

Náhlá srdeční smrt u dědičných kardiovaskulárních onemocnění

MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.¹, Mgr. Bc. Eva Kutílková, Ph.D.¹, prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.²

¹IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Praha, ERN GUARD Heart

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha, ERN ITHACA

Náhlá srdeční smrt (SCD) u jedinců mladších 50 let je ve významném procentu způsobena dědičným kardiovaskulárním onemocněním. Identifikace těchto případů, provedení post mortem genetického vyšetření a kardiologické screeningové vyšetření přímých příbuzných je prvním krokem k primární prevenci srdeční smrti u pozůstalých a vyžaduje multidisciplinární a multicentrickou spolupráci.

Mezi dědičná kardiovaskulární onemocnění patří onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie), elektrická onemocnění (arytmogenní syndromy) a dědičná onemocnění aorty a velkých cév, kdy nemocným hrozí předčasná srdeční zástava nebo akutní disekce velkých cév.

Kardiogenetické vyšetření je komplexní mezioborové vyšetření, na kterém se podílejí kardiologové, molekulární a kliničtí genetici, pitvající lékaři i psychologové.

Praktičtí lékaři jsou často první, na které se pozůstalí obrazejí, a jejich doporučení je často zásadní pro další osud příbuzných. Komunikace mezi jednotlivými odborníky i týmy jednotlivých center je zcela zásadní pro zajištění péče o pacienty s často velmi vzácnou formou dědičného onemocnění s rizikem náhlé srdeční smrti.

Klíčová slova: dědičná kardiovaskulární onemocnění, genetická analýza, kaskádový rodinný screening.

Sudden cardiac death and its prevention

A significant percentage of sudden cardiac death (SCD) in individuals under 50 years of age is caused by hereditary cardiovascular disease. Identifying these cases, performing post-mortem genetic testing and cardiac screening of direct relatives is the first step to primary prevention of cardiac death in survivors and requires multidisciplinary and multicentre collaboration.

Hereditary cardiovascular diseases include diseases of the heart muscle (cardiomyopathy), electrical diseases (arrhythmogenic syndromes) and hereditary diseases of the aorta and large vessels, where patients are at risk of premature cardiac arrest or acute dissection of large vessels.

Cardiogenetic examination is a complex interdisciplinary examination in which cardiologists, molecular and clinical geneticists, pathologists and psychologists participate.

General practitioners are often the first to be contacted by the bereaved and their recommendation is often crucial to the next fate of the relatives.

Communication between individual experts and teams of individual centres is absolutely essential to ensure care for patients with an often very rare form of hereditary disease with a risk of sudden cardiac death.

Key words: hereditary cardiovascular diseases, genetic analysis, cascade family screening.

Úvod

Dědičná kardiovaskulární onemocnění se dělí do tří hlavních skupin onemocnění

srdečního svalu: 1. dědičné kardiomyopatie, 2. dědičné arytmiické syndromy spojené s normálním strukturálním nálezem na srdci

a 3. dědičné aortální syndromy často spojené s chlopenními vadami typu bikuspidální aortální chlopeč nebo prolapsu mitrální chlopeč



MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.
IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění
alice.krebsova@ikem.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(5):269-273

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2023

Obr. 1. Typy dědičných kardiovaskulárních onemocnění spojených s náhlou srdeční smrtí

Dědičná kardiovaskulární onemocnění s rizikem náhlé srdeční smrti:

- Onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie)
- Elektrické onemocnění srdečního svalu (arytmické syndromy)
- Dědičná onemocnění velkých cév s rizikem jejich prasknutí (aneurysma a disekce) a chlopenní vady
- Dědičná hyperlipoproteinemie s rizikem předčasné aterosklerózy

ně. Do skupin dědičných kardiovaskulárních onemocnění je vhodné zařadit také dědičné metabolické onemocnění typu familiární hyperlipidemie, kterou léčí v současné době lipidologové a jejíž následky řeší především kardiologové či angiologové. Na familiární hypercholesterolemii je potřeba myslet při hladinách LDL-cholesterolu nad 5 mmol/l, výskytu šlachových xantomů a srdečním infarktu (či jiných komplikacích aterosklerózy) u mužů < 50 a žen < 60 let jak v osobní, tak rodinné anamnéze (1–3).

