Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

MUDr. Jiří Bonaventura, Ph.D.

Genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie a jeho význam pro diagnostiku a terapii

Habilitační práce

2023

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval:

Rodině za trpělivou podporu.

Panu profesoru Ošťádalovi, kolegům a spoluautorům z Kardiologické kliniky 2. LF UK a FN Motol za spolupráci na vědeckých projektech.

Panu profesoru Mackovi, kolegům a spoluautorům z Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol za provádění a interpretaci molekulárně genetických vyšetření.

Panu profesoru Veselkovi za odborné rady a provádění alkoholových septálních ablací.

Panu doktoru Malému, paní magistře Pavlíkové, Benu Koethemu a Raymondu Chanovi za odbornou pomoc při statistické analýze dat.

Barrymu Maronovi, Martymu Maronovi a Ethanu Rowinovi z Lahey Hospital and Medical Center, Burlington, MA, USA a Tufts Medical Center, Boston, MA, USA za cenné zkušenosti na jednom z nejlepších pracovišť na světě.

Praha, 19.12.2023

Jiří Bonaventura

Obsah

1 Komentář k obsahu habilitační práce 4
2 Hypertrofická kardiomyopatie 5
2.1 Definice 5
2.2 Epidemiologie 5
2.3 Dědičnost 5
2.4 Fenotyp a klinická diagnostika 6
2.5 Základní patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie 10
2.6 Genotyp 12
2.7 Vztah fenotypu a genotypu 14
2.8 Sekvenování nové generace 17
2.9 Klasifikace genetických variant 17
2.10 Genetický screening 18
2.11 Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření 22
2.12 Specifické rozdíly dle pohlaví 24
2.13 Problematika dětské populace 24
2.14 Riziková stratifikace náhlé srdeční smrti 25
2.15 Komplikace a terapie hypertrofické kardiomyopatie 28
2.16 Budoucnost diagnostiky a terapie hypertrofické kardiomyopatie 30
3 Molekulárně genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie u pacientů v České republice a predikce výsledku molekulárně genetického vyšetření 32
4 Vliv genotypu na výsledky intervenční léčby 43
5 Vliv genotypu na prognózu pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií 52
6 Hypertrofická kardiomyopatie a její dědičnost 68
7 Riziková stratifikace u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií 71
8 Hypertrofická kardiomyopatie a genetické vyšetření 75
9 Nejdůležitější závěry publikovaných prací 77
10 Literatura 79
11 Seznam vybraných prací přiložených v plném rozsahu 95
12 Přílohy 96

1 Komentář k obsahu habilitační práce

Úvodní část habilitační práce je věnována hypertrofické kardiomyopatii, její definici, patofyziologii, diagnostice i léčbě. Informace jsou podány s důrazem na oblasti, kterých se týkaly publikace, jichž jsem autorem či spoluautorem.

Hlavní část habilitační práce je prezentována formou kapitol, ve kterých své stežejní publikované práce komentuji a dávám do kontextu s první částí habilitační práce i celosvětově publikovanou literaturou.

V závěrečné části všechny prioritní výsledky stručně shrnuji a přikládám vybrané publikace v originálním znění (fulltexty).

2 Hypertrofická kardiomyopatie

2.1 Definice

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je dědičné onemocnění, definované nadměrným zesílením stěn levé komory (LK) srdeční při nepřítomnosti hemodynamické příčiny, která by k dané hypertrofii LK mohla vést (Elliott et al., 2014; Ommen et al., 2020; Arbelo et al., 2023). Mezi klinicky nejčastější takto vylučované hemodynamické příčiny patří arteriální hypertenze, aortální stenóza, koarktace aorty a tzv. sportovní srdce.

2.2 Epidemiologie

S předpokládanou prevalencí 1/500 až 1/200 obyvatel se jedná o jednu z vůbec nejčastějších hereditárních srdečních chorob (Maron et al., 2009; Semsarian et al., 2015). HCM je také pravděpodobně nejčastější příčina náhlé srdeční smrti u dětí a mladých dospělých (Colan et al., 2007; Ostman-Smith et al., 2008; Maron et al., 2009), kteří si onemocnění často nejsou vědomi.

2.3 Dědičnost

Ve většině případů (tj. u mutací genů pro sarkomerické proteiny) je popisována autosomálně dominantní (AD) dědičnost (Richard et al., 2003). Typická je neúplná penetrance a variabilní expresivita. Penetrance se pohybuje okolo 70 %, stoupá s věkem a je mírně vyšší u mužů (Charron et al., 1997; Michels et al., 2009; Jensen et al., 2013).

Kromě tzv. klasické formy HCM podmíněné mutacemi v genech pro sarkomerické proteiny se vzácněji vyskytuje HCM v rámci systémových dědičných onemocnění a syndromů. Dědičnost může být v těchto případech kromě AD i autosomálně recesivní a X-vázaná (Tab. 1). Molekulárně genetický podklad i dědičnost však stále nejsou definitivně vysvětleny (Bonaventura et al., 2021; Bonaventura et al., 2023)

Tab. 1. Hypertrofická kardiomyopatie a syndromy. (Bonaventura et al. 2020)

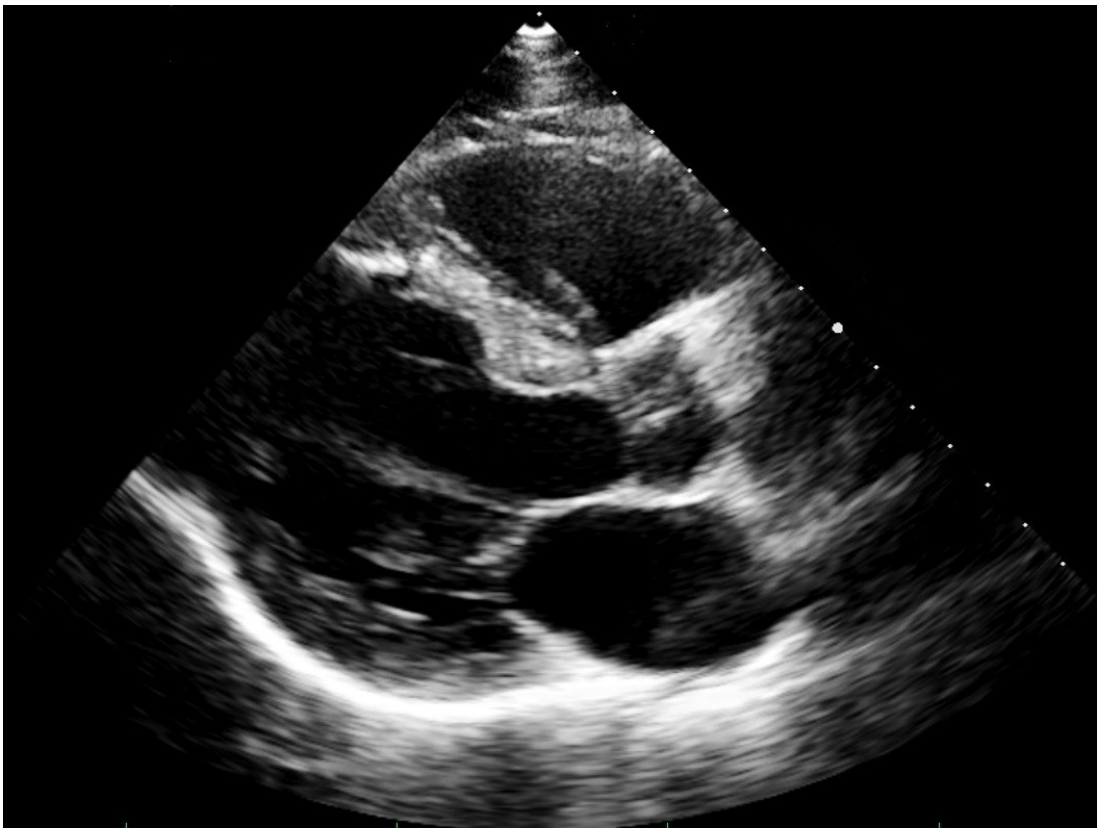
Originální název genového produktu	Gen	Asociovaná diagnóza	Dědičnost
Gama-regulační podjednotka AMP-aktivované protein kinázy	PRKAG2	Wolff-Parkinson-White syndrom	AD
Lyzosomální membránový protein 2	LAMP2	Danonova choroba	X-vázaná
Alfa-galaktosidása A	GLA	Fabryho choroba	X-vázaná
Transtyretin	TTR	Amyloidóza	AD
Alfa-glukosidása	GAA	Pompeho choroba	AR
Protein tyrosinová fosfatáza, typ 11	PTPN11	Syndrom Noonanové, LEOPARD syndrom	AD
Frataxin	FXN	Friedreichova ataxie	AR
Four and half LIM doména 1	FHL1	Emery-Dreifussova myopatie	X-vázaná

2.4 Fenotyp a klinická diagnostika

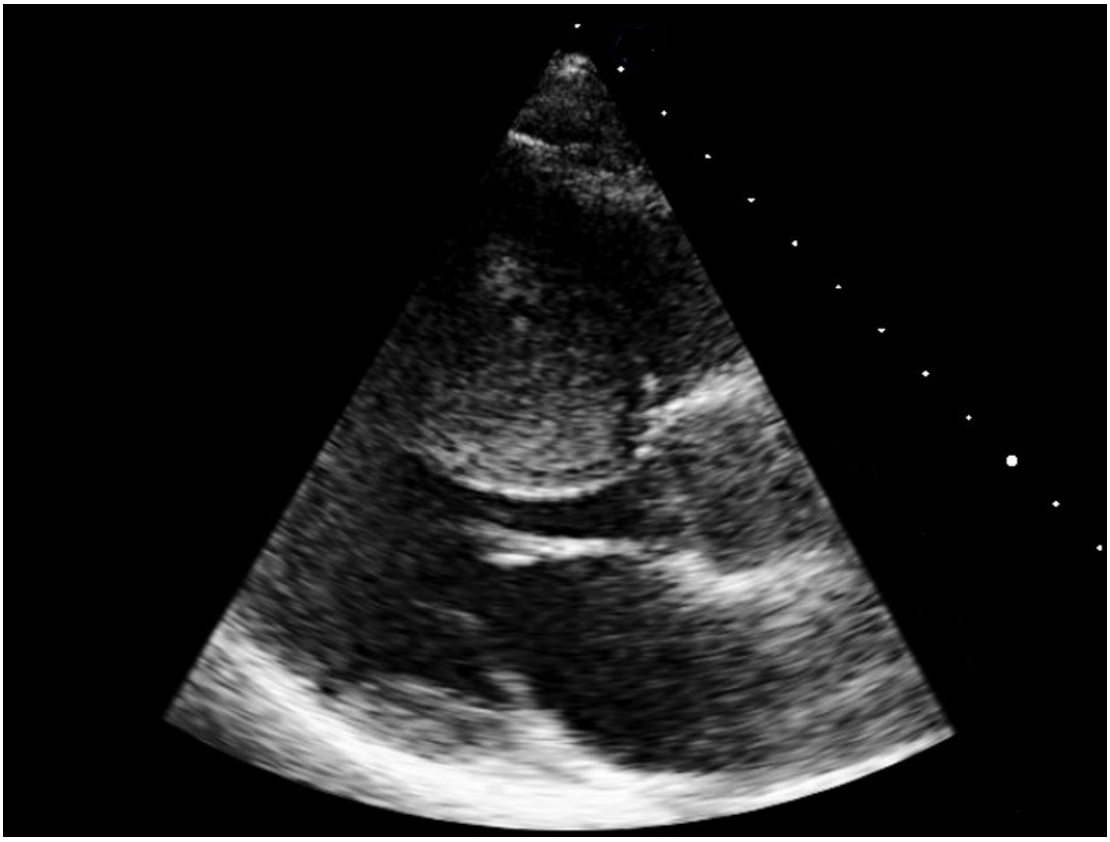
Nejvýraznější fenotypovou charakteristikou HCM je hypertrofie LK. Základním diagnostickým kritériem je tloušťka srdeční svaloviny ≥ 15 mm zjištěná zobrazovacím vyšetřením (Gersh et al., 2011; Elliott et al., 2014; Ommen et al., 2020). Pro diagnózu HCM stačí průkaz hypertrofie v jakémkoli segmentu srdeční komory, asymetrická septální hypertrofie je však častější než koncentrická hypertrofie LK. Nejčastější je postižení bazálních a středních anteroseptálních segmentů. Rozsah hypertrofie je velmi variabilní a je spojen s rizikem náhlé srdeční smrti (Maron et al., 2022).

Podle tvaru interventrikulárního septa (IVS) a dutiny LK lze morfologii postižení rozdělit do čtyř kategorií (Binder et al., 2006):

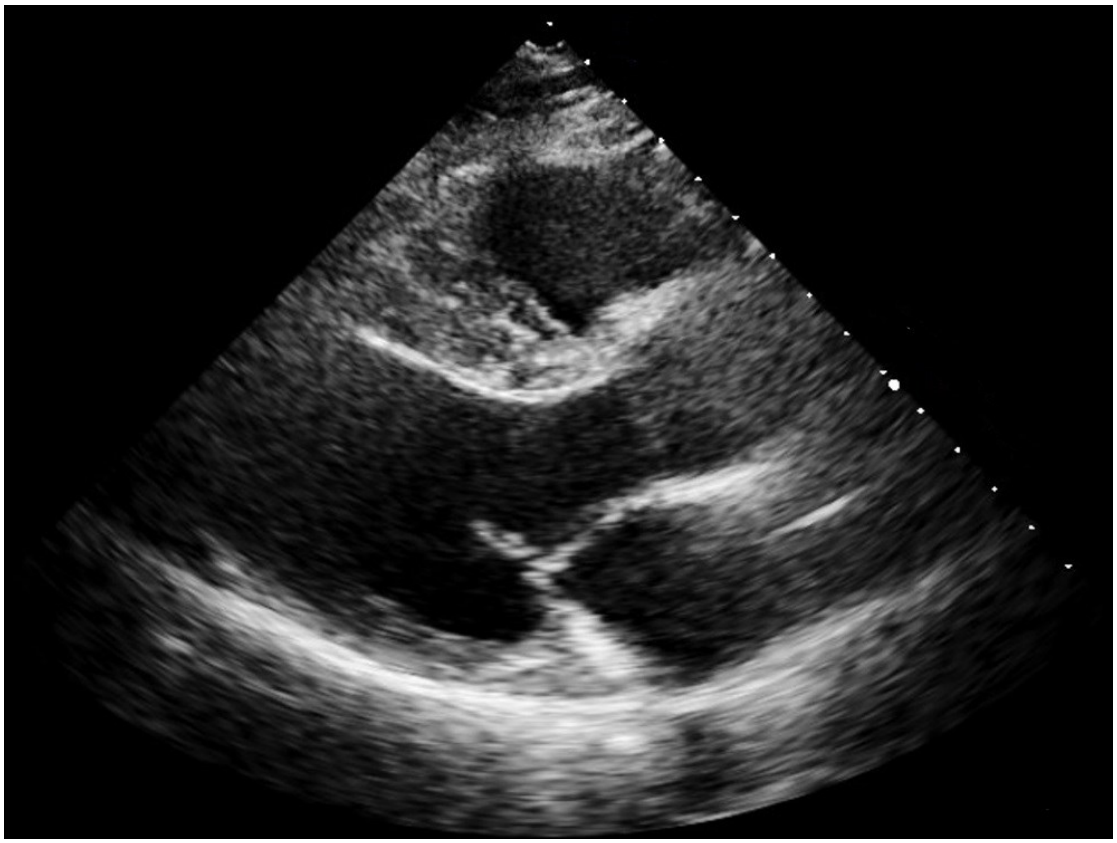
i) septum sigmoideum s konkávní plochou IVS směrem do dutiny levé komory (Obr. 1)
ii) reverzní septum, které se klene do dutiny LK konvexní plochou (Obr. 2)
iii) neutrální septum bez výrazně konvexní či konkávní plochy (Obr. 3)
iv) apikální forma HCM (Obr. 4)



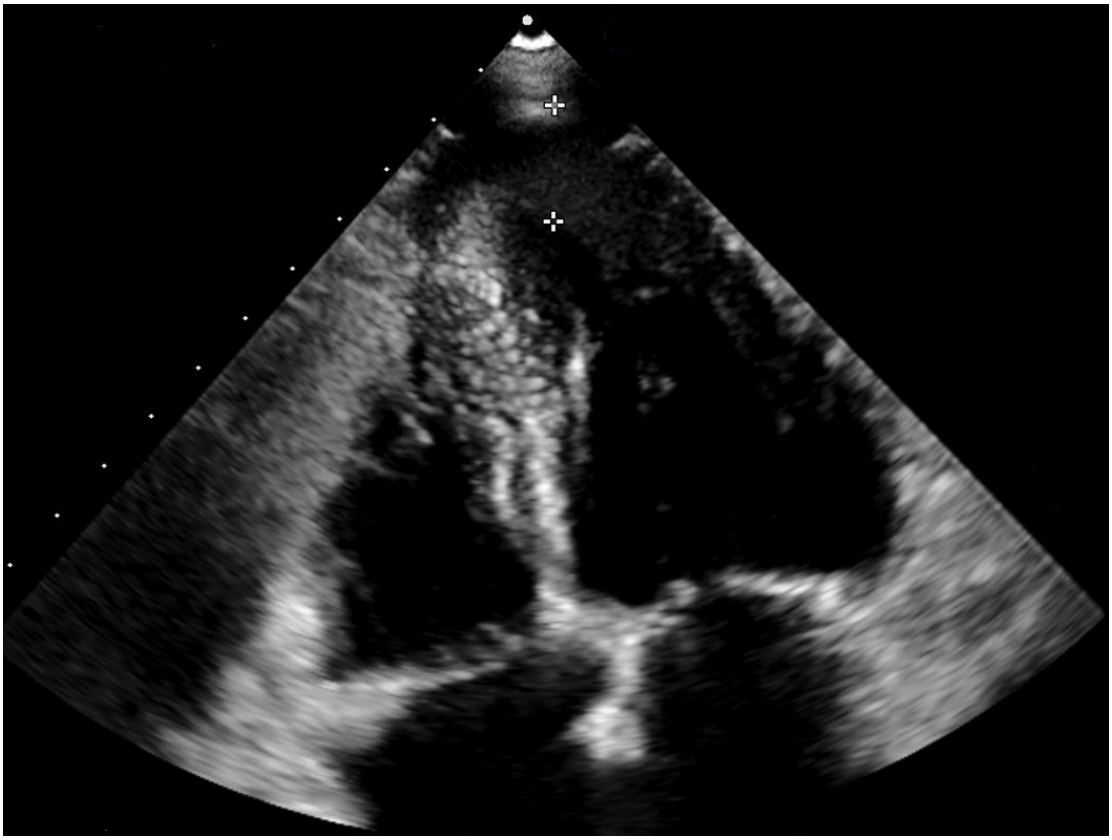
Obr. 1. Septum sigmoideum (Echokardiografické vyšetření, parasternální projekce na dlouhou osu)



Obr. 2. Reverzní septum (Echokardiografické vyšetření, parasternální projekce na dlouhou osu)



Obr. 3. Neutrální septum (Echokardiografické vyšetření, parasternální projekce na dlouhou osu)



Obr. 4 Apikální forma HCM (Echokardiografické vyšetření, apikální čtyřdutinová projekce)

V klinické praxi používáme k diagnostice HCM nejčastěji echokardiografické vyšetření, které je levné a snadno dostupné. U prvostupňových příbuzných pacienta s již diagnostikovanou HCM jsou kritéria přísnější; k diagnóze stačí po vyloučení hemodynamických příčin tloušťka jakéhokoli segmentu stěny LK ≥ 13 mm (Gersh et al., 2011; Elliott et al., 2014; Ommen et al., 2020).

V diagnostice pacientů s HCM má stále větší uplatnění magnetická rezonance (MRI) srdce. Dokáže přesně zhodnotit přítomnost, rozsah a tíži hypertrofie myokardu, zejména při nedostatečné echokardiografické vyšetřitelnosti. Je užitečná v diagnostice méně obvyklých forem HCM, které mohou být obtížně diagnostikovatelné echokardiograficky, např. apikální formy HCM (Rowin et al., 2016). Oproti echokardiografii je dále sensitivnější v diagnostice apikálních aneurysmat, jež se vyskytují asi u 2 % nemocných, a jsou spojena s rizikem maligních arytmií i intrakardiální trombózy (Rowin et al., 2017). Velmi užitečná je při MRI možnost tkáňové charakteristiky pomocí kontrastního vyšetření s gadoliniem, kdy pozdní sycení myokardu kontrastní látkou (tzv. late gadolinium enhancement – LGE) souvisí s rozsahem intersticiálního prostoru a je typické pro přítomnost fibrózy. Ukazuje se, že rozsah LGE u pacientů s HCM je asociován se zvýšeným rizikem náhlé smrti (Nagueh et al., 2011; Chan et al. 2016; Mentias et al., 2018; Freitas et al., 2019).

Ačkoli jsou základem diagnostiky HCM výše uvedené zobrazovací metody, podezření může vzniknout již na základě fyzikálního a elektrokardiografického (EKG) vyšetření. Fyzikální vyšetření nicméně může být u pacienta s HCM zcela normální a je pravděpodobně jednou z příčin poddiagnostikování HCM v primární péči při relativně vysoké prevalenci onemocnění v populaci. U části pacientů může být palpačně patrný zvedavý úder hrotu srdce podmíněný hypertrofií LK. Klasickým poslechovým nálezem odrážejícím přítomnost dynamické obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (LVOT) je crescendo-decrescendový systolický šelest, slyšitelný s maximem vlevo od sterna. Na rozdíl od aortální stenózy se tento šelest obvykle nepropaguje do karotid. Intenzitu šelestu lze zvýraznit manévry, kterými snižujeme náplň LK – nejčastěji Valsalvův manévr či rychlá změna polohy z dřepu do stoje. Kromě tohoto typického šelestu může být patrný systolický šelest s maximem na srdečním hrotu, související s mitrální regurgitací (Štěchovský et al. , 2019).

Asi u 5-10 % pacientů s HCM je EKG křivka normální, nicméně u naprosté většiny nemocných je EKG patologické (Ryan et al., 1995, Rowin et al., 2012). Tohoto faktu se využívá při screeningovém vyšetření. Voltážové známky hypertrofie LK se vyskytují u více než 75 % pacientů. Jsou často doprovázené výraznými inverzemi vln T, zvláště vyjádřenými u

apikální formy HCM. Patologické kmity Q, imitující stav po infarktu myokardu, se mohou objevit v jakémkoli svodu a jejich pravděpodobným podkladem je abnormální aktivace komorového septa. Častá je absence pozitivních kmitů R nebo porucha jejich gradientu v hrudních svodech. Mohou být přítomny poruchy nitrokomorového vedení (blokády Tawarových ramének, levý přední hemiblok). Holterovské monitorování EKG prokazuje u pacientů s HCM vysokou incidenci supraventrikulárních tachykardií, komorových extrasystol i prognosticky závažných nesetrvalých komorových tachykardií (Štěchovský et al., 2019).

Endomyokardiální biopsie nemá v diagnostice HCM významné postavení. Je zatížena nezanedbatelným množstvím možných komplikací a obvykle nepřináší u dospělých HCM pacientů žádnou novou klinicky významnou informaci pro diagnózu ani terapii (Štěchovský et al.,2019). Výjimkou mohou být HCM při metabolických či střádavých onemocněních, ale i zde v současnosti upřednostňujeme neinvazivní metody (Bonaventura et al., 2020).

K rozvoji fenotypu HCM může dojít díky nekompletní penetranci a variabilní expresivitě kdykoli během života, většina se však manifestuje do 50. roku věku. Převážná část pacientů má mírné symptomy a diagnóza HCM je učiněna „náhodně“ např. při preventivní prohlídce nebo v rámci familiárního screeningu.

Zásadními diagnostickými prostředky tedy jsou:

i) pečlivý odběr rodinné a osobní anamnézy
ii) fyzikální vyšetření
iii) EKG vyšetření
iv) echokardiografické vyšetření
v) MRI srdce a Holter EKG k rizikové stratifikaci

2.5 Základní patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie

Patofyziologie HCM je komplexní a zahrnuje diastolickou dysfunkci, myokardiální ischemii, obstrukci LVOT, mitrální regurgitaci, supraventrikulární i komorové arytmie. Porucha diastolické funkce LK je patrná u většiny nemocných s HCM již v časné fázi onemocnění. S progresí diastolické dysfunkce, související s rozvojem intersticiální fibrózy a nárůstem rigidity myokardu, dochází ke zvyšování tlaku v levé síni (LS) a postkapilární plicní hypertenzi. Zvyšování tlaku v LS a její dilatace má za následek rozvoj supraventrikulárních arytmií, nejčastěji fibrilace síní. Ischemie myokardu u HCM vzniká v důsledku hypertrofie

myokardu a mikrovaskulární dysfunkce spojené s redukcí sítě kapilár (Štěchovský et al., 2019; Maron et al. 2022).

Obstrukce LVOT je při HCM dynamická a mění se podle náplně komor a kontraktility. U třetiny HCM pacientů je přítomna v klidu, u další třetiny pacientů je přítomna jen po provokaci (tzv. latentní obstrukce). Jak klidová, tak provokovaná obstrukce má řadu nepříznivých důsledků. Zvýšením afterloadu (dotížení) stoupá tlak v LK, což podporuje jak ischemii myokardu, tak zhoršení diastolické funkce, a je též podkladem mitrální regurgitace, která dále postupně zvyšuje tlak v LS. Při těžší obstrukci dochází k redukci srdečního výdeje. Podkladem obstrukce LVOT je dopředný pohyb jednoho či obou cípů mitrální chlopně během systoly, tzv. SAM (systolic anterior motion) směrem k hypertrofickému IVS (zejména jeho basální části). Důsledkem je dynamické zúžení LVOT. Mezi faktory podporující vznik SAM patří hemodynamické síly (akcelerace proudění krve kolem basálního IVS „nasávající" mitrální cípy do LVOT) a komplexní abnormalita celého aparátu mitrální chlopně. Charakteristický pro HCM je dopředný a apikální posun papilárních svalů a elongace cípů mitrální chlopně, zejména předního. Někteří pacienti s HCM mají obstrukci midventrikulárně, nejčastěji v důsledku hypertrofie papilárních svalů nebo abnormální inzerce papilárního svalu přímo na přední cíp mitrální chlopně. Obstrukce LVOT je asociována s vyšší rizikem náhlé srdeční smrti a lze ji efektivně léčit septální redukční terapií. Alkoholová septální ablace účinně zlepšuje obstrukci LVOT i symptomatologii pacientů a je považována za bezpečný výkon za předpokladu provedení v expertních centrech (Štěchovský et al. 2019; Veselka et al., 2019). Méně indikovaným výkonem v ČR je chirurgická myektomie. Zatímco expertní centra z USA a Kanady reportují mortalitu při myektomii pod 1 % (Maron et al., 2022), reálná hospitalizační mortalita v „běžných" kardiocentrech dosahuje 4-15 % v závislosti na objemu výkonů (Kim et al. 2016).

Na rozdíl od závažné diastolické poruchy, systolická funkce LK je u většiny pacientů s HCM zachovalá, obvykle supranormální. U malé části pacientů (3-5 %) dochází v průběhu života k postupné remodelaci LK, její dilataci a výraznému snížení ejekční frakce LK. Tento stav se nazývá tzv. burnout (nebo „end-stage") fáze HCM a je spojen s nepříznivou prognózou, tj. nutností transplantace srdce nebo předčasným úmrtím (Biagini et al., 2005; Harris et al., 2006). K transplantaci srdce však může vzácněji vést i těžké srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí LK (Rowin et al., 2014; Wells et al., 2018), podkladem je velmi malý rozměr dutiny LK, těžká diastolická dysfunkce a výsledný velmi nízký srdeční výdej.

2.6 Genotyp

Současná definice Evropské kardiologické společnosti (ESC) rozlišuje mezi kardiomyopatiemi vedle tzv. klasické formy HCM podmíněné mutacemi v genech pro sarkomerické proteiny i vzácněji se vyskytující kardiomyopatie v rámci systémových onemocnění. Tato onemocnění, dříve označovaná jako tzv. fenokopie, se dle ESC guidelines řadí do skupiny HCM (Elliott et al., 2014; Arbelo et al., 2023). Mezi ně patří glykogenózy (např. Pompeho či Danonova choroba), lyzosomální střádavá onemocnění (např. Fabryho choroba), mitochondriální poruchy, neuromuskulární onemocnění (Friedreichova ataxie, Emery-Dreifussova myopatie) a tzv. syndromické HCM (např. syndrom Noonanové, LEOPARD, PRKAG2) (Tab. 2). Oproti evropským je v soudobých amerických guidelines (dle ACC/AHA) HCM mimo jiné definována absencí těchto systémových a metabolických onemocnění (Ommen et al. 2020). V klinické praxi je však velmi obtížné odlišit pomocí neinvazivních zobrazovacích metod skutečnou hypertrofii kardiomyocytů od zesílení stěn podmíněného intersticiální infiltrací či akumulací metabolických substrátů. Proto současná definice ESC nepovažuje přítomnost akumulace patologického substrátu za vylučující kritérium diagnózy HCM (Elliott et al., 2014; Arbelo et al., 2023).

Genetickými studiemi z 80. a 90.let minulého století byly objeveny varianty v genech kódujících proteiny sarkomery asociované s těžkou hypertrofií LK. V roce 1990 byla popsána první mutace v genu pro těžký řetězec beta-myosinu (MYH7) zodpovědná za vznik HCM (Geisterfer-Lowrance et al., 1990). Během následující dekády pak byly postupně reportovány další geny asociované se vznikem HCM (Ho et al., 2015; Bonaventura et al., 2021). Jejich stručný přehled, rok objevu a frekvence v populaci jsou uvedeny v Tab. 2.

Tab. 2. Hlavní sarkomerické geny asociované s HCM (Bonaventura et al., 2021)

	Gen	Rok	Výskyt (%)
Tlustá myofilamenta			
Těžký řetězec beta-myosinu	*MYH7*	1989	20-30
Regulační podjednotka lehkého řetězce myosinu	*MYL2*	1998	2-4
Esenciální podjednotka lehkého řetězce myosinu	*MYL3*	1996	1-2
Tenká myofilamenta			
Troponin T	*TNNT2*	1993	10
Troponin I	*TNNI3*	1997	7
Alfa-tropomyosin	*TPM1*	1993	<1
Alfa-actin	*ACTC1*	1999	<1
Intermediární myofilamenta			
Myosin vazebný protein C	*MYBPC3*	1993	30-40

V současné době, tedy 30 let od publikace první kauzální mutace v genu *MYH7*, je popsáno více než 2000 mutací a geny asociované s HCM postupně přibývají (Maron et al. 2012; Alfares et al., 2015; Ingles et al., 2015; Sabater-Molina et al., 2018; Bonaventura et al., 2021). Databáze Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) uvádí v roce 2023 oficiálně 26 asociovaných genů a zvláštních familiárních jednotek HCM (www.omim.org). Reportovány jsou však asociace v minimálně 33 genech (Ingles et al., 2019), součástí vyšetřovacích panelů na některých expertních pracovištích je i 67 kandidátních genů (Thomson et al., 2019). Řada z těchto genů bude pravděpodobně malého účinku a dle některých autorů budou součástí navrhovaných tzv. polygenních skóre (Tadros et al., 2021; Walsh et al., 2022).

