

Kazuistika 2: Synkopa / KPR



Doc. MUDr. A. Krebsová Ph.D. a spol.
Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM

Genetika v kardiologii

- Klinicko genetická konzultace, sestavení rodokmenu a určení příbuzných v riziku
- Kaskádový rodinný screening příbuzných v riziku
- Molekulárně genetické vyšetření
- Vyšetření nosičství nalezené DNA varianty u rodinných příslušníků (tzv. segregace)



Individualizace péče, primární prevence náhlé srdeční smrti, primární prevence onemocnění u potomka

Kaskádový rodinný screening

Kardiologické vyšetření jedinců v riziku

Onemocnění přítomno

- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí

Onemocnění není přítomno

- Pokračování v pravidelných kontrolách (2-5 let) kvůli možnosti opožděného rozvoje onemocnění

- Nabídnout vyšetření **jejich potomků**
KASKÁDA

Kazuistika 2: Synkopa, krátká KPR

- 45letá žena náhle upadla do bezvědomí při veřejné přednášce na jevišti
- Laická KPR okamžitě zahájena, došlo k rychlému návratu vědomí
- Na akutním příjmu dokumentována AFib s rychlou komorovou odpovědí, došlo časně ke spontánní versi na SR
- EKG: SR, inverse T vlny ve svodech I, aVL, V2-V3
- TTE/CMR: NDLVC, hypertrabekularizace hrotu LV, LV EF 30-35%, CMR bez průkazu pozdního syčení (LGE) myokardu

EKG:

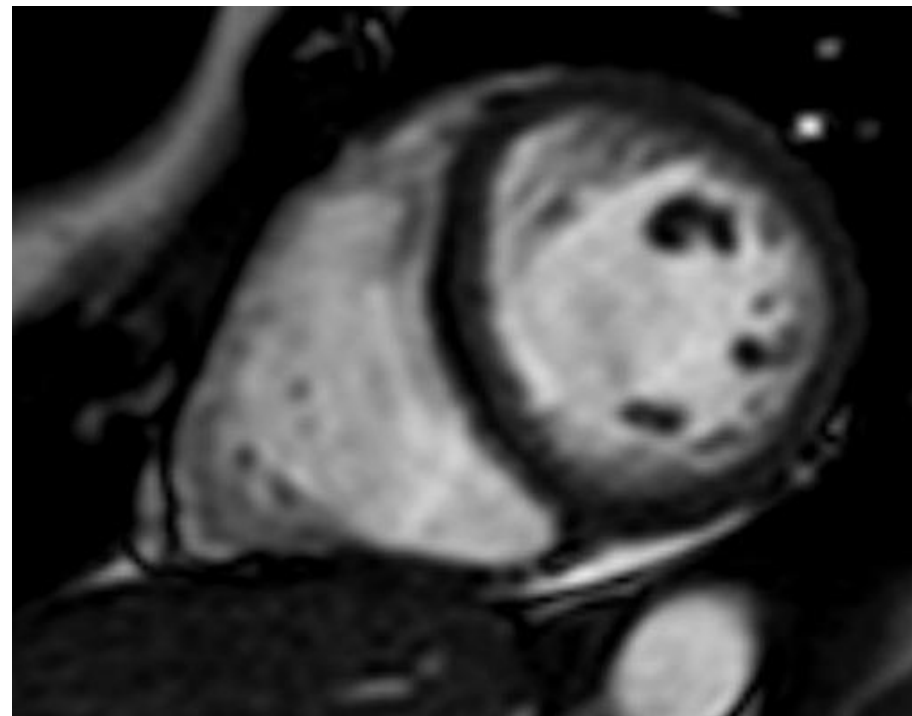
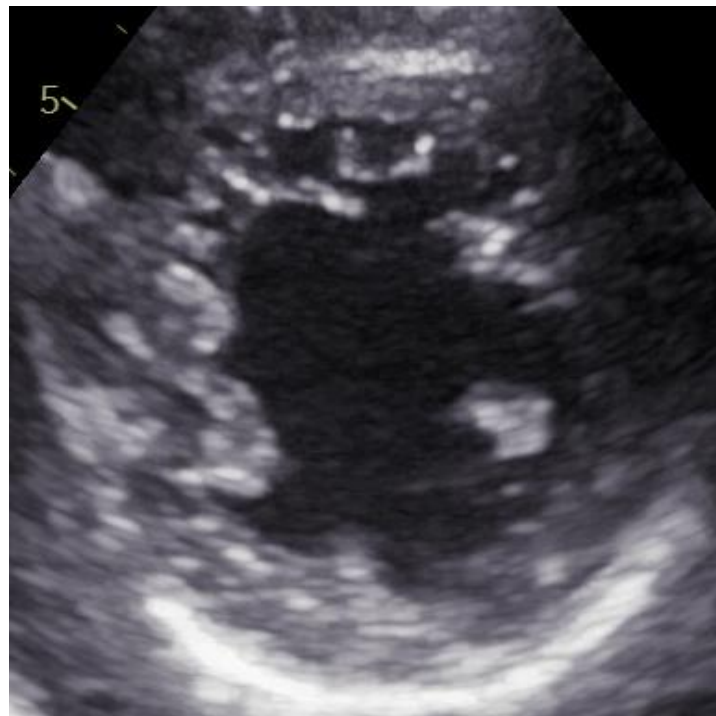
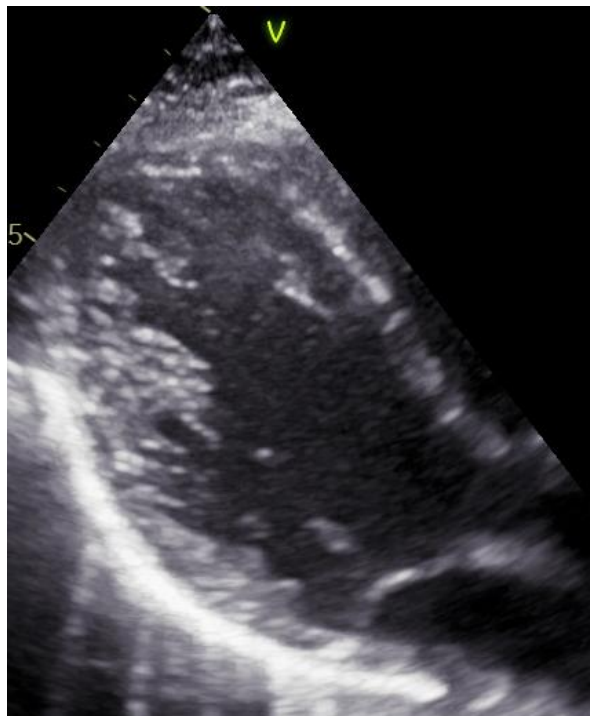


