

Záchyt laminopatie s převažujícím postižením srdce v rámci předtransplantační diagnostiky – kazuistika, rozbor rizikové stratifikace a kardiologického managementu pacientů s laminopatií

(Diagnosis of laminopathy with predominant cardiac involvement during pretransplant assessment – a case report with a review of risk stratification and disease management of laminopathies)

Katarína Hromaníková^a, Miloš Kubánek^a, Alice Krebsová^a, Petra Peldová^b, Pavel Votýpka^b, Milan Macek^b, Markéta Hegarová^a, Vojtěch Melenovský^a, Josef Kautzner^a

^a Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 5. 2021

Přijat: 6. 6. 2021

Dostupný online: 27. 1. 2022

Klíčová slova:

Emeryho–Dreifussova myopatie

Kardiomyopatie

Laminopatie

SOUHRN

Prezentujeme klinický případ laminopatie, která byla zjištěna u šestnáctileté pacientky referované k zařazení do transplantačního programu. Kromě pokročilého srdečního selhání na podkladě dilatační kardiomyopatie jsme u pacientky zjistili diskrétní flekční kontraktury v loketních kloubech. Genetické vyšetření prokázalo patogenní variantu laminu A/C LMNA:c.241T>G, p.Tyr81Asp. Tyto nálezy zapadaly do klinického obrazu Emeryho–Dreifussovy myopatie s převažujícím postižením srdce. Na základě kazuistiky diskutujeme klinické známky laminopatií, prognostickou stratifikaci nosičů patogenních variant LMNA a specifika kardiologického managementu těchto pacientů.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

We present a case of laminopathy, which was diagnosed in a sixteen-year-old female patient referred for heart transplant enlistment. In addition to advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy, we detected mild contractures of elbow flexors. Molecular genetic analysis revealed a pathogenic variant of lamin A/C LMNA:c.241T>G, p.Tyr81Asp. These findings were compatible with Emery–Dreifuss myopathy with predominant cardiac involvement. Furthermore, we discuss clinical presentation of laminopathy, prognostic stratification of carriers of pathogenic LMNA variants and clinical management of patients with laminopathy.

Keywords:

Cardiomyopathy

Emery–Dreifuss myopathy

Laminopathy

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: milos.kubanek@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.066

Tento článek prosím citujte takto: Hromaníková K, Kubánek M, Krebsová A, et al. Záchyt laminopatie s převažujícím postižením srdce v rámci předtransplantační diagnostiky – kazuistika, rozbor rizikové stratifikace a kardiologického managementu pacientů s laminopatií. Cor Vasa 2022;64:67–71.

Úvod

Laminopatie jsou geneticky podmíněná onemocnění vznikající na podkladě mutací genu pro lamin A/C (LMNA). Některé laminopatie se projevují izolovaným srdečním postižením, které se může manifestovat atrioventrikulární bloádou, supraventrikulární arytmií, maligní komorovou arytmií nebo srdečním selháním při dilatační kardiomyopatii.^{1–3} Dalším fenotypem je postižení kosterního svalstva s obrazem Emeryho–Dreifussovy myopatie (EDM) nebo pletencové svalové dystrofie 1B (LGMD 1B), které bývají doprovázeny postižením srdce. Pro fenotyp EDM je charakteristická svalová slabost pletenců i axiálního svalstva, dále jsou typické flekční kontraktury v oblasti Achillových šlach a loktů, častá je i rigidita páteře.^{4–6} Vzácnými projevy laminopatie jsou Hutchinsonova–Gilfordova progerie nebo familiární lipodystrofie.⁶ Laminopatie s postižením srdečního svalu jsou spojeny s progresivním srdečním selháním a vysokým výskytem náhlé srdeční smrti (NSS). Mechanismem NSS jsou u laminopatií vedle atrioventrikulárních bloád především maligní komorové arytmie, které se objevují i při zachované nebo lehce snížené funkci levé komory srdeční.^{4–6}

V tomto sdělení popisujeme případ mladé pacientky s EDM s diskretním svalovým postižením a převažující srdeční manifestací, kterou jsme odhalili v rámci předtransplantačního vyšetření. Na základě kazuistiky rozebíráme v diskusi situace, kdy je nutné na diagnózu laminopatií pomýšlet a jak postupovat při rizikové stratifikaci a managementu těchto nemocných.