Ze sarkomerických genů je 8 dlouhodobě považováno za jednoznačně kauzální a jsou v současné době zahrnuty ve většině vyšetřovacích HCM panelů (tzv. „core genes“). Jedná se o geny *MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3* (Bonaventura et al., 2021), blíže popsány v Tab. 2. Toto spektrum sarkomerických genů bylo postupně rozšířeno i na nesarkomerické geny, kódující např. desmosomální proteiny či iontové kanály (Lopes et al., 2015; Walsh, et al., 2017). Nicméně systematická evaluace vyšetřovacích panelů ukazuje, že nejsilnější evidence o kauzalitě je u 8 výše uvedených sarkomerických genů (Ingles et al.,

2019). Středně silné důkazy o kauzalitě jsou u dalších genů – *CSRP3, TNNC1, ACTN2, JPH2 a FHOD3* (Harper et al. 2021, Ochoa et al. 2018, Walsh, et al., 2017; Ingles et al., 2019; Thomson et al., 2019). U ostatních genů je zatím evidence slabá nebo téměř žádná (Walsh, et al., 2017; Ingles et al., 2019; Thomson et al., 2019, Harper et al., 2021).

Ačkoli je HCM především onemocněním sarkomerických proteinů, genetický podklad je zřejmě složitější. Mutace genů pro sarkomerické proteiny jsou totiž kromě HCM dále asociovány s dilatační kardiomyopatií, restriktivní kardiomyopatií a nonkompaktní kardiomyopatií (Mogensen et al., 2003; McNally et al., 2009, Bonaventura et al., 2021). Některé studie též naznačují, že mutace ve stejných genech mohou mít na výsledný fenotyp přesně opačný efekt (Tadros et al., 2021)

Při předpokládané AD dědičnosti teoreticky stačí ke způsobení onemocnění jedna penetrantní mutace v heterozygotní formě. Genomické studie populací pacientů s HCM však ukazují, že až 5 % z nich jsou buď tzv. složení heterozygoti (mají dvě různé mutované alely stejného genu), dvojití heterozygoti (mutace dvou různých genů způsobujících HCM) nebo homozygoti pro jednu konkrétní mutaci. Proto je důležité i při nálezu jedné mutace, kterou bychom považovali za kauzální, pátrat po dalších patogenních variantách (Richard et al., 2003; Kelly et al., 2009).

2.7 Vztah fenotypu a genotypu

Genetická heterogenita HCM je obrovská (Maron et al. 2012; Alfares et al., 2015; Ingles et al., 2015) a vztah jednotlivé mutace s konkrétním typickým fenotypem se zatím většinou nedaří uspokojivě vysvětlit. Velmi časté jsou v rodinách tzv. privátní mutace a tedy není možná korelace genotyp-fenotyp na větším souboru pacientů (Maron et al., 2012; Alfares et al., 2015; Richards et al., 2015).Variabilní penetrance je patrná zejména v genu *MYBPC3*, která může i v rámci jednotlivých rodin vést ke zcela odlišnému fenotypu (Page et al., 2012). V genu pro *MYBPC3* jsou častým nálezem tzv. founder mutace, které jsou vysoce konzervované v rámci různých geograficky či kulturně izolovaných populací. Penetrance je zde typicky odložena do vyššího věku (Richard et al., 2003; Seidman et al., 2011; Page et al., 2012).

S dostupností molekulárně genetického vyšetření pomocí vysokokapacitních metod můžeme vyšetřovat stále větší množství genů. Výsledkem těchto vyšetření však obvykle není větší záchyt patogenních mutací, ale záchyt většího množství tzv. variant nejasného významu

(variant of uncertain significance, VUS), jejichž interpretace je na základě dostupných dat komplikovaná a k jejich definitivnímu zařazení je potřeba více korelovaných genotypů s fenotypy a provedení segregačních analýz (Fokstuen et al., 2011; Meder et al., 2011; Richards et al., 2015). Užitečnou veřejně dostupnou databází pro reportování mutací a jejich vztahu k fenotypu je např. ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar).

Kvůli této genetické heterogenitě jsou tedy data pro vztahy genotyp-fenotyp zatím nedostatečná. Některé práce ukazují, že nález patogenní mutace (G+) u HCM pacientů zhoršuje kardiovaskulární mortalitu, zvyšuje riziko cévní mozkové příhody a progrese srdečního selhání ve srovnání s genotyp negativními (G-) pacienty (Olivotto et al., 2008). Podle práce jiných autorů jsou G+ pacienti ve vyšším riziku náhlé srdeční smrti a mají vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitu (van Velzen et al., 2016). Většina publikovaných dat o vztahu konkrétních mutovaných genů a závažnosti fenotypu je však na relativně malém počtu pacientů z jednoho centra.

Pro pacienty v dětském věku byla popsána asociace mutace v genu *MYH7* s časným nástupem onemocnění a rizikem kardiovaskulárních příhod (Major Adverse Cardiac Events, MACE) (Mathew et al., 2018). Publikovaná data z portugalského registru HCM pacientů naznačují asociaci mutace ve stejném genu se systolickou dysfunkcí LK i u dospělých (Lopes et al., 2019). V tomto středně rozsáhlém registru (528 molekulárně geneticky vyšetřených) byl nález jakékoli patogenní mutace (G+) též asociován s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti (Lopes et al., 2019).

Data z pravděpodobně největšího (n=2763) multicentrického registru genotypizovaných pacientů s HCM (ShaRe, Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) ukazují, že prediktorem nepříznivé prognózy je kromě nižšího věku při diagnóze HCM také nález patogenní, či pravděpodobně patogenní (pathogenic/likely pathogenic, P/LP) mutace v některém z typických sarkomerických genů (Ho et al., 2018). Nález P/LP mutace je dle registru SHaRe spojen s 2násobně zvýšeným rizikem kombinovaného cílového ukazatele (úmrtí, srdeční selhání, maligní arytmie, fibrilace síní). Nález VUS v sarkomerických genech toto riziko zvyšuje přibližně 1,5násobně (Ho et al., 2018). Nevýraznější je při nálezu P/LP mutace riziko rozvoje těžké systolické dysfunkce LK (6násobné) a nutnost mechanické srdeční podpory či transplantace srdce (4násobné)(Ho et al., 2018). Není bez zajímavosti, že registr obsahuje i data pacientů, kteří mají minimálně dvě P/LP mutace (jsou tedy složenými nebo dvojitými heterozygoty, autoři toto v publikaci nerozlišují) a tvoří 2,8 % ze souboru pacientů s pozitivním genotypem. Výskyt kombinovaného cílového ukazatele byl srovnatelný

(HR 1,06) s pacienty s jednou P/LP mutací, měli však sklon k častějšímu rozvoji těžké systolické dysfunkce LK a nutnosti mechanické srdeční podpory či transplantace srdce (HR 7,5; CI 2,7-20,5) (Ho et al., 2018). Unikátní informací z registru je též i komparativní analýza P/LP mutací ve dvou nejčastějších genech – *MYH7* a *MYBPC3*. V souladu s výše citovanými pracemi bylo nalezeno 1,7násobně vyšší riziko kombinovaného cílového ukazatele u mutací v genu *MYH7* proti mutacím v genu *MYBPC3* (Ho et al., 2018).

Důležitým faktorem v interpretaci nálezů je pro HCM typická neúplná penetrance a variabilní expresivita (Page et al., 2012). To nám naznačuje, že roli v dlouhodobém klinickém průběhu onemocnění mají i jiné faktory než pouze mutace na úrovni sarkomerických proteinů. Další genetické a epigenetické faktory, stejně jako modifikace environmentální, pravděpodobně hrají důležitou funkci, kterou zatím neumíme uspokojivě charakterizovat (Maron et at. 2019, Bonaventura et al., 2021). Pokud tedy hovoříme o HCM jako onemocnění s AD Mendelovskou dědičností, jedná se o značné (a nejspíše nepravdivé) zjednodušení skutečné podstaty (Ingles et al., 2005; Blankenburg et al., 2014; Dorn et al, 2014). Mezi genetické modifikátory se řadí obvykle metylace a acetylace DNA, v poslední době se diskutuje význam miRNA (Sabater-Molina et al., 2018). Je možné, že nově objevené varianty jiných než sarkomerických genů, např. pro iontové kanály, desmosomy či titin, nejsou primární příčinou HCM, nýbrž zmiňovanými modifikátory (Lopes et al., 2015; Whiffin et al., 2017). V neposlední řadě je potřeba zmínit, že hlavní limitací tzv. monogenní hypotézy HCM je fakt, že řadu fenotypových charakteristik HCM (např. změny chlopenního aparátu, fibróza, mikrovaskulární dysfunkce) nelze jednoduše vysvětlit mutací v genu pro sarkomerické proteiny (Maron et al. 2019).

V klinické praxi je častá koincidence HCM s arteriální hypertenzí (vzhledem k vysoké prevalenci obou onemocnění). Hemodynamická situace při arteriální hypertenzi nutně modifikuje fenotyp HCM. I přes respektování vylučujících kritérií pro diagnózu HCM, se setkáváme též s pacienty s těžkou aortální stenózou, souběžnou diagnózou arteriální hypertenze a HCM. Fyzická zátěž (pozor na tzv. sportovní srdce) a další komorbidity jako např. diabetes mellitus, obezita a chronická renální insuficience též vedou k modifikaci výsledného fenotypu HCM. Obezita a arteriální hypertenze jsou asociovány s větším objemem myokardu LK. Kromě toho je obezita asociována s arteriální hypertenzí a rovněž i diabetes mellitus. Z uvedených informací je zřejmé, že je v klinické praxi často nemožné rozlišit, co je skutečnou příčinou nebo hlavním modifikátorem hypertrofie LK. V současné době je velmi zkoumaným onemocněním tzv. senilní (wild-type transtyretinová) amyloidóza,

u které se předpokládá taktéž relativně vysoká prevalence a poddiagnostikování choroby v běžné populaci (Rigopoulos et al., 2019) i u pacientů se srdečním selháním nebo aortální stenózou (Arbelo et al; 2023). V terénu všech výše uvedených komorbidit je stanovení etiologie hypertrofie LK často velmi komplikované (Bonaventura et al., 2021).

2.8 Sekvenování nové generace

Molekulárně genetické vyšetření je u heterogenně geneticky podmíněné HCM časově i finančně náročné (Bortot et al., 2011; Fokstuen et al., 2011). Dříve bylo molekulárně genetické vyšetření možné pouze ve výzkumných centrech. Byly vyšetřovány rodiny se zjevnou dědičnou formou HCM a nákladná analýza DNA zahrnovala pouze několik genů s nejsilnější asociací s HCM. V posledních dvou dekádách byla vyvinuta řada metod označovaných jako tzv. sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing, NGS). Jedná se o vysokokapacitní metody, které v porovnání s klasickou metodou sekvenování (Sangerova metoda) analyzují simultánně velké množství genů. Kromě klasických vyšetření genetické variability, mutační analýzy konkrétních genů a kvantifikace jednotlivých alel je pomocí NGS možné vyšetřit celý exom (whole exome sequencing, WES), případně provést i celogenomové sekvenování (whole genome sequencing, WGS), které může zachytit i příslušné modifikující geny. Výsledkem NGS je produkce obrovského množství výstupních dat s následnou potřebou data utřídit a bioinformaticky analyzovat za použití mezinárodních databází variant (např. ClinVar, gnomAD). Větší počet vyšetřených genů často bohužel nepřináší lepší výtěžnost diagnostického panelu, obvykle totiž vede k množství nalezených variant DNA, jejichž role pro vznik onemocnění není zatím objasněna (VUS) (Fokstuen et al., 2011; Meder et al., 2011; Bonaventura et al., 2019; Bonaventura et al., 2021). Ve výsledku je pak multidisciplinární tým (kardiolog, klinický genetik, molekulární genetik) zatížen obtížně interpretovatelnými variantami, které mohou vyšetřované osoby nebo jejich rodiny psychicky stresovat, či dokonce iatrogenizovat (Bonaventura et al. 2020). Naopak výhodou NGS je díky relativně nízké ceně a rychlosti vyšetření jeho postupné rozšíření do běžné klinické praxe.

2.9 Klasifikace genetických variant

Pro klinické využití molekulárně genetického vyšetření má zásadní význam klasifikace nalezených variant. Vzhledem k velkému množství výstupních dat je v současnosti používán kombinovaný přístup, jehož podkladem jsou následující údaje:

- Frekvence variant v kontrolní populaci, s využitím mezinárodních databází, např. 1000Genomes Project (http://www.internationalgenome.org/), Exome Sequencing Project (http://evs.gs.washington.edu/EVS/), Exome Aggregation Consortium(http://exac.broadinstitute.org/)
- Publikované varianty asociované s onemocněním, např. Clinvar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar), Human Gene Mutation Database (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)
- In silico klasifikace s užitím softwaru, např. Polyphen2, Sorting Intolerant From Tolerant (https://sift.bii.a-star.edu.sg) predikujícím možný dopad mutace na strukturu a funkci výsledného proteinu
- Mutace v tzv. evolučně vysoce konzervovaných funkčních doménách proteinů
- Segregační analýzy genotypu s fenotypem v postižených rodinách (silná evidence)
- Funkční studie na animálních modelech či *in vitro* (nákladné, složité)

(Bonaventura et al. 2021)

V roce 2015 byla publikována doporučení pro klasifikaci genetických variant Americkou společností pro lékařskou genetiku a genomiku a Asociací pro molekulární patologii (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; AMP, Association for Molecular Pathology), která vychází z výše uvedených principů. Tato klasifikace dělí nalezené varianty do 5 následujících tříd:

1) benigní

2) pravděpodobně benigní

3) varianta nejasného významu (VUS)

4) pravděpodobně patogenní (LP)

5) patogenní (P)

(Richards et al., 2015)

2.10 Genetický screening

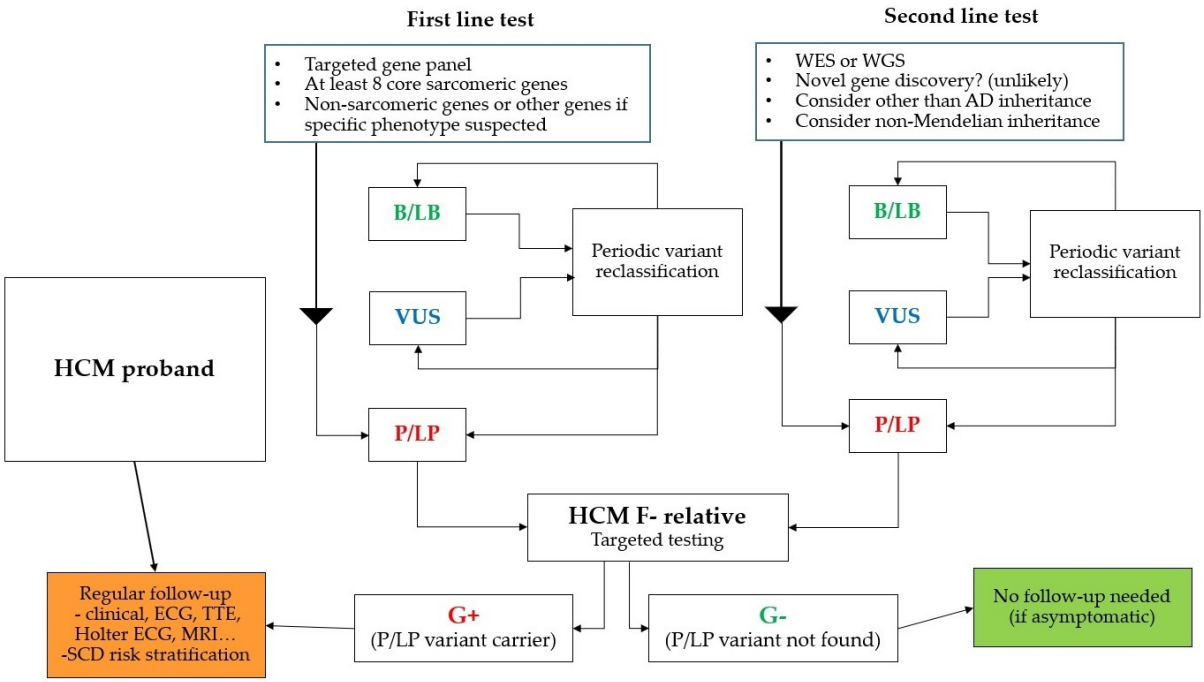
Genetický screening má v péči o pacienty s HCM a jejich příbuzné významné postavení. Standardním postupem je získání detailní rodinné anamnézy a molekulárně genetické vyšetření probanda se zaměřením na známé geny asociované s HCM (Tab. 2). V současné době se v ČR vyšetřují základní kandidátní geny pro kardiovaskulární onemocnění a

dle jednotlivých laboratoří jsou v České republice sestaveny panely obsahující 30-200 těchto genů. V panelech je možno se orientovat dle databáze Společnosti lékařské genetiky a genomiky České lékařské společnosti JEP (https://slg.cz/pracoviste/mg/ngs). Aktualizované informace o jednotlivých genech lze nalézt v databázích OMIM (www.omim.org) nebo Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php). U většiny pacientů postačuje vyšetření panelu základních sarkomerických genů (tj. *MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3*). Podle doporučených postupů Americké společnosti pro srdeční selhání (Heart Failure Society of America, HFSA) (Hershberger et al., 2018) je vhodné panel rozšířit i o další geny (*CSRP3, PLN, TTR, PRKAG2, LAMP2, GLA, FHL1*), zejména pokud je klinické podezření na syndromickou formu HCM (Tab.1). V případě syndromů Noonanové či LEOPARD nesmíme zapomenout zahrnout i geny způsobující tyto tzv. RASopatie (*PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1*) (Bonaventura et al. 2020).

V případě pozitivního nálezu poté provedeme specifické vyšetření prvostupňového příbuzného na konkrétní gen a mutaci již nalezenou u probanda. Pokud je i u příbuzného zachycena patogenní mutace, je možné kaskádovité vyšetření dalších příbuzných (vzhledem k pravděpodobně převažující AD dědičnosti). HCM je u části pacientů spojena s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti. Proto je třeba pomyslet na genetické vyšetření a kaskádový rodinný screening i při pitevní diagnóze hypertrofické kardiomyopatie. Zásadní je časné zajištění krve či tkáně náhle zemřelého, ze které je následně po informování a souhlasu příbuzných možno provést i molekulárně genetické vyšetření (Bonaventura et al. 2020).

Ideálním klinickým scénářem je situace, kdy specifická příčinná mutace u probanda není nalezena u prvostupňového příbuzného. Příbuzného je pak možno vyřadit z dispenzarizace, pravděpodobnost onemocnění je nízká, nicméně de novo mutace jsou samozřejmě možné (Bonaventura et al. 2020). Proto vždy upozorňujeme pacienty na nutnost návštěvy lékaře v případě symptomatologie. Vyšetření dětí je podle současných doporučení vhodné mezi 6.-10. rokem věku (Elliott et al., 2014; Ommen et al. 2020). Hranice byla stanovena na základě pediatrických studií, které ukázaly raritní výskyt závažných komplikací HCM před nástupem puberty (Jensen et al., 2013; Cardoso et al., 2017). Pokud je molekulárně genetické vyšetření u probanda negativní, pokračujeme v zavedeném pravidelném klinickém sledování prvostupňových příbuzných dle aktuálních doporučení (Elliott et al., 2014; Hershberger et al., 2018; Ommen et al., 2020; Arbelo et al., 2023). Schéma „genetické stratifikace“ je prezentováno na Obr. 5.

Obr. 5. Algoritmus genetického screeningu. (Bonaventura et al. 2021)



Opačnou klinickou situací je klinicky negativní fenotyp (F-) příbuzného s nálezem patogenní mutace (G+). Na rozdíl od diagnózy dilatační kardiomyopatie, kde je např. mutace v genu *LMNA, FLNC, RBM20* či *PLN* jednoznačně spojena s nepříznivou prognózou a je dle ESC guidelines součástí indikace k implantaci ICD (Priori et al, 2015; Arbelo et al., 2023), u HCM nemáme k dispozici silnou evidenci o vývoji onemocnění u asymptomatických nosičů mutací bez klinicky vyjádřeného fenotypu. Riziko náhlé srdeční smrti je u jedinců bez vyjádřené hypertrofie LK obecně nízké. Výjimkou mohou být mutace v TNNT2, jak naznačují některé publikace (Moolman et al., 1997; Varnava et al., 2001; Olivotto et al., 2008), nicméně evidence je slabá a jedná se spíše o kazuistiky nebo série případů.

Je otázkou, zda lze pouze na základě pozitivního genotypu bez vyjádřeného fenotypu (G+/F-) činit specifická doporučení a navrhovat omezení, např. u profesionálních atletů (Ho, 2010; Maron, et al., 2011; Maron et al, 2012). Většina (G+/F-) pacientů má totiž pravděpodobně příznivou prognózu (Maron et al., 2011; Maron et al, 2012; Elliott et al., 2014; Maron et al, 2018) a nerozvine významný fenotyp HCM (Maurizi et al., 2019). Vzhledem k variabilní penetranci, která je věkově vázaná, bychom však měli pokračovat v pravidelném klinickém sledování těchto jedinců (Charron et al., 1997; Richard et al., 2003; Michels et al., 2009).

Molekulárně genetické vyšetření je (vzhledem k jeho finanční i časové náročnosti) v běžné klinické praxi smysluplné u pacientů s vysokým stupněm podezření na genetickou příčinu HCM, zejména pokud mají žijící příbuzné, kteří mají zájem se nechat vyšetřit (Bonaventura et al., 2020). Základní pravidla jsou shrnuta v Tab. 3.

U pacientek s HCM (nebo v případě, že HCM trpí partner) lze v průběhu gravidity využít metod prenatálního testování, ale s přihlédnutím k neúplné penetranci a variabilní expresivitě, je umělé přerušení těhotenství medicínsky i eticky velmi problematické. Metodou volby je preimplantační testování embryí v rámci asistované reprodukce, s transferem embrya bez P/LP mutace. Tato metoda nese taktéž mnoho nevýhod (zdravotní riziko pro ženu vzhledem k hormonální stimulaci, finanční zátěž pro rodinu, nevelká úspěšnost IVF cyklu). Vždy tedy záleží na rozhodnutí rodiny po poskytnutí komplexní reprodukční a klinicko-genetické konzultace (Bonaventura et al. 2020). Nález P/LP u mutace jinak zdravého embrya či plodu nemusí znamenat rozvoj onemocnění během života a i v případě rozvoje HCM je klinický průběh variabilní a prognóza je u většiny pacientů příznivá (Maron, 2018).

Důležité je mít na paměti, že přínos molekulárně genetického vyšetření obvykle nespočívá ve zpřesnění klinické diagnostiky u probanda s HCM (např. u sportovního srdce či arteriální hypertenze). Nutné je též si uvědomit fakt, že negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření neznamená vyloučení diagnózy HCM.

Tab. 3. Základní principy indikace a hodnocení molekulárně genetického vyšetření u pacientů s HCM (převzato z Bonaventura et al., 2020)

Jsou přítomny známky syndromické formy HCM a je šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory apod.).
Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení jejich rizika onemocnění a následnou péči.
Pacient zvažuje narození potomka a má zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění.
Molekulárně genetické vyšetření nelze použít ke stanovení diagnózy HCM.
Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy HCM.

2.11 Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření

Diagnostická výtěžnost molekulárně genetického vyšetření (tj. záchyt P/LP mutace) je velmi variabilní a relativně nízká. Pravděpodobnost záchytu patogenní mutace je obecně vyšší u mladších pacientů a pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, kde může dosahovat 50-60% (Elliott et al., 2014). U ostatních pacientů se pohybuje okolo 20-40% (Richard et al., 2003) a se zavedením přísnějších klasifikačních kritérií ACMG je záchyt ještě nižší (Richards et al., 2015; Amendola et al., 2016). Vysoká sensitivita genetického testování s nástupem metod NGS tak byla postupně vystřídána vyšší specificitou související s aplikací komplexních klasifikačních kritérií. Ukazuje se, že genetická data a klasifikaci patogenních mutací z minulých dekád bude vhodné periodicky revidovat v kontextu současných poznatků (Richards et al., 2015; Bonaventura et al., 2021).

Nízká výtěžnost molekulárně genetického vyšetření si vyžádala vznik klinických skórovacích systému pro predikci jeho pozitivity. Nejrozšířenějším je tzv. „Mayo HCM Genotype Predictor score“ (Mayo Score), který je založen na základních klinických a echokardiografických parametrech a své jméno dostal podle pracoviště autorů (Bos et al., 2014). Přehledně je skórovací systém uveden v tabulce.

Tab. 4. Mayo Score (upraveno podle Bos et al., 2014)

Klinický ukazatel	Hodnota
věk <45 let	1
tloušťka stěny levé komory ≥ 20 mm	1
rodinná anamnéza HCM	1
rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti	1
reversní (katenoidní) tvar mezikomorového septa	1
arteriální hypertenze	-1

Maximální hodnota: **5**, nejvyšší, udávaná 80% výtěžnost molekulárně genetického vyšetření

Minimální hodnota: **-1**, nejnižší, udávaná 6% výtěžnost molekulárně genetického vyšetření

V původní kohortě 1053 pacientů dosahovala celková výtěžnost genetického vyšetření 34 % při vyšetřování 9 genů pro sarkomerické proteiny (*ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1)* (Bos et al., 2014). S rozvojem NGS se v současné

době použité panely genů mohou výrazně lišit v počtu jednotlivých genů v závislosti na lokální dostupnosti a finančních možnostech pracovišť.

Jiný systém k predikci výtěžnosti genetického vyšetření vznikl v Kanadě a jedná se o „Toronto HCM genotype score“ (Toronto Score), publikované v roce 2013 (Gruner et al., 2013). Tento systém vychází z podobných klinických a morfologických charakteristik a přehledně je shrnut v Tab. 5. Po aplikaci skórovacího systému se dělí pacienti s HCM do následujících skupin:

Nízká výtěžnost (hodnoty skóre od −9 do −1)

Střední výtěžnost (hodnoty skóre od 0 do 6)

Vysoká výtěžnost (hodnoty skóre od 7 do 19)

V případě poslední skupiny je udávaná výtěžnost molekulárně genetického vyšetření 66 %.

Tab. 5. Toronto HCM genotype score (podle Gruner et al., 2013)

Parametr	**Hodnota**
Věk	
<20	0
20–29	−1
30–39	−2
40–49	−3
50–59	−4
60–69	−5
70–79	−6
≥80	−7
Ženské pohlaví	4
Arteriální hypertenze	−4
Rodinná anamnéza HCM	6
Morfologie IVS reverzní či neutrální	5
Poměr maximální tloušťka LK: tloušťka zadní stěny LK	
<1.46	0
1.47–1.70	1
1.71–1.92	2
1.93–2.26	3
≥2.27	4

Na první pohled je zřejmé, že Toronto Score je mnohem složitější systém, byť používá obdobné klinické a echokardiografické informace. Byl vytvořen na menším počtu pacientů

(n=471) než o rok později publikované Mayo Score (n=1053). Oba systémy byly následně retrospektivně testovány k predikci výtěžnosti na menším souboru (n=77) dětských pacientů a ukázaly se jako funkční (Newman et al., 2018). Autoři Mayo Score též provedli vlastní validační studii za použití odlišné (přísnější) klasifikace nalezených variant (Murphy et al., 2016).

V běžné praxi nepoužívaným je „Sydney genotype prediction score“, vycházející ze 4 parametrů (vysoký věk, mužské pohlaví, přítomnost arteriální hypertenze a „neasymetrická“ morfologie IVS), predikujícím situaci opačnou – tj. nezachycení P/LP mutace. Autoři skóre jej prezentují k odhadu tzv. nefamiliárních HCM a podle tvůrců by mělo mít srovnatelnou spolehlivost jako Mayo a Toronto Score (Ingles et al., 2017).

Kromě robustnějšího vzorku pacientů, který dal systému vzniknout, spočívá výhoda Mayo Score v jeho zapamatovatelnosti (Tab. 4), a tedy i snadnému použití. Proto v naší klinické praxi i výzkumu pracujeme výhradně s tímto systémem.

2.12 Specifické rozdíly dle pohlaví

Rozdíly mezi pohlavími byly pozorovány v řadě kardiovaskulárních onemocnění a HCM není výjimkou. Napříč studiemi je reportována vyšší prevalence klinického fenotypu u mužů, kteří obvykle tvoří cca 60 % publikovaných souborů. Konzistentně s odlišnou penetrancí (viz kapitola 2.3) jsou ženy v době klinické diagnózy starší než muži a mají častěji nález nitrokomorové obstrukce, horší diastolickou funkci a významnější symptomy srdečního selhání v době diagnózy (Siontis et al. 2019; Michels et al., 2009; Lorenzini et al., 2020). Některými autory byla též popsána vyšší celková mortalita a horší výsledky septální redukční terapie (Geske et. al. 2017).

2.13 Problematika dětské populace

Specifická je již samotná diagnóza, kdy morfologická kritéria musí být přizpůsobena velikosti těla a růstu. Tradičně se používá tzv. Z-skóre upravené podle tělesného povrchu o ≥2 standardní odchylky (SD) nad průměrem. Tato hranice představuje výrazně nižší práh ke stanovaní diagnózy než absolutní hodnota 15 mm používaná u dospělých (viz kapitola 2.1). Současnými ACC/AHA guidelines z roku 2020 je navrhováno, aby byly při stanovení diagnózy zvažovány okolnosti screeningu a pravděpodobnost onemocnění před testem: vyšší práh Z-skóre může být vhodný k identifikaci časné HCM u asymptomatických dětí bez

rodinné anamnézy (RA), zatímco u dětí s významnou RA nebo již přítomnou patogenní mutací, může pro včasnou diagnózu stačit zmiňovaný práh Z-skóre ≥2 (Ommen et al., 2020). Největší limitací Z-skóre je existence více systémů (např. Boston, Detroit, Itálie), které při zadání podobných klinických parametrů dávají odlišné výsledné hodnoty (Cantinotti et al., 2017; Lopez et al., 2021).

Dalším specifikem je odlišný výskyt komplikací (viz kapitola 2.15) a přístup k rizikové stratifikaci náhlé srdeční smrti (viz kapitola 2.14) než u dospělé populace. Pacienti s HCM diagnostikovanou v dětství mají častěji identifikované patogenní mutace v sarkomerických genech, vyšší riziko maligních arytmií a nutnosti transplantace srdce nebo mechanických srdečních podpor oproti pacientům diagnostikovaným v dospělosti (Marston et. al., 2021). Riziko rozvoje srdečního selhání, fibrilace síní, cévní mozkové příhody i celkové mortality je naopak nižší proti dospělým pacientům (Marston et. al., 2021).

Dostupných publikovaných kvalitních dat o stratifikaci rizika náhlé smrti u dětí s HCM a rozhodování o případné implantaci ICD je mnohem méně než u dospělé populace. Správné doporučení implantace ICD v primární prevenci vyžaduje pečlivé vyvážení procedurálních rizik a komplikací souvisejících s implantací přístroje oproti riziku maligní arytmie, které je prakticky nemožné spolehlivě předpovědět (viz kapitola 2.14). Implantace ICD s sebou nese celoživotní riziko potenciálních komplikací (např. neadekvátní výboje, selhání elektrod a vícenásobné výměny přístroje v průběhu života, infekční i trombotické komplikace), stejně jako možné omezení kvality života (Bonaventura et al., 2023).