European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases



TTE a CMR

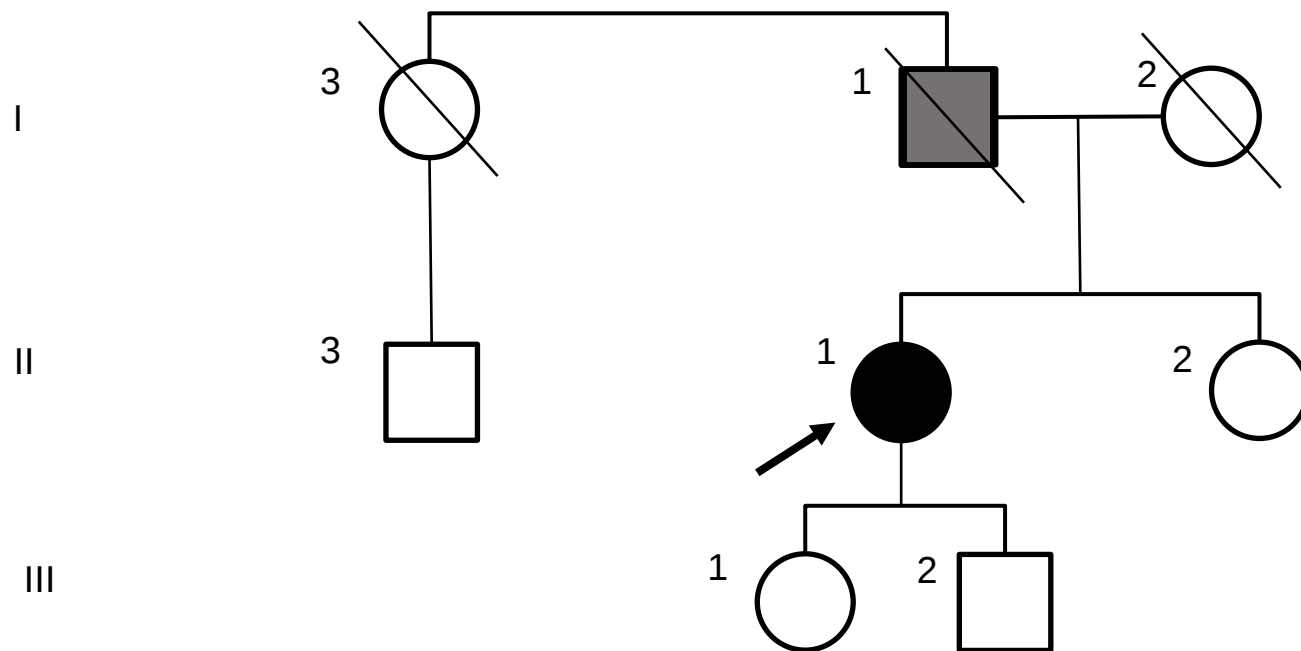


TTE - transtorakální echokardiografie; CMR – magnetická rezonance srdce

Další klinický průběh

- Úspěšná RFA paroxysmální AFib
- Implantace ILR
- V ILR po několika týdnech dokumentace setrvalé komorové tachykardie (symptomy ve smyslu presynkopy)
- Implantace ICD (*po 6 letech adekvátní výboj - fibrilace komor při tanci*)
- Doporučeno genetické vyšetření

