

Geneticky podmíněná dilatační kardiomyopatie v rodině s vlnitými vlasy a hyperkeratózou

(Genetically determined dilated cardiomyopathy in a family with wavy hair and hyperkeratosis)

Janula Stromská^{a,b}, Andrea Gřegořová^{b,c}, Pavla Hanzlíková^{d,e,f}, Jan Václavík^{a,b}

^a Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^b Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

^c Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^d Ústav radiodiagnostický, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^e Ústav zobrazovacích metod, Ostravská univerzita, Ostrava

^f Radiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

SOUHRN

Klíčová slova:

Desmoplakin
Genetika
Kardiomyopatie
Magnetická rezonance srdce
Sekvenování nové generace

Prezentujeme případ 42letého pacienta s nálezem dilatační kardiomyopatie a jeho mladšího 38letého bratra, který prodělal flutter komor s nutností kardiopulmonální resuscitace. Vyšetření 42letého pacienta magnetickou rezonancí srdce potvrdilo dilataci levé komory a jizvení subepikardiálně. Vzhledem k rizikové rodinné anamnéze bylo doplněno genetické testování. V genomické DNA pacienta i jeho mladšího bratra byla nalezena pravděpodobně patogenní varianta v genu pro desmoplakin. Gen pro desmoplakin vykazuje autosomálně dominantní i recesivní dědičnost pro dilatační kardiomyopatii, syndrom zahrnující vlnité vlasy a palmoplantární keratodermu. Oba bratři byli zajištěni implantací kardioverteru-defibrilátoru.

© ČKS, 2023.

ABSTRACT

Keywords:

Cardiac magnetic resonance
Cardiomyopathy
Desmoplakin
Genetics
Next generation sequencing

We present the case of a 42-year-old patient with dilated cardiomyopathy and his younger 38-year-old brother who experienced ventricular flutter requiring cardiopulmonary resuscitation. Examination of the 42-year-old patient by cardiac magnetic resonance confirmed dilatation of the left chamber and subepicardial scar. Due to the risk family history, genetic testing was added. A probably pathogenic variant in the gene for desmoplakin was found in the genomic DNA of the patient and his younger brother. The desmoplakin gene shows both autosomal dominant and recessive inheritance for dilated cardiomyopathy, a syndrom involving wavy hair and palmoplantar keratoderma. Both brothers were secured by implantation of cardioverter-defibrillator.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Janula Stromská, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: janula.stromska@fno.cz

Úvod

Dilatační kardiomyopatie (DKMP) je onemocnění myokardu, které je charakterizované dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory (LK) a které nelze vysvětlit abnormálním zatížením LK (arteriální hypertenze, chlopenní vada, ischemická choroba srdeční).¹ Etiologie DKMP může být získaná nebo se jedná o geneticky podmíněné onemocnění. Familiární formy tvoří přibližně 20–35 % případů,¹ nejčastěji se jedná o dědičnost autosomálně dominantní, kdy je riziko přenosu na potomky nemocného 50 % bez ohledu na pohlaví. Současně je pro autosomálně dominantní dědičnost typická variabilní penetrance a expresivita, tedy ne všichni pacienti, kteří patogenní variantu (mutaci) v genu nesou, onemocní, přičemž projevy onemocnění se různí, a to i v rámci jedné rodiny.

Dědičné typy kardiomyopatií jsou heterogenní skupina onemocnění s různými klinickými příznaky, které se mohou vyvíjet pomalu a v konečném stadiu mohou vést k srdečnímu selhání nebo se projeví náhlou srdeční smrtí. Jejich výskyt je často familiární, kdy se onemocnění projevuje v několika generacích postižené rodiny, existují však i sporadické formy s *de novo* mutací. Mutace pro jednotlivé typy kardiomyopatií (KMP) se nacházejí v genech pro proteiny kardiomyocytu, přičemž mutace v některých genech mohou zapříčinit vznik různých typů KMP (hypertrofičká, dilatační, restriktivní, arytmogenní dysplazie pravé komory nebo neklasifikované KMP). S dědičným typem KMP je asociováno více než 100 různých genů s vysokou variabilitou a různou penetrancí.²

S příchodem technologie masivního paralelního sekvenování se otevřela možnost analyzovat současně velký počet genů za krátkou dobu a s dobrým diagnostickým přínosem.

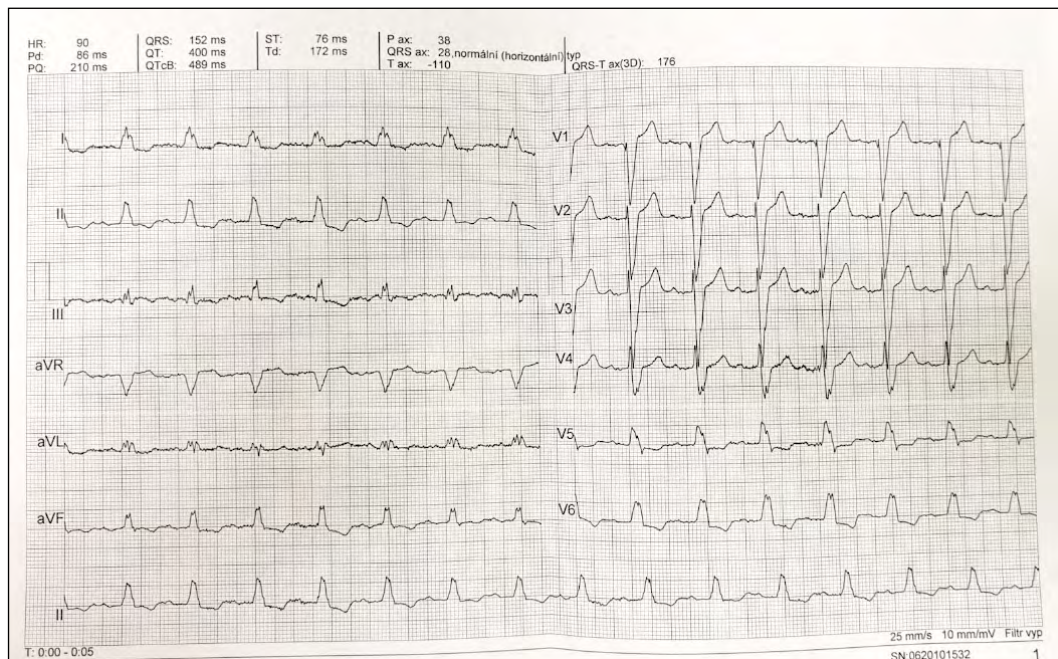
Velmi cenné je vyšetření srdce magnetickou rezonancí, (CMR), které poskytuje informace o srdeční morfologii,

funkci a struktuře či postižení tkáně myokardu, o perfuzi, průtoku krve, funkci chlopní i cévních malformací. Vyšetření zahrnuje T1-mapping, T2-mapping, T2*-mapping a velmi důležité je vyšetření kontrastní látkou – pozdní syčení gadoliniem (late-gadolinium enhancement, LGE). Indikace CMR u KMP by se měla zvýšit, protože její užitečnost při charakterizaci a hodnocení prognózy u KMP je stále více uznávána.³