2.14 Riziková stratifikace náhlé srdeční smrti

Náhlá srdeční smrt u HCM nastává obvykle na podkladě maligní arytmie. Jediným terapeutickým opatřením, které je v prevenci arytmické smrti prokazatelně účinné, je implantace ICD. Při implantaci ICD ze sekundární prevence (tzn. po oběhové zástavě při komorové tachykardii (KT) nebo fibrilaci komor (FK) je indikace jednoznačná, pokud je pacient po úspěšné resuscitaci s dobrým neurologickým výsledkem a prognózou.

V primární prevenci náhlé smrti (tj. před nežádoucí událostí, u které není jisté, zda vůbec nastane) rozlišujeme 2 hlavní přístupy:

i) americký – aktuálně guidelines ACC/AHA 2020 (Ommen et al., 2020)

ii) evropský – aktuálně guidelines ESC 2023 pro kardiomyopatie, ESC 2022 pro komorové arytmie a SCD (Arbelo et al., 2023; Zeppenfeld et al., 2022)

Americký přístup je senzitivnější a vede k častější indikaci ICD, stačí přítomnost alespoň 1 z hlavních rizikových faktorů (RF):

Tab. 6. Rizikové faktory náhlé srdeční smrti dle ACC/AHA (Ommen et al., 2020)

Rodinná anamnéza SCD (příbuzný 1. nebo 2. stupně s dg. HCM pod 50 let věku)
Hypertrofie LK s tloušťkou stěny ≥ 30 mm
Synkopa – nejasné příčiny (tj. nikoli vasovagální či z obstrukce) a zejména recentní (6 měsíců)
EFLK ≤ 50 % („end-stage“ fáze HCM)
Apikální aneurysma (MRI vyšší senzitivita než TTE)

Tzv. modifikující RF mohou vést k indikaci ICD, pokud jsou v kombinaci:

Nesetrvalé KT na Holter EKG – zejména četné (≥3), delší (≥10 QRS) a s vysokou TF (≥200/min)
Rozsáhlá ložiska LGE na MRI – rozsah ≥ 15 % objemu LK, dle metaanalýz čím více, tím větší riziko

Tzv. Evropský přístup je specifičtější a používá volně dostupný kalkulátor rizika (https://doc2do.com/hcm/webHCM.html), do kterého jsou zadávány parametry uvedené v Tab. 7.

Tab. 7. Rizikové faktory náhlé srdeční smrti dle ESC (Elliot et al., 2014; Arbelo et al., 2023)

Věk – čím nižší, tím větší riziko SCD, u mladších pacientů mají některé RF větší váhu (nsKT, LVWT)
Tloušťka stěny LK (LVWT – left ventricular wall thickness)
Rozměr LS – měření TTE (2 D nebo M-mode) v parasternální projekci na dlouhou osu (PLAX)
Maximální tlakový gradient (PG) v LVOT – v klidu nebo po provokaci Valsalvovým manévrem
Rodinná anamnéza SCD – zde definována jinak než u ACC/AHA (příbuzný 1. stupně pod 40 let nebo se stanovenou dg. HCM a SCD v jakémkoli věku)
Nesetrvalé KT na Holter EKG – alespoň 3 po sobě jdoucí komorové stahy s frekvencí nad 120/min
Nevysvětlená synkopa v anamnéze

Evropský kalkulátor rozdělí pacienty do 3 skupin dle predikovaného 5letého rizika SCD:

< 4 %	Nízké riziko, obvykle nedoporučováno ICD
4-6 %	Střední riziko, ICD může být zváženo
≥ 6 %	Vysoké riziko, obvykle doporučujeme ICD

Tento kalkulátor byl externě validován ve studii EVIDENCE-HCM (O´Mahony et al., 2019) a ukazuje se, že pacienti v predikovaném nízkém a středním riziku mají ve skutečnosti nízké riziko SCD (reálný výskyt 1,4 – 1,8 %), pacienti s predikovaným vysokým rizikem jsou skutečně ve vysokém riziku SCD (8,9 % za 5 let).

Dle recentního doporučení ESC 2022 pro komorové arytmie a SCD (Zeppenfeld et al., 2022) lze při kalkulovaném nízkém riziku (<4 %) brát v úvahu pro doporučení ICD i „americké“ RF SCD – sníženou EFLK, aneurysma LK, excesivní LGE na MRI – které nejsou v kalkulátoru zahrnuty. Apikální aneurysmata nejsou ESC guidelines 2023 pro kardiomyopatie uznána jako samostatný RF (Arbelo et. al. 2023).

2.15 Komplikace a terapie hypertrofické kardiomyopatie

Obstrukce

Jak bylo rozvedeno v kapitole 2.5 - patofyziologie HCM, obstrukce je dynamická, obvykle ve výtokovém traktu LK, může být i midventrikulárně (účast abnormálně uložených a hypertrofických papilárních svalů) nebo apikálně (obvykle málo klinicky významná). Základní terapií jsou režimová opatření, tj. prevence dehydratace, vyvarování se excesům fyzické zátěže a činnostem, při kterých může být případná krátkodobá ztráta vědomí fatální.

Pacienti musí být upozorněni na rizikové léky, které mohou provokovat obstrukci – nitráty a jiná vazodilatancia, digoxin a jiná inotropika (katecholaminy), diuretika.
Ve farmakoterapii obstrukce jsou zásadní negativně inotropní léky:

- betablokátory – nepodáváme vasodilatační, neexistuje přímé srovnání preparátů v randomizovaných studiích, tedy volba dle individuálních zkušeností lékaře a tolerance pacienta, větší efekt na zátěží provokovanou obstrukci než na klidovou
- při kontraindikaci BB lze podat verapamil, diltiazem (méně dat)
- disopyramid – IA třída, není v ČR, vždy v kombinaci s BB
- mavacamten, aficamten – inhibitory myosinu, recentní studie EXPLORER-HCM (Olivotto et al., 2020) a REDWOOD-HCM (Maron et al., 2023) ukazují dobrý efekt na symptomy i redukci PG v LVOT, u části pacientů dochází k výraznému poklesu EFLK s rizikem srdečního selhání, nutná důsledná TTE monitorace a úpravy dávkování, mavacamten je od dubna 2022 schválen v USA, v EU schválen od června 2023, a v době psaní tohoto textu se očekává vstup na trh ČR v polovině roku 2024. S inhibitorem myosinu tzv. 2. generace (aficamtenem) probíhá studie fáze 3 SEQUOIA-HCM.

Při trvání symptomatologie i přes optimalizovanou farmakoterapii je doporučena septální redukční terapie – alkoholová septální ablace nebo chirurgická myektomie.

Alkoholová septální ablace (ASA)

ASA je katetrizační metoda, spočívá v aplikaci 96% ethylalkoholu do septální větve ramus interventricularis anterior (RIA) levé věnčité tepny zásobující bazální IVS. Základním mechanismem je indukce nekrózy a remodelace LK. Ke snížení obstrukce LVOT dochází u naprosté většiny pacientů, riziko postižení převodního systému s nutností implantace trvalého kardiostimulátoru je 9-10 %. Výkon je zatížen nízkou periprocedurální mortalitou (pod 1 %),

pokud je prováděn v centru s dostatečným objemem výkonů (Kim et al., 2016; Veselka et al., 2018).

Chirurgická myektomie

Myektomie je indikována v ČR zřídka, zejména v případě, pokud není ASA technicky schůdná nebo je s nedostatečným efektem. Typicky se jedná o mladší pacienty, s výrazně symptomatickou obstrukcí LVOT a midventrikulární obstrukcí, těžkou hypertrofií IVS. Výkon je zatížen významně vyšší periprocedurální mortalitou v běžných kardiocentrech (Kim et al. 2016), mortalitu pod 1 % má pouze několik málo pracovišť s vysokým počtem výkonů v USA a Kanadě, zde je myektomie metodou 1.volby (Maron et al., 2022). Dle anatomie je myektomie doplňována o plastiku (plikaci) elongovaného předního cípu mitrální chlopně u pacientů s přetrvávajícím (dle TEE perioperačně) významným SAM a mitrální regurgitací i po provedení myektomie (Maron et al., 2022).

Fibrilace síní

Roční incidence u pacientů s HCM je cca 2-3 %, prevalence v kohortách pacientů s HCM okolo 20-25 % (Olivotto et al., 2001; Rowin et al., 2017). Rozvoj fibrilace síní je spojen až s 8x vyšším rizikem CMP než u HCM se sinusovým rytmem a obvykle znamená výrazné zhoršení symptomatologie, zejména při HCM s obstrukcí. Při rozvoji fibrilace síní je vždy indikována antikoagulační terapie bez ohledu na CHA2DS2-VASc skóre, DOAC jsou v prevenci CMP stejně účinná a bezpečnější než VKA (rozsáhlé observační studie a registry).

Obvykle užívaná farmakoterapie:

- kontrola rytmu – amiodaron, (méně dat pro sotalol, disopyramid)
- kontrola frekvence – BB, verapamil, (digoxin u výjimečných případů se systolickou dysfunkcí, riziko provokace obstrukce)
- katetrizační ablace – izolace plicních žil (pulmonary vein isolation, PVI), ablace kavotrikuspidálního istmu (CTI) u flutteru síní, případně komplexní výkony
- při myektomii a fibrilaci síní prováděna Cox-Maze IV procedura včetně resekce ouška LS
- pokud nelze dosáhnout uspokojivé TF i na maximální terapii a opakovanými ablacemi, zvažujeme ablaci AV uzlu a dvoudutinovou či biventrikulární kardiostimulaci (Bonaventura, 2023).

Srdeční selhání

U pacientů s HCM se obvykle jedná o srdeční selhání (heart failure, HF) se zachovalou EFLK (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF). Farmakoterapie se užívá jako u „klasického“ HFpEF a diuretika je třeba titrovat velmi opatrně při jasných symptomech a/nebo známkách městnání, je zde vysoký podíl empirie vs. evidence, u HCM bylo totiž provedeno minimum randomizovaných studií (Bonaventura, 2022).

Ačkoli převážná většina pacientů s HCM má (supra)normální EFLK, cca 3-5 % může rozvinout tzv. „burnout“ nebo „end-stage“ fázi HCM s rozvojem systolické dysfunkce (hranice EFLK již 50 %). Pacienti s „end-stage“ mají riziko SCD okolo 10 % ročně a je samostatnou indikací implantace ICD. Při ní obvykle navazuje indikace srdeční resynchronizační léčby, u nejtěžších pacientů zvažujeme transplantaci srdce (Biagini et al., 2005; Harris et al., 2006). K transplantaci srdce však může vzácněji vést i těžké srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí LK (Rowin et al., 2014; Wells et al., 2018) s výše popsanou patofyziologií (kapitola 2.5).

Zatím neexistuje spolehlivá farmakoterapie, která by progresi HCM do pokročilých forem srdečního selhání dokázala zvrátit. Studie s ARB (losartan) ani MRA u HCM neprokázaly redukci fibrózy či zlepšení prognózy, studie s valsartanem naznačila jen velmi mírné zpomalení progrese hypertrofie v časné fázi HCM (medián věku pacientů 23 let) (Ho et al., 2021). Nadějné inhibitory myosinu v léčbě obstruktivní formy HCM s sebou ze své podstaty (silná negativní inotropika) nesou riziko rozvoje systolické dysfunkce LK a srdečního selhání s redukovanou EFLK (Olivotto et al., 2020; Maron et al., 2023).

2.16 Budoucnost diagnostiky a terapie hypertrofické kardiomyopatie

Poznání molekulárně genetického podkladu HCM může napomoci nejen k detailnímu pochopení patofyziologie HCM, ale i mechanismu progrese této choroby. V neposlední řadě může otevřít nové možnosti terapie. (Chen et al. 2021). Tzv. silencing genová terapie byla před 10 lety úspěšně testována na myším modelu (Jiang et al. 2013), nicméně tento terapeutický přístup pravděpodobně nepovede k regresi již rozvinuté hypertrofie LK a nutně by musela být aplikována ve velmi časných fázích rozvoje onemocnění (Cannon et al. 2015).

V posledních letech se rozvinuly techniky tzv. editace genomu zejména pomocí CRISPR-Cas9, (CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; Cas9

– CRISPR associated protein 9), které nabízejí možnosti korekce mutací, včetně zárodečných linií (Hsu et al., 2014). V roce 2017 byla reportována in vitro korekce heterozygotní mutace v genu *MYBPC3* v rámci preimplantačního ošetření embryí metodou CRISPR–Cas9 následnou indukcí endogenní DNA reparace v preimplantační diagnostice (Ma et al., 2017). Slibné výsledky na myších modelech byly recentně publikovány za použití endonukleáz (včetně Cas9) a adenovirových vektorů, kdy v mutovaném genu *MYH7* došlo k trvalé změně u více než 70 % kardiomyocytů po jediné dávce (Reichart et al., 2023; Chai et al, 2023). Tyto práce mohou předznamenat směr, kterým se může v budoucnu genetická léčba kardiomyopatií ubírat.

Z etického hlediska je možnost editace lidské zárodečné linie přinejmenším kontroverzní. Zvláště u HCM, s přihlédnutím k neúplné penetranci a variabilní expresivitě, bude od preimplantační či jiné prenatální diagnostiky např. k umělému přerušení těhotenství komplikovaná cesta. Nález patogenní mutace u jinak zdravého embrya či plodu totiž nemusí znamenat rozvoj onemocnění během života (viz Kapitola 2.10.) a i v případě rozvoje HCM je klinický průběh variabilní a prognóza je u většiny pacientů téměř srovnatelná s běžnou populací (Maron et al. 2018; Bonaventura et al., 2019).

Před širším využitím metod editace genomu však bude nutno dokonale vysvětlit podíl genetických mutací na vzniku fenotypu HCM. V současné době totiž u většiny pacientů žádnou patogenní nebo LP mutaci nenalézáme (Bonaventura et al, 2020). Porozumění této rozsáhlé skupině tzv. genotyp negativních pacientů bude zcela klíčové. Již nyní je jasné, že existují pacienti, kteří nejen že nemají patogenní mutaci na úrovni DNA, ale ani v jejich rodinách nelze vysledovat (nepochybně zjednodušený) mendelovský typ dědičnosti. (Ko et al. 2018; Ingles et al., 2017). Je potřeba se věnovat i roli jiných faktorů než zárodečných sarkomerických mutací na výsledném fenotypu HCM (Maron et al., 2019; Maron et al., 2022). K tomu nám mohou pomoci rozsáhlé multicentrické studie komplexně genotypizovaných pacientů (Bonaventura et al., 2021).

3 Molekulárně genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie u pacientů v České republice a predikce výsledku molekulárně genetického vyšetření

The Utility of the Mayo Score for Predicting the Yield of Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, Jindrová D, Šedivá H, Macek Jr M, Veselka J

Arch Med Sci 2019; 15: 641–649.

IF **3.318**

Primárním cílem této práce bylo vyšetření molekulárně genetického podkladu HCM u pacientů v České republice. První pokus o mapování genetického pozadí HCM v ČR proběhl v průběhu let 2005-2009 na Kardiologické klinice FNKV a 3.LF UK a v Kardiovaskulárním centru FN Motol. Celkem bylo tehdy molekulárně geneticky vyšetřeno 100 pacientů s HCM za použití klasické metody (Sanger) sekvenování u 4 genů - *MYH7, MYBPC3, TNNI3* a *TNNT2* (Čurila et al., 2012).

V současné době máme pomocí metod NGS možnost genetický podklad HCM vyšetřit mnohem podrobněji. Naše studie není limitována předpokládanou prevalencí vybraných genů (viz výše) a vyšetřujeme sarkomerické i nesarkomerické geny. Díky podpoře z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR (reg. č. 15–34904A) můžeme vyšetřit několikanásobně větší množství pacientů než před 10 lety, financování pokrylo cca 60 NGS vyšetřených pacientů ročně, grantová podpora probíhala v letech 2015-2018.

Se získanými primárními daty z NGS dále pracujeme. Naší cílem je identifikace klinických a morfologických charakteristik, které souvisí s pozitivním výsledkem (G+, tzn. nález P/LP varianty, klasifikace viz Kapitola 2.9.) molekulárně genetického vyšetření. Získaná data porovnáme s publikovanými daty zahraničních autorů. Není nám známo, že by molekulárně genetický podklad HCM pacientů v ČR byl dosud v takovémto rozsahu vyšetřen. Nalezené asociace fenotypu s pozitivním genotypem se mohou lišit od kohort severoamerických pacientů (Binder et al., 2006; Bos et al., 2014), na kterých byly morfologické charakteristicky G+ pacientů původně popsány. V tomto smyslu jsou naše data prioritní.

Výtěžnost molekulárně genetického vyšetření je variabilní a spíše nízká. U první české studie z let 2005-2009 činila výtěžnost při 4 vyšetřovaných genech přesně 40 % (Čurila et al.,

2012). V originální kohortě Mayo Score pacientů bylo vyšetřováno 9 základních sarkomerických genů a výtěžnost byla 34 % (Bos et al., 2014).

Kritéria pro definování patogenicity nalezených variant se však v průběhu let zásadně zpřísnila. V roce 2015 byla publikována doporučení ACMG/AMP pro klasifikaci genetických variant, která jsou velmi komplexní (Richards et al., 2015).

Cílem naší práce bylo vyšetřit u pacientů pomocí NGS až 229 genů asociovaných s kardiovaskulárními onemocněními (zahrnující i všechny dosud známé geny asociované s HCM) a zhodnotit jejich patogenicitu za použití striktních ACMG kritérií. Rozsah genů, metoda vyšetření i způsob klasifikace se výrazně liší od původní Mayo kohorty (Bos et al., 2014). Dali jsme si za cíl zjistit, jestli predikce pomocí Mayo Score bude fungovat i za těchto podmínek.

Celkem jsme identifikovali 276 variant v celkem 71 různých genech u 188 (56 %) HCM pacientů. Nalezené varianty v genech, řazené dle četnosti výskytu, jsou uvedeny v Tab. 8.

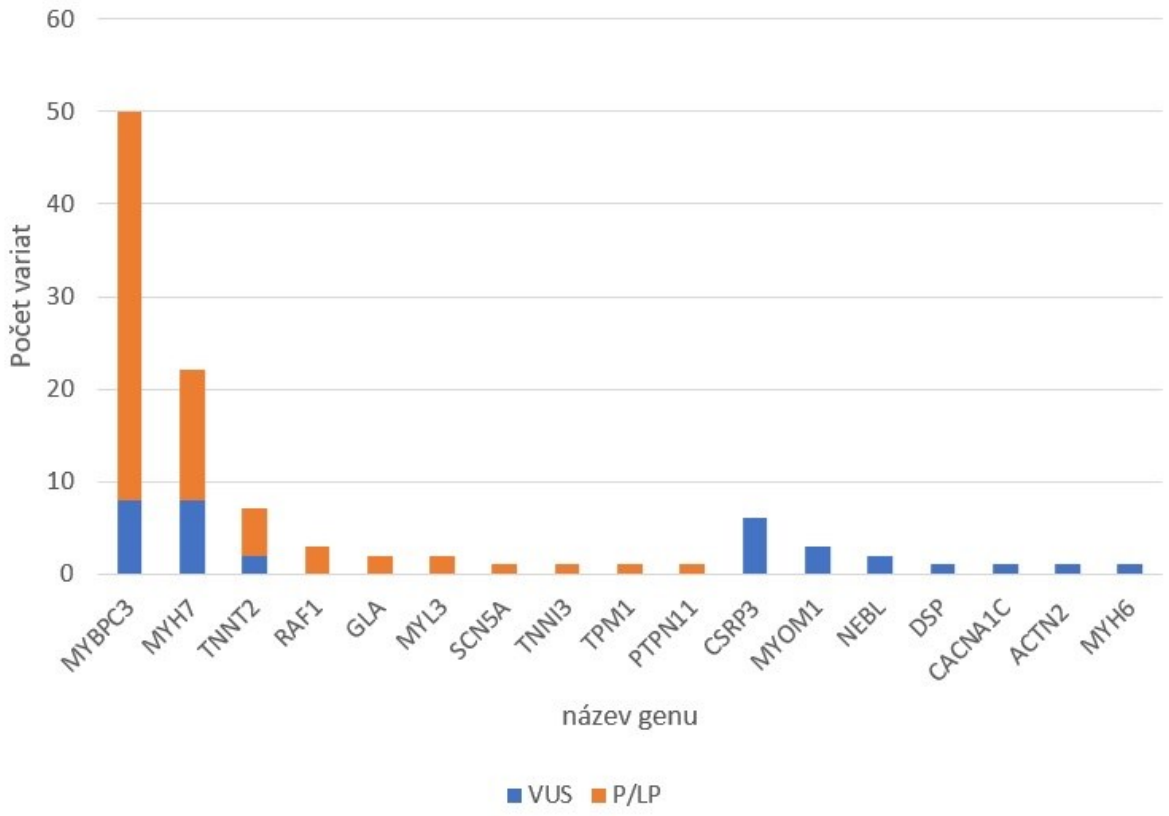
Tab. 8. Nalezené varianty v genech, řazené dle četnosti a patogenicity.

Gen	Benigní	VUS	P/LP	celkem
MYBPC3	34	8	42	84
MYH7	15	8	14	37
SCN5A	10	0	1	11
TNNT2	3	2	5	10
DSP	8	1	0	9
ACTN2	7	1	0	8
CSRP3	1	6	0	7
MYH6	5	1	0	6
MYOM1	1	3	0	4
RAF1	1	0	3	4
DSG2	3	0	0	3
MYL2	3	0	0	3
CACNA1C	2	1	0	3
GLA	0	0	2	2
NEBL	0	2	0	2
MYL3	0	0	2	2
TNNI3	0	0	1	1
TPM1	0	0	1	1
PTPN11	0	0	1	1

(Bonaventura et al., 2019)

Celkem jsme identifikovali 72 P/LP variant u 70 (21 %) pacientů. Nejčastěji byly varianty nalezeny v genech *MYBPC3* a *MYH7*, přičemž gen *MYBPC3* hraje mezi P/LP variantami zcela dominantní roli (Obr.6).

Obr. 6. Nalezené varianty a jejich klasifikace.



(Bonaventura et al. ,2019)

Celkem 7 P/LP variant bylo nalezeno v nesarkomerických genech *RAF1, SCN5A, GLA* a *PTPN11* (Tab. 8). V ostatních nesarkomerických genech byly nalézány pouze VUS. Složení heterozygoti pro P/LP mutace nebyli identifikováni, komplexní genotypy u 38 pacientů byly tvořeny převážně VUS.

Klinické a morfologické charakteristiky související s pozitivním genotypem

Pacienti s nalezenou P/LP variantou jsou označeni jako pozitivní genotyp (G+). Ostatní pacienti včetně VUS jsou považování za negativní genotyp (G-). Charakteristika souboru pacientů a porovnání klinických a echokardiografických ukazatelů mezi G+ a G – pacienty je uvedena v Tab. 9.

Tab. 9. Porovnání pacientů s pozitivním (G+) a negativním (G-) genotypem

	G+	**G-**	***P* hodnota**
Počet (%)	70 (21)	266 (79)	
Věk v době diagnózy, roky	44.5 ± 15.6	55.6 ± 13.9	< 0.01
Ženské pohlaví, *n* (%)	26 (37)	113 (42)	0.42
Rodinná anamnéza HCM, *n* (%)	15 (21)	22 (8)	0.04
Rodinná anamnéza SCD, *n* (%)	6 (9)	10 (4)	0.75
Arteriální hypertenze, *n* (%)	18 (25)	138 (52)	< 0.01
MLVWT (mm)	20.7 ± 4.5	19.6 ± 4.6	0.43
Tvar IVS, *n* (%)			
Sigmoidní	11 (16)	86 (32)	0.01
Reverzní	28 (40)	64 (24)	0.01
Neutrální	29 (41)	110 (41)	0.99
Apikální forma HCM	2 (3)	5 (2)	0.64
Obstrukce, *n* (%)	50 (71)	180 (53)	< 0.01
LVOT gradient (mmHg)	77.8 ± 10.9	76.6 ± 5.3	0.92

Vysvětlivky: SCD – náhlá srdeční smrt, MLVWT – maximální tloušťka stěny levé komory, IVS – interventrikulární septum, LVOT – výtokový trakt levé komory

Z našich dat je patrné, že G+ pacienti jsou v průměru o 11 let mladší a mají méně často arteriální hypertenzi. Je u nich též více než 2x častější rodinná anamnéza HCM. U G+ pacientů při echokardiografickém vyšetření častěji nalézáme reverzní typ IVS než u G- pacientů. Výskyt sigmoidního tvaru IVS je 2x častější u G- pacientů.

Predikce výsledku molekulárně genetického vyšetření

Celkem 188 identifikovaných variant u 142 (42 %) HCM pacientů bylo klasifikováno jako P/LP nebo VUS. Rozdělení pacientů podle klasifikace nalezených variant a hodnoty Mayo Score je uvedeno v Tab. 10.

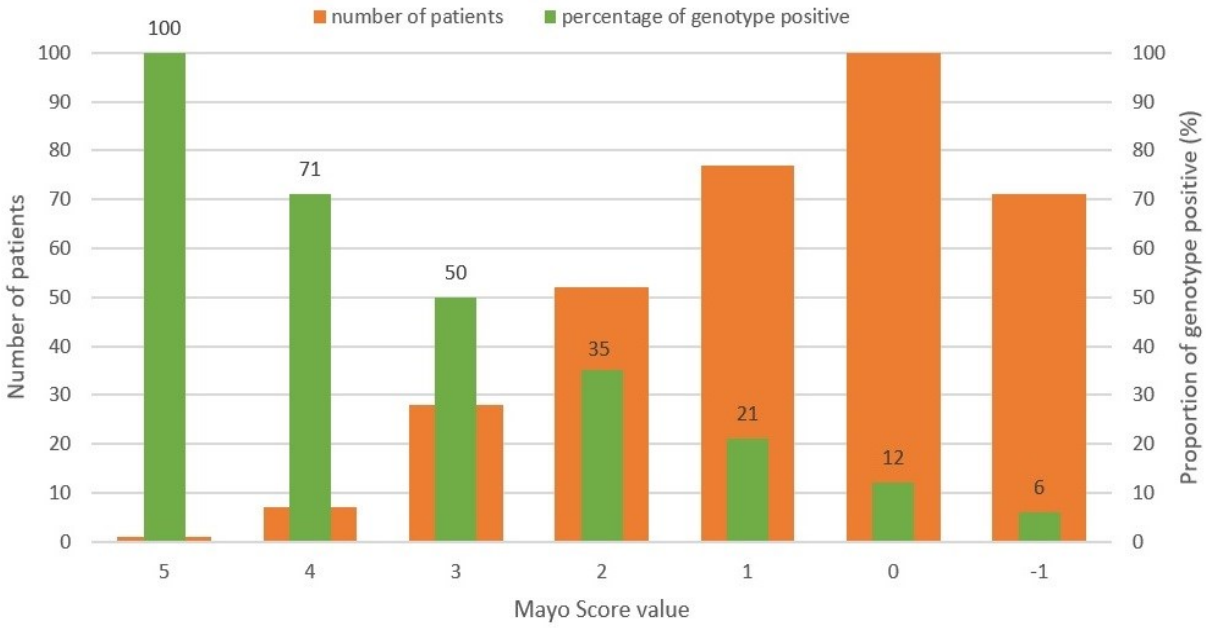
Tab. 10. Rozdělení pacientů podle klasifikace nalezených variant a hodnoty Mayo Score.

Mayo Score	Počet pacientů	P/LP varianta (%)	P/LP + VUS (%)
5	1	1 (100)	1 (100)
4	7	5 (71)	5 (71)
3	28	14 (50)	16 (57)
2	52	18 (35)	29 (56)
1	77	16 (21)	39 (50)
0	100	12 (12)	31 (31)
-1	71	4 (6)	21 (30)

Pro hodnocení výtěžnosti vyšetření jsme provedli dvě analýzy. První analýza zahrnuje pouze P/LP varianty a druhá analýza zahrnuje i VUS. Jeden pacient dosáhl nejvyššího Mayo Score (5) a měl nalezenu patogenní mutace (100% výtěžnost). Pacienti s Mayo Score 4 měli záchyt patogenní mutace v 71% případů. U pacientů s Mayo Score od -1 do 1 byla výtěžnost molekulárně genetického vyšetření velmi nízká (6 – 21 %) (Tab.10 a Obr.7).

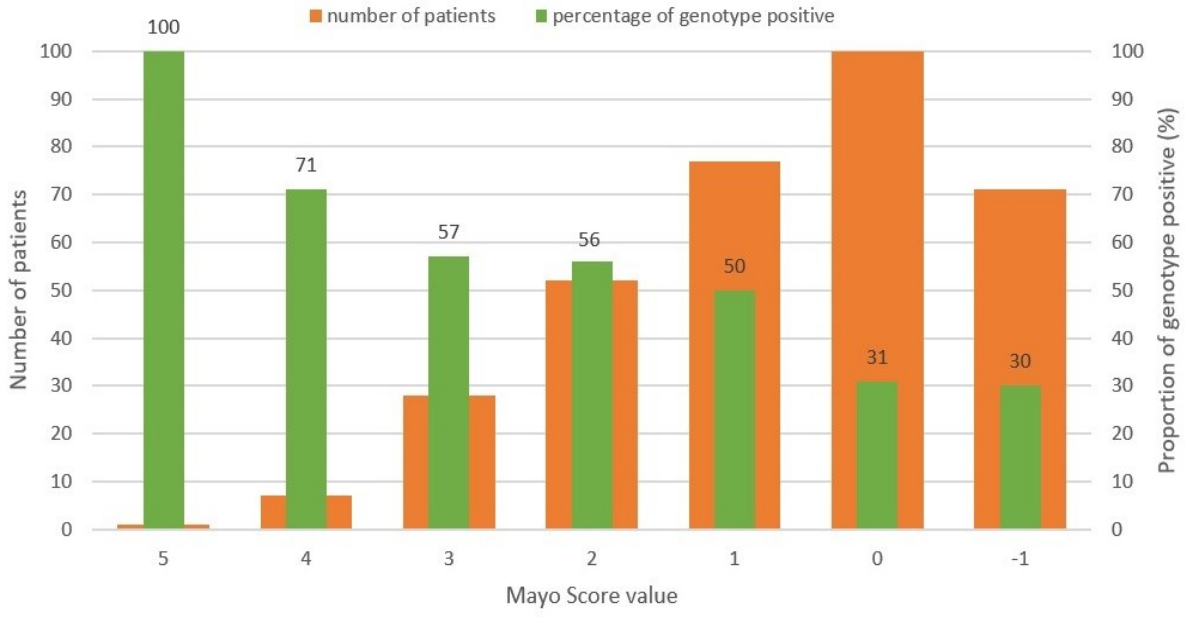
Druhá analýza výtěžnosti počítá s možností, že jsou kromě P/LP variant i VUS považovány za pozitivní genotyp. I v tomto případě výtěžnost zcela koreluje s hodnotami Mayo Score (Tab. 10, Obr. 8).

Obr. 7. Mayo Score a pozitivní genotyp (pouze P/LP varianty) u HCM pacientů.



(Bonaventura et al., 2019)

Obr 8. Mayo Score a pozitivní genotyp (P/LP varianty a VUS) u HCM pacientů.



(Bonaventura et al., 2019)

V naší studii bylo 336 pacientů s HCM molekulárně geneticky vyšetřeno pomocí masivního paralelního sekvenování (NGS) s využitím komplexního panelu, který obsahoval až 229 genů asociovaných s kardiovaskulárními onemocněními. Panel obsahoval sarkomerické i nesarkomerické geny, geny již potvrzené jako kauzální i geny pouze suspektní (Bonaventura et al., 2019). Studie tohoto rozsahu dosud na populaci českých pacientů nebyla provedena, z hlediska rozsahu vyšetřovaných genů (nikoli počtu pacientů) je studie i ve světě ojedinělá. Vzhledem k současné evidenci o kauzálních genech HCM navíc není příliš pravděpodobné, že bude v budoucnu takto široký panel využíván (Walsh, et al., 2017; Ingles et al., 2019; Thomson et al., 2019; Bonaventura et al.,2021).

