

Südamehaigused ja geneetika

Kairit Palm

Põhja-Eesti Regionaalhaigla

kardioloog

Kardiogeneetika

Meditiinigeneetika eesmärk

- Diagnoos
- Prognoos
- Ravi
- Lähisugulastele informatsiooni andmine
- Sünnieelne diagnostika

Geneetilised südamehaigused

- Perekondlik düslipideemia
- Aordihaigused
- Rütmihäired
- Kardiomüopaatiad

Pärilik düslipideemia

- Autosoom-dominantne
- Mutatsioon LDL -kolesterooli geeni retseptoris
- Kardiovaskulaarne haigus meestel < 55 eluaasta, naistel <60 eluaasta
- Täiskasvanutel LDL > 5 mmol/l, lastel >4 mmol/l
- Uurida I ringi sugulasi
- Positiivne test tõstab riski kõrgeks või väga kõrgeks.
- LDL eesmärgväärtus < 1,4 mmol /l

Dutch Lipid Clinic Network Score

perekondliku hüperkolesteroleemia (FH) diagnoosimiseks



EESTI KARDIOLOOGIDE SELTS
ESTONIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
tunnustab

Patsiendi nimi..... Sünnikuupäev..... Kuupäev.....

KRITEERIUM	PUNKTID	PATSIENDI PUNKTID
Pereanamnees		
Esimese astme sugulasel on diagnoositud varane südame ja/või veresoonehaigus (meestel vanuses < 55 aastat, naistel vanuses < 60 aastat) VÕI Esimese astme sugulasel on leitud LDL-kolesterooli väärtus üle vanusele ja soole vastava 95. protsentili	1	
Esimese astme sugulasel on esinenud kõõlusksantoomid ja/või <i>arcus cornealis</i> VÕI Lapsed vanuses < 18 aastat, kelle LDL-kolesterooli väärtus on üle vanuse ja soo 95. protsentili	2	
Kliinilised andmed		
Patsiendid, kellel on enneaegne südame isheemiatõbi (mehed vanuses < 55 aastat, naised vanuses < 60 aastat)	2	
Patsiendid, kellel enneaegne aju või perifeersetes veresoontes haigus (mehed vanuses < 55 aastat, naistel vanuses < 60 aastat)	1	
Objektiivne leid		
Kõõlusksantoomid	6	
<i>Arcus cornealis</i> enne 45. eluaastat	4	
Analüüsid		
LDL-kolesterool (mmol/L)	LDL-C > 8,5	8
NB! See on ravimata LDL-kolesterooli kontsentratsioon.	LDL-C 6,5-8,4	5
	LDL-C 5,0-6,4	3
	LDL-C 4,0-4,9	1
DNA analüüs		
Funktsionaalne mutatsioon <i>LDLR</i> või <i>ApoB</i> või <i>PCSK9</i> geenides	8	

DIAGNOOS	KOKKU
Kindel FH	>8
Tõenäoline FH	6-8
Võimalik FH	3-5
Ebatõenäoline FH	<3

Alates 2016 a Euroopas kasutusel evolokumab ja alirokumab

- PCSK9 inhibiitor
- Eestis alates 2019 aastast
- Raviotsus konsiiliumil

Aordihaigused

- 70% negatiivne geneetika
- Teada on 11 haigusseoselist geeni, mis vastutavad 20% juhtude eest
- Kulgevad pikalt asümptomaatiliselt
- Esmane avaldumine võib olla aordi dissektsioon või ruptuur
- I ringi sugulastel näidustatud ehhokardiograafia
- Negatiivse kliinilise pildi ja geneetika puhul korrata uuringuid 5 aastase intervalliga, kuna kliiniline avaldumine võib olla seotud vanusega

39 a naispatsient



Kaebused pikali tekkivale kaelatursele, näo
tsüanoosile, füüsiline jõudlus väheneud
12 a duodeenumi perforatsioon
Perekondlik anamnees negatiivne

*Üleneva rinnaaordi dilatatsioon max. diameeter
8,2 cm, dissektsioonimembraanid
Erakorraline operatiivne ravi*

Geneetiku konsultatsioon -SMAD3 geenis
heterosügootne ebaselge kliinilise tähendusega
muutus

