

Badania genetyczne w kierunku dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi

Elżbieta K. Biernacka¹, Tadeusz Osadnik²⁻⁴, Zofia T. Bilińska⁵, Maciej Krawczyński⁶, Anna Latos-Bieleńska⁶, Izabela Łaczańska⁷, Maria Miszczak-Knecht⁸, Rafał Płoski⁹, Joanna K. Ponińska¹⁰, Aleksander Prejbisz¹¹, Paweł Rubiś¹², Aleksandra Rudnicka¹³, Krzysztof Szczabuła^{9, 14}, Justyna A. Szczygieł¹⁵, Paweł Własienko^{16, 17}, Agnieszka Wołczenko¹⁸, Agnieszka Zienciuk-Krajka¹⁹, Lidia Ziółkowska⁸, Robert Gil²⁰

Recenzenci: Małgorzata Kurpesa²¹, Olga Haus²²

¹Klinika Wad Wrodzonych Serca, Poradnia Przykliniczna Wad Wrodzonych Serca i Zaburzeń Rytmu o Podłożu Genetycznym, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Poradnia Genetyczna i Diagnostyki Prenatalnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Stanisława Szyszko, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

³Poradnia Kardiologiczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej „REPTY”, Górnośląskie Centrum Rehabilitacji im. gen. Jerzego Ziętka, Tarnowskie Góry

⁴Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

⁵Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁶Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁸Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁹Zakład Genetyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁰Zakład Biologii Medycznej, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹¹Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹²Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Instytut Kardiologii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II

¹³Stowarzyszenie Onkologiczne „Sanitas”, Sanok

¹⁴Centrum Doskonałości ds. Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁵Oddział Kardiomiopatii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹⁶Zakład Kardiologii Perinatalnej i Wad Wrodzonych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

¹⁷Poradnia Genetyczna, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

¹⁸Stowarzyszenie „EcoSerce”, Koziegłowy

¹⁹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

²⁰Klinika Kardiologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²²*Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Jak cytować / How to cite:

Biernacka EK, Osadnik T, Bilińska ZT, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. *Pol Heart J.* 2024; 82 (5): 569–593, doi: 10.33963/v.phj.100490

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Katarzyna Biernacka,
Klinika Wad Wrodzonych Serca,
Poradnia Przykliniczna Wad Wrodzonych Serca i Zaburzeń Rytmu o Podłożu Genetycznym,
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego
— Państwowy Instytut Badawczy,
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa,
e-mail: k.biernacka@ikard.pl

Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2024

STRESZCZENIE

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskich i amerykańskich towarzystw badanie genetyczne w chorobach sercowo-naczyniowych jest niezbędne do ustalenia rozpoznania, przewidywania rokowania, rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby czy zapobiegania nagłej śmierci sercowej. Wynik badania genetycznego może być istotny dla przeprowadzenia badań kaskadowych wśród krewnych pacjenta, a także może mieć kluczowe znaczenie dla planów pacjenta dotyczących wyboru zawodu, aktywności fizycznej czy posiadania potomstwa.

Niniejszy dokument został przygotowany z uwagi na niedostateczne wykorzystanie badań genetycznych w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych w Polsce i jako odpowiedź na potrzebę zwiększenia dostępności tych badań. W możliwie zwięzły sposób zaprezentowano tło genetyczne poszczególnych kardiomiopatii, kanałopatii, aortopatii, hipercholesterolemii rodzinnej, guza chromochłonnego i przyzwolajaka. Omówiono różne aspekty badań genetycznych u dzieci, u sportowców, ale również zaprezentowano diagnostykę prenatalną. Uwzględniono polskie realia, potrzeby i możliwości. Opracowano także zarys obowiązujących regulacji prawnych, dobrej praktyki klinicznej badań genetycznych z poszanowaniem praw pacjenta, uwzględnieniem roli kardiologa i genetyka klinicznego w planowaniu i interpretacji badań genetycznych, ale również wymogów, jakie musi spełniać laboratorium wykonujące badania genetyczne.

Eksperti Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka wraz ze stowarzyszeniami pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi dostrzegają głęboką potrzebę zwiększenia dostępności badań genetycznych oraz opracowania i procedowania ustawy dotyczącej badań genetycznych.

Słowa kluczowe: badanie genetyczne, kanałopatia, kardiomiopatia, rodzinna hipercholesterolemia, tętniak aorty piersiowej

WSTĘP

W ciągu ostatnich 30 lat w genetyce człowieka dokonał się ogromny postęp. Prowadzone od lat 70. XX wieku, czasochłonne badania analizy sprzężeń doprowadziły w połowie lat 80. do identyfikacji pierwszych genów odpowiedzialnych za rodzinną hipercholesterolemię (FH, *familial hypercholesterolemia*) [1], a już w latach 90. i na początku XXI wieku nastąpiła eksplozja odkryć kolejnych powiązań między genami a dziedzicznymi chorobami sercowo-naczyniowymi. I tak w 1990 roku opisano *MYH7* (lista omawianych genów wraz z rozwinięciem ich nazw znajduje się w suplementcie, *tab. S1*) — jako pierwszy gen związany z kardiomiopatią przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) [2], rok później powiązano gen *FBN1* z patogenezą tętniaków aorty [3], a następnie identyfikowano genetyczne podłożo kolejnych chorób: zespołu wydłużonego odstępu QT (LQTS, *long QT syndrome*), zespołu Brugadów (BrS, *Brugada syndrome*), kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, *dilated cardiomyopathy*) czy arytymogennej kardiomiopatii prawej komory (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) — odpowiednio w latach 1995, 1998, 1999 i 2000 [4–7]. Obecnie, w epoce sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), znanych jest ponad 100 genów o dobrze udokumentowanym silnym powiązaniu z dziedzicznymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i jednocześnie prowadzi się badania nad setkami kolejnych genów [8]. Wiedza ta znacznie poszerzyła zrozumienie patomechanizmów wielu chorób, umożliwiła

wyodrębnienie nowych jednostek chorobowych [9] oraz dała możliwość stosowania terapii adekwatnej do genotypu pacjenta [10].

Choroby układu krążenia w większości dziedziczą się w sposób autosomalny dominujący (AD, *autosomal dominant*) i są to: kardiomiopatie (CMP, *cardiomyopathies*), zaburzenia rytmu serca, aortopatie, zaburzenia lipidowe oraz wrodzone wady serca (CHD, *congenital heart defects*). Choroby te charakteryzują się nierzadko zbliżoną manifestacją kliniczną przy jednocześnie dużej zmienności fenotypowej nawet w obrębie jednej rodziny, a efekt działania wariantu patogennego może być dodatkowo modyfikowany przez obecność częstych polimorfizmów. Oprócz dziedziczenia monogenowego AD część przypadków jest spowodowana dziedziczeniem digenowym lub oligogenowym, z dwoma lub większą liczbą rzadkich wariantów zlokalizowanych w różnych genach, co często wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym choroby [9, 11]. Biorąc pod uwagę tę złożoność, diagnostyka molekularna wymaga kompleksowego podejścia polegającego na równoległej analizie dużej liczby genów, możliwej dzięki technice NGS.

Badania genetyczne umożliwiają kompleksowe i zindywidualizowane poradnictwo genetyczne dla rodzin, w tym między innymi identyfikację bezobjawowych nosicieli wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych (P/LP, *pathogenic/likely pathogenic*), co pozwala w wielu przypadkach zapobiegać nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*). Zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi rekomenduje się przeprowadzanie

Tabela 1. Rola badań genetycznych w niespołecznych schorzeniach kardiologicznych o podłożu genetycznym w trzech kategoriach (diagnostycznej, prognostycznej i terapeutycznej). Względna siła dowodów na rolę, jaką odgrywają badania genetyczne w każdej z kategorii, jest oceniona poprzez liczbę „+” lub „-”; „+++” to najsilniejsze dowody, a „-” to brak dowodów (zmodyfikowano na podstawie [14])

Schorzenie	Wartość diagnostyczna	Wartość prognostyczna	Wartość dla procesu terapeutycznego	Odsetek wyników pozytywnych ^a
DCM	+++	++	++	30%–70%
NDLVC	++	?	+	20%–25%
ARVC	++	++	++	±60%
HCM	+++	+	+	±60%
RCM ^b	+++	++	+	40%–60%
LQTS	+++	+++	+++	±60%–70%
CPVT	+++	+	-	±60%
SQTS	+	-	-	±30%
BrS	+	+	+	±20%–30%
fTAAD	+++	+++	++	± 50%
FH	+++	+++	+++	30%–70%

^aOdsetek pacjentów, u których udaje się zidentyfikować wariant patogenny; ^bPrzy założeniu, że amyloidoza łańcuchów lekkich została wykluczona przed wykonaniem badań. Skróty: DCM (*dilated cardiomyopathy*), kardiomiopatia rozstrzeniowa; NDLVC (*non-dilated left ventricular cardiomyopathy*), nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory; ARVC (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*), arytmogenna kardiomiopatia prawej komory; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*), kardiomiopatia przerostowa; RCM (*restrictive cardiomyopathy*), kardiomiopatia restrykcyjna; LQTS (*long QT syndrome*), zespół wydłużonego QT; CPVT (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy; SQTS (*short QT syndrome*), zespół krótkiego QT; BrS (*Brugada syndrome*), zespół Brugadów; fTAAD (*familial thoracic aneurysms and dissections*), rodzinne rozwarstwienia i tętniaki aorty; FH (*familial hypercholesterolemia*) rodzinna hipercholesterolemia

badania genetycznych w ramach spersonalizowanego postępowania klinicznego [12, 13], chociaż przydatność znajomości podłoża genetycznego różni się w zależności od choroby (tab. 1) [14].

Najpełniejszą interpretację wyniku badania genetycznego umożliwi integracja danych klinicznych i genetycznych u poszczególnych członków rodziny. Standardowo badanie rozpoczyna się od sekwencjonowania panelu genów u probanta metodą NGS. Identyfikacja wariantów P/LP lub tych o niepewnym znaczeniu klinicznym (*VUS, variants of uncertain significance*), po pozytywnym zeweryfikowaniu pod kątem segregacji z chorobą w rodzinie, umożliwia ukierunkowanie dalszej diagnostyki, wdrożenie zmian w terapii oraz zaleceń dotyczących stylu życia u nosicieli wariantu. Wykluczenie obecności wariantu P/LP u bezobjawowych krewnych probanta pozwala wyłączyć ich spod obserwacji klinicznej. Mimo ciągle poszerzającej się wiedzy, w zależności od choroby udaje się ustalić genetyczne podłożo choroby w 20%–75% przypadków. Ujemny wynik badania genetycznego u probanta nie wyklucza ustalonego dotychczas rozpoznania, a co za tym idzie — nie wyklucza jego krewnych z rutynowych badań. Jeśli nie wykryto wariantu P/LP u pacjenta o jednoznacznym fenotypie, zaleca się poszerzenie zakresu badanych genów w kierunku badania całego eksomu lub genomu, a także współpracy z laboratorium naukowym w celu poszukiwania nowych *loci* powiązanych z chorobą [15]. Wobec poszerzającej się wiedzy na temat korelacji genotypowo-fenotypowych ujemne wyniki badań NGS

należy również okresowo reanalizować [16, 17]. Sprawozdawanie VUS jest dyskusyjne i część ekspertów nie zaleca przekazywania tych wyników pacjentom [16, 18, 19].

Jest niezwykle istotne, by badania genetyczne zlecali ci specjaliści, którzy mają ugruntowaną wiedzę z zakresu genetyki układu sercowo-naczyniowego i potrafią zidentyfikować pacjentów, u których choroba może mieć podłożo genetyczne. Sprawozdania z badań powinny być formułowane przez zespół ekspertów: kardiologów oraz genetyków klinicznych i laboratoryjnych, aby uwzględnić możliwie najwięcej danych i podjąć najlepsze decyzje dotyczące dalszego postępowania.

ROLA BADAŃ GENETYCZNYCH ORAZ ZALECENIA DOTYCZĄCE BADAŃ GENETYCZNYCH I PORADNICTWA GENETYCZNEGO W CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Kardiomiopatie

Zalecane postępowanie wobec pacjenta z kardiomiopatią (CMP, *cardiomyopathy*) powinno uwzględniać: (1) zebranie wywiadu rodzinnego obejmującego przynajmniej trzy pokolenia; (2) kliniczne badania przesiewowe w kierunku CMP u krewnych pierwszego stopnia probanta; (3) skierowanie pacjentów z CMP już podczas wstępnej oceny do ośrodków eksperckich oraz (4) rekomendowanie poradnictwa genetycznego wszystkim pacjentom z CMP i członkom ich rodzin.

Zalecenia dotyczące badań genetycznych i poradnictwa genetycznego w kardiomiopatii (CMP, *cardiomyopathy*)

Rekomendacje dla badań genetycznych

Badania genetyczne w kierunku CMP powinny być zlecane przez kardiologa specjalizującego się w leczeniu pacjentów z CMP lub przez genetyka klinicznego. Badanie powinno być wykonywane w ośrodku referencyjnym. Interpretacja wyniku badania genetycznego jest dokonywana przez zespół ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z CMP

- Zaleca się wykonanie u probanta badania metodą NGS genów związanych z CMP wymienionych w tabelach 2–5
- Po identyfikacji wariantu P/LP u probanta zalecane są badania genetyczne w kierunku obecności tego wariantu u krewnych pierwszego stopnia lub dalszych krewnych, zgodnie z zasadą wykonywania badań kaskadowych
- W przypadku stwierdzenia wariantu VUS w genach związanych z fenotypem CMP można rozważyć wykonanie badań genetycznych w kierunku obecności tego wariantu celem oceny, czy wariant segreguje razem z fenotypem. Należy podkreślić, że w części przypadków wynik może mieć raczej wartość poznawczą niż terapeutyczną

Badania genetyczne są rekomendowane:

U pacjentów dorosłych

- U pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne dla CMP, gdy może to wpłynąć na diagnozę, rokowanie, stratyfikację ryzyka, terapię lub decyzje związane z prokreacją
- U pacjentów z CMP, gdy umożliwia to dalszą kaskadową diagnostykę ich krewnych
- U pacjentów z granicznym fenotypem CMP w celu ustalenia diagnozy w ośrodku referencyjnym III stopnia po ocenie klinicznej krewnych pacjenta
- Pacjenci z zidentyfikowanym wariantem P/LP, ale bez jawnego obrazu klinicznego CMP, powinni pozostać pod obserwacją kardiologiczną
- Pacjenci z wariantem P/LP związanym z CMP powinni mieć wykonane badanie rezonansu magnetycznego celem wykluczenia obecności obszarów bliznowacenia w obrębie mięśniówki lewej komory

W populacji pediatrycznej

- Badanie genetyczne należy wykonać u dzieci bez względu na wiek, u których spełnione są kryteria diagnostyczne dla CMP w przypadkach, gdy może to wpłynąć na diagnozę, rokowanie, stratyfikację ryzyka, terapię
- U dzieci z CMP, gdy umożliwia to kaskadowe badania genetyczne ich krewnych
- U dzieci z granicznym fenotypem, niespełniających kryteriów diagnostycznych dla CMP, w celu ewentualnego ustalenia rozpoznania

W rodzinie probanta

- U dorosłych krewnych, jeśli u pacjenta z CMP zidentyfikowano wariant P/LP, zaczynając od pacjentów z objawami CMP, następnie krewnych pierwszego stopnia i kontynuując kaskadowo
- U krewnych w wieku <18. roku życia, jeśli u probanta z CMP zidentyfikowano wariant P/LP, z uwzględnieniem konsekwencji klinicznych i prawnych, zaczynając od krewnych z objawami CMP, następnie krewnych pierwszego stopnia i kontynuując zgodnie z zasadą wykonywania badań kaskadowych
- U krewnych pacjenta z zidentyfikowanym VUS w genach związanych z CMP, aby określić, czy wariant segreguje razem z fenotypem CMP. Badanie należy wykonać przede wszystkim u krewnych z rozpoznaniem CMP i rodziców probanta. Należy podkreślić, że w części przypadków wynik może mieć raczej wartość poznawczą niż terapeutyczną

Badania genetyczne *post mortem*^a

- W przypadku zmarłej osoby z rozpoznaną CMP, badania genetyczne są wskazane w sytuacji, gdyby miało to przełożenie na postępowanie w stosunku do krewnych probanta

Rekomendacje dotyczące poradnictwa genetycznego w CMP

- Poradnictwo genetyczne jest u wszystkich pacjentów zalecane zarówno przed badaniem genetycznym w kierunku CMP, jak i po nim, i powinno być prowadzone przez odpowiednio wyszkolony personel medyczny
- Dla rodzin z diagnozą genetyczną CMP poradnictwo genetyczne powinno obejmować omówienie wyników badań genetycznych także w aspekcie decyzji dotyczących prokreacji

^aObecnie w Polsce brak regulacji prawnych dotyczących badań molekularnych *post mortem*

Skróty: CMP (*cardiomyopathy*), kardiomiopatia; NGS (*next generation sequencing*), sekwencjonowanie następnej generacji; VUS (*variants of uncertain significance*), wariant o niepewnym znaczeniu; P/LP (*pathogenic/likely pathogenic*), patogenny/prawdopodobnie patogenny

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, *dilated cardiomyopathy*) jest rozpoznawana w przypadku powiększenia lewej komory (LV, *left ventricle*) i jej dysfunkcji skurczowej, które nie są spowodowane chorobami serca zwiększającymi obciążenie wstępne lub następcze ani chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) [19]. Ostatnio wyodrębniono fenotyp DCM jedynie ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

(EF, *ejection fraction*) bez poszerzenia LV, tak zwaną nierozstrzeniową kardiomiopatię lewej komory (NDLVC, *non-dilated left ventricular cardiomyopathy*) jako odrębny stan kliniczny, który w niektórych przypadkach może poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowej DCM.