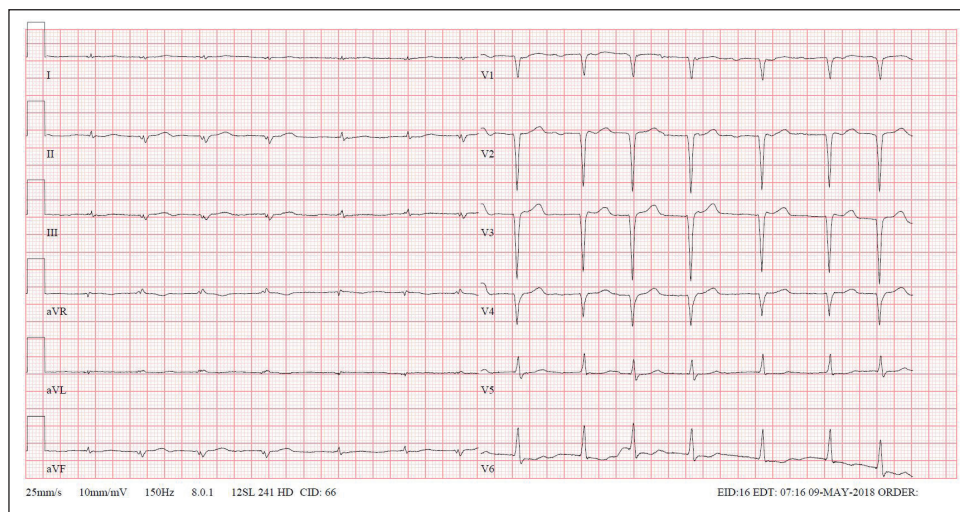
Kazuistika

V únoru 2018 byla na naše pracoviště předána z pediatrické kliniky šestnáctiletá pacientka s novým záchytem neischemického srdečního selhání. Její rodinná anamnéza byla z hlediska výskytu srdečního onemocnění negativní. Na naší klinice byla v průběhu šesti měsíců opakovaně hospitalizována pro epizody kardiální dekompenzace s progresivním zhoršováním systolické funkce levé komory srdeční (tabulka 1). Vzhledem k tomu, že nemocná trpěla recidivujícími supraventrikulárními arytmiemi, zejména atypickým flutterem a fibrilací síní (obr. 1), uvažovalo se zpočátku o tachykardií indukované kardiomyopatii. Při sinusovém rytmu byla nápadná nízká voltáž vln P, přítomnost atrioventrikulární bloády 1. stupně a obraz jizvy na přední stěně (obr. 2). V rámci diferenciální diagnostiky byla provedena endomyokardiální biopsie a magnetická rezonance srdce. Obě vyšetření nesvědčila pro myokarditidu. V rámci fyzikálního vyšetření jsme u pacientky pozorovali mírné kontraktury v oblasti loketních kloubů i při jinak normálním neurologickém nálezů a normálních hodnotách kreatinkinázy. Genetickým vyšetřením byla zjištěna pravděpodobně patogenní varianta genu pro lamin A/C LMNA:c.241T>G, p.Tyr81Asp (obr. 3), podle klasifikace American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) se jednalo o variantu třídy 4. Genetický náleznám pomohl ke stanovení diagnózy EDM s převažujícím postižením srdce. Genetické vyšetření rodičů neprokázalo genetickou mutaci, kterou měla pro-