Geneetilise sündroomiga patsientidel agressiivsem ravi

- **Operatiivse ravi soovitus**

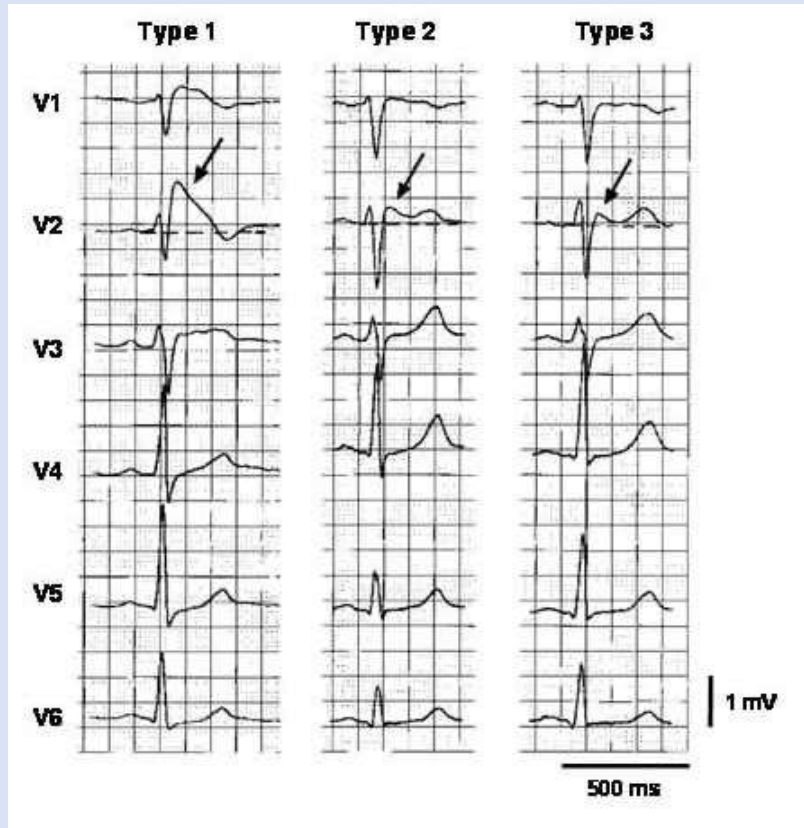
- Marfani sündroomiga patsientidel on näidustatud >50 mm üleneva aordi diameeter IC
- >45 mm Marfani sündroom koos riskifaktoritega (perekondlik anamnees, soov rasestuda, kaasnev operatiivset ravi vajav klapiirike, dünaamikas kiire diameetri suurenemine) või patsiendid TGFRB 1/2 mutatsiooniga (kaasa arvatud Loeys-Dietz sündroom) IIa

Rütmihäired, *struktuurselt terve süda*, EKG

- Pika QT sündroom (lastel QT >480 ms, täiskasvanutel > 500 ms), esinemissagedus 1:2000, 80 % positiivne geneetika
- Brugada
- Lühikese QT sündroom
- Katehoolaminergiline polümorfne ventrikulaarne tahhükardia
- Geneetiline testimine lahingul ebaselge äkksurma korral

Lähisugulaste testimine ?Uuringute alusel 13-39% leitakse vähemalt ühel pereliikmel geenimutatsioon