Dominantně mutovanými geny v české HCM populaci jsou sarkomerické geny *MYBPC3* a *MYH7*, což je v souladu s dosud známými daty z evropského i amerického kontinentu (Maron et al., 2012; Alfares et al., 2015; Ingles et al., 2015). Nález dominance těchto genů není překvapivý ani v kontextu tuzemské populace, pokud jej porovnáme s proběhlým vyšetřováním z let 2005-2009 na Kardiologické klinice FNKV a 3.LF UK a v Kardiovaskulárním centru FN Motol. Celkem bylo tehdy molekulárně geneticky vyšetřeno 100 pacientů s HCM za použití klasické Sangerovy metody sekvenování u 4 genů - *MYH7, MYBPC3, TNNI3* a *TNNT2* (Čurila *et al.*, 2012). Omezený počet genů byl zvolen vzhledem k jejich předpokládané vysoké prevalenci na základě publikovaných dat z jiných zemí a kvůli optimalizaci finančních nákladů.

Prevalence mutací v genech *TNNI3* a *TNNT2* byla při vyšetřování v letech 2005-2009 nízká (Čurila et al., 2009). Nyní jsme v našem více než 3x větším souboru pacientů identifikovali jedinou LP mutaci v genu *TNNI3,* v genu *TNNT2* pak 4 P/LP varianty a 2 VUS (Tab. 8). Nízká prevalence mutací v genu *TNNI3* je v porovnání s dosud publikovanými pracemi (podíl 4-5% mezi P/LP variantami) neobvyklá (Richard et al., 2003; Alfares et al., 2015). To může být způsobeno stále ještě relativně malým vzorkem pacientů, resp. celkovým počtem pouze 72 identifikovaných P/LP variant, podobně jako v recentní práci francouzských autorů, kde 200 pacientů vyšetřili podrobně pomocí WES a nenalezli ani jednu mutaci v *TNNI3* (Nguyen et al., 2019).

Kromě výše uvedených frekventně zastoupených genů jsme nalezli několik vzácnějších variant v nesarkomerických genech. Podařilo se nám tak podrobně zmapovat genetický podklad HCM pacientů v ČR. Někteří pacienti by bez provedení molekulárně genetického vyšetření nebyli správně diagnostikováni. Příkladem jsou nálezy v genech *RAF1* a *PTPN11*, které pomohly u pacientů potvrdit diagnózu syndromu Noonanové a LEOPARD

syndromu. Nález patogenní mutace v *GLA* genu umožnil správnou diagnózu pacienta s Fabryho chorobou, která v době vyšetření nebyla klinicky zjevná. V tomto případě je nález zcela zásadní v kontextu dostupné enzymatické substituční terapie. Ukazuje se, že tato léčba je efektivnější, pokud je podána v časných fázích onemocnění, tj. před rozvinutím výrazné hypertrofie a myokardiální fibrózy (Yogasundaram et al., 2017; Linhart et al., 2020).

Identifikovali jsme velké množství VUS, jejichž klinický význam v tuto chvíli spočívá zejména v archivaci v klinických databázích (např. ClinVar) a kaskádovitém vyšetřování příbuzných ke zjištění jejich segregace s fenotypem (Bonaventura et al., 2021). Tato data jsou následně podkladem pro jejich klasifikaci patogenicity (Richards et al., 2015). Získané výsledky je nutné také periodicky znovu vyhodnocovat a nalezené VUS případně reklasifikovat do vyšší či nižší třídy patogenicity. K takovéto reklasifikaci může docházet u cca 10 % pacientů (Das et al., 2014).

Zásadním rozdílem mezi skupinami genotypizovaných pacientů je, že G+ pacienti jsou významně (v průměru o 11 let) mladší a mají méně často arteriální hypertenzi. Je u nich též statisticky významně častější rodinná anamnéza HCM. U G+ pacientů při echokardiografickém vyšetření častěji nalézáme reversní typ IVS než u G- pacientů. S výskytem sigmoidního tvaru IVS je to přesně naopak. Všechny tyto faktory zohledňuje predikční systém Mayo Score (Bos et al., 2014). V systémech Mayo Score ani Toronto Score (Gruner et al., 2013) však není zahrnuta přítomnost obstrukce. V našem souboru pacientů jsme identifikovali významně častější výskyt obstrukce LVOT u G+ pacientů (71 % vs. 53 %). Pozoruhodné je, že přes častější výskyt u G+ pacientů se její závažnost (tj. tlakový gradient v mmHg) mezi oběma skupinami nelišila (Tab. 9). Tento nález je v rozporu z prací autorů Toronto Score, kde byl naopak výskyt obstrukce LVOT častější u G- pacientů (Gruner et al., 2013). Přítomnost obstrukce byla v jejich práci také zahrnuta do prvotní multivariantní analýzy 16 proměnných, nebyla však následně prokázána jako statisticky významný nezávislý prediktor záchytu P/LP mutací. Nicméně v kanadské práci byla celková prevalence obstrukce v souboru HCM pacientů poměrně nízká (44%) a vyvolává tak otázku (ač dle metodiky má kohorta zahrnovat pacienty s klidovou i provokovanou obstrukcí) o technice jejího měření (Gruner et al., 2013). Prevalence v originální kohortě Mayo Score je jen o málo vyšší (47 %) a většina z nich je léčena chirurgickou myektomií (Bos et al., 2014), na rozdíl od našich pacientů, kteří jsou převážně léčeni ASA (Bonaventura et al., 2019). Jedním z možných vysvětlení relativně vyššího záchytu obstrukce v našem souboru by mohl být fakt, že na našem pracovišti často k provokaci obstrukce používáme sublingvální podání isosorbid-

dinitrátu (ISDN) v kombinaci s Valsalvovým manévrem, což zvyšuje senzitivitu vyšetření (Zemánek et al., 2015). Údaje o používání ISDN při diagnostice ve zmíněných kohortách nebyly publikovány.

Apikální forma HCM se vyskytla pouze u 7 pacientů z celého souboru. Tento nález je v souladu se známým faktem, že prevalence apikální formy je v západních zemích okolo 3 % všech HCM pacientů (Maron et al., 1982; Eriksson et al., 2002; Kitaoka et al., 2003). Prevalence v Japonsku je však cca 5x častější (Kitaoka et al., 2003) a byla zde též poprvé před více než 40 lety popsána (Yamaguchi et al., 1979).

V našem souboru se významně nelišily skupiny G+ a G- v zastoupení pohlaví (Tab. 9). Tento nález je v kontrastu z prací autorů Toronto Score, kde bylo ženské pohlaví stanoveno jako nezávislý prediktor záchytu P/LP mutace a je součástí finálního skórovacího systému (Gruner et al., 2013).

V porovnání s reportovanou prevalencí (okolo 30 %) ve většině publikovaných studií (Bos et al., 2014; Alfares et al., 2015; Murphy et al., 2016; Cirino et al., 2017) jsou v našem souboru relativně málo zastoupeni pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou HCM– pouze v 11%. Toto je pravděpodobně způsobeno naším studijním záměrem (selekční bias) molekulárně geneticky vyšetřovat nepříbuzné pacienty a co nejpřesněji zjistit prevalenci genetických variant v naší populaci.

Dalším unikátem je relativně vysoký průměrný věk diagnostikovaných HCM pacientů. Naši HCM pacienti jsou v době diagnózy průměrně o cca 8-9 let starší, než v podobných publikovaných zahraničních studiích (Richard et al., 2003; Bos et al., 2014; Alfares et al., 2015; Murphy et al., 2016). Vyšší věk může souviset právě s nízkou prevalencí rodinné anamnézy HCM a dlouhým asymptomatickým obdobím (Morita et al., 2008; Maron et al., 2011; Elliott et al., 2014). U pacientů s mírnějším fenotypem HCM, typickým pozdním nástupem onemocnění, sigmoidním tvarem IVS a současnou arteriální hypertenzí často pravděpodobně není hypertrofie LK (ač splňuje diagnostická kritéria HCM) primárně způsobena mutací sarkomerických proteinů. Může se tak spíše jednat o důsledek vysokého věku, komorbidit (např. diabetes mellitus, renální insuficience), možných ireverzibilních změn při anamnéze letité arteriální hypertenze (ač nyní dobře léčené, podmínka dg. HCM) a různých genetických modifikátorů (viz Kapitola 2.7). Jistě významnou část starších pacientů budou tvořit pacienti s tzv. senilní (wild-type) transtyretinovou amyloidózou, u které se na základě recentních studií předpokládá vysoká prevalence a poddiagnostikování choroby v

populaci (viz Kapitola 2.7). Nutno zde konstatovat, že srdeční amyloidóza nebyla *rutinně* vylučována u všech našich HCM pacientů, pouze při důvodném klinickém podezření (Bonaventura et al., 2019). V současné době je možnost neinvazivní diagnostiky dostupným scintigrafickým vyšetřením pomocí 1,2-dikarboxypropandifosfonové kyseliny (DPD) značené techneciem 99m (Rapezzi et al., 2013).

Výtěžnost molekulárně genetického vyšetření je variabilní a dosahuje 20 až 60 % dle vyšetřované populace (Van Driest et al., 2005; Charron et al., 2010; Bos et al., 2014). V originální kohortě Mayo Score pacientů bylo vyšetřováno 9 základních sarkomerických genů (*ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1*) a výtěžnost byla 34 % (Bos et al., 2014). Kritéria pro definování patogenicity nalezených variant se v průběhu let zásadně zpřísnila. V roce 2015 byla publikována doporučení ACMG pro klasifikaci genetických variant, která jsou velmi komplexní (Richards et al. 2015). Se zavedením přísnějších klasifikačních kritérií ACMG je v publikovaných studiích záchyt ještě nižší (Richards *et al.*, 2015; Amendola *et al.*, 2016).

Z výše uvedených skutečností plyne, že záchyt P/LP mutací je v současné době někde mezi 20 a 30 % (Olivotto et al., 2020; Bonaventura et al., 2021; Maron et al., 2022; Bonaventura et al., 2023). Metodika i rozsah vyšetřovaných genů se ve studiích liší. V naší studii jsme stanovili hypotézu, že zařazení velkého počtu genů do diagnostického panelu by mohlo vést k vyšší výtěžnosti molekulárně genetického vyšetření. Proto jsme postupně během studie panely expandovali a většina (82 %) pacientů z našeho souboru tak byla vyšetřena panelem obsahujícím 229 genů asociovaných s kardiovaskulárními onemocněními (Bonaventura et al., 2019).

Zásadním poznatkem naší studie bylo, že vyšší počet genů nevedl k významně vyšší výtěžnosti molekulárně genetického vyšetření; ta v našem soboru činila pouze 21 % (Bonaventura et al., 2019). P/LP varianty byly nalezeny pouze v 10 genech, v ostatních jsme nalézali VUS (Tab. 8). Tuto nízkou výtěžnost si vysvětlujeme striktním dodržováním klasifikačních kritérií nalezených variant podle ACMG (Richards et al., 2015). V minulé dekádě byla např. kritéria patogenicity založena pouze na absenci nalezených variant u 50-100 zdravých kontrol (Van Driest et al., 2005; Andersen et al., 2009). To se jeví v současné době jako naprosto nedostačující a klasifikaci již publikovaných variant bude nutno revidovat (Bonaventura et al., 2021)

V naší studii byly všechny nalezené varianty striktně klasifikovány podle ACMG guidelines do 5 definovaných tříd dle patogenicity (Richards et al., 2015). V základní analýze jsme pouze nález P/LP varianty považovali za G+. Nejvýraznějším rozdílem v hodnocení variant proti originální i validační kohortě Mayo Score byla skutečnost, že všechny varianty s MAF (minor allele frequency, frekvence minoritní alely) vyšší než pro HCM kalkulovanou frekvenci vzácných variant, tj. 4×10^{-5} (Whiffin et al., 2017) byly z další analýzy odstraněny ještě před finální fází bioinformatického zpracování sekvenačních dat (Bonaventura et al., 2019). Definovaná hranice MAF vychází z předpokladu, že autosomálně dominantní patogenní alela nemůže být v populaci zastoupena ve vyšší frekvenci než samotné onemocnění, které má způsobovat. Jako model byla použita ta patogenní mutace, která je v populaci HCM nejvíce zastoupena: missense varianta v genu *MYBPC3* c.1504C>T (p.Arg502Trp), nalezena u 104 nemocných z rozsáhlého reprezentativního vzorku 6179 HCM pacientů (podíl na HCM populaci je 1.7%; 95% CI 1.4–2.0%) (Alfares et al., 2015; Walsh, Thomson, et al., 2017; Whiffin et al., 2017). Kalkulace horní hranice frekvence výskytu ev. nové patogenní alely (=MAF) je tedy:

> 1/500 (prevalence HCM) × 1/2 (párové chromozomy) × 0.02 (frekvence nejčastější mutace MYBPC3 c.1504C>T v populaci HCM) × 1/0.5 (penetrance) = 4.0×10^{-5} (Whiffin et al., 2017)

Výše uvedená aplikace vyřazení variant s určitou MAF a aplikace ACMG guidelines vysvětlují nízkou výtěžnost molekulárně genetického vyšetření v naší studii oproti Mayo kohortám (45 % validační kohorta se zahrnutím VUS po reklasifikaci a 34 % původní kohorta). Záměrně jsme proto provedli paralelní analýzu, kdy za G+ budou považovány nálezy P/LP variant včetně VUS (Tab. 10, Obr.8). Diagnostická výtěžnost se následně přesně zdvojnásobila na 42 % a byla zcela srovnatelná s Mayo kohortami (Bos et al. 2014; Murphy et al., 2016), což se jeví logické vzhledem k podobnější metodice hodnocení výtěžnosti. Cenným nálezem je fakt, že i při zahrnutí VUS hodnoty Mayo Score konsistentně predikují výtěžnost – čím vyšší hodnota, tím vyšší výtěžnost (Tab. 10). Oba přístupy (zahrnutí i nezahrnutí VUS do G+) tedy přinášejí důležitou informaci do klinické praxe; Mayo Score 2 a vyšší by mělo vést k indikaci molekulárně genetického vyšetření. U pacientů s nízkým Mayo Score (-1, 0 a 1) je indikace spíše výzkumná (ke sběru dat a jejich reportování) než klinická. Dále je nutno poznamenat, že náš experimentální přístup stran šíře vyšetřovaného panelu genů pravděpodobně není výhodné přenést do běžné klinické praxe kvůli nepříznivému poměru cena vs. přidaná diagnostická informace.

Naše studie má řadu limitací. Jedná se o studii z jednoho centra. Nemůžeme si tedy být jisti, zda lze nalezené výsledky plně generalizovat na populaci HCM pacientů v ČR, kteří nejsou referováni do terciárního centra. Během naší studie byly použity celkem 3 vyšetřovací panely genů (Bonaventura et al., 2019). Nepovažujeme to však za limitaci zásadní, jelikož 82 % všech pacientů bylo vyšetřeno nejnovějším a nejširším panelem v průběhu let 2015-2017 (z krevních vzorků z předešlých let byla izolována DNA a uchována v bance). Naše studie zahrnovala pouze dospělé pacienty (a většinu z nich diagnostikovanou ve středním věku), výsledky tedy nelze aplikovat na populaci dětských pacientů s odlišným fenotypem i rizikovým profilem.

4 Vliv genotypu na výsledky intervenční léčby

Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after alcohol septal ablation have favorable long-term outcome irrespective of their genetic background
Bonaventura J, Norambuena P, Votypka P, Hnatova H, Adlova R, Macek Jr M, Veselka J
Cardiovasc Diagn Ther 2020; 10:193-200.
IF **2.552**

Zhruba u dvou třetin všech pacientů s HCM diagnostikujeme klidovou nebo provokovanou obstrukci (Gersh et al., 2011; Elliott et al., 2014; Ommen et al., 2020). Alkoholová septální ablace (ASA) je bezpečnou a účinnou metodou v léčbě obstrukce LVOT u symptomatických pacientů (Ommen et al., 2020). Genetické pozadí a jeho možný vztah k výsledkům procedury a prognóze těchto pacientů není dosud znám. Cílem naší práce bylo zjistit, jestli se výsledky procedury a prognóza u pacientů po ASA s pozitivním genotypem (G+) liší od pacientů po ASA s negativním genotypem (G-). V době vzniku naší studie dosud ve světě nebyla obdobná práce publikována (dle databáze PubMed k 1. dubnu 2020).

Do studie bylo zařazeno 129 pacientů, kteří podstoupili ASA. Jejich základní charakteristiky jsou shrnuty v Tab. 11. Stejně jako v naší předchozí studii, G+ jsou označení pacienti s nálezem P/LP mutace. Při nálezu VUS a benigních variant jsou pacienti považováni za G-.

Tab. 11. Základní charakteristiky pacientů před a po ASA, rozdělení na skupiny G+ a G-.

	G + (n=30)	**G-** (n=99)	**p hodnota**
Mužské pohlaví (%)	19 (63)	46 (46)	0.10
Věk v době provedení ASA, roky	47.3 ± 12.3	58.8 ± 11.3	< 0.01
LVEF před ASA, %	78.7 ± 5.6	79.4 ± 5.7	0.48
LVEF follow-up, %	70.3 ± 9.3	72.5 ± 7.3	0.34
LVEDD před ASA, mm	40.1 ± 4.9	43.6 ± 4.6	< 0.01
LVEDD follow-up, mm	45.6 ± 4.8	47.2 ± 4.7	0.11
Angina pectoris, CCS třída, před ASA	1.9 ± 1.2	1.3 ± 1.0	0.46
Angina pectoris, CCS třída, follow-up	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.7	0.36
Dušnost, NYHA třída, před ASA	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5	0.81
Dušnost, NYHA třída, follow-up	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.5	0.99
Synkopa, počet epizod, před ASA (%)	4 (13)	14 (14)	0.99
Synkopa, počet epizod, follow-up (%)	1 (3)	13 (13)	0.19
Tloušťka IVS před ASA, mm	23.9 ± 5.0	20.3 ± 3.6	< 0.01
Tloušťka IVS follow-up, mm	15.5 ± 4.0	13.0 ± 4.0	< 0.01
LVOTO před ASA, mmHg	63.6 ± 31.4	63.5 ± 40.2	0.50
LVOTO follow-up, mmHg	16.9 ± 15.7	16.3 ± 18.8	0.73
Trvalý kardiostimulátor před ASA	2 (7)	4 (4)	0.62
ICD před ASA	2 (7)	3 (3)	0.33

(Bonaventura et al., 2020)

Vysvětlivky: LVEF–ejekční frakce levé komory, LVEDD –enddiastolický rozměr levé komory, NYHA – New York Heart Association, CCS – Canadian Cardiovascular Society, IVS – mezikomorové septum, LVOTO – obstrukce výtokového traktu levé komory, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor

Pacienti s pozitivním genotypem byli oproti G- pacientům léčeni ASA v nižším věku (47.3 ± 12.3 let vs. 58.8 ± 11.3 let, p<0.01), měli výraznější hypertrofii IVS (23.9 ± 5.0 mm vs. 20.3 ± 3.6 mm, p< 0.01), a menší enddiastolický rozměr LK (40.1 ± 4.9 mm vs. 43.6 ± 4.6 mm, p<0.01). Před léčbou ASA měly obě skupiny pacientů podobné tlakové gradienty v LVOT (63.6 ± 31.4 mmHg vs. 63.5 ± 40.2 mmHg, p = 0.50) i symptomy (NYHA třída 2.77 ± 0.57 vs. 2.81 ± 0.49, p = 0.81; CCS třída 1.93 ± 1.17 vs. 1.83 ± 1.04, p = 0.46).

Po 3 měsících od provedení ASA měly obě skupiny pacientů podobné tlakové gradienty v LVOT (16.9 ± 15.7 mm Hg u G+ vs. 16.3 ± 18.8 mm Hg u G-, $p = 0.73$) i symptomy (NYHA třída 1.40 ± 0.62 vs. 1.37 ± 0.53, $p = 0.99$, CCS třída 0.23 ± 0.52 vs. 0.36 ± 0.65, $p = 0.36$).

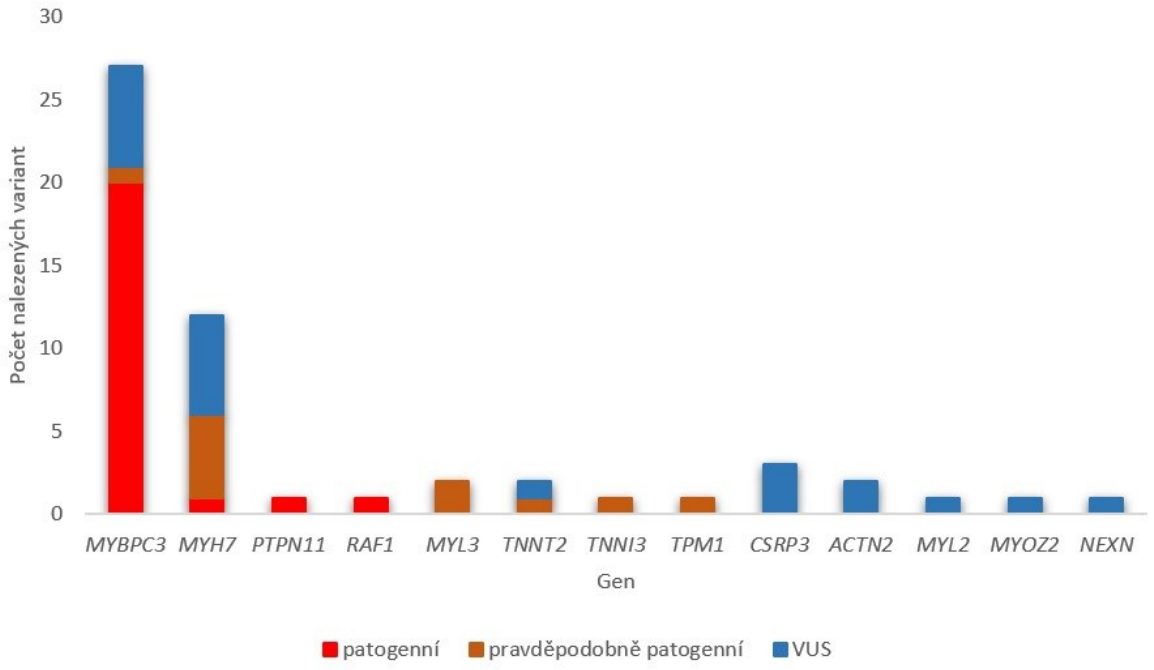
U 53 (41 %) ASA pacientů jsme identifikovali 68 genetických variant v 25 různých genech. Kompletní seznam je uveden v Tab. 12.

Tab. 12. Mutované geny a klasifikace variant u ASA pacientů.

Gen	P	LP	VUS
MYBPC3	20	1	6
MYH7	1	5	6
PTPN11	1	0	0
RAF1	1	0	0
MYL3	0	2	0
TNNT2	0	1	1
TNNI3	0	1	0
TPM1	0	1	0
CSRP3	0	0	3
ACTN2	0	0	2
DSP	0	0	2
CACNA1C	0	0	1
DES	0	0	1
DMD	0	0	1
DSG2	0	0	1
FHL2	0	0	1
LDB3	0	0	1
MYH6	0	0	1
MYL2	0	0	1
MYOZ2	0	0	1
NEXN	0	0	1
PKP2	0	0	1
SCN10A	0	0	1
SOS1	0	0	1
SCN2B	0	0	1

Celkem 30 z těchto 68 variant (v 8 různých genech) nalezených u 30 (23 %) pacientů bylo klasifikováno jako P/LP. Jejich distribuce je uvedena na Obr. 9. Nejvíce variant bylo identifikováno v genech *MYBPC3* a *MYH7*, přičemž *MYPBC3* hraje dominantní roli stran všech P/LP variant (62 %), podobně jako v naší předchozí studii (Bonaventura et al., 2019)

Obr 9. Distribuce nalezených variant u pacientů po ASA.



(Bonaventura *et al*. 2020)

Žádný z pacientů v souboru nezemřel ani neměl cévní mozkovou příhodu během výkonu a do 30 dnů po ASA. Setrvalá komorová tachykardie nebo fibrilace komor s nutností urgentní defibrilace se vyskytla u 5 pacientů (4 %). Přechodný nebo perzistující kompletní atrioventrikulární (AV) blok byl dokumentován u 22 pacientů (17 %) a trvalý kardiostimulátor bylo nutné implantovat 9 pacientům (7 %) během hospitalizace. Komplikace v místě vpichu se vyskytla u 2 pacientů (2 %). V četnosti komplikací nebyl významný rozdíl mezi skupinami G+ a G- (Tab. 13)

Tab. 13. Komplikace ASA.

Typ nežádoucí události	**G +** (n=30)	**G -** (n=99)	**p hodnota**
Smrt (%)	0 (0)	0 (0)	NA
Cévní mozková příhoda (%)	0 (0)	0 (0)	NA
Fibrilace komor/sKT (%)	1 (3)	4 (4)	0.99
Kompletní AV blok (%)	2 (7)	20 (20)	0.10
Implantace trvalého kardiostimulátoru (%)	1 (3)	8 (8)	0.68
Kardiopulmonální resuscitace (%)	1 (3)	4 (4)	0.99
Komplikace v místě vpichu (%)	0	2 (2)	0.99

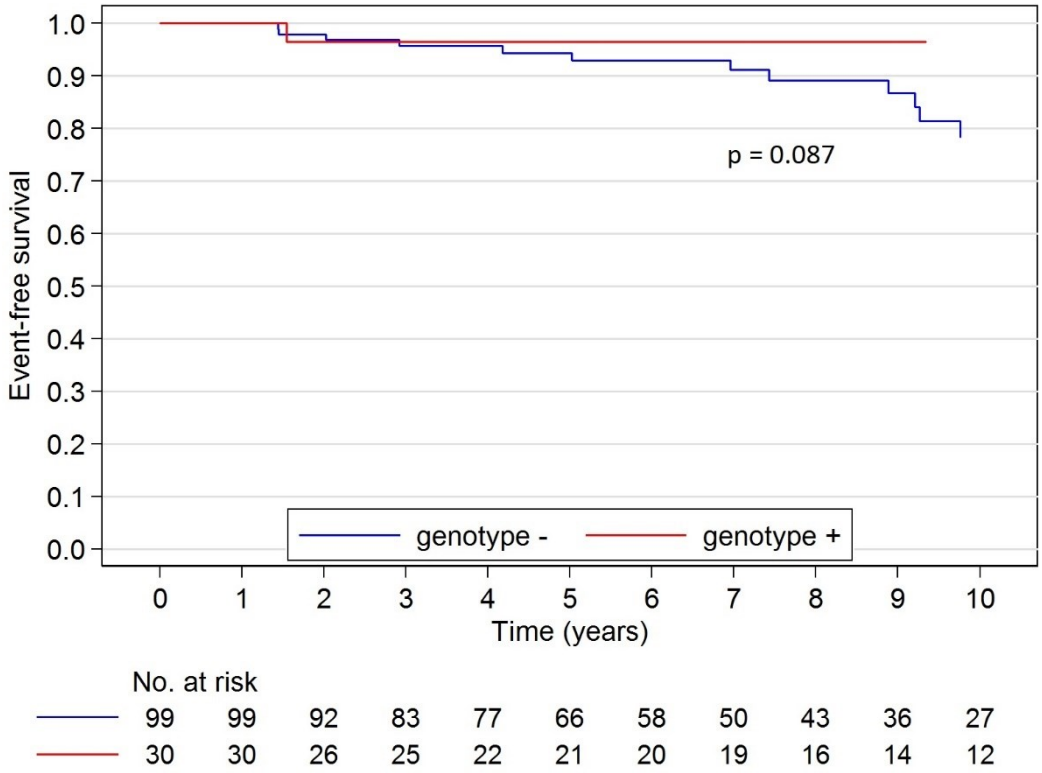
Vysvětlivky: sKT – setrvalá komorová tachykardie, AV –atrioventrikulární

(Bonaventura et al. 2020)

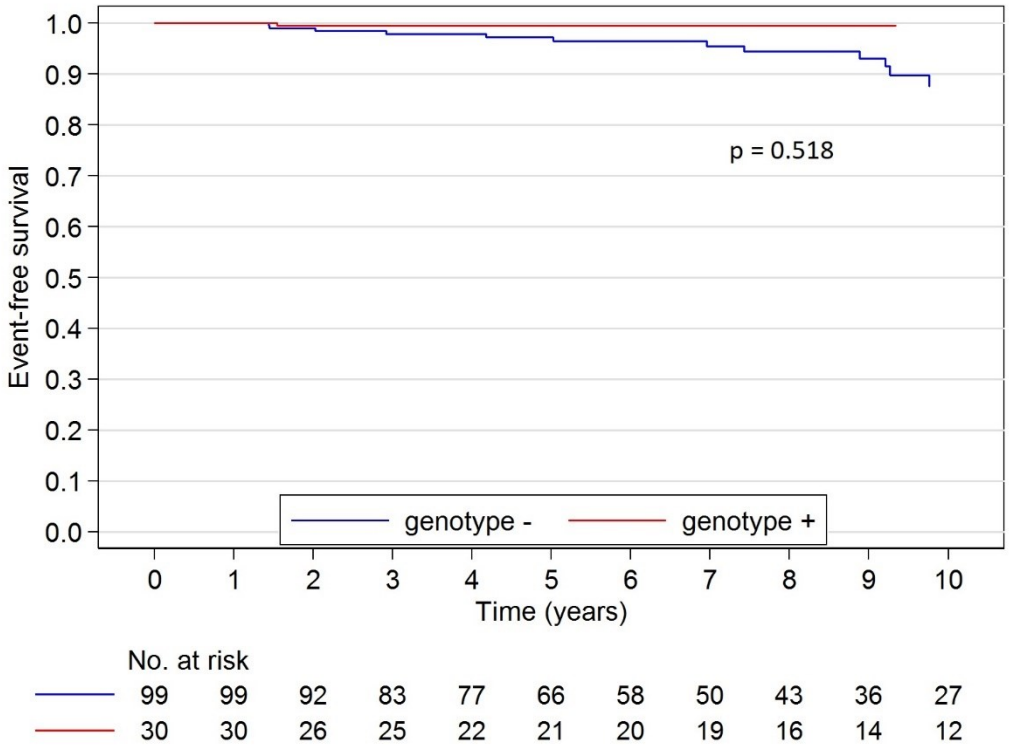
Medián sledování všech pacientů po ASA byl 9.1 (6.3-12.9) let, průměr činil 9.9 ± 4.8 let. Celkem 21 pacientů (16.3 %) zemřelo během 1211 pacientoroků sledování, což odpovídá frekvenci celkové mortality 1.7 úmrtí za 100 pacientoroků. V G+ skupině 2 pacienti (6.7 %) ze 30 pacientů zemřeli během sledování. V G- skupině zemřelo 19 pacientů (19.2 %) z 99 pacientů během sledování. Celková mortalita se mezi oběma skupinami statisticky významně nelišila (p = 0.087) (Obr.10).

Nezávislými prediktory celkové mortality byly identifikovány: tloušťka IVS před ASA (HR 1.12, 95% CI 1.00–1.26, p = 0.049) a věk v době provedení ASA (HR 1.11, 95% CI 1.06–1.17, p< 0.001). Celková mortalita adjustovaná na tloušťku IVS před ASA a věk v době ASA se mezi oběma skupinami též významně nelišila (p = 0.518) (Obr.11).