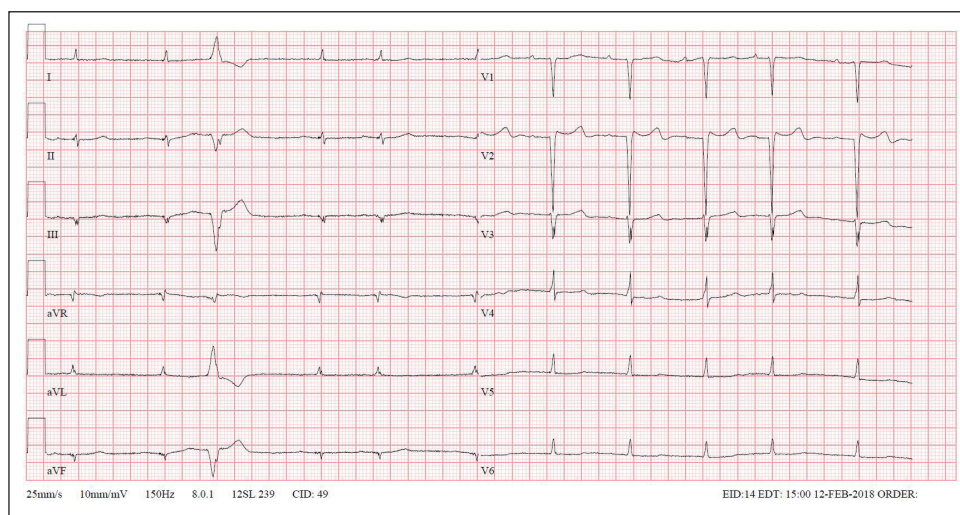
Tabulka 1 – Vývoj onemocnění

	1. měs. (září 2017)	5. měs.	6. měs.	7. měs.	8. měs.	9. měs.	10. měs. (červen 2018)
NYHA (I–IV)	II	II	II	II	III	III	III–IV
Hospitalizace					OSI	PSI	PSI
I.v. diuretika/inotropika					I.v. diuretika	I.v. diuretika	I.v. diuretika + inotropika
NT-proBNP (ng/l)	1 141						
BNP (ng/l)					1 905		1 625
CK (pg/ml)						2,59	
Rytmus	SR	FLS	SR	FS	FS	FS	FS
Interval PR (ms)			240				
Interval QRS (ms)			80	82	84	104	98
EF LK (%)	46	39		28	25–30		< 20
LVEDD (mm)				54	56		53
Funkce PK	Normální			Středně omezená	Středně omezená		Středně omezená
MiR (1.–4. st.)				2. st.	3. st.		3. st.
TR (1.–4. st.)				2. st.	1. st.		2. st.
MAP (mm Hg)	14	22					30
PCW (mm Hg)		20					23
CO/CI (l/min)							2,7/1,78
CK (μkat/l)						2,59	

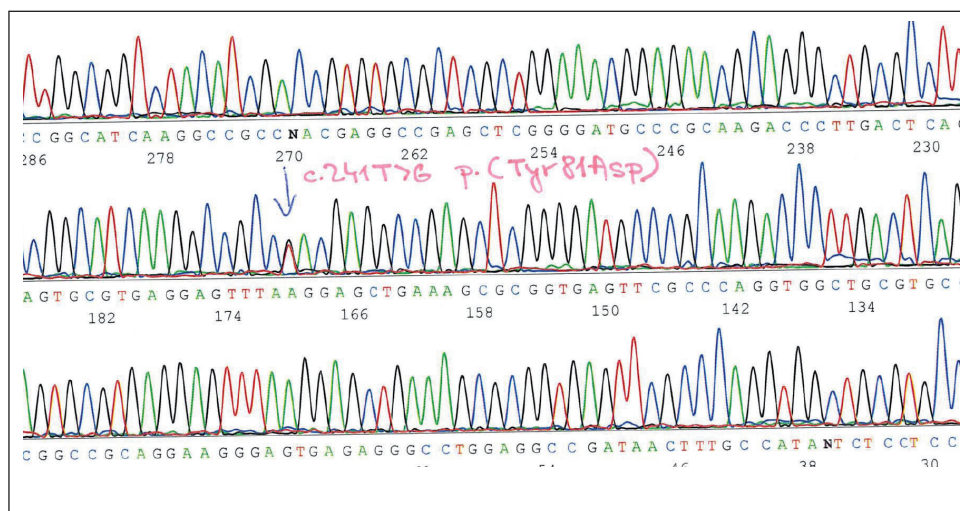
BNP – natriuretický peptid typu B; CI – srdeční index (cardiac index); CK – kreatinkináza; CO – minutový srdeční výdej (cardiac output); EF – ejekční frakce; FLS – flutter síní; FS – fibrilace síní; LK – levá komora srdeční; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; MAP – střední tlak v plicnici; MiR – mitrální regurgitace; NYHA – New York Heart Association; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického pro-peptidu typu B; OSI – oboustranné srdeční selhání; PCW – tlak v zaklínění plicnice; PK – pravá komora srdeční; PSI – pravostranné srdeční selhání; SR – sinusový rytmus; TR – trikuspidální regurgitace.