Iniciální klinicko-genetická konzultace - rodokmen



1 otec zemřel v 57 letech po dlouhé nemoci, měl ICHS, implantován ICD

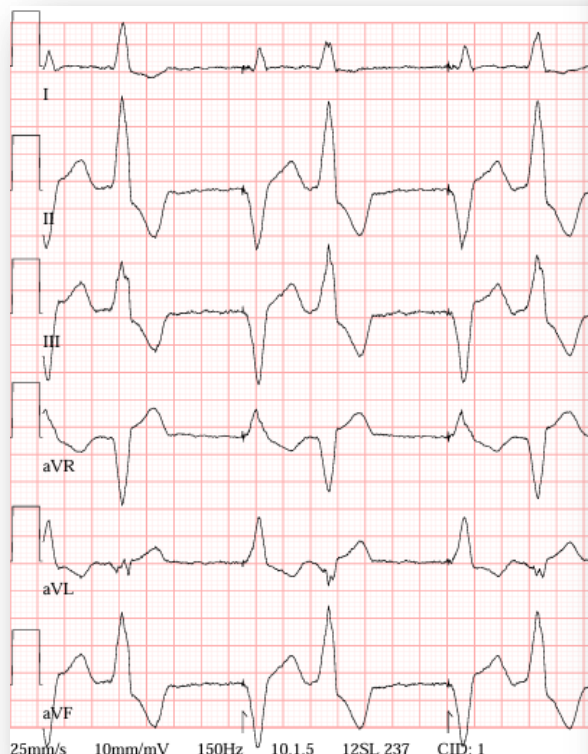
Genetický rodokmen: Muži; Ženy; Generace I. až III.;
Černá barva - jedinec vykazující daný znak/nemoc (v tomto případě žena ve II. generaci);
Šedá barva - nosič genu nebo jedinec s odlišnou formou/projevem znaku (v I. generaci muž);
Přeškrtnutí - jedinec již nežije; Šipka - označení probanda (osoba, která byla geneticky vyšetřena jako první);
Horizontální čáry - partneři (rodiče); Vertikální čáry - označení potomků

ICD - implantabilní kardioverter-defibrilátor

Kaskádový rodinný screening: Otec (dohledána dokumentace)

- Otec prodělal v 50 letech AIM, PCI RIA
- LVEF 30 %, hypertrabekularizace levé komory
- Četné KES, st.p. opakovaných RFA
- Zemřel v 57 letech na pokročilé srdeční selhání a farmakologicky nezvladatelné komorové arytmie

Otec: EKG a



Levá komora

Rozměry: EDD 65 mm, EDD/výška 36 mm/m, IVS 10 mm, ZS 9 mm

Funkce syst.: EF 20-25%, kinetika abnormální - těžká difúzní hypokinesa, dynamická obstrukce není

Funkce diast.: E 77 cm/s, A 25 cm/s, E/A 3.1, DTE 176 ms

Levá síň

Rozměry: LS (MMPLAX) 45 mm, A4C délka 62 mm, A4C plocha 27.0 cm², plicní žíly průtok S<D

Mitrální chlopeň

Popis: insuficience 3/5, stenóza žádná, 2-3/5

Aortální chlopeň

Měření: kořen aorty (MMPLAX) 32 mm

Popis: insuficience žádná, stenóza žádná, počet cípů 3

Pravá komora

Měření: rozměr PLAX 40 mm, PK_{PLAX}/EDD_{LK} 0.6, odhad systolické funkce z 2D lehce omezená, TAPSE 19 mm

Pravá síň

Měření: dlouhý rozměr 54 mm, příčný rozměr 40 mm

Trikuspidální chlopeň

Popis: insuficience 2/5 - PG max 38 mmHg, stenóza žádná, elektrody ano

Pulmonální chlopeň

Popis: insuficience 1/5, stenóza žádná

Perikard

patologická separace není

Dolní dutá žíla

respirační kolabování: nelze hodnotit

Textový popis a závěr

Levá komora vzhledem k výšce středně dilatovaná, s těžce omezenou systolickou funkcí, EF 20%, těžká difúzní hypokinesa, výrazná trabekulizace hrotu s
Levá síň dilatovaná, pravá síň též, septum síní normální.

Mitrální chlopeň je lehce zesílená s patrným tentigem cípů, lehká až středně významná mitrální insuficience centrálním tenčím a delším i

Aortální chlopeň trojcípá, lehce kalcifikovaná, bez vady.

Pravá komora hraniční velikosti, s lehce omezenou systolickou funkcí.

Lehká trikuspidální insuficience s max.grad. 38 mmHg, což při hůře přehledné DDŽ hodnotím jako PASP 48 mmHg minimálně lehce zvýšená, nelze v plicní

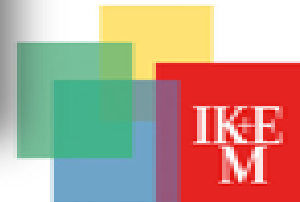
Stopová pulmonální insuficience.

Perikard bez patologické separace.



