

Genetika v kardiologii, problematika náhlé srdeční smrti

MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.

IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Praha, ERN GUARD Heart

Mgr. Bc. Eva Kutílková, Ph.D.

IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Praha, ERN GUARD Heart

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha, ERN ITHACA

Genetika se v současné kardiologii uplatňuje zejména u kardiovaskulárních onemocnění typu kardiomyopatie, arytmiických syndromů, aortálních syndromů a některých vrozených vývojových vad srdce. Společným rizikem všech zmíněných skupin onemocnění je náhlá srdeční smrt v důsledku srdeční zástavy nebo akutní disekce velké cévy, a proto je důležitou součástí i posmrtné vyšetření a péče o příbuzné. Cílem klinicko-genetického vyšetření a genetického poradenství v kardiologii je podrobný popis onemocnění – fenotypizace, sestavení rodokmenu, kaskádový kardiologický screening v rodině a v indikovaných případech provedení molekulárněgenetické diagnostiky – genotypizace.

Znalost molekulární podstaty genetických onemocnění otvírá možnosti tzv. genetické stratifikace onemocnění, jejímž cílem je personalizovaná péče o nemocné a jejich příbuzné.

Kardiogenetické vyšetření je komplexní záležitost, kdy je třeba budovat mezioborové týmy kardiologů, molekulárních a klinických genetiků, pitvajíčích lékařů, praktických lékařů a psychologů. Komunikace mezi jednotlivými odborníky i týmy jednotlivých center je zcela zásadní pro zajištění péče o pacienty s často velmi vzácnou formou dědičného onemocnění.

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 chlopeč. Do skupin dědičných kardiovaskulárních onemocnění je vhodné zařadit také **dědičné metabolické onemocnění typu familiární hyperlipidemie**, kterou léčí v současné době lipidologové a jejíž následky řeší především kardiologové či angiologové. Společným jmenovatelem dědičných kardiovaskulárních onemocnění je riziko náhlé srdeční smrti, a to často u jedinců mladších 50 let (**Obr. 1**).

Náhlá srdeční smrt je podle současných studií prvním a posledním proje-

DĚDIČNÁ KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ S RIZIKEM NÁHLÉ SRDEČNÍ SMRTI

- Onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie)
- Elektrické onemocnění srdečního svalu (arytmiické syndromy)
- Dědičná onemocnění velkých cév s rizikem jejich prasknutí (aneurysma a disekce) a chlopenní vady
- Dědičná hyperlipoproteinemie s rizikem předčasné aterosklerózy

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

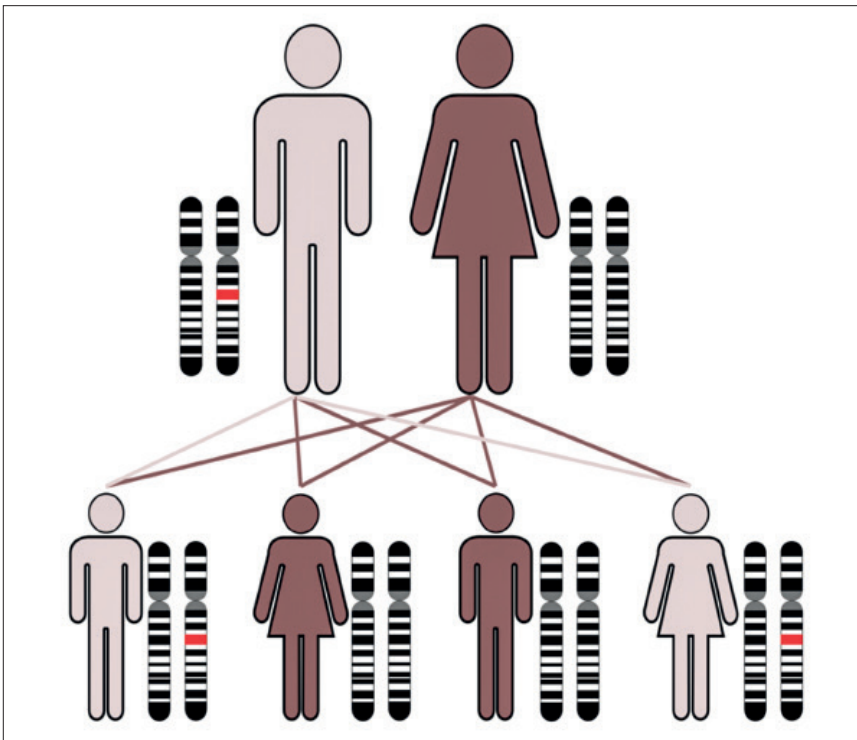
vem dědičného onemocnění až v polovině případů a v případech kardiomyopatií mohou poruchy srdečního rytmu předcházet rozvoji jednoznačných strukturálních změn srdečního svalu.^{1–3}