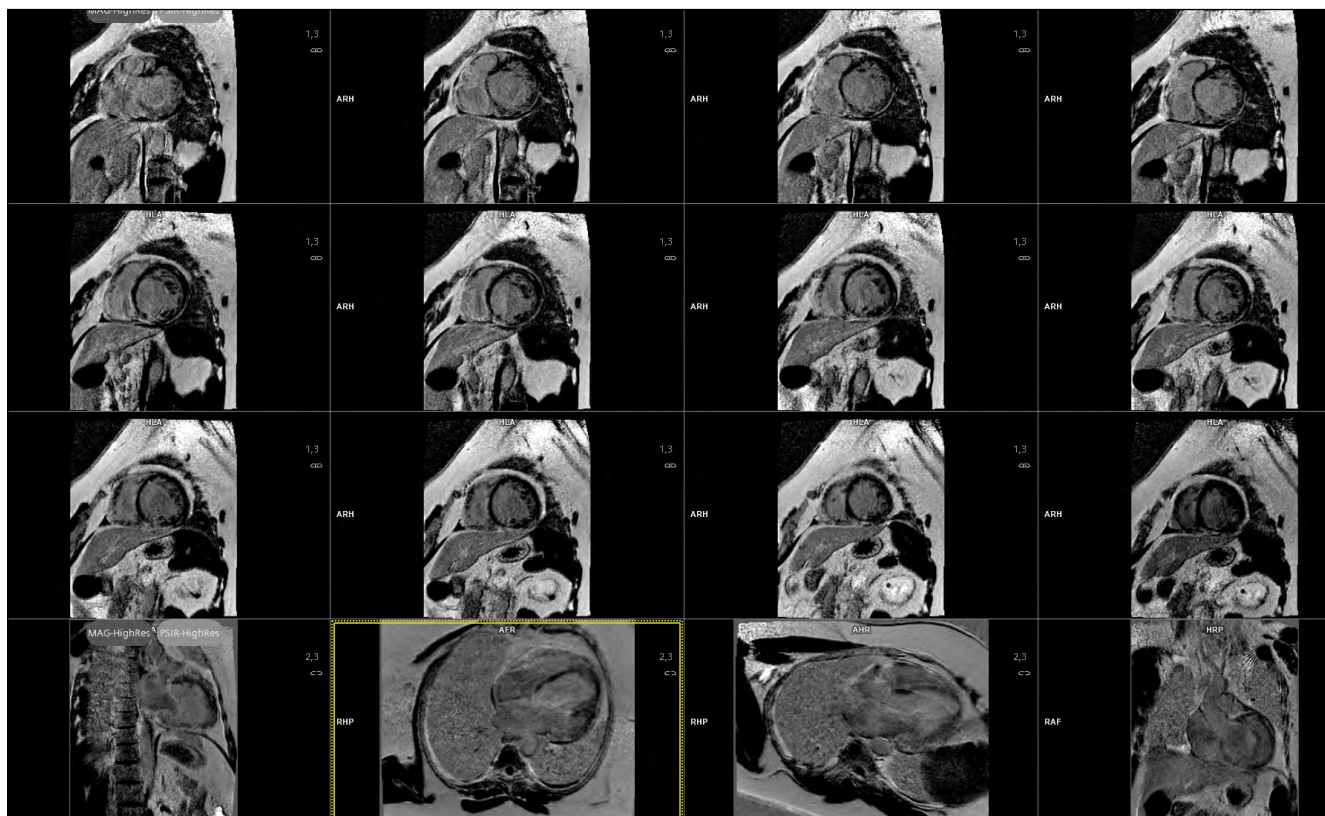
Kazuistika

Prezentujeme případ 42letého pacienta s nálezem DKMP. Při echokardiografickém vyšetření byla zjištěna těžká systolická dysfunkce LK s ejekční frakcí (EF) 25 %, na EKG sinusový rytmus se šíří komplexu QRS 140 ms při blokádě levého Tawarova raménka (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168&pid=1933&file=1248>). Pacient byl zaléčen zvyklou terapií chronického srdečního selhání. K verifikaci nálezu byla doplněna magnetická rezonance srdce s potvrzením dilatace LK s těžkou systolickou dysfunkcí a s jizvením subepikardiálně, typickým pro pozánětlivý stav (obr. 2, video 1 a 2, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168&pid=1933&file=1247>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168&pid=1933&file=1244>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168&pid=1933&file=1243>). K vyloučení podílu ischemické choroby srdeční byla doplněna selektivní koronarografie, kde nebyly prokázány stenózy na věnčitých tepnách. Sérologické vyšetření možné virové etiologie myokarditidy bylo s negativním nálezem.

