

Molekulární genetika u hypertrofické kardiomyopatie*

Karol Čurila, Martin Pěnička, Hana Línková, Jiří Knot, Pavel Gregor

Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Čurila K, Pěnička M, Línková H, Knot J, Gregor P (Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Molekulární genetika u hypertrofické kardiomyopatie**. *Cor Vasa* 2007;49(4):138–142.

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění srdce způsobené mutacemi genů pro bílkoviny sarkomery srdečního svalu. Její nejzávažnější komplikací je náhlá srdeční smrt, která může být i prvním projevem této nemoci. Na opačném konci prognostického spektra jsou formy se zcela benigní prognózou, nezkracující život svého nositele. Žádný z doposud známých rizikových faktorů nedokáže identifikovat ty jedince, kteří jsou náhlým úmrtím ohroženi nejvíc. Molekulárně genetické metody dokážou odhalit mutace v genech odpovědných za rozvoj HKMP i před rozvojem hypertrofie myokardu. Klinický obraz u nemocných je zčásti závislý na postiženém genu, o riziku náhlé smrti to však neplatí. Rozdílné mutace v jednom genu se mohou klinicky projevit jako maligní (s vysokým rizikem náhlé smrti) nebo benigní, u kterých je riziko náhlého úmrtí nízké. Ukazuje se, že tato různorodost může záviset na lokalizaci mutace a na změně aminokyseliny, kterou způsobí. Klinický obraz je pak ovlivněn i dalšími faktory, jako je tlakové přetížení srdečních oddílů nebo přítomnost polymorfismů jiných genů. Využití molekulárně genetických metod v diagnostice a stratifikaci rizika u HKMP je předmětem diskusí. Příčinou je jejich finanční náročnost a doposud nedeřešený přínos k odhadu rizika náhlé smrti. Zatím mají svoje opodstatnění při screeningu u příbuzných postižených HKMP, a velice slibně se jeví v prenatální diagnostice a genetickém poradenství.

Klíčová slova: Hypertrofická kardiomyopatie – Geny – Mutace – Náhlé úmrtí

Čurila K, Pěnička M, Línková H, Knot J, Gregor P (Cardiocenter, Královské Vinohrady University Hospital and Charles University School of Medicine 3, Prague, Czech Republic). **Molecular genetics in hypertrophic cardiomyopathy**. *Cor Vasa* 2007;49(4):138–142.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heart disease caused by mutations of the myocardial sarcomere genes. Its most serious complication is sudden death, which could be the first manifestation of this disease. At the other end of the prognosis range are forms with a benign prognosis, without shortening the lifespan of the patient. To date, none of the known factors has been able to identify individuals at the highest risk of sudden death. With the help of molecular genetic methods, gene mutations responsible for the development of HCM can be recognized prior to the development of myocardial hypertrophy. The clinical picture of the patients is partially dependent on the affected gene, except for the risk of sudden death. Various mutations in a single gene can turn out to be malignant (associated with a high risk of sudden death) or benign (associated with a low risk of sudden death).

It has been shown that this diversity may be associated with the position of the mutation and with the induced amino acid alteration. The clinical picture is also affected by other factors such as pressure overload of the cardiac compartments or the polymorphisms of other genes. Use of the methods of molecular genetics for the diagnosis of and risk stratification in HCM is still a matter of debate because of the high costs involved and its unclear contribution to assessment of the risk of sudden death. To date, molecular genetic methods have been found to be justified in screening the relatives of HCM patients and have shown promise in prenatal diagnosis and genetic counseling.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy – Genes – Mutation – Sudden death

Adresa: MUDr. Karol Čurila, Kardiocentrum, FN KV a 3. LF UK, Šrobárová 50, 100 34 Praha 10, Česká republika, e-mail: curila@fnkv.cz

