

## Genetika v kardiologii

### Část III. Monogenně dědičné syndromy a kardiologická onemocnění

Ilga Grochová, Ladislav Groch\*

Genprogress s. r. o. Brno, Centrum prenatální diagnostiky s. r. o.

\*I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Grochová I, Groch L\* (Genprogress s. r. o. Brno, Centrum prenatální diagnostiky s. r. o., \*I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika). **Genetika v kardiologii. Část III. Monogenně dědičné syndromy a kardiologická onemocnění.** *Cor Vasa* 2007;49(7–8):259–269.

V této části našeho cyklu se věnujeme monogenně (mendelovsky) dědičným chorobám. Zmíněny jsou nejčastěji se s kardiologickou symptomatikou vyskytující monogenně dědičné choroby: Di Georgeův syndrom, syndrom Noonanové, syndrom Holt-Oram, Marfanův syndrom (včetně podrobných diagnostických kritérií), hypertrofická kardiomyopatie, dilatační kardiomyopatie, non-kompaktní kardiomyopatie, Fabryho nemoc, arytmogenní dysplazie pravé komory (včetně diagnostických kritérií), syndrom dlouhého QT a Brugadaův syndrom. U jednotlivých syndromů je uveden typ dědičnosti, riziko přenosu choroby na potomka a možnosti molekulárně-genetické diagnostiky.

**Klíčová slova:** Monogenní choroby – Dědičné syndromy – Diagnostika DNA

Grochová I, Groch L\* (Genprogress Ltd., Brno, Prenatal Diagnosis Center Ltd., \*Department of Internal Medicine-Cardiac Angiology I, St Ann Teaching Hospital, Brno, Czech Republic). **Genetics in cardiology. Part III. Monogenic inheritance syndromes and cardiac disease.** *Cor Vasa* 2007;49(7–8):259–269.

This part of our series addresses monogenic (Mendelian) inheritance disease. The following most frequent monogenic inheritance disease with cardiac symptomatology are discussed: Di George syndrome, Noonan syndrome, Holt-Oram syndrome, Marfan syndrome (including detailed diagnostic criteria), hypertrophic cardiomyopathy, dilating cardiomyopathy, non-compact cardiomyopathy, Fabry's disease, arrhythmogenic right ventricular dysplasia (including the diagnostic criteria), long-QT syndrome and Brugada syndrome. The type of inheritance, the risk for disease transmission to the offspring, and the potential of molecular genetic diagnosis are given with each syndrome.

**Key words:** Monogenic disease – Inheritance syndromes – DNA diagnosis

**Adresa:** MUDr. Ladislav Groch, I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 21 Brno, Česká republika, e-mail: groch@fnusa.cz

V předchozím cyklu našich publikací jsme se věnovali vyšetřovacím metodám, genetickým pojmům, typům dědičnosti a zahájili jsme popis jednotlivých skupin geneticky podmíněných kardiologických onemocnění a vývojových vad. Úvodem ještě jednou připomeneme co považujeme za genetickou příčinu kardiovaskulárních onemocnění, a do jakých skupin jsme je rozdělili. Genetickou příčinou mohou být *chromosomální aberace* – početní a strukturální, dále změny v jednotlivých genech – *monogenně dědičná onemocnění*, kde za vznik onemocnění zodpovídá mutace v jednom genu a *polygenně nebo multifaktoriálně dědičné vady a choroby*, za které jsou zodpovědné určité genetické dispozice ve spolupráci s nepříznivými vnějšími vlivy.

Jako další členění jsme zvolili dobu vzniku vady nebo nemoci: *vrozené a získané*. Vrozené vady jsme dále rozdělili podle etiologie: izolované kongenitální srdeční vady, dále srdeční vada jako součást chro-

mosomální aberace a srdeční vada jako součást monogenně dědičného syndromu.

O nejčastějších chromosomálních aberacích a izolovaných vadách jsme psali v minulém díle, nyní se budeme podrobněji věnovat *monogenně (mendelovsky) dědičným kardiovaskulárním onemocněním*. Nejprve uvedeme vrozené srdeční vady, jako součást dědičných syndromů, ve druhé části se budeme věnovat monogenně dědičným kardiologickým onemocněním, zejména s postižením srdečního svalu a s poruchami srdečního vedení.

Než začneme popis jednotlivých syndromů doplníme informace o dvou důležitých termínech, často používaných v klinické genetice, spojených zejména s autosomálně dominantním typem dědičnosti – *expresivitou a penetrancí*.

Bylo by zjednodušením předpokládat, že stejná alela či genotyp se projevují u různých jedinců zcela stejně. Ve skutečnosti se míra projevu mění pod

vlivem dalších genů daného jedince („genového pozadí“) i vlivem prostředí. Mluvíme pak o různé *expresivitě*, což znamená, že u různých jedinců se stejnou mutací onemocnění probíhá s různou závažností nebo nejsou přítomny všechny příznaky. Jde například o syndrom Holt-Oram, kde hlavním klinickým příznakem jsou redukční deformity radiálního paprsku a vrozená srdeční vada. Srdeční vada je přítomna pouze v 75 % případů. Pro klinického genetika je to důležitý moment: má-li v ambulanci pacienta, který má vrozenou vývojovou vadu – chybějící palec na jedné ruce – je nezbytné pomýšlet na syndrom Holt-Oram a být si vědomi, že v další generaci tento syndrom může mít všechny příznaky – tj. srdeční vadu, redukční deformitu radiálního paprsku, rozštěp patra. Může pacienta upozornit o tomto riziku pro jeho děti a na těchto znalostech pak zakládá cílenou prenatální ultrazvukovou diagnostiku. U různé expresivity se mění míra projevu, ale znak je stále vyvinut. Pokud u některých jedinců zůstane znak zcela neprojeven, mluvíme o *neúplné penetranci*. Jinými slovy, i když je přítomna mutace pro určité onemocnění, neprojeví se v každé generaci – třeba syndrom ARVD – pouze s 50% penetrancí. Tato skutečnost je důležitá při sestavování rodokmenu a odhadnutí rizika pro příbuzné. U pacienta s kardiální synkopou např. hledáme souvislost jeho onemocnění s ostatními členy rodiny; často se stává, že náhlou kardiální smrt neměl jeden z jeho rodičů, ale např. sourozenec jednoho z nich. Přítomnost mutovaného genu neznamená, že pacient bude nemocný, ale pouze to, že má riziko onemocnění. Z toho důvodu má být sledován kardiologem. Obecné příčiny neúplné penetrance jsou stejné jako u expresivity. Neúplná penetrance je komplikací při analýze dědičných chorob v rodinách, protože způsobuje „přeskočené generace“ v rodokmenech.