Obr. 10. Celková mortalita G+ a G- pacientů po ASA. (Bonaventura et al., 2020)

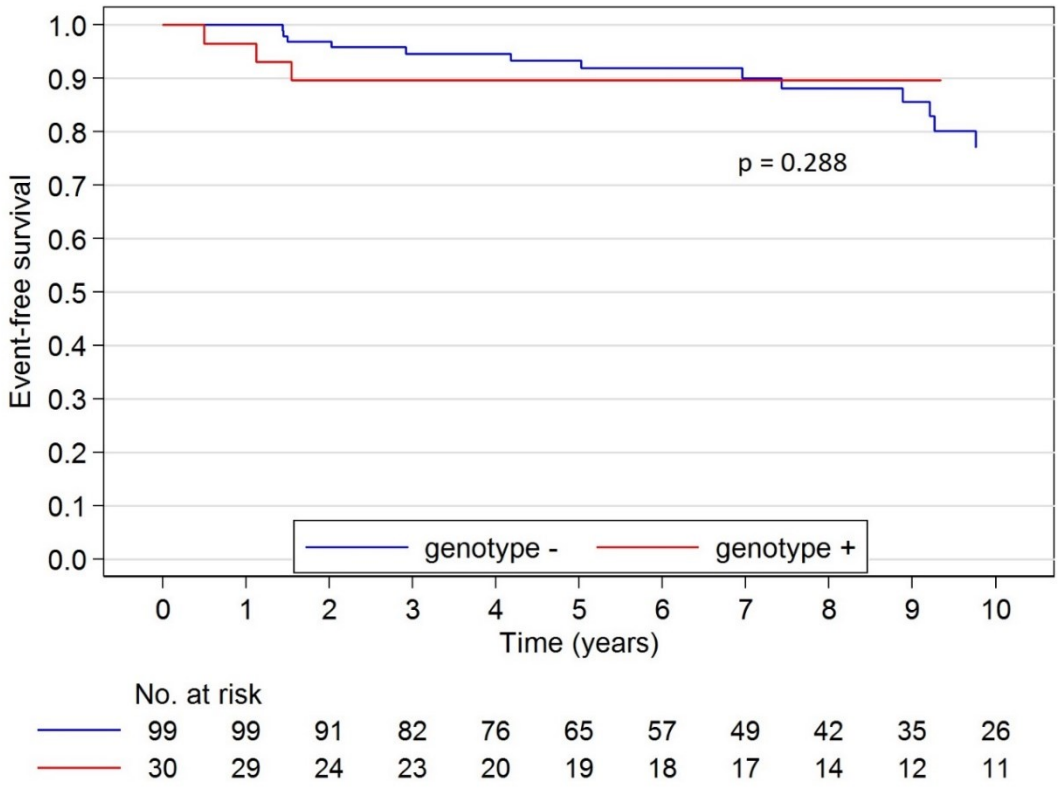


Obr. 11. Celková mortalita u G+ a G- pacientů po ASA, adjustovaná na tloušťku IVS před ASA a věk v době ASA. (Bonaventura et al., 2020)

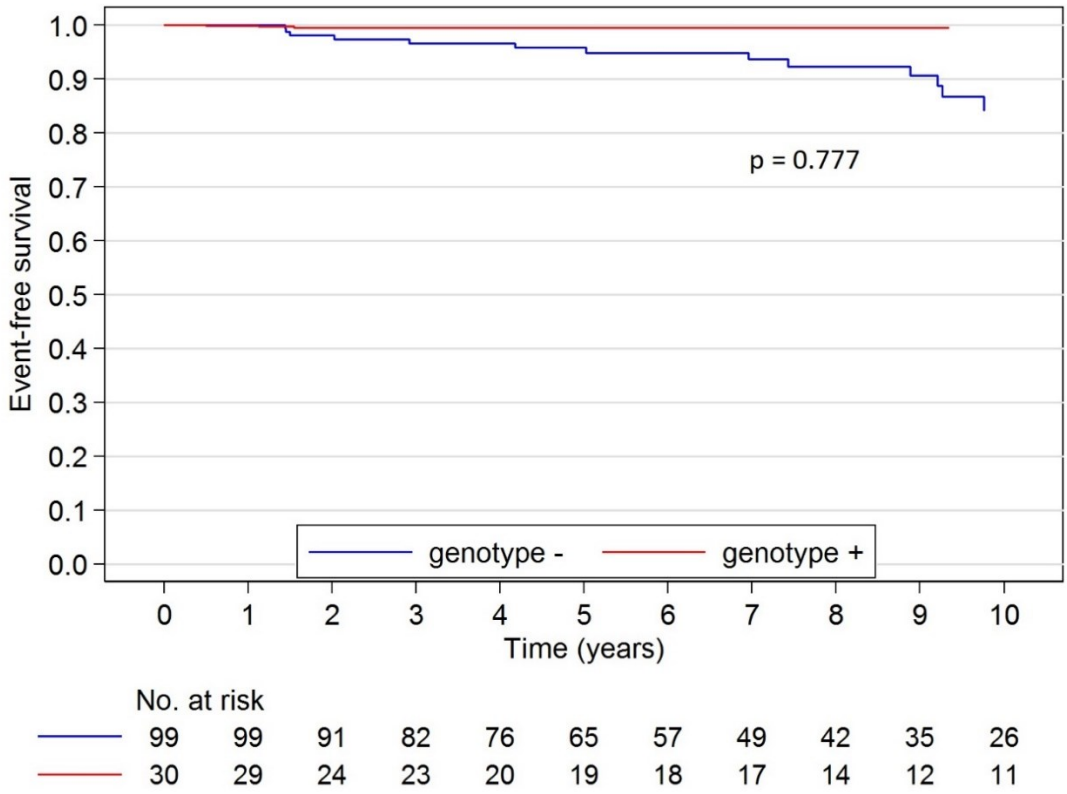


Kombinovaný cílový ukazatel (celková mortalita a adekvátní výboj ICD) se vyskytl u celkem 24 pacientů (18.6 %) během 1211 pacientoroků sledování, což odpovídá frekvenci 2.0 událostí za 100 pacientoroků. Výskyt kombinovaného cílového ukazatele se mezi oběma skupinami statisticky významně nelišil (p = 0.288) (Obr.12). Nezávislými prediktory kombinovaného cílového ukazatele byly identifikovány: tloušťka IVS před ASA (HR 1.14, 95% CI 1.03–1.26, p = 0.011) a věk v době provedení ASA (HR 1.07, 95% CI 1.03–1.12, p< 0.001). Výskyt kombinovaného cílového ukazatele adjustovaný na tloušťku IVS před ASA a věk v době ASA se mezi skupinami G+ a G- statisticky významně nelišil (p = 0.78) (Obr.13).

Obr. 12. Kombinovaný cílový ukazatel (celková mortalita a adekvátní výboj ICD) u G+ a G- pacientů po ASA. (Bonaventura et al., 2020)



Obr. 13. Kombinovaný cílový ukazatel (celková mortalita a adekvátní výboj ICD) u G+ a G- pacientů po ASA, adjustovaný na tloušťku IVS a věk v době ASA.



Naše studie ukazuje, že ASA je stejně efektivní léčbou obstrukce LVOT u G+ HCM pacientů jako u G- HCM pacientů (Bonaventura et al., 2019). Toto zjištění je zvláště důležité vzhledem k dosud převládajícímu názoru z publikované literatury, že G+ pacienti mohu mít závažnější fenotyp HCM a horší prognózu v porovnání s G- pacienty (Ho et al., 2018; Lopes et al., 2019). Reportovaná data o G+ pacientech ukazují, že se obvykle s diagnózou HCM prezentují v nižším věku, mají výraznější hypertrofii IVS a menší enddiastolický rozměr LK (Binder et al., 2006; Bos et al., 2014; Lopes et al., 2015). Bylo též reportováno zvýšené riziko kardiovaskulární mortality, cévní mozkové příhody a srdečního selhání třídy NYHA III-IV oproti G- pacientům (Olivotto et al., 2008). Data z portugalského registru naznačují vyšší riziko SCD, pravděpodobně kvůli asociaci s konvenčními rizikovými faktory SCD dle doporučení ESC i ACC/AHA (ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association) (Lopes et al., 2019). Základní charakteristiky našeho souboru jsou v souladu s reportovanými a výše citovanými daty. G+ pacienti jsou diagnostikováni v nižším věku, mají výraznější hypertrofii IVS a menší enddiastolický rozměr LK (Tab.11).

Do naší studie byli zařazeni vysoce symptomatičtí pacienti s obstrukcí LVOT. Důležitým se jeví nález téměř identické tíže obstrukce LVOT mezi oběma skupinami, podobně jako je tomu v celém našem neselektovaném souboru (Bonaventura et al., 2019). Symptomatologie (angina třída CCS, dušnost třída NYHA, synkopy) se mezi G+ a G- pacienty taktéž významně nelišila. U obou skupiny se tyto symptomy po ASA konzistentně zlepšily. Zlepšení symptomatologie po provedení ASA již bylo publikováno v několika studiích (Olivotto et al., 2008; Veselka et al., 2016). Vliv molekulárně genetické etiologie na osud pacientů po ASA nebyl dosud zkoumán a naše nynější výsledky jsou tak unikátní. Naše nálezy také doplňují reportovaná data o srovnatelných výsledcích po ASA mezi různými podskupinami pacientů z registru Euro-ASA (Veselka et al., 2016), kde genetické vyšetřování též nebylo zohledňováno. Jelikož je residuální obstrukce LVOT spojena s horší prognózou (Maron et al.; 2022), je námi zjištěná informace o stejné účinnosti ASA u G+ i G- pro volbu této léčby v klinické praxi a další osud našich pacientů zcela zásadní.

Dlouhodobé přežití se v našem souboru HCM pacientů po ASA nelišilo mezi G+ a G- pacienty. Stejně tak se statisticky významně nelišil výskyt kombinovaného cílového ukazatele (celková mortalita a adekvátní výboj ICD). I přes relativně dlouhou dobu sledování (medián více než 9 let) byla incidence mortalitních endpointů relativně nízká. Naše studie tedy zároveň zdůrazňuje velmi dobrou prognózu HCM pacientů po ASA, bez ohledu na genetickou příčinu. Predikce prognózy pacientů s HCM je složitá, zejména u takto výrazně heterogenního souboru. Multivariantní analýzou jsme identifikovali nezávislé prediktory mortality – věk v době provedení ASA a tloušťku IVS před provedením ASA. I po adjustaci na tyto nezávislé prediktory se přežití mezi G+ a G- statisticky významně nelišilo (Obr. 10 a 11). Nicméně relativně nízký počet endpointů multivariantní analýzu poněkud limituje.

Dalším významným zjištěním v naší práci byla bezpečnost ASA procedury, která nebyla nijak ovlivněna genetickým pozadím. I přes výraznější hypertrofii IVS byl výskyt maligních arytmií i kardiopulmonální resuscitace bez významného rozdílu mezi G+ i G- pacienty. Pacienti G- měli tendenci k vyššímu výskytu kompletního (a převážně tranzientního) AV bloku po ASA, nicméně se nejednalo o statisticky významný rozdíl. Počet implantovaných kardiostimulátorů po ASA se mezi skupinami nelišil (Bonaventura et al., 2020).

V naší studii prezentujeme dosud největší kohortu HCM pacientů po ASA komplexně vyšetřenou masivním paralelním sekvenováním (NGS). Pouze 23 % nalezených genetických

variant bylo klasifikováno jako P/LP, v souladu s nízkou výtěžností v celém našem souboru u rozsáhlé prevalenční studie s validací Mayo Score (Bonaventura et al., 2019).

I tato naše studie má své limitace. Jedná se o retrospektivní analýzu prospektivně (v průběhu let 1998-2017) sbíraných dat. Ačkoli se jedná o unikátní kohortu ASA pacientů, velikost vzorku (síla studie) není dostatečná k robustnímu hodnocení mortalitních dat. Dále není jisté, zda lze nalezené výsledky plně generalizovat na celou populaci HCM pacientů s obstrukcí, kteří nejsou léčeni v terciárních centrech s dostatečnou zkušeností s ASA. Zkušenosti centra s tímto intervenčním výkonem jsou naprosto klíčové k dosažení dobrých výsledků a nízkého procenta komplikací (Kim et al., 2016; Veselka et al., 2018). Zcela zásadní roli hraje i selekční bias – ve studii byli pacienti pečlivě vybráni pro ASA po zhodnocení morfologických charakteristik jejich IVS i mitrálního aparátu. V neposlední řadě, stejně jako v celém našem souboru pacientů, se jednalo pouze o dospělé pacienty podstupující ASA a nelze tak výsledky aplikovat na populaci dětských pacientů.

5 Vliv genotypu na prognózu pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy

Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, Chin MT, Puchnerova V, Polakova E, Macek M Jr, Votypka P, Batorsky R, Perera G, Koethe B, Veselka J, Maron BJ, Maron MS

Submitováno 2023, k datu 19.12.2023 v recenzním řízení.

Jak již bylo diskutováno, u pacientů s HCM a patogenní mutací byla v řadě studií reportována nepříznivá prognóza (Ingles et al., 2005; Lopes, et al. 2013; Ho et al., 2018). Genetický podklad HCM je však velmi komplexní a jeho vztah k prognóze není dosud uspokojivě vysvětlen (Maron, et al. 2019; Bonaventura et al., 2021). Cílem naší studie bylo korelovat genotyp s prognózou HCM pacientů v rozsáhlé *mezinárodní* kohortě pacientů. HCM pacienti byli klinicky a molekulárně geneticky vyšetřeni ve 2 centrech**:**

- FN Motol, Praha, ČR; (n= 491)
- Tufts Medical Center, Boston, USA (n= 988)

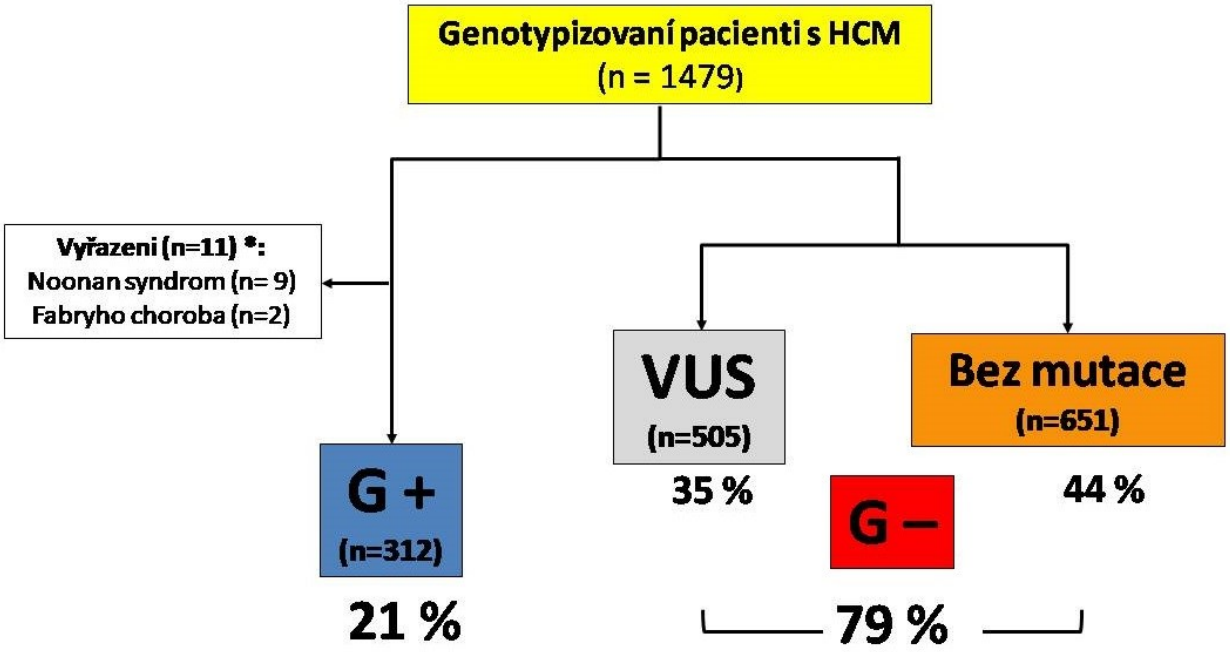
Do studie jsme celkem zařadili 1468 pacientů s diagnózou HCM. Pacienti s patogenními nebo pravděpodobně patogenní mutací (P/LP) byli považováni za genotyp pozitivní (G+) a pacienti bez P/LP mutace nebo s variantou nejasného významu (VUS) byli považováni za genotyp negativní (G-). Pacienti byli sledováni po dobu 9,6 ± 8,2 let.

Primární cílové ukazatele (endpointy) byly v naší studii definovány následovně:

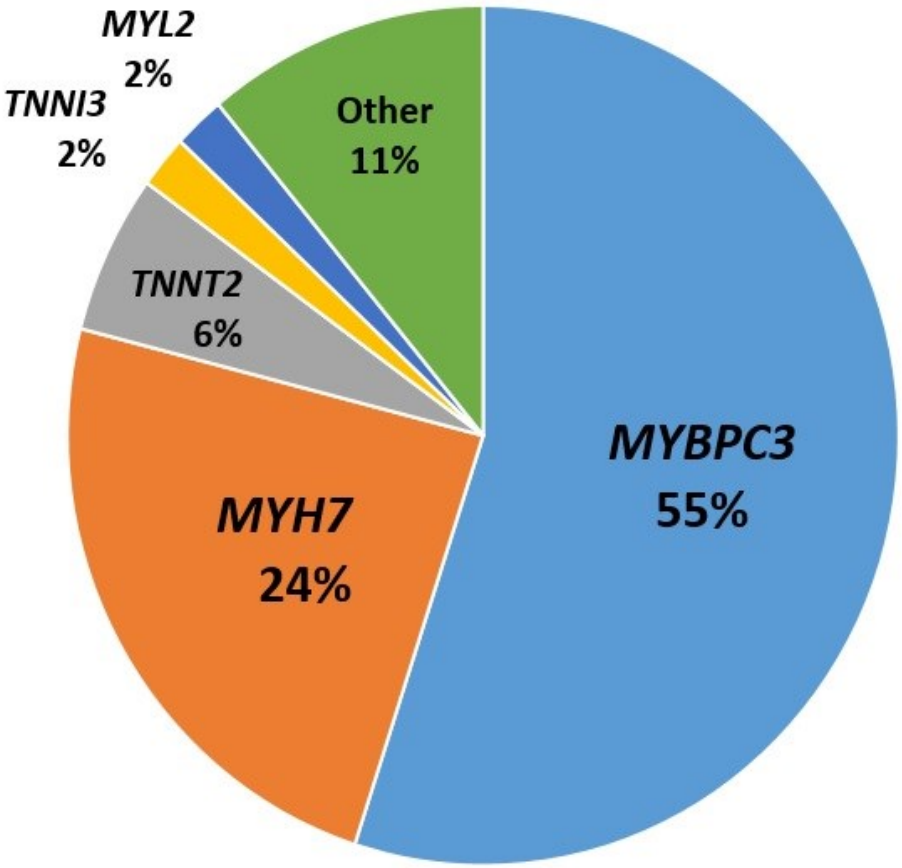
- Celková mortalita
- Mortalita související s HCM: náhlá smrt, smrt na podkladě srdečního selhání, perioperační úmrtí (transplantace srdce, myektomie a přidružené výkony), fatální embolizační CMP (cévní mozková příhoda)
- Náhlé srdeční příhody (SCD příhody): náhlá srdeční smrt (SCD), resuscitovaná oběhová zástava (OHCA), adekvátní ICD terapie
- Pokročilé srdeční selhání NYHA III/IV bez obstrukce
- Rozvoj fibrilace síní
- Embolizační CMP (fatální i nefatální)

Ze 1468 pacientů s HCM bylo 1156 (79 %) G- a 312 (21 %) G+ (Obr.14). Výtěžnost i distribuce genů (Obr. 15) byla v souladu s daty našeho dříve publikovaného souboru (Bonaventura et al., 2019) a nelišila se od výtěžnosti z Bostonu (Praha 21 % vs. Boston 22 %, p= 0,30). Pacienti se syndromickou formou HCM nebo fenokopie byli z další analýzy vyřazeni (Obr. 14).

Obr. 14. Genotypizovaní pacienti (n= 1479) s HCM ve 2 centrech – Boston, USA a FN Motol, Praha.



Obr. 15. Distribuce genů u G+ pacientů (n= 312) ve 2 centrech – Boston, USA a FN Motol, Praha.



Z celkem 1468 pacientů bylo 312 (21%) G+ s P/LP variantami nejčastěji v genech: *MYBPC3* (55%) and *MYH7* (24%) a méně často: *TNNT2* (6%), *TNNI3* (2%) a *MYL2* (2%).

Tab. 14. Charakteristiky HCM pacientů (n= 1468) v závislosti na genotypu.

	G + (n=312)	G- (n=1156)	p-value
Male	176 (56%)	718 (62%)	0.08
Age at HCM diagnosis, yrs	41 ± 16	51 ± 15	<0.001
Arterial hypertension	59 (18%)	467 (40%)	<0.001
Coronary artery disease	11 (3%)	91 (8 %)	<0.01
Diabetes	8 (3%)	129 (11%)	<0.001
Maximum LV wall thickness, mm	19.5 ± 4.6	18.4 ± 4.5	<0.001
LVOT obstruction	165 (53%)	607 (53%)	0.95
LVOT gradient at rest, mmHg	65 ± 34	73 ± 3	0.05
LVOT gradient provoked, mmHg	87 ± 34	83 ± 35	0.36
LVEF, %	65.6 ± 9	65.1 ± 6	0.28
LA dimension, mm	43.5 ± 8	42.2 ± 7	0.01
SCD risk markers			
LV wall thickness ≥30 mm	21 (7%)	48 (4%)	0.07
Syncope	44 (14%)	131 (11%)	0.20
Family history of HCM SD	48 (15%)	77 (7%)	<0.001
NSVT (ambulatory monitor)	69 (22%)	126 (11%)	<0.001
Extensive LGE (≥15% of LV)	19 (6%)	47 (4%)	0.13
LV apical aneurysm	3 (1%)	31 (3%)	0.09
LVEF ≤ 50%	11 (4%)	28 (2%)	0.28
ESC SCD Risk Score (%/5years)	3.6 ± 3	2.4 ± 2	<0.001
ICD implanted	137 (44%)	245 (21%)	<0.001

LV – levá komora, LA – levá síň, HCM-SD – náhlá smrt spojená s hypertrofickou kardiomyopatií, NSVT – nesetrvalá komorová tachykardie, LGE – pozdní sycení gadoliniem

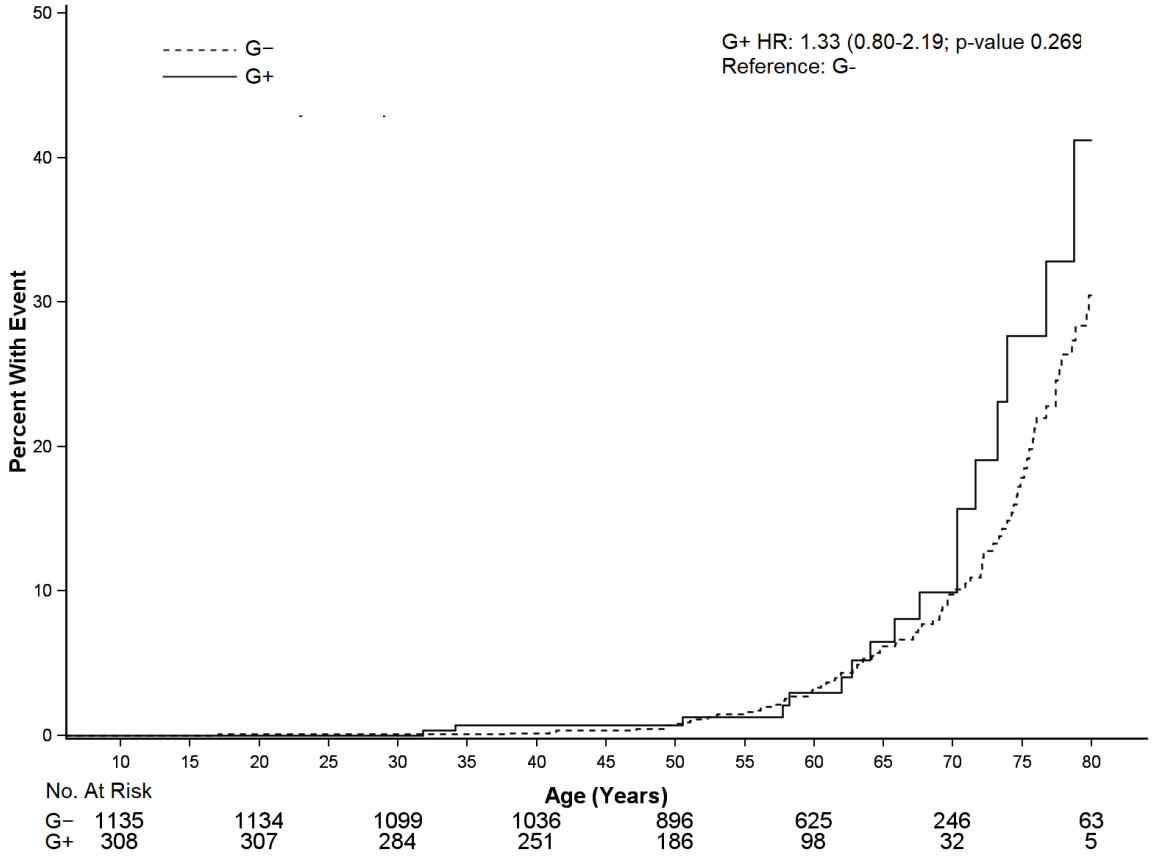
(Bonaventura et al., prezentováno na ESC kongresu v Amsterdamu 2023)

Z Tab. 14 je patrné, že G- pacienti jsou v průměru o 10 let starší než G+ pacienti v době diagnózy a mají častěji přítomny komorbidity (arteriální hypertenze, diabetes a koronární syndromy). Morfologicky mají G+ pacienti v průměru o 1 mm větší tloušťku stěny LK a rozměr LS. Je u nich též častější výskyt některých rizikových faktorů SCD (viz Kapitola 2.14), rodinné anamnézy HCM-SD a nesetrvalé KT na Holter EKG. Výše uvedené má za následek vyšší kalkulované riziko náhlé smrti dle evropského kalkulátoru (O´Mahony et al., 2014) a to o 1,2 % za 5 let (Tab. 14).

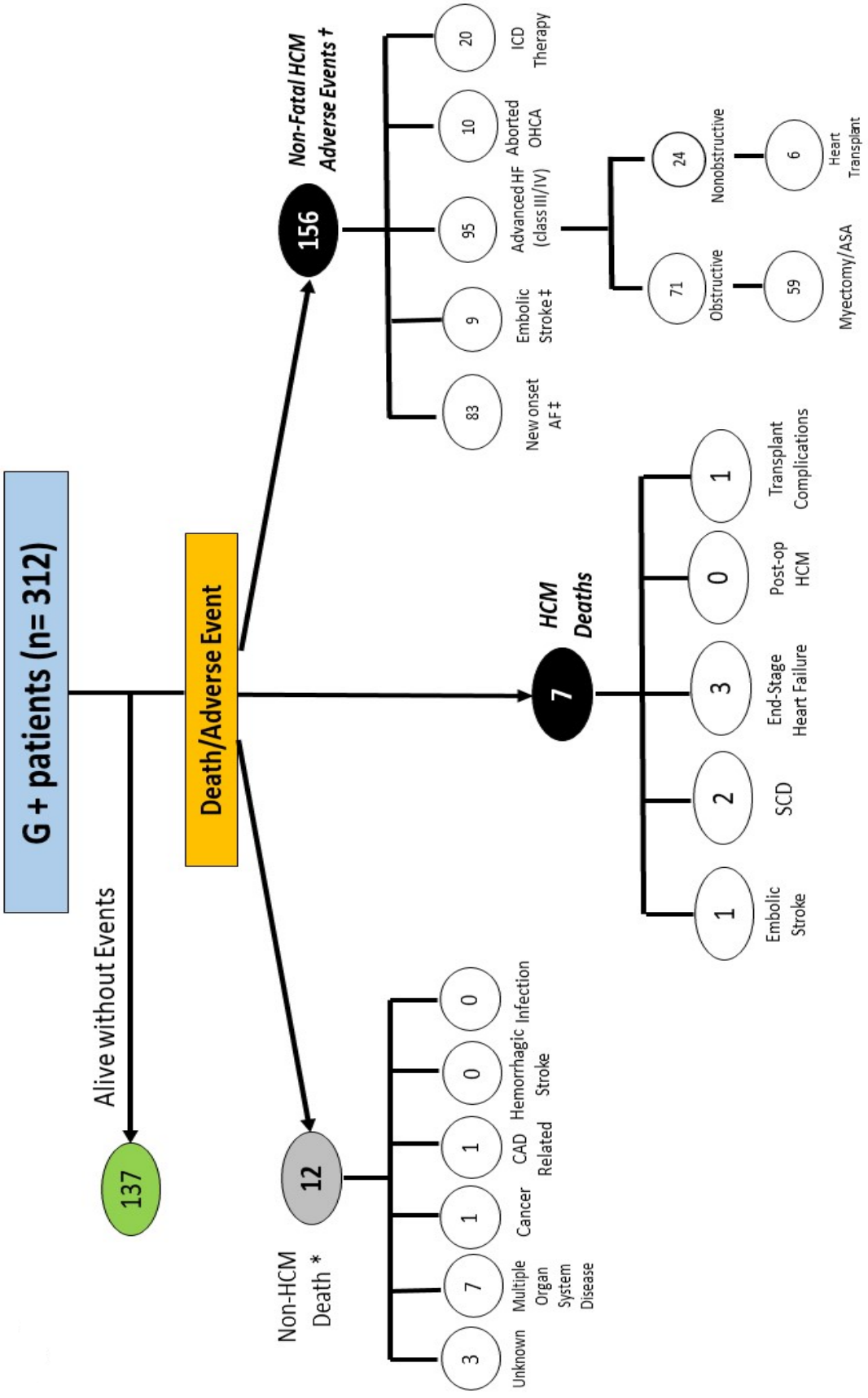
Během sledování zemřelo celkem 135 (9 %) pacientů ve věku 67 ± 14 let, včetně 33 z příčin souvisejících s HCM (náhlá smrt, srdeční selhání, embolizační CMP, perioperační) (Obr. 17 a 18). Po adjustaci na věk se celková mortalita mezi G– a G+ pacienty nelišila (10-letá celková mortalita 7.0% vs 8.6%; HR 0.78; p=0.37; Obr. 19). Po adjustaci na věk se ani HCM-vázaná mortalita mezi G- a G+ pacienty nelišila (10-letá HCM-mortalita 1.2% vs 2.3%; HR 0.93; p=0.87; Obr. 19).

V naší studii je evidentní, že celková mortalita je závislá na věku v době diagnózy a věk je jediným nezávislým prediktorem mortality (Tab. 16). Proto jsou grafy na Obr. 19 i další grafy adjustovány na věk. Dále jsme provedli analýzy incidence endpointů v závislosti na věku pacientů (tzv. lifetime burden of events, celoživotní kumulace událostí), pro celkovou mortalitu je analýza znázorněna na Obr. 16. Z grafu je zřejmé, že celková mortalita je závislá *pouze* na věku a nikoli na genotypu a mezi G+ a G- pacienty se neliší (Obr. 16, Obr. 19, Obr. 20).