OBECEŇ O HKMP

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění, pro které je charakteristické zbytnění myokardu septa a/nebo levé komory, porucha diastolického plnění a v některých případech i systolická obstrukce ve výtokovém traktu levé, popř. pravé komory.⁽¹⁾ Vyskytuje se přibližně u 0,2 % dospělých jedinců⁽²⁾ a její roční mortalita se pohybuje mezi 0,5–1,5 %.⁽³⁾

Jde o geneticky podmíněné onemocnění, charakteristické genotypovou i fenotypovou heterogenitou. Je pro něj typické, že hypertrofie myokardu nemusí být přítomna při narození postiženého jedince, ale zpravidla dochází k jejímu rozvoji v období adolescence.⁽⁴⁾ U některých forem však pozorujeme hypertrofii myokardu až ve středním nebo vyšším věku.⁽⁵⁾

Mezi klinické projevy HKMP patří námahová dušnost, stenokardie, palpitace, synkopy a náhlé úmrtí.

*Práce byla podpořena grantem České kardiologické společnosti a grantem IGA NR NR/9164-3 MZČR.

Tyto obtíže však bývají většinou přítomny až ve stadiu echokardiograficky prokázatelné hypertrofie myokardu. Bohužel prvním příznakem HKMP bývá někdy náhlé úmrtí a podle dosavadních poznatků je HKMP nejčastější příčinou náhlé smrti u lidí do 30 let.⁽⁶⁾

Mnoho pacientů s HKMP je odesláno ke kardiologickému vyšetření na základě patologického nálezu EKG, který bývá přítomen u 75–95 % nemocných.⁽⁷⁾ K definitivnímu stanovení diagnózy HKMP běžně používáme echokardiografické vyšetření, kde prokázujeme idiopatickou hypertrofii myokardu levé komory (LVH) nad 15 mm u mužů, resp. 13 mm u žen.⁽⁸⁾ Asi u 25 % nemocných je kromě hypertrofie myokardu přítomna i klidová dynamická obstrukce ve výtokovém traktu levé komory, tzv. obstruktivní hypertrofická kardiomyopatie. Následkem této obstrukce vzniká gradient ve výtokovém traktu levé komory (LVOTG). Pacienti s LVOTG nad 30 mm Hg se od ostatních nemocných s HKMP liší nejenom echokardiografickým obrazem a závažnější symptomatologií, ale i častějším rozvojem srdečního selhání, vyšším rizikem náhlého úmrtí a vyšší roční mortalitou.^(9,10) V poslední době se ukázalo, že dynamická obstrukce se vyskytuje u mnohem většího počtu nemocných s HKMP, a to až u 70 %.⁽¹¹⁾ U velké skupiny pacientů se totiž obstrukce vyvíjí až po zátěži – mluvíme o tzv. latentní obstrukci ve výtokovém traktu levé komory (LVOT). Ta může být odpovědná za vznik náhových symptomů a právě na ni musíme pomyslet u těžce symptomatických nemocných bez klidového gradientu ve LVOT.⁽¹¹⁾ Méně častá je obstrukce ve střední části levé komory, na úrovni papilárních svalů, kdy jde o tzv. midventrikulární formu HKMP. V terapii symptomatických nemocných s HKMP se užívají betablokátory a/nebo blokátory vápníkových kanálů. U pacientů s obstruktivní HKMP, u nichž medikamentózní léčba nevede k uspokojivému zlepšení kvality života, lze doporučit provedení perkutánní transkathetrální septální myokardiální ablace (PTSDA). Ta ve střednědobém sledování vede ke zlepšení klinických příznaků, snížení intraventrikulární obstrukce a remodelaci levé komory.⁽¹²⁾

DIAGNOSTIKA A KLINICKÝ OBRAZ

Zatím neexistuje běžně dostupná metoda, pomocí které bychom v klinické praxi stoprocentně dokázali identifikovat nositele mutace ve stadiu před echokardiograficky prokázatelným rozvojem hypertrofie myokardu. Určitou pomocí může být EKG, kdy alespoň u části nositelů mutace pro HKMP, předchází abnormální EKG rozvoji hypertrofie myokardu.⁽¹³⁾ Další perspektivní metodou se v tomto ohledu jeví pulsní tkáňová dopplerovská echokardiografie (TDI). V několika studiích bylo prokázáno snížení systolických a diastolických rychlostí pohybu myokardu jak u nemocných s manifestní HKMP, tak i u jejich asymptomatických příbuzných bez LVH.^(14,15)