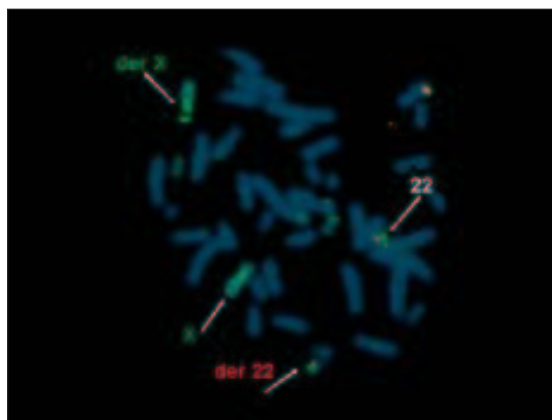
## MONOGENNĚ DĚDIČNÉ SYNDROMY SPOJENÉ S VÝSKYTEM VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD

### Di Georgeův syndrom (DGS)

O tomto syndromu jsme se zmiňovali už v předchozím díle, jako o jedné z nejčastějších strukturálních chromosomálních aberací s kardiologickým postižením. Nyní uvedeme bližší specifikaci genů zúčastněných na vzniku srdeční vady u Di Georgeova syndromu.

Nejčastější příčinou je mikrolece na jednom z párových chromosomů č. 22 v lokusu 22q11.2. Velikost této delecce je 1,5–3,0 milionů párů bází, takže ji lze diagnostikovat metodou FISH (mikrocytogenetická vyšetřovací metoda, *obrázek 1*). Jsou popsány i jiné chromosomální abnormality: monosomie 10p13, 11p13 a 4q21, avšak v 85–90 % jde o mikrolececi 22. chromosomu se ztrátou více než 20 genů. Jsou ztraceny důležité geny, mezi nimi předpokládaný faktor transkripce *TBX1*. Tato delecce se projevuje různými fenotypy: kromě DGS také velo-kardio-faciální syndromem (VCFS) – Shprintzenovou anomálií, konotrunkální faciální anomálií (CTAF) – Takoovým syndromem, izolovanými poruchami výtokového traktu včetně Fallotovy tetralogie, přerušeným aortálním obloukem, truncus arteriosus.

*Klinické projevy Di Georgeova syndromu:* v 75 % případů jsou přítomny srdeční vady – konotrunkální



**Obr. 1** Fish metoda, t (22;X) – balancovaná translokace mezi 22. a X chromosomem (der – derivovaný chromosom)

t – translokace



**Obr. 2**  
Syndrom  
Di George

malformace (Fallotova tetralogie, přerušení aortálního oblouku, truncus arteriosus, pravostranný aortální oblouk, defekt komorového septa, ductus arteriosus persistens). Více než polovina pacientů s DGS mají hypoplazii nebo aplazii příštítých tělísek a z toho vyplývající hypokalcemii a tetanii, zejména v novorozeneckém období, hypoplazii nebo aplazii thymu, tj. deficit T buněčné imunity a časté infekty. Dále jsou přítomny poruchy vývoje měkkého patra – submukózní rozštěp, typická faciální dysmorfie (*obrázek 2*), včetně hypertelorismu, malých očních štěrbin, mikrognatie, nízko posazené malformované ušní boltce, skeletální anomálie – skolióza. U jedinců se vyskytují poruchy mentálního vývoje na úrovni obtížného vzdělání a opožděné řeči. V dospělosti asi jedna pětina postižených trpí paranoidní schizofrenií – 30 % častější výskyt psychóz než u ostatní populace.

Incidence Di Georgeova syndromu je 1 : 5 000 živě narozených dětí, výskyt je většinou sporadický – delecce vzniká de novo v 93 % případů, pouze v 7 % je prokázán familiární výskyt. Mutace vzniklá de novo je předávána na další generace jako autosomálně dominantně dědičné onemocnění, tj. pro všechny potomky jedince se syndromem DGS je 50% riziko tohoto onemocnění. Pro jeho sourozence, pokud žádný z rodičů nemá mutaci, je toto riziko menší než 1 %. V rodině,



Obr. 3 Syndrom Noonanové, pterygium colli

kde jeden z rodičů má Di Georgeův syndrom a je prokázána delece 22. chromosomu (nebo jiná kauzální mutace), je možná prenatální diagnostika a také preimplantační diagnostika tohoto onemocnění.

### Syndrom Noonanové (NS)

Je dosti často označován jako pseudo-Turnerův syndrom, protože fenotypické projevy jsou velmi podobné tomuto syndromu, ale karyotyp je normální. Syndrom Noonanové je charakteristický malým vzrůstem, kongenitální srdeční vadou, přítomností pterygium colli (obrázek 3), s nízkou vlasovou hranicí, zvláštním tvarem hrudníku – superiorní pectus carinatum a inferiorní pectus excavatum, nízkou posazenými prsními bradavkami, typickým obličejem, kryptorchismem, poruchou mentálního vývoje, různými defekty koagulace a lymfatické dysplazie. Kongenitální malformace srdce jsou přítomny v 50–80 % případů. Nejčastější srdeční vadou je valvulární stenóza plicnice – v 30–50 % případů. Častá je rovněž hypertrofická kardiomyopatie – až u 20–30 % osob se syndromem Noonanové, která se objevuje už v novorozeneckém nebo dětském věku. Ostatní srdeční vady: defekt komorového septa, defekt síňového septa, stenózy pulmonálních arterií, Fallotova tetralogie. Porodní délka na rozdíl od Turnerova syndromu je obvykle normální, v dospělosti je výška u 30 % pacientů normální a asi u 50 % žen a 40 % mužů je pod 3. percentilem. Asi 1/3 postižených má mírnou mentální retardaci. U více než 90 % pacientů jsou oční anomálie – strabismus, poruchy refrakce, amblyopie, nystagmus. Typické změny obličeje jsou nejvíce nápadné v novorozeneckém věku (obrázek 4), méně výrazné jsou u starších dětí a nejméně u dospělých



Obr. 4  
Syndrom  
Noonanové,  
novorozeneček

jedinců. Pro děti se syndromem Noonanové jsou charakteristické nízkou posazené dozadu rotované ušní boltce s masitými helixy, sytě modré nebo zelenomodré duhovky, hypertelorismus, epikanty, tlustá svislá oční víčka, husté kudrnaté vlasy, často světlé barvy; poruchy koagulace – von Willebrandova choroba, trombocytopenie, deficit různých koagulačních faktorů a trombocytopenie.

Incidence syndromu Noonanové se odhaduje na 1 : 1 000–2 500, často jsou případy s nevýraznými fenotypovými projevy přehlédnuty. Geny asociované s tímto syndromem se nacházejí na 12. a 2. chromosomu. Asi u 50 % pacientů s klinicky stanovenou diagnózou NS jsou detekovány mutace v genu *PTPN11*, lokus 12.q24.1, u méně než 5 % pacientů mutace v genu *KRAS* – lokus 12.p12.1 a přibližně u 10–13 % mutace v genu *SOS1* – lokus 2p22-p21. U syndromu Noonanové je značná korelace genotyp – fenotyp. Pokud jsou detekovány mutace v genu *PTPN11* (tyrosine-protein phosphatase non receptor type 11) je přítomna srdeční vada – buď pulmonální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie, typická faciální dysmorfie a kryptorchismus. Mutace N308D v genu *PTPN11* předurčuje normální mentální vývoj, somatické mutace v kodonech 61, 71, 72 a 76 jsou signifikantně asociované s leukemogenezí – je vyšší riziko juvenilní myelomonocytární leukemie. (Kodon je DNA nebo RNA; sekvence tří nukleotidů, které obvykle kódují aminokyselinu nebo signalizují terminaci – stop codon.)