Společným jmenovatelem dědičných kardiovaskulárních onemocnění je riziko náhlé srdeční smrti, a to často u jedinců mladších 50 let (Obr. 1) (4).

Naprostá většina dědičných kardiovaskulárních onemocnění se dědí autosomálně dominantně, tedy příbuzní postižených jedinců jsou v 50% riziku nosičství příčinné varianty a současně v riziku náhlé srdeční smrti (Obr. 2). Malé procento dědičných kardiovaskulárních onemocnění vykazuje dědičnost autosomálně recesivní, X-vázanou, nebo mitochondriální.

Ve všech případech je intenzita onemocnění u nosičů patogenní DNA varianty velmi různá, onemocnění tak může přeskočit generaci, či generace. Mnohá dědičná onemocnění postihují v různé míře nejen srdce, ale i jiné orgánové systémy (kosterní svaly, oči, páteř, klouby apod.) (2, 3).

Kdy pomyslet na možné opakované riziko náhlé srdeční smrti v ambulanci praktického lékaře

Praktický lékař by měl odeslat příbuzné nebo pozůstalé ke screeningovému kardiologickému vyšetření zejména v případech, kdy v rodině zemřel prvostupňový příbuzný náhle z nejasných důvodů ve věku < 50 let, nebo byla posmrtně stanovena diagnóza kardiomyopatie, akutní disekce velké cévy či potenciálně

dědičných chlopenních vad. Na možné dědičné riziko by se mělo pomyslet i v případě náhlého úmrtí v epileptickém záchvatu (Obr. 3 a 4) (5).

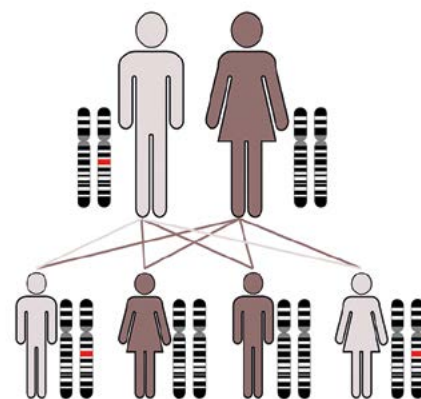
Samozřejmostí je také odeslání pacienta na kardiologické vyšetření i v případě diskretních obtíží, obzvláště, pokud je v rodinné anamnéze případ předčasného úmrtí, předčasné mozkové příhody, srdečního selhání, nutnosti implantace kardiostimulátoru nebo nutnosti zákroku na chlopenních apod. (Obr. 3) (6).

Principy a možnosti genetického vyšetření v případě dědičného kardiovaskulárního onemocnění či náhlé srdeční smrti

Indikaci ke kardiogenetické konzultaci stanoví ošetřující kardiolog nebo lipidolog, pokud zjistil klinickou diagnózu některé z forem dědičného kardiovaskulárního onemocnění.

Indikaci ke kardiogenetickému vyšetření stanovuje ale také pitvající lékař nebo lékař urgentní/intenzivní medicíny, pokud je podezření na náhlou srdeční smrt. Nezbytné je

Obr. 2. Princip dědičnosti u kardiovaskulárních onemocnění: nejčastěji se jedná o autosomálně dominantní dědičnost, kdy je přenos vloh nezávislý na pohlaví a přímí příbuzní mají 50% pravděpodobnost nosičství dané vlohy



standardizované provedení pitvy náhle zemřelé osoby, včetně spektra doplňujících laboratorních vyšetření, a následná úzká spolupráce klinických lékařů s pitvajícími lékaři (5, 7).