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.

málně recesivní, X-vázanou nebo mitochondriální.

Ve všech případech je míra onemocnění u nosičů patogenní DNA varianty velmi různá, onemocnění tak může přeskóčit generaci či generace. Mnohá dědičná onemocnění postihují v různé míře nejen srdce, ale i jiné orgánové systémy (kosterní svaly, oči, páteř, klouby apod.).

Indikaci ke kardiogenetické konzultaci stanoví ošetřující kardiolog nebo lipidolog, pokud zjistil klinickou diagnózu některé z forem dědičného



Obr. 2 – Princip dědičnosti u kardiovaskulárních onemocnění: nejčastěji se jedná o autosomálně dominantní dědičnost, kdy je přenos vloh nezávislý na pohlaví a přímí příbuzní mají 50% pravděpodobnost nosičství dané vlahy.

KDY MYSLET NA VÝSKYT VZÁCNÉHO DĚDIČNÉHO KARDIOVASKULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ V RODINĚ

- Zemřel ≥ 1 člen rodiny ve věku < 50 let, ačkoliv byl do té doby zdravý
- Potřebovali ≥ 1 člen rodiny implantaci kardiostimulátoru/defibrilátoru před 50. rokem života?
- Léčil, nebo léčí se ≥ 1 členové rodiny se srdečním selháním a/nebo poruchami srdečního rytmu od věku < 50 let?
- Vyskytují se v rodině ≥ 1 příbuzní, kteří mají předčasnou aterosklerózu velkých tepen?
- Potřebovali ≥ 1 členové rodiny operaci chlopně a/nebo hlavní tepny (aorty)?

Obr. 3 – Indikace ke kardiogenetické konzultaci a diagnóze vzácného dědičného kardiovaskulárního onemocnění v rodině.

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 (Obr. 3). V případě akutní disekce aorty, koronární cévy nebo karotid je třeba myslet na dědičnou aortopatii.

Na familiární hypercholesterolemii je potřeba myslet při hladinách LDL-cholesterolu nad 5 mmol/l, při výskytu šlachových xantomů a srdečním infarktu (či jiných komplikacích aterosklerózy) u mužů mladších 50 let a u žen mladších

60 let jak v osobní, tak rodinné anamnéze.¹⁻³

Mezioborové kardiogenetické vyšetření

Kardiogenetická péče představuje v principu mezioborové, komplexní vyšetření (Obr. 4). Jeho součástí je klinicko-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.²⁻⁵ Součástí konzultace je také sestavení rodokmenu alespoň ve třech gene-

racích 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. Zásadní je i fakt, že pokud se v rodině neprovede molekulárněgenetické vyšetření nebo se nezdaří identifikace jednoznačné molekulární příčiny, musí být kardiologická screeningová vyšetření opakovaně prováděna do 50. až 60. roku života podle typu onemocnění (Tab. 1, Obr. 5).⁶

Součástí kardiologické fenotypizace jsou podle okolností i doplňující specifická vyšetření, tedy zátěžová EKG, detekce pozdních komorových potenciálů či záznam EKG z vyšších hrudních svodů. Pole diagnózy jsou namíště 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).

