NM_172201.2	AD	Silný	Ne
	LQTS	KCNH2	NM_000238.4	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	KCNJ2	NM_000891.3	AD	Průkazný (ATS)	Ne
	LQTS	KCNQ1	NM_000218.3	AD; AR	Průkazný	Ano
	LQTS	SCN5A	NM_000335.5	AD	Průkazný	Ano
	LQTS	TRDN	NM_006073.4	AR	Silný	Ano
	SQTS	KCNH2	NM_000238.4	AD	Průkazný	Ano
	SQTS	KCNJ2	NM_000891.3	AD	Střední	Ne
	SQTS	KCNQ1	NM_000218.3	AD; AR	Silný	Ano
	SQTS	SLC4A3	NM_005070.4	AD	Silný/střední	Ne
CMP						
	ARVC	DES	NM_001927.4	AD	Střední	Ano
	ARVC	DSC2	NM_024422.6	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	DSG2	NM_001943.5	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	DSP	NM_004415.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	FLNC	NM_001458.5	AD	Nedostupné	Ano
	ARVC	JUP	NM_002230.4	AR	Průkazný/silný	Ne
	ARVC	LMNA	NM_170707.4	AD	Nedostupné	Ano
	ARVC	PKP2	NM_001005242.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	ARVC	PLN	NM_002667.5	AD	Střední	Ne
	ARVC	TMEM43	NM_024334.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	ACTC1	NM_005159.4	AD	Střední	Ano
	DCM	ACTN2	NM_001103.4	AD	Střední	Ne
	DCM	BAG3	NM_004281.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	DES	NM_001927.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	DMD	NM_004006.3	XL	Průkazný/silný	Ne
	DCM	DSP	NM_004415.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	DCM	EMD	NM_000117.3	XLR	Nedostupné	Ne
	DCM	FKTN	NM_001079802.2	AR	Průkazný	Ne
	DCM	FLNC	NM_001458.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	HFE	NM_000410.4	AR	Nedostupné	Ano
	DCM	JPH2	NM_020433.5	AD	Střední	Ne
	DCM	LMNA	NM_170707.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	MYH7	NM_000257.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	NEXN	NM_144573.4	AD	Střední	Ne
	DCM	PLN	NM_002667.5	AD	Průkazný/silný	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
	DCM	<i>RBM20</i>	NM_001134363.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>SCN5A</i>	NM_000335.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>SELENON</i>	NM_020451.3	AR	Průkazný	Ne
	DCM	<i>SGCG</i>	NM_000231.2	AR	Nedostupné	Ne
	DCM	<i>TNNC1</i>	NM_003280.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5	AD	Střední	Ano
	DCM	<i>TNNI3K</i>	NM_015978.3	AD	Nedostupné	Ne
	DCM	<i>TNNT2</i>	NM_001276345.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>TPM1</i>	NM_001018005.2	AD	Střední	Ano
	DCM	<i>TTN</i>	NM_001267550.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	DCM	<i>VCL</i>	NM_014000.3	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>ABCC9</i>	NM_020297.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>ACTC1</i>	NM_005159.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>ACTN2</i>	NM_001103.4	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>ALPK3</i>	NM_020778.4	AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>BAG3</i>	NM_004281.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>CACNA1C</i>	NM_000719.7	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>CAV3</i>	NM_033337.3	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>COX15</i>	NM_004376.5	AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>CRYAB</i>	NM_001289808.2	AD; AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>CSRP3</i>	NM_003476.5	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>DES</i>	NM_001927.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>FHL1</i>	NM_001159699.2	XL	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>FLNC</i>	NM_001458.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>FXN</i>	NM_000144.5	AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>GAA</i>	NM_000152.5	AR	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>JPH2</i>	NM_020433.5	AD	Střední	Ne
	HCM	<i>LDB3</i>	NM_007078.3	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>MYH7</i>	NM_000257.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>MYL2</i>	NM_000432.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>MYL3</i>	NM_000258.3	AD; AR	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>PLN</i>	NM_002667.5	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>RAF1</i>	NM_002880.4	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>RIT1</i>	NM_006912.6	AD	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>SLC25A4</i>	NM_001151.4	AD; AR	Průkazný/silný	Ne
	HCM	<i>TNNC1</i>	NM_003280.3	AD	Střední	Ano
	HCM	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>TNNT2</i>	NM_001276345.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>TPM1</i>	NM_001018005.2	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM	<i>TRIM63</i>	NM_032588.4	?AR	Střední	Ne
	HCM	<i>TTR</i>	NM_000371.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	HCM fenokopie	<i>FHL1</i>	NM_001159699.2	XL	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>GLA</i>	NM_000169.3	XL	Nedostupné	Ano
	HCM fenokopie	<i>LAMP2</i>	NM_002294.3	XLD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>Mitochondriální</i>		mt	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>PLN</i>	NM_002667.5	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	AD	Nedostupné	Ano
	HCM fenokopie	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>RAF1</i>	NM_002880.4	AD	Nedostupné	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
	HCM fenokopie	<i>RIT1</i>	NM_006912.6	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>SOS1</i>	NM_005633.4	AD	Nedostupné	Ne
	HCM fenokopie	<i>TTR</i>	NM_000371.4	AD	Nedostupné	Ano
	RCM	<i>DES</i>	NM_001927.4	AD	Nedostupné	Ano
	RCM	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5	AD	Nedostupné	Ano
	RCM	<i>TNNT2</i>	NM_001276345.2	AD	Nedostupné	Ano
Komorové arytmie						
	Komorové arytmie	<i>CALM1</i>	NM_006888.6	AD	Nedostupné	Ano
	Komorové arytmie	<i>DPP6</i>	NM_130797.4	AD	Nedostupné	Ne
	Komorové arytmie	<i>IRX3</i>	NM_024336.3	?	Nedostupné	Ne
	Komorové arytmie	<i>RYR2</i>	NM_001035.3	AD	Nedostupné	Ano
Syndromická HTAD						
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>SMAD2</i>	NM_005901.6	AD	Průkazný/silný	Ne
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>SMAD3</i>	NM_005902.4	AD	Průkazný/silný	Ano
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFB2</i>	NM_003238.6	AD	Průkazný/silný	Ne
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFB3</i>	NM_003239.5	AD	Silný	Ne
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFBR1</i>	NM_004612.4	AD	Průkazný	Ano
	Loeysův–Dietzův syndrom	<i>TGFBR2</i>	NM_003242.6	AD	Průkazný/silný	Ano
	Marfanův syndrom	<i>FBN1</i>	NM_000138.5	AD	Průkazný	Ano
	Meesterův–Loeysův syndrom	<i>BGN</i>	NM_001711.6	XL; XLR	Průkazný	Ne
	Multisystémová dysfunkce hladké svaloviny	<i>ACTA2</i>	NM_001613.4	AD	Průkazný	Ano
	Vaskulární Ehlersův–Danlosův syndrom	<i>COL3A1</i>	NM_000090.4	AD; AR	Průkazný	Ano
	Deficit FLNA	<i>FLNA</i>	NM_001110556.2	XL; XLR; XLD	Průkazný/silný	Ne
Nesyndromická HTAD						
	Nesyndromická HTAD	<i>ACTA2</i>	NM_001613.4	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>FBN1</i>	NM_000138.5	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>LOX</i>	NM_002317.7	AD	Silný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>MFAP5</i>	NM_003480.4	AD	Střední	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>MYH11</i>	NM_002474.3	AD; AR	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>MYLK</i>	NM_053025.4	AD; AR	Silný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>PRKG1</i>	NM_001098512.3	AD	Silný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>SMAD2</i>	NM_005901.6	AD	Průkazný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>SMAD3</i>	NM_005902.4	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFB2</i>	NM_003238.6	AD	Průkazný	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFB3</i>	NM_003239.5	AD	Nedostupné	Ne
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFBR1</i>	NM_004612.4	AD	Průkazný	Ano
	Nesyndromická HTAD	<i>TGFBR2</i>	NM_003242.6	AD	Průkazný	Ano
Vzácné syndromy či nozologické jednotky, u nichž je onemocnění aorty jedním z projevů						
	Syndrom arteriální tortuozity	<i>SLC2A10</i>	NM_030777.4	AR	Průkazný	Ne
	Bikuspidální aortální chlopek	<i>MAT2A</i>	NM_005911.6	AD	Nedostupné	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 13 – Geny pevně asociované s dědičným kardiovaskulárním onemocněním dle současných doporučení (Dokončení)