Częstość występowania DCM oszacowano na 36 na 100 000 pacjentów. Jest ona najwyższa w Europie i Ameryce Północnej. Jednakże w nowszych badaniach szacuje

się, że w tych populacjach częstość występowania DCM może wynosić od 1 na 250 do 1 na 500 [19]. Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest przede wszystkim rozpoznawana u młodych dorosłych, stając się główną przyczyną niewydolności serca (HF, *heart failure*) w tej grupie chorych.

Echokardiograficzne kryteria diagnostyczne DCM obejmują końcowo-rozkurczowy wymiar LV >58 mm u mężczyzn i >52 mm u kobiet oraz wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej LV wynoszący ≥ 75 ml/m² u mężczyzn i ≥ 62 ml/m² u kobiet, któremu towarzyszy EF <50%. U wszystkich pacjentów z DCM podczas wstępnej diagnostyki zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) wraz z oceną obecności późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE, *late gadolinium enhancement*). Biopsję endomiokardialną (EMB, *endomyocardial biopsy*) lewej i/lub prawej komory należy rozważyć jedynie w wybranych sytuacjach, gdy podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, choroby spichrzeniowe lub gdy inne badania nie pozwalają na ustalenie rozpoznania [19].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa może mieć przyczynę monogenową lub być wynikiem złożonego wzajemnego oddziaływania przyczyn genetycznych i środowiskowych. W szczególności fenotyp DCM może być następstwem zapalenia mięśnia sercowego, chorób autoimmunologicznych, działania toksyn lub leków, chorób endokrynologicznych, przewlekłej tachyarytmii, niedoborów żywieniowych, a także chorób nerwowo-mięśniowych i zespołów genetycznych [20].

Ostrożnie szacuje się, że za pomocą badania genetycznego (GT, *genetic testing*) można zidentyfikować przyczynę DCM w rodzinach z dziedziczeniem autosomalnym dominującym (AD, *autosomal dominant*) w około 40% przypadków, podczas gdy w postaciach sporadycznych skuteczność badań genetycznych szacuje się na 10%–15% [21]. Należy podkreślić, że DCM może mieć bardzo zróżnicowane podłoże genetyczne.

Niedawno międzynarodowy zespół ekspertów ds. selekcji genów związanych z DCM podsumował istniejące dowody dotyczące badań genetycznych [22]. Silne lub umiarkowane dowody na związek przyczynowo-skutkowy z rozwojem DCM istnieją dla genów kodujących: (1) białka sarkomerów (silne: *MYH7*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*, umiarkowane: *ACTC1*, *ACTN2*, *NEXN*, *TNNI3*, *TPM1*); (2) białka otoczki jądrowej (silne: *LMNA*); (3) białka cytoszkieletu (silne: *DES*, *FLNC*, umiarkowane: *VCL*); (4) białka desmosomowe (silne: *DSP*); (5) białka siateczki sarkoplazmatycznej (silne: *PLN*); (6) białko opiekuńcze/szoku cieplnego (silne: *BAG3*); (7) białka wiążące RNA (silne – *RBM20*) oraz (8) białka kanału sodowego (silne: *SCN5A*) i białka błony łączącej (umiarkowane: *JPH2*). Geny związane z DCM przedstawiono w tabeli 2. Postacie zespołowe zaprezentowano w suplementcie (tab. S2).

Ze względu na heterogenne podłoże genetyczne DCM może dochodzić do nakładania się fenotypów różnych chorób, w tym schorzeń arytmicznych, takich jak LQT3 i BrS związanych z genem *SCN5A* lub innymi CMP, zwłaszcza

w odniesieniu do wariantów patogennych w genach kodujących białka sarkomerowe i HCM (tab. 3)

Obecnie rozsądne wydaje się zalecanie badań genetycznych w DCM dla genów, w przypadku których stwierdzono silne lub umiarkowane dowody na związek przyczynowy z patogenezą choroby [23]. Jednocześnie liczne dostępne na rynku komercyjne panele genetyczne obejmują również geny, których związek z DCM jest niejednoznaczny, sporny lub nieistniejący.

Nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory

Nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory (NDLVC) jest to niedawno opisany fenotyp, który można zdefiniować na dwa sposoby: (1) obecność nieniedokrwiennego bliznowacenia LV lub rozplemu tkanki tłuszczowej (w miejscu utraconych kardiomiocytów) przy braku poszerzenia LV lub (2) izolowane globalne upośledzenie funkcji skurczowej LV bez bliznowacenia. Kryterium diagnostyczne EF wynosi <50%, aby potwierdzić dysfunkcję skurczową LV. Schemat diagnostyczny jest podobny jak w DCM. Chociaż badania genetyczne są zalecane w NDLVC, nie określono jednak poszczególnych genów pod kątem powiązań z tym fenotypem NDLVC. Obecnie zalecane jest stosowanie tego samego panelu genów co w DCM (tab. 2).

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC) jest chorobą polegającą na stopniowym zastępowaniu przez tkankę włóknistą i tłuszczową kardiomiocytów, które uległy apoptozie na skutek uszkodzenia desmosomów odpowiedzialnych za przyleganie komórek syncytium mięśnia sercowego i przewodzenie międzykomórkowe. Postępujące włóknienie mięśnia sercowego powoduje powstanie substratu dla arytmii oraz początkowo ogniskowych, następnie uogólnionych zaburzeń kurczliwości prawej i lewej komory.

Choroba występuje u 1 na 1290 osób (0,078% populacji) [19]. Głównym problemem klinicznym u chorych z ARVC są groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu serca, które mogą wystąpić już na bardzo wczesnym etapie choroby. ARVC jest jedną z głównych przyczyn SCD u ludzi młodych i sportowców. Ryzyko nagłego zatrzymania krążenia (SCA, *sudden cardiac arrest*) wynosi 11%, a średnia wieku, w którym dochodzi do SCA, to 25 lat [24]. U sportowców ARVC czterokrotnie zwiększa ryzyko nagłego zgonu sercowego (SCD, *sudden cardiac death*) [25]. Trening, szczególnie wytrzymałościowy, powoduje wcześniejszą manifestację choroby, zwiększa ryzyko arytmiczne oraz przyspiesza progresję zmian strukturalnych [26].

Leczenie polega na wszczępieniu kardiowertera defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) w prewencji SCD u pacjentów wysokiego ryzyka, stosowaniu leków antyarytmicznych oraz — w wybranych przypadkach — ablacji komorowych zaburzeń rytmu serca. U chorych w schyłkowej fazie choroby jedyną opcją terapeutyczną jest przeszczepienie serca [27].

Tabela 2. Geny najczęściej związane z kardiomiopatią rozstrzeniową

Gen	Kodowane białko ^a	Ontologia genu	Dowody na związek przyczynowo-skutkowy	Uwagi dodatkowe
<i>ACTC1</i>	<i>Actin, alpha cardiac muscle 1</i>	Sarkomer	Umiarkowane	1%; często ASD
<i>ACTN2</i>	<i>Alpha-actinin-2</i>	Dysk Z	Umiarkowane	<1%
<i>BAG3</i>	<i>BAG family molecular chaperone regulator 3</i>	Białko opiekuńcze	Jednoznaczne	~2%
<i>DESb</i>	<i>Desmin</i>	Cytoszkielec	Jednoznaczne	<1%
<i>DSP</i>	<i>Desmoplakin</i>	Desmosom	Jednoznaczne	2%; wysokie ryzyko SCD
<i>FLNCb</i>	<i>Filamin-C</i>	Cytoszkielec	Jednoznaczne	1%, wysokie ryzyko SCD
<i>JPH2</i>	<i>Junctophilin-2</i>	Błona łącząca	Umiarkowane	<1%
<i>LMNA</i>	<i>Prelamin-A/C</i>	Błazka jądrowa	Jednoznaczne	~6%, wysokie ryzyko SCD
<i>MYH7</i>	<i>Myosin-7</i>	Sarkomer	Jednoznaczne	~3%, miopatia obwodowa
<i>MYPN</i>	<i>Myoapalladin</i>	Sarkomer	Umiarkowane	~1%
<i>NEXN</i>	<i>Nexilin</i>	Dysk Z	Umiarkowane	<1%
<i>PLNb</i>	<i>Cardiac phospholamban</i>	Siateczka sarkoplazmatyczna	Jednoznaczne	~1%, wysokie ryzyko SCD
<i>RBM20b</i>	<i>RNA-binding protein 20</i>	Białko wiążące RNA	Jednoznaczne	~2%; wysokie ryzyko SCD
<i>RYR2</i>	<i>Ryanodine receptor 2</i>	Kanał jonowy	Umiarkowane	CPVT
<i>SCN5A</i>	<i>Sodium channel protein type 5 subunit alpha</i>	Kanał jonowy	Jednoznaczne	1%–2%; BrS, SSS, LQTS3, AF, VT/VF, blok AV
<i>TMEM43b</i>	<i>Transmembrane protein 43</i>	Wewnętrzna błona jądrowa	Pojedyncze przypadki	W większości przypadków fenotyp NDLCV
<i>TNNC1</i>	<i>Troponin C, slow skeletal and cardiac muscles</i>	Sarkomer	Jednoznaczne	<1%
<i>TNNI3</i>	<i>Troponin I, cardiac muscle</i>	Sarkomer	Umiarkowane	<1%
<i>TNNT2</i>	<i>Troponin T, cardiac muscle</i>	Sarkomer	Jednoznaczne	1%–3%
<i>TPM1</i>	<i>Tropomyosin alpha-1 chain</i>	Sarkomer	Umiarkowane	1%–2%
<i>TTN</i>	<i>Titin</i>	Sarkomer	Jednoznaczne	~20%, głównie warianty skracające białko
<i>VCL</i>	<i>Vinculin</i>	Cytoszkielec	Umiarkowane	<1%

^aNazwa białka zgodna z bazą danych UniProt database (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>). Z uwagi na to, że w części przypadków nie ma uznanych polskich odpowiedników, zdecydowano się pozostawić nazwy angielskie; ^bZwiązany także z fenotypem NDLCV

Skróty: ASD (*atrial septal defect*), ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej; AV (*atrioventricular*), blok przedsionkowo-komorowy; BrS (*Brugada syndrome*), zespół Brugada; CPVT (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy; NDLCV (*non-dilated left ventricular cardiomyopathy*), nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory; SCD (*sudden cardiac death*), nagły zgon sercowy; SSS (*sick sinus syndrome*), zespół chorej zatoki; VT/VF (*ventricular tachycardia/ventricular fibrillation*), częstoskurcz komorowy/migotanie komór

U około 60% chorych z ARVC stwierdza się podłoże genetyczne choroby (tab. 4). Typowa postać choroby (jedenokształtne częstoskurcze komorowe, ogniskowe zaburzenia kurczliwości prawej komory, współistniejące uszkodzenie lewej komory niewielkiego stopnia) jest zwykle związana z P/LP wariantami genów desmosomalnych: *PKP2*, *DSG2*, *DSC2*, *DSP*, *JUP* oraz genu *TMEM43* kodującego białko związane z procesem włóknienia w obrębie mięśnia sercowego. W większości przypadków dziedziczenie jest AD, a stopień penetracji zależy od wieku pacjenta. Jedynie w przypadku choroby z Naxos — występującej endemicznie na greckiej wyspie ciężkiej postaci ARVC ze zmianami skórnymi o charakterze rogowca dłoni i stóp oraz wełnistych włosów — potwierdzono dziedziczenie autosomalne recesywne. U około 50% chorych z ARVC stwierdza się patogenny wariant *PKP2* [28, 29].

U chorych z ARVC o mniej typowym obrazie klinicznym możliwy jest związek choroby z wariantami genów, które

kodują różne białka strukturalne i regulatorowe, występujące w kardiomiocytach, takimi jak fosfolamban (*PLN*), desmina (*DES*) oraz filamina C (*FLNC*). Opisano związek ARVC z wariantami genów laminy A/C (*LMNA*), tytyny (*TTN*), transformującego czynnika wzrostu beta-3 (*TGFB3*), alfa-T-kateniny (*CTNNA3*), N-kadheryny (*CDH2*) oraz genu (*TJP1*) kodującego białko ścisłych połączeń międzykomórkowych [19, 30, 31].

Badania genetyczne u chorych z ARVC mają bardzo istotne znaczenie — identyfikacja wariantu P/LP genu odpowiedzialnego za chorobę należy do tak zwanych większych kryteriów diagnostycznych zaproponowanych w dokumencie Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. ARVC [27]. W przypadku typowego obrazu klinicznego identyfikacja wariantu P/LP potwierdza rozpoznanie, natomiast w przypadkach granicznych ma wysoką wartość diagnostyczną. Brak możliwości wykonania badania genetycznego powoduje, że u około 5% probantów i 4% krewnych

Tabela 3. Geny najczęściej związane z kardiomiopatią przerostową z umiarkowanym lub silnymi dowodami na zależność przyczynowo-skutkową

Gen	Kodowane białko ^a	Częstość	Uwagi dodatkowe
Geny kodujące białka sarkomeru			
ACTC1	Actin, alpha cardiac muscle 1	1%	Zmienny obraz kliniczny w zależności od lokalizacji wariantu P/LP w obrębie genu
ACTN2	Alpha-actinin-2	<1%	Może towarzyszyć miopatia
MYBPC3	Myosin-binding protein C, cardiac-type	40%–50%	Zwykle łagodniejszy przebieg kliniczny niż w przypadku wariantów w genie <i>MYH7</i> . Obraz HCM rozwija się często dopiero w wieku dorosłym
MYH7	Myosin-7	35%	Wyższe ryzyko zgonu niż przy wariantach w genie MYBPC3. Może towarzyszyć miopatia
MYL2	Myosin regulatory light chain 2, ventricular/cardiac muscle isoform	~2%	Zwykle łagodniejszy obraz kliniczny
MYL3	Myosin Light Chain 3	~2%	Niższa penetracja w porównaniu z wariantami P/LP w innych genach kodujących białka sarkomeru
TNNC1	Troponin C, slow skeletal and cardiac muscles	<1%	Zwiększone ryzyko arytmii i SCD
TNNI3	Troponin I, cardiac muscle	5%	
TNNT2	Troponin T, cardiac muscle	5%	
TPM1	Tropomyosin alpha-1 chain	2%	Zwykle łagodniejszy przebieg kliniczny
Geny kodujące białka niebędące elementem sarkomeru			
ALPK3	Alpha-protein kinase 3	~1,5%	Fenotyp HCM może rozwinąć się w późniejszym wieku
BAG3	BAG family molecular chaperone regulator 3	<1%	Może także prowadzić do postępującej miopatii szkieletowej i niewydolności serca. Częściej związany z fenotypem DCM
CAV3	Caveolin-3	<1%	Częste zaburzenia rytmu serca. Może towarzyszyć miopatia. LQTS
COX15	Cytochrome c oxidase assembly protein COX15 homolog	<1%	Wczesna manifestacja. Opisywano zgony w pierwszym roku życia
CSRP3	Glycine-rich protein 3	<1%	Może towarzyszyć miopatia
DES	Desmin	<1%	Często towarzyszy miopatia. Częściej fenotyp DCM
FHL1	Four and a half LIM domains protein 1	<1%	Gorsze rokowanie wśród mężczyzn. Istotne ryzyko arytmii
FLNC	Filamin-C	<1%	Częste zaburzenia rytmu. Szybka progresja do niewydolności serca
JPH2	Junctophilin-2	<1%	
PLN	Cardiac phospholamban	<1%	
TRIM63	E3 ubiquitin-protein ligase TRIM63	<1%	Dziedziczenie głównie AR

^aNazwa białek zgodna z bazą danych UNIPROT database (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>). Z uwagi na to, że w części przypadków nie ma uznanych polskich odpowiedników, zdecydowano się zostawić nazwy angielskie

Skróty: AR (*autosomal recessive*), typ dziedziczenia autosomalny recesywny; CMP (*cardiomyopathy*), kardiomiopatia; DCM (*dilated cardiomyopathy*), kardiomiopatia rozstrzeniowa; EP (*electrophysiology*), elektrofizjologia; HF (*heart failure*), niewydolność serca; LQTS (*long QT syndrome*), zespół długiego QT; NDLVC (*non-dilated left ventricular cardiomyopathy*), nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory; P/LP (*pathogenic/likely pathogenic*), patogenny/prawdopodobnie patogenny; SCD (*sudden cardiac death*), nagły zgon sercowy

nie rozpoznaje się istniejącej choroby, a u 10% diagnoza się opóźnia [32]. Pacjenci z ARVC, u których stwierdzono więcej niż jedną mutację, mają cięższy przebieg choroby i wyższe ryzyko SCD („efekt dawki genu”). Należy zauważyć, że kalkulator arvrisk.com najtrafniej ocenia ryzyko u pacjentów z wariantami genów desmosomalnych [33]. Ze względu na negatywny wpływ wysiłku fizycznego na progresję choroby wszystkim pacjentom z ARVC odradza się uprawianie sportu, zezwalając jedynie na umiarkowany wysiłek rekreacyjny [19, 26, 34]. Zalecenie to dotyczy również nosicieli wariantu P/LP, u których nie stwierdza się objawów klinicznych. Wynik badania genetycznego ma więc bardzo istotne znaczenie dla wyboru stylu życia i rozwijania odpowiednich zainteresowań u dzieci w rodzinie

chorego, a także dla konieczności wykonywania badań kontrolnych u zdrowych nosicieli lub zwolnienia z obserwacji u osób, u których nie stwierdza się wariantów P/LP [19].

Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) jest chorobą charakteryzującą się przerostem ścian serca lub zwiększoną masą mięśnia sercowego, której nie można wytłumaczyć wadą serca czy nadciśnieniem tętniczym [35]. W populacji dorosłych z HCM można rozpoznać przy stwierdzeniu przerostu mięśnia lewej komory ≥ 15 mm lub ≥ 13 mm, gdy badany jest krewnym pierwszego stopnia pacjenta z HCM [19]. Pomimo tego, że przerost dotyczy przede wszystkim mięśniówki lewej komory, to w badaniu CMR u około 30% pacjentów

Tabela 4. Geny najczęściej związane z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory

Gen	Kodowane białko	Ontologia genu	Dowody na związek przyczynowo-skutkowy	Uwagi dodatkowe
DES	Desmin	Cytoszkielek	Umiarkowane	Częste zaburzenia przewodnictwa. Możliwa miopatia
DSC2	Desmocolin-2	Desmosom	Silne	Typowa postać ARVC
DSG2	Desmoglein-2	Desmosom	Silne	Często zajęta LV
DSP	Desmoplakin	Desmosom	Silne	Często zajęta lewa komora, predylekja do zapaleń mięśnia sercowego
FLNC	Filamin-C	Cytoszkielek	Dyskusyjne	Nietypowy obraz kliniczny
JUP	Junctophilin-1	Desmosom	Jednoznaczne umiarkowane	Choroba Naxos, AR Rzadko AD
PKP2	Plakophilin-2	Desmosom	Jednoznaczne	Typowa postać ARVC, >50% przypadków ARVC
PLN	Cardiac phospholamban	Siateczka sarkoplazmatyczna	Umiarkowane	Często zajęta LV
TMEM43	Transmembrane protein 43	Wewnątrz-na błona jądrowa	Silne	Bardzo wysokie ryzyko SCD u mężczyzn

*Nazwa białka zgodna z bazą danych UniProt database (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>). Z uwagi na to, że w części przypadków nie ma uznanych polskich odpowiedników, zdecydowano się zostawić nazwy angielskie.

Skróty: ARVC (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*), arytmogenna kardiomiopatia prawej komory; LV (*left ventricle*), lewa komora; AD (*autosomal dominant*), typ dziedziczenia autosomalny dominujący; SCD (*sudden cardiac death*), nagły zgon sercowy

z HCM stwierdza się także przerost mięśniówki prawej komory [36]. Na poziomie mikroskopowym HCM wiąże się z przerostem kardiomiocytów, ich dezorganizacją oraz nasileniem włóknienia, co ostatecznie prowadzi do zaburzeń rytmu i niewydolności serca (HF, *heart failure*). HCM może występować rodzinnie, sporadycznie lub być elementem obrazu klinicznego zespołu wrodzonych wad rozwojowych lub wrodzonych błędów metabolizmu [19, 35, 36].

Częstość występowania HCM wynosi około 1 na 500. Zespoły wad wrodzonych, choroby mitochondrialne i wrodzone błędy metabolizmu, w przebiegu których rozwija się HCM, są natomiast schorzeniami rzadkimi lub ultraradkimi. Te postacie HCM są rozpoznawane przede wszystkim w populacji pediatrycznej, dlatego zostały opisane w rozdziale dotyczącym badań genetycznych u dzieci (tab. S3). Najczęściej HCM (40%–55% pacjentów) jest związana z obecnością wariantów P/LP w genach kodujących białka sarkomeru [37] (tab. 3).

HCM zazwyczaj dziedziczy się w sposób AD, rzadziej autosomalny recesywny (AR, *autosomal recessive*) lub związany z chromosomem X. Wśród pacjentów, u których postawiono diagnozę molekularną, najczęściej stwierdza się nieprawidłowe warianty w genach kodujących białka łańcuchów ciężkich miozyny (35%–40%), genie *MYBPC3* (35%) oraz genach kodujących białka łańcuchów lekkich miozyny (5%–20%) [37]. W związku z tym, że białka tworzące łańcuchy miozynowe występują w kompleksach składających się z dwóch łańcuchów, to warianty P/LP w genach kodujących te białka często zakłócają funkcję sarkomeru poprzez tworzenie nieprawidłowych struktur z białkami kodowanymi przez prawidłową kopię genu (tzw. efekt dominujący negatywny). Warianty P/LP w genie *MYBPC3* skutkują z kolei niewystarczającą

syntezą białka wiążącego miozynę C (haploinsuficjencja — tzw. efekt niedoboru białka) [38]. Warianty związane z HCM stwierdzane są także w genach kodujących białka, takich jak aktynę, troponinę (*TNNT2*, *TNNI3*, mniej udokumentowane *TNNC1*) oraz tropomiozynę. Dane na temat związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wariantami P/LP w genach kodujących białka dysku Z, niektórych kinaz białkowych czy kanałów jonowych a HCM są mniej jednoznaczne [39].

Ogólnie rzecz ujmując, warianty P/LP w genie *MYH7* z reguły są związane z gorszym rokowaniem w porównaniu z wariantami P/LP w *MYBPC3* (choć zdarzają się wyjątki) [40]. Warianty w genach związanych z białkami wchodzącymi w strukturę filamentu cienkiego są z kolei związane z mniejszym przerostem lewej komory serca i rzadszym występowaniem zawężenia drogi odpływu lewej komory (LVOTO, *left ventricular outflow track obstruction*), ale często gorszym rokowaniem z uwagi na ryzyko groźnych arytmii [41]. W grupie pacjentów z rozpoznaniem klinicznym HCM, u których nie udało się ustalić podłoża molekularnego, rokowanie jest z reguły korzystniejsze niż u pacjentów ze zidentyfikowanym wariantem P/LP [42]. Korelacje genotyp/fenotyp zostały przedstawione w tabeli 3. Dostępny kalkulator do oceny ryzyka SCD u pacjentów z HCM oparty jest jednak tylko na parametrach klinicznych [43]. Dodatkowo, zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), u pacjentów o niskim (<4%) i pośrednim (4%–6%) ryzyku SCD można rozważyć dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak obecność tętniaka koniuszka, zwłóknienie mięśnia sercowego w badaniu CMR przekraczające >15% obszaru mięśnia lewej komory i frakcję wyrzutową lewej komory <50% [19].

Tabela 5. Geny związane z kardiomiopatią restrykcyjną (RCM, *restrictive cardiomyopathy*) (opracowano na podstawie [48])

Gen	Kodowane białko	Ontologia genu	Uwagi dodatkowe
ACTC1	Actin, alpha cardiac muscle 1	Sarkomer	Może być związany z miopatią
ACTN2	Alfa-actinin 2	Dysk Z, sarkomer	Może być związany z miopatią
BAG3	BAG family molecular chaperone regulator 3	Białko opiekuńcze	Może być związany z miopatią miofibrylarną
CRYAB	Alfa-beta-crytallin	Białko związane z filamentem pośrednim, dysk Z, sarkomer	Może być związany z miopatią
DCBLD2	Discoidin CUB and LCCL domain-containing protein 2	Błona komórkowa	Kardiomiopatia restrykcyjna z migotaniem przedsionków, tachykardią, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i cechami dysmorficznymi
DES	Desmin	Cytoszkielec	
FLNC	Filamin-C	Cytoszkielec	
LMNA	Prelamin-A/C	Błona jądrowa	
MYBPC3	Myosin binding protein C, cardiac-type	Sarkomer	Gen związany z HCM
MYH7	Myosin-7	Sarkomer	Silne dowody na związek przyczynowo z rozwojem choroby. Głównie związany z HCM
MYL2	Myosin regulatory light chain 2, ventricular/cardiac muscle isoform	Dysk Z, sarkomer	
MYL3	Myosin light chain 3	Sarkomer	
MYPN	Myopalladin	Sarkomer	
TMEM87B	Transmembrane protein 87 B	Błona komórkowa	
TNNC1	Troponin C, slow skeletal and cardiac muscles	Sarkomer	
TNNI3	Troponin I, cardiac muscle	Sarkomer	Silne dowody na związek przyczynowo-skutkowy z rozwojem choroby, opisany jako pierwszy, złe rokowanie
TNNT2	Troponin T, cardiac muscle	Sarkomer	
TPM1	Tropomyosin alpha-1 chain	Sarkomer	
TTN	Titin	Sarkomer	

*Nazwa białek zgodna z bazą danych UniProt database (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>). Z uwagi na to, że w części przypadków nie ma uznanych polskich odpowiedników, zdecydowano się zostawić nazwy angielskie
Skróty: HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*), kardiomiopatia przerostowa

Niestety, obecnie nie ma wystarczających danych, żeby uwzględnić wyniki badań genetycznych w ocenie ryzyka SCD u pacjentów z HCM [19]. Wyniki badań wykazują jednak, że penetracja wariantów P/LP związanych z genami kodującymi białka sarkomeru wynosi średnio 57% [44]. Najniższa jest dla wariantów w genie *MYL3* (32%), a najwyższa dla wariantów w genie *MYH7* (65%) [44]. Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu wczesnej terapii lekami hamującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron lub beta-adrenolitykami na opóźnienie rozwoju fenotypu HCM [19]. W grupie pacjentów z wariantami P/LP w genach związanych z HCM, bez towarzyszącej manifestacji klinicznej, częstość oceny klinicznej co 1–3 lata wydaje się rozsądna. Należy jednak zaznaczyć, że zarówno okres, po którym powinny być wykonywane badania kontrolne, jak i farmakoterapia w tej grupie pacjentów muszą być ustalane indywidualnie.

Kardiomiopatia restrykcyjna

Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM, *restrictive cardiomyopathy*) stanowi grupę chorób o złożonej etiologii, które charakteryzują się przewlekłym występowaniem

fizjologii restrykcyjnej, powiększeniem obu przedsionków przy niepowiększonych wymiarach obu komór, niezależnie od grubości mięśnia czy kurczliwości komór [45]. Amyloidoza serca (szczególnie amyloidoza łańcuchów lekkich, amyloidoza AL) pozostaje najczęstszą przyczyną RCM i jest klasycznym przykładem tej choroby. W dzisiejszych czasach również amyloidoza transtyretynowa (amyloidoza ATTR), związana z patogennymi wariantami genu dla transtyretyny, jest coraz częściej rozpoznawana. Dzieje się tak dzięki postępowi w diagnostyce obrazowej, ale również dzięki dostępności terapii modyfikujących przebieg choroby. Niedawno ukazało się stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy ATTR [46]. Kardiomiopatia restrykcyjna stanowi około 2% wszystkich kardiomiopatii [47]. Spośród wszystkich postaci RCM postać uwarunkowana genetycznie, czyli pierwotna RCM, stanowi około 30% (nawet do około 60%, jeśli z badanej grupy wyłączymy pacjentów z amyloidozą AL). Geny związane z RCM wymieniono w tabeli 5 [48]. Geny te są przede wszystkim zlokalizowane na chromosomach autosomalnych

i odpowiadają za budowę sarkomeru, cytoszkieletu oraz dysku Z. Obserwuje się częściowo wspólne tło genetyczne pomiędzy RCM i HCM (np. *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *MYL2*, *MYL3*) oraz pomiędzy RCM i miopatią miofibrylną (*DES*, *CRYAB*, *FLNC*, *LMNA*, *BAG3*). Rokowanie RCM o podłożu genetycznym jest poważne, 5 lat przeżywa około 56% pacjentów. Opóźnianie wystąpienia pełnoobjawowej niewydolności serca, nadciśnienia płucnego czy zapobieganie SCD to prawdziwe wyzwania w opiece nad chorymi z RCM. Oprócz biomarkerów kardiologicznych, parametrów echokardiograficznych i włóknienia mięśnia sercowego ujawnionego w CMR lub EMB, badanie genetyczne ma istotne znaczenie dla oceny rokowania pacjenta z RCM, szczególnie gdy pozwoli wykryć patogenne warianty genów odpowiedzialne za szybko postępującą HF czy groźne arytmie. Biorąc pod uwagę rzadkie występowanie RCM, poważne rokowanie i względnie częste podłoże genetyczne choroby, wykonanie badania genetycznego

u każdego pacjenta z RCM, u którego wykluczono amyloidozę AL, a także choroby wykazujące fenotyp RCM — jak twardzina układowa i sarkoidoza — wydaje się zasadne. Co więcej, każdy pacjent z amyloidozą ATTR powinien mieć wykonane badanie genetyczne, ponieważ ma to znaczenie prognostyczne i może wpłynąć na rodzaj zastosowanego leczenia [46].

Kanałopatie

Kanałopatie sercowe to dziedziczne choroby serca spowodowane wariantami utraty funkcji lub nabycia funkcji w genach kodujących kanały jonowe w kardiomiocytach lub białka zaangażowane w regulację ich funkcji, predysponujące do zagrażających życiu arytmii. Główne kanałopatie to zespół długiego QT (LQTS), katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy (CPVT, *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), BrS i zespół krótkiego QT (SQTS, *short QT syndrome*) (zob. tab. 6).

Tabela 6. Geny związane z kanałopatiami

Gen	Kodowane białko ^a	Częstość	Uwagi dodatkowe	Dziedziczenie
LQTS (major genes)				
KCNQ1	Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1	35%	LQTS1 (#192500) — VA, typowo wyzwalane przez wysiłek, stres emocjonalny JLNS type 1 (#220400) — wrodzony niedosłuch, wydłużenie odstępu QT, epizody omdleń, VA, wysokie ryzyko SCD	AD AR
KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	30%	LQTS2 (#613688) — VA, typowo wyzwalane przez – stres emocjonalny i nagłe głośnie dźwięki	AD
SCN5A (LQT3)	Protein Sodium channel protein type 5 subunit alpha	10%	LQTS3 (#603830) — VA, typowo pojawiające się podczas snu lub odpoczynku	AD
LQTS (minor genes) <i>AKAP9</i> , <i>ANK2</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CALM1</i> , <i>CALM2</i> , <i>CALM3</i> , <i>CAV3</i> , <i>KCNE1</i> , <i>KCNE2</i> , <i>KCNJ2</i> , <i>KCNJ5</i> , <i>SCN4B</i> , <i>SNTA1</i>				
CPVT				
<i>RYR2</i> (CPVT1)	Ryanodine receptor 2	50%	CPVT1 (#604772)	AD
<i>CASQ2</i>	Calsequestrin 2	1%–2%	CPVT2 (#611938)	AR
CPVT (minor genes) <i>KCNJ2</i> , <i>CALM1</i> , <i>TRDN</i>				
BrS (major genes)				
SCN5A	Protein Sodium channel protein type 5 subunit alpha	25%	BrS1 (#601144)	AD
BrS (minor genes) <i>CACNA1C</i> , <i>CACNA2D1</i> , <i>CACNB2</i> , <i>DLG1</i> , <i>GPD1L</i> , <i>HCN4</i> , <i>KCND3</i> , <i>KCNE3</i> , <i>KCNE5</i> , <i>KCNJ8</i> , <i>MOG1</i> , <i>SCN1B</i> , <i>SCN3B</i> , <i>SLMAP</i>				
SQTS (major genes)				
KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	15%	SQTS1 (#609620)	AD
KCNQ1	Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1	5%	SQTS2 (#609621)	AD
KCNJ2	Inward rectifier potassium channel 2	3%	SQTS3 (#600681)	AD
SQTS (minor genes) <i>CACNA1C</i> , <i>CACNA2D1</i> , <i>CACNB2</i> , <i>SLC22A5</i> , <i>SLC4A3</i> , <i>SCN5A</i>				

^aNazwa białek zgodna z bazą danych UniProt database (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>). Z uwagi na to, że w części przypadków nie ma uznanych polskich odpowiedników, zdecydowano się zostawić nazwy angielskie; # numer w bazie OMIN

Skróty: AD (*autosomal dominant*), typ dziedziczenia autosomalny dominujący; AR (*autosomal recessive*), typ dziedziczenia autosomalny recesywny; BrS (*Brugada syndrome*), zespół Brugadów; CPVT (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy; JLNS (*Jervell and Lange-Nielsen syndrome*), zespół Jervella i Lange-Nielsena; LQTS (*long QT syndrome*), zespół długiego QT; SQTS (*short QT syndrome*), zespół krótkiego QT; VA (*ventricular arrhythmia*), arytmie komorowe

Rekomendacje dla wykonania badań genetycznych i poradnictwa genetycznego w kanałopatiach

Rekomendacje dla badań genetycznych

Badania genetyczne w kierunku kanałopatii powinny być zlecane przez kardiologa specjalizującego się w leczeniu pacjentów z kanałopatią lub przez genetyka klinicznego, wykonywane w ośrodku referencyjnym. Interpretacja wyniku badania genetycznego jest dokonywana przez zespół ekspertów zajmujący się leczeniem zaburzeń rytmu o podłożu genetycznym

Badania genetyczne są rekomendowane:

Pacjenci

- Zaleca się wykonanie badania metodą NGS genów związanych z kanałopatiami wymienionymi w tabeli 6
- U pacjentów z klinicznie rozpoznaną kanałopatią celem potwierdzenia rozpoznania, oceny rokowania, a w wybranych kanałopatiach ukierunkowania leczenia
- U pacjentów z umiarkowanym lub wysokim prawdopodobieństwem kanałopatii celem potwierdzenia rozpoznania
- Można rozważyć u pacjentów po zatrzymaniu krążenia, gdy istnieje podejrzenie kanałopatii

Członkowie rodziny

- Po identyfikacji wariantu P/LP u probanta zalecane są badania genetyczne w kierunku obecności tego wariantu u krewnych pierwszego stopnia lub dalszych krewnych
- W przypadku stwierdzenia wariantu VUS w genach związanych z kanałopatiami można rozważyć badanie genetyczne w kierunku obecności tego wariantu u rodziców/krewnych wraz z oceną kliniczną. Należy podkreślić, że w części przypadków wynik może mieć raczej wartość poznawczą niż terapeutyczną

Populacja pediatryczna

- Bez względu na wiek, gdy może to wpłynąć na diagnozę, rokowanie, stratyfikację ryzyka, terapię lub umożliwia to kaskadowe badania genetyczne ich krewnych

Badania genetyczne post mortem*

- Badanie genetyczne *post mortem* w kierunku kanałopatii jest zalecane, gdy badanie autopsyjne i badanie toksykologiczne nie wykazały przyczyny zgonu, a wywiad rodzinny lub okoliczności zgonu sugerują możliwą przyczynę arytmiczną

Rekomendacje dla poradnictwa genetycznego w kardiomiopatiach

- Poradnictwo genetyczne zalecane jest zarówno przed badaniem genetycznym, jak i po nim u wszystkich pacjentów i powinno być prowadzone przez odpowiednio wyszkolony personel medyczny
- Dla rodzin z genetycznie uwarunkowaną chorobą poradnictwo genetyczne powinno obejmować omówienie wyników badań genetycznych także w aspekcie decyzji prokreacyjnych

*Obecnie w Polsce brak regulacji prawnych dotyczących badań molekularnych *post mortem*

Skróty: NGS (*next generation sequencing*), sekwencjonowanie następnej generacji; VUS (*variants of uncertain significance*), wariant o niepewnym znaczeniu; P/LP (*pathogenic/likely pathogenic*), patogenny/prawdopodobnie patogenny

Zespół wydłużonego QT

Najczęściej występującą kanałopatią jest LQTS, częstość występowania wynosi 1 na 2500. Typowe cechy elektrokardiograficzne — wydłużenie odstępu QT i zmiany morfologii załamka T — są odzwierciedleniem wydłużenia potencjału czynnościowego prowadzącego do powstania

wczesnych potencjałów następczych. Jest to mechanizm wyzwalający typową dla LQTS arytmie — wielokształtny częstoskurcz komorowy, *torsade de pointes* (TdP). Rozpoznanie kliniczne jest oparte na systemie punktowym z użyciem kryteriów Schwartza, niezawierającym kryterium genetycznego. Istnieje grupa pacjentów z graniczną dla rozpoznania klinicznego punktacją [49, 50]. Typowymi objawami są omdlenia i SCA, często są one inicjowane przez specyficzne czynniki, do których należą pływanie, nagły hałas czy stres emocjonalny. U 75% do 90% pacjentów z LQTS warianty P/LP występują w jednym z 3 głównych genów: dla LQT1 (*KCNQ1*; OMIM #192500), LQT2 (*KCNH2*; OMIM #613688) i LQT3 (*SCN5A*; OMIM #603830) [51]. Dziedziczone są w sposób AD. Pozostałe P/LP warianty w genach odpowiedzialne za LQTS, dla których udowodniono patogenność, stanowią tylko 1% przypadków i dotyczą wariantów w *CALM 1*, *CALM 2*, *CALM 3* (LQT14, LQT15, LQT16) oraz *TRDN* (LQT17). Warianty P/LP w genie *CALM* oprócz wydłużenia odstępu QT związane są z czynnościowym blokiem przedsionkowo-komorowym i bardzo wysokim prawdopodobieństwem SCD w pierwszych 18 miesiącach życia [53]. Warianty P/LP w genie *TRDN* w układzie homozygotycznym odpowiadają za zespół nokautu triadynowego (TKOS, *triadin knockout syndrome*) cechujący się wydłużeniem QT, odwróceniem załamków T oraz SCA wyzwalanym przez wysiłek. Do zespołowych postaci LQTS zalicza się zespoły Jervella i Lange–Nielsena, Timothy oraz Andersen–Tawila. Zespół Jervella i Lange–Nielsena (JLN; OMIM #220400) spowodowany jest homozygotycznym wariantem P/LP lub dwoma różnymi wariantami P/LP (heterozygota złożona) w obydwu kopiach genu *KCNQ1* lub *KCNE1*. Zespół ten cechuje głuchota oraz bardzo wysokie prawdopodobieństwo zagrażających życiu arytmii. Za zespół Timothy (LQT8; #OMIM 618447) odpowiedzialne są warianty P/LP w genie *CACNA1C*. W przebiegu tego zespołu dodatkowo występują nieprawidłowości budowy palców dłoni i stóp, wrodzone wady serca, zaburzenia odporności, tendencja do hipoglikemii, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD, *autism spectrum disorder*). Zespół Andresena–Tawila (ATS, LQT7; OMIM #170390) spowodowany jest przez warianty P/LP w genie *KCNJ2*. Do obrazu klinicznego zalicza się triadę objawów: dysmorfie, hip- lub normokalemiczne napałowe niedowładny kończyn dolnych oraz częstoskurcz komorowy dwukierunkowy [53]. U blisko 20% pacjentów z rozpoznaniem klinicznym LQTS uzyskuje się ujemny wynik badania genetycznego [51].

Katecholaminoergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy

Katecholaminoergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (CPVT) objawia się indukowanym stymulacją adrenergiczną wielokształtnym częstoskurczem komorowym z typowym dla tej arytmii częstoskurczem dwukierunkowym, mogącym degenerować do migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*).

Spoczynkowy zapis EKG jest prawidłowy z tendencją do bradykardii. CPVT stanowi najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczynę SCD osób młodych w wieku 1–35 lat z prawidłową budową serca. CPVT należy podejrzewać u każdego pacjenta z prawidłową anatomią serca, prawidłowym zapisem EKG oraz omdleniami lub drgawkami wyzwalanymi przez wysiłek lub emocje. Warianty odpowiedzialne za tę chorobę zlokalizowane są w 60% w genie *RYR2*, a schorzenie dziedziczy się AD (CPVT1; OMIM #604772). U około 1%–2% pacjentów z klinicznie rozpoznany CPVT choroba jest związana z wariantami P/LP w genie *CASQ2* (CPVT2; OMIM #611938) i jest dziedziczona w sposób AR. Stwierdzone są także zespoły nakładania się LQTS i CPVT związane z wariantami P/LP w genach *KCNJ2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* i *TRDN* [55] (tab. 6).

Zespół Brugadów

Zespół Brugadów (BrS) to wrodzona choroba arytmogenna charakteryzująca się typowym uniesieniem odcinka ST o ≥ 2 mm z odwróceniem załamka T (zmiany typu 1, wzorzec *coved-type*) w odprowadzeniach przedsercowych znad prawej komory (tj. V1–3) oraz występowaniem złośliwych komorowych zaburzeń rytmu serca, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca [55]. Częstość występowania BrS szacuje się na 1 na 2000. Wykazano też, że BrS może być przyczyną aż 28% niewyjaśnionych przypadków SCD. Objawy występują zwykle u mężczyzn młodych lub w średnim wieku, płeć pacjenta nie wydaje się jednak mieć wpływu na rokowanie. Badanie genetyczne pozwala zidentyfikować P/LP warianty w genie *SCN5A* tylko u około 20% chorych z BrS [56]. Znaczenie wariantów w innych genach opisanych dotychczas w BrS jest przedmiotem sporów.

U bezobjawowych pacjentów z typowymi dla BrS zmianami w EKG, jednak bez innych cech klinicznych tego zespołu, występuje elektrokardiograficzny objaw Brugadów (*Brugada pattern*) [55]. Należy wówczas wykluczyć tak zwane fenokopie BrS występujące w przebiegu na przykład zaburzeń elektrolitowych, zatrucia lekami czy niedokrwienia mięśnia sercowego [57]. Fenokopię BrS nie są polekowe lub wywołane gorączką zmiany w EKG typu 1, dlatego w takich sytuacjach można rozważyć badanie genu *SCN5A*. W przypadku stwierdzenia u probanta wariantu P/LP w genie *SCN5A* badanie genetyczne należy zaproponować członkom rodziny niezależnie od wieku [12].

U chorych, u których nie znaleziono wariantów P/LP w *SCN5A*, BrS uważa się za uwarunkowany poligenowo. Tę hipotezę wydają się potwierdzać dodatnie wyniki testów z lekiem blokującym kanał sodowy uzyskiwane u osób niebędących nosicielami P/LP wariantu w *SCN5A*, które są krewnymi pacjentów z BrS i potwierdzonym P/LP wariantem w *SCN5A* [56]. Większość przypadków BrS mogłaby być uwarunkowana wielogenowo, co miałoby również wyjaśniać różnice w obrazie klinicznym wśród członków rodzin z BrS [58].

Wyniki badania genetycznego mają wpływ na rokowanie i leczenie BrS. Występowanie wariantu P/LP w genie *SCN5A* nie wiąże się z koniecznością implantacji ICD w prewencji pierwotnej SCD, jednak ze względu na ryzyko zaburzeń przewodzenia u takich chorych wpływa na wybór rodzaju wszczepialnego urządzenia [12, 59].

Zespół krótkiego QT

Zespół krótkiego QT (SQTS) jest bardzo rzadką wrodzoną chorobą arytmogenną, charakteryzującą się występowaniem krótkiego odstępu QT w EKG, przedwczesnego migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i VF u pacjentów bez zmian strukturalnych w mięśniu sercowym [59]. Choroba wiąże się z dużą śmiertelnością we wszystkich grupach wiekowych [60]. Zaproponowano dwa progi odcięcia dla QTc: (1) ≤ 320 ms (jedyne kryterium) oraz (2) ≤ 360 ms u pacjenta bez organicznej choroby serca po przebyciu SCA lub/i wariantem P/LP w jednym z genów powiązanych z SQTS lub/i wywiadem rodzinnym SQTS [59].

Oceny QT/QTc należy dokonać na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG oraz podczas próby wysiłkowej [61].

Za SQTS odpowiadają warianty genów kanałów potasowych, *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2* i wymiennika anionowego *SLC4A3* [12]. Najsilniejszy związek z SQTS potwierdzono dla *KCNH2* i *KCNQ1*, dlatego u probantów zaleca się badania genetyczne tych dwóch genów, można też rozważyć badanie *KCNJ2* i *SLC4A3* [12, 62]. W przypadku nakładania się cech SQTS i BrS za fenotyp mogą odpowiadać mutacje w genach związanych z kanałem wapniowym typu L [63]. Zaleca się, aby u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem SQTS badania genetyczne przeprowadzać tylko w doświadczonych ośrodkach, które dokonają szczegółowej klasyfikacji znalezionych wariantów [12].

U pacjentów z SQTS istnieją pewne różnice zależne od genotypu, na przykład AF występuje częściej u pacjentów z mutacjami w genie *KCNH2* [64]. Wszczepienie ICD jest zalecane u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka niezależnie od wyniku badania genetycznego [59], jednak u pacjentów z wariantami P/LP w genie *KCNH2* potwierdzono skuteczność hydrochinidyny (wydłuża odstęp QTc i skutecznie zapobiega niekorzystnym zdarzeniom sercowym) [65].

Tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej

Tętniaki aorty piersiowej (TAA, *thoracic aortic aneurysms*) występują u 5–10 na 100 000 osobolat [13]. Są one główną przyczyną śmiertelności sercowo-naczyniowej z powodu ostrego rozwarstwienia aorty (AAD, *acute aortic dissection*). Częstość występowania AAD wynosi od 5 do 30 przypadków na milion osób rocznie, a choroba ta częściej dotyka mężczyzn (dane dla populacji USA) [13].

Tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej (TAAD, *thoracic aneurysm and dissections*) mogą występować rodzinnie lub sporadycznie, stanowić wadę izolowaną lub być elementem zespołu wad wrodzonych [66]. Rodzinne występowanie tętniaków i rozwarstwień aorty piersiowej

(fTAAD, *familial thoracic aneurysms and dissections*) obserwuje się u 20% pacjentów, a u 30% spośród nich przyczyną choroby jest monogenowa. Obecnie z fTAAD wiązane są warianty P/LP w ponad 30 genach [66]. Postacie zespołowe TAAD są często spowodowane wariantami w genach kodujących białka macierzy pozakomórkowej lub białka zaangażowane w szlak sygnałowy transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*) [13, 67] (tab. 7A). Pacjenci z wariantami P/LP w tych genach są predysponowani do rozwoju tętniaków opuszki aorty i aorty wstępującej w młodym wieku i do szybszego powiększania się tętniaka w porównaniu z osobami, u których nie zidentyfikowano podłoża molekularnego.

Wśród zespołowych postaci TAAD zespół Marfana (MFS, *Marfan syndrome*), zespół Loeysa-Dietza (LDS, *Loeys-Dietz syndrome*) i typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa (vEDS, *vascular Ehlers-Danlos syndrome*) wymagają szczególnej uwagi.

Zespół Marfana (OMIM #154700) jest schorzeniem tkanki łącznej dziedziczonym w sposób AD. Warianty P/LP w genie *FBN1* kodującym fibrillinę-1 są wariantami o bardzo wysokiej penetracji [3, 68, 69]. Częstość występowania MFS jest szacowana na 1 na 3000–5000 osób w populacji ogólnej. MFS odpowiada za 6%–9% przypadków TAAD, natomiast w populacji poniżej 40. roku życia MFS jest odpowiedzialny za 50% przypadków TAAD. Rozpoznanie kliniczne MFS stawia się na podstawie zmodyfikowanych kryteriów z Gandawy. W kryteriach tych bierze się pod uwagę wywiad rodzinny, ektopię soczewki, obecność tętniaka obejmującego opuszkę aorty, wynik badania genetycznego oraz wynik oceny klinicznej według ustrukturyzowanej skali (*systemic score*) [69]. Ryzyko rozwarstwienia aorty u pacjentów z MFS jest bardzo wysokie, dlatego leczenie operacyjne rozważa się przy mniejszych wymiarach tętniaka niż u pacjentów bez MFS. Takie postępowanie poprawia rokowanie pacjentów z MFS. Badanie molekularne nie tylko potwierdza rozpoznanie, ale jest także pomocne, gdy cechy fenotypowe nie pozwalają na postawienie diagnozy klinicznej opartej na kryteriach z Gandawy [69]. Większość pacjentów z MFS ma rodzica z tym zespołem, ale u 1/4 wariant P/LP pojawia się *de novo*. Warianty P/LP w eksonach 24–32 są związane z szybszą progresją tętniaka aorty [69].

Zespół Loeysa-Dietza to choroba tkanki łącznej dziedziczona w sposób AD. Częstość występowania szacowana jest na 1 na 50 000–200 000 w populacji ogólnej [10, 70]. Cechy fenotypowe w układzie sercowo-naczyniowym (tętniak aorty i naczyń odchodzących od aorty, krętość tętnic, wypadanie płatków zastawki mitralnej, towarzyszące wady wrodzone serca, np. dwupłatkowa zastawka aortalna, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej), zmiany w układzie kostno-stawowym podobne jak w MFS, obecne charakterystyczne cechy dysmorficzne i zmiany skórne pozwalają na wysunięcie podejrzenia LDS. Badanie genetyczne jest jednak niezbędne do ustalenia rozpoznania. Warianty P/LP w genach kodujących białka szlaku TGF- β są

odpowiedzialne za podtypy LDS 1–5: *TGFBR1* (typ 1; OMIM #609192), *TGFBR2* (typ 2; OMIM #190182), *SMAD3* (typ 3; OMIM #603109), *TGFBR2* (typ 4; OMIM #190220), *TGFBR3* (typ 5; OMIM #190230). Wszystkie typy LDS zwiększają ryzyko wystąpienia rozwarstwień aorty, a niektóre warianty, szczególnie w genach *TGFBR1* i *TGFBR2*, mogą powodować wcześniejsze pojawienie się TAA, a AAD może wystąpić przy mniejszej średnicy aorty [71, 72]. To spowodowało, że u chorych z zespołem LDS leczenie operacyjne tętniaka aorty zalecane jest przy mniejszej średnicy aorty niż w przypadku MFS (4,5 cm, podczas gdy w MFS — 5 cm) [13, 68]. Podobnie jak w MFS leczenie chirurgiczne tętniaka aorty zapobiega AAD typu A i poprawia rokowanie. Pomimo profilaktycznej operacji, po wystąpieniu rozwarstwienia dochodzi do poszerzania się wymiarów innych odcinków aorty, co może wymagać wielokrotnych interwencji chirurgicznych.

Typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa (OMIM #130050) jest spowodowane wariantami P/LP w genie *COL3A1* kodującym łańcuch pro-alfa 1 kolagenu typu III, który występuje w tkance łącznej ulegającej odkształceniom — w ścianach tętnic, macicy czy przewodzie pokarmowym. Częstość występowania vEDS szacuje się na 1 na 50 000–100 000 osób [68, 73]. Typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa sprzyja rozwojowi tętniaków i ich rozwarstwieniom. W przebiegu vEDS może jednak wystąpić spontaniczne pęknięcie aorty i innych tętnic bez ich uprzedniego poszerzenia, dlatego też diagnoza genetyczna jest kluczowa dla ustalenia dalszego sposobu postępowania. Warianty P/LP w *COL3A1* wiążą się z rozwarstwieniami/pęknięciami tętnic o pośredniej średnicy, pęknięciem/perforacją narządów jamistych, w tym jelit (możliwe także przetoki) i rozerwaniu macicy podczas porodu. W obrazie klinicznym vEDS występuje także spontaniczna odma opłucnowa, łatwe siniaczenie się i dyslokacje stawów.