European
Reference
Network

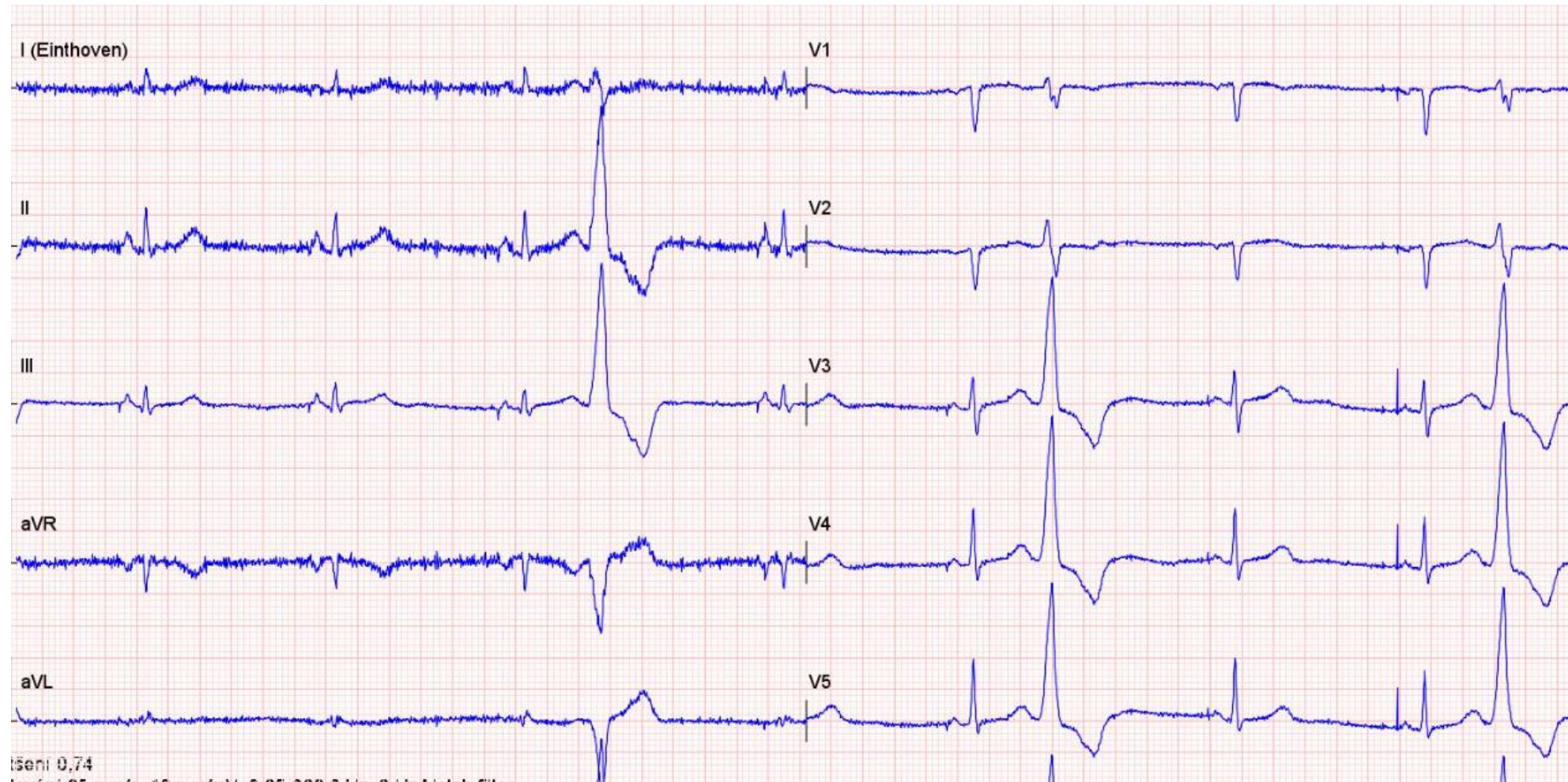
for rare or low prevalence
complex diseases