V některých případech, zejména při hraniční tloušťce myokardu, nebo při postižení anterolaterálního segmentu levé komory srdeční, se v diagnostice HKMP jeví jako suverénní magnetická rezonance srdce.^(16,17)

Nejčastější příčinou úmrtí u HKMP je náhlá srdeční smrt, následována srdečním selháním a cévní mozkovou příhodou.⁽¹⁸⁾ V současnosti je u HKMP zná-

mo několik rizikových faktorů, které jsou spojeny s vyšším rizikem náhlé smrti. Patří mezi ně anamnéza synkopy, přítomnost náhlé srdeční smrti v rodině, těžká hypertrofie levé komory srdeční (nad 30 mm), abnormální tlaková odpověď během zátěžového testu, nález nesetrvale komorové tachykardie na holterovském záznamu EKG a přítomnost obstrukce ve LVOT.⁽¹⁰⁾ Společným znakem těchto rizikových faktorů je jejich nízká pozitivní a různě velká negativní prediktivní hodnota.⁽¹⁹⁾ Proto v současnosti používáme ke stratifikaci rizika náhlé smrti kombinaci více rizikových faktorů. Pacienti s kombinací dvou a více rizikových faktorů mají výrazně nižší šanci přežít oproti těm s jedním rizikovým faktorem nebo bez rizikového faktoru. Avšak přítomnost dvou a více rizikových faktorů má stále jenom 23% pozitivní prediktivní hodnotu během střednědobého pozorování.⁽²⁰⁾

Proto se pozornost obrátila na jiné, nové možnosti stratifikace rizika u pacientů s HKMP. Jak již bylo zmíněno, HKMP je onemocnění vznikající v důsledku mutace genetického kódu. V současnosti existuje jediná metoda, která je schopná se 100% specifitou odhalit nositele mutace ještě před manifestací hypertrofie myokardu – a tou je genetické vyšetření.

GENETIKA U HKMP

Lokalizace mutovaného genu způsobujícího HKMP zůstala záhadou až do konce 80. let 20. století. V roce 1989 Jarcho a spol. prokázali spojitost mezi výskytem HKMP a lokusem lokalizovaným na dlouhém raménku 14. chromosomu.⁽²¹⁾ Předpokládali, že kandidátním genem odpovědným za rozvoj HKMP je jeden z genů pro řetězec β -myozinu nebo pro protein tepelného šoku. Jeho přesná identifikace na sebe nenechala dlouho čekat, protože již o rok později Salomon a spol. zjistili, že právě gen pro řetězec β -myozinu je odpovědný za familiární formu HKMP.⁽²²⁾ Tento nález vyvolal velká očekávání, protože při znalosti kandidátního genu zbývalo určit přesnou lokalizaci mutace pomocí polymerázové řetězové reakce a přímé sekvenace. Následně by již nic nestálo v cestě využití genetických metod jednak při přímé diagnostice HKMP, ale taky hlavně v prenatalní diagnostice a genetickém poradenství.

Situace se však velice rychle zkomplikovala. Ještě ve stejném roce se ukázalo, že nejméně u dalších dvou rodin trpících HKMP, se gen odpovědný za vznik nemoci nenachází na dlouhém raménku 14. chromosomu.⁽²³⁾ Byla vyslovena hypotéza, že HKMP může být způsobena mutacemi ve dvou odlišných genech, které kódují rozdílné bílkoviny podobné funkce. Protože víme, že β -myozin je bílkovina vyskytující se v sarkomere svalstva, další pozornost se zaměřila na její ostatní komponenty. Postupně byly identifikovány i ostatní geny (resp. bílkoviny jako jejich produkty) odpovědné za vznik HKMP. V tabulce I uvádíme jejich přehled.