O korelaci genotyp – fenotyp v případě mutací v genu *KRAS* zatím nejsou validní informace, protože je popsáno jenom několik málo případů.

Mutace v genu *SOS1* (son of sevenless homolog1) jsou asociovány s častějšími ektodermálními anomáliemi, ale i s větší pravděpodobností normálního vzrůstu a častějšími defekty komorového a síňového septa.

Dědičnost syndromu Noonanové je autosomálně dominantní, časté jsou mutace de novo, nicméně v 30–75 % případů jsou postižení i rodiče. Mutace vzniklé de novo jsou většinou paternálního původu, značnou roli hraje vyšší věk otců v době koncepce. Je zajímavý a medicínsky zatím nevysvětlený převážný přenos de novo mutací na potomky mužského pohlaví. Riziko postižení pro děti nemocného s Noonanovým syndromem je 50% bez rozdílu pohlaví. Pro sourozence platí stejné riziko jako u syndromu Di Georgeho – tj. pokud není postižený žádný z rodičů, riziko je minimální, menší než 1 %. Je-li známa kauzální mutace, je možná prenatální a preimplantační diagnostika.

### Syndrom LEOPARD

(Lentiginos, ECG abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, deafness). Syndrom LEOPARD je vzácný autosomálně dominantně dědičný, za vznik tohoto syndromu jsou zodpovědné mutace v genu *PTPN11* v lokusu 12q24, tudíž je alelický syndrom Noonanové. U syndromu LEOPARD se mutace nacházejí převážně v exonech 7 a 12 (exon = kódující oblast genu), u syndromu Noonanové v exonech 3, 8 a 13. Klinické příznaky: růstová retardace, faciální dysmorfie: prognatie, trojúhelníkový tvar obličeje, hypertelorismus, ptóza, epikantus, níže posazené malformované ušní boltce, rozštěp patra, pterygium colli. Kardiovaskulární anomálie: pulmonální stenóza



**Obr. 5**  
Lentigines  
u syndromu  
LEOPARD

ve 40 %, levostranná deviace srdeční osy (od -60 stupňů do -120 stupňů), hypertrofická kardiomyopatie v 20 % případech, subaortální stenóza, kompletní blokáda AV, blokáda Tawarových ramének. Malformace skeletu: pectus excavatum, carinatum, chybění některých žeber, kyfoslóza, spina bifida occulta, cubiti valgii, omezená exkurzibilita loketního kloubu, anomálie genitálu – hypospadie, malý penis, kryptorchismus, hypoplazie a aplazie ovarií, na kůži je velké množství (více než 10 tisíc) 1–5 mm velkých červenohnědých až tmavě hnědých makul – lentigines (obrázek 5), zejména na krku a trupu. Skvrny jsou kongenitální a vyvíjejí se v prvních měsících života. Mírná mentální retardace a hluchota. Incidence tohoto syndromu je označována jako vzácná nebo extrémně vzácná, v medicínské literatuře je popsáno jen o málo více než 100 případů. Zmiňujeme se o tomto syndromu, poněvadž genotypicky i fenotypicky je blízký poměrně častému syndromu Noonanově.

#### **Syndrom Holt-Oram (HOS)**

Syndrom je charakteristický malformacemi horních končetin a postižením srdce. Na horních končetinách je malformován zejména radiální paprsek – redukční deformita radiusu, malformace palců (chybění, rozdělení nebo trifalangeální palec, obrázek 6), anomálie karpálních kůstek. Penetrance malformací horní končetiny je 100%.

U přibližně dvou třetin nemocných se vyskytuje srdeční vada, nejčastěji defekt síňového septa a de-



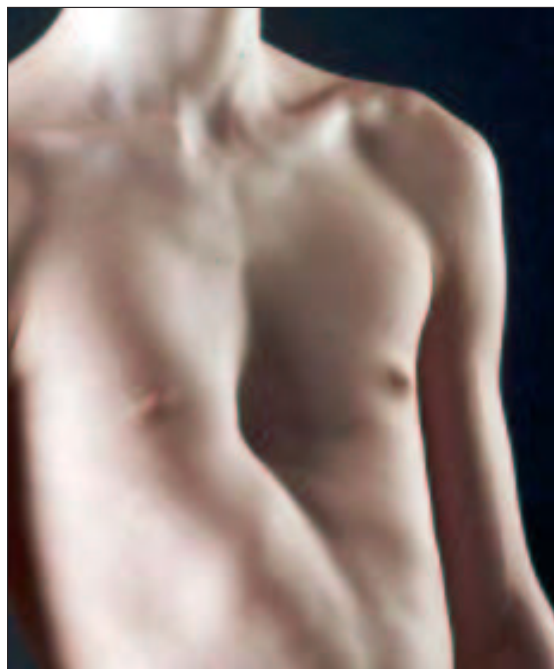
**Obr. 6**  
Syndrom  
Holt-Oram,  
malformace  
palců

fekt komorového septa, přítomny jsou poruchy vedení. Příčinou HOS jsou mutace v genu *TBX5*. U 70 % postižených s přesně stanovenou klinickou diagnózou jsou identifikovány mutace tohoto genu. Gen *TBX5* hraje roli v prenatálním vývoji srdce – zejména vývoje čtyřkomorového systému a má význam také ve vývoji předloktí a ruky. Porucha tohoto genu vede k typickým příznakům syndromu Holt-Oram.

Incidence HOS není častá, 1 : 100 000 živě narozených dětí, přibližně v 85 % případů jde o novou mutaci u konkrétního jedince, která se pak dále dědí na další generace, jako je autosomálně dominantní onemocnění, tj. s 50% rizikem postižení pro potomky. V případě známé mutace je možná prenatální a preimplantační diagnostika.

#### **Marfanův syndrom (MFS)**

Marfanův syndrom je autosomálně dominantně dědičné onemocnění pojivové tkáně s variabilní klinickou expresivitou. Kardinální příznaky zahrnují skeletální, oční a kardiovaskulární postižení. Charakteristické pro MFS je arachnodaktylie (dlouhé a tenké prsty),



**Obr. 7** Marfanův syndrom – pectus excavatus, exkurzibilita kloubů, deformity hrudníku

hyperexkurzibilita kloubů (obrázek 7), nadměrný vzrůst, dlouhý a úzký obličej s prominujícím nosem. Dlouhé a tenké končetiny, často náhlá smrt v důsledku ruptury aneurysmatu aorty.