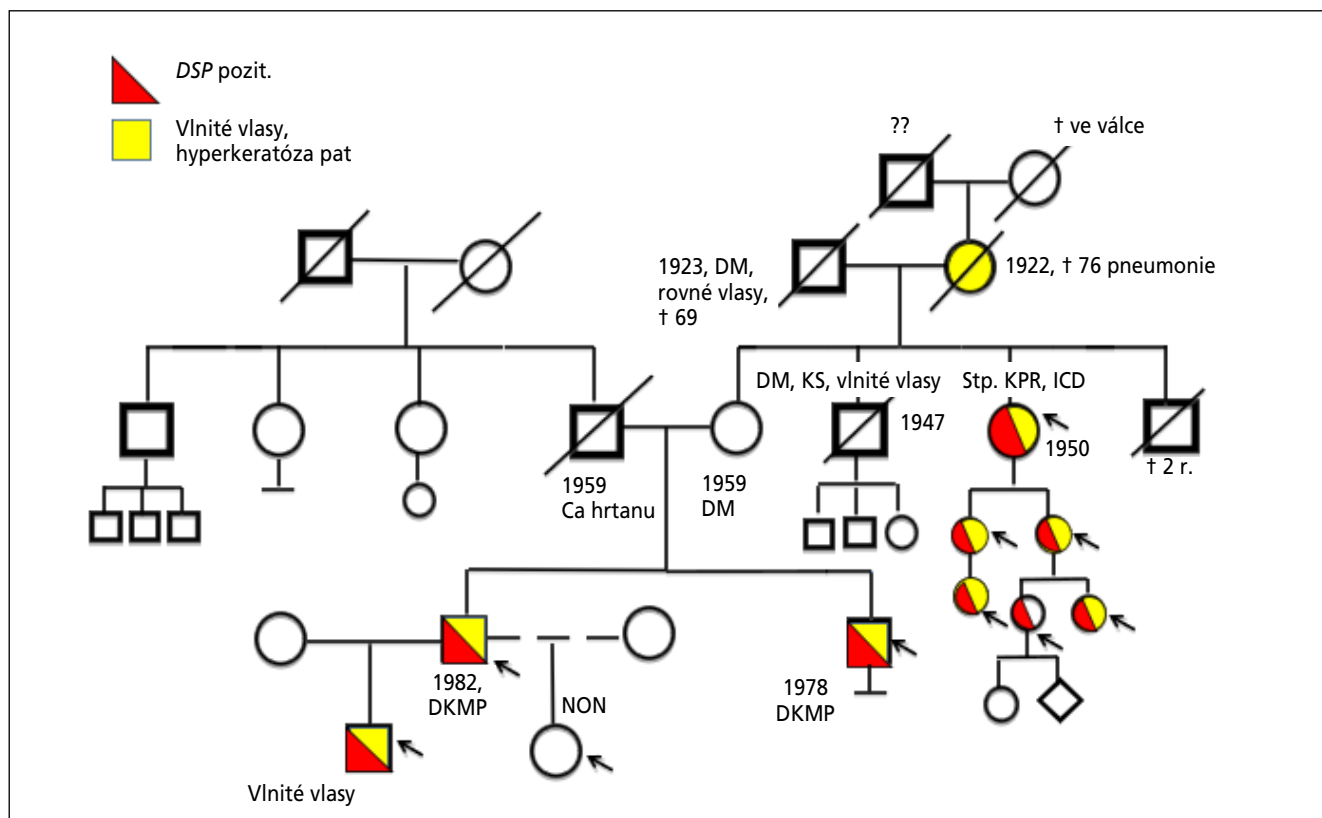
Kontrolní echokardiografie po dvou měsících léčby ukázala lehké zlepšení EF LK na 30 %, laboratorní kardiální markery byly nízké (N-terminální fragment natriu-



