

Doc. MUDr. A. Křebsová Ph.D.



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

Network  
Heart Diseases  
(ERN GUARD-HEART)

Member  
Institut klinické a experimentální  
medicíny – Klinika kardiologie  
Centrum vysoce specializované péče  
o pacienty s dědičným kardiovaskulárním  
onemocněním

# GENETICKÁ VYŠETŘENÍ, U KOHO A KDY ?

# Dědičná kardiovaskulární onemocnění

**Risiko náhlé, předčasné, srdeční smrti (SCD)**

**Kardiomyopatie**

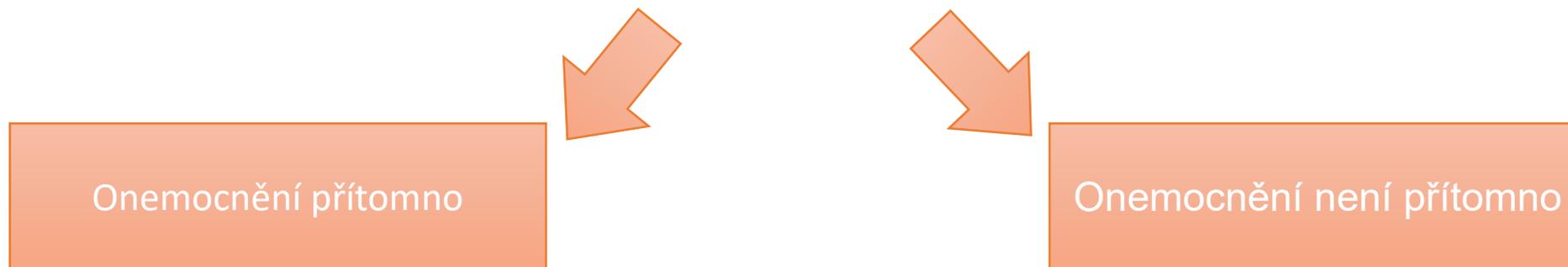
**Arytmogenní syndromy**

**Onemocnění aorty/chlopenní vady/vvv**

*Familiární hypercholesterolemie*

# Kaskádové vyšetření v rodině musí být součástí genetického vyšetření

## Kardiologické vyšetření jedinců v riziku



- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí
- Nabídnout vyšetření potomků (vyšetření od cca. 10. roku života) (kaskáda)

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

# Post mortem genetické vyšetření

Term	Definition
Sudden death	Non-traumatic, unexpected fatal event occurring within 1 hour of the onset of symptoms in an apparently healthy subject. If death is not witnessed, the definition applies when the victim was in good health 24 hours before the event.
SUDS and SUDI	Sudden death without an apparent cause and in which an autopsy has not been performed in an adult (SUDS) or in an infant <1 year of age (SUDI).
SCD	The term is used when: <ul style="list-style-type: none"><li>• A congenital, or acquired, potentially fatal cardiac condition was known to be present during life; OR</li><li>• Autopsy has identified a cardiac or vascular anomaly as the probable cause of the event; OR</li><li>• No obvious extra-cardiac causes have been identified by post-mortem examination and therefore an arrhythmic event is a likely cause of death.</li></ul>
SADS and SIDS	Both autopsy and toxicology investigations are inconclusive, the heart is structurally normal at gross and histological examination and non-cardiac aetiologies are excluded in adults (SADS) and in infants (SIDS).