V současnosti víme o více než 250 mutacích vyskytujících se ve výše zmíněných genech, přičemž žádná z nich se nezdá být převažující. Největší počet mutací byl zjištěn v těžkém řetězci β -myozinu, přičemž se pořád objevují mutace nové, dosud neznámé. Rozložení mutací v rámci genu je nerovnoměrné. Existují místa s jejich koncentrací a naopak

Tabulka I
Geny odpovědné za rozvoj HKMP a frekvence jejich výskytu; zpracováno souhrnně podle^(24-28,30-32)

Protein	Frekvence výskytu mutace	Gen
Těžký řetězec β -myozinu	15–40 %	MYH7
Vazebný protein C	15–26 %	MYBPC3
Troponin T	1–25 %	TNNT2
Troponin I	1–5 %	TNNI3
α -tropomyozin	1–5 %	TPM1
Svalový LIM protein	1–3 %	CSRP3
Myozinový lehký řetězec 1	< 1 %	MYL3
Myozinový lehký řetězec 2	< 1 %	MYL2
α -aktin	< 1 %	ACTC
Titin	< 1 %	TTN
Gama podjednotka protein-kinázy A	< 1 %	PRKAG2
Telethonin protein	< 1 %	TCAP

existují úseky, kde doposud nebyla popsána mutace ani jedna.

Tento poznatek, jak se zdá, má význam pro porozumění genotypově-fenotypových vztahů u HKMP. Již před érou genetiky bylo jasné, že známky onemocnění jako je míra hypertrofie, čas manifestace příznaků a zejména riziko náhlé smrti jsou u dvou postižených jedinců odlišné. Spolu s definováním kandidátních genů bylo opravdu zjištěno, že některé projevy nemoci závisí na postiženém genu. Jedním z fenotypových projevů, který je podle dosavadních údajů závislý na mutovaném genu, je věk nástupu hypertrofie myokardu.

Na *obrázku 1* je vidět, že mezi 20.–30. rokem života má téměř 100 % nositelů mutace v MYH7 echokardiograficky detekovatelnou hypertrofii myokardu. U nositelů mutace v genu pro vazebný protein C je jejich zastoupení jenom 40%. Říkáme tedy, že muta-

ce v genu pro vazebný protein C mají nízkou penetranci v mladém věku a neúplná penetrance přetrvává až do vysokých věkových skupin.⁽⁵⁾

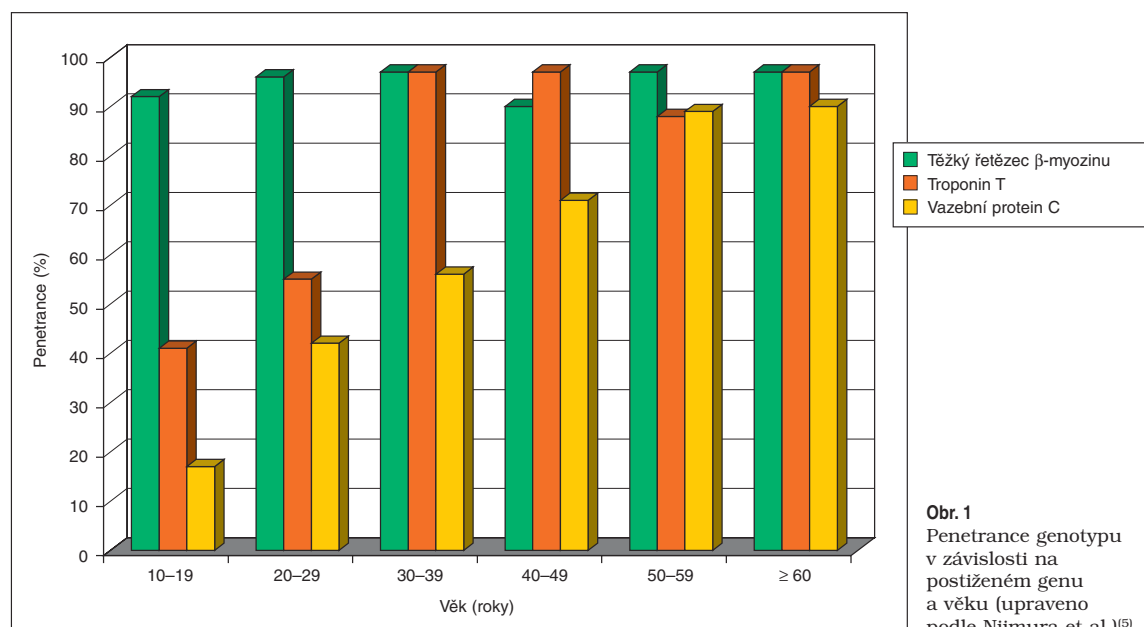
Dalším fenotypovým projevem, který je alespoň zčásti závislý na mutovaném genu, je míra hypertrofie myokardu. Mutace v genu pro těžký řetězec β -myozinu jsou spojeny s výraznější hypertrofií myokardu, kdežto u mutací v troponinu T a vazebném proteinu C je míra hypertrofie zpravidla menší.^(5,29)