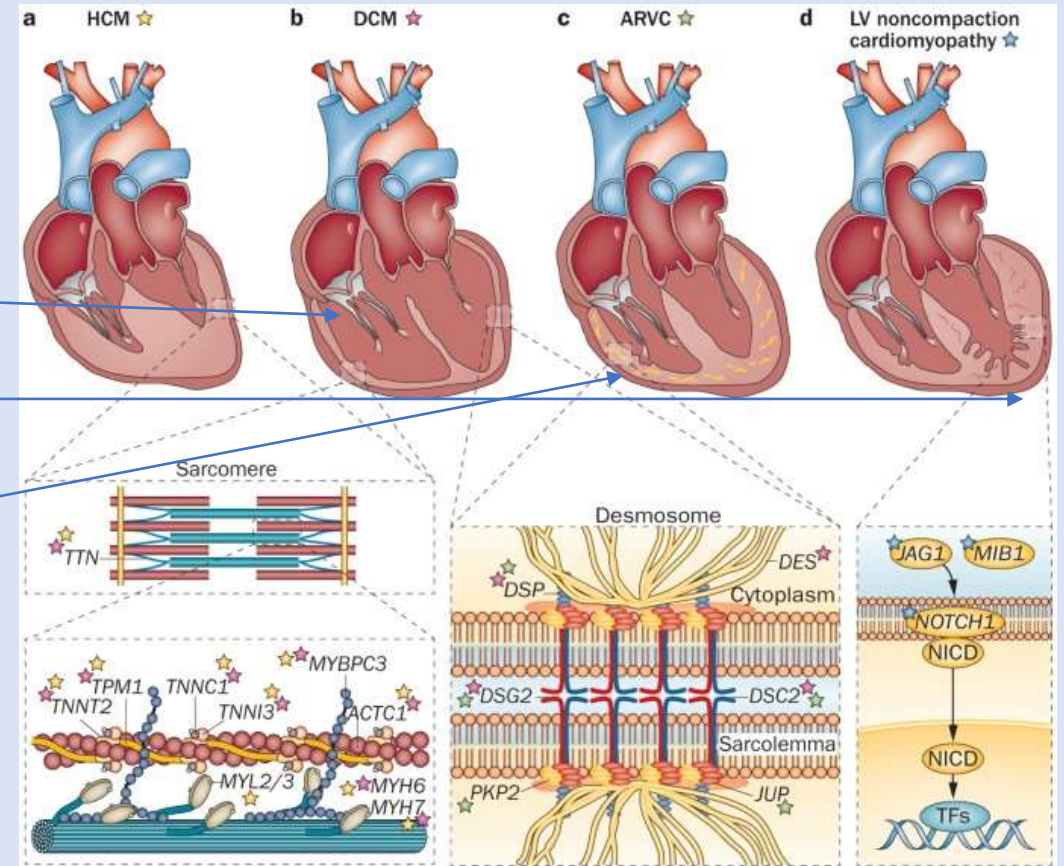
Brugada sündroom



- Esinemissagedus on ebaselge
- Esineb rohkem meestel, seotud äkksurmaga noores eas
- Ventrikulaarne tahhükardia= Implanteeritav kardioverter-defibrillaator (ICD)

Kardiomüopaatia-kõigile peaks pakkuma geneetilist testimist

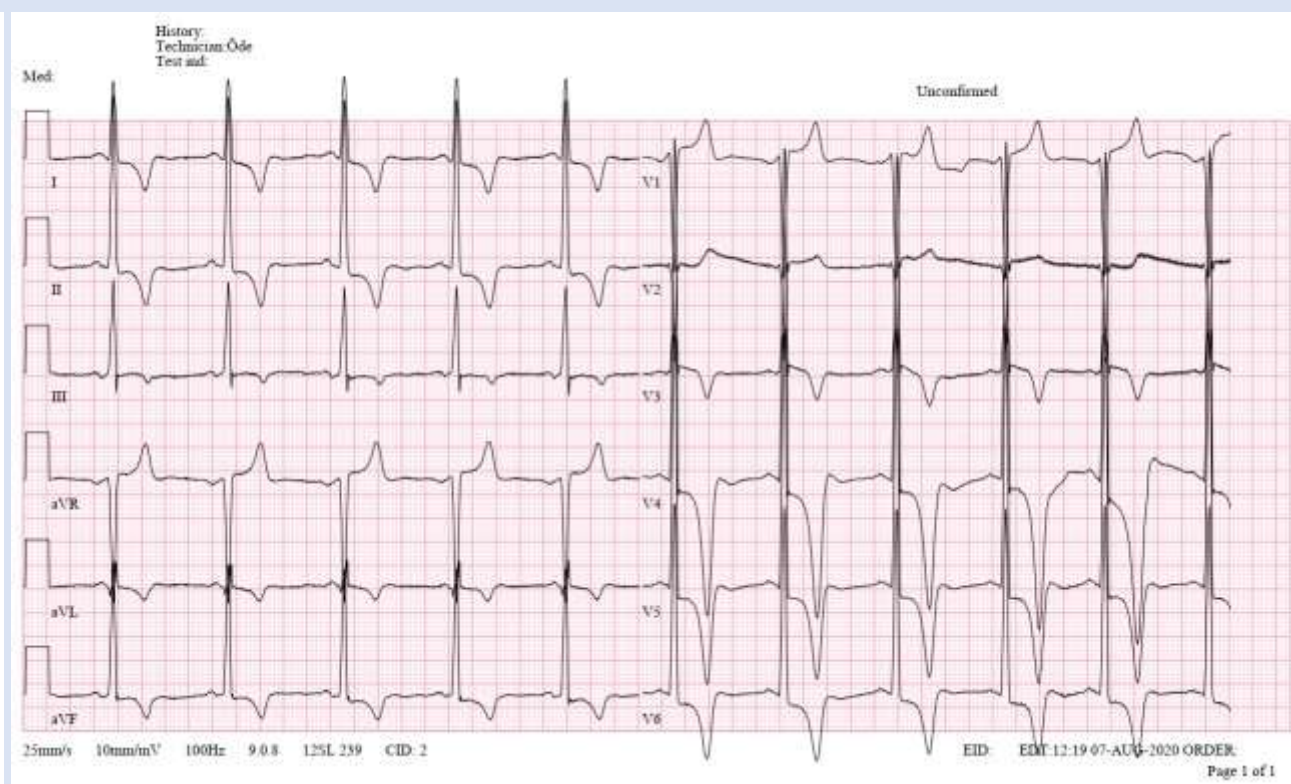
- Hüpertroofiline
- Dilatatiivne
- “mitte-kompaktne”
- Parema vatskese arütmogeenne kardiomüopaatia