Niezespołowe rodzinne tętniaki i rozwarstwienia aorty. To pojęcie odnosi się do jednostki chorobowej, w której w obrazie klinicznym dominują rozwarstwienia aorty i innych tętnic w wyniku genetycznej predyspozycji związanej z wariantami P/LP w genach *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *LOX* i *PRKG1* o dziedziczeniu AD (tab. 7B). U pacjentów nie występują cechy fenotypowe, które mogłyby pomóc w diagnozie, dlatego rozpoznanie molekularne jest istotne dla członków rodziny probanta. Szczególnie interesujący są pacjenci z wariantami P/LP w genie *ACTA2*, u których w obrazie klinicznym może występować tętniak aorty typu A lub B, a dodatkowo u niektórych pacjentów stwierdza się zwężenia (okluzje) w obrębie tętnic wieńcowych lub tętnic mózgowych [74]. Wśród pacjentów z wariantami P/LP w genie *ACTA2* istnieje wysokie ryzyko TAAD przy średnicach aorty <4,5 cm, dlatego zalecane jest wcześniejsze rozważenie operacji profilaktycznej [74, 75].

Inne postaci TAAD, zarówno zespołowe, jak i niezespołowe, są przedstawione w tabelach 7A i 7B [13, 68, 72].

Tabela 7A. Zespoły związane z obecnością tętniaków i rozwarstwień aorty

Gen	Białko	Częstość	Zespół	Dziedziczenie
ACTA2	Actin, aortic smooth muscle		Zespół dysfunkcji komórek mięśniowych gładkich (#613834) Bezobjawowe TAA, choroba zarostowa naczyń mózgowych: choroba naczyń mózgowych podobna do choroby moyamoya, nadciśnienie płucne, zmniejszona perystaltyka, pęcherz hipotoniczny, wrodzone poszerzenie żrenic	AD
ADAMTS2	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2		Typ skórny zespołu EDS (#225410) Ekstremalna podatność skóry na uszkodzenia, hipertrofia skóry, przerośnięcie fałdów skórnych w okolicy nadgarstków i kostek, łatwe powstawanie siniaków. Bezobjawowe TAA, AAA, AAD, rozwarstwienie tętnic rzadsze niż przy vEDS	AR
BGN	Biglycan	<1:50 000	Zespół Meester-Loeysa (#300989) Bezobjawowe TAA, AAD, Cechy fenotypowe zbliżone do MFS i LDS	XLD
COL3A1	Collagen alpha-1(III) chain	~1:50 000–	Typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa (#130050)	AD
COL1A1	Collagen alpha-1(I) chain (trare)	1:200 000 <1:50 000	Bezobjawowe TAA, AAA, AAD, rozwarstwienie/pęknięcie ścian tętnic, przetoki szyjni jamiste, tętniaki tętnic mózgowych, MVP, perforacja jelita and pęknięcie macicy w trakcie ciąży, odma opłucnowa, hipermobilność stawów, krucha i rozciągliwa skóra, łatwe siniaczenie się, dystroficzne blizny	
COL5A1	Collagen alpha-1(V) chain	1:20 000	Typ klasyczny zespołu Ehlersa-Danlosa (#130000)	AD
COL5A2	Collagen alpha-2(V) chain		Hipermobilność stawów, krucha skóra, skłonność do powstawania siniaków, bezobjawowe TAA, AAA, AAD, rozwarstwienie, przerwanie ścian tętnic rzadsze niż w przebiegu vEDS	
COL1A1	Collagen alpha-1(I) chain (rare)			
FBN1	Fibrillin-1	1:2500	Zespół Marfana (#154700) Bezobjawowe TAA, głównie dotyczące opuszki aorty, progresja poszerzenia aorty, MVP, klasyfikacja Ghent II: cechy systemowe, podwichnięcie soczewki	AD
FLNA	Filamin-A	<1:50 000	TAA związane z genem FLNA (#300049) Bezobjawowe TAA, BAV, MVP, PDA, VSD, drgawki, heterotopia guzkowa okołokomorowa, niedrożność jelit, hipermobilność stawów	XLD
LOX	Protein-lysine 6-oxidase	<1:50 000	TAA związane z genem LOX (#153455) Bezobjawowe TAA, BAV, cechy fenotypowe podobne do MFS, rozwarstwienie aorty	
PLOD1	Procollagen-lysine,2-oxo-glutarate 5-dioxygenase 1	<1:50 000	EDS typ kifoskoliotyczny (#225400, #614505) Obniżone napięcie mięśniowe, hipermobilność stawów, postępująca skolioza, bezobjawowe TAA, AAA, AAD, przerwanie ścian tętnic rzadsze niż w vEDS	AR
FKBP14	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP14			
SKI	Ski oncogene	<1:50 000	Zespół Shprintzena-Goldberg (#182212) Bezobjawowe TAA, MVP, fenotyp podobny do MFS i LDS, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, kraniosynostoza	AD
SLC2A10	GLUT-10 (Glucose transporter type 10)	<1:50 000	Zespół krętości tętnic (#208050) Kręty przebieg dużych i średniej wielkości tętnic, poszerzenie aorty, elastyczna skóra, cechy fenotypowe w obrębie twarzoczaszki i układu szkieletowego podobne do obserwowanych w zespole Marfana	AR
TGFBR1	TGF-beta receptor type-1	<1:50 000	Zespół Loeysa-Dietza typy 1–5 (#609192, #610168, #610168, #614816, #615582)	AD
TGFBR2	TGF-beta receptor type-2g			
SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3		Bezobjawowe TAA, głównie dotyczące opuszki aorty, możliwa progresja poszerzenia opuszki aorty, MVP, kręty przebieg tętnic. W obrębie twarzoczaszki: kraniosynostoza, hiperteloryzm, niebieskie twardówki, rozdwojony języczek. Pozostałe cechy: stopy szpotawe, przeźroczyta skóra, przedwczesne zmiany zwyrodnieniowe stawów, skolioza, deformacja klatki piersiowej, nadmierna ruchomość w stawach, liczne alergie/astma oskrzelowa	
TGFBR2	Transforming growth factor beta-2 proprotein			
TGFBR3	Transforming growth factor beta-3 proprotein			

Skróty: AAA (abdominal aortic aneurysm); tętniak aorty brzusznej; AAD (acute aortic dissection), tętniak rozwarstwiający aorty; AD (autosomal dominant), typ dziedziczenia autosomalny dominujący; AR (autosomal recessive), typ dziedziczenia autosomalny recesywny; BAV (bicuspid aortic valve), dwupłatkowa zastawka aortalna; LDS (Loeys-Dietz syndrome), zespół Loeysa-Dietza; MFS (Marfan syndrome); zespół Marfana; MVP (mitral valve prolapse), wypadanie płatków zastawki mitralnej; PDA (patent ductus arteriosus), przetwarty przewod tętniczy; TAA (thoracic aortic aneurysms), tętniak aorty piersiowej; VSD (ventricular septal defect), ubytek w przegrodzie międzykomorowej; XLD (X-linked dominant), typ dziedziczenia dominujący sprzężony z chromosomem X w bazie OMIM

Tabela 7B. Zespoły związane z obecnością niezespołowych tętniaków i rozwarstwień aorty. Wszystkie są ultrazadkami chorobami

Gen	Białko	Ontologia genu	Uwagi dodatkowe
ACTA2	<i>Actin, aortic smooth muscle</i>	Aparat kurczliwy SMC	Bezobjawowy TAA, obejmujący zarówno opuszkę jak i aortę wstępującą, często kształt tubularny TAA, przedwczesna choroba wieńcowa, choroba naczyń mózgowych podobna do choroby moyamoya, jedna z najczęstszych przyczyn niezespołowych TAAD
MYH11	<i>Myosin-11</i>	Aparat kurczliwy SMC	Bezobjawowe TAA, AAD, często współistnieje PDA, prawdopodobnie najczęstsze podłoże genetyczne TAAD
MYLK	<i>MYLK</i>	Regulacja skurczu SMC	AAD, bez poszerzenia aorty
PRKG1	<i>cGMP-dependent protein kinase 1</i>	Regulacja rozkurczu SMC	AAD w młodym wieku często bez uprzedniego poszerzenia aorty
MAT2A	<i>Methionine adenosyltransferase 2</i>	Aktywność adenozylo-transferazy metioninowej	Bezobjawowe TAA, AAD, współwystępuje często BAV
MFAP5	<i>Microfibrillar-associated protein</i>	Organizacja przestrzenna mikrofibryli	Bezobjawowe TAA, AAD, mogą występować cechy podobne do obserwowanych w zespole MFS, jednak mniej nasilone
FOXE3	<i>Forkhead box protein E3</i>	Różnicowanie komórek	Bezobjawowe TAA, AAD
THSD4	<i>Thrombospondin type-1 domain-containing protein 4</i>	Adhezja komórek, organizacja macierzy zewnątrzkomórkowej	Bezobjawowe TAA, AAD

*Nazwy białek zgodnie z bazą danych UNIPROT database (<https://www.uniprot.org/uniprotkb>). Z uwagi na to, że w części przypadków nie ma uznanych polskich odpowiedników, zdecydowano się zostawić nazwy angielskie

Skróty: AAD (*acute aortic dissection*), ostre rozwarstwienie aorty; BAV (*bicuspid aortic valve*); dwupłatkowa zastawka aortalna; CAD (*coronary artery disease*), choroba wieńcowa; MFS (*Marfan syndrome*), zespół Marfana; PDA (*patent ductus arteriosus*), przetrwały przewód tętniczy; TAA (*thoracic aortic aneurysms*), tętniak aorty piersiowej

Panel genów odpowiedzialnych za dziedziczną postać TAAD powinien obejmować przynajmniej następujące geny: *FBN1*, *LOX*, *COL3A1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK* i *PRKG1*. Pozostałe najważniejsze geny zaangażowane w patogenezę TAAD to: *TGFB3*, *SKI*, *SLC2A10*, *FLNA*, *BGN*, *MAT2A*, *MFAP5*, *FOXE3* i *THSD4* [13].

Rekomendowana diagnostyka genetyczna w tętniakach i rozwarstwiach aorty piersiowej

Panel NGS, obejmujący geny wymienione w tabeli 7A i 7B, powinien być przeprowadzany u pacjentów z:

- Rodzinną postacią TAAD, którą można rozpoznać u pacjenta w sytuacji, w której u więcej niż jednej osoby w rodzinie zdiagnozowano TAAD lub kiedy w rodzinie wystąpił nagły, niewyjaśniony zgon osoby w wieku <50 lat
- Marfanoidalna sylwetka ciała (5 lub więcej punktów w skali systemowej) oraz tętniak aorty piersiowej (z score $\geq 2,0$; w populacji pediatrycznej $\geq 3,0$)
- Ostre rozwarstwienie aorty piersiowej przed 60. rokiem życia

Członkowie rodziny

- Po identyfikacji wariantu P/LP u probanta zalecane są badania genetyczne w kierunku obecności tego wariantu u krewnych pierwszego stopnia lub dalszych krewnych (badanie kaskadowe)
- U krewnych pacjenta ze zidentyfikowanym VUS w genach związanych z TAAD, aby określić, czy wariant segreguje razem z TAAD. Badanie należy wykonać przede wszystkim u krewnych z rozpoznaniem TAAD i krewnych pierwszego stopnia probanta. Należy podkreślić, że w części przypadków wynik może mieć raczej wartość poznawczą niż terapeutyczną

Skróty: TAAD (*thoracic aneurysm and dissections*), tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej; NGS (*next generation sequencing*), sekwencjonowanie następnej generacji; VUS (*variants of uncertain significance*), wariant o niepewnym znaczeniu; P/LP (*pathogenic/likely pathogenic*), patogenny/prawdopodobnie patogenny

Hipercholesterolemia rodzinna i inne dyslipidemie

Hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*) jest chorobą monogenową, dziedziczną w sposób AD, w przebiegu której dochodzi do przedwczesnego rozwoju choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) w wyniku długotrwałej ekspozycji na podwyższone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*). Heterozygotyczna postać FH jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą prowadzącą do ASCVD. Częstość jej występowania szacuje się na 1:217–1:313. Jednak w populacji z CAD częstość występowania jest znacznie wyższa (1:31), szczególnie u pacjentów z przedwczesną CAD (1:15) oraz w populacji z ciężką hipercholesterolemią (1:14). Nieleczony mężczyzna z FH ma 50-procentowe ryzyko zakończonego lub niezakończzonego zgonem zawału serca w wieku 50 lat, a nieleczona kobieta — 30-procentowe ryzyko w wieku 60 lat [76–79].

Genetycznymi przyczynami FH są warianty utraty funkcji pojedynczego genu (LoF, *loss of function*) w genach *LDLR* lub *APOB* lub mutacje nabycia funkcji (GoF, *gain of function*) w genie *PCSK9*. W rzadkich przypadkach podobny fenotyp może być wynikiem wariantów P/LP w genie *LDLRAP1* z dziedziczeniem AR. Najczęściej stwierdzane są warianty P/LP w genie *LDLR* (opisano ponad 1700 różnych wariantów), a następnie warianty *APOB*, podczas gdy warianty typu GoF w genie *PCSK9* stanowią tylko kilka procent wszystkich przypadków FH. Przedwczesna ASCVD z dyslipidemią może być również wynikiem innych dziedzicznych zaburzeń lipidowych, takich jak sitosterolemia

(geny *ABCG5*, *ABCG8*). Ponadto do przedwczesnej ASCVD mogą prowadzić inne czynniki genetyczne: obecność allelu $\epsilon 4$ genu *APOE* (allel ryzyka dla choroby wieńcowej i choroby Alzheimerera), dziedziczenie poligenowe predyspozycji do przedwczesnej ASCVD jak w rodzinnej dyslipidemii złożonej lub podwyższone stężenie lipoproteiny(a) [76–78].

Wykonywanie badań genetycznych w kierunku FH można uzasadnić następująco [76–78]:

- rozpoznanie FH może się opierać wyłącznie na obrazie klinicznym przy użyciu różnych kryteriów, w tym holenderskich kryteriów diagnostycznych *Lipid Clinic Network* (DLCNC, *Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic Criteria*) — kryteria te bez uwzględnienia GT mają niską czułość, przy stosunkowo wysokiej swoistości;
- nie wszystkie osoby z FH charakteryzują się znacznie podwyższonym stężeniem LDL-C, ale niezależnie od stężenia LDL-C osoby z wariantami P/LP FH mają wyższe ryzyko rozwoju ASCVD niż osoby z tym samym stężeniem LDL-C bez obecności przyczynowych wariantów FH;
- powszechne stosowanie statyn prowadzi do rzadszego występowania „klasycznego” fenotypu FH, który obejmuje obecność żółtaków ścięgien i łuku rogówki;
- rodzaj patogennego wariantu FH przekłada się na ryzyko rozwoju ASCVD — ryzyko jest wyższe u osób z wariantami LDLR null niż u osób z wariantami LDLR non-null, a także z wariantami patogennymi *APOB* i *PCSK9*;
- FH jest chorobą AD, więc znalezienie wariantu patogennego umożliwi skuteczną diagnostykę kaskadową;
- wreszcie, co nie mniej ważne, badanie genetyczne pozytywnie wpływa na rozpoczęcie leczenia obniżającego stężenie lipidów, jego skuteczność i przestrzeganie terapii.

Homozygotyczna postać FH jest chorobą ultrarządką (1:250 000 do 1:360 000) o złym rokowaniu — jeśli nie jest leczona, zdecydowana większość osób umiera przed 30. rokiem życia. Kluczowe znaczenie dla przeżycia pacjentów z homozygotyczną FH ma wczesna diagnostyka genetyczna (w tym badanie kaskadowe krewnych) i wczesna intensywna terapia hipolipemizująca [77, 80].

Badanie genetyczne dla FH polega na badaniu panelu genów obejmującego: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* i *LDLRAP1*, a także analizę genu *LDLR* metodą zależnej od ligacji multipleksowej amplifikacji sondy (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*). Dostępna jest zaktualizowana baza danych wariantów genu *LDLR* [81]. Opracowano wytyczne dotyczące klasyfikacji wariantów genu *LDLR* [78, 82, 83]. Zalecenia dotyczące badania genetycznego dla FH przedstawiono w tabeli zaleceń 4 [79]. W przypadku podejrzenia innych przyczyn dyslipidemii w badaniu można uwzględnić większy, bardziej kompleksowy panel genów, obejmujący dodatkowo geny *ABCG5*, *ABCG8* (sitosterolemia OMIM #210250, #618666), *APOA1*, *ABCA1* (OMIM #107680, choroba Tangier, OMIM #205400), *LCAT* (niedobór LCAT OMIM #245900), *LPL*, *APOCII* (rodzinny zespół chylomikronemii, OMIM #238600) i warianty *APOE*.

W przypadku dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych, które nie są rzadkie, takich jak FH, badanie podstawowego panelu NGS powinno być dostępne dla kardiologa pracującego w trybie ambulatoryjnym. W przypadku FH będą to kliniki, które prowadzą program lekowy z zastosowaniem inhibitorów PCSK9. U pacjentów z wysokim ryzykiem FH, u których we wstępnym badaniu nie wykryto wariantu P/LP, wskazana jest dalsza diagnostyka w specjalistycznym ośrodku kardiologicznym we współpracy z genetykiem.