Kaskádový rodinný screening: Sestra

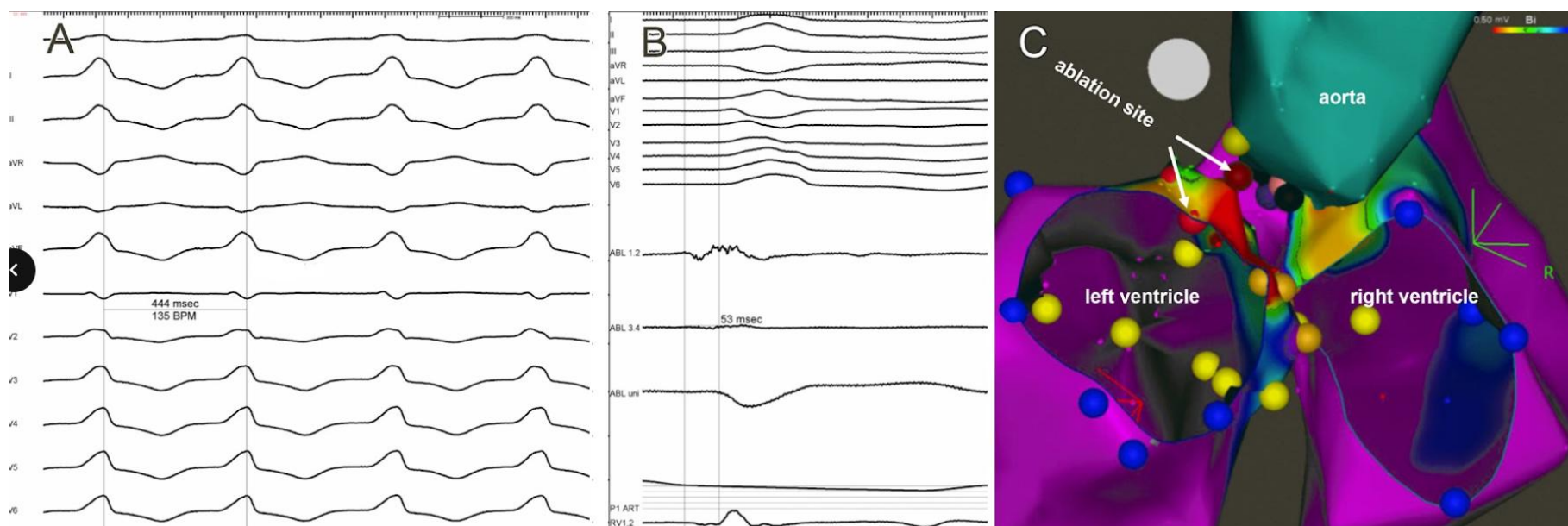
- Subjektivní palpitace, dosud neupadla do bezvědomí
- St.p. neurochirurgické operaci AV malformací v posteriorním thalamu v dětství
- St.p. operaci strabismu v dětství
- Sekundární epilepsie
- TTE:
BAV bez dysfunkce, mírná dilatace aorty ascendens (37 mm – 22 mm/m²)
NDLVC, LV EF 35 % se zvýšenou hypertrabekularizací hrotu
- CMR bez LGE

Sestra: EKG



Sestra: Další průběh

- Implantace ICD v primární prevenci
- Opakované adekvátní ATP terapie
- RFA KES z pravé aortální kapsičky



A – povrchové svody EKG

B – intrakardiální záznam elektrických signálů snímaných ablačním katetrem

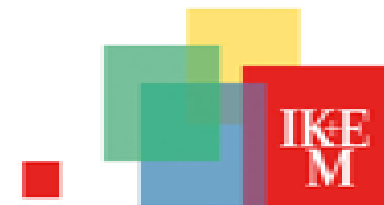
C - 3D elektroanatomická mapa srdce s vyznačením místa ablace



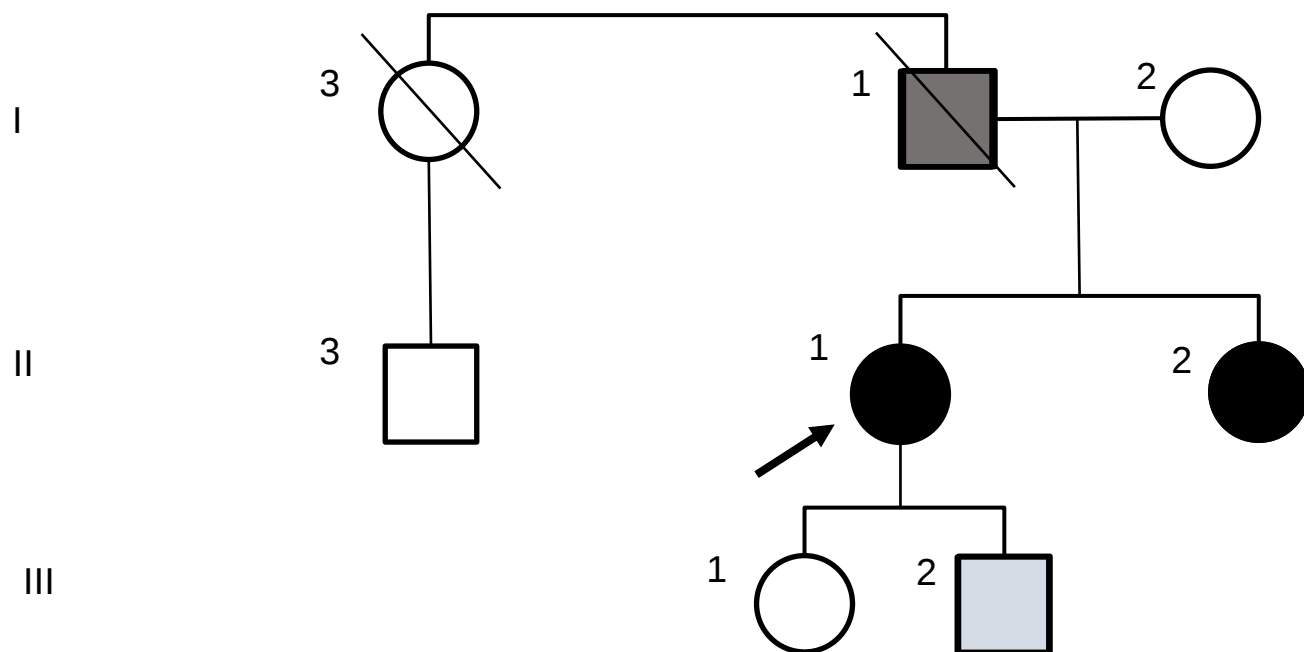
European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