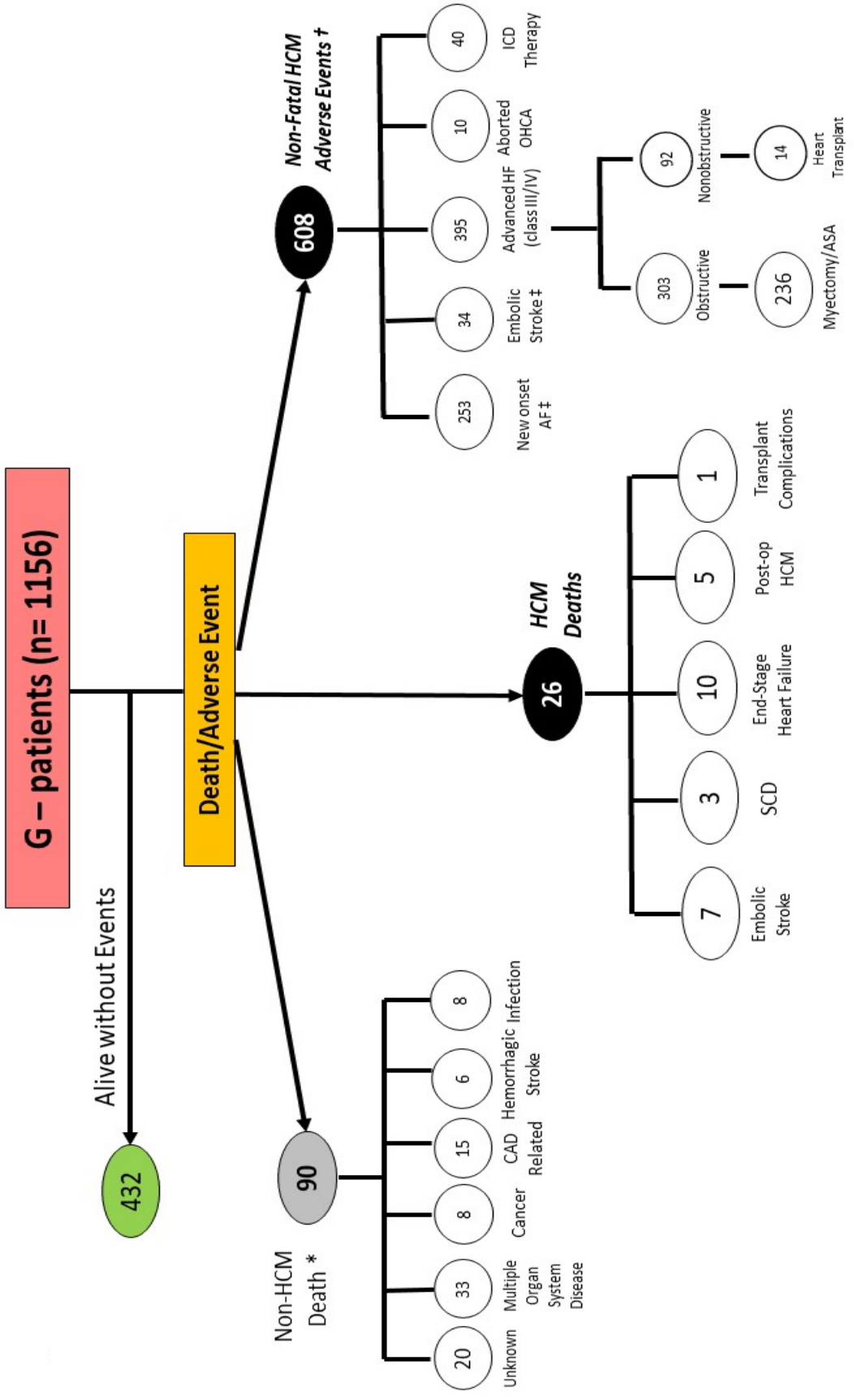
Obr. 16. Celková mortalita v závislosti na věku G+ a G- pacientů (lifetime burden analýza).



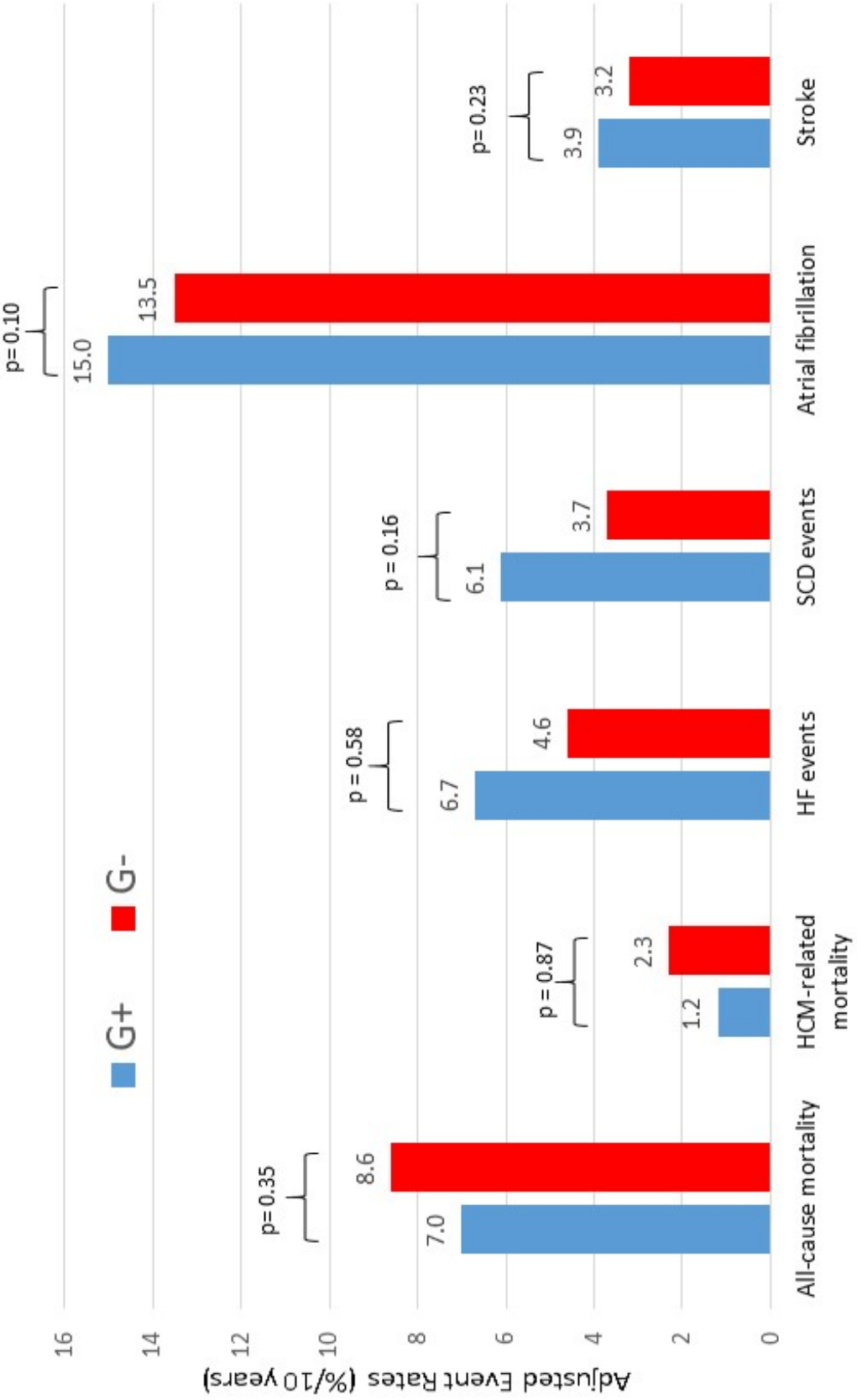
Obr. 17. Klinický průběh 312 G + pacientů v průběhu sledování, grafické znázornění absolutního počtu pacientů a endpointů. (Bonaventura et al., v recenzním řízení 2023)



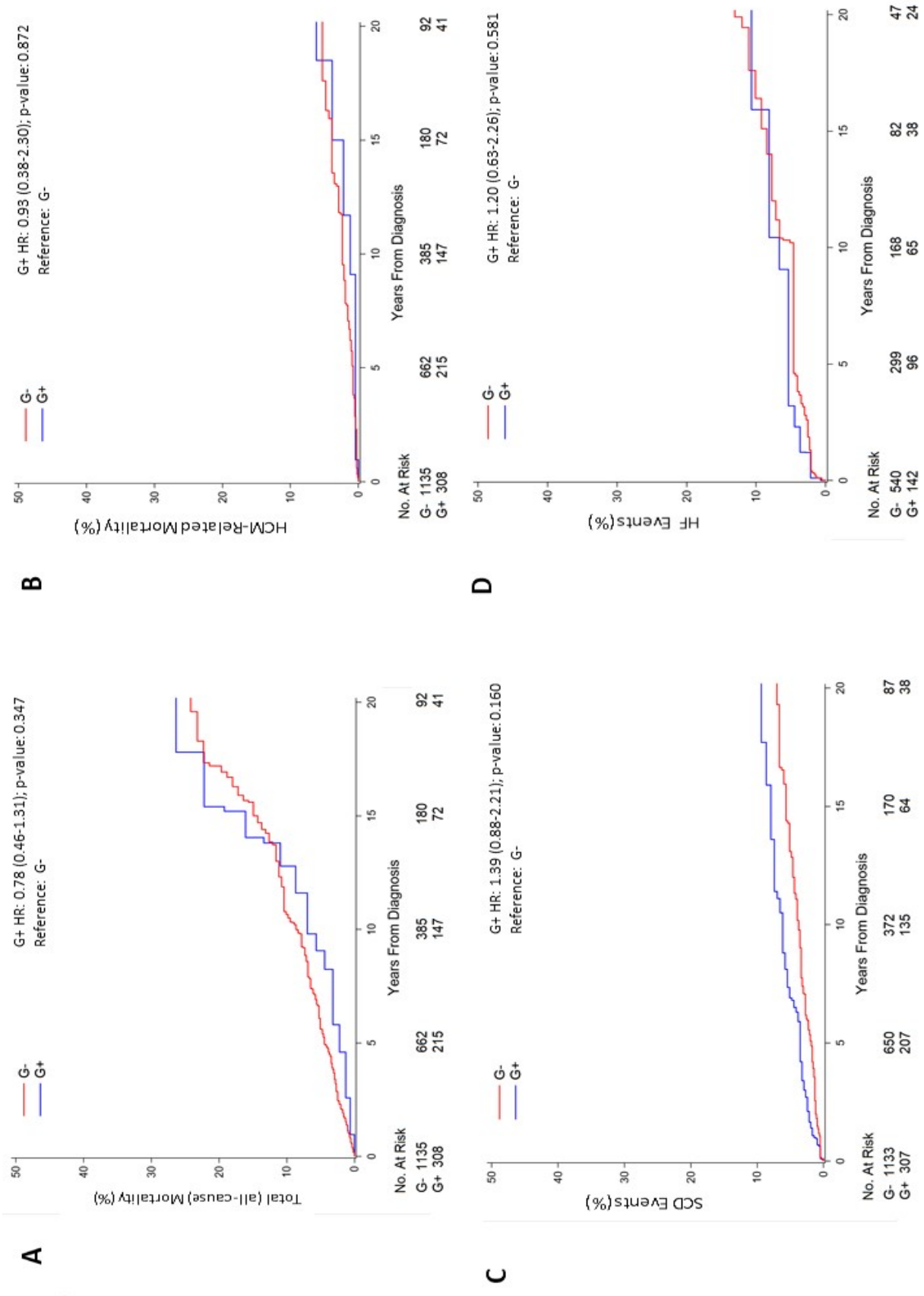
Obr. 18. Klinický průběh 1156 G – pacientů v průběhu sledování, grafické znázornění absolutního počtu pacientů a endpointů (Bonaventura et al., v recenzním řízení 2023)



Obr. 19. Porovnání 10leté incidence endpointů mezi G+ a G- pacienty. Po adjustaci na věk nebyl pozorován významný rozdíl**.** (Bonaventura et al., v recenzním řízení 2023)

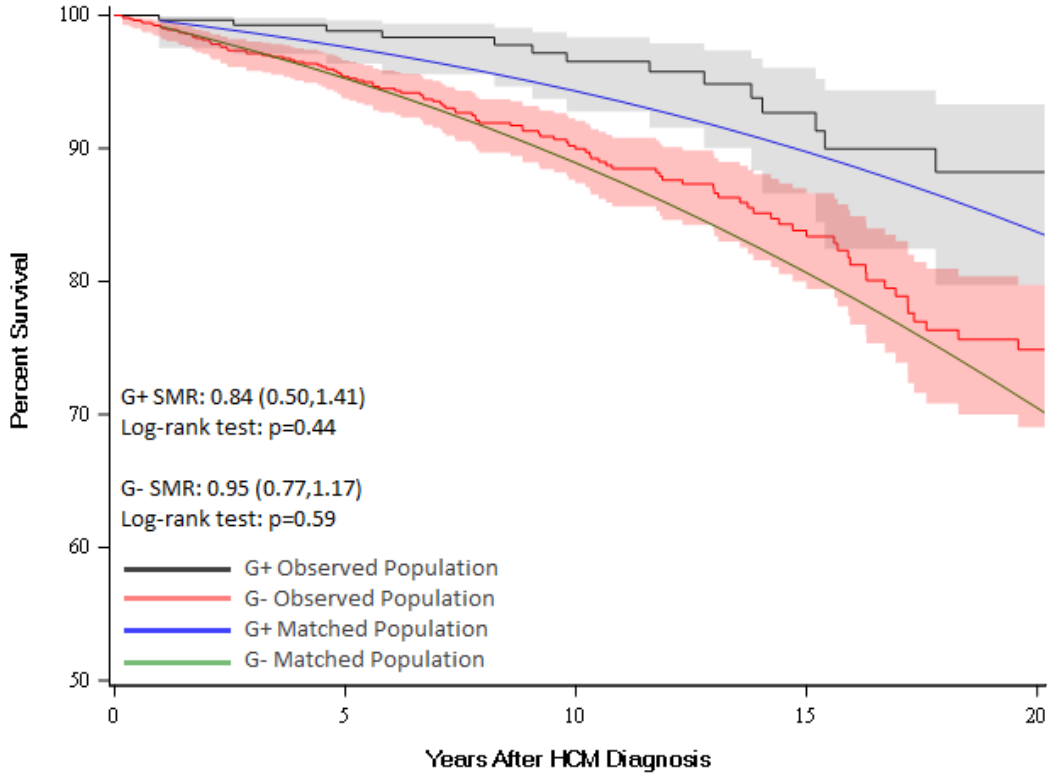


Obr 20. Analýza kumulativní incidence (Kaplain-Meier) endpointů adjustovaných na věk. **A** - celková mortalita; **B** - HCM-vázaná mortalita; **C**- SCD endpointy, **D**- Srdeční selhání.



Vzhledem k nápadně nízké mortalitě našich pacientů jsme provedli porovnání zjištěné mortality našich HCM pacientů s dostupnými mortalitními daty obecné populace (USA i ČR, dle https://www.cdc.gov a https://www.uzis.cz/). Mortalita naši pacientů se nelišila od běžné USA populace stejného věku a pohlaví (G+ SMR: 0.84 [95% CI 0.50-1.41; p=0.44] vs. G- SMR: 0.95 [95% CI 0.77-1.17; p=0.59]; Obr. 21).

Obr 21. Porovnání mortality mezi G+ a G- pacienty a běžnou populací stejného věku a pohlaví.



SMR – standardized mortality ratio, standardizované riziko úmrtí

Vyšší výskyt individuálních rizikových faktorů SCD i kalkulované ESC skóre (O´Mahony et al., 2014) vedlo logicky k více než 2x častější implantaci ICD u G+ pozitivních pacientů (44 % vs. 21 %, p< 0,001) (Tab. 14). Zde je potřeba poznamenat, že většina SCD příhod jsou adekvátní výboje ICD (n=60) a resuscitované oběhové zástavy (n=20). Skutečná náhlá úmrtí (n=5) byla v celém našem souboru mnohem vzácnější (Obr. 17 a 18, Tab. 15). Žádný z 5 pacientů, kteří zemřeli náhlou smrtí, neměl implantovaný ICD.

Tab. 15. Porovnání intervencí, mortality a nežádoucích příhod mezi G+ a G- pacienty.

	G + (n=312)	**G- (n=1156)**	**p-hodnota**
Délka sledování, roky (průměr, SD)	11.5 ± 9.4	9.0 ± 7.7	<0.001
Intervence			
Chirurgická myektomie	75 (23 %)	275 (24 %)	0.88
Alkoholová septální ablace	46 (15 %)	184 (16 %)	0.60
Transplantace srdce	6 (1.9 %)	14 (1.2 %)	0.41
Mortalita	19 (6 %)	116 (10 %)	0.08
HCM-vázaná	7 (2 %)	26 (2 %)†	0.83
Náhlá smrt	2 (0.6 %)	3 (0.3 %)	0.29
Srdeční selhání	3 (0.6 %)	10 (0.8 %)	0.99
Post-transplantační	1 (0.3 %)	1 (0.1 %)	0.39
Post-operační	0	5 (0.4 %)	0.59
Embolizační CMP	1 (0.3 %)	7 (0.6 %)	0.99
Bez vazby na HCM	10 (3 %)	70 (6 %)	0.07
Neznámá příčina	3 (1 %)	20 (2 %)	0.45
HCM-AE (nefatální)	156 (50 %)	608 (53 %)	0.44
Resuscitovaná OHCA	10 (3 %)	10 (1 %)	<0.01
Adekvátní ICD terapie	20 (6 %)	40 (4 %)	0.02
Embolizační CMP	9 (3 %)	34 (3 %)	0.99
Pokročilé srdeční selhání	95 (30 %)	395 (34 %)	0.22
S obstrukcí	71 (23 %)	303 (26 %)	0.21
Bez obstrukce	24 (8 %)	92 (8 %)	0.88
Rozvoj fibrilace síní	83 (26 %)	253 (22 %)	0.08

† zahrnuje 3 pacienty zemřelé náhlou smrtí, co měli před smrtí SCD příhodu, tzn. adekvátní výboj nebo OHCA

HCM-AE – nežádoucí příhody v souvislosti s hypertrofickou kardiomyopatií, CMP – cévní mozková příhoda, OHCA – mimonemocniční oběhová zástava s resuscitací, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor

Zásadním zjištěním naší studie bylo, že při užití soudobé rizikové stratifikace SCD (viz Kapitola 2.14) byla skutečná náhlá úmrtí v celém souboru vzácná (n=5) a vždy se jednalo o pacienty bez implantovaného ICD (Obr. 17 a 18, Tab. 15).

Tab. 16. Multivariantní analýza - prediktory mortality a dalších endpointů.

Proměnná	Hazard Ratio	95% CI		p-hodnota
Celková mortalita				
G+	0.79	0.47	1.45	0.39
Věk v době diagnózy	1.10	1.08	1.12	<0.0001
Arteriální hypertenze	1.21	0.84	1.74	0.31
Diabetes mellitus	0.88	0.47	1.65	0.69
ICHS	1.40	0.80	2.44	0.24
HCM-vázaná mortalita				
G+	0.93	0.38	2.30	0.87
Věk v době diagnózy	1.04	1.01	1.06	<0.01
SCD příhody				
G+	1.39	0.88	2.21	0.16
Věk v době diagnózy	0.99	0.97	0.99	0.026
≥ 1 rizikové faktory *	3.28	1.85	5.82	<0.0001
Srdeční selhání				
G+	1.20	0.63	2.26	0.58
Věk v době diagnózy	1.02	1.00	1.03	0.027

ICHS – ischemická choroba srdeční; CI - interval spolehlivosti

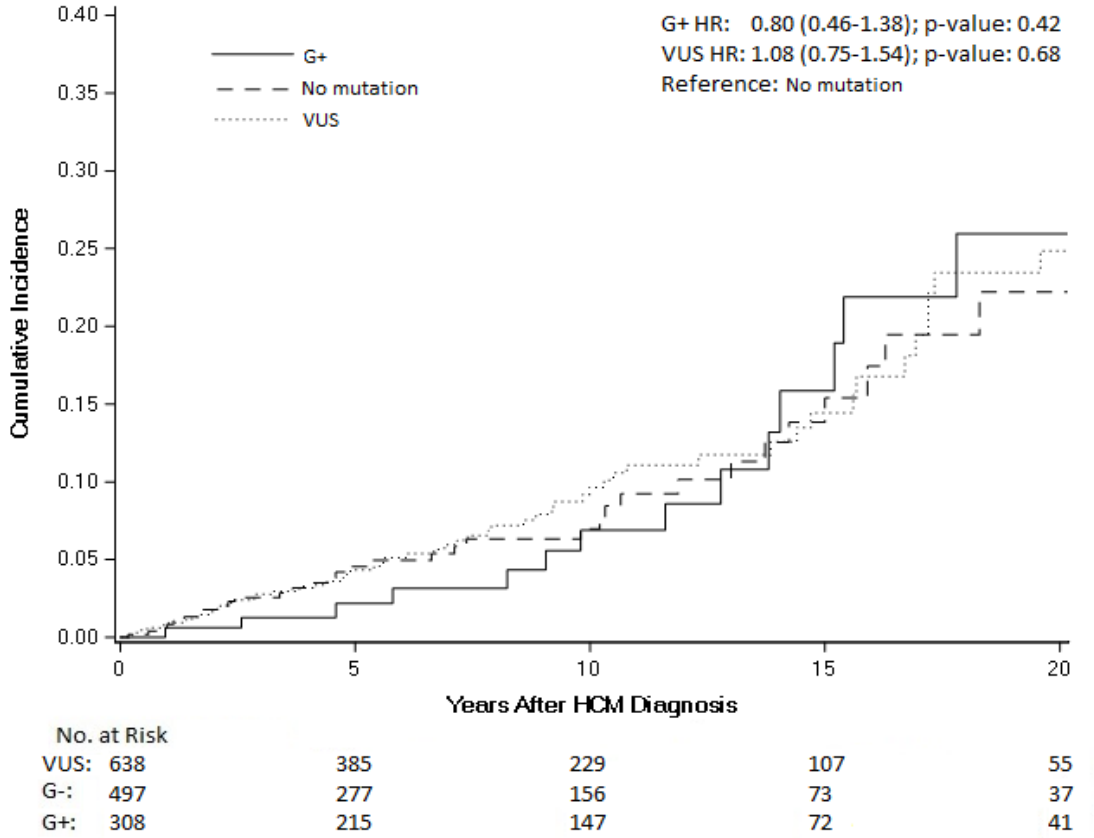
* rodinná anamnéza SCD; nevysvětlená synkopa; výskyt nsKT na Holter EKG; masivní hypertrofie LK (≥ 30 mm); LGE ≥ 15% na MRI; end-stage HCM; apikální aneurysma (viz Kapitola 2.14)

Při porovnávání incidence nežádoucích příhod je patrné, že kromě srovnatelně nízké mortality se u G+ a G- pacientů rozvíjí stejně často pokročilé srdeční selhání NYHA III/IV (HF events). Rozdíl incidence fibrilace síní i cévní mozkové příhody též nebyl mezi G+ a G- pacienty statisticky významný (Obr. 19).

Analýza pacientů G+, VUS a bez nálezu mutace

Je známo, že VUS mohou být v průběhu času reklasifikovány (Das et al., 2014). Proto jsme provedli další analýzu, kde pacienti s VUS jsou hodnoceni separátně z velké „společné“ G- negativní skupiny (zahrnující i VUS) a pacienti bez nalezené mutace zvlášť. Obdobně jako u porovnání 2 skupin výše, po adjustaci na věk nebyl pozorován rozdíl v celkové mortalitě mezi G+, pacienty s VUS a pacienty bez nalezených genetických variant (Obr. 25).

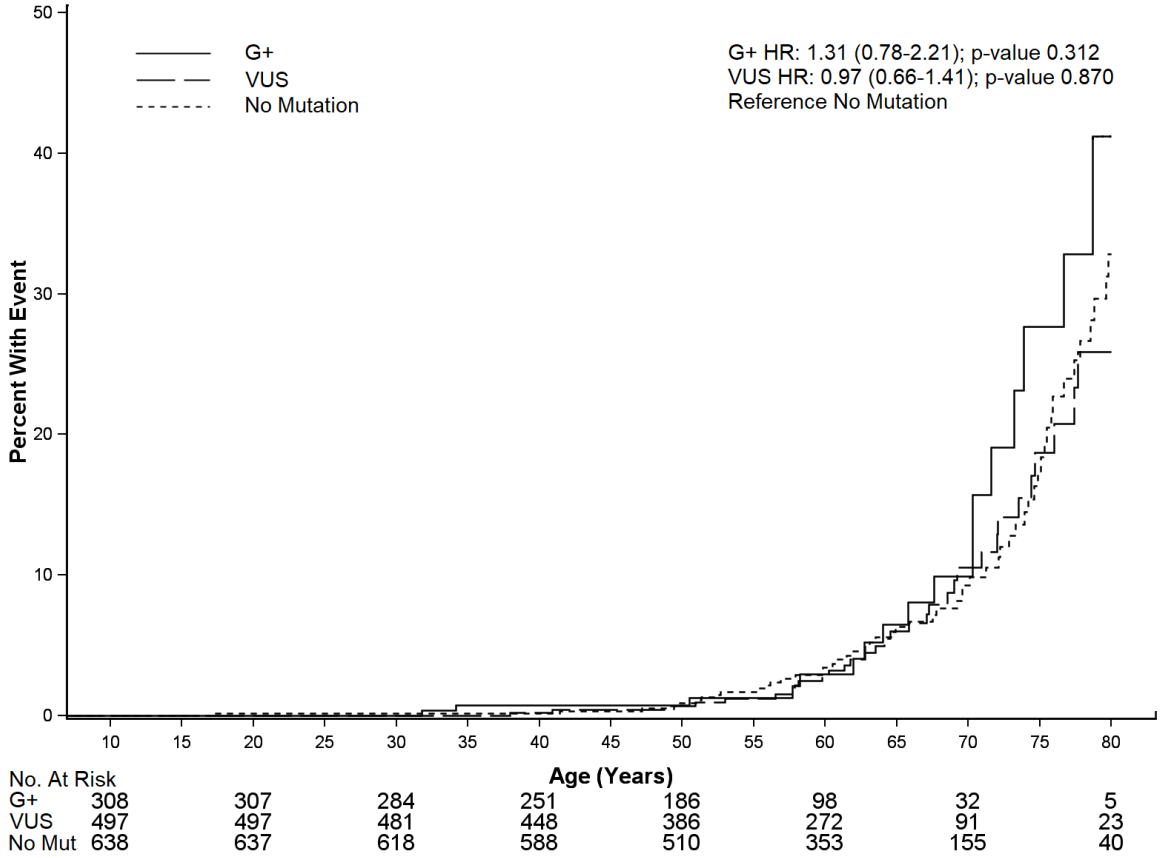
Obr 25. Porovnání celkové mortality v průběhu sledování mezi G+, pacienty s VUS a pacienty bez nálezu mutace, adjustováno na věk.



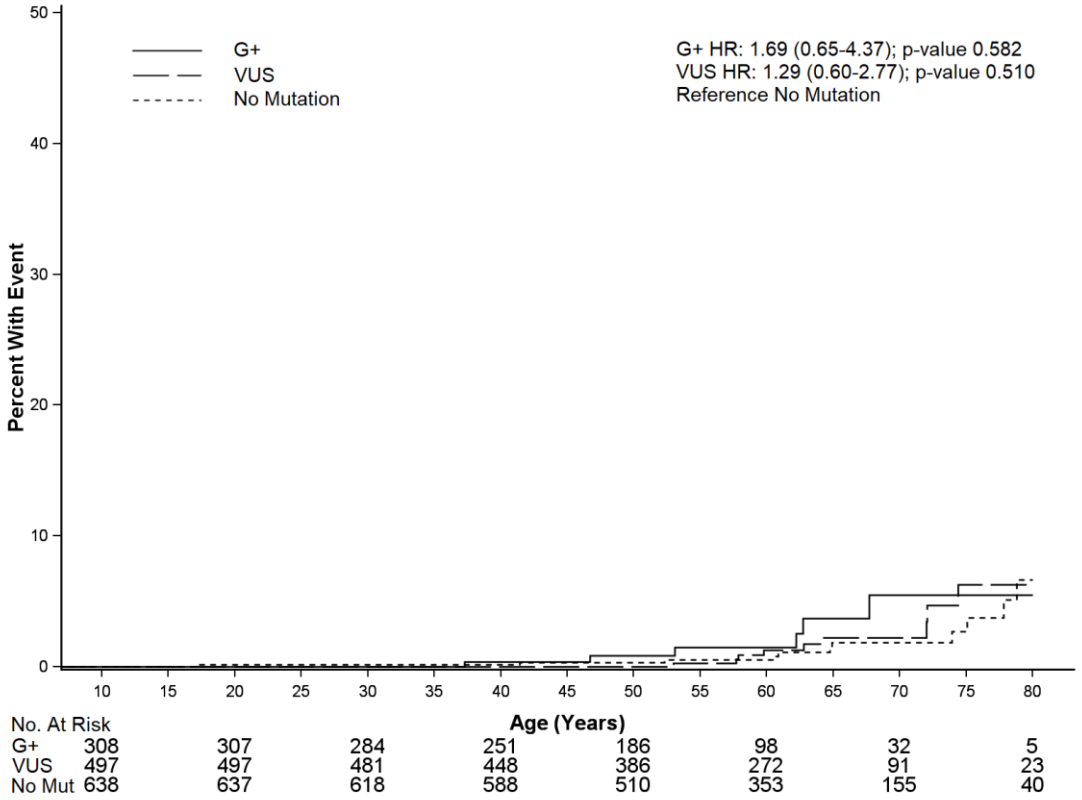
Celoživotní riziko úmrtí ze všech příčin i HCM-vázané mortality (tzv. lifetime burden of events) se mezi skupinami nelišilo, i když byly pacienti s VUS odděleni z velké skupiny G- (Obr. 26 a 27). Jak plyne z multivariantní analýzy, nebyl genotyp nezávislým prediktorem celkové ani HCM-vázané mortality, tím je pouze věk (Tab. 16).

Při analýze rizika SCD příhod nebyl v souladu s multivariantní analýzou (Tab. 17) identifikován genotyp jako nezávislý prediktor SCD příhod (Obr. 28), tím je věk a konvenční rizikové faktory (Tab. 17).