Dle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezu jsou mezinárodně definovány kategorie příčin náhlé srdeční smrti (Tab. 1). Na formu dědičného onemocnění je vhodné pomyslet v případě náhlého nevyjasněného úmrtí osob mladších 50 let (SADS – náhlá arytmiická smrt, SUD – náhlá neočekávaná smrt), při posmrtné diagnóze kardiomyopatie, akutní disekce velké cévy i úmrtí v epileptickém záchvatu (Obr. 4) (5).

Obr. 3. Kdy pomyslet na potenciálně dědičné onemocnění

Kdy myslet na výskyt vzácného dědičného kardiovaskulárního onemocnění v rodině:

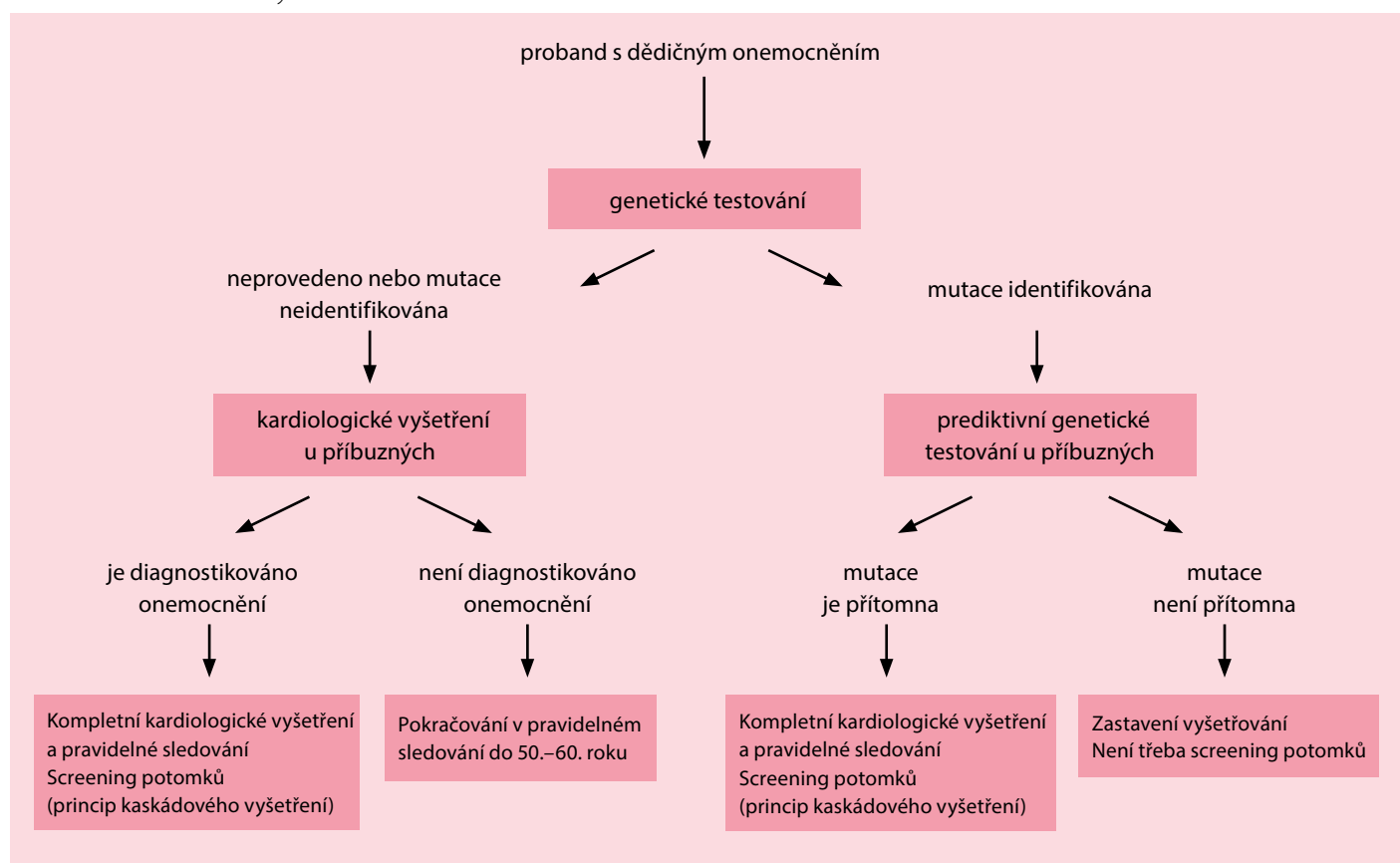
- Zemřel ≥ 1 člen rodiny ve věku < 50 let, ačkoliv byl do té doby zdravý
- Potřebovali ≥ 1 člen rodiny implantaci kardiostimulátoru/defibrilátoru před 50. rokem života?
- Léčil, nebo léčí se ≥ 1 členové rodiny se srdečním selháním a/nebo poruchami srdečního rytmu od věku < 50 let?
- Vyskytují se v rodině ≥ 1 příbuzní, kteří mají předčasnou aterosklerózu velkých tepen?
- Potřebovali ≥ 1 členové rodiny operaci chlopně a/nebo hlavní tepny (aorty)?