ICD - implantabilní kardioverter-defibrilátor; ATP terapie - antitachykardická stimulace pomocí ICD; RFA KES - radiofrekvenční ablace komorových extrasystol



Rodokmen po provedení kaskádového rodinného screeningu



I. 1:
otec zemřel v 57 letech po dlouhé nemoci, měl
ICHS, implantován ICD, četné KES, hypertrabekularizace
hrotu, LV EF 20 %

II. 2:
sestra má také NDLVC, hypertrabekularizace hrotu,
četné KES z oblasti pravé aortální kapsičky při BAV

III. 2:
syn BAV, LV EF > 60 %, není hypertrabekularizace hrotu

II. 3, III. 1:
bratranec a dcera bez zřejmého strukturálního a/nebo
elektrického onemocnění srdečního svalu



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

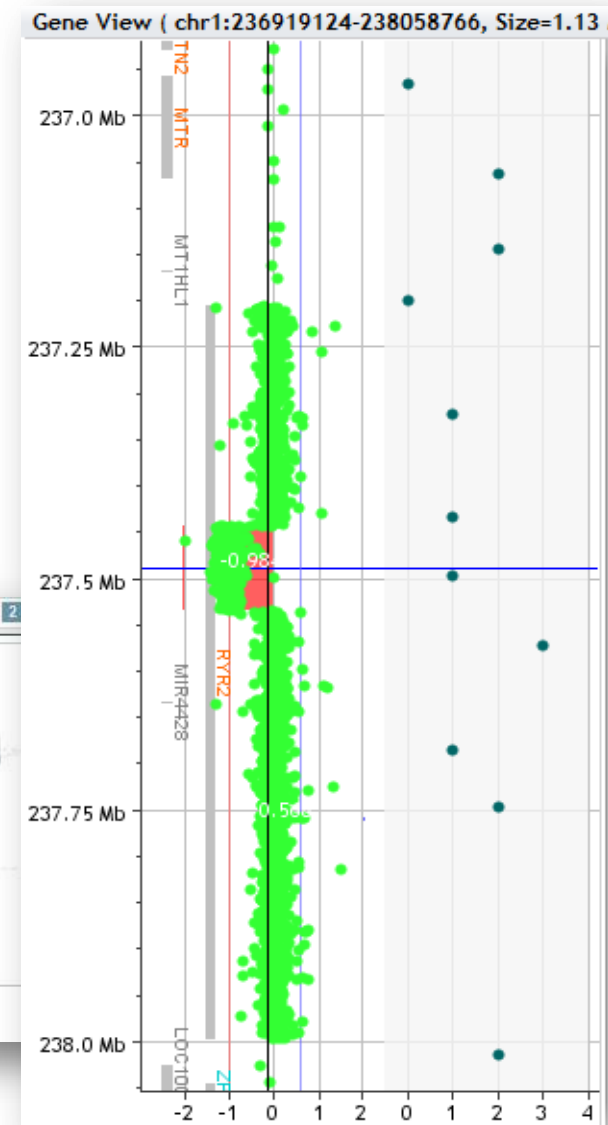
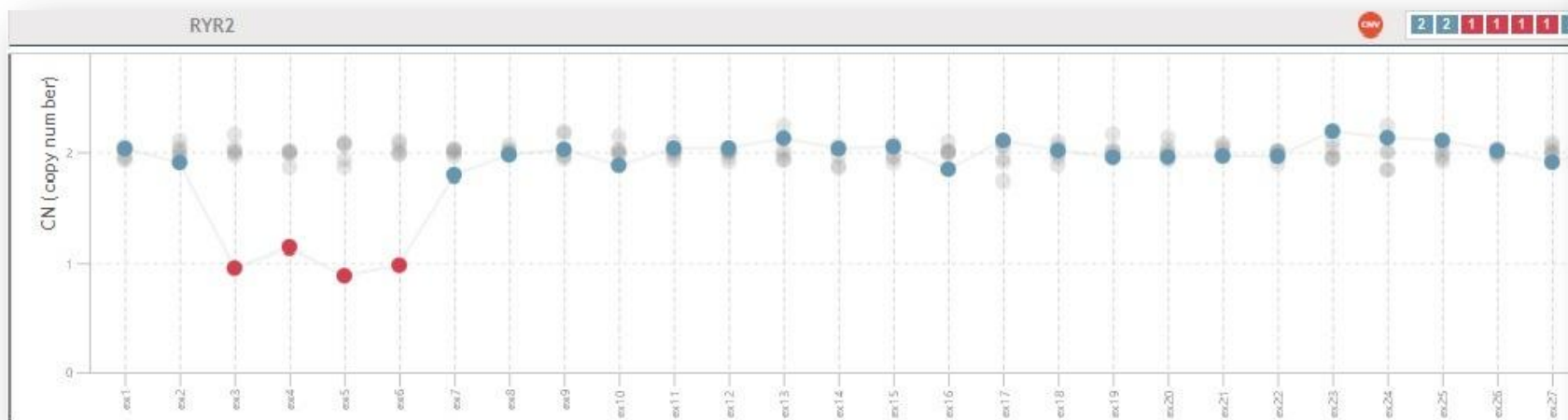
Genetický rodokmen: □ Muži; ○ Ženy; Generace I. až III.; Černá barva - jedinec vykazující daný znak/nemoc (v tomto případě žena ve II. generaci); Šedá barva - nosič genu nebo jedinec s odlišnou formou/projevem znaku (v I. generaci muž); Přeskrtnutí - jedinec již nežije; Šipka - označení probanda (osoba, která byla geneticky vyšetřena jako první); Horizontální čáry - partneři (rodiče); Vertikální čáry - označení potomků