Obr. 1 – EKG záznam epizody fibrilace síní, je patrný obraz QS V_1 – V_4 u neischemické dysfunkce.



Obr. 2 – EKG křivka při sinusovém rytmu, nápadná je nízká voltáž vln P.



Obr. 3 – Záznam Sangerovy sekvenace dokumentující patogenní variantu *LMNA*:c.241T>G, p.Tyr81Asp u pacientky

bandka. Analýza markerů STR (short tandem repeat) prokázala shodu probandky s oběma rodiči, varianta byla tedy *de novo* původu (dle klasifikace ACMG kód PS2), a byla tudíž překlasifikována na třídu 5 – patogenní. Tyto nálezy změnily naši počáteční pracovní diagnózu posttachykardické kardiomyopatie na diagnózu geneticky podmíněné dilatační kardiomyopatie. Laminopatii odpovídal další vývoj stavu s progresí srdečního selhání do stadia nízkého srdečního výdeje s orgánovou hypoperfuzí. Pacientka se stala závislou na inotropní podpoře. Proto byla v červnu 2018 zařazena jako urgentní kandidátka ortotopické transplantace srdce na čekací listinu. V této době byla zvažována implantace kardioverteru-defibrilátoru, avšak pacientku nebylo možno propustit do domácího ošetřování a byla jí provedena úspěšná transplantace o měsíc později.

Diskuse

Popsaný případ ilustruje význam genetického vyšetření pro diferenciální diagnostiku srdečního selhání u mladé pacientky. Průkaz laminopatie s převažujícím srdečním postižením měl pro pacientku a její rodinu významné konsekvence. Změnil pracovní diagnózu posttachykardické kardiomyopatie na diagnózu geneticky podmíněné dilatační kardiomyopatie s nízkou mírou reverzibility. U pokrevních příbuzných pacientky bylo třeba ověřit, zda nejsou nosiči patogenní mutace LMNA a nemají subklinickou formu laminopatie, která by je ohrožovala rizikem NSS a srdečního selhání. V další části sdělení přiblížíme fenotyp EDM, klinické indikátory svědčící pro přítomnost laminopatie, prognostickou stratifikaci nosičů patogenních variant LMNA a specifika kardiologického managementu těchto pacientů.

Emeryho–Dreifussova myopatie – klinické, genetické a patofyziologické aspekty

EDM je geneticky podmíněné onemocnění s raritním výskytem. Prevalence onemocnění v České republice není známa. V severní Anglii byla popsána prevalence EDM jako 0,33 případu na 100 000 obyvatel. Je to klinicky i geneticky heterogenní onemocnění, pro které je typická následující klinická triáda: 1) časné kontraktury Achillovy šlachy, dále v oblasti loktů a zadních svalových skupin na krční páteři; časté jsou i nespecifické symptomy, jako je svalová únava nebo slabost; 2) pomalu progredující úbytek svalové hmoty, zejména na pletencích horních a dolních končetin; 3) postižení srdce charakteru kardiomyopatie, které se obvykle projevuje poruchami vzniku vzruchu nebo převodními poruchami. Příkladem jsou sinusová bradykardie, prodloužení intervalu PR nebo kompletní atrioventrikulární (AV) blokáda. Nemocní jsou ohroženi i náhlou srdeční smrtí v důsledku maligní komorové arytmiie. Další manifestací je progresivní srdeční selhání.^{4–6}

Podle databáze OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man; <https://www.omim.org>) bylo s klinickým fenotypem EDM asociováno následujících šest genů – *emerin (EMD)*, *lamin A/C (LMNA)*, *FHL1*, *SYNE1*, *SYNE2* a *TMEM43*. Kromě dědičnosti emerinopatií vázané na chromosom X jsou ostatní formy EDM autosomálně dominantně vázané s variabilní expresivitou. V další části sdělení se za-

měříme především na lamin A/C. Laminy jsou významnou komponentou jaderné membrány, konkrétně sítě lokalizované mezi vnitřní jadernou membránou a chromatinem. Tato struktura sehrává zásadní roli v organizaci jaderné architektury všech lidských buněk a interaguje také s buněčným cytoskeletem. Interakce jaderné membrány s cytoskeletem umožňuje buněčnou migraci a určuje lokalizaci jádra v buňce. Díky rozmanitým funkcím laminu A/C mohou jeho patogenní varianty vyústit v širokou škálu genetických onemocnění (laminopatií).⁵

Kdy na laminopatie myslet?