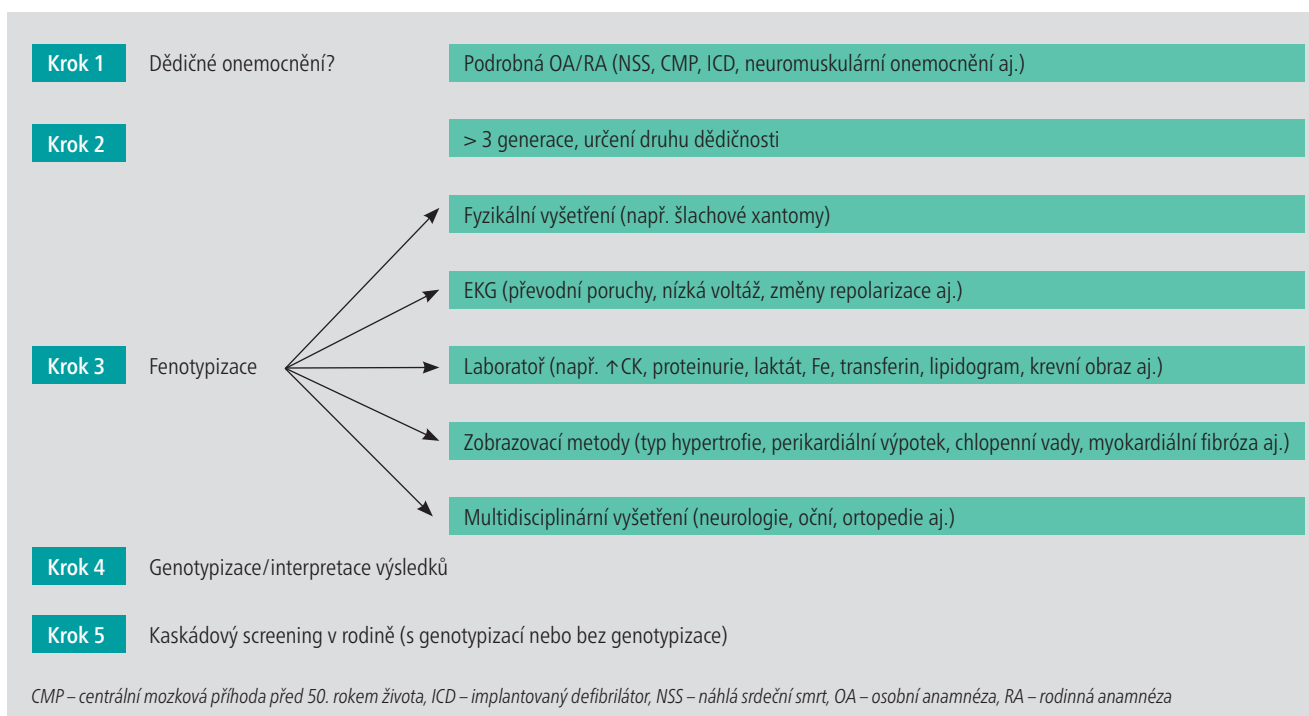
Náhlá srdeční smrt

Důležitou oblastí kardiogenetického vyšetření s ohledem na riziko náhlé srdeční smrti (NSS, sudden cardiac death, SCD) je i komplexní posmrtné vyšetření zemřelého a jeho pozůstalých v riziku. Nezbytné je standardizované provedení pitvy náhle zemřelé osoby, včetně spektra doplňujících laboratorních vyšetření, a následná úzká spolupráce klinických lékařů s pitvajícími lékaři.^{7,8}

Podle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezů jsou mezinárodně definovány kategorie příčin náhlé srdeční smrti (Tab. 2). Na formu dědičného onemocnění je vhodné pomyslet v případech náhlého nevyjasněného úmrtí osob mladších 50 let (SADS, SUD), při posmrtné diagnóze kardiomyopatie, akutní disekce velké cévy i úmrtí v epileptickém záchvatu (Obr. 6).⁷

Indikace molekulárněgenetického 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. Molekulárněgenetické vyšetření je prováděno obzvláště tehdy, pokud je z konzultace



Obr. 4 – Postup kardiogenetického vyšetření.

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 partner, že se jedná o multiorgánové postižení s obecně vyšší šancí na individualizaci péče o nemocného (**Tab. 3**).