ICD - implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; LV EF – ejekční frakce levé komory;
NDLVC – nedilatovaná kardiomyopatie levé komory; BAV – bikuspidální aortální chlopeč;



Molekulární genetické vyšetření

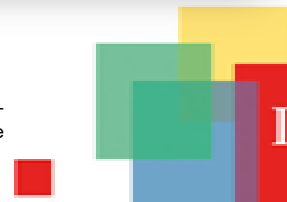
- Metoda NGS – CES (cca 5000 genů)
- Nález delece exonů 3, 4, 5 a 6 v genu pro RYR2



European
Reference
Network

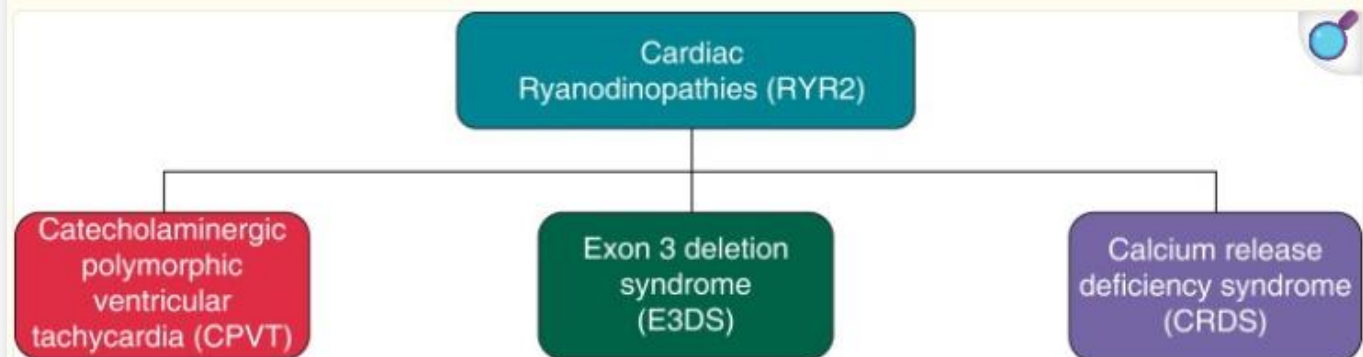
for rare or low prevalence
complex diseases

Exon - „funkční“ část genu kódující tvorbu konkrétního proteinu; Exom - soubor všech exonů v celém genomu, tvoří cca 1-2 % lidského genomu; Intron - nekódující úsek genu, v eukaryotních genech se exony střídají s introny; Varianta - jakákoli „odchylka“ v zápisu DNA oproti běžné referenční populaci; VUS (Variant of Uncertain Significance) - varianta nejasného významu (zatím se neví, zda škodí, nebo ne); Delece – konkrétní varianta, kdy chybí kousek určitého úseku DNA; Gen RYR2 (Ryanodine Receptor 2) - gen kódující výrobu proteinu zvaného ryanodinový receptor (funguje jako „ventil“ pro propouštění Ca^{2+} iontů uvnitř buněk srdečního svalu, klíčový receptor pro srdeční stah); NGS (Next-Generation Sequencing) - sekvenování nové generace, extrémně rychlá, výkonná metoda „čtení“ genetické informace; dokáže přečíst miliony úseků DNA najednou; CES (Clinical Exome Sequencing) - klinické sekvenování exomu, konkrétní aplikace NGS zaměřená pouze na exom (všechny exony) z něhož se vyfiltrují pouze geny spojené s lidskými chorobami.



Syndrom delece exonů v genu pro RYR2

Figure 1.