Skupina onemocnění	Onemocnění	Gen	Transkript (ClinVar)	Dědičnost	Důkaz	Geny dle ACMG pro sekundární nálezy (LP/P)
	Bikuspidální aortální chlopeč	<i>NOTCH1</i>	NM_017617.5	AD	Nedostupné	Ne
	Juvenilní polypózní syndrom	<i>SMAD4</i>	NM_005359.6	AD	Průkazný	Ano
	Polycystická choroba ledvin	<i>PKD1</i>	NM_001009944.3	AD	Průkazný	Ne
	Polycystická choroba ledvin	<i>PKD2</i>	NM_000297.4	AD	Průkazný	Ne
	Shprintzenův–Goldbergův syndrom	<i>SKI</i>	NM_003036.4	AD	Průkazný	Ne
	Syndrom chorého sinu	<i>HCN4</i>	NM_005477.3	AD	Průkazný	Ne
FH						
	FH	<i>LDLR</i>	NM_000527.5	AD; AR	Průkazný	Ano
	FH	<i>APOB</i>	NM_000384.3	AD; AR	Průkazný	Ano
	FH	<i>PCSK9</i>	NM_174936.4	AD	Průkazný	Ano
Ostatní						
	FHL1-související svalová dystrofie	<i>FHL1</i>	NM_001159699.2	XL	Průkazný	Ne
	FLNC-související filaminopatie	<i>FLNC</i>	NM_001458.5	AD	Průkazný	Ano
	Syndrom Noonanové	<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	AD	Průkazný	Ne
	Syndrom Noonanové	<i>RAF1</i>	NM_002880.4	AD	Průkazný	Ne
	Syndrom Noonanové	<i>RIT1</i>	NM_006912.6	AD	Průkazný	Ne
	PLN-související kardiomyopatie	<i>PLN</i>	NM_002667.5	AD	Průkazný	Ne
	PRKAG2-související kardiomyopatie	<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	AD	Průkazný	Ano
	Transthyretinová amyloidóza	<i>TTR</i>	NM_000371.4	AD	Průkazný	Ano