Důležitou informaci přináší jako u většiny geneticky podmíněných onemocnění rodinná anamnéza, kterou je vhodné zhodnotit ve třech až čtyřech generacích. Na genetickou formu kardiomyopatie upozorní výskyt NSS nebo srdečního selhání v mladém věku, informace o implantovaném kardiostimulátoru nebo defibrilátoru u pokrevních příbuzných a dále výskyt svalových onemocnění v rodině.⁷

Při fyzikálním vyšetření je nutné se zaměřit na projevy myopatie, atrofii pletenců končetinového svalstva, eventuální přítomnost flekčních kontraktur a rigidity krční páteře. EDM se většinou manifestuje v druhé a třetí dekádě, přičemž nejvíce jsou postiženy svalové skupiny lopatek, paže a peroneálních svalů. Pro onemocnění jsou relativně specifické flekční kontraktury v loktech a postižení axiálních svalů se skoliózou a rigiditou páteře. Flekční kontraktury vznikají již v prvních dvou dekádách života, a to zejména v období rychlého růstu u adolescentů. Pacienti s EDM mají nejčastěji mutaci LMNA typu missense. Naproti tomu pletencová svalová dystrofie (LGMD 1B) se u pacientů s laminopatií manifestuje ve třetí až čtvrté dekádě, častěji bývají postiženy svaly lopatky a pánve, výjimečně svaly páteře. Molekulárně geneticky se u LGMD 1B nejčastěji jedná o mutace typu frameshift. Plazmatická aktivita kreatinkinázy je u pacientů se svalovým postižením při laminopatií v normě nebo lehce zvýšená, většinou nepřesahuje pětinašobek normy.^{4–6}

Z kardiologických nálezů je u laminopatií charakteristický výskyt atrioventrikulárních bloků, případně zástava elektrické aktivity síní (tzv. síniový stand-still). Dále se vyskytují často supraventrikulární nebo komorové arytmiie. Jindy v klinickém obraze dominuje rozvoj dilatační kardiomyopatie. Na EKG křivce lze u pacientů s laminopatií pozorovat nízkou voltáž vlny P s prodlouženým intervalem PR.^{1–3,7} Při výskytu pokročilých atrioventrikulárních bloků u pacienta s dilatační kardiomyopatií zvažujeme v diferenciální diagnóze kromě laminopatií také desminopatie, mutace sodíkového kanálu SCN5A, myotonickou dystrofii, srdeční sarkoidózu nebo lymeskou borreliózu.⁷

Riziková stratifikace u nosičů patogenních variant LMNA

Vysoký výskyt NSS u pacientů s laminopatiemi, a to i v případě lehce omezené nebo normální systolické funkce levé komory srdeční, vyžaduje jinou rizikovou stratifikaci, než běžně využíváme u pacientů se srdečním selháním. Studie

z registru nosičů patogenních variant LMNA⁸ identifikovala následující rizikové faktory výskytu maligních komorových arytmií:

- Mužské pohlaví
- Non-missense mutace (tedy trunkující varianta, porucha splicingu nebo stop mutace)
- Záchyt nesetrválé komorové tachykardie
- Ejekční frakce levé komory srdeční pod 45 %