-
- Dilated cardiomyopathy**
- Hypertrophic cardiomyopathy**
- Congenital heart disease**
- Channelopathies**
- Syndromic**
- Neuromuscular disorders**
- Legend:
- Genetic cardiac disorder
 - Gene associated with one phenotype
 - Gene associated with two phenotypes
 - Gene associated with three phenotypes

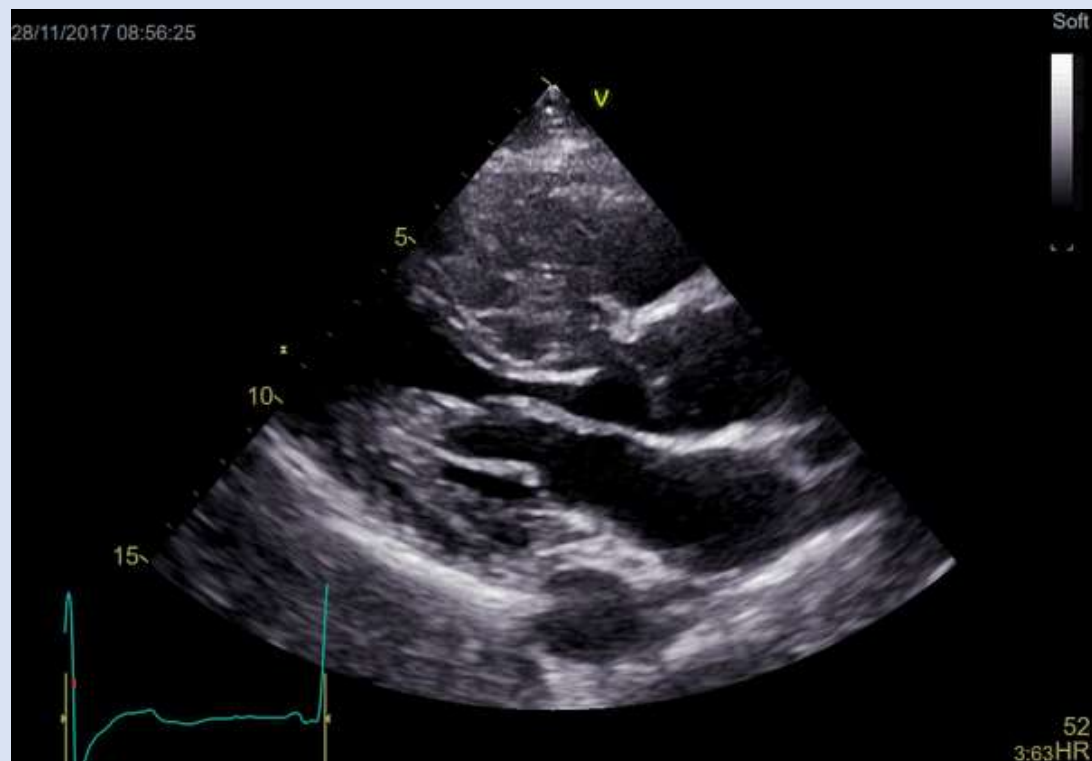
Hershberger, R. E. *et al. Nat. Rev. Cardiol.* 10, 531–547 (2013); published online 30 July 2013; doi:10.1038/nrcardio.2013.105