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics; AD – autosomálně dominantní; AR – autosomálně recesivní; ATS – Andersenové-Tawilův syndrom; CMP – cévní mozková příhoda; CPVT – katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie; FH – familiární hypercholesterolemie; FLNA – filamin A; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; HTAD – dědičné onemocnění hrudní aorty; JLN – Jervellův–Lange-Nielsenův syndrom; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; LP/P – pravděpodobně patogenní/patogenní (likely pathogenic/pathogenic) DNA varianta; RCM – restriktivní kardiomyopatie; SGCG – onemocnění: pletencová muskulární dystrofie; SQTS – syndrom krátkého intervalu QT; TS – syndrom Timothyové; XL – X-vázané; XLD – X-vázané dominantní; XLR – X-vázané recesivní.

99 genů, pevně asociovaných s daným onemocněním, včetně tří genů specifických pro FH (tabulka 13). Pouze LP/P varianty v těchto genech by se měly rodinám referovat.

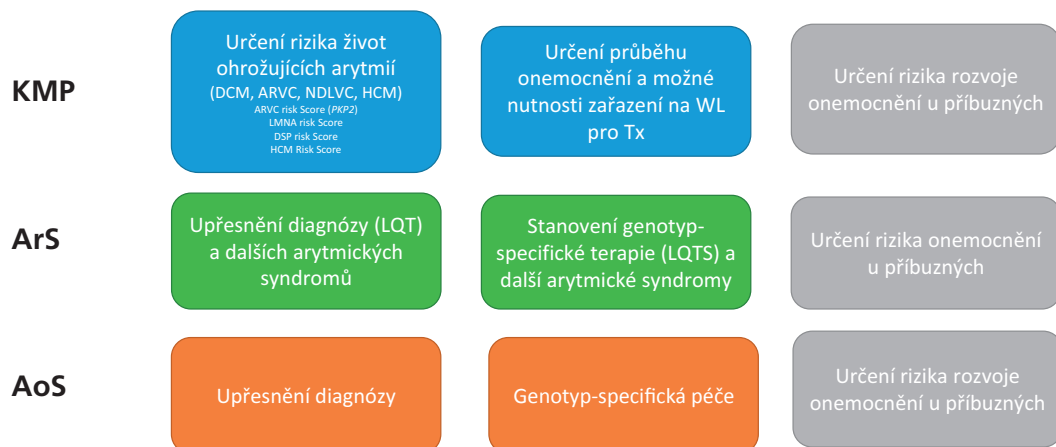
VUS v pevně asociovaných genech dle uvážení mezioborového týmu jsou rodinám sděleny, ale jako nejasný nález vhodný k ověření. Až podle výsledku dalších stratifikujících funkčních testů bude jejich význam dále v návazné konzultaci zhodnocen.