# Aortální syndromy



ESC

European Society  
of Cardiology

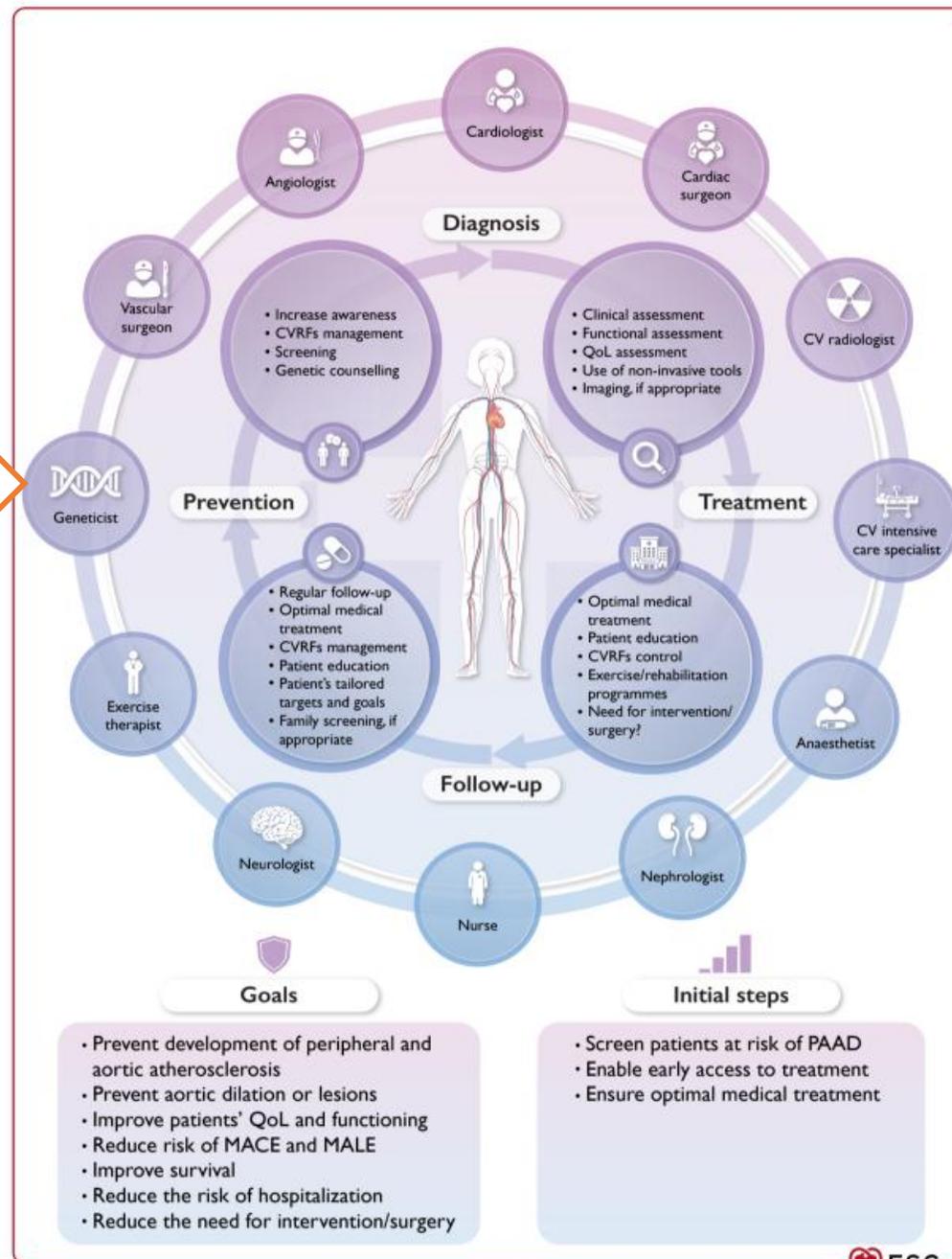
European Heart Journal (2024) 00, 1–163

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>

## 2024 ESC of peripheral Genetika součástí mezioborového týmu

Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC), endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Reference Network on Rare Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM)

Authors/Task Force Members: Lucia Mazzolai <sup>1</sup>, (Ch), Gisela Teixido-Tura <sup>2</sup>, (Task Force Co-ordinator) (Spain), Vinko Boc <sup>3</sup>, (Task Force Co-ordinator) (Switzerland), Eduardo Bossone <sup>4</sup> (Italy), Marianne Brodmann <sup>5</sup> (Austria), Alessandra Bura-Rivière <sup>6</sup> (France), Julie De Backer <sup>7</sup> (Belgium), Sebastien Deglise <sup>8</sup> (Switzerland), Alessandro Della Corte <sup>9</sup> (Italy), Christian Heiss <sup>10</sup> (United Kingdom), Marta Kałużna-Ochocka <sup>11</sup> (Poland), Donata Kurpas <sup>12</sup> (Poland), Carmel M. McEniery <sup>13</sup> (United Kingdom)



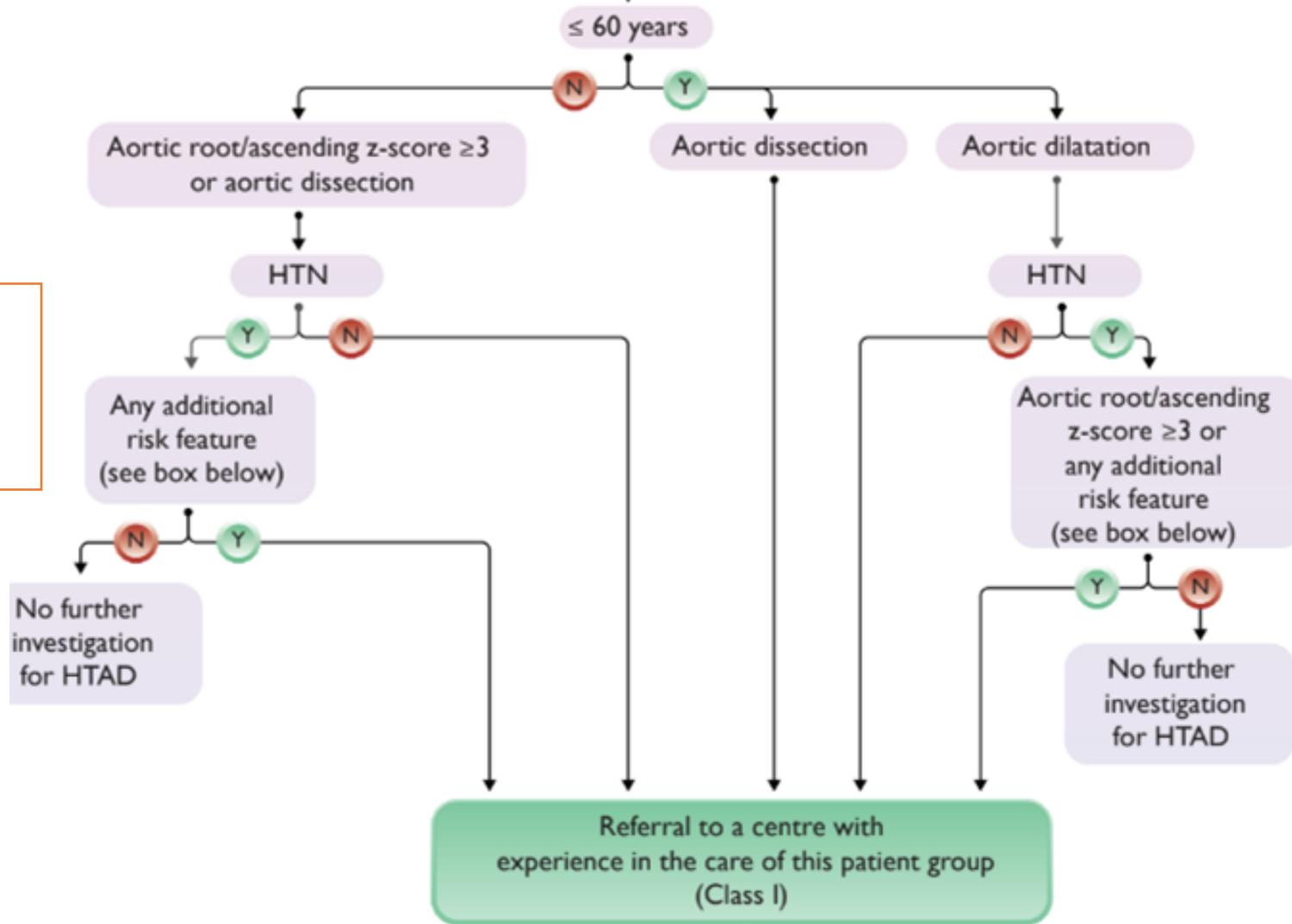
for rare or low prevalence  
complex diseases

# Kdy genetické vyšetření u aneurysmatu aorty?

- Věk
  - art. HTN
  - Rozměr aorty v z- score
  - Syndromální forma
  - Rodinná anamnéza
- additional risk features

## \* Family history of (either one):

- TAD
- Peripheral/intracranial artery aneurysm
- Unexplained Sudden death <60 years



# z-score

## Aortic Root Z-Score for Adults

[Z-Score for Adults - Marfan Foundation](#)