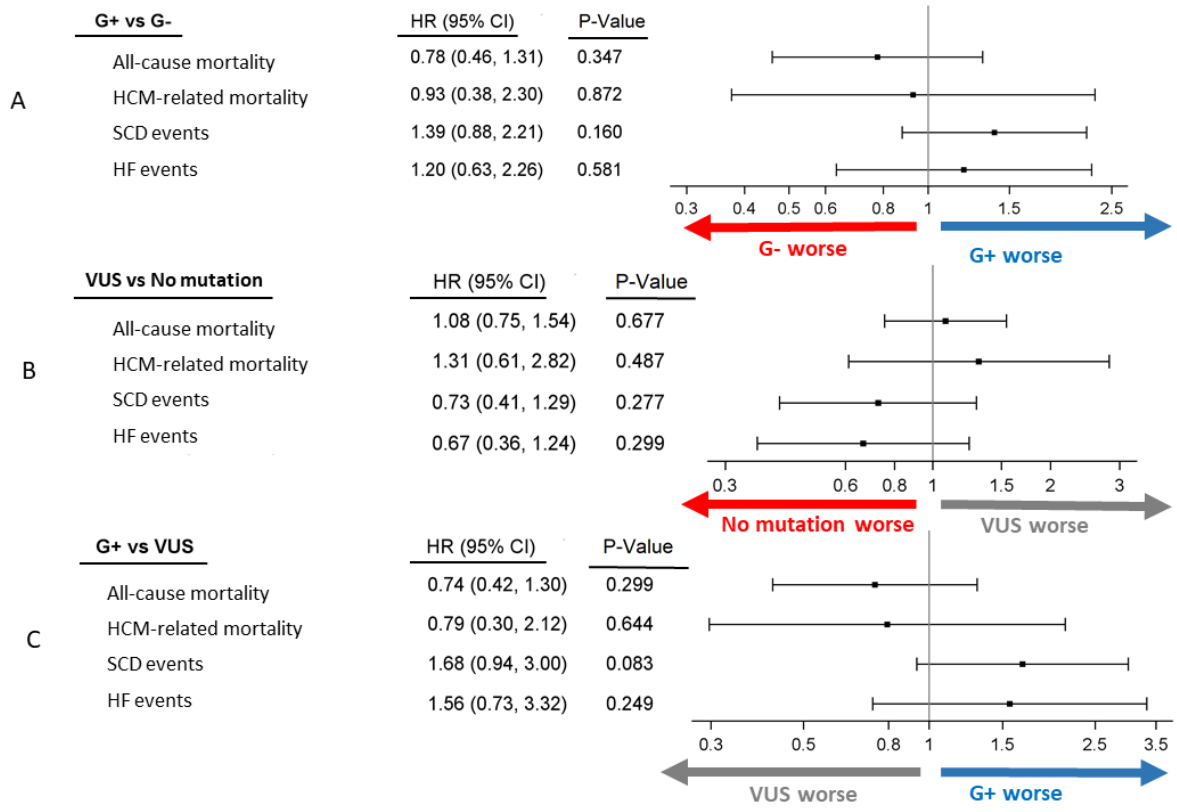
Obr. 26. Riziko úmrtí v závislosti na věku a genotypu HCM (G+, VUS, bez nálezu mutace).



Obr. 27. Riziko HCM-vázané mortality v závislosti na věku a genotypu HCM.



Obr. 28. Graf (forest plot) znázorňující srovnatelné riziko (HR) pro jednotlivé endpointy při vzájemném porovnání G+; VUS a pacientů bez mutace. Všechny endpointy jsou adjustovány na věk. SCD endpoint je adjustován na věk a přítomnost ≥ 1 rizikového faktoru SCD dle ACC/AHA 2020**.** (Bonaventura et al., v recenzním řízení 2023)



Z naší studie plyne několik zásadních závěrů:

- Věk je u pacientů s HCM jediným *nezávislým* prediktorem mortality a to jak celkové, tak HCM-vázané.
- Celková mortalita (po adjustaci na věk) a mortalita související s HCM je nízká a mezi G+ a G- pacienty se významně neliší.
- Mortalita HCM pacientů ve specializovaných centrech je srovnatelná s běžnou populací stejného věku a pohlaví.
- Většina (2/3) našich pacientů neumírá z HCM-vázaných příčin ale na komorbidity.
- Pozitivní genotyp není nezávislým prediktorem SCD příhod ani celkové či HCM-vázané mortality.
- Náhlá smrt je v současné době při pečlivé rizikové stratifikaci a adekvátní terapii (tzn. implantace ICD) ve specializovaných centrech vzácným jevem.

6 Hypertrofická kardiomyopatie a její dědičnost

Is Hypertrophic Cardiomyopathy Always A Familial and Inherited Disease?

Bonaventura J, Rowin EJ, Maron MS, Maron BJ.

J Am Heart Assoc. 2023 Jun 20; 12: e028974.

IF 6.107

Prakticky od svého objevu byla HCM považována za geneticky přenosné onemocnění, často vykazující AD typ dědičnosti (viz kapitola 2.3) a podporující hypotézu mutace sarkomerických genů jako základní etiologii onemocnění (Maron 2018; Chou et al.,2021). Princip, že onemocnění HCM je dědičné, tj. přenositelné na potomky, může být zdrojem určité úzkosti a pocitu viny ze strany pacientů (Maron, 2018).

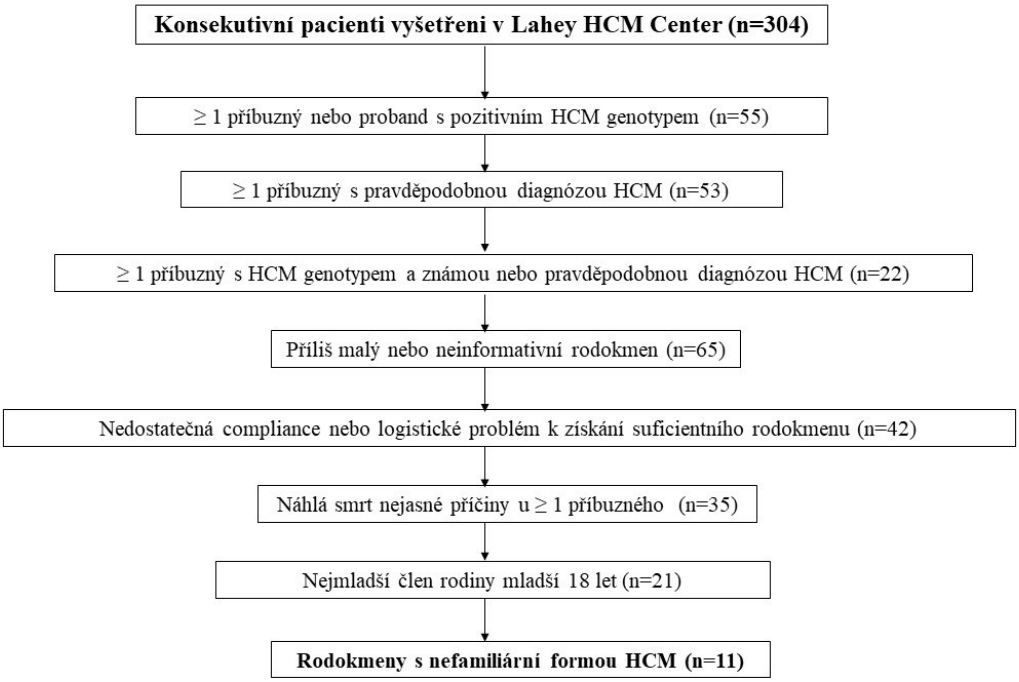
Z naší klinické zkušenosti plyne, že řada rodin s HCM nevykazuje AD dědičnost. Nicméně s obavami pacientů a jejich příbuzných, že onemocnění je „nevyhnutelně“ dědičné, se stále setkáváme. Koncept nefamiliární formy HCM se poprvé objevil v 60. letech 20. století (Braunwald et al, 1964) a později se k němu vrátila studie z Austrálie v roce 2017 (Ingles et al., 2017), kde autoři identifikovali 40 % rodin jako nefamiliární HCM, na základě chybějící rodinné anamnézy HCM a bez nálezu sarkomerické mutace při genetickém vyšetření u probanda (Ingles et al., 2017). Nefamiliární HCM byla v této studii spojena s benigním klinickým průběhem. Jejich studie však nevyloučila fenotyp HCM u všech příbuzných.

Na základě těchto dat jsme se rozhodli provést analýzu v Centru pro hypertrofickou kardiomyopatii v Lahey Hospital and Medical Center, Burlington, MA, USA, konsekutivním vyšetřením 304 rodin, abychom zjistili, zda jsou u nich dohledatelné známky dědičné HCM. Základem každé rodiny byl proband, u kterého byla v centru potvrzena diagnóza HCM.

Naše analýza ve 304 rodinách prokázala, že 130 (43 %) rodin vykazovalo určité známky genetického onemocnění buď s příbuzným nebo probandem s pozitivním genotypem HCM (tj. P/LP mutace) (n=55) nebo ≥ 1 příbuzným se známou nebo pravděpodobnou diagnózou HCM (n=53), nebo obojím (n=22).

Celkem 163 dalších rodin nemohlo být spolehlivě posouzeno stran familiárního výskytu HCM kvůli řadě faktorů: nemožnost získání komplexních rodinných informací; potomci v poslední generaci byli mladší 18 let nebo byl získán pouze neinformativní malý rodokmen; nebo se v rodině vyskytla náhlá smrt u příbuzných mladšího věku. Schéma provedení studie ukazuje Obr. 29.

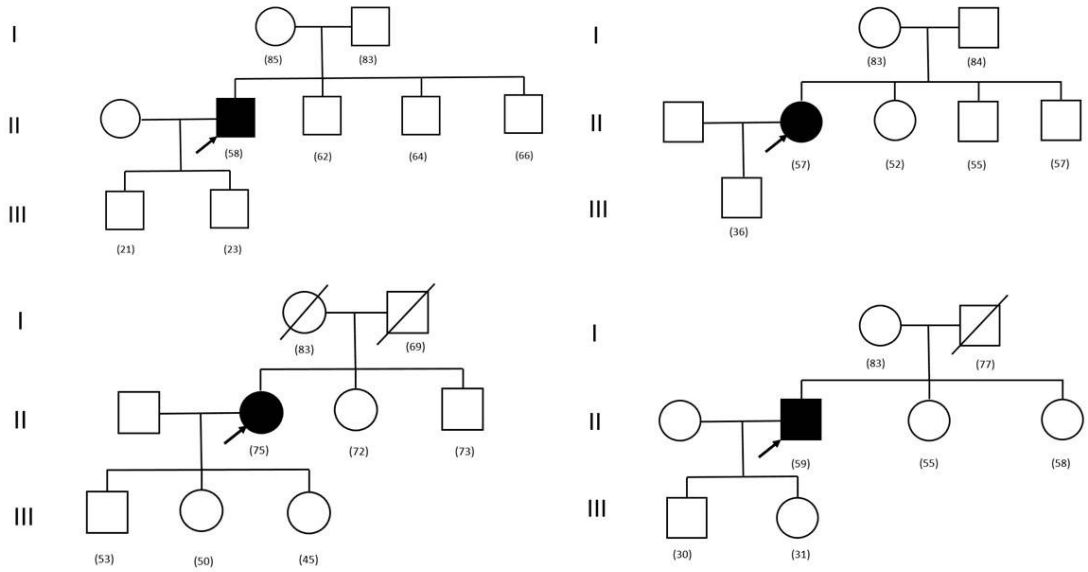
Obr. 29. Schéma provedení prospektivní studie – vylučovací kritéria pro nefamiliární HCM



Celkem se nám podařilo identifikovat 11 rodin (4 %), všechny s kompletním rodokmenem ze 3 generací, které splnily naše předem definované kritérium nefamiliárního onemocnění, tj. nepřítomnost fenotypu HCM u příbuzných prvního stupně pomocí echokardiografie a /nebo magnetické rezonance (bez hypertrofie LK, klinických příhod nebo jiných známek HCM). Kvůli omezením, která jsme si sami stanovili v našem konzervativním designu studie (Obr. 29), jsme v naší populaci pravděpodobně podcenili výskyt nefamiliární formy HCM.

Identifikovaných 11 rodokmenů tvořilo v průměru 7 příbuzných (5 až 8) ve věku 57 ± 19 let. Jedenáct probandů bylo ve věku 45 až 77 let (průměr 62 ± 10); 73 % muži; tloušťka stěny LK 17 ± 2 mm; obstrukce výtokového traktu LK (gradient ≥ 30 mmHg) byla přítomna u 64 % probandů, 5 pacientů podstoupilo chirurgickou myektomii septa, jeden pacient měl adekvátní výboj ICD. Nefamiliární forma HCM tedy pravděpodobně neznamená, že se jedná o benigní formu onemocnění. Čtyři vybrané rodokmeny jsou prezentovány na Obr. 30.

Obr. 30. Rodokmen 4 rodin reprezentujících výskyt nefamiliární formy HCM.



Pro molekulárně genetické testování byl použit komerční panel 30 genů spojených s HCM a jeho nejběžnějšími fenokopiemi: *ACTC1, ACTN2, ALPK3, ANKRD1, CSRP3, FHL1, FLNC, GLA, JPH2, LAMP2, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYPN, NEXN, PLN, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR* a *VCL*. U žádného z probandů ani příbuzných nebyla identifikována žádná P/LP mutace ani VUS.

Naše nová data z HCM centra v Lahey naznačují, že HCM nemusí být ve všech případech familiární nebo dědičné onemocnění (Maron et al., 2022). Tato demonstrace genotyp negativních a nefamiliárních HCM rodokmenů je důležitá jak z vědeckého hlediska, protože se přímo dotýká samotné příčiny HCM (Chou et al., 2021; Maron et al., 2022), tak z praktického hlediska pro příbuzné pacientů s HCM v každodenní praxi. Prokázání faktu, že HCM nemusí být výhradně dědičným onemocněním, je pro ně vysoce relevantní informací. Rodiny pacientů zajímá realistické vysvětlení a pochopení rizika (nebo jeho absence) pro přenos jejich onemocnění na potomky a další členy rodiny.

Limitací naší studie může být (i přes snahy o co největší počet vyšetřených příbuzných) velikost rodokmenů (Obr. 30) a větší množství rodin s nekonkluzivním závěrem o dědičnosti (Obr. 29).

7 Riziková stratifikace u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

Analysis of Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Pediatric Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Dilemmas and Clarity
Bonaventura J, Maron BJ, Berul CI, Rowin EJ, Maron MS,
Heart Rhythm O2. 2023;4(8):506-516.

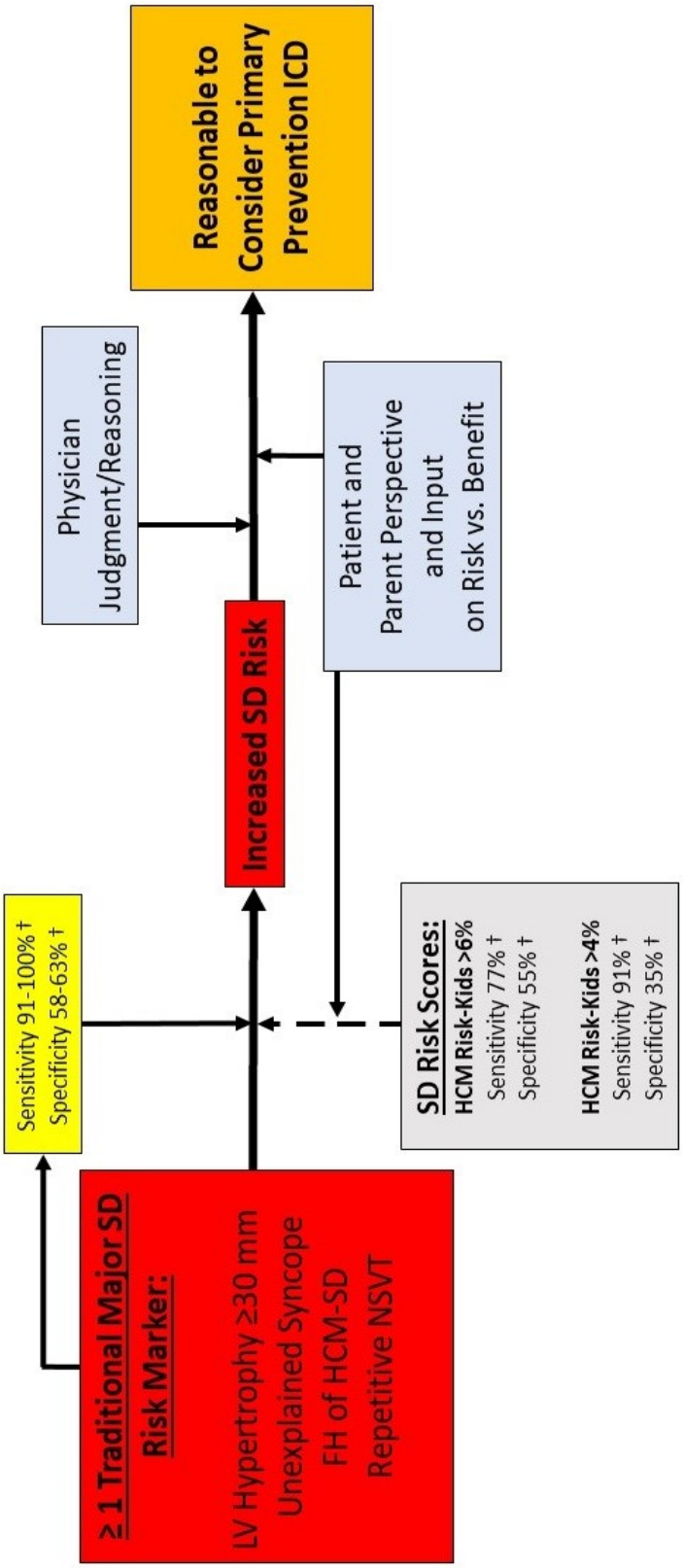
Přehledový článek zabývající se komplexní tématikou rizikové stratifikace náhlé srdeční smrti u dětí a adolescentů. Vychází ze zkušeností s vyšetřováním adolescentů v Centru pro hypertrofickou kardiomyopatii v Lahey Hospital and Medical Center, Burlington, MA, USA. Článek vznikl ve spolupráci se špičkami oboru v Lahey (všichni dříve z Tufts Medical Center, Boston; viz Kapitola 3.3.) včetně pediatra-elektrofyziologa (prof. Charles Berul, Washington University School of Medicine).

Problematika rizikové stratifikace je složitá u dětských i dospělých pacientů (viz kapitoly 2.13 a 2.14) a neexistuje ideální systém, který by dokázal spolehlivě rozlišit pacienty s vysokým rizikem arytmické náhlé smrti (kteří jednoznačně profitují z implantace ICD) od těch méně rizikových. U populace mladší 18 let je problematika o to složitější, že případná implantace ICD se týká mladého jedince, který bude s implantátem žít desítky let a pravděpodobně se dočká nějaké komplikace s implantovaným přístrojem.

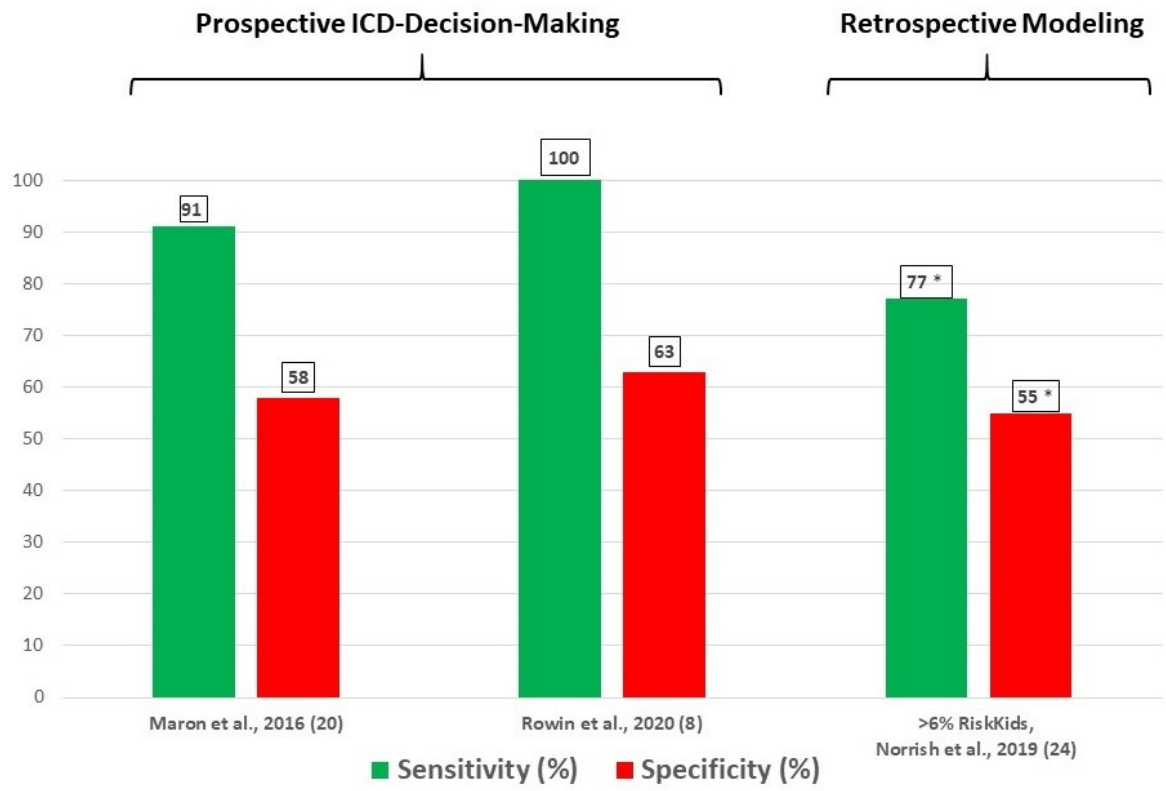
Zásadní limitací v oboru pediatrické HCM je nedostatek kvalitních studií na této populaci a článek přináší přehled všech relevantní studií a reportovaných implantací ICD v průběhu posledních dvou dekád, se všemi nedostatky i chybějícími daty.
Stěžejní je kritické porovnání dvou hlavních existujících přístupů k rizikové stratifikaci

- individuální rizikové faktory
- riziková skóre poskytující kvantitativní odhad rizika na 5 let

Obr. 31. Navrhovaný algoritmus rizikové stratifikace u dětí a adolescentů s HCM (Bonaventura et al., 2023)



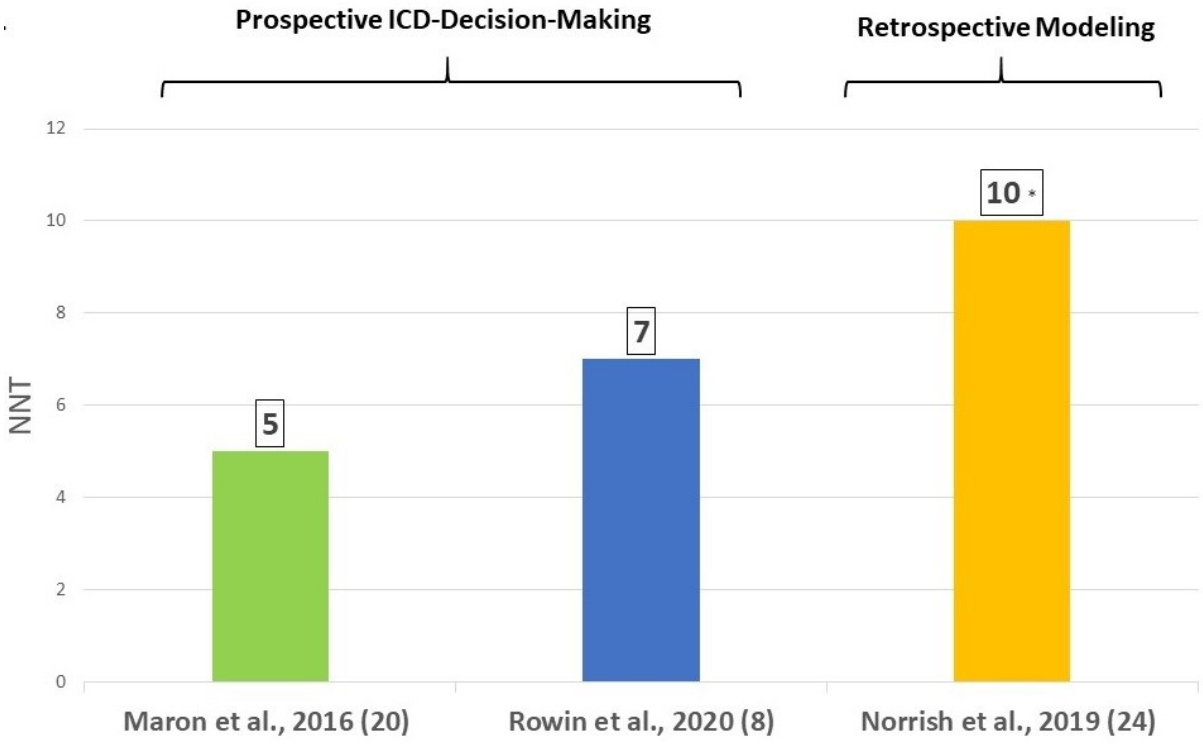
Obr. 32. Porovnání senzitivity a specificity systému individuálních rizikových faktorů a prospektivních studií (Maron et al., 2016, Rowin et al., 2020) vs. skórovacích systémů a retrospektivního modelování (Norrish et al., 2019) u dětí a adolescentů.



Přístup individualizovaných rizikových faktorů je dle dostupných dat senzitivnější než skórovací systémy, se srovnatelnou specificitou.

Zásadním faktorem je existence prospektivních studií s individuálními rizikovými faktory, byť zahrnují především severoamerickou populaci (Maron et al., 2013, Maron et al., 2016, Rowin et al., 2020). Celkový počet implantovaných ICD přes 500 však přináší solidní data. Skórovací systémy vycházejí z retrospektivních dat a studují pacienty, kteří byli v minulosti již nějakým způsobem stratifikováni a rozhodnutí o implantaci ICD již bylo provedeno a to majoritně na podkladě systému individuálních rizikových faktorů dle soudobých doporučení, např. ACC/ESC consensus panel z roku 2003 (Maron et al. 2003).

Obr. 33. Porovnání stratifikačních systémů individuálních rizikových faktorů a prospektivních studií (Maron et al., 2016, Rowin et al., 2020) vs. skórovacích systémů a retrospektivního modelování (Norrish et al., 2019) u dětí a adolescentů, vyjádřeno v podobě počtu pacientů s implantovaným ICD k prevenci 1 náhlé smrti (NNT).



Ačkoli stále nelze jednoznačně upřednostnit jeden systém nad druhým a roli v klinickém rozhodování hrají jistě i lokální zvyklosti (USA vs. Evropa), systém individuálních rizikových faktorů se zatím jeví praktičtější.

Definitivní odpovědí by mohly být prospektivní randomizované studie porovnávající oba systémy v dlouhodobém horizontu. Vzhledem k relativně malému počtu pacientů bude organizace takovéto multicentrické mezinárodní studie velmi komplikovaná a nákladná.

8 Hypertrofická kardiomyopatie a genetické vyšetření

Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, Veselka J

Int J Mol Sci. 2021, 22: 10401.

IF **6.208**

Přehledový článek se zabývá komplexně tématikou genetického vyšetření u hypertrofické kardiomyopatie. V úvodu diskutuje první genetické poznatky mezi 80. a 90. lety minulého století s následným dynamickým vývojem a postupnou asociací řady genů a individuálních mutací s onemocněním. Přináší přehled základních genů a klinicky významných tzv. fenokopií.

V další části práce rozebírá význam genetického screeningu, jeho současné možnosti a navrhuje základní vyšetřovací algoritmus (genetická stratifikace, kaskádový genetický screening). Článek se věnuje i výtěžnosti molekulárně genetického vyšetření a k tomuto tématu cituje vlastní originální data.

Poté je v článku nastíněna komplexní problematika korelace genotyp vs. fenotyp, úskalí tohoto hodnocení a přehled současných poznatků v této oblasti.

Závěrečná část se věnuje pravděpodobné budoucnosti molekulárně genetického vyšetření a jeho použití v klinické praxi. Jsou zde nastíněny terapeutické možnosti, které nám znalost molekulárně genetického podkladu HCM otevírá a současné směry výzkumu.

Komplexní přístup k pacientům s hypertrofickou kardiomyopatií a indikace ke genetickému vyšetření

Bonaventura J, Krebsová A, Zoubková V, Votýpka P, Peldová P, Petřková P, Kautzner J, Macek Jr M, Veselka J

Cor et Vasa 2020, 62:272-278

Přehledový článek v oficiálním časopise České kardiologické společnosti, který vznikl ve spolupráci s klinickými i molekulárními genetiky, je zaměřen na praktický přístup k pacientům s HCM v našich podmínkách. Práce zdůrazňuje význam komplexního a

multidisciplinárního vyšetření, aby nebyly přehlédnuty některé syndromické formy s možností individualizované terapie.

Článek v první části diskutuje diagnostické postupy v případě podezření na dědičnou formu HCM, význam anamnézy, kardiologického a multidisciplinárního vyšetření a pomocných laboratorních metod. V několika tabulkách přehledně zobrazuje přehled možných typických orgánových postižení a diagnostických EKG i echokardiografických nálezů typických pro specifické formy onemocnění.

V další části jsou diskutovány principy kaskádového rodinného vyšetření a klinicko-genetické konzultace. Podrobně jsou vysvětleny přínosy molekulárně genetického vyšetření i úskalí jeho interpretace. Je zdůrazněno, že molekulárně genetické vyšetření nemusí být provedeno ve všech případech HCM. Je vhodné především tam, kde je důvodné podezření na dědičnou formu HCM nebo kde jsou přítomni příbuzní, kteří mají zájem o přesnější určení rizika onemocnění a jejich následné sledování. Bez ohledu na použitou metodu by měla molekulárně genetická analýza vždy zahrnovat nejčastější sarkomerické geny a hlavní syndromické příčiny HCM.

Genetické vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií
Bonaventura J, Veselka J
Vnitř Lék 2019; 65: 652–658

Souhrnný článek v oficiálním časopise České internistické společnosti přibližuje odborné veřejnosti komplexní problematiku genetického vyšetření u HCM a jeho klinické využití. Je třeba poznamenat, že článek byl napsán na přelomu roku 2018 a 2019 a obor molekulární genetiky se v posledních letech dynamicky vyvíjí. Ačkoli některé informace byly v dalších publikacích aktualizovány ve světle novějších poznatků (Bonaventura et. al, 2020; Bonaventura et. al, 2021), základní principy zůstávají stále platné (např. princip kaskádového vyšetření, klasifikace nalezených variant).

9 Nejdůležitější závěry publikovaných prací

U 336 pacientů s HCM jsme provedli molekulárně genetickou analýzu masivním paralelním sekvenováním (NGS) za použití panelů obsahujících až 229 genů asociovaných s kardiovaskulárními onemocněními. Počet vyšetřených genů v naší studii byl zcela unikátní a sloužil ke zmapování genetického podkladu HCM u pacientů v ČR. Většina P/LP mutací byla nalezena v genech *MYBPC3* a *MYH7*.

G+ pacienti jsou významně mladší, mají méně často arteriální hypertenzi a je u nich častější rodinná anamnéza HCM. U G+ pacientů při echokardiografickém vyšetření častěji nalézáme reversní typ IVS než u G-. U G- pacientů je častější nález sigmoidního IVS. Tyto parametry jsou součástí predikčních systémů k odhadu výtěžnosti.

Vysoký počet vyšetřovaných genů nevedl k významně vyšší diagnostické výtěžnosti molekulárně genetického vyšetření (G+ pacienti); ta v našem soboru činila pouze 21 %. Tuto nízkou výtěžnost si vysvětlujeme striktním dodržováním klasifikačních kritérií patogenicity nalezených variant podle ACMG/AMP guidelines. Pokud bychom za G+ považovali i nález VUS, jak bylo provedeno v minulosti na kohortách Mayo Score pacientů, tak by se výtěžnost zdvojnásobila na 42 %.