Původně často zastoupený názor, že podle mutovaného genu lze předpovědět riziko náhlého úmrtí, ve velké většině případů v současnosti neplatí. Obecně lze říci, že mutace v genu pro vazebný protein C se projevují nízkým rizikem náhlé smrti a dobrou prognózou,⁽⁵⁾ proto se označují jako benigní. Naopak mutace genu pro troponin T jsou označovány jako maligní pro vysoké riziko náhlé smrti i při malé, často hraniční, hypertrofii myokardu.⁽³⁰⁾

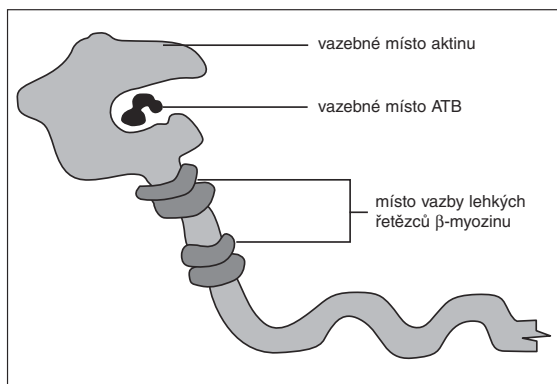
V těžkém řetězci β -myozinu se však vyskytují benigní i maligní mutace přibližně v stejném poměru. Zjistilo se, že některé jsou spojeny s téměř normální délkou života (Val606Met, Leu908Val), zatímco jiné představují pro nositele zvýšené riziko náhlé smrti či srdečního selhání (Arg403Gln, Arg453Cys).^(33,34) Těžký řetězec β -myozinu je jakýmsi hnacím motorem svalové kontrakce na molekulární úrovni. Obsahuje tzv. funkční doménu – tj. místo vazby ATP, jehož rozštěpením dochází k aktin-myozinové interakci a následně svalové kontrakci. Kromě této domény obsahuje i několik dalších, jak je uvedeno na *obrázku 2*.

Mutace postihují různá místa molekuly β -myozinu – jak funkční domény tak i ostatní „nefunkční místa“. Jejich následkem je inkorporace abnormálních aminokyselin do polypeptidu. Záměna i jediné aminokyseliny dokáže změnit strukturu celé bílkoviny a následně může vést k poškození sarkomery a kontraktilní dysfunkci srdečního svalu.