Male

Female

Height (cm): \*

185

Weight (Kg): \*

104

Age (Years): \*

62

BSA

2.28

Ao Root at sinuses of Valsalva (in cm): \*

4,5

Z-Score:

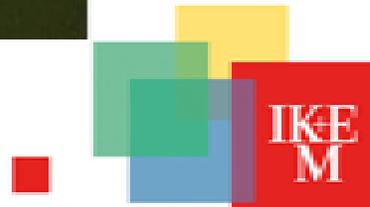
2.82

# Skolióza/deformita hrudníku, striae



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



# Gotické patro



# Kdy genetické vyšetření u bikuspidální aortální chlopně

Genetické vyšetření není obecně indikováno u nekomplikované, izolované BAV

Vždy nabídnout kaskádový rodinný screening

Syndromická forma  
(kořenový fenotyp  
valulární aortopatie)

Rodinná anamnéza\*

Referral to a centre with  
experience in the care of this patient group  
(Class I)

\* Family history of (either one):

- TAD
- Peripheral/intracranial artery aneurysm
- Unexplained Sudden death <60 years

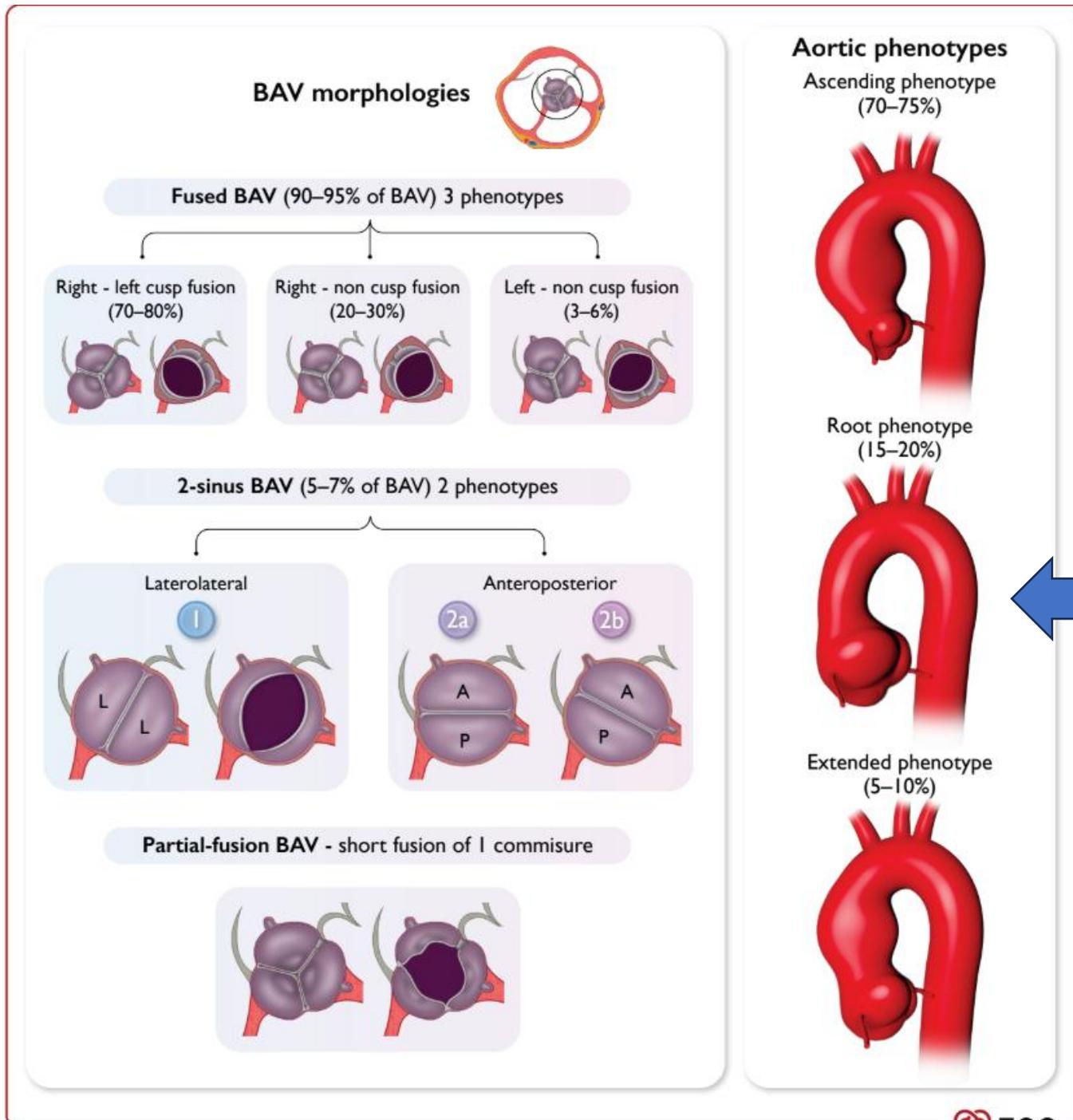


European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



# Bikuspidální valvuloaortopatie



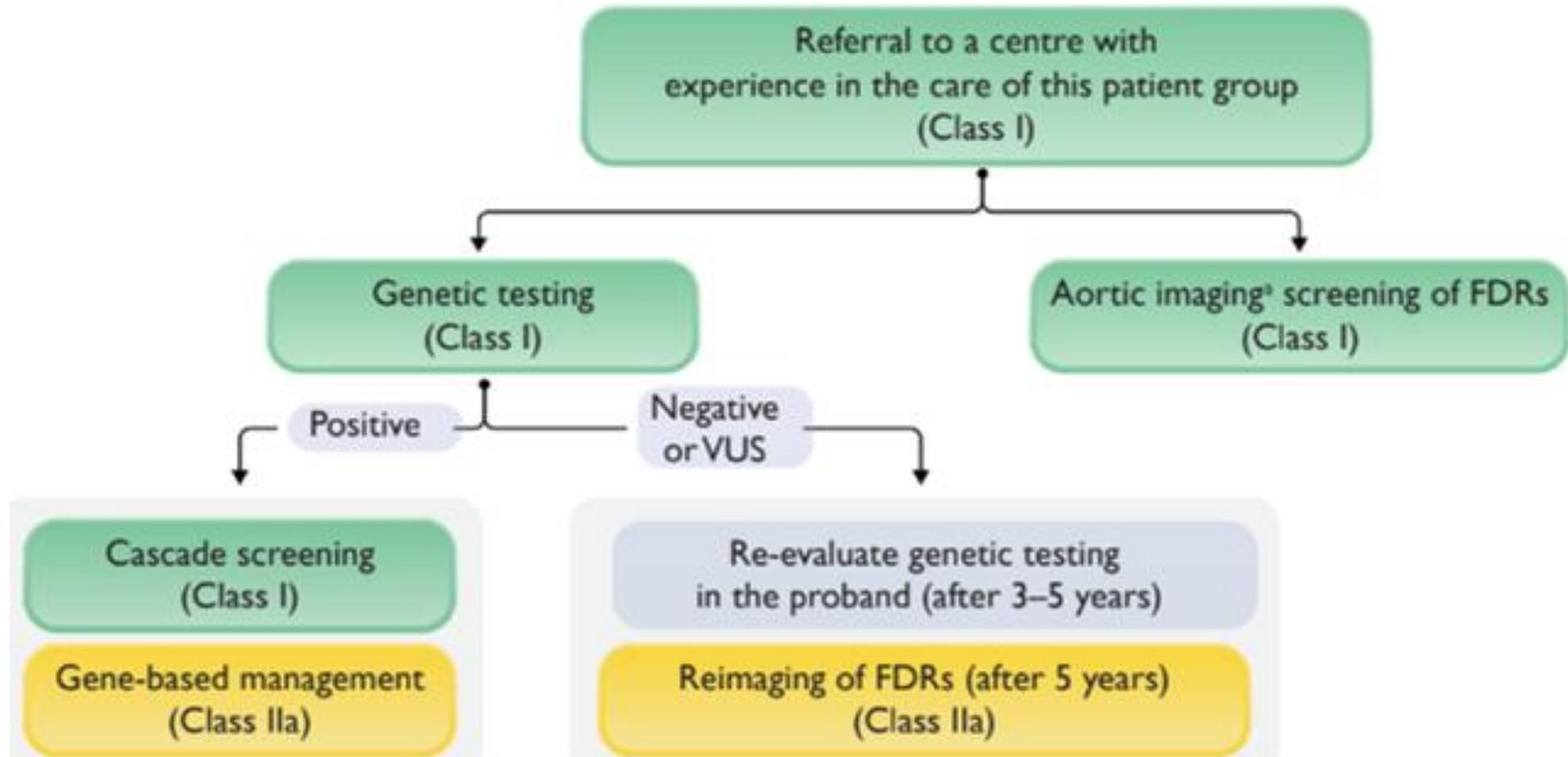
European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