Obr. 1 – EKG 42letého pacienta s DKMP – sinusový rytmus s šířím komplexu QRS 140 ms při blokádě levého Tawarova raménka



Obr. 2 – Magnetická rezonance srdce s potvrzením dilatace LK s těžkou systolickou dysfunkcí a s jizvením subepikardiálně (segmenty 1, 5, 6, 7, 12), typickým pro pozánětlivý stav



Obr. 3 – Rodokmen rodiny. U obou bratrů s DKMP potvrzena patogenní varianta genu pro DSP a také u dvou maternálních sestřenic, jejichž matka je po KPR pro fibrilaci komor a po implantaci ICD. Nalezený genotyp v rodině jasně a plně koreluje s fenotypem.

retického propetidu typu B [NT-proBNP] 361 pg/ml). Časně bylo přistoupeno k implantaci biventrikulárního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) z primárně preventivních důvodů.

U jeho mladšího 38letého bratra se DKMP prezentovala vznikem flutteru komor s nutností kardiopulmonální resuscitace (KPR). Pacient byl zajištěn implantací ICD ze sekundárně preventivních důvodů. Vzhledem k výše uvedenému byli pacient i jeho bratr odesláni ke genetické konzultaci.












Žádný z bratrů neměl v předchorobí ve své osobní anamnéze rizikové faktory či onemocnění. Mladší z bratrů byl dokonce velmi aktivní sportovec. V rámci rozboru rodokmenu byla zjištěna pozitivní, resp. riziková rodinná anamnéza ze strany matky. Její sestra prodělala KPR pro maligní komorovou arytmiu a byl jí zaveden ICD. Bratr matky, který již nežije, měl dle slov příbuzných zaveden strojček, ale rodina nebyla schopna specifikace typu, zda šlo o ICD nebo kardiostimulátor. Byl sestaven a postupně doplňován rodokmen rodiny (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168&pid=1933&file=1246>).

Bratři souhlasili s genetickým testováním. Vyšetření bylo provedeno panelem 214 genů pro onemocnění

a vady srdce pomocí metody NimbleGene Sequence capture, SeqCap EZ Solution-based enrichment (obr. 4 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168&pid=1933&file=1245>). Následně bylo provedeno sekvenování nové generace (NGS) na platformě Illumina na přístroji NextSeq. Vyhodnocení dat proběhlo pomocí programu FinalistDx (IAB, a.s.).

V genomické DNA pacienta byla v genu pro desmoplakin (*DSP*) nalezena pravděpodobně patogenní sekvenční varianta c.2600G>A (p.Trp867*) v heterozygotním stavu. Následkem substituce guaninu za adenin je v kódující sekvenci genu předčasně zařazen terminační kodon, vzniká tak defektní mRNA, která je eliminována, nebo dochází k syntéze zkráceného proteinu. V databázích a v dostupných odborných publikacích není v současné době tato varianta popsána. Její frekvence výskytu v běžné populaci není stanovena, jedná se pravděpodobně o vzácnou sekvenční změnu. Integračním predikčním programem VarSome je varianta hodnocena na základě kritérií American College of Medical Genetics and Genomics a Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) jako patogenní.

