

Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření

(Complex approach towards patients with hypertrophic cardiomyopathy and indications to genetic testing)

Jiří Bonaventura^a, Alice Krebsová^b, Veronika Zoubková^c, Pavel Votýpka^c,
Petra Peldová^c, Jana Petřková^d, Josef Kautzner^b, Milan Macek Jr.^c, Josef Veselka^a

^a Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^b Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^d I. interní klinika – kardiologická, Ústav lékařské genetiky, Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 2. 2020

Přijat: 28. 3. 2020

Dostupný online: 26. 6. 2020

Klíčová slova:

Genetická konzultace

Genetický syndrom

Hypertrofická kardiomyopatie

Kaskádový screening

Molekulárně genetické vyšetření

Patogenní DNA varianta

SOUHRN

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je s předpokládanou prevalencí 1/500 až 1/200 obyvatel jedním z nejčastějších geneticky podmíněných srdečních onemocnění. Pro HKMP je charakteristická výrazná fenotypová i genotypová heterogenita. Pacienti s HKMP by měli být komplexně a multidisciplinárně vyšetřeni, aby nebyly přehlédnuty některé syndromické formy s možností individualizované terapie.

Při molekulárně genetickém vyšetření současnými metodami včetně sekvenování nové generace (NGS) u velké části pacientů nezachytíme žádnou patogenní nebo pravděpodobně patogenní (P/LP) variantu. Bez ohledu na použitou metodu by měla molekulárně genetická analýza vždy zahrnovat nejčastější sarkomerické geny. Dostupnými metodami NGS přichází možnost vyšetření velkého množství genů, včetně celoxomového (WES) a celogenomového (WGS) vyšetření. Větší objem dat obvykle nezvyšuje pravděpodobnost zachytu P/LP mutací a vede k nárůstu nálezů variant nejasného významu (VUS), jejichž klinická relevance je diskutabilní.

Kaskádový rodinný screening je zásadní. Molekulárně genetické vyšetření je vhodné především tam, kde příbuzní mají zájem o přesnější určení rizika onemocnění a jejich následnou dispenzarizaci. Potvrzení přítomnosti P/LP mutace však nutně nemusí znamenat rozvoj HKMP.

Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci kardiologa, molekulárního genetika, klinického genetika, dětského kardiologa i jiných specializací. Nezbytnou podmínkou genetického vyšetření a využití jeho výstupů v praxi je sledování v expertních centrech se zkušenostmi s molekulárně genetickým vyšetřováním a jeho klinickou interpretací.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most frequent inherited cardiac disorders with an estimated prevalence of 1 in 500 up to 1 in 200 individuals. The phenotypic heterogeneity of HCM corresponds with the marked heterogeneity in the underlying genotype. Multidisciplinary approach to HCM patients is needed and includes the collaboration of cardiologists with molecular genetics, clinical genetics, paediatric cardiologists and other specialists.

Advances in contemporary DNA-sequencing methodology make gene-based diagnosis increasingly feasible in routine clinical practice. It allows rapid analysis of large multigene testing panels (e.g. cardiovascular gene panels, whole-exome sequencing [WES], and whole-genome sequencing [WGS]). Screening of large number of genes does not necessarily result in an identification of pathogenic/likely pathogenic DNA variants (P/LP) and many genetic variants of uncertain significance (VUS) are identified.

Genetic testing may lead to individualized therapy in some cases, but is mainly a useful tool for family cascade screening and assessing their risk for HCM. Nevertheless, documentation of P/LP variant in a relative does not necessarily lead to development of overt clinical disease due to variable penetrance and expressivity of DNA variants.

The complex interpretation of multidisciplinary findings, genetic results, and family cascade screening belongs to tertiary referral centres with corresponding experience and availability of all subspecialties.

Keywords:

Cascade screening

Genetic consultation

Genetic syndrome

Hypertrophic cardiomyopathy

Molecular genetic testing

Pathogenic DNA variant

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jiří Bonaventura, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: jiri.bonaventura@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.023

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je dědičné onemocnění definované přítomností hypertrofie levé komory (LK) při chybění hemodynamické příčiny, která by k dané hypertrofii mohla vést.^{1,2} S předpokládanou prevalencí 1/500 až 1/200 obyvatel se jedná o jedno z nejčastějších geneticky podmíněných srdečních onemocnění.^{3,4}