Obr. 4. Principy kardiogenetického vyšetření

Kdy je doporučeno posmrtné genetické vyšetření:

- Náhlá nevysvětlitelná smrt u mladších < 50 let včetně kojenců nebo dle rodinné anamnézy a zájmu rodiny (SADS, SIDS, SUDS, SUDI)
- Aneurysma/disekce hrudní aorty / disekce koronárních cév
- Posmrtná diagnóza kardiomyopatie
- Akutní infarkt myokardu u mužů < 50 let a žen < 60 let

Obr. 5. Kaskádové rodinné vyšetření



Tab. 1. Kategorie typů náhlé srdeční smrti

Kategorie pitevních nálezů	Definice
Náhlá srdeční smrt (SCD)	Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případě přítomnosti svědků a smrt bez svědků během 24 hodin od posledního kontaktu a svědectví o životě osoby.
Náhlá arytmiická smrt (SADS)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího 1 rok s negativním patologickým a toxikologickým nálezem.
Náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších, nebo starších 1 roku (SUD, SUDI)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího nebo staršího 1 rok, kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nesplňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt, nebo pitva nebyla provedena.
Náhlé úmrtí epileptika	Náhlé úmrtí u osoby se známou epilepsií v předchorobí, bez známek traumatu, s negativním patologickým a toxikologickým nálezem post mortem.
Syndrom náhlého úmrtí dítěte (SIDS)	Náhlé úmrtí jedince mladšího 1 rok, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem.

Tab. 2. Základní principy a indikace genetického/molekulárně genetického vyšetření

Pacient má zájem a genetické vyšetření by mohlo blíže určit povahu onemocnění a vést k individualizaci terapie a lepšímu odhadu prognózy.
Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení svého rizika onemocnění a následnou péči.
Pacient/jeho rodiče zvažují narození potomka a mají zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění.
Jsou přítomny známky syndromální/multiorgánové formy onemocnění a je vysoká šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory, TTR (transthyretin) amyloidóza, rozměry aorty vhodné k preventivnímu kardiokirurgickému zákroku apod.).
Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy srdečního selhání.

Kardiogenetická péče představuje v principu mezioborové, komplexní vyšetření. Jeho součástí je klinicko-genetická konzultace se

získáním podrobné osobní a rodinné anamnézy. V rámci osobní anamnézy je kromě podrobného kardiologického vyšetření včetně

specifických zátěžových i farmakologických testů vhodné se zaměřit na zjištění všech průvodních neurologických, jaterních, renálních a jiných onemocnění, která se mohou vyskytovat v rámci syndromového postižení (4, 6, 8).