Sekvenční varianta v genu *DSP* byla potvrzena přímou sekvenací. Gen *DSP* vykazuje autosomálně domi-

Požadované NGS vyšetření (bioinformatická analýza se týká vždy celého panelu genů):	
Piktogram na konci řádku vyznačuje další panel, který můžete pro vyšetření daného onemocnění využít (mohou se lišit v rozsahu vyšetřovaných genů). Zvolte prosím panel, který Vám nejlépe vyhovuje z pohledu diferenciální diagnostiky.	
<input type="checkbox"/> Alströmův syndrom (ALMS1) 	<input type="checkbox"/> Familiární progresivní převodní porucha (NCOX2-5, SCN1B, SCNSA, SCN10A, TRPM4)
<input type="checkbox"/> Amyloidóza (APOA1, APOA2, APP, B2M, CST3, FGA, GSN, ITM2B, LYZ, PRNP, SAA1, TTR)	<input type="checkbox"/> Hypertrofická kardiomyopatie, HCM (34 genů – dle dat. OMIM, Orphanet a odborné literatury)
<input type="checkbox"/> Aortální syndromy – skupina onemocnění (25 genů - Arterial tortuosity, Beals, Bikuspidální aortální chlopeč, Ehlers-Danios - klasický a vaskulární typ, FTAAD, Loys-Dietz, Marfan)	<input type="checkbox"/> Kardiofaciokutánní syndrom (BRAF, KRAS, MAP2K1, MAP2K2) 
<input type="checkbox"/> Arterial tortuosity syndrom (SLC2A10)	<input type="checkbox"/> Katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CALM1, CALM3, CASQ2, RYR2, TECL1, TRDN)
<input type="checkbox"/> Arytmogenní dysplázie pravé komory, ARVD (CTNNA3, DSG2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, RYR2, TGFB3, TMEM43)	<input type="checkbox"/> LEOPARD syndrom (PTPN11, BRAF, RAF1) 
<input type="checkbox"/> Bikuspidální aortální chlopeč (GATA5, NOTCH1, ROBO4, SMAD6)	<input type="checkbox"/> Loys-Dietz syndrom (TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3) 
<input type="checkbox"/> Brugada syndrom (21 genů – dle dat. OMIM, Orphanet a odborné literatury)	<input type="checkbox"/> Long QT syndrom (19 genů – dle dat. OMIM, Orphanet a odborné literatury)
<input type="checkbox"/> Costello syndrom (HRAS) 	<input type="checkbox"/> Marfan syndrom (FBN1) 
<input type="checkbox"/> Defekt septa síní a komor (ACTC1, CITED2, CRELD1, GATA4, GATA5, GATA6, GJA1, MYH6, NCOX2-5, NODAL, TBX3, TBX5, TBX20, TLL1)	<input type="checkbox"/> Náhlá srdeční smrt – bez stanovené příčiny
<input type="checkbox"/> DiGeorge syndrom, VCF syndrom (22q11.2, TBX1) 	<input type="checkbox"/> Nonkompaktní kardiomyopatie, LVNC (ACTC1, DTNA, FLNC, LDB3, MIB1, MYBPC3, MYH7, PRDM18, TAZ, TNNT2, TPM1)
<input type="checkbox"/> Dilatační kardiomyopatie, DCM (52 genů – dle dat. OMIM, Orphanet a odborné literatury)	<input type="checkbox"/> Noonan syndrom (PTPN11, BRAF, KRAS, LZTR1, NRAS, RAF1, RIT1, RRAS2, SOS1, SOS2, KAT5B, MRAS, RRAS, RRAS2) 
<input type="checkbox"/> Ehlers-Danios syndrom (19 genů – dle dat. OMIM, Orphanet a odborné literatury) 	<input type="checkbox"/> Noonan-like syndrom (PPP1CB, CBL, SHOC2) 
<input type="checkbox"/> Fabryho choroba (GLA)	<input type="checkbox"/> Rasopathie – skupina onemocnění (20 genů – Costello, Kardiofaciokutánní s., LEOPARD, Noonan) 
<input type="checkbox"/> Fallotova tetralogie (CITED2, GATA4, GATA5, GATA6, GDF1, GJA5, JAG1, NCOX2-5, NCOX2-6, TBX1, ZFPM2)	<input type="checkbox"/> Restriktivní kardiomyopatie (FLNC, MYPK, TNNT3, TNNT2)
<input type="checkbox"/> Familiární aneurysma a disekce hrudní aorty, FTAAD (ACTA2, LOX, MFAP5, MYH11, MYLK, PRKG1)	<input type="checkbox"/> Short QT syndrom (CACNA2D1, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1)
<input type="checkbox"/> Familiární fibrilace síní (ABCC9, GATA5, GJA5, KCNA5, KCNE1, KCNJ2, KCNQ1, NPPA, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCNSA)	<input type="checkbox"/> Syndrom náhlého úmrtí kojence (CAV3, GPD1L, KCNH2, KCNJ8, KCNQ1, PPA2, RYR2, SCNSA, SNTA1, TSPYL1)
<input type="checkbox"/> Familiární fibrilace komor (DPP6, SCNSA)	<input type="checkbox"/> Viscerální heterotaxie (ACVR2B, CFC1, MMP21, NODAL, PKD1L1, ZIC3)