Asümptomaatiline noor patsient ja kahtlane pärilik anamnees

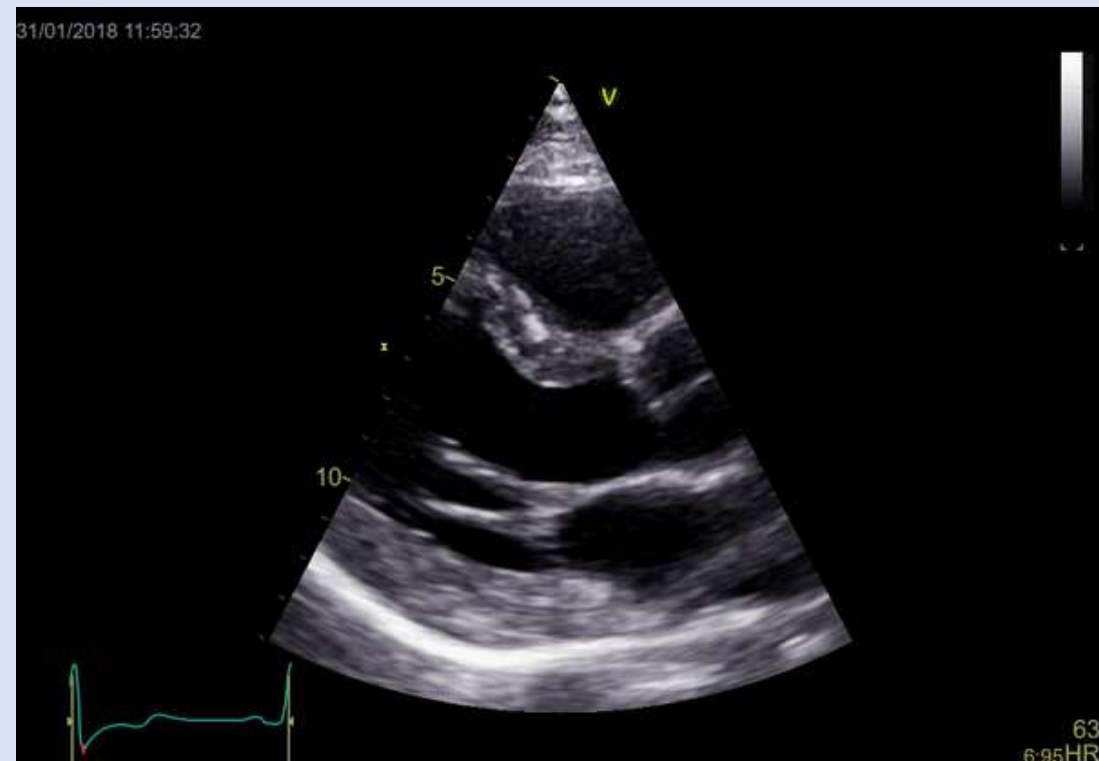


Individuaalne käsitus - harvikaigused