Příčinou Marfanova syndromu jsou mutace v genu kódující glykoprotein-fibrillin-1 – *FBN1* na 15. chromosomu (lokus 15q21). Mutace v tomto genu jsou přítomny téměř u 90 % pacientů s přesně stanovenou klinickou diagnózou, tj. u pacientů, kteří splňují kritéria podle de Paepe (tabulka I). Pro nemocného bez výskytu Marfanova syndromu v rodině se pro stanovení diagnózy vyžaduje přítomnost nejméně dvou vel-

Tabulka I  
Marfanův syndrom – diagnostická kritéria

Systém	KRITÉRIA Velká	Malá
<b>Skeletální</b>	<p>Přítomnost nejméně čtyř z následujících příznaků:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● sectus carinatum <i>nebo</i> pectus excavatum vyžadující chirurgický výkon</li> <li>● Poměr mezi horním segmentem (od hlavy k pubickému rámu) a dolním segmentem (od horního okraje pubického rámu k podlaze) &lt; 0,85 pro starší děti a dospělé <i>nebo</i> poměr mezi rozpětím rukou a výškou &gt; 1,05</li> <li>● Příznak zápěstí a palce</li> <li>● Skolióza &gt; 20° nebo spondylolistéza</li> <li>● Redukovaná extenze v lokti &lt; 170°</li> <li>● Mediální rotace mediálního malleolu, způsobující pes planus</li> <li>● Protruze acetabula zjištěná radiograficky</li> </ul>	<p>Dvě velká kritéria nebo jedno velké a nejméně dvě z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pectus excavatum střední závažnosti</li> <li>● Zvýšená exkurzibilita kloubů</li> <li>● Vysoce klenuté patro s nahuštěnými zuby</li> <li>● Dolichocefalie, malární hypoplazie, enoftalmus, retrognatie, dolů směřující štěrbinová víčka</li> </ul>
<b>Oční</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ectopia lentis</li> </ul>	<p>Nejméně dvě z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Abnormálně plochá rohovka</li> <li>● Elongovaná oční bulva</li> </ul> <p>Hypoplastická duhovka nebo ciliární svalová hypoplazie</p>
<b>Kardiovaskulární</b>	<p>Nejméně jedno z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dilatace ascendentní části aorty zahrnující Valsalvovy siny</li> <li>● Disekce ascendentní aorty</li> </ul>	<p>Nejméně jedno z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Prolaps mitrální chlopně s mitrální regurgitací nebo bez mitrální regurgitace</li> <li>● Dilatace kmene pulmonální arterie bez zjevné příčiny ve věku pod 40 let</li> <li>● Kalcifikace mitrálního anulu ve věku pod 40 let</li> </ul> <p>Dilatace nebo disekce descendentní nebo břišní aorty ve věku pod 50 let</p>
<b>Plicní</b>	Nejsou	<p>Nejméně jedno z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Spontánní pneumotorax</li> <li>● Apikální bubliny (na snímku RTG)</li> </ul>
<b>Kůže</b>	Nejsou	<p>Nejméně jedno z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Atrofické strie bez zjevné příčin</li> <li>● Rekurentní hernie</li> </ul>
<b>Dura mater</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lumbosakrální durální ektazie (zjištěné na CT nebo MRI)</li> </ul>	Nejsou
<b>Genealogie</b>	<p>Nejméně jedno z následujících:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rodič, dítě nebo sourozenec s diagnózou Marfanova syndromu</li> <li>● Přítomnost mutace v genu <i>FBNI</i></li> </ul>	Nejsou

kých kritérií odlišných systémů a postižení třetího systému (definované i malými kritériemi). Při výskytu MFS v rodině se pro diagnózu požaduje přítomnost jednoho velkého kritéria a postižení dalšího systému.

V dnešní době je známo více než 600 mutací v genu *FBNI* a asi u 15–25 % jedinců jde o mutace vzniklé de novo. Značnou roli u nově vzniklých mutací hraje věk otce v době početí. Další genový lokus pro Marfanův syndrom je identifikován na chromosomu č. 3.

Incidence Marfanova syndromu je 1 : 5 000. Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů s Marfanovým syndromem jsou detekovány mutace, je možná prenatalní a preimplantační diagnostika. Molekulární diagnostika MFS se provádí i v České republice.

#### Familiární aneuryzma a disekce torakální aorty (TAAD)

Jde o autosomálně dominantní kardiovaskulární onemocnění bez dalších fenotypových abnormalit. Aortální postižení je stejné jako u Marfanova syndromu. Disekce a aneuryzma aorty jsou důsledkem degenerativních změn aortální stěny. Aneuryzma a disekce torakální aorty může být spojena se syndromy, jež zahrnují poruchu tvorby pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo vaskulární poruchy, jako je Ehlersův-Danlosův syndrom typ IV. Naproti tomu aneuryzma/disekce břišní aorty vznikají v důsledku kombinace různých faktorů, jako je ateroskleróza, hypertenze, infekce, autoimunní procesy, tj. jde o dědičnost multifaktoriální.

U aneuryzmatu/disekce hrudní aorty jde o dědičnost autosomálně dominantní – tj. riziko opakování pro přímé potomky je 50%, s prevalencí výskytu u mužského pohlaví. Je známo, že může být asociována s mutacemi v genu *TGFBR2*.

Mendelovsky dědičných syndromů s anatomickým a funkčním postižením kardiovaskulárního systému je celá řada, popsali jsme jenom několik známějších a nejčastějších. Prevalence ostatních syndromů v populaci je ještě mnohem vzácnější a bližší informace o těchto onemocněních je možné získat v rozsáhlých genetických databázích – OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) nebo na webových stránkách GeneTests.

V další části našeho článku se budeme věnovat monogenně dědičným onemocněním s postižením srdečního svalu a poruchami srdečního vedení.

### Hypertrofická kardiomyopatie

Jde o nejčastější monogenně dědičné kardiologické onemocnění a je nejčastější příčinou náhlé kardiální smrti u dětí a adolescentů. Asi ve 2/3 případů se jedná o familiární výskyt a většinou jde o autosomálně dominantní dědičnost. Ostatní typy dědičnosti – X recesivní, autosomálně recesivní a mitochondriální – jsou vzácné. Prevalence hypertrofické kardiomyopatie je 1 : 500. Geneticky je to velice heterogenní skupina onemocnění, za posledních 10 let bylo identifikováno 19 genů a 2 lokusy kódující sarkomerické proteiny, mutace v těchto genech vede také ke značné fenotypové rozmanitosti. Navíc mnoho rodin má unikátní mutace, co ještě více ztěžuje molekulární diagnostiku tohoto onemocnění.

Nejčastěji se vyskytují mutace v genech pro těžké řetězce beta myozinu *MYH7*, přibližně u 35–50 % rodin, často to jsou „privátní“ mutace pro konkrétní rodinu. Ve fenotypickém projevu velkou roli hrají další modifikující geny a vlivy prostředí, ale podle některých mutací se dá odhadnout průběh onemocnění; např. mutace *R403Q* v asociaci s *R719W* a *R453* je spojena s nepříznivým průběhem a vysokou mortalitou v mladém věku, naopak u mutací *V1606M*, *L908V*, *G256Q* a *P513* se očekává relativně dobrá životní prognóza. Další nejčastěji postižený je gen pro myozin, vázající protein C – *MYBPC3* a spolu s genem *MYH7* zastupuje více než 82 % všech případů. Přítomnost mutace v *MYBPC3* vyžaduje pečlivější monitorování rodinných příslušníků, kteří mohou být bezpříznakoví v mladším věku, ale hrozí jim náhlá kardiální smrt ve středním věku.

Méně časté jsou mutace pro troponin T – *TNNT2* s prevalencí kolem 7 %. I když se vyznačuje mírnější kardiální hypertrofií než u ostatních forem, přesto jsou časté arytmogenní příhody a náhlá kardiální smrt.

Mezi čtyři hlavní geny se řadí ještě *TNNI3* – troponin I.