Při použití obou metod (pouze P/LP mutace, zahrnutí VUS) systém Mayo Score konzistentně predikuje diagnostickou výtěžnost a jeho použití se jeví v klinické praxi, kde je patrna limitace finančními prostředky, jako racionální. Vzhledem k časové i finanční náročnosti molekulárně genetického vyšetření tak lze pečlivou selekcí pacientů zamezit velkému množství negativních nebo nejasných výsledků a nadužívání metody NGS v běžné klinické praxi.

Ačkoli mají G+ pacienti morfologicky těžší fenotyp HCM, ASA je u nich stejně efektivní metodou léčby obstrukce LVOT jako u G- pacientů. Dlouhodobé přežití pacientů s obstrukční HCM po ASA je u G+ i G- podobné. Výsledky naší práce naznačují, že jak dědičné, tak i (pravděpodobně) nedědičné formy HCM s obstrukcí mohou být efektivně léčeni ASA.

Naše nová data z HCM centra v Lahey naznačují, že HCM nemusí být ve všech případech familiární nebo dědičné onemocnění. Tato informace je zásadní pro rodiny pacientů k vysvětlení a pochopení rizika pro přenos jejich onemocnění na potomky a další členy rodiny.

Genetický podklad HCM je však velmi komplexní a jeho vztah k prognóze není dosud uspokojivě vysvětlen. Proto jsme provedli mezinárodní studii rozsáhlého souboru pacientů z expertních center (FN Motol, Praha, ČR, n= 491; Tufts Medical Center, Boston, USA, n= 988) s cílem korelovat genotyp s prognózou HCM pacientů. Zásadním zjištěním v naší mezinárodní studii bylo, že věk je u pacientů s HCM jediným nezávislým prediktorem mortality, a to jak celkové, tak HCM-vázané.

Celková mortalita a mortalita související s HCM je nízká a mezi G+ a G-pacienty se po adjustaci na věk významně neliší. Mortalita HCM pacientů ve specializovaných centrech je navíc srovnatelná s běžnou populací stejného věku a pohlaví. Většina (2/3) našich pacientů neumírá z HCM-vázaných příčin ale na komorbidity.

Přestože neexistuje ideální stratifikační systém rizika náhlé smrti (SCD), je SCD v současné době při pečlivé rizikové stratifikaci a adekvátní terapii (tzn. implantace ICD) ve specializovaných centrech vzácným jevem.

Genotyp není nezávislým prediktorem SCD příhod, celkové ani HCM-vázané mortality.

10 Literatura

1) 1000Genomes Project. Available at: http://www.internationalgenome.org/.
2) Alfares, A. A. et al. (2015) 'Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity', Genetics in Medicine. Nature Publishing Group, 17(11), pp. 880–888. doi: 10.1038/gim.2014.205.
3) Amendola, L. M. et al. (2016) 'Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium', American Journal of Human Genetics, 98(6), pp. 1067–1076. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.024.
4) Andersen, P. S. et al. (2009) 'Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives', Human Mutation, 30(3), pp. 363–370. doi: 10.1002/humu.20862.
5) Arbelo, E et al. (2023), ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
6) Biagini, E. et al. (2005) 'Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients', Journal of the American College of Cardiology, 46(8), pp. 1543–1550. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.062.
7) Binder, J. et al. (2006) 'Echocardiography-Guided Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: Septal Morphological Features Predict the Presence of Myofilament Mutations', Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 81(4), pp. 459–467. doi: 10.4065/81.4.459.
8) Blankenburg, R. et al. (2014) 'β-Myosin Heavy Chain Variant Val606Met Causes Very Mild Hypertrophic Cardiomyopathy in Mice, but Exacerbates HCM Phenotypes in Mice Carrying Other HCM Mutations', Circulation Research. NIH Public Access, 115(2), pp. 227–237. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303178.
9) Bonaventura, J. et al. (2019) 'The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy', Archives of Medical Science. Termedia, 15(3), pp. 641–649. doi: 10.5114/aoms.2018.78767.

10) Bonaventura, J. et al. (2020) ‘Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after alcohol septal ablation have favorable long-term outcome irrespective of their genetic background’, Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 10(2), pp. 193–200. doi: 10.21037/cdt.2020.01.12.
11) Bonaventura, J. et al. (2021) ‘Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy’, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 22(19), p. 10401. doi: 10.3390/ijms221910401.
12) Bonaventura, J., Rowin, E.J., Maron, M.S. and Maron, B.J., 2023. Is Hypertrophic Cardiomyopathy Always a Familial and Inherited Disease?. Journal of the American Heart Association, p.e028974
13) Bonaventura, J., Veselka, J. (2019) ‘Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy’, Vnitrni Lekarstvi, 65(10), pp. 652–658.
14) Bonaventura, J., Maron, B.J., Berul, C.I., Rowin, E.J. and Maron, M.S., 2023. Analysis of Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Pediatric Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Dilemmas and Clarity. Heart Rhythm O2.
15) Bonaventura, J. Genetické vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. [Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. Praha, 2020. 88 stran. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol.
16) Bonaventura, J. Současná kardiologie. Manuál pro praxi (2023)**.** Vydavatel: Galén; ISBN: 9788074926730; Počet stran: 325; Formát: 110x190 mm, vázané, barevně; Vydání: první, 2023
17) Bortot, B. et al. (2011) ‘High-throughput Genotyping Robot-assisted Method for Mutation Detection in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy’, Diagnostic Molecular Pathology, 20(3), pp. 175–179. doi: 10.1097/PDM.0b013e31820b34fb.
18) Bos, J. M. et al. (2014) ‘Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy’, Mayo Clinic Proceedings, 89(6), pp. 727–737. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025.
19) Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, M. A. (1964) ‘Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients.’, Circulation. Lippincott Williams & Wilkins, 30. doi: 10.1161/01.CIR.29.5S4.IV-3.

20) Cannon L, Yu ZY, Marciniec T, et al. Irreversible triggers for hypertrophic cardiomyopathy are established in the early postnatal period. J Am Coll Cardiol. 2015;65(6):560-569. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.069
21) Cantinotti, M., et al., 2017. Nomograms for two-dimensional echocardiography derived valvular and arterial dimensions in Caucasian children. Journal of Cardiology, 69(1), pp.208-215.
22) Cardoso, B. et al. (2017) 'Clinical and genetic diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy: Results in pediatric cardiology', Revista Portuguesa de Cardiologia, 36(3), pp. 155–165. doi: 10.1016/j.repc.2016.09.009.
23) Chan, R.H., Maron, B.J., Olivotto, I., Pencina, M.J., Assenza, G.E., Haas, T., Lesser, J.R., Gruner, C., Crean, A.M., Rakowski, H. and Udelson, J.E., 2014. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 130(6), pp.484-495.
24) Chai, A.C., Cui, M., Chemello, F., Li, H., Chen, K., Tan, W., Atmanli, A., McAnally, J.R., Zhang, Y., Xu, L. and Liu, N., 2023. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice. Nature medicine, 29(2), pp.401-411.
25) Charron, P. et al. (1997) 'Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy.', Genetic counseling (Geneva, Switzerland), 8(2), pp. 107–14.
26) Charron, P. et al. (2010) 'Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases', European Heart Journal, 31(22), pp. 2715–2726. doi: 10.1093/eurheartj/ehq271.
27) Chen YJ, Chien CS, Chiang CE, Chen CH, Cheng HM. From genetic mutations to molecular basis of heart failure treatment: An overview of the mechanism and implication of the novel modulators for cardiac myosin. Int J Mol Sci. 2021;22(12). doi:10.3390/ijms22126617
28) Chou, C. and Chin, M. T. (2021) 'Pathogenic Mechanisms of Hypertrophic Cardiomyopathy beyond Sarcomere Dysfunction.', International journal of molecular sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 22(16), p. 8933. doi: 10.3390/ijms22168933.

29) Cirino, A. L. et al. (2017) ‘A Comparison of Whole Genome Sequencing to Multigene Panel Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients.’, Circulation. Cardiovascular genetics. American Heart Association, Inc., 10(5), p. e001768. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001768.
30) ClinVar. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar.
31) Colan, S. D. et al. (2007) ‘Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children’, Circulation, 115(6), pp. 773–781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185.
32) Curila, K. et al. (2009) ‘Low Prevalence and Variable Clinical Presentation of Troponin I and Troponin T Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy’, Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 13(5), pp. 647–650. doi: 10.1089/gtmb.2009.0041.
33) Curila, K. et al. (2012) ‘Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy’, Acta Cardiologica. Informa UK Limited, 67(1), pp. 23–29. doi: 10.1080/AC.67.1.2146562.
34) Dankiewicz, J., Cronberg, T., Lilja, G., Jakobsen, J.C., Levin, H., Ullén, S., Rylander, C., Wise, M.P., Oddo, M., Cariou, A. and Bělohlávek, J., 2021. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. New England Journal of Medicine, 384(24), pp.2283-2294.
35) Das K, J., Ingles, J., Bagnall, R.D. and Semsarian, C., 2014. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. Genetics in Medicine, 16(4), pp.286-293.
36) Dorn, G. W., McNally, E. M. and McNally, E. (2014) ‘Two strikes and you’re out: gene-gene mutation interactions in HCM.’, Circulation research. NIH Public Access, 115(2), pp. 208–10. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.304383.
37) Van Driest, S. L. et al. (2005) ‘Yield of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy’, Mayo Clinic Proceedings, 80(6), pp. 739–744. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61527-9.
38) Elliott, P. M. et al. (2014) ‘2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy’, European Heart Journal. The Oxford University Press, 35(39), pp. 2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

39) Eriksson, M. J. et al. (2002) ‘Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy’, Journal of the American College of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology, 39(4), pp. 638–645. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01778-8.
40) Exome Aggregation Consortium (Available at: http://exac.broadinstitute.org)
41) Exome Sequencing Project. (Available at: http://evs.gs.washington.edu/EVS)
42) Fokstuen, S. et al. (2011) ‘Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice.’, Journal of medical genetics, 48(8), pp. 572–6. doi: 10.1136/jmg.2010.083345.
43) Freitas, P. et al. (2019) ‘The amount of late gadolinium enhancement outperforms current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death’, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. BioMed Central Ltd., 21(1), p. 50. doi: 10.1186/s12968-019-0561-4.
44) Geisterfer-Lowrance, AT. et al. (1990) ‘A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: A β cardiac myosin heavy chain gene missense mutation’, Cell, 62(5), pp. 999–1006. doi: 10.1016/0092-8674(90)90274-I.
45) Gersh, BJ. et al. (2011) ‘2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines’, Circulation. American Heart Association,, pp. e783-831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.
46) Geske JB, Ong KC, Siontis KC, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. Eur Heart J. 2017;38(46):3434-3440. doi:10.1093/eurheartj/ehx527
47) Gruner, C. et al. (2013) ‘Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy.’, Circulation. Cardiovascular genetics. American Heart Association, Inc., 6(1), pp. 19–26. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.112.963363.
48) Harris, K. M. et al. (2006) ‘Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy’, Circulation, 114(3), pp. 216–225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500.
49) Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. Nat Genet. 2021;53(2):135-142

50) Hershberger, R. E. et al. (2018) ‘Genetic Evaluation of Cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America Practice Guideline’, Journal of Cardiac Failure, 24(5), pp. 281–302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
51) Ho, C. Y. (2010) ‘Genetics and clinical destiny: Improving care in hypertrophic cardiomyopathy’, Circulation, pp. 2430–2440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978924.
52) Ho, C. Y. et al. (2015) ‘Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: State of the art’, Cardiovascular Research. Oxford University Press, pp. 397–408. doi: 10.1093/cvr/cvv025.
53) Ho, C. Y. et al. (2018) ‘Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe)’, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins, 138(14), pp. 1387–1398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
54) Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. Cell. 2014;157(6):1262-1278. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010
55) Human Gene Mutation Database (no date). Available at: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.
56) Ingles, J. et al. (2015) ‘Application of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy for Preclinical Disease Detection’, Circulation: Cardiovascular Genetics. American Heart Association, Inc., 8(6), pp. 852–859. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001093.
57) Ingles, J. et al. (2017) ‘Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy’, Circulation: Cardiovascular Genetics. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD, 10(2). doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.
58) Ingles, J. et al. (2019) ‘Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes’, Circulation: Genomic and Precision Medicine. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD, 12(2), p. e002460. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
59) Ingles, J. C. et al. (2005) ‘Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling’, Journal of Medical Genetics. BMJ Publishing Group, 42(10), pp. e59–e59. doi: 10.1136/jmg.2005.033886.

60) Jensen, M. K. et al. (2013) 'Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children and Adolescents', Circulation, 127(1), pp. 48–54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090514.
61) Jiang J, Wakimoto H, Seidman JG, Seidman CE. Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcripts in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy. Science. 2013;342(6154):111-114. doi:10.1126/science.1236921
62) Kelly, M. and Semsarian, C. (2009) 'Multiple mutations in genetic cardiovascular disease a marker of disease severity?', Circulation: Cardiovascular Genetics. American Heart Association, Inc., pp. 182–190. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.836478.
63) Kitaoka, H. et al. (2003) 'Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States', American Journal of Cardiology. Elsevier Inc., 92(10), pp. 1183–1186. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.07.027.
64) Kim, L.K., Swaminathan, R.V., Looser, P., Minutello, R.M., Wong, S.C., Bergman, G., Naidu, S.S., Gade, C.L., Charitakis, K., Singh, H.S. and Feldman, D.N., 2016. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. JAMA cardiology, 1(3), pp.324-332.
65) Ko, C. et al. (2018) 'Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup', Genetics in Medicine. Nature Publishing Group, 20(1), pp. 69–75. doi: 10.1038/gim.2017.79.
66) Linhart, A., Germain, D.P., Olivotto, I., Akhtar, M.M., Anastasakis, A., Hughes, D., Namdar, M., Pieroni, M., Hagege, A., Cecchi, F. and Gimeno, J.R., 2020. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. European journal of heart failure, 22(7), pp.1076-1096.
67) Lopes, L. R. et al. (2015) 'Novel genotype–phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy', Heart, 101(4), pp. 294–301. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306387.
68) Lopes, L. R. et al. (2019) 'Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy – An ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy', International Journal of Cardiology. Elsevier, 278, pp. 173–179. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.012.

69) Lopes, L. R., Rahman, M. S. and Elliott, P. M. (2013) 'A systematic review and meta-analysis of genotype–phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations', Heart, 99(24), pp. 1800–1811. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303939.
70) Lopez, L., Frommelt, P.C., Colan, S.D., Trachtenberg, F.L., Gongwer, R., Stylianou, M., Bhat, A., Burns, K.M., Cohen, M.S., Dragulescu, A. and Freud, L.R., 2021. Pediatric Heart Network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. Journal of the American Society of Echocardiography, 34(2), pp.185-192.
71) Lorenzini, M., Norrish, G., Field, E., Ochoa, J.P., Cicerchia, M., Akhtar, M.M., Syrris, P., Lopes, L.R., Kaski, J.P. and Elliott, P.M., 2020. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. Journal of the American College of Cardiology, 76(5), pp.550-559.
72) Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. Nature. 2017;548(7668):413-419. doi:10.1038/nature23305
73) Maron, B. A. et al. (2022) 'What Causes Hypertrophic Cardiomyopathy?', The American Journal of Cardiology. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.06.017.
74) Maron, B. J. et al. (1982) 'Hypertrophic cardiomyopathy with ventricular septal hypertrophy localized to the apical region of the left ventricle (apical hypertrophic cardiomyopathy)', The American Journal of Cardiology. Excerpta Medica, 49(8), pp. 1838–1848. doi: 10.1016/0002-9149(82)90200-4.
75) Maron, B. J. et al. (2009) 'Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006.', Circulation. Lippincott Williams & Wilkins, 119(8), pp. 1085–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.
76) Maron, B. J. (2018) 'Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy', New England Journal of Medicine. Edited by D. L. Longo. Massachusetts Medical Society, 379(7), pp. 655–668. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
77) Maron, B. J., Maron, M. S. and Semsarian, C. (2012) 'Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years: Clinical perspectives', Journal of the American College of Cardiology. Elsevier, 60(8), pp. 705–715. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.068.
78) Maron, B. J., Yeates, L. and Semsarian, C. (2011) 'Clinical Challenges of Genotype Positive (+)–Phenotype Negative (−) Family Members in Hypertrophic Cardiomyopathy', The American Journal of Cardiology. Elsevier, 107(4), pp. 604–608. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.022.

79) Maron, B.J., Spirito, P., Ackerman, M.J., Casey, S.A., Semsarian, C., Estes, N.M., Shannon, K.M., Ashley, E.A., Day, S.M., Pacileo, G. and Formisano, F., 2013. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 61(14), pp.1527-1535.

80) Maron, B.J., Rowin, E.J., Casey, S.A., Lesser, J.R., Garberich, R.F., McGriff, D.M. and Maron, M.S., 2016. Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. Circulation, 133(1), pp.62-73.

81) Maron, B.J., Maron, M.S., Maron, B.A. and Loscalzo, J., 2019. Moving beyond the sarcomere to explain heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy: JACC review topic of the week. Journal of the American College of Cardiology, 73(15), pp.1978-1986.

82) Maron, B.J., Desai, M.Y., Nishimura, R.A., Spirito, P., Rakowski, H., Towbin, J.A., Rowin, E.J., Maron, M.S. and Sherrid, M.V., 2022. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, 79(4), pp.372-389.

83) Maron, B.J., Dearani, J.A., Smedira, N.G., Schaff, H.V., Wang, S., Rastegar, H., Ralph-Edwards, A., Ferrazzi, P., Swistel, D., Shemin, R.J. and Quintana, E., 2022. Ventricular septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (analysis spanning 60 years of practice): AJC Expert Panel. The American Journal of Cardiology, 180, pp.124-139.

84) Maron, M.S., Masri, A., Choudhury, L., Olivotto, I., Saberi, S., Wang, A., Garcia-Pavia, P., Lakdawala, N.K., Nagueh, S.F., Rader, F. and Tower-Rader, A., 2023. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 81(1), pp.34-45.

85) Marston, N.A., Han, L., Olivotto, I., Day, S.M., Ashley, E.A., Michels, M., Pereira, A.C., Ingles, J., Semsarian, C., Jacoby, D. and Colan, S.D., 2021. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal, 42(20), pp.1988-1996.

86) Mathew, J. et al. (2018) 'Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy', Clinical Genetics. John Wiley & Sons, Ltd, 93(2), pp. 310–319. doi: 10.1111/cge.13157.

87) Maurizi, N. et al. (2019) ‘Clinical Course and Significance of Hypertrophic Cardiomyopathy Without Left Ventricular Hypertrophy’, Circulation, 139(6), pp. 830–833. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037264.
88) McNally, E. and Dellefave, L. (2009) ‘Sarcomere mutations in cardiogenesis and ventricular noncompaction.’, Trends in cardiovascular medicine, 19(1), pp. 17–21. doi: 10.1016/j.tcm.2009.03.003.
89) Meder, B. et al. (2011) ‘Targeted Next-Generation Sequencing for the Molecular Genetic Diagnostics of Cardiomyopathies’, Circulation: Cardiovascular Genetics, 4(2), pp. 110–122. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958322.
90) Mentias, A. et al. (2018) ‘Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function’, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA, 72(8), pp. 857–870. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.060.
91) Michels, M. et al. (2009) ‘Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers’, European Heart Journal. Oxford Academic, 30(21), pp. 2593–2598. doi: 10.1093/eurheartj/ehp306.
92) Mogensen, J. et al. (2003) ‘Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations.’, The Journal of clinical investigation. American Society for Clinical Investigation, 111(2), pp. 209–16. doi: 10.1172/JCI16336.
93) Moolman, J. C. et al. (1997) ‘Sudden death due to troponin T mutations’, Journal of the American College of Cardiology, 29(3), pp. 549–555. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00530-X.
94) Morita, H. et al. (2008) ‘Shared Genetic Causes of Cardiac Hypertrophy in Children and Adults’, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society , 358(18), pp. 1899–1908. doi: 10.1056/NEJMoa075463.
95) Murphy, S. L. et al. (2016) ‘Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy’, Journal of Cardiovascular Translational Research, 9(2), pp. 153–161. doi: 10.1007/s12265-016-9681-5.

96) Nagueh, S. F. et al. (2011) ‘American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy’, Journal of the American Society of Echocardiography, 24(5), pp. 473–498. doi: 10.1016/j.echo.2011.03.006.

97) Newman, R. et al. (2018) ‘Hypertrophic Cardiomyopathy Genotype Prediction Models in a Pediatric Population’, Pediatric Cardiology. Springer New York LLC, 39(4), pp. 709–717. doi: 10.1007/s00246-018-1810-2.

98) Norrish, G., Ding, T., Field, E., Ziółkowska, L., Olivotto, I., Limongelli, G., Anastasakis, A., Weintraub, R., Biagini, E., Ragni, L. and Prendiville, T., 2019. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). JAMA cardiology, 4(9), pp.918-927.

99) Nguyen, K. et al. (2019) ‘Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy’, Circulation: Genomic and Precision Medicine. NLM (Medline), 12(5), p. e002500. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002500.

100) O’Mahony, C., Jichi, F., Ommen, S.R., Christiaans, I., Arbustini, E., Garcia-Pavia, P., Cecchi, F., Olivotto, I., Kitaoka, H., Gotsman, I. and Carr-White, G., 2018. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). Circulation, 137(10), pp.1015-1023.

101) Ochoa JP, Sabater-Molina M, Manuel García-Pinilla J, et al. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. 2018. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.001

102) Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, S.A., Dolara, A., Traverse, J.H. and Maron, B.J., 2001. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 104(21), pp.2517-2524.

103) Olivotto, I. et al. (2008) ‘Myofilament Protein Gene Mutation Screening and Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy’, Mayo Clinic Proceedings, 83(6), pp. 630–638. doi: 10.4065/83.6.630.

104) Olivotto, I., et al., 2020. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 396(10253), pp.759-769.

105) Ommen, S.R., et al., 2020. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 76(25), pp.e159-e240.

106) Online Mendelian Inheritance in Man ® . www.omim.org.

107) Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php.

108) Ostman-Smith, I. et al. (2008) 'Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy', European Heart Journal, 29(9), pp. 1160–1167. doi: 10.1093/eurheartj/ehn122.

109) Page, S. P. et al. (2012) 'Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: Disease expression in relation to age, gender, and long term outcome', Circulation: Cardiovascular Genetics, 5(2), pp. 156–166. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960831.

110) Perrot, A. et al. (2016) 'Mutations in NEBL encoding the cardiac Z-disk protein nebulette are associated with various cardiomyopathies', Archives of Medical Science. Termedia Publishing House Ltd., 12(2), pp. 263–278. doi: 10.5114/aoms.2016.59250.

111) Priori, S. G. et al. (2015) '2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death', Europace, 17(11), p. euv319. doi: 10.1093/europace/euv319.

112) Rapezzi, C. et al. (2013) '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', European Heart Journal, 34(19), pp. 1448–1458. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.

113) Reichart, D., Newby, G.A., Wakimoto, H., Lun, M., Gorham, J.M., Curran, J.J., Raguram, A., DeLaughter, D.M., Conner, D.A., Marsiglia, J.D. and Kohli, S., 2023. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. Nature medicine, 29(2), pp.412-421.

114) Richard, P. et al. (2003) 'Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy', Circulation, 107(17), pp. 2227–2232. doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54.

115) Richards, S. et al. (2015) ‘Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology’, Genetics in Medicine. NIH Public Access, 17(5), pp. 405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30.

116) Rigopoulos, A. G. et al. (2019) ‘Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement’, Heart Failure Reviews, 24(4), pp. 521–533. doi: 10.1007/s10741-019-09776-3.

117) Rowin, E.J., Maron, B.J., Appelbaum, E., Link, M.S., Gibson, C.M., Lesser, J.R., Haas, T.S., Udelson, J.E., Manning, W.J. and Maron, M.S., 2012. Significance of false negative electrocardiograms in preparticipation screening of athletes for hypertrophic cardiomyopathy. The American journal of cardiology, 110(7), pp.1027-1032.

118) Rowin, E. J. et al. (2014) ‘Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy under-recognized subset of candidates for heart transplant’, Circulation: Heart Failure. Lippincott Williams and Wilkins, 7(6), pp. 967–975. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001435.

119) Rowin, E.J. and Maron, M.S., 2016. The role of cardiac MRI in the diagnosis and risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. Arrhythmia & Electrophysiology Review, 5(3), p.197.

120) Rowin, E.J., Maron, B.J., Haas, T.S., Garberich, R.F., Wang, W., Link, M.S. and Maron, M.S., 2017. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. Journal of the American College of Cardiology, 69(7), pp.761-773.

121) Rowin, E.J., Hausvater, A., Link, M.S., Abt, P., Gionfriddo, W., Wang, W., Rastegar, H., Estes, N.M., Maron, M.S. and Maron, B.J., 2017. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 136(25), pp.2420-2436.

122) Rowin, E.J., Sridharan, A., Madias, C., Firely, C., Koethe, B., Link, M.S., Maron, M.S. and Maron, B.J., 2020. Prediction and prevention of sudden death in young patients (< 20 years) with hypertrophic cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology, 128, pp.75-83

123) Ryan, M. P. et al. (1995) ‘The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy’, The American Journal of Cardiology. Excerpta Medica, 76(10), pp. 689–694. doi: 10.1016/S0002-9149(99)80198-2.

124) Sabater-Molina, M. et al. (2018) ‘Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state’, Clinical Genetics. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), pp. 3–14. doi: 10.1111/cge.13027.

125) Seidman, C. E. and Seidman, J. G. (2011) ‘Identifying Sarcomere Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy’, Circulation Research. Edited by J. Robbins and H. Watkins, 108(6), pp. 743–750. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223834.

126) Semsarian, C. et al. (2015) ‘New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy’, Journal of the American College of Cardiology, pp. 1249–1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.

127) Siontis, K.C., Ommen, S.R. and Geske, J.B., 2019. Sex, survival, and cardiomyopathy: differences between men and women with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American Heart Association, 8(21), p.e014448.

128) Sorting Intolerant From Tolerant. https://sift.bii.a-star.edu.sg/.

129) Štěchovský, C., Adla, T. , Bonaventura, J. (2019) ‘Clinical perspective on the myocarditis and cardiomyopathies.’, Ceskoslovenska patologie, 55(4), pp. 209–217.

130) Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. Nat Genet. 2021;53(2):128-134. doi:10.1038/s41588-020-00762-2

131) Thomson, K. L. et al. (2019) ‘Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield’, Genetics in Medicine, 21(7), pp. 1576–1584. doi: 10.1038/s41436-018-0375-z.

132) Varnava, A. M. et al. (2001) ‘Hypertrophic cardiomyopathy: Histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease’, Circulation. Lippincott Williams & Wilkins, 104(12), pp. 1380–1384. doi: 10.1161/hc3701.095952.

133) van Velzen, H. G. et al. (2016) ‘Value of Genetic Testing for the Prediction of Long-Term Outcome in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy’, American Journal of Cardiology. Elsevier Inc., 118(6), pp. 881–887. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.038.

134) Veselka, J., Jensen, M. K., Liebregts, M., Januska, J., Krejci, J., Bartel, T., Dabrowski, M., Hansen, P. R., Almaas, V. M., et al. (2016) 'Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Results from the Euro-ASA registry', European Heart Journal. Oxford University Press, 37(19), pp. 1517–1523. doi: 10.1093/eurheartj/ehv693.

135) Veselka, J., Jensen, M. K., Liebregts, M., Januska, J., Krejci, J., Bartel, T., Dabrowski, M., Hansen, P. R., Bundgaard, H., et al. (2016) 'Low procedure-related mortality achieved with alcohol septal ablation in European patients', International Journal of Cardiology. Elsevier, 209, pp. 194–195. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.077.

136) Veselka, J., Tomašov, P., et al. (2016) 'Obstruction after alcohol septal ablation is associated with cardiovascular mortality events', Heart. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society, 102(22), pp. 1793–1796. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309699.

137) Veselka, J. et al. (2018) 'Effect of Institutional Experience on Outcomes of Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy', Canadian Journal of Cardiology, 34(1), pp. 16–22. doi: 10.1016/j.cjca.2017.10.020.

138) Veselka, J. et al. (2019) 'Short- and long-term outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis', European Heart Journal, 40(21), pp. 1681–1687. doi: 10.1093/eurheartj/ehz110.

139) Veselka, J., Anavekar, N. S. and Charron, P. (2017) 'Hypertrophic obstructive cardiomyopathy', The Lancet. Elsevier, 389(10075), pp. 1253–1267. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31321-6.

140) Veselka, J., Polaková, E., Bonaventura, J. (2019) 'Update on alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy', Kardiologia Polska, 77(2), pp. 160–161. doi: 10.5603/KP.2019.0019.

141) Walsh, R., Buchan, R., et al. (2017) 'Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes.', European heart journal, 38(46), pp. 3461–3468. doi: 10.1093/eurheartj/ehw603.

142) Walsh, R., Thomson, K. L., et al. (2017) 'Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples', Genetics in Medicine. Nature Publishing Group, 19(2), pp. 192–203. doi: 10.1038/gim.2016.90.

143) Walsh, R., Offerhaus, J.A., Tadros, R. and Bezzina, C.R., 2022. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. Nature Reviews Cardiology, 19(3), pp.151-167.

144) Wells, S. et al. (2018) 'Clinical Profile of Nonresponders to Surgical Myectomy with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy', The American Journal of Medicine, 131(6), pp. e235–e239. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.031.

145) Whiffin, N. et al. (2017) 'Using high-resolution variant frequencies to empower clinical genome interpretation', Genetics in Medicine, 19(10), pp. 1151–1158. doi: 10.1038/gim.2017.26.

146) Yamaguchi, H. et al. (1979) 'Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients', The American Journal of Cardiology. Excerpta Medica, 44(3), pp. 401–412. doi: 10.1016/0002-9149(79)90388-6.

147) Yogasundaram, H. et al. (2017) 'Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients With Anderson-Fabry Cardiomyopathy', Canadian Journal of Cardiology, 33(7), pp. 883–897. doi: 10.1016/j.cjca.2017.04.015.

148) Zemanek, D. et al. (2015) 'Comparison of sublingual isosorbide dinitrate and Valsalva maneuver for detection of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy', Archives of Medical Science. Termedia Publishing House Ltd., 11(4), pp. 751–755. doi: 10.5114/aoms.2015.47096.

149) Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., De Riva, M., Winkel, B.G., Behr, E.R., Blom, N.A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., De Chillou, C., Eckardt, L., 2022. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European heart journal, 43(40), pp.3997-4126.

11 Seznam vybraných prací přiložených v plném rozsahu

Níže uvedené práce považuji ze svých publikací za ty s nejvýznamnějším vědeckým přínosem v oblasti hypertrofické kardiomyopatie, u všech jsem prvním autorem.

The Utility of the Mayo Score for Predicting the Yield of Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy
Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, Jindrová D, Šedivá H, Macek Jr M, Veselka J
Arch Med Sci 2019; 15: 641–649
IF 3.318

Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after alcohol septal ablation have favorable long-term outcome irrespective of their genetic background
Bonaventura J, Norambuena P, Votýpka P, Hnátová H, Adlová R, Macek Jr M, Veselka J
Cardiovasc Diagn Ther 2020; 10:193-200
IF 2.552

Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy
Bonaventura J, Polaková E, Vejtasová V, Veselka J
Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 10401
IF 6.208

Is Hypertrophic Cardiomyopathy Always A Familial and Inherited Disease?
Bonaventura J, Rowin EJ, Maron MS, Maron BJ.
J Am Heart Assoc. 2023;12: e028974
IF 6.107

Relationship Between Genotype Status and Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy
Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, Chin MT, Puchnerova V, Polakova E, Macek M Jr, Votypka P, Batorsky R, Perera G, Koethe B, Veselka J, Maron BJ, Maron MS
V recenzním řízení 2023

12 Přílohy