Obr. 4 – Panel vyšetření 214 genů pro onemocnění a vady srdce, analyzovaných pomocí metody Nimble Gene Sequence capture

nantní i recesivní dědičnost pro arytmogenní dysplazii pravé komory a syndrom zahrnující vlnité vlasy, palmo-plantární keratodermu a dilatační kardiomyopatii. Tato varianta byla nalezena u obou bratrů s DKMP. Copy Number Variation (CNV) analýza z NGS dat nesevědí pro delecii nebo duplikaci celých exonů v žádném z vyšetřených genů. Pro jednoznačné stanovení patogenicity nalezené varianty a jejího vlivu na fenotyp byla genetikem doporučena analýza DNA dalších přímých příbuzných, výsledky jejich analýz a jejich fenotyp jsou zaznamenány v rodokmenu.

Dále byla na genu sodium channel type 5 (*SCN5A*) nalezena sekvenční varianta neznámého významu c.2999_3001del (p.Gln1000del) v heterozygotní formě. Jedná se o in-frame delecii 3 nukleotidů, která vede ke ztrátě jedné aminokyseliny – glutaminu. V databázi NCBI ClinVar je uvedena jako varianta nejasného významu. Integračním predikčním programem VarSome Clinical je hodnocena na základě kritérií ACMG/AMP jako varianta neznámého významu s možnou patogenicitou. Frekvence výskytu v běžné populaci je podle databáze gnomAD 0,0033 %. Patogenní varianty v genu *SCN5A* jsou sledovány v souvislosti s řadou diagnóz včetně dilatační kardiomyopatie, dědičnost tohoto genu není jednoznačně stanovena. Uvedená varianta nebyla u mladšího bratra nalezena, nespoisívá tedy se srdečními nálezy bratrů.

Diskuse

Prezentujeme kazuistiku rodiny s výskytem mutace v genu pro DSP. Fenotypové projevy se liší i v rámci jedné rodiny. Přítomnost jakékoli systolické dysfunkce levé komory u DSP kardiomyopatie znamená značné riziko závažných komorových arytmií. Z našeho hlediska nalezený genotyp koreluje s fenotypem, u většiny pozitivně testovaných členů rodiny jsou nápadné vlnité vlasy a „hrubé“ paty.

Pacienti po KPR nebo se systolickou dysfunkcí LK byli zajištěni ICD. Indikace ICD je účinnou léčbou v prevenci náhlé srdeční smrti (NSS) u rizikových pacientů. U pacientů s DKMP tvoří náhlá srdeční smrt stále 30 % všech úmrtí u této diagnózy.⁴ Vyhodnocení vysokého či nízkého rizika NSS u pacientů s DKMP zůstává náročné. Indikace implantace ICD u pacientů s DKMP je buďto ze sekundárně preventivních důvodů (anamnéza komorové arytmiie s hemodynamickým dopadem), nebo z důvodu symptomů odpovídajících funkční klasifikaci New York Heart Association (NYHA) II–III a EF LK ≤ 35 %.^{5,6}