Již přítomnost dvou ze čtyř z výše uvedených rizikových faktorů u jedinců s patogenní mutací LMNA identifikovala nemocné se zvýšeným výskytem maligních komorových arytmií. Podle guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) je u pacientů s dilatační kardiomyopatií na podkladě mutací LMNA indikována při přítomnosti těchto rizikových faktorů implantace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Jde o třídu doporučení IIa, úroveň důkazů C.⁹ Nedávno byl vyvinut nový algoritmus k predikci maligních komorových arytmií u pacientů s laminopatiemi.¹⁰ Kromě výše uvedených proměnných s použitím ejekční frakce levé komory srdeční jako kontinuální veličiny byla jako pátý prediktor použita přítomnost atrioventrikulární blokády prvního a vyššího stupně. Nový algoritmus lépe predikuje výskyt maligních komorových arytmií než tradiční kritéria, senzitivita se zvýšila z 85 na 96 %. Autoři považují za optimální hranici pro implantaci ICD pětileté riziko mezi 7 a 10 %. Tato hranice by vedla k implantaci ICD u 53 až 67 % pacientů, ze kterých by zhruba třetina (34 až 37 %) měla adekvátní intervenci ICD během pěti let. Algoritmus je dostupný online: <https://lmna-risk-vta.fr/>.¹⁰

Kardiologický management laminopatií

Kromě přísnějších kritérií pro implantaci ICD, která jsou rozebrána výše, platí pro nemocné s laminopatiemi běžná doporučení pro léčbu srdečního selhání. Pro vysoký výskyt AV převodních poruch bychom měli být opatrní v použití beta-blokátorů. Ve většině center je u pacienta s laminopatií v případě atrioventrikulární blokády preferována implantace ICD před implantací kardiostimulátoru. Podle zkušeností z francouzského pracoviště předešla implantace ICD při indikaci k trvalé kardiostimulaci u pacientů s laminopatií náhlým úmrtím. Celkem v 52 % případů byla zaznamenána adekvátní intervence ICD během mediánu sledování 62 měsíců.¹¹ Radiofrekvenční ablace komorových arytmií endokardiálním i epikardiálním přístupem má u pacientů s laminopatií suboptimální výsledky. Dle multicentrické studie autorů Kumar a spol., které se zúčastnilo 25 pacientů, byla zachycena rekurence arytmií až u 83 % pacientů po opakovaných procedurách.¹² U mladších nemocných bez zásadních komorbidit, kteří dospěli do fáze pokročilého srdečního selhání, je třeba zvážit zařazení do transplantačního programu.³ Důležitým krokem v managementu je kaskádový screening v rodině nemocného, jehož cílem je záchyt asymptomatických nosičů patogenních mutací LMNA. U těchto jedinců potom vyhodnocujeme riziko NSS podle výše uvedených kritérií a sledujeme je pravidelně pomocí echokardiografie a holterovské monitorace EKG.

Závěr

Uvedená kazuistika demonstruje, že na diagnózu laminopatie je nutno myslet u všech pacientů s neischemickým srdečním selháním, zejména v mladém věku. Kromě pečlivého zhodnocení rodinné anamnézy a kardiologických nálezů je třeba pátrat také po extrakardiálních známkách onemocnění, které nás mohou nasměrovat ke správné diagnóze a pomoci při interpretaci výsledků genetického testování. U naší pacientky se jednalo o diskrétní flekční kontraktury v loketních kloubech. Stanovení diagnózy laminopatie má důležité konsekvence pro nemocné i jejich pokrevní příbuzné.

Financování

Podporováno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, ČR) – institucionální podpora a dále granty AZV NV19-08-00122 a NV18-02-00237. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

1. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural History of Dilated Cardiomyopathy Due to Lamin A/C Gene Mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;5:771–780.
2. Van Tintelen JP, Hofstra RMW, Katerberg H, et al. High Yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J* 2007;12:1130–1139.
3. Tesson F, Saj M, Uvaize MM, et al. Lamin A/C mutations in dilated cardiomyopathy. *Cardiol J* 2014;21:331–342.
4. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;9:200–231.
5. Heller SA, Shih R, Kalra R, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;4:436–448.
6. Haberlová J. Svalové dystrofie v dětském věku. *Neurolog pro Praxi* 2019;20:171–178.
7. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, 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;5:1448–1458.
8. Van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk Factors of Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;1:493–500.
9. Priori AG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
10. Wahbi K, Yaou RB, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation* 2019;140:293–302.
11. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm* 2013;10:1492–8.
12. Kumar S, Androulakis AFA, Sellal JM, et al. Multi-center Experience with Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004357.