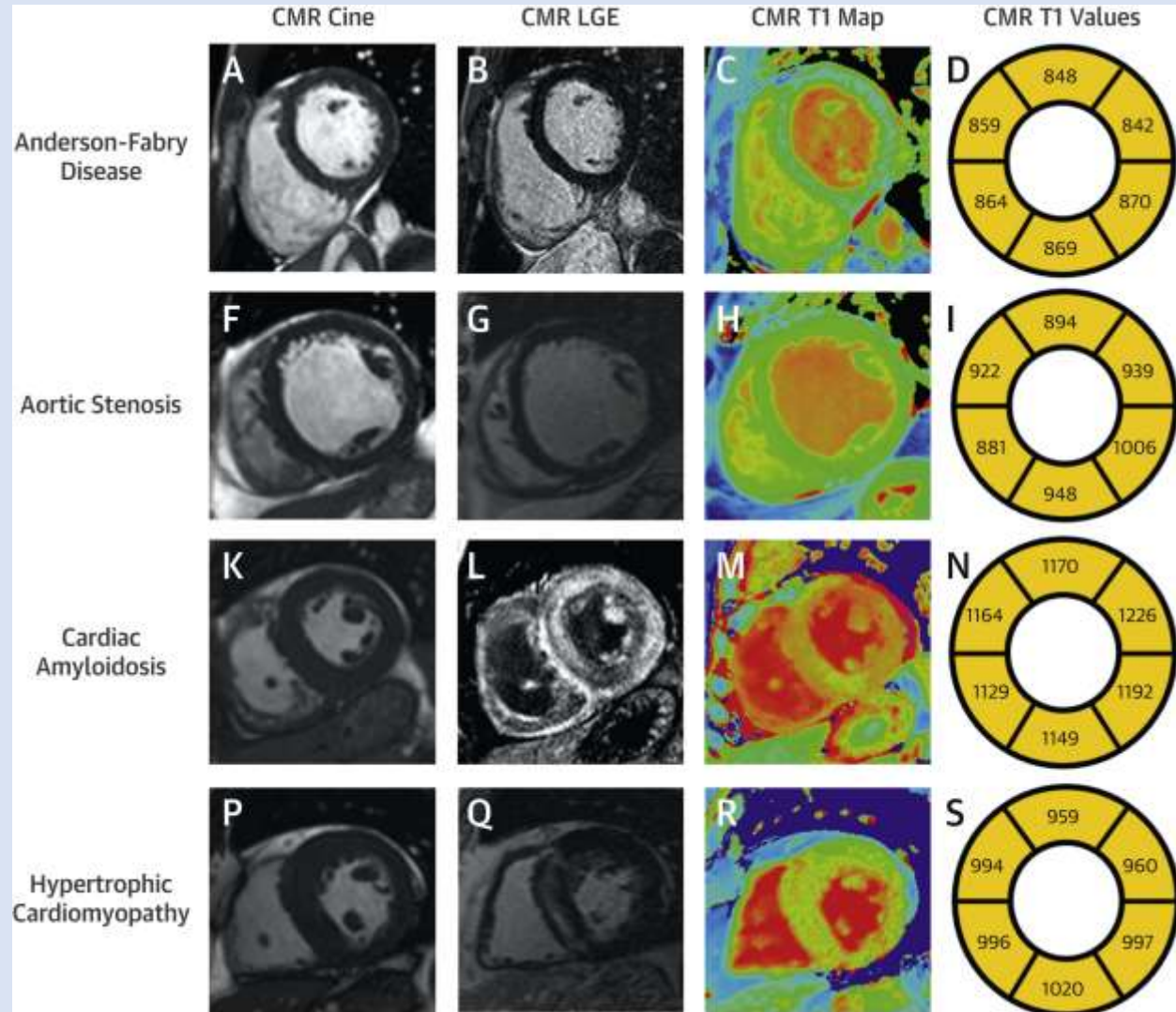
MYH7



Fabry



Müokardi paksenemise diferentsiaaldiagnostika



Müokardi T1 relaktsiooniaeg ↓↓