Ve strategii molekulárně genetické analýzy familiární hypertrofické kardiomyopatie jsou důležité tři momenty.

- Za prvé: v mnoha rodinách jsou velmi často „privátní mutace“ – tudíž není užitečný screening „známých mutací“.
- Hledáme-li genetickou příčinu, musí se vyšetřit všechny kandidátní geny.
- Za druhé: asi u 5 % pacientů je přítomen více než jeden genetický defekt, a to buď

na stejném genu nebo na genu odlišném. Je to opět důvod k vyšetření všech genů.

- Za třetí: nemoc má neúplnou penetranci, jednodušeji řečeno, neprojeví se ve všech generacích, a proto i při zdánlivě sporadickém výskytu se může jednat o familiární formu s dědičností ve většině případů autosomálně dominantní. Opět důvod k analýze DNA všech kandidátních genů.

### Dilatační kardiomyopatie (DCMP)

Vývoj komorové dilatace má celou řadu příčin – počínaje myokarditidami, jako důsledku virových infekcí po onemocnění koronárních arterií, metabolickými vadami a systémovým onemocněním. Nejčastější formou DCMP je forma sekundární, ale vyskytují se případy tzv. idiopatické dilatační kardiomyopatie; DCMP mohou být sporadické i familiární. Familiární formy mohou být s čistě kardiologickým fenotypem – poruchou atrioventrikulárního či interventrikulárního vedení, bradykardiemi nebo mohou být spojeny s extrakardiálním fenotypem – například svalovou dystrofií, myopatií, hluchotou, mentální retardací, endokrinologickými abnormalitami s granulocytopenií. Přibližně u 20–40 % pacientů s dilatační kardiomyopatií je prokázán familiární výskyt a nejčastější typ dědičnosti je autosomálně dominantní, méně častý je přenos autosomálně recesivní nebo chromosom X vázaný, a mitochondriální. V dnešní době je identifikováno přibližně 15 genů zodpovědných za vývoj dilatační kardiomyopatie. Genetická heterogenita je značná a zahrnuje 5 hlavních skupin postižených molekul:

- cytoskeletální proteiny
- proteiny vázané na buněčnou junkci
- proteiny jaderné membrány a jaderné lamely
- sarkomerické proteiny
- mitochondriální DNA

Využití genetického testování v klinické praxi je velmi limitováno s výjimkou genu *LMNA*, který se vyskytuje u relativně velkého počtu pacientů a je asociován se specifickým fenotypem, což umožňuje cílenou selekci pacientů pro genovou analýzu. Tento gen kóduje nukleární protein lamin A a C, nachází se na 1. chromosomu – lokus 1q11-q23, druhý protein jaderného obalu je emerín, kódující gen *EMD*; nachází se na chromosomu X – lokus Xq28. Mutace v těchto dvou genech mají velmi podobný fenotypový dopad. Typická je klinická triáda: 1. kloubní kontraktury, zejména loketní a hlezenní, začínající už v ranném dětství, 2. pomalu progredující svalová slabost, zpočátku v humero-peroneálních regionech, postupně se rozšiřující na svaly skapulárního a plevického pletence a 3. kardiologické symptomy, které se manifestují jako palpitace, presynkopy, synkopy, špatná tolerance zátěže, kongestivní srdeční selhání a dilatační kardiomyopatie. Klinické projevy těchto dvou různých mutovaných genů jsou zahrnuty do jednoho syndromu – Emeryho-Dreifussově svalové dystrofie (EDMD). Jinými slovy řečeno za vývoj Emeryho-Dreifussově svalové dystrofie mohou být zodpovědné mutace ve dvou různých genech. Mutace v genu *EMD* se vyskytuje méně často a dědičnost této

formy *EDMD* je *X* recesivní (*XL-EDMD*) a riziko manifestace komorových tachyarytmií a dilatační kardiomyopatie je nižší než u autosomálně dominantně dědičné formy. Druhá forma: *AD-EDMD*, za kterou jsou zodpovědné mutace v genu pro nukleární membránový protein lamin – *LMNA*, je mnohem častější, dědičnost je autosomálně dominantní, ale asi v 76 % případů jde o de novo mutaci u konkrétního jedince. U této formy svalové dystrofie mohou být přítomny všechny výše popsané klinické příznaky, avšak často jako jediná fenotypická manifestace mutovaného genu je přítomna kardiologická symptomatologie. Pak jde o autosomálně dominantní dilatační kardiomyopatii s poruchou vedení. U této klinické diagnózy je vždy indikováno genetické testování. V případě známé mutace je možné pak provést prenatální a zejména preimplantační genetickou diagnostiku. Přibližně ve 45 % případů u klinicky stanovené a histochemicky potvrzené diagnózy Emeryho-Dreifussové svalové dystrofie nejsou molekulárně genetickým vyšetřením detekovány žádné mutace ani v *EDM* ani v genu *LMNA*; pravděpodobně existují ještě další geny, které jsou zapojeny v kódování proteinů emerin a lamin A a C. V současné době genetické testování genu *EDM* (*XL-EDMD*) je možné i v naší republice.

Další skupinou „postižených“ proteinů u DCMP jsou cytoskeletální proteiny: desmin (*DES*), sigma a beta sarkoglykany (*SGCD* a *SGCB*), dystrofin (*DMD*) a kardiální aktin. Jednou z geneticky prokázaných příčin dilatační kardiomyopatie jsou mutace v genu pro dystrofin na *X* chromosomu. Mutace v tomto genu jsou příčinou třech klinických jednotek: progresivní Duchenneovy svalové dystrofie (*DMD*), lehčí Beckerovy (*BMD*) svalové dystrofie a tzv. s *DMD* související dilatační kardiomyopatie. U prvních dvou forem progresivní svalové dystrofie je asi v 90 % případů kromě postižení skeletálního svalstva přítomno také postižení svalu srdečního, ale vyvíjí se v pozdější fázi onemocnění, a jako příčina úmrtí je u *DMD* ve 20 % a u *BMD* v 50 % případů. Ženy přenašečky Duchenneovy svalové dystrofie mají větší riziko dilatační kardiomyopatie, ale onemocní většinou ve 4. a 5. dekádě, průběh má pomalou progresi. Jsou popsány případy mutací v dystrofinovém genu u mužů bez postižení skeletálního svalstva, ale s těžkým postižením srdečního svalu s vývojem dilatační kardiomyopatie – *DMD-related DCMP*. Začátek onemocnění je obvykle v dorosteneckých letech a během 1–2 let po stanovení diagnózy vede ke kardiálnímu selhání a smrti. Dědičnost dystrofinopatie je *X* recesivní. Molekulárně genetická analýza dystrofinového genu je možná i na několika pracovištích v ČR. U ostatních typů familiárních dilatačních kardiomyopatií je genetické testování spíše na úrovni klinických a laboratorních studií a aplikace v běžné kardiologické praxi je zatím velice omezena.

### Non-kompaktní kardiomyopatie

Non-kompaktní kardiomyopatie je geneticky heterogenní onemocnění. Příčinou je porucha morfogeneze myokardu. Nemoc je charakteristická hypertrofií levé komory se zvýrazněnou trabekulizací a špatnou systolickou funkcí; může se asociovat s dilatací levé komory, někdy je postižena i pravá komora.