Mazzolai et al. 2024, ESC Guidelines



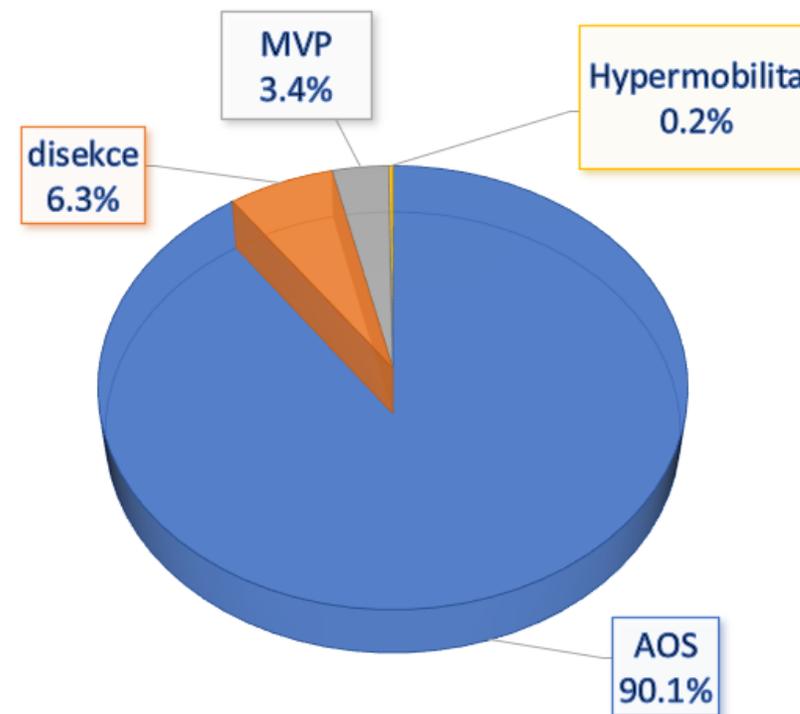
# Co provádí „expertní“ centrum



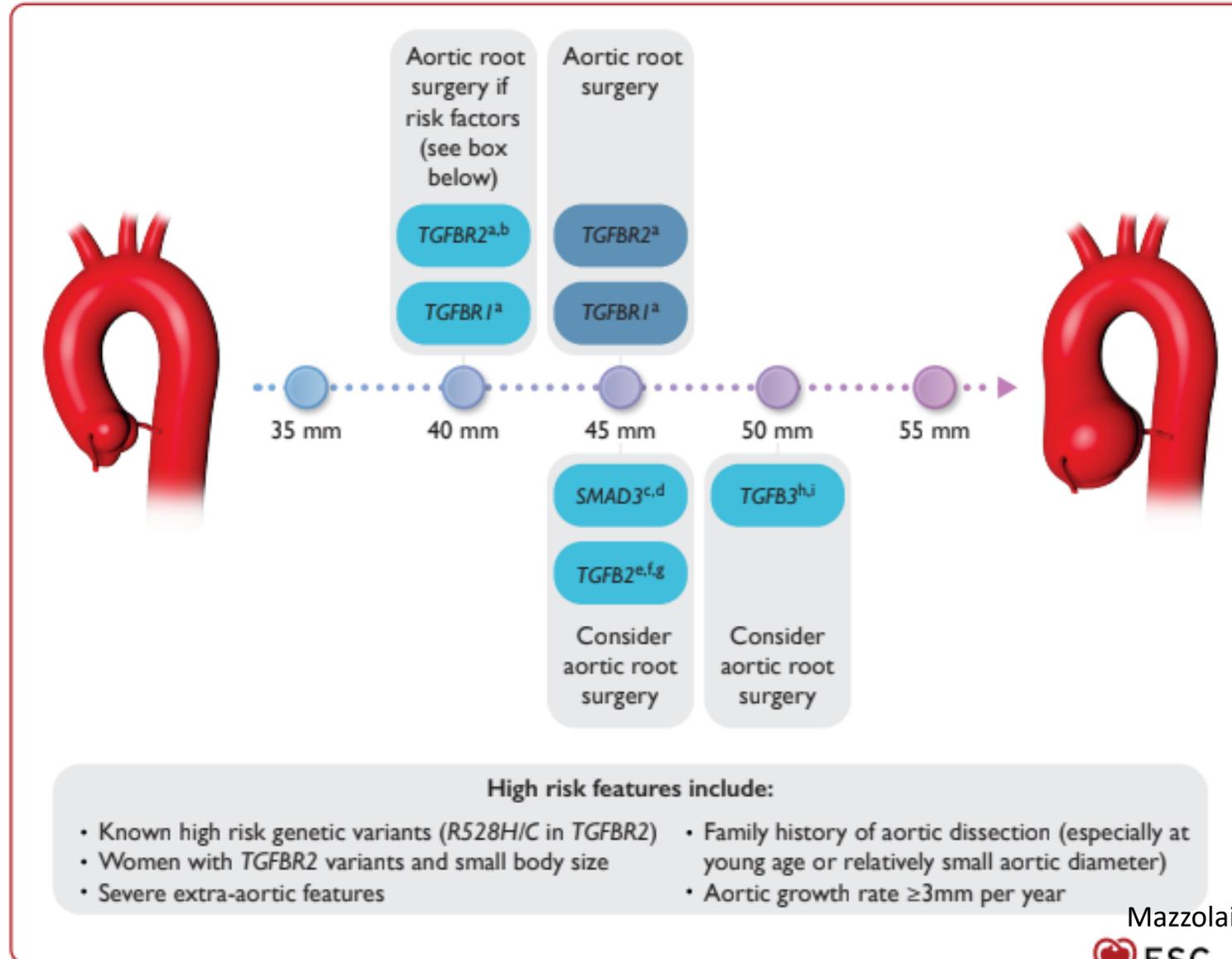
# Výsledky genetického screeningu v IKEM 2014-2025

Aortální syndromy	Proband	Příbuzný	Celkem
Počet klinicky vyšetřených jedinců	805	744	<b>1549</b>
Počet molekulárně-geneticky testovaných jedinců	648	422	<b>1070</b>
Počet G+ jedinců	105	35	<b>140</b>
% G+ jedinců	16%	8%	

AORTÁLNÍ SYNDROMY U PROBANDŮ



# Individualizovaná terapie u LDS dle DNA varianty



# Expertní centra :

Kardiolog

Genetik

Kardiochirurg

Molekulární  
genetik

Radiolog

Soudní lékař

Přidružené speciality

Angiolog

Lipidolog

Neurolog

Ortopéd

Oční lékař

Psycholog

Pediatr -  
kardiolog

# Závěry:

U pacienta s nálezem dilatace aorty je nutno znát věk, krevní tlak, rodinnou anamnézu a všimnout si alespoň pár možných další orgánových postižení