Müokardi T1 relaktsiooniaeg →↑

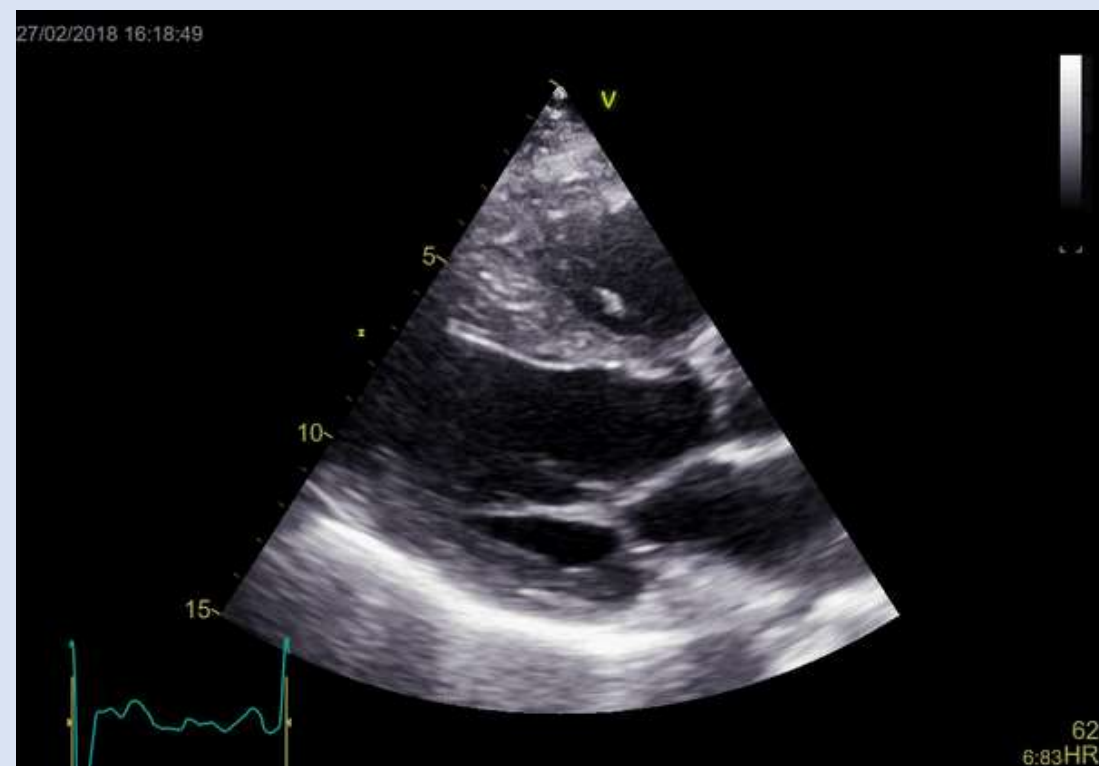
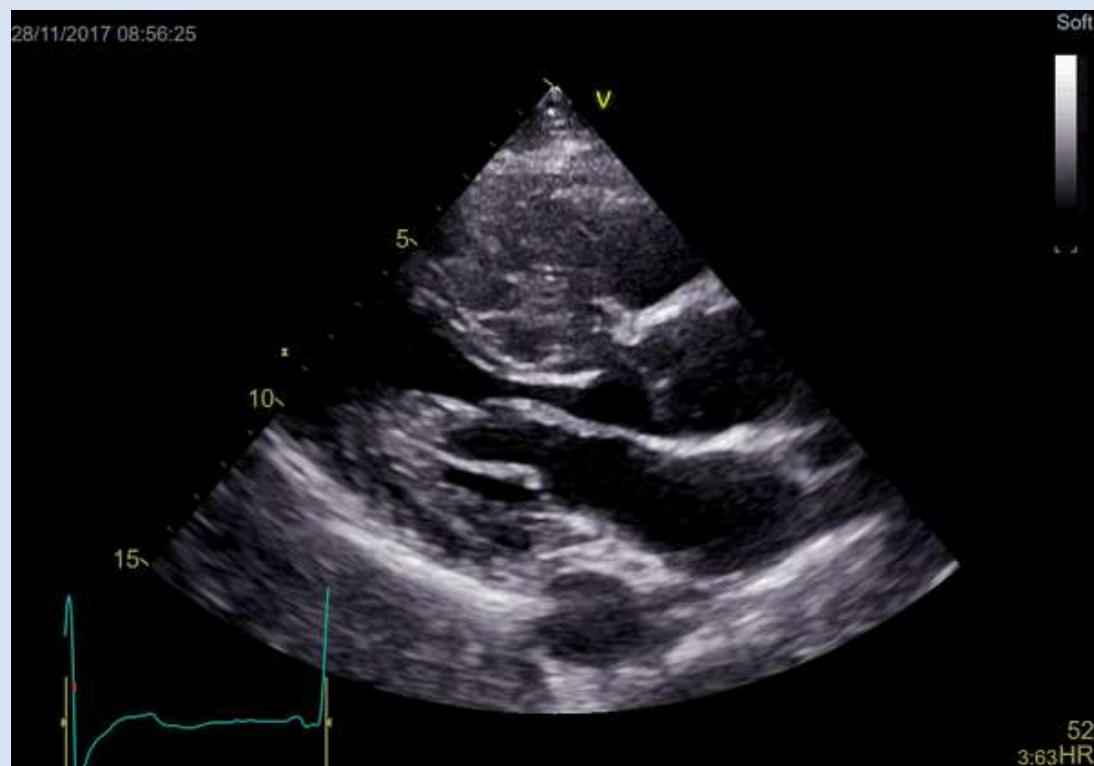
Müokardi T1 relaktsiooniaeg ↑↑↑