Non-kompaktní kardiomyopatie může být izolovaná nebo spojená s kongenitálními anomáliemi srdce – defektem komorového septa, stenózou plicnice, defektem síňového septa.

V současné době známe 4 geny asociované se vznikem non-kompaktní kardiomyopatie:

1. alfa-dystrobrevin (*DTNA*) na 18. chromosomu, lokus 18q12.1-q12.2;
2. gen *Cypher/ZASP* kódující Z-proužek, jak skeletálního tak srdečního svalstva, nachází se na 1. chromosomu, lokus 10q22-23.3;
3. gen *TAZ*, na *X* chromosomu, lokus Xq28; funkce tohoto genu není zcela jasná, ale podílí se také na vzniku *X*-vázané dilatační kardiomyopatie;
4. v poslední době ve spojitosti s onemocněním non-kompaktní kardiomyopatie byl identifikován další gen na chromosomu č. 11, lokus 11p15, kóduje svalový protein LIM (*MLP*) a *SOX6*.

Z výše popsaných informací vyplývá, že patofyziologie tohoto onemocnění je podobná jako u dilatační kardiomyopatie a je spojena s mutacemi cytoskeletálních proteinů.

Dědičnost non-kompaktní kardiomyopatie je autosomálně dominantní, v případě mutace v genu *TAZ* – recesivní vázaná na pohlaví – nemocní jsou muži. O prevalenci, penetranci a o podílu nově vzniklých mutací v současné době nejsou k dispozici souhrnné směrodatné informace.

### Fabryho nemoc

Fabryho nemoc je *X*-vázaná vrozená porucha katabolismu glykosfingolipidů, vedoucí k jejich strádání v lysosomech organismu. Podkladem je nedostatečná aktivita lysosomálního enzymu alfa-galaktozidázy *A*.

Příčinou této poruchy metabolismu jsou mutace v genu *GLA*, který je lokalizován v dlouhém raménku chromosomu *X*, v chromosomální oblasti Xq 22.1. V současné době je rozpoznáno více než 300 mutací podmiňujících enzymatický defekt. Genové testování tohoto onemocnění je spolehlivé, téměř ve 100 % jsou detekovány mutace u mužů s klinicky potvrzenou diagnózou. Dědičnost je *X*-recesivní, tj. nemocní jsou muži, ženy přenašečky. Prevalence Fabryho onemocnění není vysoká, odhaduje se 1 : 50 000 mužů.

Fabryho nemoc je charakteristická multiorgánovým postižením, kožní projevy patří mezi nejčastější. Typické jsou angiokeratomy, jsou lokalizovány zejména mezi pupkem a koleny nebo na sliznicích. Pro pacienty je typické snížené pocení a snadný vznik hyperkeratóz již od dětství. Méně časté bývá postižení centrální nervové soustavy a bazálních ganglií. Charakteristické jsou záchvatovitě horečnaté stavy, bolestivé krize, závratě, parestezie, ischemické cévní mozkové příhody, často se setkáváme i s postižením ledvin. Játra, na rozdíl od jiných parenchymatózních orgánů, nejsou strádáním postižena, jedno z nejzávažnějších postižení je kardiovaskulární. Ukládání glykosfingolipidů je nejzřetelnější v myocytech, ve fibrocytech chlopní a postižen bývá i endotel. Často může být kardiologické postižení jediným, tj. izolovaným příznakem Fabryho onemocnění. Změny v myokardu mají charakter hypertrofické kardiomyopatie, hypertrofií levé komory, hypertrofií mezikomorového

septa, často bývá postižen sinusový uzel a převodní systém. Strádání v endotelu vede k postižení koronárních cév a následně k angině pectoris i k infarktu myokardu. Diagnóza se stanovuje průkazem enzymatického defektu – snížením aktivity alfa-galaktosidázy. Na základě klinicky potvrzené diagnózy je možná spolehlivá konfirmace analýzou DNA a je možná prenatální a preimplantační diagnostika.

### Arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVD)

Arytmogenní dysplazie pravé komory je jednou z nejčastějších příčin náhlé kardiální smrti u mladých lidí. Přibližně v 50 % případů se jedná o familiární výskyt. Dědičnost u familiárního výskytu je autosomálně dominantní kromě jedné formy – nemoci NAXOS, která je dědičná autosomálně recesivně. Autosomálně recesivní forma se vyskytuje na Řeckém ostrově Naxos, kde dosahuje incidence tohoto typu ARVD 4 : 1 000, u ostatních forem je prevalence výrazně nižší 6 : 10 000. Autosomálně dominantní typy ARVD mají variabilní expresivitu a inkompletní penetranci – u některých forem se odhaduje na 50 %. Nemoc postihuje 4 častěji muže než ženy a taky průběh choroby je u mužského pohlaví závažnější, průměrný věk náhlé kardiální smrti je nižší – 50 % mužů s ARVD zemře náhlou kardiální smrtí do věku 39 let a 50 % žen do věku 71 let. O mutacích de novo v současné době informace nejsou. U nemoci Naxos je penetrance kompletní, kromě postižení srdce jsou přítomny ještě další fenotypové projevy – palmoplantární keratóza a plstnaté kudrnaté vlasy. V současné době je známo 11 lokusů a identifikováno pouze 5 korespondujících genů zodpovědných za vznik různých typů ARVD. Ostatní geny identifikovány dosud nejsou. Z dosud publikovaných údajů je jako nejčastější autosomálně dominantní forma popsána ARVD9 – mutace v genu kódujícím placophilin – PKP2, další identifikované geny jsou kódující desmoplacin – DSP, mutace způsobuje ARVD8 (popsáno jenom několik případů), gen kódující desmoglein – DSG2 – mutace jsou zodpovědné za ARVD10. Čtvrtým známým genem je gen kódující kardiální ryadinový receptor – RYR2; mutace způsobuje vzácnou a atypicky probíhající formu arytmogenní dysplazie – ARVD2. Je charakteristická zátěží indukovanou komorovou tachykardií, podobnou katecholaminergní komorové tachykardií. Diskutuje se, zda tato forma splňuje kritéria pro diagnózu ARVD. Za autosomálně recesivně dědičné onemocnění NAXOS jsou zodpovědné mutace v genu JUP, kódující placoglobin. Molekulárně genetickou analýzu arytmogenní dysplazie pravé komory v současné době neprovádí žádná laboratoř v České republice, v zahraničí se tím zabývá jenom několik pracovišť. Diagnostická úspěšnost analýzy DNA je menší než 10 %. Prenatální a preimplantační diagnostika je možná, pokud je

známa mutace zodpovědná za onemocnění. Je popsána prenatální diagnostika u ARVD9.

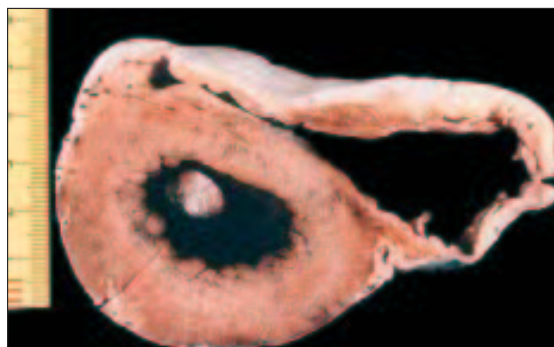
Diagnostická kritéria ARVD: diagnóza je definitivní, jsou-li splněna 2 velká kritéria nebo 1 velké a 2 malá kritéria nebo 4 malá kritéria.