Zásadní je nabídnout kaskádový rodinný screening

Výnosnost genetického vyšetření je velmi malá, vhodné pečlivě zvážit a přenechat specializovanému centru

Expertní centra v ČR – nutno jejich budování a spolupráce/ERN VASCERN (NKVP)

# Děkuji za Vaši pozornost!

[alice.krebsova@ikem.cz](mailto:alice.krebsova@ikem.cz)

# Aortální syndromy – indikace k náhradě >55 mm (52 mm) nebo

Ascending aortic or root replacement may be considered at a maximum diameter of  $\geq 50$  mm in patients with proximal aorta dilatation who can be offered surgery with low predicted risk<sup>c</sup> and present with any of the following:<sup>153–155,891,892</sup>

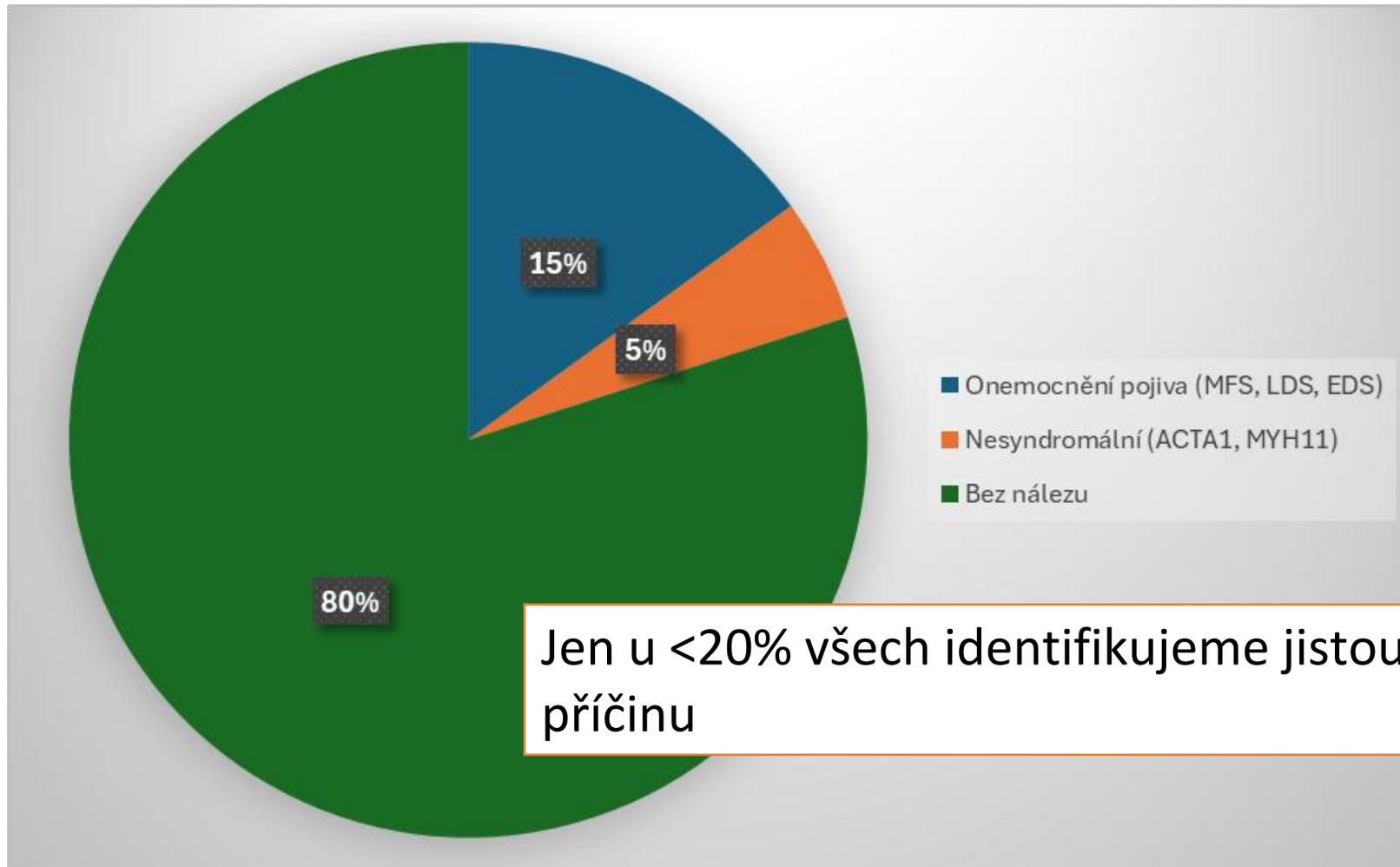
- Growth of the aortic diameter  $\geq 3$  mm per year
- Resistant hypertension<sup>d</sup>
- Short stature <1.69 m
- Root phenotype
- Aortic length<sup>e</sup> >11 cm
- Age <50 years
- Desire for pregnancy
- Aortic coarctation