Současná definice Evropské kardiologické společnosti (ESC) vymezuje různé formy HKMP. Rozlišuje familiární kardiomyopatie, tzv. klasické formy HKMP, podmíněné mutacemi v genech pro sarkomerické proteiny. Tyto formy jsou pravděpodobně nejčastější a vyznačují se většinou autosomálně dominantní dědičností s neúplnou penetrancí.⁵ Nejčastěji detekovanou molekulární příčinou klasické HKMP jsou varianty DNA v genech *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3*.^{1,6}

Vzácněji se vyskytují kardiomyopatie vznikající v rámci systémových dědičných onemocnění. Mezi tato onemocnění (dříve označovaná jako tzv. fenokopie) se řadí glykogenózy (např. Danonova choroba, defekt genu *PRKAG2*) nebo lyzozomální stárádová onemocnění (např. Fabryho choroba). U dětí se může jednat o např. mukopolysacharidózy a další vzácná metabolická onemocnění. Je třeba na ně pomyslet při multiorgánových projevech (současné renální selhání, jaterní selhání, intelektová nedostatečnost apod.). Rozpoznání této diagnózy představuje možnost individualizace péče o nemocného (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby).

I ve vyšším věku se může projevit srdeční transthyretinová (TTR) amyloidóza, která je raritně způsobena dědičným defektem genu pro TTR, ale mnohem častější je její nedědičná forma, jež se projevuje hlavně u mužů starších 50 let. Správná diagnostika je zásadní s ohledem na nově zavedenou terapii.⁷

Mitochondriální formy hypertrofické kardiomyopatie se společnou přítomností diabetes mellitus 1. typu, malé postavy a nedoslýchavosti by neměly být přehlédnuty.

Dále se HKMP může vyskytnout jako součást neuromuskulárního onemocnění v případě Friedreichovy ataxie, Emeryho–Dreifussovy myopatie nebo syndromů Noonanové a LEOPARD.

S postupujícím poznáním a genetickou diagnostikou se ukazuje, že v současné době rozeznávané formy kardiomyopatií (hypertrofická, restriktivní, dilatační, non-kompaktní či arytmogenní) se klinicky i molekulárně geneticky překrývají.⁸ V postižených rodinách se mohou

vyskytnout všechny její formy u jednotlivých nosičů identického genového defektu.^{9,10}

Diagnostické postupy v případě podezření na dědičnou formu HKMP

Podrobná osobní a rodinná anamnéza

Pro diagnózu dědičné formy HKMP je zásadní získání detailní osobní a rodinné anamnézy. Je třeba se ptát na anamnézu náhlého předčasného úmrtí, předčasné mozkové příhody, srdečního selhání, nutnosti implantace kardiostimulátoru. V rámci možného multiorgánového postižení je vhodné získat informace o selhání ledvin, jater, specifických očních onemocněních, nedoslýchavosti, předčasné demenci, kožních onemocněních. Je vhodné se cíleně vyptat na svalovou slabost, syndrom karpálního tunelu nebo symptomy zúžení lumbálního kanálu, akroparestezie při teplotách či jiném stresu, přítomnost časněho diabetu apod. Příklady některých častějších syndromů jsou uvedeny v tabulce 1. Důležité anamnestické, klinické a laboratorní nálezy pak uvádíme v tabulkách 2–5.

Kardiologické vyšetření

Kardiologické vyšetření musí zahrnovat klidové 12svodové EKG, echokardiografii, případně magnetickou rezonanci. Magnetická rezonance může specificky určit pravděpodobnou diagnózu, může pomoci v určení rizika komorových arytmií při stanovení stupně a četnosti okrsků pozdního sycení gadolinem. Specifickým scintigrafickým vyšetřením pomocí kyseliny difosfonopropanodikarboxylové značeným ^{99m}techneciem (^{99m}Tc-DPD) lze diagnostikovat TTR amyloidózu,¹¹ podrobnosti viz tabulku 2–5.

Laboratorní vyšetření

U pacientů je vhodné provést standardní biochemické vyšetření doplněné dle anamnestických dat či podezření na specifickou diagnózu také o vyšetření CK, aktivity galaktosidázy, hodnot železa, saturace transferinu, hodnot feritinu, celkové bílkoviny, elektroforetické vyšetření. Specifické nálezy a jejich interpretace viz tabulku 5.

Multidisciplinární vyšetření

Součástí diagnostiky mohou být i další specifická oční, neurologická či hematoonkologická vyšetření, v případě nedoslýchavosti i ORL vyšetření¹¹ (viz tabulku 2).