Varianty DNA ve vzácných genech, nalezených v rámci širokých NGS panelů prováděných mnoha molekulárně-genetickými centry z jiné než kardiogenetické indikace, zůstávají taktéž otázkou pečlivého zvážení v rámci mezioborových týmů a expertních center s možností výše uvedeného postupu jako u VUS v pevně asociovaných genech. Navíc se vše řídí preferencí pacienta ke sdělení vedlejších nálezů, kterými kardiogenetické v tomto případě jsou.

Výtěžnost molekulárněgenetického vyšetření ve smyslu určení patogenní nebo pravděpodobně patogenní

varianty DNA u onemocnění srdce je v průměru přibližně < 30 %. V některých případech, např. u arytmiogenní kardiomyopatie nebo syndromu dlouhého intervalu QTc, dosahuje až 80 %, zatímco v případě dědičných aortálních syndromů jen přibližně 10–20 %. Výtěžnost genetického vyšetření v případě hypertrofické kardiomyopatie (Mayo skóre, obr. 8) a dilatační kardiomyopatie (madridské skóre, obr. 9) lze odhadnout dle navržených skóre.^{17,18}

Procento záchytu příčinných variant závisí 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 nevyvracejí, ani nepotvrzují. Provádění molekulárněgenetického vyšetření je vhodné v expertních centrech s rozsáhlou zkušeností kliniků a molekulárních biologů, kteří znají „svá“ onemocnění a „své“ geny.



Obr. 12 – Dopady výsledků molekulárněgenetického vyšetření na pacienta a jeho rodinu.²⁻⁴ ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory; DCM – dilatační kardiomyopatie; HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT; NDLVC – nedilatovaná kardiomyopatie levé komory; Tx – transplantace; WL – čekací listina.

Možná individualizace péče na základě určitého genotypu

Dopad výsledku genetického testování na stanovení diagnózy, prognózy a individualizaci terapie je shrnut v **tabulce 14** a je nejvyšší v případě syndromu dlouhého intervalu QTc a v širším slova smyslu v případě náhlé srdeční smrti pro pozůstalé.^{4,13}

V principu u všech onemocnění má výsledek vyšetření u probanda především dopad na stratifikaci rizika onemocnění u jeho příbuzných.²⁷ Dle genotypu lze indikovat implantaci ICD v primární prevenci, lze odhadnout ale i riziko terminálního srdečního selhání (**obr. 12**).^{2,28,29}

Kardiomyopatie

Jednotlivé fenotypy kardiomyopatií mají často značně heterogenní etiologii, od příčin genetických, zánětlivých, metabolických až po příčiny toxické.² Identifikace patogenní varianty genu asociovaného s daným typem kardiomyopatie pomůže identifikovat etiologii onemocnění. To má význam hlavně u kardiomyopatií s dostupnou specifickou léčbou, jako je hereditární forma transthyretinové amyloidózy srdce, Fabryho nebo Pompeho nemoc. V případě arytmogenní kardiomyopatie pravé komory je záchyt patogenní varianty jedno z diagnostických kritérií.³⁰ Záchyt patogenních variant má také prognostický význam. V případě HCM je klinicky významný záchyt patogenních variant kódujících některé z tzv. fenokopíí HCM, které napodobují obraz sarkomerické formy, ale jsou podmíněny střádavým nebo infiltrativním onemocněním. Patří sem zejména Danonova nemoc (LAMP2), PRKAG2 kardiomyopatie (PRKAG2), dále familiární transthyretinová kardiomyopatie (TTR), Fabryho nemoc (GLA) a Pompeho nemoc (GAA). Tato onemocnění, zejména Danonova nemoc, se vyznačují rychlejší progresí srdečního selhání než v případě sarkomerické formy. Kalkulátor rizika náhlé srdeční smrti u HCM (HCM Risk-SCD I QxMD) nezohledňuje genotyp a vychází z klinických a echokardiografických údajů. Platí však pro jedince se sarkomeri-