Zalecenia dotyczące poradnictwa i badań genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej (FH) (opracowano na podstawie [78], zmodyfikowane)

Zalecenia dotyczące badań genetycznych

- Badania genetyczne w kierunku FH powinny być zlecane, wykonywane i interpretowane w warunkach poradni zaburzeń lipidowych/kardiologicznej/genetycznej

Badania genetyczne w kierunku FH są zalecane u:

- Dzieci ze stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL-C ≥ 190 mg/dl, z co najmniej jednym krewnym pierwszego stopnia dotkniętym podobną chorobą lub z przedwczesną CAD lub gdy wywiad rodzinny nie jest znany
- Dzieci ze stężeniem LDL-C ≥ 190 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL-C ≥ 250 mg/dl przy braku dodatkowego wywiadu rodzinnego
- Pacjentów z klinicznym podejrzeniem FH na podstawie badania fizykalnego – żółtaki ścięgien w każdym wieku i/lub obwódka starcza rogówki w wieku poniżej 45 lat

Badania genetyczne w kierunku FH należy rozważyć u:

- Dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL-C ≥ 160 mg/dl ze stężeniem LDL-C ≥ 190 mg/dl w szczególności gdy u co najmniej jednego krewnego I stopnia stwierdza się hipercholesterolemię lub przedwczesną CAD w wywiadzie rodzinnym
- Dorosłych bez znanego stężenia LDL-C przed leczeniem, ale z przedwczesną CAD
- Dorosłych ze stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl w przypadku hipercholesterolemii w wywiadzie rodzinnym oraz przedwczesnej CAD w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym

Kaskadowe badania genetyczne pod kątem określonego wariantu (wariantów) zidentyfikowanego u probanta z FH:

- Powinny być zaproponowane wszystkim krewnym pierwszego stopnia probanta
- Jeśli wykonanie badań u krewnych pierwszego stopnia jest niemożliwe lub krewni pierwszego stopnia odmawiają wykonania badań, badania powinny być zaproponowane krewnym drugiego stopnia
- Badania należy rozpocząć w całej dalszej rodzinie, aż do przebadania wszystkich osób z mogących odziedziczyć dany wariant i zidentyfikowania wszystkich krewnych z FH

Skróty: LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; CAD (*coronary artery disease*), choroba wieńcowa

Guzy chromochłonne i przyzwojaki

Guzy chromochłonne i przyzwojaki (PPGL, *pheochromocytomas and paragangliomas*) są rzadkimi nowotworami neuroendokrynnymi. Mogą one prowadzić do objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego — od łagodnych,

takich jak nadciśnienie tętnicze lub tachykardia, do poważnych, w tym arytmii, zespołu takotsubo i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do 40% pacjentów z PPGL to nosiciele nieprawidłowych wariantów w jednym z przynajmniej 25 znanych genów związanych z chorobą. Zaleca się rozważenie badania genetycznego u każdego pacjenta, u którego zdiagnozowano PPGL, przy użyciu ukierunkowanego NGS, który umożliwia badanie wszystkich istotnych genów w jednym panelu. Kaskadowe badania genetyczne powinny być proponowane członkom rodziny [84, 85].

Badania genetyczne u dzieci z chorobami układu krążenia

Kardiomiopatie u dzieci

U dzieci 30% kardiomiopatii (CMP) współlistnieje z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi, zespołami genetycznymi lub chorobami nerwowo-mięśniowymi, co powoduje, że ich etiologia w populacji pediatrycznej jest bardziej złożona w porównaniu z pacjentami dorosłymi (Suplement, tab. S2–S4).

W najnowszych wytycznych europejskich [19] podkreślono szczególne aspekty, które należy uwzględnić podczas udzielania porad genetycznych dzieciom z CMP i ich rodzinom. Podstawowym celem pozostaje, by wszelkie badania kliniczne lub genetyczne leżały w najlepszym interesie dziecka i miały wpływ na jego leczenie, zalecenia dotyczące stylu życia i/lub wyniki toczących się badań klinicznych. Dzięki zapewnieniu wielodyscyplinarnego wsparcia pacjentom pediatrycznym efekty psychospołeczne u dzieci poddawanych przesiewowym badaniom klinicznym i kaskadowym badaniom genetycznym nie różnią się od wyników opisywanych w populacji dorosłych chorych [19]. Zalecenia dotyczące poradnictwa genetycznego i badań u chorych z CMP, w tym populacji pediatrycznej, przedstawiono w tabeli zaleceń dotyczących badań genetycznych i poradnictwa genetycznego w CMP.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

W populacji pacjentów pediatrycznych DCM jest najczęstszą postacią CMP, zwłaszcza u dzieci poniżej 1. roku życia. Należy wykluczyć odwracalne przyczyny, mogące odpowiadać za fenotyp DCM u dzieci, takie jak hipokalcemia z niedoboru witaminy D, wrodzone choroby serca czy wirusowe zapalenie mięśnia sercowego [19, 86]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC badania genetyczne są zalecane u dzieci w każdym wieku, spełniających kryteria rozpoznania DCM, gdy może to mieć wpływ na rozpoznanie, rokowanie, stratyfikację ryzyka, leczenie oraz umożliwia kaskadową ocenę genetyczną ich krewnych [19].

Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) u dzieci charakteryzuje się przerostem mięśnia lewej komory, w którym grubość ściany lewej komory jest >2 odchylenia standardowe od średniej normy określonej dla danej populacji skorygowanej o powierzchnię ciała ($z\text{-score} \geq 2$), przy wykluczeniu

innych przyczyn przerostu, takich jak wady wrodzone serca czy nadciśnienie tętnicze [87]. U niemowląt z HCM należy wykluczyć odwracalne przyczyny przerostu mięśnia sercowego (cukrzyca matki, zespół przetoczenia krwi między płodami w ciąży bliźniaczej, stosowanie kortykosteroidów). Rozpoznanie HCM u noworodków i niemowląt zawsze powinno budzić podejrzenie RASopatii lub wrodzonych zaburzeń metabolizmu [88]. RASopatię należy podejrzewać, gdy oprócz HCM występują wrodzona wada serca i charakterystyczne cechy dysmorfii. Zespół Noonan jest najczęstszą RASopatią, w której prawie 50% przypadków jest spowodowanych obecnością patogennego wariantu w genie *PTPN11* [89]. Zalecanym badaniem genetycznym jest wykonanie testu panelowego obejmującego wszystkie geny powiązane z RASopatiami w celu zidentyfikowania rzadszych postaci, takich jak zespół Costello lub zespół sercowo-twarzowo-skrótny. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych mogą wskazywać także na obecność wrodzonych chorób metabolicznych (zaburzenia spichrzenia glikogenu jak choroba Pompego czy Danona, choroby lizosomalne, defekty utleniania kwasów tłuszczowych, zaburzenia mitochondrialne). W szczególności hipoglikemia z hipertransaminazemią może wskazywać na choroby spichrzenia glikogenu. Hipoglikemia hipoketotyczna jest typowa dla zaburzeń β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Choroby nerwowo-mięśniowe, takie jak ataksja Friedreicha, mogą się rozwinąć u pacjentów w wieku >1 . roku życia, jeśli obecne są warianty P/LP powodujące przedwczesne zakończenie translacji białka frataksyny. Jednakże objawy ataksji Friedreicha pojawiają się zwykle w 2. dekadzie życia. Niepełnosprawność intelektualna występuje w chorobie Danona [90] i w niektórych RASopatiach [91]. Wyniki najnowszych danych wskazują, że u większości dzieci z HCM (z wyłączeniem noworodków i niemowląt), podobnie jak u dorosłych, przyczyną choroby są warianty P/LP w genach kodujących białka sarkomeru, dziedziczone jako cecha AD [92]. Ponadto szybko postępujący przerost mięśnia w izolowanej HCM w okresie niemowlęcym może wynikać z homozygotycznych lub złożonych heterozygotycznych wariantów patogennych w genach związanych z HCM [19]. Dostępne dowody naukowe wskazują, że kaskadowe badania kliniczne i genetyczne powinny być wykonywane u wszystkich dzieci spełniających kryteria rozpoznania HCM lub mających krewnego pierwszego stopnia z HCM, niezależnie od wieku dziecka [19, 93]. Dotyczy to również zespołowych postaci HCM, szczególnie zespołu Noonan, ponieważ występują przypadki tej choroby o łagodnych objawach klinicznych, które pozostają nierozpoznane. Na podkreślenie zasługuje, że rozpoznanie HCM może zmienić przebieg kliniczny choroby u badanych dzieci, w tym rozpoczęcie leczenia farmakologicznego i kwalifikację do operacji lub wszczepienia ICD [94]. Wyniki badań wykazały, że u niemowląt z HCM w przebiegu choroby Pompego enzymatyczna terapia zastępcza zmniejsza stopień przerostu LV. Podobnie inhibitory MEK są obiecującą terapią w modyfikowaniu przerostu mięśnia LV u niemowląt,

u których stwierdzane są warianty P/LP w szlaku sygnałowym komórek RAS/MAPK [95].

Niescalenie mięśnia lewej komory (hipertrabekulacja)

W aktualnych wytycznych ESC nie klasyfikuje się hipertrabekulacji LV jako odrębnej postaci kardiomiopatii, jednakże fenotyp niescalenia mięśnia LV (LVNC, *left ventricular non-compaction*) stanowi 9% wszystkich CMP w populacji pediatrycznej [96]. Podłoże genetyczne LVNC zostało udokumentowane u 44%–52% dzieci [97–100]. W aktualnych wytycznych ESC z 2023 roku wskazano, że decyzja o wykonaniu badania genetycznego w tej grupie pacjentów powinna uwzględniać współistnienie fenotypu innej CMP, wywiad rodzinny w kierunku CMP lub obecność objawów klinicznych [101, 102]. Badania genetyczne nie są zalecane w przypadku stwierdzenia nadmiernego beleczkowania LV u bezobjawowych osób, bez zmian w układzie sercowo-naczyniowym, ponieważ w niektórych przypadkach mogą być normą, na przykład u wyczynowych sportowców. Choroby mitochondrialne, metaboliczne oraz zespoły genetyczne będące przyczyną nadmiernego beleczkowania LV należy badać genetycznie po rozpoznaniu choroby podstawowej, zgodnie z fenotypem układu sercowo-naczyniowego i dodatkowymi objawami pozasercowymi [23, 103, 104].

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory

U pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory (ARVC) rozpoznaną już w wieku dziecięcym częściej stwierdzane jest zajęcie obu komór i HF wymagająca przeszczepienia serca [105]. Z wyjątkiem rzadkich zespołów sercowo-skrónych o dziedziczeniu AR, takich jak choroba Naxos czy zespół Carvajala, które zwykle są rozpoznawane w dzieciństwie, ARVC tradycyjnie uważana jest za chorobę młodych dorosłych. Jednakże w ostatnich badaniach [106] podkreślono, że klasyczna ARVC może występować u małych dzieci często jako choroba o bardzo ciężkim przebiegu i nasilonych objawach klinicznych. Powyższe obserwacje potwierdzają zasadność przesiewowych badań genetycznych w kierunku ARVC u dzieci w wieku <10–12 lat.

Kardiomiopatia restrykcyjna

Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM) jest rzadką postacią CMP, stanowiącą 2%–5% wszystkich przypadków CMP u dzieci i młodzieży, natomiast częściej rozpoznawany jest mieszany fenotyp RCM/HCM. Kardiomiopatia restrykcyjna w wieku dziecięcym najczęściej przebiega z objawami ciężkiej HF, a jedyną długoterminową opcją leczenia pozostaje przeszczepienie serca. Głównym celem badań genetycznych u dzieci z RCM jest możliwość rozpoznania choroby i przeprowadzenia kaskadowego badania członków rodziny. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC wykonanie badania genetycznego należy rozważyć u dzieci, u których kardiolog ustalił kliniczne rozpoznanie RCM. Genetyczne

testy kaskadowe należy przeprowadzić po identyfikacji molekularnego patogennego wariantu w rodzinie [19].

Aortopatie

U dzieci tętniaki aorty piersiowej (TAA) najczęściej występują w przebiegu rozpoznanego zespołu genetycznego. Zalecane jest wykonywanie badań genetycznych z zastosowaniem paneli diagnostycznych obejmujących geny związane zarówno z genetycznym, jak i niegenetycznym TAA. U dzieci spełniających kryteria rozpoznania zespołu Marfana zalecane jest wykonanie badania genetycznego specyficznego dla białka fibryliny-1 kodowanej przez *FBN1*. Badania genetyczne są niezwykle istotne u osób spełniających kryteria kliniczne chorób tkanki łącznej, ponieważ możliwe jest postępowanie terapeutyczne specyficzne dla danego genu. Ujemne wyniki badań genetycznych w TAA stanowią istotną informację na temat stratyfikacji ryzyka [13, 107]. Diagnostyczne badanie genetyczne należy wykonać w momencie rozpoznania TAA lub u osób z objawami sugerującymi chorobę tkanki łącznej. W aktualnych wytycznych zaleca się wykonanie przesiewowych badań kardiologicznych u krewnych pierwszego stopnia pacjenta z TAA. Jeżeli u probanta zostanie zidentyfikowany wariant P/LP, krewnym należy zaproponować predykcyjne badania genetyczne [13].

Wrodzone wady serca

Wrodzone wady serca (CHD) są najczęstszą postacią wad wrodzonych, występują u około 1% wszystkich żywo urodzonych dzieci. Wrodzone wady serca będące składową zespołu genetycznego (tzw. zespołowe postaci CHD) mają dobrze udokumentowaną etiologię genetyczną i trafnie wyodrębnione wskazania do wykonania badania genetycznego, ale stanowią one jedynie 20%–30% wszystkich CHD. Etiologia genetyczna niezespołowej (izolowanej) CHD jest bardziej złożona. Połączenie zmiennej ekspresji i trudności w identyfikacji cech syndromicznych u noworodków/niemowląt dodatkowo potwierdza potrzebę bardziej wystandaryzowanej oceny klinicznej i genetycznej. Kogo, kiedy i w jaki sposób badać genetycznie, pozostaje kwestią sporną, szczególnie u niemowląt z izolowaną, niesyndromiczną CHD [108]. Podstawową zasadą jest, że fenotyp kliniczny pacjenta wpływa na wybór metody badania genetycznego. Najnowsze dowody naukowe sugerują, że 10% przypadków zespołowych i niezespołowych CHD można przypisać wariantom *de novo* w genomie kodującym, przy czym podobny odsetek można przypisać wariantom *de novo* w niekodujących obszarach genomu [109]. U niemowląt i dzieci, u których podejrzewa się syndromiczną CHD, należy zastosować cytogenetyczne badanie genetyczne (np. kariotyp, fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* i mikromacierze) lub badanie panelu genów. Jeśli w rodzinie występowała izolowana CHD, przydatne może się okazać badanie panelu genów. W sporadycznych przypadkach niesyndromicznych sekwencjonowanie eksomu i genomu lub analiza mikromacierzy w celu wykrycia

wariantów liczby kopii może dać wynik diagnostyczny w około 20% przypadków [110]. Biorąc pod uwagę, że różnice między syndromiczną a izolowaną CHD są często subtelne, w przypadku podejrzenia izolowanej CHD uzasadniona jest prospektywna obserwacja w aspekcie występowania anomalii pozasercowych lub opóźnionego rozwoju psychoruchowego [108, 109].

Diagnostyka genetyczna chorób układu krążenia w okresie prenatalnym

Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad obserwuje się bardzo szybki rozwój kardiologii płodowej, stanowiącej istotną część kardiologii dziecięcej. Kardiologia płodowa umożliwia objęcie specjalistyczną opieką pacjentów z prenatalnym rozpoznaniem patologii układu krążenia, takich jak: CHD, zaburzenia rytmu, CMP, HF towarzysząca wadom pozasercowym lub specyficznym patologiom występującym w okresie prenatalnym [111]. W trakcie ciąży szczególnie istotne jest rozpoznanie CHD u płodów [112].

Ultrasonograficzne badania przesiewowe ciężarnych wykonywane są w Polsce w I i II trymestrze ciąży, z dodatkowym kontrolnym badaniem ultrasonograficznym w III trymestrze. Badanie przesiewowe w I trymestrze — tak zwany test złożony, będący połączeniem badania USG płodu i badania krwi matki — koncentruje się na ocenie markerów (takich jak przezierność karkowa) wskazujących na ryzyko wystąpienia najczęstszych trisomii i dużych wad strukturalnych, w tym CHD. Stwierdzenie nieprawidłowości podczas badania przesiewowego jest wskazaniem do skierowania pacjentki na badanie echokardiograficzne płodu [113]. Istotnym czynnikiem wpływającym na poprawę wykrywalności CHD w okresie prenatalnym jest także konieczność oceny serca płodu w programie badań przesiewowych. W II trymestrze najczęstszymi przyczynami skierowania na badanie echokardiograficzne płodu są podejrzenie CHD oraz zaburzenia rytmu serca płodu zdiagnozowane w trakcie położniczych badań przesiewowych [112].