Součástí konzultace je také sestavení rodokmenu alespoň ve 3 generacích s určením dalších rodinných příslušníků v riziku onemocnění. Těmto by mělo být nabídnuto kardiologické screeningové vyšetření s cílem primární prevence závažných komplikací na principech kaskádového rodinného vyšetření. Zásadní je i fakt, že pokud se v rodině neprovede molekulárně genetické vyšetření, nebo nezdaří identifikace jednoznačné molekulární příčiny, musí být kardiologická screeningová vyšetření opakovaně prováděna do 50.–60. roku života dle typu onemocnění (Obr. 5) (6).

Všichni pacienti s potenciálně dědičnou formou kardiovaskulárního onemocnění by měli projít klinicko-genetickou konzultací a mělo by jim být nabídnuto kardiologické screeningové vyšetření příbuzných v riziku. Molekulárně genetické vyšetření je prováděno obzvláště tehdy, pokud je z konzultace pravděpodobné, že pacient i rodina mají zájem, chtějí se dozvědět svá rizika a zdravotní

stav, chtějí v budoucích generacích zabránit narození potomka s rizikem onemocnění, nebo pokud je patrné, že se jedná o multiorgánové postižení s obecně vyšší šancí na individualizaci péče o nemocného (Tab. 2).

Současné metody molekulárně genetického vyšetření a jeho výstupy

Využívání nových sekvenačních metod molekulární genetiky, tzv. sekvenování nové generace (anglicky: next generation sequencing – NGS), nebo také masivně paralelní sekvenování, významně technicky i ekonomicky zpřístupnilo molekulárně genetické testování. Touto metodou je možné získat sekvenci například celé kódující DNA mnoha pacientů během několika málo dní. Nicméně metoda generuje velké množství genetických variant, jejichž význam pro vznik onemocnění u jednotlivých pacientů je často obtížné posoudit. S postupujícími zkušenostmi s NGS se paradoxně podíl zcela jistých, nebo velmi pravděpodobných příčinných variant DNA (P – pathogenic / LP-likely pathogenic) snižuje a jistá molekulární příčina je detekována v průměru jen u 1/3 nemocných (9).

Procento zachytu příčinných variant záleží významně i na tom, zda diagnóza dědičného onemocnění byla stanovena spolehlivě. Jinými slovy, genetické vyšetření není indikováno při klinicko-diagnostické nejistotě, neboť obzvláště negativní výsledky NGS klinické podezření ani nevyvrátí, ani nepotvrdí (2).

V současné době jsou v ČR dostupné metody sekvenování nové generace v rozsahu tzv. klinického exomu, tedy cca 5 500 nebo tzv. celoexomového sekvenování cca 20 000 genů, jejichž genové produkty a funkce jsou známy. Naprostá většina nalezených variant DNA představuje varianty nejasného významu, které by ale spíše neměly být s rodinou komunikovány, aby se nespustila zbytečně kaskáda

vyšetření a nezpůsobila traumatizace jednotlivců z pravděpodobně zbytečného strachu ze života nebezpečných komplikací potenciálně dědičného onemocnění.

Naprostě zásadní je v současné době opakování přehodnocování molekulárně genetických výsledků v pravidelných intervalech. Toto přehodnocování aktuálně vede spíše k tomu, že varianty dříve považované za kauzální jsou s postupem znalostí a množstvím získaných genetických dat nyní považovány za pouhé varianty nejasného významu nebo za zcela běžné, nic nezpůsobující změny. Toto musí být s pacienty zodpovědně komunikováno a hodnocení variant je nutné ve specializovaném centru v rámci mezioborového týmu (10).