Müokardi T1 relaktsiooniaeg ↑

Hüpertroofiline kardiomüopaatia

- 70% geneetiline, 60% sarkomeeri geenidefekt
- Spetsiifilise ravi olemasolu- Fabry (Eestis ravil 6 patsient), Pompe, Amüloidoos (thransthyretin)
- Uus ravim – müosiini ATPaasi inhibiitor (Mavacamten, Explorer-HCM uuring)
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (ablatsioon, kirurgiline ravi)
- Äkksurma risk eriti noortel patsientidel (ICD näidustus)
- *Mitte osaleda võistlusspordis*

Alkoholablatsioon vasaku pärgarteri septaalharusse



Dilatatiivne kardiomüopaatia

Geneetiline

- 30-50% perekondlik
- 40% positiivne geenitest
- pärilik anamnees
- Mutatsioon-LMNA äkksurma risk
- Lähisugulastel kardiaalsed uuringud 2-3 aastase intervalliga

Mitte-geneetiline

- viiruslik
- tahhükardiast tingitud
- alkohol/ narkootikumid/ravimid
- koronaarhaigus
- kilpnäärme haigus/ülekaal
- neuromuskulaarsed haigused (Duchenne/Becker lihasdüstroofia)

Hilise kontrasteerumise mustrid

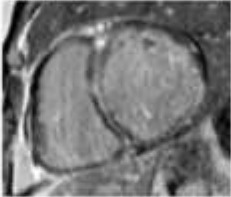
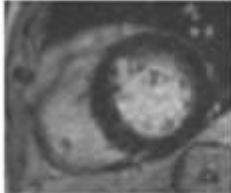
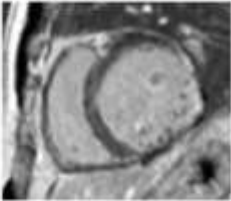
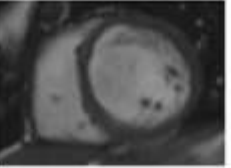
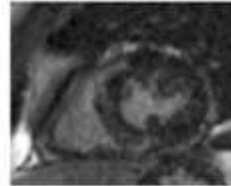
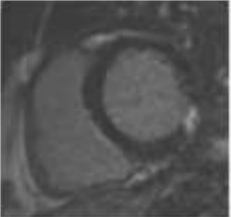
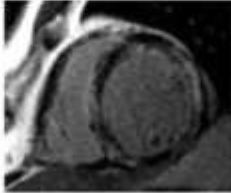
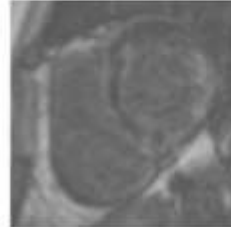
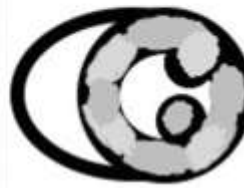
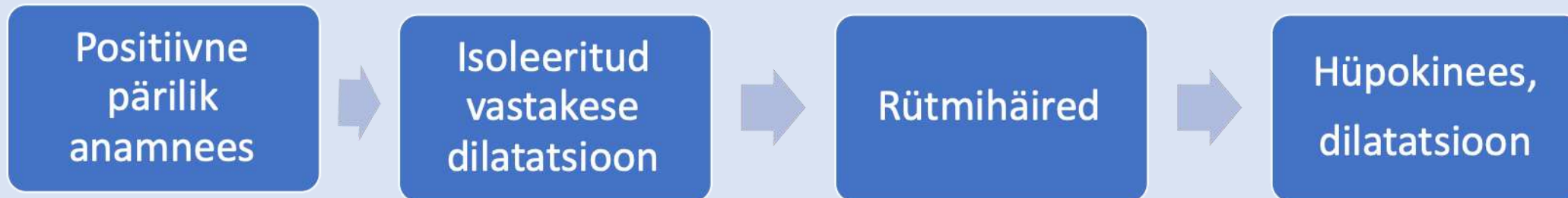
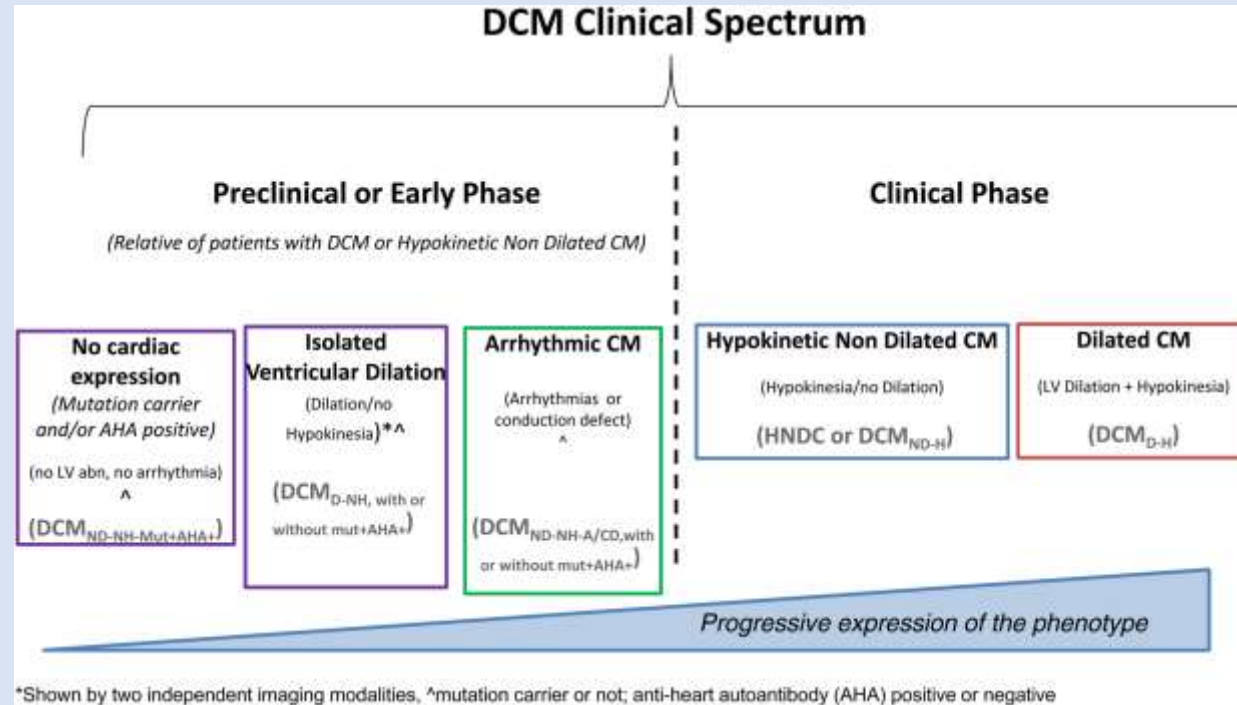
Phenotype	Ischaemic	Non - ischaemic	
Normal	Sub-endocardial  	Idiopathic DCM  	Hypertensive heart disease  
Dilated	Transmural  	LV non-compaction  	Hypertrophic cardiomyopathy  
Hypertrophic	Focal transmural  	Cardiac sarcoidosis  	Cardiac amyloidosis  

Figure 1 Description of the clinical spectrum of DCM. LV abn, left ventricle abnormality. DCM can be further ...



Kardiogeneetika võimalused