Tabulka 1 – Hypertrofická kardiomyopatie a syndromy

Originální název genového produktu	Gen	Asociovaná diagnóza	Dědičnost
Gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy	<i>PRKAG2</i>	Wolffův–Parkinsonův–Whiteův syndrom	AD
Lyzosomální membránový protein 2	<i>LAMP2</i>	Danonova choroba	X-vázaná
Alfa-galaktosidáza A	<i>GLA</i>	Fabryho choroba	X-vázaná
Transthyretin	<i>TTR</i>	Amyloidóza	AD
Alfa-glukosidáza	<i>GAA</i>	Pompeho choroba	AR
Protein tyrosinová fosfatáza, typ 11	<i>PTPN11</i>	Syndrom Noonanové, LEOPARD	AD
Frataxin	<i>FXN</i>	Friedreichova ataxie	AR
Four and half LIM domain 1	<i>FHL1</i>	Emeryho–Dreifussova myopatie	X-vázaná

Tabulka 2 – Možná diagnostická multiorgánová postižení¹¹

Orgánové postižení	Možná asociovaná diagnóza
Oči: Cornea verticillata Retinitis pigmentosa Zakalení sklivce Abnormality retiny a n. opticus	Fabryho choroba Danonova choroba TTR amyloidóza Mitochondriální onemocnění
Intelektová nedostatečnost	Danonova choroba, syndrom Noonanové, syndrom LEOPARD, mitochondriální onemocnění
Senzorineurální porucha sluchu	Mitochondriální onemocnění, Fabryho nemoc, syndrom LEOPARD
Ataxie, nejistota chůze	Friedreichova ataxie
Parestézie, neuropatická bolest	Fabryho choroba, amyloidóza
Syndrom karpálního tunelu (oboustranný)	TTR amyloidóza
Svalová slabost	PRKAG2, mitochondriální onemocnění, mutace <i>FHL1</i>
Ptóza víček	Mitochondriální onemocnění, syndrom Noonanové, syndrom LEOPARD
Vitiligo/café au lait skvrny	Syndrom LEOPARD
Angiokeratomy, hypohidróza	Fabryho choroba
Cévní mozková příhoda ve věku pod 50 let	Fabryho choroba, mitochondriální onemocnění

FHL1 – gen kódující „four and half LIM domain 1“ a způsobující formu Emeryho–Dreifussovy muskulární dystrofie; LEOPARD – lentiginos, EKG abnormality, hypertelorismus, abnormální genitálie, růstová retardace, stenóza plicnice, senzorineurální porucha sluchu; *PRKAG2* – gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy; TTR – transthyretin.

Tabulka 3 – Možné diagnostické nálezy při EKG

EKG nález	Možná asociovaná diagnóza
Krátký interval PR	Danonova choroba, Fabryho choroba, Pompeho choroba, <i>PRKAG2</i> , mitochondriální onemocnění
AV blokáda	<i>PRKAG2</i> , Fabryho choroba, mitochondriální onemocnění
Extrémně vysoká voltáž QRS	Danonova choroba, Pompeho choroba
Nízká voltáž QRS	Amyloidóza
Extrémní deviace osy doprava	Syndrom Noonanové

AV – atrioventrikulární; EKG – elektrokardiogram; *PRKAG2* – gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy; TTR – transthyretin.