kou (nebo předpokládaně sarkomerickou) formou HCM, nikoliv pro onemocnění střádavá a infiltrativní, kde je třeba postupovat na individuální bázi.³¹ V době psaní tohoto doporučení nebylo potvrzeno, že by genotyp byl nezávislým prediktorem mortality ani náhlé smrti u dospělých pacientů s HCM.^{2,32} Kalkulátor náhlé smrti (HCM-Risk-SCD) je validován pro pacienty starší 16 let. Pro pediatrickou populaci je k dispozici analogický kalkulátor též podporovaný guidelines ESC (HCM Risk-Kids, dostupný na <https://hcmriskkids.org/>). Další možností kalkulace rizika u dětských pacientů je použití severoamerického skórovacího systému PRIMaCY (dostupný na <https://primacycalculator.com/>), jehož verze umožňuje i vložení výsledku genetického vyšetření (ve smyslu LP/P mutace vs. žádná mutace), pokud je provedeno. Prediktivní schopnosti jsou však i u tohoto kalkulátoru velmi sporné a pozitivita genetického vyšetření reálné riziko vysoce nadhodnocuje (až o desítky procent za pět let).

Naopak v případě DCM a NDLVC se využití genetického vyšetření v rizikové stratifikaci NSS postupně dostává do praxe a je podloženo robustnějšími daty. Další geneticky stratifikované kardiomyopatie mají také své volně dostupné kalkulatory rizika a uvádíme je v **tabulce 10**.

Arytmické syndromy

Největší dopad genotypu je v případě LQT, kdy genotyp spolu s délkou intervalu QTc v klidovém EKG určují riziko život ohrožujících arytmíí a indikaci k implantaci ICD (1-2-3-lqt.unipv.it).²⁹ U dalších arytmiických syndromů stanovení jejich molekulární podstaty nepřispívá dle současných poznatků k upřesnění odhadu jejich rizika život ohrožujících arytmíí a zůstává především otázkou dokumentace varovných symptomů či EKG morfologie apod. (**tabulky 2–7**). Obzvláště na základě studia rozsáhlého souboru pacientů s BrS genotyp neovlivňuje prognózu pacientů.³³

Aortální syndromy

Molekulárněgenetické vyšetření pacientů s podezřením na dědičnou formu aortálního syndromu v současné době

objasní jen asi 20 % všech případů (15 % souvisí s intercelulárním prostorem a metabolismem TGF β , 5 % souvisí s onemocněním sarkomery hladké svaloviny cévní stěny), proto by jeho indikace a vyhodnocování výstupů měly být ponechány v kompetenci expertních center.⁴

Nicméně jasná patogenetická varianta je zcela určující pro diagnostické a terapeutické postupy ve smyslu, jaká vyšetření provádět, jejich intervalů sledování i načasování preventivního kardiokirurgického zákroku i farmakologické terapie.⁴

U pacientů s familiárním onemocněním aorty bez úspěšného stanovení genotypu kromě klasických parametrů sledování aorty je vhodné se orientovat i dle rozměrů aorty při akutní disekci u příbuzného. Z tohoto důvodu je důležité získat dokumentaci a eventuálně se dopátrat výsledků měření v akutním CT či při soudní pitvě. Jistě je vhodná konzultace expertního centra.