**IIb**

**B**

© ESC 2024

# Kolik jistých molekulárních příčin identifikujeme?



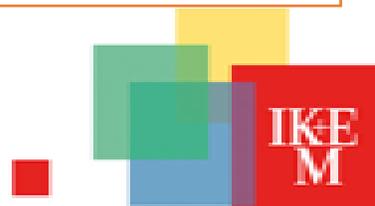
Jen u <20% všech identifikujeme jistou molekulární příčinu



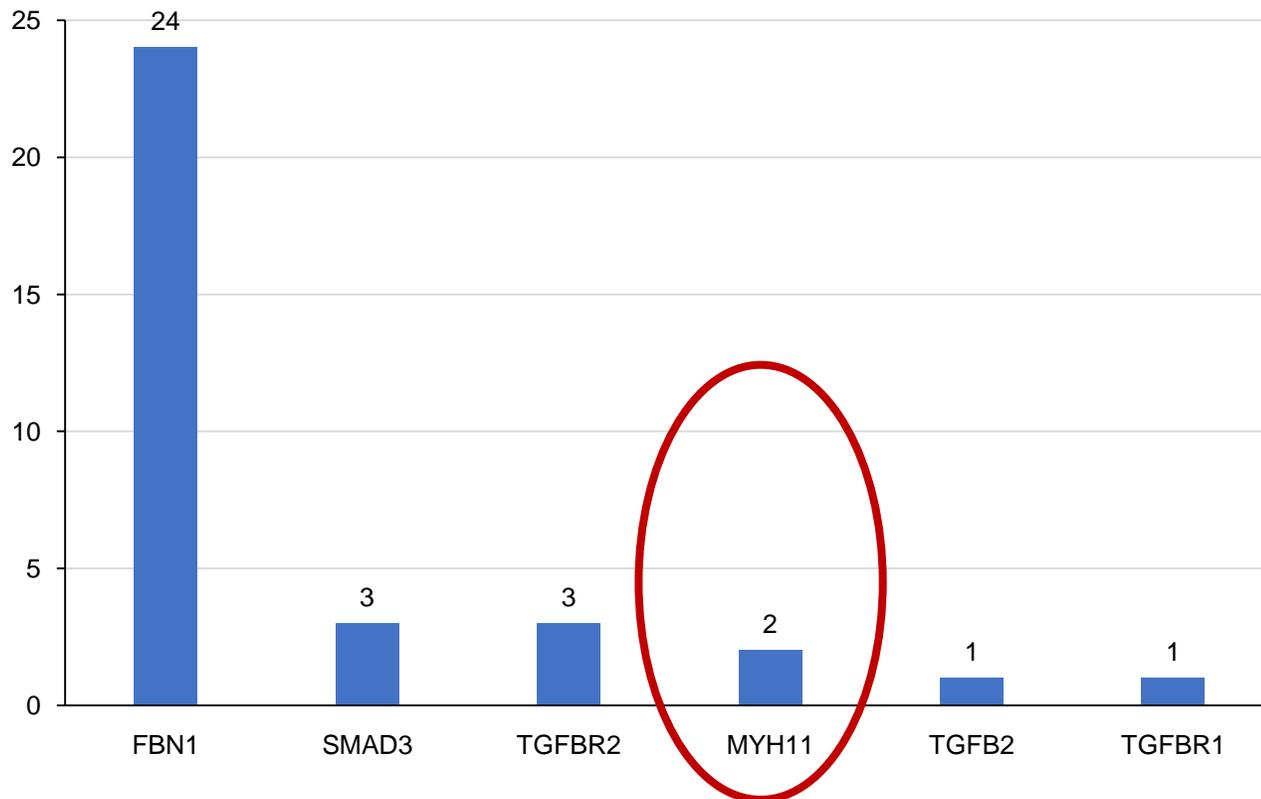
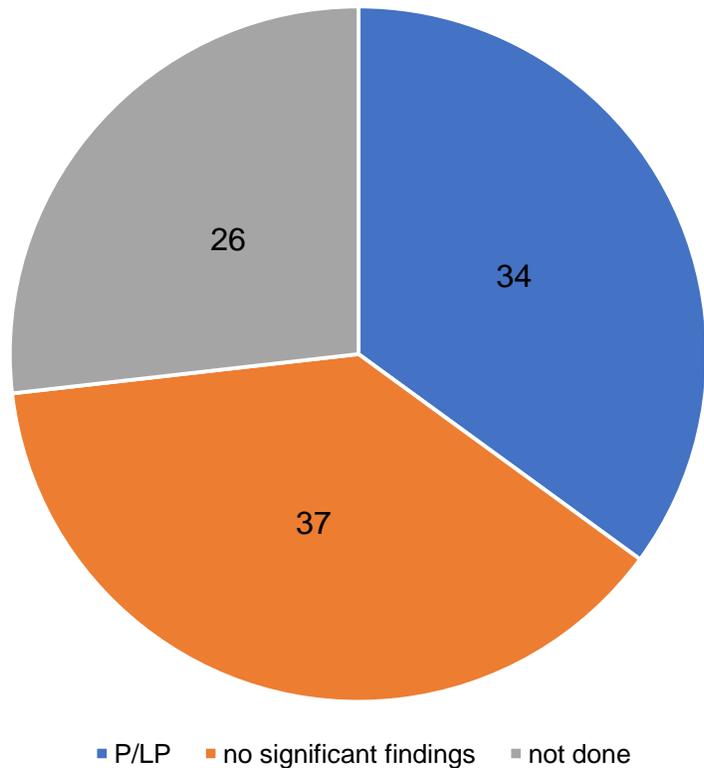
European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