Tabulka 4 – Možné diagnostické nálezy při echokardiografii

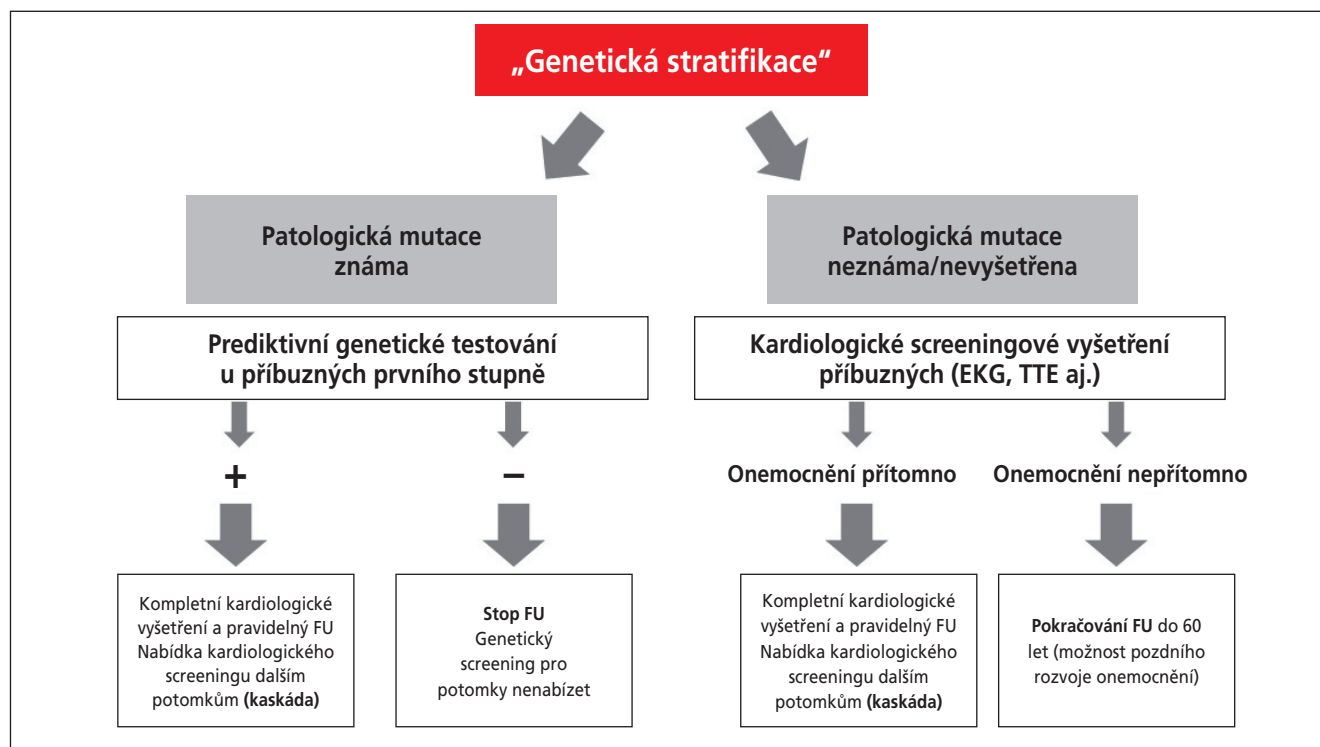
Echokardiografický nález	Možná asociovaná diagnóza
Ztlustění chlopní a závěsného aparátu	Fabryho choroba, amyloidóza
Zbytnění stěny pravé komory	Amyloidóza, Fabryho choroba, syndrom Noonanové
Zbytnění mezišlívového septa	Amyloidóza
Perikardiální výpotek	Amyloidóza
Extrémní koncentrická hypertrofie	Danonova choroba, Pompeho choroba
Snížená systolická funkce levé komory	Danonova choroba, Fabryho choroba, amyloidóza, <i>PRKAG2</i> , mitochondriální onemocnění, burnout/endstage hypertrofická kardiomyopatie, <i>FHL1</i>
Obstrukce výtokového traktu pravé komory	Syndrom Noonanové, syndrom LEOPARD

FLH1 – gen kódující „four and half LIM domain 1“ a způsobující formu Emeryho–Dreifussovy muskulární dystrofie; LEOPARD – lentiginos, EKG abnormality, hypertelorismus, abnormální genitálie, růstová retardace, stenóza plicnice, senzorineurální porucha sluchu; *PRKAG2* – gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy; TTR – transthyretin

Kardiologický kaskádový rodinný screening

Často neúplné anamnestické informace pacienta mohou být doplněny v rámci obligatorního kaskádového rodinného screeningu, tedy kardiologického vyšetření prvostupňových příbuzných probanda (obr. 1). Proband obdrží na prv-

ním vyšetření informační dopis pro své příbuzné, kterým je motivuje ke screeningovému vyšetření.¹² Vyšetření dětí je vhodné od šestého až desátého roku věku¹ a je nutné je vždy posuzovat individuálně v rámci multidisciplinárních konzilií. Rozsah této věkové hranice byl stanoven na zákla-



Obr. 1 – Principy kaskádového rodinného screeningu.¹² EKG – elektrokardiografie; FU – „follow up“, sledování; TTE – transtorakální echo-kardiografie.