W każdym przypadku rozpoznania lub podejrzenia CHD u płodu istnieje konieczność zaplanowania dalszych konsultacji, w tym konsultacji genetycznej w celu omówienia możliwej diagnostyki inwazyjnej. Istnieją CHD, których obecność związana jest z wysokim ryzykiem występowania aberracji chromosomowej. W kardiologii płodowej rozpoznanie „prostej” wady serca lub ubytku przegrodowego może być związane z bardzo wysokim ryzykiem towarzyszącego zespołu genetycznego, który zostaje często potwierdzony w toku dalszej diagnostyki [114]. Zgodnie z aktualnymi Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka [113] w każdym przypadku przed planowaną diagnostyką inwazyjną należy zapewnić kompleksową poradę genetyczną. Dzięki powszechnemu stosowaniu technik porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (CMA, *chromosomal microarray*

analysis) w badaniach prenatalnych stały się one nowym standardem i powinny być traktowane jako specjalne badanie genetyczne u płodów, u których podejrzewa się lub rozpoznaje wady wrodzone, w tym CHD. Ze względu na problemy interpretacyjne i konieczność zaplanowania dalszych badań genetycznych każdy nieprawidłowy wynik CMA należy konsultować ze specjalistą genetyki klinicznej [113]. W przypadkach rodzinnie występujących chorób układu krążenia, ze stwierdzonym wariantem P/LP, po konsultacji genetycznej istnieje możliwość zaplanowania diagnostyki preimplantacyjnej z uwzględnieniem technik zapłodnienia pozaustrojowego lub diagnostyki prenatalnej z preferowaną metodą biopsji kosmówki (CVS, *chorionic villus sampling*). Ze względu na niepełną penetrację i zmienną ekspresję objawów w rodzinie występujących chorobach układu krążenia, jeśli jest to możliwe, należy rozważyć skierowanie pacjenta do ośrodka eksperckiego zajmującego się kompleksową, wielospecjalistyczną opieką nad pacjentami z genetycznie warunkowanymi chorobami układu krążenia. Każde diagnostyczne badanie genetyczne u płodu powinno zostać poddane indywidualnej ocenie, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia choroby w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, potencjalnej chorobowości i śmiertelności w dzieciństwie, dostępności terapii oraz preferencji rodziny [108]. Każdy pacjent, u którego zdiagnozowano chorobę genetycznie warunkowaną lub aberrację chromosomową (aneuploidie i zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji), musi zostać poinformowany o dostępnej opiece specjalistycznej, a w niezbędnych przypadkach — musi być wdrożona okołoporodowa opieka paliatywna [113].

Według najnowszych publikacji jedynie 20%–30% pacjentów z CHD ma zespół genetyczny o znanym podłożu, które może zostać zbadane za pomocą rutynowych testów genetycznych. Wdrożenie oraz zwiększenie dostępności nowych technik diagnostycznych umożliwiających badanie przyczyn zaburzeń monogenowych i wielogenowych sprawia, że poradnictwo genetyczne w przypadku izolowanych CHD staje się coraz trudniejsze. Problematyka dotyczy zarówno doboru odpowiedniego testu, jak i jego kompleksowego omówienia, co związane jest z dużym zróżnicowaniem przyczyn oraz zmienną ekspresją występującą w przypadkach rodzinnych CHD [115]. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami towarzystw naukowych: Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*), Towarzystwa Medycyny Macierzyńsko-Płodowej (SMFM, *Society for Maternal-Fetal Medicine*) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*), obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania technik NGS w diagnostyce prenatalnej CHD. Jedynie w wybranych przypadkach (podejrzenie zespołu genetycznego lub rozpoznanie złożonej CHD), w których dotychczasowa diagnostyka nie pozwoliła na uzyskanie diagnozy, sekwencjonowanie całego eksomu (WES, *whole exome sequencing*) lub nawet badanie WES trio,

jeśli jest taka możliwość, może być pomocne w ustaleniu rozpoznania [12, 116–118].

Wyniki prenatalnych badań genetycznych pozwalają pacjentom podjąć w pełni świadome decyzje dotyczące leczenia płodu i noworodka oraz umożliwiają udzielenie poradnictwa genetycznego dla całej rodziny, w tym dotyczącego planowania kolejnych ciąż [119]. Diagnostyczne badania genetyczne chorób układu krążenia w okresie prenatalnym wciąż stoją przed wieloma wyzwaniami i ta część stanowi krótkie podsumowanie aktualnych rekomendacji, które niewątpliwie zostaną udoskonalone i rozszerzone w przyszłości, wraz z dalszym wdrażaniem i zwiększaniem dostępności nowych metod diagnostycznych.

W celu kompleksowych konsultacji dla kobiet w ciąży, powinny zostać utworzone specjalne Ośrodki Kardiologii Płodowej dla chorób sercowo-naczyniowych w okresie płodowym. Powinny one zapewniać wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu, w skład którego powinien wchodzić kardiolog dziecięcy, genetyk kliniczny oraz położnik lub perinatolog oraz psycholog kliniczny.

Ośrodki te powinny mieć doświadczenie w diagnozowaniu i konsultowaniu więcej niż 200 przypadków CHD rocznie, co pozwoli na precyzyjną diagnozę, konsultację i planowanie okresu okołoporodowego.

Ośrodki Kardiologii Płodowej powinny mieć dostęp do rezonansu magnetycznego oraz powinny mieć możliwość przeprowadzania inwazyjnych i nieinwazyjnych terapii schorzeń sercowo-naczyniowych u płodu we współpracy z ośrodkami położnictwa i ginekologii trzeciego stopnia referencyjności.

Rekomendacje dotyczące prenatalnej diagnostyki genetycznej chorób sercowo-naczyniowych

Rekomendacje dotyczące badań genetycznych w przypadku wrodzonych wad serca stwierdzonych w badaniu echokardiograficznym płodu

- Kompleksowa porada genetyczna powinna być zaproponowana przed wykonaniem procedur inwazyjnych
- Pacjentka powinna wyrazić świadomą zgodę na diagnostykę inwazyjną i planowane badania genetyczne
- W przypadku stwierdzonych wad serca u płodu badaniem pierwszego wyboru powinno być badanie z zastosowaniem CMA
- W wadach stożka i pnia naczyniowego — badanie CMA jest potrzebne w celu wykluczenia zespołów związanych z mikrodelecjami/mikroduplikacjami. Rutynowe badanie kariotypu nie jest obecnie rekomendowane
- Po wykonaniu badania genetycznego powinna zostać udzielona porada przez eksperta zajmującego się leczeniem chorób sercowo-naczyniowych płodu
- W przypadku złożonych wad serca i/lub zespołu wad wrodzonych oraz przypadków obrzęku płodu, przy prawidłowym wyniku CMA, zaleca się izolację DNA na potrzeby badań genetycznych z zastosowaniem NGS

Zalecenie dotyczące rutynowego stosowania sekwencjonowania następnej generacji w prenatalnej diagnostyce wrodzonych wad serca

- Obecnie badania z zastosowaniem techniki NGS nie są zalecane do rutynowego stosowania w diagnostyce prenatalnej
- Zgodnie z rekomendacjami komitetu ACOG/SMFM/EHRA, w wybranych przypadkach (zespołowych lub złożonych wrodzonych wadach serca), gdy inne podejścia nie przyniosły rezultatu, sekwencjonowanie całego eksomu może być rozważane jako kolejny etap postępowania diagnostycznego

Rekomendacje dotyczące diagnostyki prenatalnej w rodzinach ze znaną dziedziczną przyczyną chorób serca, w tym CMP i kanałopatii

- Podobnie jak w przypadku populacji pediatrycznej, wskazania do wykonania badań genetycznych u płodu powinny być rozważane indywidualnie i muszą uwzględniać prawdopodobieństwo wystąpienia choroby w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, potencjalną chorobowość i śmiertelność w dzieciństwie, dostępność terapii oraz preferencje rodziny
- Ze względu na niekompletną penetrację i zmienną ekspresję chorób sercowo-naczyniowych, kiedy to możliwe, należy rozważyć skierowanie do wielospecjalistycznego ośrodka mającego doświadczenie w genetyce chorób sercowo-naczyniowych

Skróty: ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów; CHD (*congenital heart disease*), wrodzone wady serca; CMA (*chromosomal microarray analysis*), badania genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych; CMP (*cardiomyopathy*), kardiomiopatia; EHRA (*European Heart Rhythm Association*), Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca; NGS (*next generation sequencing*), sekwencjonowanie następnej generacji; SMFM (*Society for Maternal-Fetal Medicine*), Towarzystwo Medycyny Macierzyńsko-Płodowej

Badania genetyczne sportowców wyczynowych, amatorów oraz pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego chcących uprawiać sport

Regularna aktywność fizyczna jest korzystna dla dobrego samopoczucia, niemniej jednak intensywne ćwiczenia mogą prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego (zawału) lub wywołać zagrażające życiu zaburzenia rytmu prowadzące do SCD. Powszechnie się przyjmuje, że u osób regularnie uprawiających sport w sercu zachodzą zmiany określane jako przebudowa fizjologiczna (lub serce sportowca), obejmujące zwiększenie wymiaru i grubości ścian LV, czasami powiązane z wyraźnym bełczkowaniem. Ponadto u sportowców często obserwuje się wydłużenie odstępu QT, odwrócenie załamka T, częściowy lub całkowity blok prawej odnogi pęczka Hisa oraz zespół wczesnej repolaryzacji. Ogólnie rzecz ujmując, sport jest bezpieczny i należy go promować w społeczeństwie, jednakże u osób z predyspozycją do uwarunkowanych genetycznie chorób serca (tj. bezobjawowi pacjenci z wariantami P/LP w genach związanych z chorobami układu krążenia), schorzeń niezdiagnozowanych lub z niepełną manifestacją kliniczną oraz u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą serca intensywne i/lub wyczynowe ćwiczenia mogą nieść ze sobą ryzyko dla zdrowia i życia. Istnieją populacje pacjentów

Tabela 8. Podsumowanie odchyleń od normy stwierdzanych u zawodowych sportowców i wskazań do przeprowadzania badań genetycznych w tej grupie pacjentów

	Przerost lewej komory i odwrócenie załamek QT	Poszerzenie jamy lewej komory	Wydłużony odstęp QT	Arytmie komorowe	Poszerzenie aorty
Częstość występowania u sportowców	Częste Zwykle <15 mm Poszerzenie jamy lewej komory	Częste	Częste QTc ≤470 ms u mężczyzn i ≤480 ms w grupie kobiet	Częste	Z reguły obserwowana większa średnica aorty
Dodatkowe sugerujące podłoże genetyczne	Objawy kardiologiczne Wywiad rodzinny w kierunku SCD Nieprawidłowości w zapisie EKG Asymetryczny przerost LV Obecność cech zwłóknienia w badaniu MRI	Zaburzenia przewodnictwa w szczególności w przypadku wariantów P/LP w genach LMNA i SCN5A Duże ryzyko arytmii Wywiad rodzinny w kierunku SCD (<i>LMNA</i> , <i>SCN5A</i> , <i>FLNC</i> , <i>DSP</i> , <i>BAG3</i> , <i>PLN</i> , <i>TTN</i> , <i>RBM</i>)	Wrodzony niedosłuch Wywiad rodzinny w kierunku SCD Zażębiecie załamek T Polimorficzny częstoskurcz komorowy Paradoksalne wydłużenie QT podczas wysiłku Zmienność załamek T	Polimorficzny lub dwukierunkowy VT — podejrzenie CPVT Arytmia indukowana wysiłkiem — powszechna w DCM mniej częsta w HCM	Poszerzenie opuszki aorty >40 mm powiązane z chorobami tkanki łącznej Wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwień Dwupłatkowa zastawka aortalna
Wskazania do badań genetycznych	Rozpoznanie HCM Fenotyp sugestywny dla HCM	Rozpoznanie DCM Zdrowe osoby z rodzinną postacią DCM	Diagnoza LQTS Sportowcy z a QTc ≥500 (480) ms Sportowcy z QTc 440–480 ms w przypadku dodatkowych cech sugerujących LQTS	Izolowane arytmie komorowe z łagodnymi LBBB, (prawogram) nie są wskazaniem do badań genetycznych	Sportowiec z poszerzeniem aorty i dodatkowymi kryteriami U sportowców z szybką progresją wymiaru tętniaka aorty (0,3 cm/rok)

Skróty: CPVT (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy; DCM (*dilated cardiomyopathy*), kardiomiopatia rozstrzeniowa; ECG (*electrocardiography*); elektrokardiogram; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*), kardiomiopatia przerostowa; LBBB (*left bundle branch block*), blok lewej odnogi pęczka Hisa; LGE (*late gadolinium enhancement*) późne wzmocnienie pokontrastowe; LQTS (*long QT syndrome*), zespół długiego QT; QTc (*corrected QT*), skorygowany odstęp QT; SCD (*sudden cardiac death*), nagły zgon sercowy; VAs (*ventricular arrhythmias*); arytmie komorowe

o najwyższym prawdopodobieństwie powikłań kardiologicznych podczas uprawiania sportu, na przykład osoby, u których zdiagnozowano CMP, kanałopatie, takie jak LQTS, BrS, zespoły wczesnej repolaryzacji lub CPVT [120], pacjenci z genetycznie uwarunkowanymi chorobami tkanki łącznej, takimi jak MFS, LDS, EDS, TAAD i z CHD czy niektórymi innymi zespołami genetycznymi jak na przykład zespół Turnera [121].

Badania genetyczne są coraz częściej stosowane w kardiologii sportowej [121]. Mając na uwadze szerokie implikacje badań genetycznych dla życia i kariery poszczególnych osób, należy je przeprowadzać po dokładnym rozważeniu wielu czynników w ramach wielodyscyplinarnego zespołu i po odpowiednim poradnictwie genetycznym przed wykonaniem testu. W tabeli 8 podsumowano aktualne podejście do badań genetycznych w kardiologii sportowej.

Podejście do pacjentów, u których stwierdzono wariant P/LP w genach związanych z dziedzicznymi schorzeniami układu krążenia przy okazji przeprowadzania badania całoeksomowego z innych przyczyn

Rosnąca liczba pacjentów poddawanych WES z różnych wskazań stanowi wyzwanie, ponieważ u osób bezobjawowych mogą być identyfikowane warianty P/LP związane z dziedzicznymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Amerykańskie Towarzystwo Genetyki Klinicznej (ACMG, *American College of Medical Genetics*) obecnie zaleca raportowanie wariantów P/LP w 33 genach związanych z CMP, kanałopatiami i TAAD [122]. Każdy pacjent, u którego zgłoszono wariant P/LP, powinien zostać oceniony przez kardiologa specjalizującego się w schorzeniach kardiologicznych o podłożu genetycznym, aby ocenić ewentualne objawy choroby związane ze zidentyfikowanym

wariantem. Ponadto członkom rodziny pacjenta, u którego zidentyfikowano określony wariant P/LP, należy zaoferować ocenę kliniczną oraz kaskadowe badania genetyczne. Dotyczy to także sytuacji, kiedy pacjent ze stwierdzonym wariantem P/LP jest bezobjawowy, ze względu na możliwą zmienną penetrację wariantu wśród członków rodziny.

Zalecenia dotyczące organizacji badań genetycznych w Polsce

Rola kardiologa w diagnostyce genetycznej

W wyniku współpracy (rekomendowana jest sieć składająca się z centrum referencyjnego i ośrodków obwodowych) między kardiologami z ośrodków obwodowych a kardiologami z ośrodków referencyjnych, szczególnie zainteresowanych dziedzicznymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (ICVD, *inherited cardiovascular disorders*), u skierowanych pacjentów albo diagnozuje się ICVD (fenotyp) albo wyklucza się rozpoznanie ICVD. Wyspecjalizowane kardiologiczne centra eksperckie dla ICVD powinny się znajdować w szpitalach kardiologicznych i kardiologicznych z poradniami przyszpitalnymi mającymi bezpośredni dostęp do: multimodalnych urządzeń do obrazowania serca (w tym zaawansowanej echokardiografii przekłatkowej i przezprzełykowej, tomografii komputerowej serca, rezonansu magnetycznego oraz medycyny nuklearnej), narzędzi elektrokardiograficznych, w tym nowatorskich urządzeń do monitorowania arytmii czy oceny czynnościowej (np. testy spiroergometryczne). Aby możliwe było zapewnienie kompleksowej diagnostyki kardiologicznej pacjentom z ICVD, w każdym ośrodku powinny się znajdować jednostki: genetyki, kardiologii interwencyjnej, elektrofizjologii, a także kardiologiczne — ściśle współpracujące w ramach programów transplantacji serca i implantacji urządzeń wspomagających LV oraz mające dostęp do badań histopatologicznych.

Ponadto ośrodki referencyjne powinny oferować także następujące usługi: wsparcie psychologiczne, telemedycynę i inne narzędzia e-zdrowia oraz prowadzić programy badawcze, dydaktyczne i edukacyjne. Profesjonalny zespół genetyczny składający się z kardiologów specjalizujących się w ICVD oraz genetyków klinicznych powinien ściśle współpracować i regularnie się spotykać w celu omówienia diagnostyki klinicznej (fenotyp) i genetycznej (genotyp), możliwości terapeutycznych i rokowania. Badania genetyczne są rekomendowane przez wiodące towarzystwa naukowe w celu diagnostyki i spersonalizowanego leczenia większości ICVD. W opinii niniejszego zespołu ekspertów optymalną diagnostyką i leczeniem większości chorych z ICVD, w tym z wykorzystaniem badań genetycznych, powinny się zajmować wielodyscyplinarne zespoły składające się z: kardiologów doświadczonych w dziedzinie ICVD, genetyków klinicznych, radiologów, specjalistów medycyny nuklearnej i patomorfologów. Kardiolodzy ustalający rozpoznanie ICVD, jeżeli uznają to za konieczne, powinni mieć możliwość zlecenia badań genetycznych

dla pacjenta (probanda) i członków jego rodziny w ramach rutynowej diagnostyki refundowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zespół ekspertów zaleca ścisłą współpracę kardiologów i genetyków klinicznych, obejmującą wybór najbardziej efektywnego panelu genetycznego, poradnictwo w zakresie implikacji i niepewności wyników testu genetycznego (warianty LP/VUS). Zespół ekspertów zdecydowanie zaleca zapewnienie poradnictwa genetycznego pacjentowi i członkom jego rodziny.