Familiární hypercholesterolemie

Molekulárněgenetické vyšetření objasní 30–50 % případů s podezřením na FH v závislosti na tom, jak přísná klinická diagnostická kritéria jsou uplatněna. U dětí je úspěšnost vyšší než u dospělých, u nichž se na hypercholesterolemii podílejí ve větší míře jiné než genetické faktory. Patogenní varianty v genu *LDLR* jsou v průměru spojeny se závažnějším průběhem než varianty v genech *APOB* či *PCSK9* a v rámci *LDLR*, tzv. receptor negativní varianty, vedoucí k nulové aktivitě LDL receptoru, indikují těžší formu onemocnění než tzv. receptor defektní varianty, způsobující snížení funkce receptoru, ale léčba se vždy řídí podle individuálních koncentrací LDL cholesterolu a podle individuálního rizika daného pacienta, bez ohledu na genotyp. Výjimkou jsou pacienti s homozygotní formou FH, kteří mají na obou alelách „receptor negativní“ variantu. U těchto pacientů jsou standardní léky jako statiny, ezetimib či inhibitory proproteinkonvertázy subtilisin kexin



Obr. 13 – Mezioborový tým.³⁵

Tabulka 14 – Význam molekulárněgenetického testování u jednotlivých diagnóz

	Diagnóza	Prognóza	Terapie
Arytmické syndromy			
LQT	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
Syndrom bratří Brugadaových	+	+	+
PCCD	+	+	+
SQT	+	+	+
SND	–	+	–
Fibrilace síní	–	+	–
Syndrom časné repolarizace	–	–	–
Kardiomyopatie			
HCM	+++	++	++
DCM	++	+++	++
ACM	+++	++	++
RCM	+	+	+
Vrozené srdeční vady			
Syndromické CHD	+++	+	–
Nesyndromické CHD	+	–	–
Familiární CHD	++	–	–
Aortální syndromy			
Akutní disekce	+	+	+
Aneurysma	+	+	+
BAV	+	+	+
MVP	+	+	+
Náhla srdeční smrt	+++ (pro pozůstalé)	+++ (pro pozůstalé)	+++ (pro pozůstalé)

ACM – arytmogenní kardiomyopatie; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; CHD – vrozené srdeční vady (congenital heart defects); CPVT – catecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia); DCM – dilatační kardiomyopatie; HCM – 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); RCM – restriktivní kardiomyopatie; SND – syndrom chorého sinu (sinus node disease); SQT – syndrom krátkého intervalu QT.
Upraveno dle citací 1 a 4.

typu 9 (PCSK9) neúčinné, protože jejich efekt je závislý na alespoň částečně zachované funkci LDL receptoru, a musejí tak být použity léky s jiným mechanismem účinku, jako jsou lomitapid či inhibitory ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3).

Mezioborové kardiogenetické vyšetření

Multidisciplinární tým (MDT)

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

Tabulka 15 – V současnosti existující regionální expertní centra, jejich zaměření a kontakty