Tabulka 5 – Možné diagnostické laboratorní nálezy

Laboratorní nález	Možná asociovaná diagnóza
Zvýšená kreatininkáza (CK)	Mitochondriální onemocnění, Danonova choroba, glykogenóza
Snížené renální funkce/proteinurie	Fabryho choroba, amyloidóza
Zvýšené hodnoty transamináz	Danonova choroba, mitochondriální onemocnění, glykogenóza
Laktátová acidóza	Mitochondriální onemocnění
Myoglobinurie	Mitochondriální onemocnění
Leukocytopenie	Mitochondriální onemocnění
Abnormální elektroforéza	Hematoonkologická onemocnění

dě pediatrických studií, které ukázaly raritní výskyt závažných komplikací HKMP před nástupem puberty.^{13,14}

Genetické vyšetření

Klinicko-genetická konzultace

Všichni pacienti s velmi pravděpodobně dědičnou formou hypertrofické kardiomyopatie by měli být referováni ke klinicko-genetické konzultaci. Podrobná rodinná anamnéza a následně sestavený rodokmen pomohou odhalit pravděpodobný typ dědičnosti a z toho vyplývající rizika pro jejich prvostupňové příbuzné, a tím někdy i stanovit nejpravděpodobnější příčinu onemocnění.

Nemocní jsou podrobně seznámeni s možností molekulárně genetického vyšetření, jeho formou a výstupy ve smyslu konkrétních dopadů na léčbu samotného pacienta či jeho příbuzných a také roli v primární prevenci onemocnění v rodině.

Molekulárně genetické vyšetření

Molekulárně genetickou analýzu HKMP, která je genetiky velice heterogenní, umožnilo teprve zavedení metod sekvenování nové generace (NGS). Jedná se o vysokokapacitní metody, které v porovnání s klasickou metodou sekvenování (Sangerova metoda) analyzují simultánně velké množství genů.

V současné době se v ČR vyšetřují základní kandidátní geny pro kardiovaskulární onemocnění a dle jednotlivých laboratoří jsou v České republice sestaveny „panely“ obsahující 30–200 těchto genů. V panelech je možno se orientovat dle aktualizované databáze OMIM¹⁵ nebo Orphanet,¹⁶ nicméně u většiny pacientů je dostačující vyšetření panelu základních sarkomerických genů (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3*). Podle doporučených postupů Americké společnosti pro srdeční selhání (Heart Failure Society of America, HFSA)⁸ je vhodné panel rozšířit i o další geny (*CSRP3*, *PLN*, *TTR*, *PRKAG2*, *LAMP2*, *GLA*, *FHL1*), zejména pokud je klinické podezře-

Tabulka 6 – Základní principy indikace a hodnocení molekulárně genetického vyšetření u pacientů s HKMP

- Jsou přítomny známky syndromické formy HKMP a je šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory apod.)
- Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení jejich rizika onemocnění a následnou péči
- Pacient zvažuje narození potomka a má zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění
- Molekulárně genetické vyšetření nelze použít ke stanovení diagnózy HKMP
- Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy HKMP

Tabulka 7 – Mayo HCM Genotype Predictor Score²²

Klinický ukazatel	Hodnota
Věk < 45 let	1
Tloušťka stěny levé komory ≥ 20 mm	1
Rodinná anamnéza HKMP	1
Rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti	1
Reversní (katenoidní) tvar mezikomorového septa	1
Arteriální hypertenze	-1

ní na syndromickou formu HKMP (tabulka 1). V případě syndromů Noonanové či LEOPARD nesmíme zapomenout zahrnout geny způsobující tyto tzv. RASopatie (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*).

Pomocí NGS je možné vyšetřit exom, tzn. celou kódující část DNA (whole exome sequencing, WES), případně provést celogenomové sekvenování (whole genome sequencing, WGS), které může zachytit i příslušné modifikující geny. Výsledkem NGS je produkce obrovského množství výstupních dat s následnou potřebou data utřídit a bioinformaticky analyzovat za použití mezinárodních databází variant (např. ClinVar, gnomAD). Větší počet vyšetřených genů často bohužel nepřináší lepší výtěžnost diagnostického panelu, obvykle totiž vede k množství nalezených variant DNA, jejichž role pro vznik onemocnění není zatím objasněna (variants of uncertain significance, VUS).^{17,18} V důsledku je multidisciplinární tým zatížen obtížně interpretovatelnými variantami, které mohou dokonce vyšetřované osoby nebo jejich rodiny psychicky stresovat, či dokonce iatrogenizovat.

V roce 2015 byla publikována doporučení pro klasifikaci genetických variant Americkou společností pro lékařskou genetiku a genomiku (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG),¹⁹ která dělí nalezené varianty do pěti následujících tříd: 1) benigní, 2) pravděpodobně benigní, 3) varianta nejasného významu (VUS), 4) pravděpodobně patogenní (likely pathogenic, LP), 5) patogenní (pathogenic, P).