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 molekulárněgenetické 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 posoudit. S postupujícími zkušenostmi s NGS se paradoxně podíl zcela jistých nebo velmi pravděpodobných příčinných variant DNA (P – pathogeni/LP-likely pathogenic) snižuje a jistá molekulární

Tab. 1 – Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) ke kaskádovému screeningu kardiomyopatií u jedinců v riziku (upraveno podle Charron et al., 2010)

	HKMP	DKMP	ARVC	RKMP	LVNC
kardiologické vyšetření	EKG, TTE	EKG, TTE, holter EKG ^a	EKG, TTE, SA-ECG, holter EKG	EKG, TTE, holter EKG ^a	EKG, TTE
počátek kardiologického vyšetření	10–12 let	V raném dětství (laminopatie: 10–12let)	10–12 let	10–12 let	od narození
intervaly kardiologického vyšetření	každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života každých 2–5 let ve věku > 20 let	každé 1–3 roky ve věku < 10 let ^b každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života každých 2–5 let ve věku > 20 let	každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem ^c každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života každých 2–5 let ve věku > 20 let	každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života každých 2–5 let ve věku > 20 let	každé 1–3 roky < 20 let ^b každých 2–5 let ve věku > 20 let
ukončení kardiologického vyšetření	50.–60. rok života	50.–60. rok života	50.–60. rok života	50.–60. rok života	50.–60. rok života

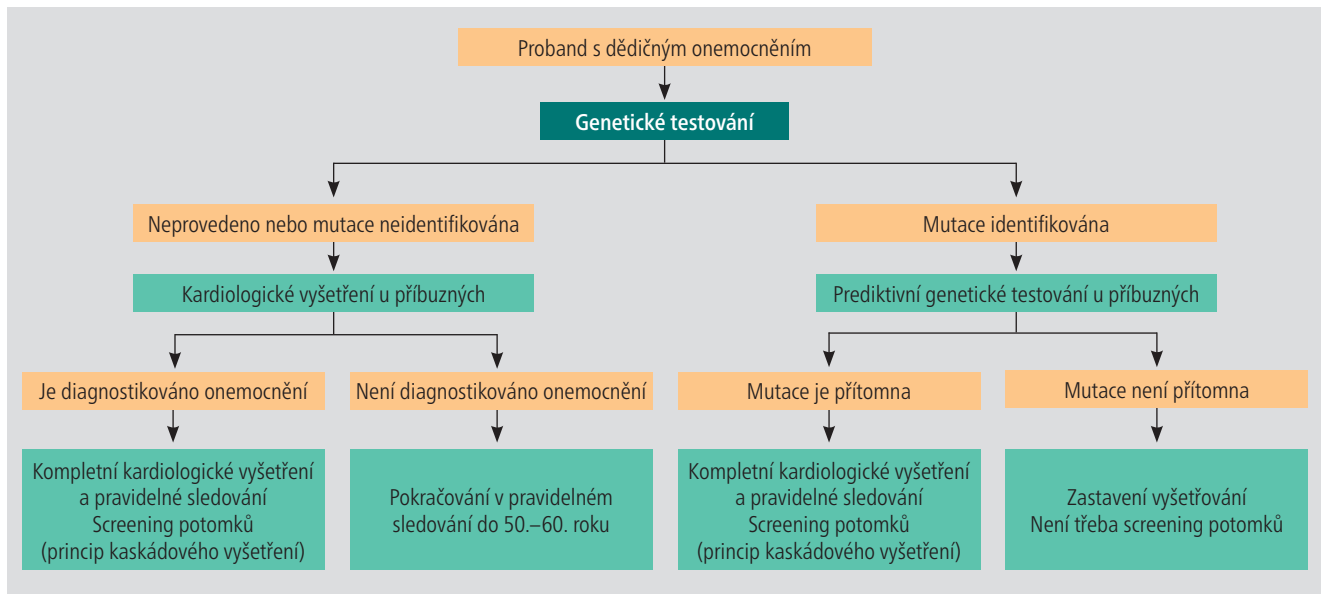
ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy), DKMP – dilatační kardiomyopatie (dilated cardiomyopathy, DCM), HKMP – hypertrofická kardiomyopatie (hypertrophic cardiomyopathy, HCM), LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie (left ventricular noncompaction),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

^a Holter EKG je nutný jen v případech, že se u probanda vyskytla specifická převodní porucha.