Region	Pracoviště		Pracoviště – odkaz
Praha			
	IKEM	Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM	www.ikem.cz/cs/kardiocentrum/klinika-kardiologie/centrum-vysoce-specializovane-peco-o-pacienty-s-dedicnym-kardiovaskularnim-onemocnenim/a-4232/
		Laboratoř výzkumné a experimentální kardiologie, CEM, IKEM	www.ikem.cz/cs/centrum-exp-mediciny/a-37/
	FN v Motole	Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole	www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/ublg/
		Kardiologická klinika 2. LF UK a FN v Motole	https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/kardiologicka-klinika-2-lf-uk-a-fn-motol/
		Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN v Motole	https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/detske-kardiocentrum-2-lf-uk-a-fn-motol/
		Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole	https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-ambulance/pediatricka-klinika-2-lf-uk-a-fn-motol/
	1. LF UK a VFN v Praze	Diagnostické laboratoře dědičných poruch metabolismu, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze	www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/laborator/
		Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze	www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/odborne-ambulance/#
		Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN Praha	udmp.lf1.cuni.cz/laborator-lekarske-genomiky-a-bioinformatiky
		II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN v Praze	https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ii-interni-klinika-kardiologie-a-angiologie/
		Centrum pro Fabryho chorobu, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN Praha	https://int2.lf1.cuni.cz/1LFIK-39.html
		Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze	https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/kontakt/
Brno			
	FN Brno	Centrum molekulární biologie a genetiky, IHOK, FN Brno	www.cmbgt.cz
		Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno	www.fnbrno.cz/ustav-lekarske-genetiky-a-genomiky/k1479
		Cytogenetická laboratoř Brno	www.cytogenetika.cz
		I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně	https://www.fnusa.cz/pro-pacienty-a-navstevy/zdravotnicka-pracoviste/1-interni-kardiologicka-klinika/
		Srdeční a cévní chirurgie, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno	https://www.cktch.cz/
		Interní kardiologická klinika, FN Brno	https://www.fnbrno.cz/interni-kardiologicka-klinika/k1451
		Dětská interní klinika, FN Brno	https://www.fnbrno.cz/vyrzpr09/dik.html
Ostrava			
	FN Ostrava	Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava	www.fno.cz/oddeleni-lekarske-genetiky/struktura-pracoviste
		Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava	https://www.fno.cz/interni-klinika/kontakty-na-pracoviste
Plzeň			
	FN Plzeň	Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň	ulg.fnplzen.cz/cs/node/1054#main-content
		Kardiologická klinika, FN Plzeň	https://kard.fnplzen.cz/cs/node/51
	FN Olomouc	Ústav lékařské genetiky, FN Olomouc	www.fnol.cz/kliniky-ustavy-oddeleni/ustav-lekarske-genetiky
		I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc	https://kardiologie.fnol.cz/
Hradec Králové			
	FN Hradec Králové	Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové	www.fnhk.cz/oleg
		Kardiochirurgická klinika, FN Hradec Králové	https://www.fnhk.cz/kch/kardiologicka
České Budějovice			
	Nemocnice České Budějovice	Laboratoř molekulární biologie a genetiky, Nemocnice České Budějovice	www.nemcb.cz/oddeleni/centralni-laboratore/centralni-laboratore-o-oddeleni/laborator-molekularni-biologie-a-genetiky/
		Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice	https://www.nemcb.cz/kardiologicke-oddeleni/
Liberec			
	Krajská nemocnice Liberec	Oddělení genetiky a molekulární diagnostiky	https://www.nemlib.cz/ogmd/
		Kardiovaskulární centrum, Krajská nemocnice Liberec	https://www.nemlib.cz/kardiovaskularni-centrum/

Pokračování na další straně

Tabulka 15 – V současnosti existující regionální expertní centra, jejich zaměření a kontakty (Dokončení)

Region	Pracoviště		Pracoviště – odkaz
Nový Jičín			
	Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí a Laboratoře AGEL a.s.	Laboratoře lékařské genetiky	www.agellab.cz/zdravotnici/genetika
Ústí nad Labem			
	Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem	Klinika kardiologie a Klinika kardiochirurgie Klinika lékařské genetiky	https://www.kzcr.eu/cz/kz/
	Centra FH a vzácných dyslipidemií		https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/

CEM – Centrum experimentální medicíny; FH – familiární hypercholesterolemie; IHOK – Interní hematologická a onkologická klinika.

spolupráci (obr. 7 a 13). Členové mezioborového týmu jsou soudní lékaři v případě náhlé smrti, kardiologové, kliničtí a molekulární genetici, bioinformatici, neurologové, psychologové, lipidologové, angiologové, eventuálně gynekologové (pokud se rodiče rozhodnou pro primární prevenci onemocnění formou preimplantačního testování embryí) a i praktičtí lékaři, kteří jsou dobře seznámeni s rodinnou anamnézou. Podmínkou pro dobré fungování a zajištění kontinuity centra jsou také správci dat (Data Steward – Centrum pro podporu open science, <https://opencscience.cuni.cz/OSCI-222.html>), která je třeba eventuálně sdílet v rámci vlastního centra i mezi centry.³⁴

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 současném respektování pravidel GDPR.

Expertní centra

Dle nového Národního kardiovaskulárního plánu (NKVP, <https://mzd.gov.cz/narodni-kardiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/>) je mimo jiné plánováno ustanovení expertních center, u kterého je doložena existence mezioborových týmů. Seznam v současnosti existujících center je uveden v tabulce 15 a bude v brzké době přístupný v rámci www.kardio-cz.cz stejně jako seznam center pro kardiomyopatie, pro komorové arytmie. Pro FH a vzácné dyslipidemie jsou příslušná centra uvedena na odkazu: <https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/>.