Pro interpretaci výsledků je ale právě možnost vyšetření více rodinných příslušníků s formou kardiomyopatie zcela zásadní. Hledá se varianta, kterou postižení příbuzní sdílejí, nebo naopak nepostižení nemají. Čím více

rodinných příslušníků je vyšetřeno, tím se zvyšuje validita molekulárně genetických výstupů a je možné potom nabídnout prediktivní testování příčinné varianty DNA u dětí či pro primární prevenci onemocnění využitím metod preimplantačního testování embryí.

Indikace k molekulárně genetickému vyšetření

Molekulárně genetické vyšetření indikuje klinický genetik a je smysluplné u pacientů s vysokým stupněm podezření na genetickou příčinu HKMP, zejména pokud mají žijící příbuzné, kteří mají zájem se nechat vyšetřit. Základní pravidla jsou shrnuta v tabulce 6.

U pacientů s HKMP lze v průběhu gravidity využít metod prenatalního testování, ale s přihlédnutím k neúplné penetranci a variabilní expresivitě je umělé přerušení těhotenství medicínsky i eticky velmi problematické. Metodou volby je tedy preimplantační testování embryí v rámci asistované reprodukce, s transferem embrya bez P/LP mutace. Tato metoda nese taktéž mnoho nevýhod (zdravotní riziko pro ženu vzhledem k hormonální stimulaci, finanční zátěž pro rodinu, nevelká úspěšnost cyklu IVF). Vždy tedy záleží na rozhodnutí rodiny po poskytnutí komplexní reprodukční a klinicko-genetické konzultace. Nález P/LP u jinak zdravého embrya či plodu nemusí znamenat rozvoj onemocnění během života a i v případě rozvoje HKMP je klinický průběh variabilní a prognóza je u většiny pacientů příznivá.²⁰

Přínos molekulárně genetického vyšetření obvykle nespočívá ve zpřesnění diagnostiky u probanda s HKMP (např. u atletického srdce či arteriální hypertenze). Negativní výsledek neznamená vyloučení diagnózy HKMP.

Genetické vyšetření *post mortem* (molekulární pitva)

HKMP je u části pacientů spojena s vysokým rizikem významných komorových arytmií až náhlou srdeční smrtí (NSS). Proto je třeba pomyslet na genetické vyšetření a kaskádový rodinný screening při pitevní diagnóze hypertrofické kardiomyopatie. Zásadní je časné zajištění materiálu náhle zemřelého (krev, tkáň), z kterého je potom po informování a souhlasu příbuzných možno provést i molekulárně genetické vyšetření.²¹

Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření

Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření (tj. záchyt P/LP mutace) je relativně nízká. Pravděpodobnost záchytu patogenní mutace je obecně vyšší u mladších pacientů a pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, kde může dosahovat 50–60 %.¹ Výtěžnost lze odhadnout i dle vytvořeného skórovacího systému pro predikci pozitivitu. Nejznámějším je tzv. Mayo HCM Genotype Predictor Score (Mayo Score), který je založen na základních klinických a echokardiografických parametrech (tabulka 7).²² U pacientů s HKMP s onemocněním diagnostikovaným po 45. roce života se jasná příčinná varianta DNA identifikuje pomocí současných metod ve 30–40 % případů.⁵

Záchyt příčinných variant DNA je jistě nižší i zavedením přísnějších klasifikačních kritérií a souvisí s rostoucím poznáním genetických mechanismů dědičných onemocnění.^{19,23,24} Vysoká senzitivita genetického testování s ná-

stupem metod NGS tak byla postupně vystřídána vyšší specificitou související s aplikací komplexních klasifikačních kritérií. Genetická data a klasifikaci patogenních mutací z minulých dekád je vhodné periodicky revidovat v kontextu dostupných nových poznatků.^{19,25}