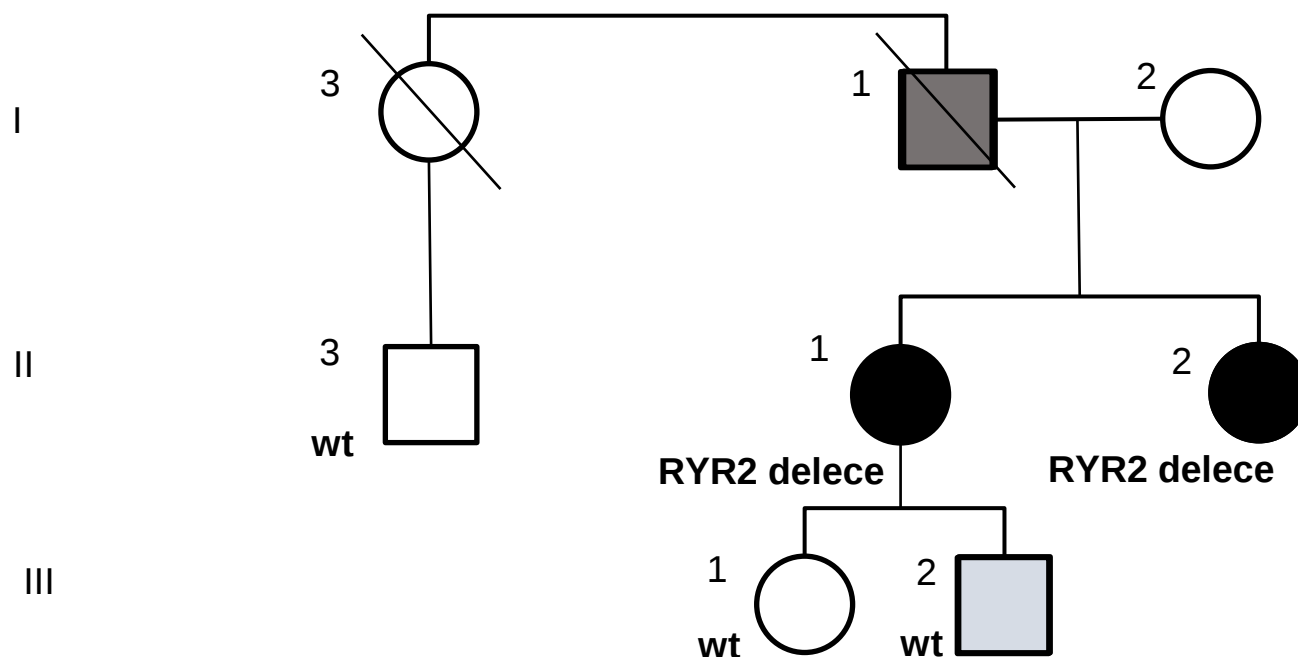


[Open in a new tab](#)

Cardiac ryanodinopathies. CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; CRDS, calcium release deficiency syndrome; E3DS, RYR2 exon-3 deletion syndrome.

Steinberg C, Roston TM, van der Werf C, Sanatani S, Chen SRW, Wilde AAM, et al. RYR2-ryanodinopathies: from calcium overload to calcium deficiency. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 2023 Jun 2;25(6):eua156.

Rodokmen po segregaci nalezené varianty



I. 1:
otec zemřel v 57 letech po dlouhé nemoci, měl
ICHS, implantován ICD, četné KES, hypertrabekularizace
hrotu, LV EF 20 %

II. 2:
sestra má také NDLVC, hypertrabekularizace hrotu,
četné KES z oblasti pravé aortální kapsičky při BAV

III. 2:
syn BAV, LV EF > 60 %, není hypertrabekularizace hrotu

II. 3:
bratranec bez zřejmého strukturálního a/nebo elektrického
onemocnění srdečního svalu



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Genetický rodokmen: □ Muži; ○ Ženy; Generace I. až III.; Černá barva - jedinec vykazující daný znak/nemoc (v tomto případě žena ve II. generaci); Šedá barva - nosič genu nebo jedinec s odlišnou formou/projevem znaku (v I. generaci muž); Přeskrtnutí - jedinec již nežije; Šipka - označení probanda (osoba, která byla geneticky vyšetřena jako první); Horizontální čáry - partneři (rodiče); Vertikální čáry - označení potomků;
ICD - implantabilní kardioverter-defibrilátor; KES – komorové extrasystoly; LV EF – ejekční frakce levé komory; NDLVC – nedilatovaná kardiomyopatie levé komory; BAV – bikuspidální aortální chlopeč; RYR2 (Ryanodine Receptor 2) - gen kódující výrobu proteinu zvaného ryanodinový receptor (funguje jako „ventil“ pro propouštění Ca²⁺ iontů uvnitř buněk srdečního svalu, klíčový receptor pro srdeční stah); wt (wild type) – divoká varianta genu, označení pro přirozené, nemutované formy genu



Výstup genetického vyšetření

- Stanovení přesné diagnózy (provedena ergometrie s obrazem bi-direkčních komorových arytmii ve smyslu CPVT)
- Možná individualizace péče o postižené jedince: neselektivní betablokátor sníží počty KES a počet výbojů ICD
- Přesný odhad rizika u příbuzných, kdy obě děti a bratranec nemají riziko srdečního selhání a život ohrožujících arytmii
- Syn zůstává ve sledování pro BAV
- BAV je pravděpodobně nezávislé druhé onemocnění v rodině

Psychologicko – etický dopad genetického vyšetření

- Stanovení přesné diagnózy umožní rodině jednodušší smíření s riziky a porozumění jejich onemocnění (vědomí, že jsou „vzácní“)
- Do budoucna je možná primární prevence onemocnění u další potomků (*preimplantační diagnostika*)
- Vyloučení přítomnosti příčinné varianty znamená vyloučení rizika srdeční zástavy a srdečního selhání pro rodinné příslušníky a jejich potomky
- Výzkum do budoucna - je vhodné zvážit podrobnější vyšetření pacientů s KES z oblasti aortálního kořene, zda nemají hypertrabekularizaci a bidirekční KES (→ provést genetické vyšetření)

Děkuji za pozornost!

www.kardiogenetika.cz

alice krebsova@ikem.cz