Upraveno dle Prof. Loeys, 2024 a vlastní výsledky



# Genetické nálezy u operovaných pacientů



47% pacientů, kteří měli genetické vyšetření měli P/LP variantu (34/71 jedinců), MFS a LDS 1-4, sarkomerická forma

(2)

# Marfanův syndrom a jemu podobné odhadem 20% všech aortopatií



LOEYS-DIETZ SYNDROME

ECTOPIA LENTIS SYNDROME

EHLERS-DANLOS SYNDROME

BEALS SYNDROME

FAMILIAL THORACIC AORTIC ANEURYSM  
AND DISSECTION

BICUSPID AORTIC VALVE

MASS PHENOTYPE

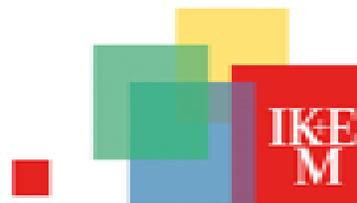
STICKLER SYNDROME

SHPRINTZEN-GOLDBERG SYNDROME



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



Syndromic HTAD		
Marfan	FBN1	>90%
Loeys-Dietz	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFBR2, TGFBR3, SMAD2	Unknown
Vascular Ehlers-Danlos	COL3A1	>95%
Multisystemic smooth muscle dysfunction	ACTA2 (R179)	100%
Meester-Loeys	BGN	Unknown
FLNA deficiency	FLNA	100%
Non-syndromic HTAD		
	ACTA2	10%–20%
	TGFBR1/2	3%–5%
	FBN1	3%
	MYLK	Unknown
	SMAD2/3	2%
	TGFBR2/3	Unknown
	MYH11	Unknown
	PRKG1	Unknown
	LOX	Unknown
	MFAP5	Unknown
Rare syndromes/disease entities with aortic disease		
Sick sinus syndrome	HCN4	
Bicuspid aortic valve	NOTCH1, MAT2A	
Polycystic kidney disease	PKD1/2	
Shprintzen-Goldberg syndrome	SKI	
Arterial tortuosity syndrome	SLC2A10	
Juvenile polyposis syndrome	SMAD4	


THE MARFAN FOUNDATION

Conditions
Living With Marfan
Research
Resources
Get Involved
About Us
DONATE

Conditions
Know the Signs
Getting Diagnosed
Emergency Preparedness

**Key Features of Marfan Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Neonatal Marfan Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Loeys-Dietz Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (VEDS)**

LEARN MORE >

**Key Features of Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome (kEDS)**

LEARN MORE >

**Key Features of Stickler Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Beals Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Bicuspid Aortic Valve**