Ve spolupráci Kardiologické kliniky a Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole byla provedena genotypizace rozsáhlého souboru českých pacientů s HKMP a validace Mayo Score za použití nejnovějších klasifikačních kritérií patogenních variant dle ACMG.²⁴ K molekulárně genetickému vyšetření byly použity panely obsahující až 229 genů asociovaných s kardiovaskulárními onemocněními,²⁴ které byly vytvořeny na zakázku. Celková výtežnost genetického vyšetření činila pouhých 21 % pro P/LP varianty.²⁴ Tuto nízkou výtežnost si vysvětlujeme „konzervativním“ využitím ACMG kritérií patogenicity variant a prozatímním nedostatkem dat v mezinárodních databázích.¹⁹ Zároveň však tato data ukazují, že ne u každého pacienta s HKMP musí být indikováno molekulárně genetické vyšetření. Použití Mayo Score se jeví v klinické praxi, kde je patrna limitace finančními prostředky, jako racionální. Při hodnotách Mayo Score ≥ 3 dosahuje výtežnost molekulárně genetického vyšetření minimálně 50 %. Vzhledem k časové i dosavadní finanční náročnosti molekulárně genetického vyšetření tak lze pečlivou selekcí pacientů zamezit velkému množství negativních nebo nejasných výsledků a nadužívání metody NGS.

Klinická interpretace a využití výstupů molekulárně genetického vyšetření

Důležitým faktorem v interpretaci nálezů je neúplná penetrance a variabilní expresivita, která je pro HKMP typická. Není výjimkou, že naprosto identické mutace stejných genů i ve stejné rodině vedou ke zcela odlišnému fenotypu. To naznačuje, že roli v dlouhodobém klinickém průběhu onemocnění mají i jiné faktory než pouze mutace na úrovni sarkomerických proteinů. Tyto další genetické a epigenetické faktory, stejně jako modifikace environmentální, pravděpodobně hrají důležitou roli, kterou zatím neumíme uspokojivě charakterizovat. Pokud tedy hovoříme o HKMP jako o onemocnění s autosomálně dominantní mendelovskou dědičností, jedná se o charakteristiku genetického „spouštěcího mechanismu“, kde poté hraje roli celá patogenetická kaskáda při rozvoji tohoto jinak komplexního onemocnění.^{26–28}

V případě nálezu P/LP varianty DNA je možné v rámci kaskádového rodinného screeningu provést i její cílené vyšetření u příbuzných, a tak přesněji odhadnout riziko jejich postižení a nabídnout jim individualizovaný kardiologický screening (obr. 1, tabulky 2–5). Genetický screening VUS u příbuzných a jejich segregace s fenotypem může přispět k budoucí reklasifikaci nalezených variant do jiných tříd patogenicity.¹⁹

Ideálním klinickým scénářem je situace, kdy specifická příčinná mutace (P/LP) u probanda není následně nalezena u prvostupňového příbuzného. Příbuzného je pak možno vyřadit z dispenzarizace, pravděpodobnost onemocnění je nízká. Vždy ale upozorňujeme pacienty na nutnost návštěvy lékaře v případě rozvinutí symptomatologie (obr. 1).

Častou klinickou situací je negativní fenotyp příbuzného s nálezem patogenní mutace. Vzhledem k variabilní penetranci, která je věkově vázaná,²⁹ je však nutno po-

kračovat v pravidelném klinickém sledování těchto jedinců do věku 50 až 60 let.³⁰ Nicméně nemáme k dispozici dostatek dat o vývoji onemocnění u asymptomatických nosičů mutací bez klinicky vyjádřeného fenotypu. Riziko náhlé srdeční smrti je u jedinců bez vyjádřené hypertrofie obecně nízké. Stojíme tedy před otázkou, zda pouze na základě pozitivního genotypu bez vyjádřeného fenotypu (G+/F-) činit specifická doporučení a navrhnout omezení, např. u profesionálních atletů.^{31–33} Většina (G+/F-) pacientů má totiž pravděpodobně příznivou prognózu.^{1,20,33,34} Kromě kardiologické kontroly v pravidelných intervalech Evropská asociace preventivní kardiologie (EAPC) nosičům variant nedoporučuje velmi intenzivní sportovní aktivitu na vrcholové úrovni.³⁴

Senilní TTR amyloidóza

V současné době velmi zkoumaným onemocněním je tzv. senilní transthyretinová amyloidóza, u které se předpokládá relativně vysoká prevalence a poddiagnostikování choroby v běžné populaci.³⁶ Je nutné na ni myslet hlavně v případě manifestace onemocnění ve věku > 50 let, současně s vyjádřeným restriktivním typem plnění levé komory, významně symptomatickou fibrilací síní a z osobní anamnézy zjištěným oboustranným syndromem karpálního tunelu, zúžením lumbálního kanálu či specificky rupturou šlachy m. deltoideus na paži. Jasnou diagnózu lze stanovit scintigrafii pomocí ^{99m}Tc-DPD. Současné možnosti cílené terapie se zdají být úspěšné.^{7,36}

Souhrn

Pro HKMP je charakteristická výrazná fenotypová i genotypová heterogenita. Pacienti s HKMP by měli být komplexně a multidisciplinárně vyšetřeni, aby nebyly přehlédnuty některé syndromické formy s možností individualizované terapie. Kaskádový rodinný screening je zásadní. Potvrzení přítomnosti P/LP mutace u příbuzných prediktivním testováním nemusí nutně znamenat rozvoj HKMP.