Nedávné studie ukazují, že jak genetické, tak CMR nálezy mohou přispět ke stratifikaci rizika NSS. Metaanalýza 29 studií zahrnující 2 948 pacientů studovala roli CMR u pacientů s DKMP.⁷ LGE bylo významně asociováno s výskytem komorových arytmií, a to i u pacientů s EF LK > 35 %. Podobná data ukázala i nedávná studie 1 020 pacientů s DKMP, kde LGE a EF LK byly rizikovými faktory mortality ze všech příčin a srdeční smrti, ale pouze LGE bylo významně spojeno s rizikem NSS.⁸ ICD nezlepšuje kvalitu života a představuje významné riziko komorbidity. Vyhodnocení ICD tedy vyžaduje individuální posouzení potenciálních rizik a přínosů.⁹ U našeho pacienta s pokročilým chronickým srdečním

selháním a s blokadou levého Tawarova raménka byla indikována kombinace ICD a srdeční resynchronizační terapie.

Gen DSP kóduje protein desmoplakin, který je klíčovou složkou desmosomů myokardu a epidermálních buněk, které udržují strukturální integritu sousedících buněčných kontaktů. V myokardu je desmoplakin lokalizován na interkalárních discích, které mechanicky spojují srdeční buňky, aby fungovaly v koordinované struktuře. Patogenní varianty v genu *DSP* způsobují jedinečnou formu kardiomyopatie charakterizovanou epizodickým zánětem myokardu, fibrózou a systolickou dysfunkcí levé komory, která predisponuje k vysokému výskytu komorových arytmií.¹⁰ DSP kardiomyopatie by měla být zvažována v diferenciální diagnóze při podezření na myokarditidu a sarkoidózu.

Závěr

Kardiomyopatie jsou heterogenní skupinou onemocnění. Magnetická rezonance srdce je ideální metodou pro neinvazivní hodnocení stavu srdečního svalu a perikardu při KMP neznámé etiologie. Navíc přibývá prognostických důkazů na podporu použití CMR při stratifikaci rizika pacientů.

Pokrok v oblasti genetiky umožnil v průběhu let stále častěji určit etiologii tohoto onemocnění. V námi prezentované rodině v současné době probíhá vyšetření dalších přímých příbuzných k detekci presymptomatických jedinců nebo naopak k vyloučení nosičství patogenní varianty. Cílené genetické testování příbuzných umožní u pozitivně testovaných členů rodiny zahájit včasnou kardiologickou dispenzarizaci s preventivními opatřeními s cílem minimalizovat riziko srdečního selhání či náhlé smrti.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=168>

Literatura

1. Kuchynka, P. Dilatační kardiomyopatie. In: Kardiologie VII, Kardiomyopatie. Praha: Česká kardiologická společnost, 2021:1283–1287.
2. Czepluch FS, Wollnik B, Hasenfuß G. Genetic determinants of heart failure: facts and numbers. In: (Ed.). ESC Heart Fail 2018;5:211–217.
3. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10(10 Pt A):1180–1193.
4. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004;292:2874–2879.
5. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016;67:2996–3010.
6. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Declining clinical benefit of ICD in heart failure patients: Temporal trend of mortality outcomes from randomized controlled trials. J Cardiol 2020;75:148–154.
7. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail 2017;5:28–38.

8. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 2021;143:1343–1358.
9. 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.
10. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation* 2020;141:1872–1884.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Janula Stromská v roce 2013 úspěšně zakončila studium oboru všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Od září 2013 absoluuje dálkové studium (Ph.D.) při Lékařské fakultě Masarykovy univerzity. Od roku 2013 do roku 2015 pracovala v Mezinárodním centru klinického výzkumu při Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně (projekt Kardiovize Brno 2030) a na I. interní

kardioangiologické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Od roku 2015 dosud působí na Kardiovaskulárním oddělení Fakultní nemocnice Ostrava.