Provádění kardiogenetické péče je tedy na místě v superspecializovaných centrech, kde je možné opakovaně hodnotit klinický obraz pacientů, který se může v průběhu života vyvíjet a měnit, kde jsou možná i specializovaná vyšetření včetně farmakologických zátěžových testů nebo vysoká expertiza v arytmiologické diagnostice a terapii pro odhad rizika náhlé srdeční smrti. Zásadní je vzájemná mezioborová i mezicentrová komunikace (10).

Řešení případů náhlé srdeční smrti v ČR

V České republice se etablovala síť multidisciplinárních týmů pro řešení případů náhlé srdeční smrti v úzké návaznosti na grant ministerstva zdravotnictví reg. č. NV18-02-00237, kdy po jeho ukončení spolupráce úspěšně pokračuje.

V rámci časového intervalu studie (2016–2021) bylo řešeno celkem 133 případů náhle zemřelých osob. S genetickým vyšetřením zemřelého a kardiologickým screeningovým vyšetřením vyslovila naprostá většina pozůstalých souhlas (120/133, 92,8 % případů). Po vyloučení dalších případů bez zjevné dědičné příčiny úmrtí se komplexní post mortem vyšetření provádělo

u 115 (34 žen a 81 mužů) zemřelých a jejich příbuzných ze 110 rodin. Průměrný věk zemřelých byl 31,8 let, při vyjmutí kategorie SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) a SUDI (náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších 1 roku) dosáhl průměrný věk zemřelých 34,2 let.

Molekulárně genetické vyšetření prokázalo jistou molekulární příčinu, a tedy určilo přesnou diagnózu u 19,8 % případů SCD. V rodinách s pozitivní anamnézou byla úspěšnost až v 32,6 %. Nejčastěji nalezené příčinné varianty byly v genech, jejichž změny způsobují dědičné kardiomyopatie s rizikem maligních arytmií jako titin (TTN) a filamin C (FLNC). Jako další příčiny náhlého úmrtí byly v případech nejasné srdeční smrti identifikovány geny pro katecholaminergní komorovou tachykardii (RYR2) a pro dědičné arytmiické syndromy (KCNH2, KCNQ1, SCN5A) (7, 12). Byl nalezen i případ Fabryho onemocnění jako střádavé sfingolipidózy (gen GLA), kdy je pro prvostupňové příbuzné možnost enzymové substituční terapie (11).

Kardiologické screeningové vyšetření proběhlo u 328 přímých příbuzných dle platných mezinárodních doporučení a z nich jsme riziko pro onemocnění s nabídkou individualizované péče určili v 26,2 %. Tím jsme mohli přispět k primární prevenci závažných poruch srdečního rytmu u často mladých, převážně ekonomicky aktivních jedinců (12).

V ČR se nyní snažíme zpřístupnit kardiogenetickou diagnostiku ante mortem i post mortem odborníkům i postiženým prakticky v celé ČR. Za tímto účelem jsme vytvořili informativní letáky, které pro jednotlivé skupiny onemocnění shrnují zásady diagnostiky. Komplexní informace, včetně kontaktů a materiálů ke stažení, jsme umístili na webové stránky www.nahleumrti.cz.

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

LITERATURA

1. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. 2021;18:e1–e50.
2. 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.

3. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol*. 2018;258:243–248.
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997–4126.
5. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows*

- Arch. 2017;471(6):691–705.

6. 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;31:2715–2728.
7. Votýpka P, Krebová A, Norambuena-Poustková P, et al. Post-mortem genetic testing in sudden cardiac death and genetic screening of relatives at risk: lessons learned from a Czech pilot multidisciplinary study. *Int J Legal Med*. 2023.
8. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, 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.

9. 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 Gene-

tics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.

10. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(12):1763-1773.

11. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018;124(3):189-203.

12. Krebsová A, Pohlová Kučerová Š, Votýpka P, et al. Post mortem vyšetření obětí náhlé srdeční smrti a navazující kaskádový rodinný screening v ČR. *Cor et Vasa.* 2023;65(1):7-22.