LEARN MORE >

**Key Features of Ectopia Lentis Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Ehlers-Danlos Syndrome**

LEARN MORE >

**Key Features of Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection**

LEARN MORE >

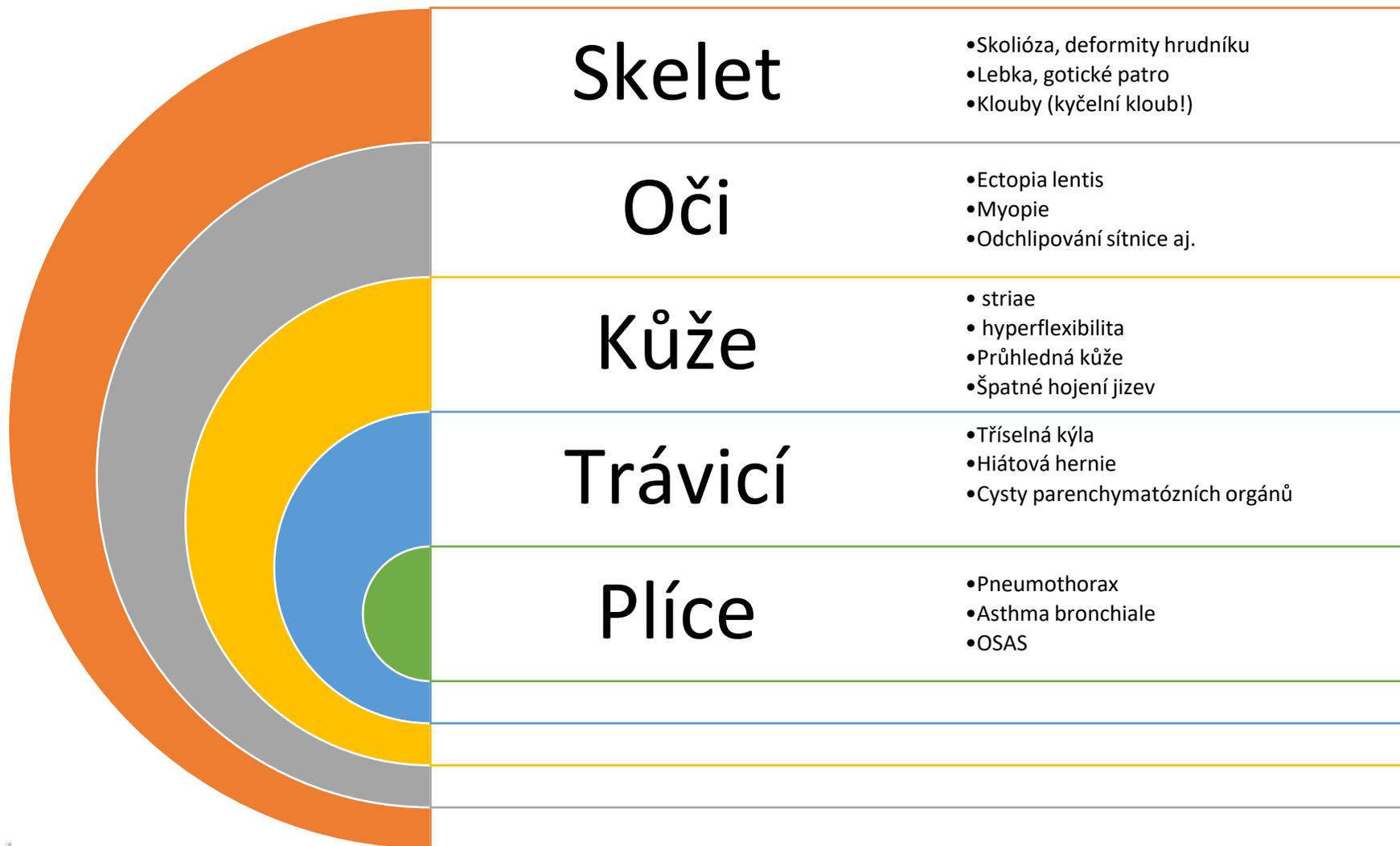
**Key Features of Mass Phenotype**

LEARN MORE >

**Key Features of Shprintzen-Goldberg Syndrome**

LEARN MORE >

# Syndromální (multiorgánové) postižení

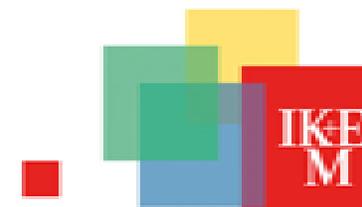


Skelet	<ul style="list-style-type: none"><li>•Skolióza, deformity hrudníku</li><li>•Lebka, gotické patro</li><li>•Klouby (kyčelní kloub!)</li></ul>
Oči	<ul style="list-style-type: none"><li>•Ectopia lentis</li><li>•Myopie</li><li>•Odchlípnutí sítnice aj.</li></ul>
Kůže	<ul style="list-style-type: none"><li>• striae</li><li>• hyperflexibilita</li><li>•Průhledná kůže</li><li>•Špatné hojení jizev</li></ul>
Trávicí	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tříselná kýla</li><li>•Hiátová hernie</li><li>•Cysty parenchymatózních orgánů</li></ul>
Plíce	<ul style="list-style-type: none"><li>•Pneumothorax</li><li>•Asthma bronchiale</li><li>•OSAS</li></ul>

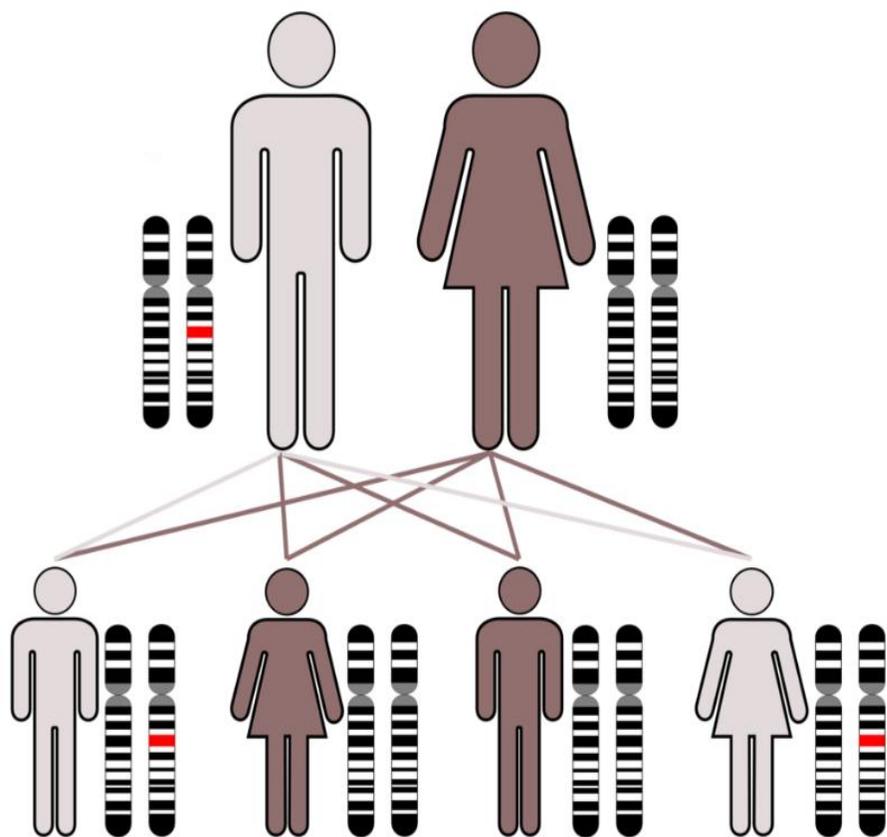


European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



# Dědičnost KVO v dospělém věku: nejčastěji AD



**Autozomálně dominantní**

**50% riziko přenosu mutace**

**Nezávisle na pohlaví**

**Riziko SCD!!!**

# Současná guidelines (Mazzolai et al. 2024)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Surgery is recommended in patients with dilatation of the aortic root or ascending aorta with a tricuspid aortic valve and a maximum diameter of $\geq 55$ mm. <sup>172,894,899,904</sup>	I	B
Valve-sparing aortic root replacement is recommended in patients with aortic root dilatation if performed in experienced centres and durable results are expected. <sup>961-965</sup>	I	B
In patients with dilatation of the tubular ascending aorta who can be offered surgery with low predicted risk, <sup>c</sup> ascending aortic replacement should be considered at a maximum diameter $> 52$ mm. <sup>153,981,983</sup>	IIa	B

Ascending aortic or root replacement may be considered at a maximum diameter of  $\geq 50$  mm in patients with proximal aorta dilatation who can be offered surgery with low predicted risk<sup>c</sup> and present with any of the following: <sup>153-155,891,892</sup>

- Growth of the aortic diameter  $\geq 3$  mm per year
- Resistant hypertension<sup>d</sup>
- Short stature  $< 1.69$  m
- Root phenotype
- Aortic length<sup>e</sup>  $> 11$  cm
- Age  $< 50$  years
- Desire for pregnancy
- Aortic coarctation

IIb

B

Podle mne chybí:  
+RA a rozměr, při které k disekci došlo u příbuzného



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

IKE  
M