Zda se daná mutace projeví maligně nebo benigně nezávisí jenom na postiženém genu, ale také na



Obr. 1
Penetrance genotypu v závislosti na postiženém genu a věku (upraveno podle Niimura et al.)⁽⁵⁾



Obr. 2 Funkční domény těžkého řetězce β -myozinu (upraveno podle citace 35)

umístění mutace a zejména na záměně aminokyseliny kodované mutovaným genem.⁽³⁶⁾ To znamená, že mutace zasahující tzv. aktivní místa bílkovinné struktury těžkého řetězce β -myozinu (místo vazby s vazebným proteinem C, místo štěpení ATP, atd.) způsobí vážnější poruchu struktury a funkce sarkomery srdečního svalu, a tím i zhoršení fenotypového projevu. Tato porucha bude ještě více zvýrazněna, když nová, „mutovaná“ aminokyselina bude mít jiný elektrický náboj než aminokyselina původní.⁽³⁶⁾

Příčinou horší prognózy a výrazných klinických projevů u HKMP nemusí být jenom změna aminokyseliny na citlivém místě polypeptidu. Může ji způsobit i koexistence dvou mutací v genech pro HKMP. Ty se podle dosavadních poznatků vyskytují u 2–5 % jedinců a jsou spojeny s větší mírou hypertrofie, závažnějšími klinickými příznaky a vyšším rizikem náhlé smrti.⁽³⁷⁾

SOUČASNÉ VYUŽITÍ MOLEKULÁRNĚ GENETICKÝCH METOD U HKMP

Využití molekulárně genetických metod u nemocných s HKMP a jejich příbuzných je v současnosti předmětem diskusí. Problémem je kromě vysoké finanční a časové náročnosti těchto metod i neúplná penetrance genotypu. To znamená, že klinický projev dané mutace záleží i na jiných než genetických faktorech. Příkladem může být různý klinický obraz postižených jedinců v rámci jedné rodiny. Vysvětlením této různorodosti je jednak vliv faktorů vnějšího prostředí (například rozdílné tlakové zatížení levé komory při fyzické zátěži) nebo přítomnost genových polymorfismů modifikujících klinický obraz HKMP.⁽³⁸⁾ Dalším aspektem jejich využití je úspěšnost zachytu mutace při genetickém vyšetření. Mutace v sarkomerických proteinech odpovídají zhruba za 60 % zděděných hypertrofií levé komory srdeční a negativní nález nevylučuje genetický původ onemocnění.⁽³⁹⁾ Důvodem je jak citlivost současných molekulárně genetických metod, tak i pravděpodobná přítomnost dalších, zatím neprozkoumaných genů.

Není však pochyb o tom, že genetické vyšetření u příbuzných jedinců se známou mutací má své opodstatnění. Pacientům s pozitivním nálezem by měla být zakázána intenzivní sportovní činnost a měli by absolvovat pravidelné kardiologické kontroly. Na-

opak negativní nález pro ně znamená jistotu nepřítomnosti HKMP, bez nutnosti další dispenzarizace nebo režimových opatření. Slibnou oblastí využití je také možnost prenatální diagnostiky a genetického poradenství.⁽⁴⁰⁾

Jednou z dalších možností využití genetického vyšetření v současnosti, je diferenciální diagnostika mezi HKMP a hypertrofií myokardu u tzv. „atletického“ srdce. Asi u 2 % vrcholných sportovců mužského pohlaví se vyskytuje hypertrofie stěn levé komory v rozmezí 13–15 mm⁽⁴¹⁾ a asi třetina náhlých úmrtí u trénovaných sportovců je způsobena HKMP.⁽⁴²⁾ Právě průkaz mutace v některém z genů pro bílkoviny sarkomery srdečního svalu může pomoci rozlišit hypertrofii myokardu způsobenou intenzivním tréninkem od zbytnění myokardu při HKMP.⁽⁴³⁾

ZÁVĚR

I když použití molekulárně genetických metod v běžné praxi je v současnosti obtížně dostupné, je naprosto jasné, že právě ony představují klíč k podrobnému porozumění patofyziologie HKMP. Kromě toho lze s jejich pomocí již nyní identifikovat jedince s maligními mutacemi, které se zejména u troponinu T mohou projevit vysokým rizikem náhlé smrti i při minimální hypertrofii myokardu.⁽³⁰⁾ Proto se domníváme, že další investice v této oblasti mohou přinést nové poznatky o tomto různorodém onemocnění a zároveň budou přínosem pro ty, kteří jsou HKMP postiženi.

