

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

Současné metody molekulárně genetického vyšetření a jeho výstupy

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

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

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

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

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

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

Řešení případů náhlé srdeční smrti v ČR

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

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

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

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

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

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

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

LITERATURA

1. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. 2021;18:e1–e50.
2. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19:e1–e60.

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

- Arch. 2017;471(6):691–705.
6. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715–2728.
7. Votýpka P, Krebsová A, Norambuena-Poustková P, et al. Post-mortem genetic testing in sudden cardiac death and genetic screening of relatives at risk: lessons learned from a Czech pilot multidisciplinary study. *Int J Legal Med*. 2023.
8. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical