

Syndrom PRKAG2 jako vysoce arytmogenní varianta v diferenciální diagnostice hypertrofické kardiomyopatie – příklad dvou rodin s potvrzenou příčinnou variantou DNA

(PRKAG2 syndrome as a highly arrhythmogenic eventuality in the differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy – an example of two families with a confirmed causative DNA variant)

Markéta Hodboďová^a, Alice Krebsová^{b,e}, Petra Peldová^{d,f}, Rostislav Polášek^{a,c}, Tomáš Roubíček^{a,b,c}

^a Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

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

^c Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec, Liberec

^d Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Motol, Praha

^e Member of the European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart), Praha

^f Member of the European Reference Network on Intellectual Disability and Congenital Malformation (ITHAKA), Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 15. 9. 2022

Přepřeván: 19. 10. 2022

Přiját: 7. 11. 2022

Dostupný online: 17. 3. 2023

Klíčová slova:

Hypertrofická kardiomyopatie

Náhlá srdeční smrt

Preexcitace

Převodní poruchy

Supraventrikulární arytmie

Syndrom PRKAG2

Keywords:

Conduction disease

Hypertrophic cardiomyopathy

Pre-excitation

PRKAG2 syndrome

Sudden cardiac death

Supraventricular arrhythmias

SOUHRN

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) postihuje 0,2 % populace a představuje nejčastější formu dědičného onemocnění srdečního svalu u dospělých. Nejčastější příčinou HKMP jsou změny v genech kódujících proteiny sarkomery. Až 10 % pacientů je však postiženo jiným typem systémového genetického onemocnění, které má hypertrofii myokardu pouze jako jeden ze svých multiorgánových projevů. Mezi tato onemocnění patří i glykogenóza PRKAG2, stádavé onemocnění způsobené dědičným defektem $\gamma 2$ regulační podjednotky proteinkinázy aktivované adenosin monofosfátem (AMPK). Ta kromě myopatie kosterních svalů způsobuje i HKMP s vysokým rizikem maligních komorových i síňových arytmií a řadu převodních poruch. Díky úzké spolupráci několika pracovišť jsme diagnostikovali dvě rodiny s příčinnou variantou DNA v genu *PRKAG2*. Na podkladě prezentovaných kazuistik dokumentujeme velmi variabilní projevy syndromu PRKAG2, a upozorňujeme tak na úskalí v jeho klinické diagnostice i terapii.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) affects 0.2% of the population and is the most common form of hereditary heart muscle disease in adults. The most frequent cause of HCM are changes in the genes encoding sarcomere proteins. However, up to 10% of patients are affected by another type of systemic genetic disease that has myocardial hypertrophy as only one of its multi-organ manifestations. Among these diseases is PRKAG2 glycogenosis, a rare metabolic storage disorder caused by an inherited defect in the $\gamma 2$ regulatory subunit of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). In addition to skeletal muscle myopathy, it causes HCM with a high risk of malignant ventricular and supraventricular arrhythmias and several conduction disorders. Thanks to close collaboration of several departments, we diagnosed two families with a causative DNA variant in the *PRKAG2* gene. On the basis of the presented case studies, we document highly variable manifestations of PRKAG2 syndrome and thus highlight the pitfalls in its clinical diagnosis and therapy.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Markéta Hodboďová, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 357/10, 460 63 Liberec, email: tuzom@nemlib.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.116

Úvod

Kardiomyopatie obecně jsou definovány jako strukturnální a funkční abnormality myokardu srdečních komor, které nejsou zapříčiněny onemocněním koronárních tepen nebo abnormálním plnicím tlakem (např. při arteriální hypertenzi či chlopenních vadách). Poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti definují jednotlivé typy kardiomyopatií dle specifických funkčních a morfologických kritérií a následně tyto jednotky dělí vždy do dvou podskupin na základě průkazu či vyloučení genetického podkladu na familiární a nefamiliární. Konkrétně diagnóza hypertrofické kardiomyopatie (HKMP) vyžaduje přítomnost zvýšené tloušťky myokardu levé komory (≥ 15 mm, s některými výjimkami).¹ Většina zdrojů se shoduje na celkové prevalenci HKMP okolo 1 na 500 dospělých jedinců (0,2 %) a také na faktu, že se jedná o jednu z nejčastějších příčin náhlé srdeční smrti mladých dospělých.^{1,2}

Etiologie hypertrofické kardiomyopatie je pestrá. Nejpočetnější skupina (40–60 % pacientů) je postižena autosomálně dominantně dědičnou mutací genů kódujících sarkomerické proteiny (např. těžké řetězce beta-myosinu). U 25–30 % pacientů je etiologie neznámá. Nejmenší skupinu, 5–10 % dospělých s HKMP, tvoří pacienti postižení jiným typem genetického onemocnění projevujícím se mimo jiné vznikem HKMP (metabolická střádavá onemocnění, dědičné neuromuskulární poruchy jako např. Friedreichova ataxie, jiné chromosomální abnormality), případně onemocněním bez jasné genetické příčiny (např. amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů [AL amyloidóza] a wild-type transthyretinová amyloidóza [ATTRwt], polékové formy po užívání anabolických steroidů či tacrolimu atp.).¹

Systémová genetická onemocnění, která mají jako jeden ze svých projevů postižení myokardu hypertrofií, ale nejsou zapříčiněna mutacemi sarkomerických proteinů, jsou některými zdroji pojmenovávána jako fenokopie

a z všeobecných textů o HKMP často vyčleňována. Může za to zejména odlišná patofyziologie, prognóza a management těchto chorob.^{2,3} Mezi střádavá onemocnění řazená do této skupiny patří zejména syndrom PRKAG2, Danonova nemoc (X-vázané lyzozomální onemocnění způsobené mutací genu *LAMP-2*) a Fabryho choroba (lyzozomální onemocnění na podkladě mutace genu *alpha-GAL*).

Syndrom PRKAG2

Pacienti se skupinou klinických příznaků odpovídajících syndromu PRKAG2 (dále jen PS) byli pozorováni již ve druhé polovině 20. století. Nicméně až v roce 2001 byl skupinou okolo Golloba identifikován gen, jehož změny vedou k rozvoji tohoto autosomálně dominantního onemocnění.⁴ Dle recentních pozorování se jedná o varianty DNA typu záměny aminokyseliny (typu missense), mezi nejčastější patří například c.905G>A (Arg302Gln) a c.1463A>T (Asn488Ile) (57 %, resp. 21 %).^{5,6}

Gen *PRKAG2* kóduje $\gamma 2$ regulační podjednotku proteinkinázy aktivované adenosin monofosfátem (AMPK). Tato proteinkináza je zodpovědná za energetickou homeostázu buňky, její funkce je stimulována mj. vysokými koncentracemi adenosin monofosfátu (AMP). Součástí molekuly AMPK je katalytická podjednotka α a dvě regulační podjednotky (β a γ). $\gamma 2$ regulační podjednotka (PRKAG2) váže AMP a podněcuje tak aktivaci α podjednotky.⁷ Mutace genu pro PRKAG2, způsobující syndrom PRKAG2, zřejmě mění strukturu molekuly AMPK, a modifikuje tak aktivitu tohoto enzymu. Výsledným projevem na buněčné úrovni je zejména intracelulární akumulace glykogenu cestou porušeného metabolismu glukózy, proto syndrom PRKAG2 řadíme mezi střádavá onemocnění.⁸ Exprese AMPK je nejvyšší v kardiomyocytech a kosterních svalech, dále je exprimována i v mozku, ledvinách, játrech a pankreatu.⁹

Tabulka 1 – Spektrum příznaků pacientů se syndromem PRKAG2^{9,12}

Projevy detekovatelné na EKG	Krátký interval PQ
	Blokády Tawarových ramének (častěji pravého)
	Pokročilé AV blokády
	Chronotropní inkompetence, SA blokády
	Supraventrikulární tachyarytmie – nejčastěji fibrilace či flutter síní
	Známky hypertrofie LK (nemusí být příliš významná), sekundární repolarizační změny
	Preexcitace komor, akcesorní spojky (při elektrofyzilogickém vyšetření)
Nález na zobrazovacích metodách (TTE, CMR)	Hypertrofie levé komory (koncentrická/excentrická)
	Dysfunkce LK (systolická/diastolická)
Klinické projevy	Palpitace
	Synkopa
	Náhlá srdeční smrt
	Bolesti / ztuhlost kosterního svalstva, snížená tolerance zátěže
	Symptomy a známky srdečního selhání
	Ischemický iktus

AV – atrioventrikulární; CMR – magnetická rezonance myokardu; LK – levá komora; SA – sinoatriální; TTE – transtorakální echokardiografie.

Četnost syndromu PRKAG2 v populaci je neznámá, prevalence napříč pacienty s HKMP se v literatuře udává nejčastěji v rozmezí 0,2–1 %.^{10,11} Záchyt můžeme zvýšit tehdy, budeme-li po mutaci pátrat u pacientů s kombinací HKMP a některého z dalších častých klinických atributů spojených s tímto syndromem.

V roce 2015 analyzovali Porto a spol. 23 observačních studií zahrnujících 193 pacientů s geneticky potvrzeným syndromem PRKAG2 a sestavili spektrum nejčastějších klinických projevů tohoto vzácného dědičného onemocnění, které je průměrně diagnostikováno okolo třicátého roku života (tabulka 1).⁵ První, co může upoutat naši pozornost hned při úvodním setkání s pacientem, jsou EKG změny; 68 % vyšetřených pacientů má krátký interval PQ. Časté jsou také blokády Tawarových ramének, častěji pravého. Klinicky významné atrioventrikulární (AV) blokády se ve studované populaci taktéž vyskytovaly často, což je zřejmě důsledek patologického embryonálního vývoje anulus fibrosus v přítomnosti hypertrofických kardiomyocytů naplněných glykogenem. Dále je pro pacienty se syndromem PRKAG2 typická chronotropní inkompetence, sinoatriální (SA) blokády nebo sinusová bradykardie. Celkově 43 % pacientů ze studovaného souboru podstoupilo implantaci kardiostimulátoru. Vysoká voltáž komplexů QRS a sekundární repolarizační změny, které bývají u syndromu PRKAG2 také pozorovány, mohou dokonce předcházet rozvoji hypertrofie myokardu. Ta byla v tomto souboru přítomna u 53 % pacientů s potvrzenou mutací, na čemž lze poukázat na fakt, že přítomnost HKMP není podmínkou syndromu PRKAG2, ale pouze jedním z jeho možných projevů. Hypertrofie se samozřejmě týkala zejména levé komory, byla často progredující^{5,10} a nezřídka vedla do stadia systolické či diastolické dysfunkce. U části pacientů dokonce vedla k obstrukci výtokového traktu či progresi do dilatační formy. Srdeční selhání bylo uváděno u 12 % pacientů z celého souboru. Další typickou jednotkou u pacientů se syndromem PRKAG2 je výskyt supra-ventrikulární tachyarytmie (38 % pacientů), a to zejména fibrilace nebo flutteru síní. U pacientů, u nichž bylo provedeno elektrofyziologické vyšetření, byly nezřídka prokázány akcesorní spojky. Zdá se, že komorová preexcitace u syndromu PRKAG2 je způsobována buď právě přídatnou dráhou, nebo fascikulo-ventrikulární spojkou.⁵ Pokud jde o extrakardiální projevy, tak se z podstaty onemocnění nabízí zejména myopatie příčně pruhovaného svalu. Ta je nicméně dokumentována spíše zřídka (2–15 %).^{9,10} Vzhledem k tomu, že je syndrom PRKAG2 autosomálně dominantně dědičné onemocnění s neúplnou penetrancí, můžeme se setkat i s jedinci, kteří jsou nositeli mutace, ale klinicky jsou zcela asymptomaticí. Je jich však menšina.⁶

Co nás z hlediska prognózy zajímá nejvíce, je výskyt náhlé srdeční smrti (NSS). A to nejen proto, že syndrom PRKAG2 je nemoc převážně mladých lidí. V dostupných studiích s početnější kohortou pacientů se prevalence NSS pohybuje shodně okolo 8–10 %, a to v průměrném věku pouze 33,4 roku. Podstatným faktem je, že nebyla pozorována korelace vyššího rizika NSS a významné hypertrofie myokardu.⁵

U diagnózy syndromu PRKAG2 je potřeba mít stále na paměti, že fenotypy postižených jedinců se od sebe mohou významně lišit. První manifestací může být jak náhlá smrt u mladého pacienta s časnou fibrilací síní bez HKMP,

tak postupně vznikající HKMP u pacienta ve středním věku s patologickým EKG. Nejčastěji se klinicky syndrom PRKAG2 prezentuje ve 3.–5. dekádě.⁶

Kromě často nápadných EKG změn jsou pro diagnózu syndromu PRKAG2 zásadní zobrazovací metody: transtorakální echokardiografie (TTE) a magnetická rezonance myokardu (CMR). Na CMR bývá v časných fázích nejčastěji zřetelná excentrická hypertrofie levé komory postihující zejména její mid-infero-laterální část, v pozdějších fázích je hypertrofie více difuzní s převládajícím postižením septa. Bohužel jak u CMR, tak u TTE neexistuje patognomický nález, který by diagnózu PS potvrdil.¹¹ Další diagnostickou pomůckou nám může být pečlivá rodinná anamnéza pacienta a z ní vyvozený autosomálně dominantní typ dědičnosti. Jedinou metodou, která nám však může stanovit definitivní diagnózu syndromu PRKAG2, je molekulární genetické vyšetření.

Indikace molekulárně genetického vyšetření

Indikace k provedení genetického vyšetření u pacientů s HKMP v našich podmínkách přehledně shrnuje článek Bonaventury a spol.¹³ V přítomnosti HKMP u konkrétního pacienta je vždy vhodné sestavit pečlivou rodinnou anamnézu, provést kaskádový rodinný screening (kardiologické vyšetření prvostupňových příbuzných probanda) a pacienta s velmi pravděpodobně dědičnou formou HKMP odeslat ke klinicko-genetické konzultaci. Genetik zváží míru pravděpodobnosti záchytu mutace (zde lze využít např. Mayo score)¹⁴ a také profit, který by konkrétní rodina z odhalení kauzální mutace měla. Záchyt mutace je nejvyšší u mladých pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou (až 50–60 %). U starších pacientů s onemocněním diagnostikovaným po 45. roce se jasná příčinná varianta DNA identifikuje pomocí současných metod pouze ve 30–40 % případů. V poslední době se díky novým poznatkům panelů testovaných genů rozšiřují právě i o geny způsobující syndromickou formu HKMP, kam patří i gen *PRKAG2*, či se přechází na metody vyšetřující všechny známé geny až celou DNA (klinický exom 4500 – 20 000 genů), které jsou v ČR v současné době dostupné.¹³

Zde si však opět připomeňme, že pouze u zhruba poloviny pacientů s mutací *PRKAG2* se rozvine HKMP, tudíž často nás k indikaci genetického vyšetření navede pouze naše pozornost a znalost variability klinického obrazu tohoto syndromu. Gen *PRKAG2* je mj. součástí panelu testovaných genů využívaného u pacientů s převodní poruchou v mladém věku, případně u rodin s podezřením na dědičnou příčinu dystrofie kosterních svalů a jistě je součástí exomových panelů.¹⁵

Management syndromu PRKAG2

Samostatné doporučené postupy péče o pacienty s PS dosud vytvořeny nebyly, proto vycházíme zejména z posledních evropských doporučení týkajících se HKMP obecně.¹ Musíme mít však stále na paměti, že podskupina syndromických forem HKMP se od „klasické“ formy v mnohém liší a může nás vždy překvapit dalšími výše zmiňovanými projevy. Z toho důvodu je nutné po nich aktivně pátrat (např. pravidelně vyšetřovat pacienty EKG holterovským monitorováním / epizodickým záznamníkem / implantovaným smyčkovým záznamníkem, doplnit elektromyografií kosterních svalů atp.). Individualizova-

ný musí být také náš přístup k implantaci kardioverteru-defibrilátoru (ICD). Jak jsme již zmínili, prevalence NSS u pacientů s PS se pohybuje okolo 8–10 %.^{5,6} Je dostupná i „time-to-event“ studie, která vypočítává čtyřicetiletému pacientovi se syndromem PRKAG2 až 20% riziko NSS.¹⁶ Je tedy třeba zdůraznit, že prognóza skupiny pacientů s defektem v metabolismu glykogenu, včetně syndromu PRKAG2, je závažnější než u skupiny s HKMP na podkladě sarkomerické mutace.^{6,16}

K indikaci implantace kardioverteru-defibrilátoru u pacientů s HKMP byl vytvořen a validován uznávaný a využívaný predikční model, známý jako HCM Risk-SCD score (SCD HCM risk calculator V2 [doc2do.com]).¹⁷ U pacientů se syndromem PRKAG2 však toto skóre používáme pouze jako pomůcku a postupujeme v rozhodování vždy individuálně s vědomím, že reálné riziko NSS je u této skupiny vyšší.

Popis případu

V průběhu několika posledních let jsme z Kardiocentra Krajské nemocnice Liberec odeslali k molekulárně genetickému vyšetření dvě rodiny, u nichž byla následně odhalena příčinná varianta v genu *PRKAG2*. Všichni pacienti byli vyšetřeni v Centru dědičných kardiovaskulárních onemocnění (Klinika kardiologie, IKEM, Praha), genetická analýza proběhla v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Celkem jsme zatím v těchto dvou rodinách odhalili devět pacientů s potvrzenou genetickou příčinou syndromu PRKAG2, přičemž další členové se na testování chystají, případně ho odmítli.

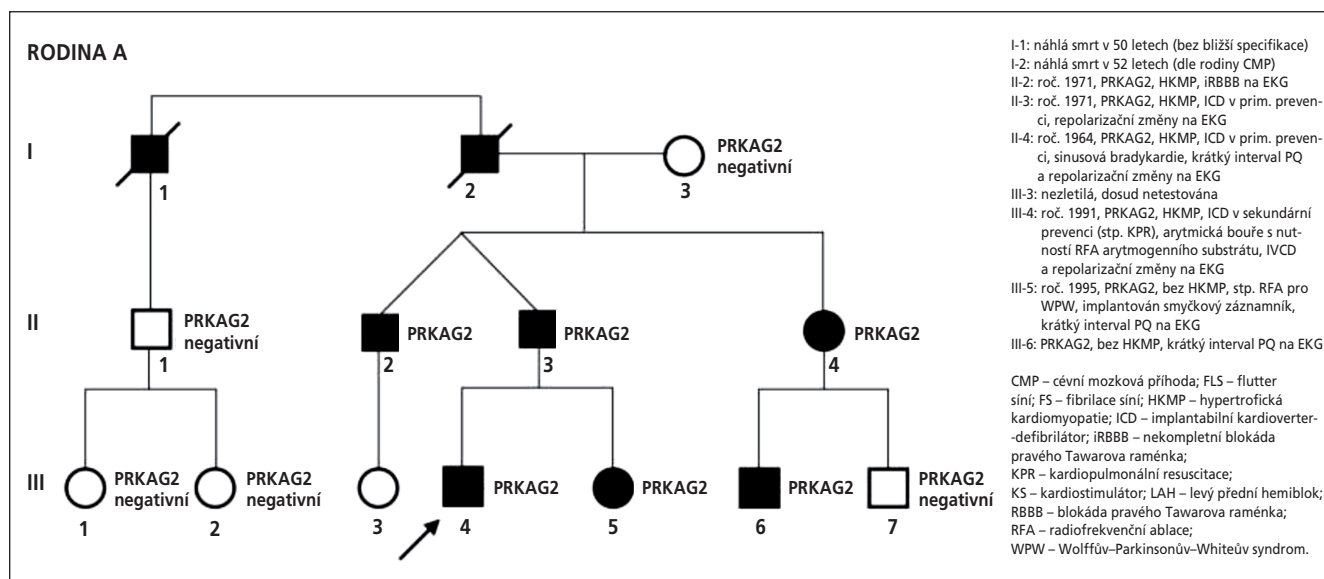
Rodina A

Probandem (III-4 na obrázku 1) je v této rodině mladý muž (ročník 1991), který prodělal v roce 2019 mimomocniční zástavu oběhu při fotbalovém zápasu. Iniciálním rytmem byla fibrilace komor. Echokardiografické vyšetření popsalo hypertrofickou kardiomyopatii s dobrou

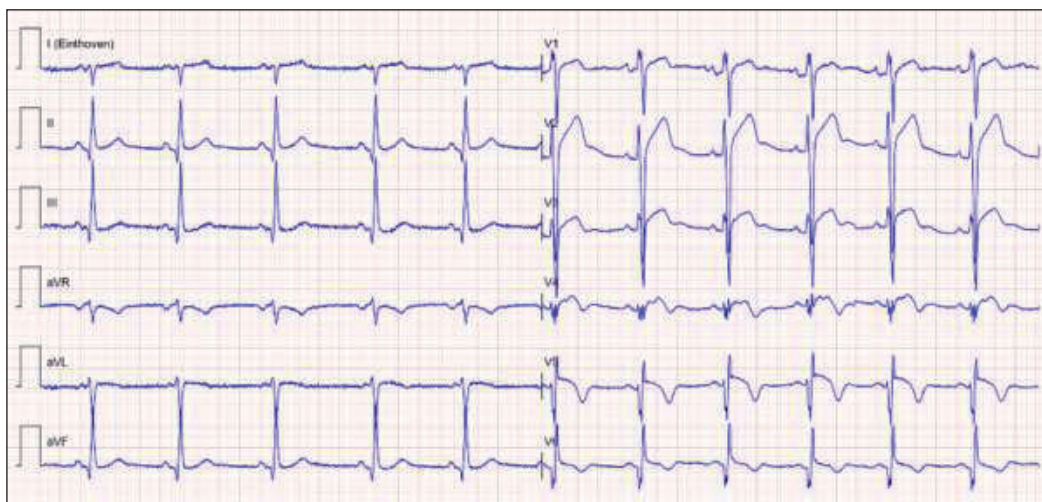


Obr. 2 – Magnetická rezonance srdce probanda (III-4) rodiny A. Vyšetření popsalo ztenčení stěny a pozdní sycení hrotu a apikálních segmentů levé komory a koncentrickou hypertrofii jejich midventrikulárních segmentů.

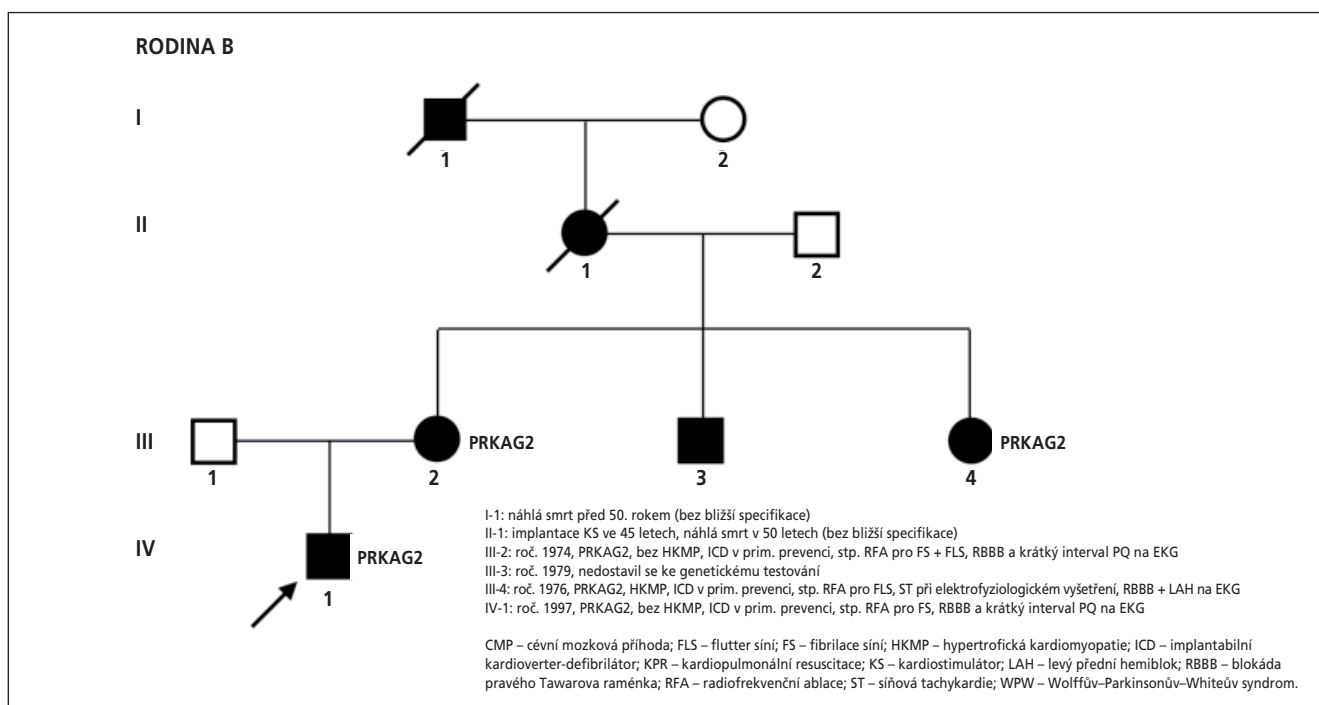
funkcí levé komory, na CMR bylo patrné ztenčení stěny a pozdní sycení hrotu a apikálních segmentů levé komory a koncentrická hypertrofie jejich midventrikulárních segmentů (obr. 2). Vstupní EKG přikládáme níže (obr. 3). Před dimisí byl pacientovi v sekundární prevenci implantován jednodutinový kardioverter-defibrilátor. V rámci rodinné anamnézy pacient udává náhlou smrt otce (I-2) v 52 letech a implantaci ICD v primární prevenci u otcovy sestry (II-4) v přítomnosti hypertrofické kardiomyopatie. Vzhledem k podezření na dědičnou formu HKMP byl pacient odeslán k molekulárně genetickému vyšetření a byl indikován screening rodinných příslušníků. Do panelu testovaných genů byly zahrnuty jak geny pro sarkomerické proteiny, tak geny způsobující syndromickou formu HKMP. U probanda byla nalezena pravděpodobná příčinná varianta DNA v genu *PRKAG2*. Nalezená DNA varianta (NM_001304527.1 (*PRKAG2*):c.13G>T (p.Gly5Trp), klasifi-



Obr. 1 – Rodokmen rodiny A



Obr. 3 – EKG člena rodiny A, konkrétně probanda (III-4), vstupní EKG v den příjmu do nemocnice



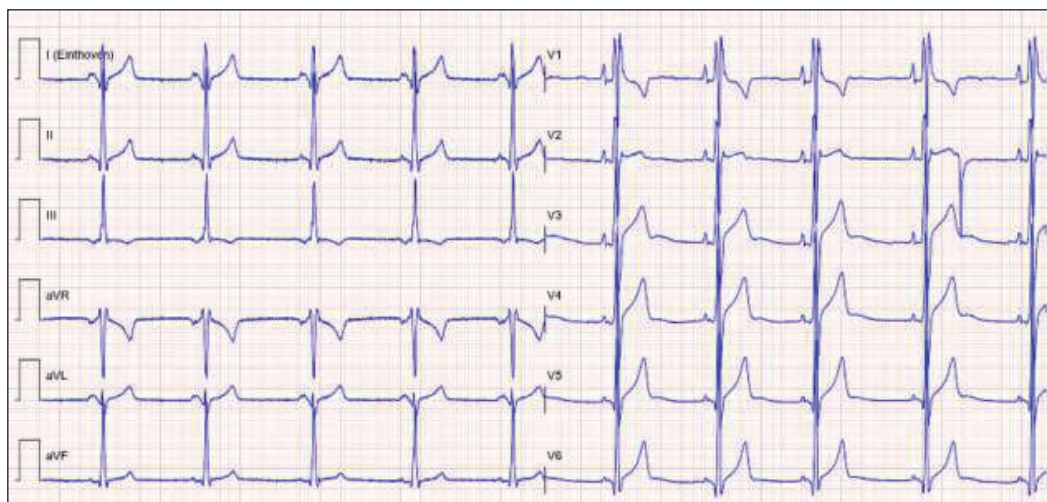
Obr. 4 – Rodokmen rodiny B

kace 4, dle ACMG: PP1, PM2, PP3) je velmi vzácná a dosud není popsána v mezinárodních databázích. Na kauzalitu této varianty usuzujeme na základě kosegregace varianty u postižených členů naší rodiny. Současně byla varianta popsána u dalších dvou, pravděpodobně nepříbuzných rodin s HKMP, kde její výskyt souhlasí s postižením rodinných příslušníků. Není vyloučené, že se jedná o variantu typickou pro českou populaci či efekt zakladatele. Tento nález mimo jiné zdůrazňuje i nutnost co největší centralizace kardiologické genetické diagnostiky, která umožňuje srovnání genetických variant u co nejvíce pacientů a jejich rodin.

Popsaná varianta DNA byla následně potvrzena u několika dalších členů této rodiny – u sestry (III-5) a otce

probanda (II-3), u bratra otce probanda (II-2, dvouvaječné dvojče), u sestry otce probanda (II-4) a jednoho z jejích synů (III-6). U něho jsou přítomné patognomické změny v klidovém EKG a subjektivní poruchy srdečního rytmu, bližší vyšetření ještě neproběhla. Bratr probandova otce nese identickou variantu DNA a byla u něj detekována hypertrofie levé komory. V současnosti je tedy v této rodině zachyceno celkem šest nosičů výše popsané varianty DNA.

V našem kardiocentru je dispenzarizována i již zmínovaná sestra probanda (III-5). Dle dokumentace z jiného pracoviště v roce 2004 podstoupila radiofrekvenční ablaci pro Wolffův-Parkinsonův-Whiteův (WPW) syndrom, v roce 2018 byla vyšetřována pro opakované syn-



Obr. 5 – EKG matky probanda rodiny B (III-2). Interval PQ je zkrácený, je přítomný RBBB. Pacientka má dle poslední kontroly vysoké procento sínové stimulace.

kopy, EKG korelát však nebyl zachycen. Od roku 2019 má implantován smyčkový záznamník, který je také zatím bez záchyty arytmie. Na EKG je patrný pouze zkrácený interval PQ, TTE i CMR nálezy jsou v normě. Po zvážení rizik a přání pacientky jsme zatím k implantaci ICD nepřistoupili. Pacientka momentálně plánuje založení rodiny a rozhodla se pro primární prevenci onemocnění u jejích potomků formou preimplantační diagnostiky (PID), která je v ČR dostupná.

U otce probanda (II-3) jsme echokardiograficky potvrdili HKMP. Na jeho EKG jsou patrné pouze nespecifické repolarizační změny. V rámci primární prevence mu byl ve 49 letech implantován kardioverter-defibrilátor, který dosud nezachytil život ohrožující arytmiie. Klinicky je zcela bez obtíží, kromě bolestí dolních končetin při námaze (dovyšetření případné myopatie kosterního svalstva zatím neproběhlo).

Klinický stav probanda se od záchyty dále vyvíjel. V listopadu 2021 byl přijat pro arytmiickou bouři (tři epizody setrvalé komorové tachykardie ukončené výboji). V lednu 2022 proto podstoupil v IKEM endokardiální a současně i epikardiální radiofrekvenční ablací arytmogenního substrátu levé komory.

Rodina B

Probandem (IV-1 na obrázku 4) je v této rodině taktéž mladý pacient (ročník 1997), který ve věku 20 let podstoupil elektrickou kardioverzi při prvním zachyceném paroxysmu fibrilace síní. Následně byl o dva roky později přijat k radiofrekvenční izolaci plicních žil pro další recidivy. Echokardiografické vyšetření bylo s normálním nálezem. Zaujal nás však pacientův mladý věk netypický pro výskyt fibrilace síní, patologické EKG (blokádá pravého Tawarova raménka [RBBB], krátké PQ) a rodinná anamnéza pacienta. Matka probanda (III-2) trpí supraventrikulárními arytmiemi (již podstoupila radiofrekvenční ablací kavotrikuspidálního isthmusu i izolaci plicních žil a opakované elektrické kardioverze pro rekurence arytmií). Na EKG má shodně se synem RBBB a krátké PQ (obr. 5). Echokardiograficky má popsanou trabekulizaci levé komory apikálně. CMR morfologii kardiomyopatie nepotvrdila.

Bratr matky dle rodiny podstoupil implantaci defibrilátoru v sekundární prevenci po náhlé zástavě oběhu (NZO). Sestra matky (III-4) na našem pracovišti v minulosti absolvovala elektrofyzilogické vyšetření pro suspekt ní supraventrikulární tachykardii, při kterém byla vyloučena dualita AV uzlu i akcesorní spojka. Matčina matka (II-1) měla kardiostimulátor implantovaný ve 45 letech a následně zemřela náhle v 50 letech a její otec (I-1) zemřel náhlou smrtí před 50. rokem.

Vzhledem k těmto okolnostem byl pacient také odeslán k molekulárně genetickému vyšetření. Za pomoci sekvenování nové generace u něj byla nalezena jistá příčinná varianta DNA v genu *PRKAG2* (NM_016203.4(*PRKAG2*):c.905G>A (p.Arg302Gln)), což je v literatuře nejčastěji popisovaná a nejlépe zdokumentovaná genetická varianta syndromu *PRKAG2* se širokým fenotypickým spektrem. Totožná mutace byla následně potvrzena i u probandovy matky (III-2) a její sestry (III-4). Bratr matky (III-3) na genetické vyšetření nedorazil.

Sestrě matky probanda bylo po pozitivním genetickém testování doplněno jícnové echokardiografické vyšetření, které odhalilo přítomnost HKMP. Na EKG již byl patrný RBBB a levý přední hemiblok. V lednu 2020 byla přijata pro běžící flutter síní I. typu a podstoupila radiofrekvenční ablací kavotrikuspidálního isthmusu. Následně jsme u této pacientky provedli primoimplantaci ICD v primární prevenci NSS. Vzhledem k rizikovému profilu rodiny byl ICD implantován probandovi a jeho matce. Matce probanda se klinicky daří dobře a je dle poslední kontroly na antiarytmické medikaci zcela bez obtíží. Proband je kromě jedné elektrické kardioverze v roce 2021 pro paroxysmus fibrilace síní taktéž bez obtíží.

Diskuse

Na příkladu popsaných rodin je velmi dobře patrné, že syndrom *PRKAG2* je autosomálně dominantně dědičné onemocnění s velmi pestrým vyjádřením fenotypu. Pacient s potvrzenou příčinnou variantou DNA bez jakéhokoliv klinického projevu syndromu *PRKAG2* se v našem

testovaném souboru nevyskytuje, nicméně i u takových pacientů bychom měli být obezřetní a pravidelně je dispenzarizovat, neboť riziko NSS se vyskytuje i u nich. Tento fakt dokumentuje např. studie na 90 prokázaných nosičích příčinné varianty DNA v genu *PRKAG2* (medián věku v úvodu studie 33 let), kdy bylo při prvním hodnocení 26 pacientů zařazeno do skupiny „nepostižení“, přičemž 5 z nich během šestiletého sledování zemřelo.⁶

Syndrom PRKAG2 ukazuje také na oprávněnost indikace genetického vyšetření u jedinců po přežití srdeční zástavě, s WPW syndromem v kombinaci s hypertrofií myokardu a pozitivní rodinnou anamnézou, s AV blokádou vyžadující implantaci kardiostimulátoru v mladém věku či u osob s nápadně časnou fibrilací síní se současným výskytem poruch vedení na EKG. Díky správně indikovanému genetickému vyšetření v těchto případech můžeme dospět k detekci vzácných forem kardiomyopatií spojených s rizikem maligních arytmí.¹⁵ Tento fakt lze dobře prezentovat i na našem vyšetřovacím postupu u druhé rodiny, kdy jsme v úvodu vyšetřování nevěděli o žádném členovi s potvrzenou HKMP a genetické vyšetření bylo indikováno právě na základě podezřelé kombinace některých z výše uvedených příznaků v probandově rodině.

Jak z textu vyplývá, v problematice syndromu PRKAG2 je zcela zásadní význam multidisciplinárního přístupu. Zapojení klinického genetika je naprosto nezbytnou součástí diagnostického postupu a dalšího sledování pacientů. Jedním z důležitých příkladů významu genetického vyšetření je mj. možnost primární prevence onemocnění při využití preimplantační diagnostiky (viz rodinu A).

Závěr

Syndrom PRKAG2 je dědičné strádavé onemocnění glykogenu, které se projevuje variabilní kombinací klinických jednotek. Mezi nejčastější nálezy u syndromu PRKAG2 řadíme hypertrofii myokardu, poruchy elektrického vedení a srdečního rytmu (krátký interval PQ, chronotropní inkompetence, SA a AV převodní poruchy, supraventrikulární arytmie včetně fibrilace síní, fibrilace komor) a náhlou srdeční smrt. Potvrzení diagnózy molekulárně genetickým vyšetřením může přinést důležitou informaci pro stratifikaci rizika náhlého úmrtí u rodinných příslušníků. Jelikož se dle některých prací pohybuje riziko náhlého úmrtí kolem 8–20 %, jedná se o variantu hypertrofické kardiomyopatie, kdy má být zvážena implantace kardioverteru-defibrilátoru výrazně dříve, než by odpovídalo klasické indikaci dle rizikového skóre Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro HKMP.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají střet zájmů.

Financování

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

Literatura

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
2. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381:242–255.
3. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e558–e631.
4. Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823–1831.
5. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003121.
6. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:186–197.
7. Zaha VG, Young LH. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circ Res* 2012;111:800–814.
8. Gollob MH. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 1):228–231.
9. Cheung PC, Salt IP, Davies SP, et al. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 2000;346(Pt 3):659–669.
10. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:922–930.
11. Pöyhönen P, Hiippala A, Ollila L, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:89.
12. Sri A, Daubeney P, Prasad S, et al. A Case Series on Cardiac and Skeletal Involvement in Two Families with PRKAG2 Mutations. *Case Rep Pediatr* 2019;2019:7640140.
13. Bonaventura J, Krebsová A, Zoubková V, et al. Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření. *Cor Vasa* 2020;62:272–278.
14. 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.
15. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm* 2022;19:e1–e60.
16. Thevenon J, Laurent G, Ader F, et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace* 2017;19:651–659.
17. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.