Kritéria musí pocházet z různých kategorií:

*Kategorie I:* globální a/nebo regionální dysfunkce a strukturální poškození (detekované echokardiografickým vyšetřením, CT, NMR nebo radionuklidovým vyšetřením);

velká kritéria

- těžká dilatace pravé komory se sníženou ejekční frakcí (bez postižení nebo jen s lehkým postižením levé komory)
- aneuryzma pravé komory (obrázek 8)
- těžká segmentární dilatace pravé komory



Obr. 8 Aneuryzma volné stěny pravé komory u syndromu ARVD

malá kritéria

- středně významná celková dilatace pravé komory se středně sníženou EF, bez postižení levé komory
- středně významná segmentární dilatace pravé komory
- regionální hypokineze pravé komory

*Kategorie II:* histologický nález

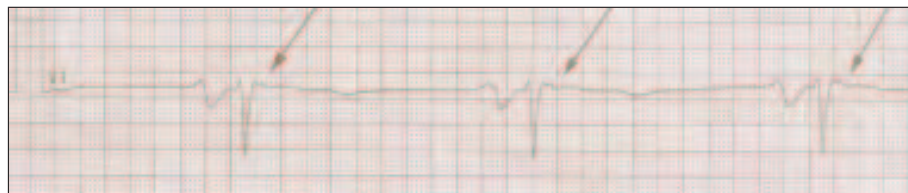
velké kritérium

- tukově-fibrotická tkáň namísto myokardu v endomyokardiální biopsii

*Kategorie III:* abnormality repolarizace

malé kritérium

- invertované vlny T ve svodech V2 a V3 při absenci blokády pravého Tawarova raménka



Obr. 9 Epsilon vlny u ARVD

*Kategorie IV: abnormality depolarizace a vedení*

velká kritéria

- epsilon vlny (obrázek 9) nebo prodloužení komplexu QRS > 110 m/sec ve svodech V1-V3

malé kritérium

- přítomnost pozdního potenciálu

*Kategorie V: arytmie*

malá kritéria

- komorová tachykardie tvaru bloku levého Tawarova raménka
- četné komorové extrasystoly (> 1 000/24 hod.)

*Kategorie VI: genealogie*

velké kritérium

- chirurgicky nebo pitvou potvrzená diagnóza v rodině

malá kritéria

- výskyt náhlé smrti u rodinného příslušníka < 35 let věku s podezřením na ARVD
- familiární výskyt ARVD

*Poznámka: Obrázky 2, 3, 4, 8 jsou převzaty z práce Images Paediatr Cardiol (seznam literatury).<sup>(17,18)</sup>*

### Syndrom dlouhého QT (LQT)

LQT je kardiologická choroba charakterizovaná prodloužením repolarizace myokardu, které zvyšuje riziko maligních komorových arytmí, a tím i synkop a náhlého úmrtí. Primární prodloužení QT je nejčastěji získané u různých poruch iontové dysbalance (hypokalemie, hypomagnezémie), u různých medikamentů (tricyklická antidepresiva, fenotiaziny, některá antiarytmika), u cerebrovaskulárních příhod, hypotermií. Avšak příčinou dlouhého syndromu QT mohou být i genové mutace zodpovědné za repolarizaci a depolarizaci. Původně, začátkem šedesátých let, byly popsány dvě hlavní fenotypické varianty – jedna autosomálně dominantně dědičná – syndromem Romanovým-Wardovým, a druhá vzácná autosomálně recesivně dědičná varianta – syndrom Jervellův-Langeův-Nielsenův (JLN), u které kromě kardiologického postižení je přítomna také sensoro-neurální hluchota. V dnešní době víme, že tyto syndromy jsou společným fenotypovým vyjádřením nejméně 9 geneticky odlišných nozologických jednotek – příčinou jsou mutace nejméně devíti genů odpovědných většinou za aktivitu draslíkových kanálů. Dědičnost syndromu LQT je autosomálně dominantní, s výjimkou vzácného syndromu Jervellova-Langeova-Nielseného, který má dědičnost autosomálně recesivní. Prevalence syndromu LQT syndromu je 1: 5 000–10 000. Rozsáhlé klinické a molekulární genetické studie posledních let prokazují, že se vyskytují 3 nejčastější formy syndromu dlouhého QT: LQT1 (gen *KCNQ1*) – přibližně 50 % všech genotypovaných pacientů, LQT2 (gen *KCNH2*) 35–40 % pacientů a LQT3 (gen *SCN5A*) – 5–15 %. U těchto tří forem (97 %) všech genotypovaných pacientů je taky nejvíce informací o korelaci genotyp – fenotyp. Je známa lokus specifická morfo-

logie repolarizace, lokus specifické spouštěcí mechanismy. U LQT1 (*KCNQ1* lokus 11p15.5) je nejčastějším spouštěcím agens fyzická aktivita a stress, u LQT2 (*KCNH2* lokus 7q35–36) je spouštěčem zvukový podnět, u LQT3 (*SCN5A* lokus 3p21–24) se nejčastěji náhlé kardiální příhody vyskytují ve spánku. U těchto forem LQT na základě stanoveného genotypu lze často odhadnout riziko průběhu. Genotypicky potvrzené formy LQT2 a LQT3 se vyznačují závažnějším průběhem a vyšší penetrancí, naopak u syndromu LQT1 se očekává průběh mírnější a s méně výraznou penetrancí. U LQT3 se očekává horší průběh u mužů, u LQT2 je horší prognóza u žen. Několik nejnovějších studií prokazuje, že reakce na terapii betablokatory je významně ovlivněna genotypem. Například protekční účinek betablokátorů je vyjádřen jen u skupin pacientů s LQT2 a LQT3, a to navíc jen částečně. Presymptomatická diagnóza LQTsy je především založena na prolongaci intervalu QT v EKG. Spektrum intervalů QTc u nemocných a zdravých jedinců se značně překrývá, což může vést k chybné klasifikaci syndromů LQT. Genetický screening je důležitý pro klinickou diagnózu, odhadnutí rizika průběhu a léčbu LQTs. Molekulárně genetická diagnostika LQT je možná i v naší republice.

### Brugadův syndrom

Brugadův syndrom je charakterizován abnormalitami segmentu ST ve svodech V1–V3 a vysokým rizikem komorových arytmí a náhlé smrti.

Je to autosomálně dominantně dědičné onemocnění s neúplnou penetrancí. V dnešní době jsou známy 2 lokusy zodpovědné za vznik Brugadova syndromu, oba dva se nacházejí na krátkém raménku 3. chromosomu. První lokus 3p21 – gen *SCN5A* (stejný gen jako u syndromu LQT3) způsobuje poruchu sodíkových kanálů. Dokonce jsou popsány rodiny, kde se u některých členů vyskytl syndrom LQT3 a u jiných syndrom Brugadův. Obě dvě tyto klinické jednotky se řadí do skupiny onemocnění sodíkových kanálů. Druhý lokus 3p22–25 byl nalezen v roce 2002, ale dosud nebyl identifikován zodpovědný gen.