Expertní centrum by mělo zajistit nejen komplexní diagnostiku dědičných kardiovaskulárních onemocnění, ale také jejich terapii léky, které nejsou snadno dostupné, invazivní terapii arytmií až po kardiochirurgickou péči. V expertním centru musí být prostor pro opakovaná vyšetření zatím asymptomatických příbuzných v rámci kaskádového rodinného screeningu. Expertní centra by měla zajišťovat postgraduální vzdělávání odborníků, sester, ale

i úzce spolupracovat s patientskými organizacemi (ČAKO, ČAVO) a také mít zpracované právní možnosti a pravidla pro sdílení pseudoanonymizovaných dat v národních či mezinárodních registrech.

Závěr

Genetika v kardiologii se uplatňuje v případě dědičných kardiomyopatií, arytmiických-, aortálních syndromů a hypercholesterolemii. Jejich společným jmenovatelem je riziko náhlé předčasné smrti. Součástí genetiky v kardiologii je tedy i posmrtné vyšetření a zajištění kardiologického screeningového vyšetření identifikovaných příbuzných v riziku. Správná diagnostika a terapie je mezioborovou záležitostí, kterou lze zodpovědně provádět v regionálních expertních centrech, jak nově navrženo v národním kardiovaskulárním plánu na roky 2025–2035. Komunikace v rámci multidisciplinárního týmu na lokální a národní úrovni je zásadní pro standardizaci a další zkvalitnění péče o pacienty s dědičným kardiovaskulárním onemocněním. Budování národních registrů onemocnění a genetických nálezů je prvním krokem pro nadnárodní spolupráci především v rámci Evropské sítě pro vzácná onemocnění (ERN, https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/european-reference-networks_en) za účelem dalšího výzkumu a uplatnění nových terapeutických postupů i ve smyslu genové terapie.

Literatura

1. Members ATF, (CPG) ECfPG, Societies ENC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019 290:140–205.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44: 3503–3626.
3. 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.
4. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538–3700.

5. Elliott P, Schunkert H, Bondue A, et al. Integration of genetic testing into diagnostic pathways for cardiomyopathies: a clinical consensus statement by the ESC Council on Cardiovascular Genomics. *Eur Heart J* 2025;46:344–353.
6. Stiles MK, Wilde AA, 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.
7. Demolder A, Bianco L, Caruana M, et al. Arrhythmia and impaired myocardial function in heritable thoracic aortic disease: An international retrospective cohort study. *Eur J Med Genet* 2022;65:104503.
8. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm. *EP Europace* 2022;24:1981–2003.
9. Giudicessi JR, Rohatgi RK, Bos JM, Ackerman MJ. Prevalence and clinical phenotype of concomitant long QT syndrome and arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse. *Int J Cardiol* 2019;274:175–178.
10. 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;34:3478–3490.
11. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–2291.
12. 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.
13. 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.
14. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008;452:11–18.
15. Zeman M, Kučerová Š, Vojtíšek T, Hejna P. 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.
16. Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci* 2019;15:641–649.
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.
19. The Marfan Foundation. Online. Dostupné z: www.marfan.org. [citováno 2025-09-04].
20. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476–485.
21. Sheppard MN, van der Wal AC, Banner J, et al. Genetically determined cardiomyopathies at autopsy: the pivotal role of the pathologist in establishing the diagnosis and guiding family screening. *Virchows Arch* 2023;482:653–669.
22. Clinical Genome Resource. Online. Dostupné z: clinicalgenome.org. [citováno 2025-09-04].
23. 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;17:405–423.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Cabrera-Romero E, Ochoa JP, Barriales-Villa R, et al. Penetrance of Dilated Cardiomyopathy in Genotype-Positive Relatives. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1640–1651.
28. Kubanek M, Binova J, Piherova L, et al. Genotype is associated with left ventricular reverse remodelling and early events in recent-onset dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2024;11:4127–4138.
29. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace* 2022;24:614–619.
30. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533–1541.
31. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
32. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, et al. Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e033565.
33. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:210–222.
34. Fellmann F, Van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Gen* 2019;27:1763–1773.
35. Krebsová A, Kutílková E, Zoubková V, et al. Genetické vyšetření v kardiologii: Souhrnné vyjádření a doporučení odborníků Pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP. *Cor Vasa* 2023;65:798–805.

GODASAL®

100 mg / 50 mg tablety