^b Opakované vyšetření je nutné jen v případech familiární formy (alespoň dva postižení v rodině), v případech sporadické formy stačí jedno vyšetření v pubertě nebo v dospělém věku.

^c Jako kardiologické vyšetření stačí EKG a TTE.

^d Pokud se objeví symptomy, je nutné kardiologické vyšetření opakovat.



Obr. 5 – Kaskádové rodinné vyšetření.

Tab. 2 – Kategorie typů náhlé srdeční smrti

Kategorie pitevních nálezů	Definice
Náhlá srdeční smrt (SCD)	Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případech přítomnosti svědků a smrt bez 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 (SUD, SUDI)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího nebo staršího 1 roku, kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nespĺňující 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 post mortem
Syndrom náhlého úmrtí dítěte (SIDS)	Náhlé úmrtí jedince mladšího než 1 rok, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem

KDY JE DOPORUČENO POSMRTNÉ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

- Náhlá nevyšetřitelná smrt u mladších < 50 let včetně kojenců nebo dle rodinné anamnézy a zájmu rodiny (SADS, SIDS, SUDS, SUDI)
- Aneuryzma/disekce hrudní aorty / disekce koronárních cév
- Posmrtná diagnóza kardiomyopatie
- Akutní infarkt myokardu u mužů < 50 let a žen < 60 let

Obr. 6 – Případy, kdy indikovat genetické vyšetření při podezření na náhlou srdeční smrt.

příčina je detekována v průměru jen u třetiny nemocných.

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 NGS klinické podezření ani nevyvrátí, ani nepotvrdí.

V současné době jsou v ČR dostupné metody sekvenování nové generace v rozsahu tzv. klinického exomu, tedy asi 5500, nebo tzv. celoexomového sekvenování, asi 20 000 genů, jejichž genové produkty a funkce jsou známy. Naprostá většina nalezených variant DNA představuje varianty nejasného významu, které by ale spíše neměly být s rodinou komunikovány, aby se nespustila zbytečně kas-

Tab. 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 [transthyretin] amyloidóza, rozměry aorty vhodné k preventivnímu kardiokirurgickému zákroku apod.).
Negativní výsledek molekulárněgenetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy srdečního selhání.

káda vyšetření a nezpůsobila traumatizace jednotlivců z pravděpodobně zbytečného strachu ze života nebezpečných komplikací potenciálně dědičného onemocnění.

Naprosto zásadní je v současné době **opakované přehodnocování molekulárněgenetických výsledků v pravidelných intervalech**. Toto přehodnocování aktuálně vede spíše k tomu, že varianty

dříve považované za kauzální jsou s postupem znalostí a množstvím získaných genetických dat nyní považovány za pouhé varianty nejasného významu nebo za zcela běžné, nic nezpůsobující změny. Toto musí být s pacienty zodpovědně komunikováno a hodnocení variant je nutné ve specializovaném centru v rámci mezioborového týmu.^{9–11}

Provádění kardiogenetické péče je tedy namísto v superspecializovaných centrech, kde je možné opakovaně hodnotit klinický obraz pacientů, který se může

v průběhu života vyvíjet a měnit, kde jsou možná i specializované vyšetření včetně farmakologických zátěžových testů nebo vysoká expertiza v arytmiologické diagnostice a terapii pro odhad rizika náhlé srdeční smrti. Zásadní je vzájemná mezioborová i mezicentrová komunikace.

V ČR se nyní soustředíme na **budování kardiogenetické sítě pro řešení případů dědičných kardiovaskulárních onemocnění**, včetně náhlé srdeční smrti. 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. Komplexní informace, včetně kontaktů a materiálů ke stažení, jsme umístili na webové stránky www.nahleumrti.cz.

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

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv* 2008;452:11–18.
8. Zeman M, Kučerová ŠP, Vojtišek 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.