LITERATURA

- Gregor P, Widimský P, et al. Kardiologie. Praha: Galen, 1999;449–59.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the Kardia study. *Circulation* 1995;92:785–9.
- Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, Ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy observed in large clinical population. *Am J Cardiol* 1993;72:939–43.
- Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1986;315:610–4.
- Niimura H, Bachinski LL, Bjornsdottir H. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1998;338:1248–57.
- Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, et al. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980;62:218–29.
- Gregor P, Černý M, Červenka V, Višek V, Widimský P. Hypertrofická kardiomyopatie. Praha: Scientia Medica 1992;260:56–60.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (committee to develop an expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1965–91.
- Maron MS, Olivetto I, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2003;348:295–303.

10. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933–41.
11. Maron MS, Olivetto I, Zenovych AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–9.
12. Veselka J, Tesar D, Páleníčková J, et al. Katetrizační léčba hypertrofické obstrukční kardiomyopatie. *Cor Vasa* 2003;45:80–4.
13. Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, et al. Chronologic electrocardiographic changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac troponin I mutation. *Am Heart J* 2002;143:289–93.
14. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al. Tissue doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128–30.
15. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, et al. Assessment of diastolic function with doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2992–7.
16. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855–61.
17. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561–7.
18. Maron BJ, Olivetto T, Spirito P, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death revisited in a large non referral based patient population. *Circulation* 2000;102:858–64.
19. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2000;342:365–73.
20. Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2004;90:570–5.
21. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *New Engl J Med* 1989;321:1372–8.
22. Rosenzweig A, Watkins H, Seidman CH, et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *New Engl J Med* 1991;325:1753–60.
23. Solomon SD, Jarcho JA, McKenna W, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy is a genetically heterogeneous disease. *J Clin Invest* 1990;86:993–100.
24. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002;80:945–80.
25. Song L, Zou Y, Wang J, et al. Mutation profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinica Chimica Acta* 2005;351:209–16.
26. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, et al. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:445–51.
27. Erdmann J, Daehmlow S, Regitz-Zagrosek V, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 2003;64:339–49.
28. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–32.
29. Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: from molecular and genetic mechanism to clinical management. *Eur Heart J* 2001;3 Suppl:43–50.
30. Watkins H, McKenna W, Seidman E, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 1995;332:1058–64.
31. Geier C, Perrot A, Ozcelik C, et al. Mutations in the human muscle LIM protein gene in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:1390–5.
32. Bos JM, Poley RN, Ny M, et al. Genotype – phenotype relationships involving hypertrophic cardiomyopathy – associated mutations in titin, muscle LIM protein, and telethonin. *Mol Genet Metab* 2006;88:78–85.
33. Anal R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implication of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutation that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994;93:280–5.
34. Ackerman M, VanDriest S, Gersch J. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2042–8.
35. <http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/neuro/myosin.jpg>
36. Woo A, Rakowski H, Sole MJ. Mutation of the beta-myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis. *Heart* 2003;89:1179–85.
37. Ingles J, Doolan A, Seidman J, Semsarian Ch. Compound and double mutation in hypertrophic cardiomyopathy patients: implication for genetic testing and counselling. *Circulation* 2005;112:412.
38. Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:293–296.
39. Ho C, Seidman CHE. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:858–62.
40. Charron P, Heron D, Richard P, Komajda M. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenatal diagnosis* 2004;24:701–3.
41. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:1596–601.
42. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199–204.
43. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: a clinical problem of increasing magnitude and significance. *Heart* 2005;91:1380–2.

Došlo do redakce 4. 1. 2007
Přijato po úpravách 6. 3. 2007