Mutace v genu *SCN5A* byly nalezeny také u syndromu náhlého úmrtí kojenců a u syndromu náhlé nevysvětlitelné noční kardiální smrti. V poslední době se oba dva tyto syndromy řadí jako klinické projevy syndromu Brugadova. Jeho prevalence je v různých populacích různá. Vyskytuje se celosvětově, ale v některých lokalitách je až stokrát častější než jinde. Jednou z takových endemických lokalit je Awa v Japonsku, kde výskyt náhlé nevysvětlitelné noční kardiální smrti dosahuje poměru 66 : 10 000, na dalším místě stejného státu je incidence 1 : 163 000. Obecně se prevalence udává 5 : 10 000. Penetrance Brugadova syndromu je přibližně 30%, tj. pouze asi u jedné třetiny jedinců s molekulárně geneticky diagnostikovanou mutací genu *SCN5A* jsou prokázány změny na EKG. Diagnostická úspěšnost genetického testování je 20–25 %, tj. pouze asi u jedné pětiny pacientů s klinicky diagnostikovaným Brugadovým syndromem jsou identifikovány mutace v genu *SCN5A*. O procentuálním zastoupení nově vzniklých mutací v současné době nejsou informace.

V dnešní době je známo více než 50 monogenně dědičných kardiovaskulárních onemocnění. Nejčastější z nich – hypertrofická kardiomyopatie – má pre-

Tabulka II  
Možnosti genetického testování v praxi

	Úspěšnost	Identifikace nosičů	Stanovení reprodukčního rizika	Prognóza	Terapie
HCMP	60–65 %	+	+	+/-	-
DCMP	na	+	+	-	-
ARVD	< 10 %	+	+	-	-
MFS	80–90 %	+	+	-	-
LQTS	60–65 %	+	+	+	+
Brugadův syndrom	20 %	+	+	-	-
Syndrom Noonanové	40 %	+	+	-	-

valenci 1 : 500, tj. 0,2 %, ostatní onemocnění jsou ještě vzácnější. Možnosti aplikace genetického testování u nejčastějších monogenně dědičných kardiologických chorob jsou uvedeny v tabulce II.

Z hlediska celospolečenské významnosti jsou daleko významnější multifaktoriálně podmíněné choroby, o kterých budeme pojednávat v dalším pokračování našeho cyklu.

## LITERATURA

- Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry* 2005;186:115–20.
- Desmaze C, Scambler P, Prieur M, et al. Routine diagnosis of DiGeorge syndrome by fluorescent in situ hybridization. *Hum Genet* 1993;90:663–5.
- Fernandez L, Lapunzina P, Arjona D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 syndrome. *Clin Genet* 2005;68:373–8.
- Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104:619–29.
- Sarkozy A, Obregon MG, Conti E, et al. A novel PTPN11 bridges Noonan syndrome, multiple lentigines/LEOPARD syndrome and Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Eur J Hum Genet* 2004;12:1069–72.
- Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. KRAS cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38:331–6.
- Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002;70:1555–63.
- Niihori T, Aoki Y, Ohashi H, et al. Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet* 2005;50:192–202.
- Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, et al. Paternal origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;75:492–7.
- Borozdin W, Bravo Ferrer Acosta AM, Bamshad MJ, et al. Expanding the spectrum of TBX5 in Holt-Oram syndrome: detection of two intragenic deletions by quantitative real time PCR, and report of eight novel point mutations. *Hum Mutat* 2006;27:975–6.
- Brassington AM, Sung SS, Toydemir RM, et al. Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX5 genotype. *Am J Hum Genet* 2003;73:74–85.
- Hatcher CJ, Kim MS, Mah CS, et al. TBX5 regulates cell proliferation during cardiogenesis. *Dev Biol* 2001;230:177–88.
- He J, McDermott DA, Song Y, et al. Preimplantation genetic diagnosis of human heart malformation and Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 2004;126A:93–8.
- Heinritz W, Moschik A, Kujat A, et al. Identification of in the TBX5 in patients with Holt-Oram syndrome. *Heart* 2005;91:383–4.
- McDermott DA, Bressan MC, He J, et al. TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res* 2005;58:981–6.
- Sarkozy A, Conti E, Sedila D, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet* 2003;40:704–8.
- Digilio MC, Marino B, Capolino R, et al. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol* 2005;23:23–34.
- Digilio MC, Marino B. Clinical manifestations of Noonan syndrome. *Images Paediatr Cardiol* 2001;7:19–30.
- Fleck T, Czerny M, Wolner E, et al. Interventional treatment methods in patients with Marfan Syndrome. *Images Paediatr Cardiol* 2004;19:1–11.
- Turrini P, Basso C, Daliento L, et al. Is arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy a paediatric problem too? *Images Paediatr Cardiol* 2001;6:18–37.
- Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velo-cardio-facial syndrome). *J Pediatr* 2001;139:715–23.
- Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nature Genet* 2001;27:286–91.
- Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104:619–29.
- Paylor R, Glaser B, Mupo A, et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:7729–34.
- Shashi V, Keshaven MS, Howard TD, et al. Cognitive correlates of a functional COMT polymorphism in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet* 2006;69:234–8.
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366–73.
- Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nature Genet* 2003;34:148–50.
- Schollen E, Matthijs G, Gewillig M, Fryns J-P, Legius E. PTPN11 mutation in a large family with Noonan syndrome and dizygous twinning. *Eur J Hum Genet* 2003;11:85–8.
- Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nature Genet* 2006;38:331–6.
- Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet* 2005;134A:165–70.
- Kontaridis MI, Swanson KD, David FS, Barford D, Neel BG. PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects. *J Biol Chem* 2006;281:6785–92.

32. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nature Genet* 2007;39:70–4.
33. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am J Hum Genet* 2006;78:279–90.
34. Kalidas K, Shaw AC, Crosby AH, et al. Genetic heterogeneity in LEOPARD syndrome: two families with no mutations in PTPN11. *J Hum Genet* 2005;50:21–5.
35. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417–26.
36. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Molec Genet* 2003;12:2269–76.
37. Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 2003;64:339–49.
38. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *New Engl J Med* 2003;349:1064–75.
39. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2000;342:1778–85.
40. Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:193–9.
41. Ackerman MJ. Genetic testing for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome: fact or fiction? *Curr Opin Cardiol* 2005;20:175–81.
42. Tester DJ, Will ML, Ackerman MJ. Mutation detection in congenital long QT syndrome: cardiac channel gene screen using PCR, dHPLC, and direct DNA sequencing. *Methods Mol Med* 2006;128:181–207.
43. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005;294:2975–80.
44. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation* 2004;110:2119–24.
45. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005;10:1099–105.
46. Boffagna G, Occhi G, Nava A, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta-3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005;65:366–73.
47. Rampazzo A, Boffagna G, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (ARVD1): confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2003;11:69–76.
48. Structural and functional assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy by multi-slice computed tomography: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2007; 115:e118–21.
49. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;71:1200–6.
50. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet* 2006;79:978–84.

*Došlo do redakce 22. 5. 2007*

*Přijato k otištění 12. 6. 2007*