Molekulárně genetické vyšetření nemusí být provedeno ve všech případech HKMP. Je vhodné především tam, kde je důvodné podezření na dědičnou syndromickou formu HKMP nebo kde jsou přítomni příbuzní, kteří mají zájem o přesnější určení rizika onemocnění a jejich následné sledování. Bez ohledu na použitou metodu by měla molekulárně genetická analýza vždy zahrnovat nejčastější sarkomerické geny a hlavní syndromické příčiny HKMP (tabulka 1).

S moderními metodami přichází možnost vyšetření velkého množství genů pomocí WES a WGS. Objem těchto dat, zejména interpretace VUS, si vyžaduje úzkou mezigorovou spolupráci a předpokládá vyšetření většího počtu příbuzných pro zvýšení validity nalezených variant DNA. Větší počet vyšetřených genů obvykle nezvyšuje pravděpodobnost záchytu P/LP mutací.

Dopad výsledků molekulárně genetického vyšetření na individualizaci léčby o pacienty je zatím omezen, platí pouze na některé formy stádavých onemocnění. Ukazuje se, že alkoholová septální ablace je efektivní u pacientů s HKMP bez ohledu na jejich genetickou příčinu.³⁷

Komplexní péče o pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci kardiologa, molekulárního genetika, klinického genetika, soudních lékařů, dětských kardiologů apod. Proto by měla být vyhrazena expertním centřům s touto možností a odpovídající zkušeností v interpretaci genetického vyšetření.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají střet zájmů.

Financování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–34904A, NV18-02-00237 a z institucionální podpory FN v Motole č. 00064203.

Literatura

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger M, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 2017;389:1253–1267.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009;119:1085–1092.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1249–1254.
- 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;107:2227–2232.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e783–e831.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy – A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail* 2018;24:281–302.
- McNally E, Dellefave L. Sarcomere mutations in cardiogenesis and ventricular noncompaction. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19:17–21.
- Mogensen J, Kubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003;111:209–216.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio A, 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.
- 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;31:2715–2726.
- Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013;127:48–54.
- Cardoso B, Gomes I, Loureiro P, et al. Clinical and genetic diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy: Results in pediatric cardiology. *Rev Port Cardiol* 2017;36:155–165.
- Online Mendelian Inheritance in Man ®. www.omim.org.
- Orphanet. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
- Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet* 2011;48:572–576.
- Meder B, Haas J, Keller A, et al. Targeted Next-Generation Sequencing for the Molecular Genetic Diagnostics of Cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:110–122.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–424.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:655–668.
- Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. The yield of postmortem genetic testing in sudden death cases with structural findings at autopsy. *Eur J Hum Genet* 2020;28:17–22.
- Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014;89:727–737.
- Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 2016;98:1067–1076.
- Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci* 2019;15:641–649.
- Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2012;20:490–497.
- Blankenburg R, Hackert K, Wurster S, et al. β -Myosin heavy chain variant Val606Met causes very mild hypertrophic cardiomyopathy in mice, but exacerbates HCM phenotypes in mice carrying other HCM mutations. *Circ Res* 2014;115:227–237.
- Dorn GW, McNally EM, McNally E. Two strikes and you're out: gene-gene mutation interactions in HCM. *Circ Res* 2014;115:208–210.
- Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005;42:e59.
- Charron P, Carrier L, Dubourg O, et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997;8:107–114.
- 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;107:2227–2232.
- Ho CY. Genetics and clinical destiny: Improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:2430–2440.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705–715.
- Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+) phenotype negative (–) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;107:604–608.
- Maurizi N, Michels M, Rowin EJ, et al. Clinical Course and Significance of Hypertrophic Cardiomyopathy Without Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 2019;139:830–833.
- Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19–33.
- Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev* 2019;24:521–533.
- Bonaventura J, Norambuena P, Votýpka P, et al. Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after alcohol septal ablation have favorable long-term outcome irrespective of their genetic background. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:193–200.