Podkreślenia wymaga, że ponieważ FH nie jest chorobą rzadką, politykę dotyczącą badań genetycznych w FH należy opracować oddzielnie, biorąc pod uwagę dostępność, opłacalność i uzasadnienie badań.

Rola genetyka klinicznego

Genetycy kliniczni odgrywają kluczową rolę w diagnostyce chorób dziedzicznych i wad wrodzonych, szacowaniu ryzyka genetycznego, organizacji odpowiednich badań genomowych i innych testów genetycznych oraz udzielaniu porad genetycznych osobom, które mogą cierpieć na zaburzenie uwarunkowane genetycznie lub są narażone na jego wystąpienie.

Jednak, zgodnie z projektem ustawy o badaniach genetycznych oraz z Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich, na badania genetyczne w zakresie swojej specjalizacji mogą kierować pacjentów także inni specjaliści, w tym kardiolodzy. Kardiolodzy mają do tego odpowiednie kwalifikacje, pracują w ramach zespołu klinicznego w jednym ze ściśle określonych Kardiologicznych Ośrodków Ekspertkich (patrz wyżej — „**Rola kardiologa w diagnostyce genetycznej**”), które opiekują się także pacjentami z chorobami rzadkimi (oznaczonymi kodami ORPHA), i w tym aspekcie ich działalność wpisuje się w Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich.

W przypadku skierowania na badanie genetyczne wydanego przez kardiologa należy zwrócić szczególną uwagę na poradnictwo genetyczne przed badaniem i po nim. Obowiązkowa konsultacja przed skierowaniem na badanie musi się zakończyć przedstawieniem pacjentowi świadomej zgody na badanie i jej pisemną akceptacją przez pacjenta. Próbkę do badań należy przesłać do laboratorium certyfikowanego przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka lub, w niedalekiej przyszłości, przez Radę ds. Chorób Rzadkich.

Ze względu na złożoność poradnictwa genetycznego po otrzymaniu wyniku badania, zwłaszcza po wyniku badania wysokoprzepustowego jak NGS, jego przebieg zależy od wielu czynników, w tym od klasyfikacji wykrytych wariantów i ich interpretacji na podstawie obrazu klinicznego. Odpowiednie opcje muszą uwzględniać różnice w klasyfikowaniu wariantu jako LP/VUS. Wszystkie warianty patogenne należy zweryfikować, biorąc pod uwagę warianty wymienione w bazach populacyjnych. Ponadto ich znaczenie należy ocenić na podstawie konkretnych predyktorów, segregacji w rodzinach, a także danych funkcjonalnych. Dane funkcjonalne wariantów są często

dostępne jedynie dla genetyków klinicznych, dlatego w przypadku problemów z interpretacją zdecydowanie zaleca się konsultację z genetykiem klinicznym, który jest członkiem zespołu. Jeśli jednak wariant jest dobrze znany i zdecydowanie patogenny, kardiolog z Kardiologicznego Ośrodka Eksperckiego może przeprowadzić z pacjentem konsultację po otrzymaniu wyniku badania genetycznego. Konsultację należy uzupełnić pisemną kartą informacyjną wydaną pacjentowi.

Szczególną uwagę należy zwrócić na warianty LP/VUS. W przypadku wykrycia tych wariantów poradnictwo należy przeprowadzić we współpracy ze specjalistą genetyki klinicznej, ponieważ dla innych specjalistów taki wynik może budzić zbyt wiele niejasności i być przyczyną błędnych interpretacji co do znaczenia tych zmian w kontekście fenotypu pacjenta.

Należy podkreślić, że do rzadszych i bardziej skomplikowanych przypadków, w których genetyk kliniczny jest niezbędny do właściwej opieki i leczenia, należą sytuacje kliniczne obejmujące zaburzenia neurorozwojowe współistniejące z dziedzicznymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego, a także specyficzne kanałopatie skutkujące fenotypami pozasercowymi. Wówczas podejście wielodyscyplinarne pod kierunkiem genetyków klinicznych stanowi standard optymalnej opieki.

Uważa się, że ostatecznym celem diagnostyki genetycznej w danej rodzinie powinno być skierowanie pacjenta do poradni genetycznej, gdzie planowane są kaskadowe rodzinne badania przesiewowe oraz prowadzone jest poradnictwo w zakresie posiadania potomstwa.

Warunki, jakie musi spełniać medyczne laboratorium diagnostyczne prowadzące działalność w zakresie genetyki. Uregulowania prawne dotyczące badań genetycznych w Polsce

Gwarancją jakości badań genetycznych powinna być odrębna ustawa o badaniach genetycznych, o którą środowisko genetyków w Polsce, zarówno lekarzy jak i diagnostów laboratoryjnych, zabiega od lat przy istotnym wsparciu organizacji zrzeszających pacjentów. Na konieczność prawnego uregulowania diagnostyki genetycznej odrębną ustawą zwraca uwagę Raport Najwyższej Izby Kontroli pt. „Bezpieczeństwo badań genetycznych” opublikowany w 2018 roku. Wielokrotnie podnosił tę kwestię także Rzecznik Praw Obywatelskich. Ministerstwo Zdrowia, wraz z zespołem ekspertów, przygotowało projekt ustawy o badaniach genetycznych, który szczegółowo określa zasady i warunki wykonywania testów genetycznych u człowieka w celach leczniczych, a także gromadzenia i przechowywania danych genetycznych. Projekt został złożony do Rady Ministrów w 2023 roku i czeka na wejście na ścieżkę legislacyjną.

W Polsce obowiązują obecnie regulacje prawne, które mimo że nie zastępują ustawy o badaniach genetycznych, w pewnym stopniu zabezpieczają właściwe prowadzenie diagnostyki genetycznej. Wykonywanie

badań diagnostycznych reguluje Ustawa z dnia 15 września 2022 r. o medycynie laboratoryjnej (Dz.U. 2022 poz. 2280). Medyczne Laboratorium Diagnostyczne (MLD) wykonujące badania z zakresu genetyki powinno spełniać także warunki określone w rozporządzeniach dotyczących tego obszaru. Ponadto zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* oraz uchylecia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 2010/227/UE laboratorium jest zobligowane do stosowania metod diagnostycznych, które zapewniają uzyskanie wiarygodnego wyniku. Powinny to być metody certyfikowane CE-IVD zgodnie z wymienionym rozporządzeniem i używane w zgodzie z wytycznymi producenta wyrobu lub w przypadku braku metody certyfikowanej CE-IVD dopuszczone jest zastosowanie: a) zestawów certyfikowanych CE-IVD używanych poza wskazaniami lub modyfikowanych we własnym zakresie; b) zestawów do badań naukowych (RUO, *research use only*); c) metod opracowanych przez laboratorium (LDT, *laboratory-developed tests*) wykorzystywanych na skalę nieprzemysłową na potrzeby instytucji zdrowia publicznego. Możliwość stosowania wymienionych metod jest uzależniona od spełnienia kryteriów zawartych w przywołanym europejskim rozporządzeniu.

Jednym ze sposobów uznania kompetencji laboratorium jest akredytacja. Akredytacja medycznych laboratoriów diagnostycznych zgodnie z normą PN-EN ISO 15189:2023-02 „Laboratoria Medyczne — wymagania dotyczące jakości i kompetencji” jest prowadzona przez Polskie Centrum Akredytacji (PCA). Proces akredytacji laboratoriów według wytycznych wspomnianej normy jest dla laboratorium czasochłonny i kosztowny oraz nieobligatoryjny, dlatego nie jest w Polsce powszechny. Aktualną listę laboratoriów akredytowanych można sprawdzić na stronie internetowej PCA.

Od 2014 roku, średnio co 2–3 lata, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) prowadzi — w określonych zakresach — certyfikację MLD wykonujących badania z zakresu genetyki. Aktualną listę certyfikowanych laboratoriów można sprawdzić na stronie internetowej PTGC.

Medyczne Laboratorium Diagnostyczne powinno brać udział w zewnętrznych testach kontroli jakości. Spośród organizacji europejskich szeroki zakres programów z zakresu genetyki oferują na przykład *European Molecular Genetics Quality Network (EMQN)* oraz *Genomic Quality Assessment (GenQA)*. Udział w tych programach jest płatny i nierefundowany przez państwo. Obecnie niektóre programy lekowe z zakresu onkologii wymagają od laboratoriów wykonujących badania predykcyjne posiadania aktualnego europejskiego certyfikatu dla danego zakresu. Certyfikaty te są wymagane także przez PCA i PTGC. Udział w programach jest dowodem, że laboratorium wykonuje badania i interpretuje ich wyniki według światowych standardów i aktualnych wytycznych międzynarodowych organizacji oraz towarzystw naukowych.

Choć brakuje szczegółowych regulacji w tym obszarze, laboratorium genetyczne powinno zatrudniać wykwalifikowany personel i współpracować ściśle z lekarzami specjalistami genetyki klinicznej (obecnie w Polsce około 150 osób) oraz lekarzami innych specjalności, w zakresie wykonywanych badań. Kierownikiem laboratorium powinien być specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej (obecnie w Polsce około 200 osób), a według zaleceń PTGC także sprawozdania z badań genetycznych powinny być autoryzowane przez specjalistę. Szczególnie istotne jest, by personel posiadał wiedzę i umiejętności nie tylko w zakresie prostych badań genetycznych, ale także tych wymagających szczegółowych analiz bioinformatycznych, wnikliwej oceny wykrytych zmian oraz trudnej interpretacji, jak metoda NGS.

Laboratoria genetyczne występujące o kontrakt z Narodowym Funduszem Zdrowia muszą spełnić wyżej wymienione wymagane kryteria.

Duże znaczenie dla rozwoju diagnostyki genetycznej, w tym finansowania ze środków publicznych wysoko-przepustowych badań genomowych, ma Plan dla Chorób Rzadkich przyjęty 24 sierpnia 2021 roku. Plan przewiduje między innymi tworzenie Ośrodków Ekspertycznych Chorób Rzadkich i certyfikację laboratoriów genetycznych. Od 26 maja 2022 roku Plan dla Chorób Rzadkich wraz z powołaniem Rady ds. Chorób Rzadkich, jest na etapie wdrażania (zakończenie tego etapu jest planowane na 2024 r.).

Prawa pacjentów w badaniach genetycznych

W dziedzinie genetyki człowieka prawa pacjenta odgrywają rolę szczególną, związaną z podmiotowym traktowaniem chorego, ochroną przed dyskryminacją z powodów rasowych czy zdrowotnych, co ma z kolei wpływ na stosunek pracy czy zawarcie ubezpieczenia. Regulują to międzynarodowe akty prawne: Europejska Konwencja Bioetyczna, Powszechna Deklaracja Praw Człowieka, Powszechna Deklaracja o Genomie Ludzkim i Prawach Człowieka, Konwencja o ochronie osób w związku z automatycznym przetwarzaniem danych oraz RODO.

W Polsce prawa pacjenta są również zagwarantowane w Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej oraz określone w ustawie o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Jednakże w odniesieniu do genetyki mamy do czynienia ze szczególnie wrażliwymi danymi, które wymagają odrębnych uregulowań prawnych. Polska jest jednym z nielicznych krajów europejskich, które takiego aktu prawnego nie mają, choć projekt ustawy o testach genetycznych wykonywanych w celach zdrowotnych oraz w celu ustalania pokrewieństwa przygotowany przez PTGC został złożony w Ministerstwie Zdrowia w 2012 roku i powtórnie w roku 2018, i ponownie w 2023.

Projekt ten zawiera także propozycje rozwiązań dotyczące praw pacjenta w odniesieniu do badań genetycznych, między innymi: prawo pacjenta do pełnej informacji o badaniu i jego wyniku, a także do wyrażenia zgody na

pobranie materiału biologicznego, jego przechowywanie, przetwarzanie danych genetycznych oraz ich dalsze udostępnienie. Wyrażona zgoda musi być świadoma, dobrowolna i jednoznaczna. Świadoma zgoda zachodzi wtedy, gdy pacjent jest w stanie prawnym, psychicznym i umysłowym pozwalającym na udzielenie zgody i ma czas na podjęcie decyzji po uzyskaniu wszystkich potrzebnych informacji. Osoba wyrażająca zgodę musi być świadoma, że ma prawo w każdej chwili tę zgodę wycofać, bez podawania przyczyny. W przypadku niemożności wyrażenia pisemnej zgody za równoważne uważa się wyrażenie zgody ustnie, w obecności dwóch świadków.

W formularzu zgody na badanie powinno się znaleźć pytanie, czy w sytuacji przypadkowego wykrycia patologicznych wariantów genów (ang. *secondary finding*) pacjent chce być o tym informowany (ang. *the right to know vs not to know*). Pacjent powinien mieć też możliwość podpisania klauzuli zatajającej dodatkowe informacje genetyczne, niebędące celem badania (ang. *opt out*). Aby poznać potencjalne skutki podejmowanej decyzji, pacjent powinien mieć prawo do skorzystania z porady genetyka klinicznego lub konsultanta genetycznego (ang. *genetic counsellor*).

Prawa pacjenta to także zachowanie tajemnicy zawodowej przez lekarza/badacza i ochrony danych również po śmierci pacjenta. Wynik badania może być wydany pacjentowi jako dokument medyczny, jednakże tylko do rąk własnych lub w przypadku dziecka prawnemu opiekunowi. Również pomieszczenia, w których prowadzi się badania genetyczne, powinny zapewniać dyskrecję, poszanowanie godności pacjenta i poufność danych medycznych.

Zgodnie z ustawą o prawach pacjenta podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych może udostępniać dokumentację medyczną również innym instytucjom w celach naukowych, bez ujawniania nazwiska i innych danych umożliwiających identyfikację osoby (anonimizacja). Jednak dane naukowe nie są chronione w taki sam sposób jak dokumentacja medyczna, której właścicielem jest pacjent, a ujawnić ją bez zgody pacjenta może tylko sąd. W przypadku danych genetycznych anonimizacja może powodować utratę ich wartości naukowej. Aby zapewnić bezpieczeństwo prawne pacjentowi i zachować wartość naukową badań genetycznych, wskazana jest pseudonimizacja danych osobowych i genetycznych, między innymi zastosowanie metody sanityzacji, swistego szumu informacyjnego. Jednostki naukowe mogą wykonywać badania genetyczne w celach zdrowotnych w przypadkach chorób rzadkich lub ultraradkich pod warunkiem uzyskania atestu Ministra Zdrowia oraz dokonania obowiązku rejestracyjnego.

Prawa pacjenta dotyczące archiwizowanego w bio-repozytorium materiału biologicznego w ramach badań genetycznych, prowadzonych w celach medycznych, są zawarte w projekcie ustawy PTGC. Konieczna jest jednak odrębna ustawa o biobankach, które gromadzą ten materiał w celach naukowych.

Obecnie istnieje szczególne zagrożenie związane z upowszechnieniem usług w Internecie, gdzie informacje lub wiedza o specyficznych gatunkowo cechach genetycznych człowieka mogą się stać przedmiotem nadużyć. Oferowanie usług adresowanych bezpośrednio do konsumenta, z użyciem materiału genetycznego przesłanego bez możliwości rzeczywistej identyfikacji osoby, od której pochodzi materiał, oraz bez podpisania dwustronnej umowy przez osobę reprezentującą podmiot wykonujący, powinna być prawnie zabroniona.

Stanowisko Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi

Środowisko pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi zrzeszonych w organizacjach pacjenckich na bieżąco monitoruje potrzeby chorych oraz dostępne możliwości nowoczesnego leczenia chorób serca i układu krążenia. W toku współpracy podmiotów zrzeszonych wokół Porozumienia Organizacji Pacjenckich wspólnie wypracowano rekomendacje dotyczące GT w kardiologii.

Spośród pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi badania genetyczne są niezbędne u pacjentów z aortopatiami, wrodzonymi chorobami tkanki łącznej, CMP, wadami zastawkowymi, FH oraz amyloidozą ATTR. Podmioty zrzeszone wokół Porozumienia Organizacji Pacjenckich zauważają ogromną potrzebę rozszerzenia dostępności GT, w tym ujednoczenia i skrócenia ścieżki diagnostycznej.

Niezbędny jest wystandaryzowany sposób analizy wyników badań wykonywanych w laboratoriach, uwzględniający porównanie wyników do najszerszych baz danych i rejestrów. Każde laboratorium powinno mieć dostęp do tych samych obszernych baz w celu zapewnienia obiektywnej oceny wyniku. Ponadto, jeśli pacjent we własnym zakresie wykonuje badanie genetyczne, to w ramach jego przeprowadzania powinien mieć zagwarantowaną pełną interpretację i komentarz.

Częstość występowania heFH (heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej) w populacji polskiej szacuje się na 1:250, co oznacza, że liczba chorych w Polsce może wynosić 150 000. Niestety, z uwagi na niską świadomość choroby w społeczeństwie oraz trudny dostęp do diagnostyki genetycznej heFH jest znacznie niedodiagnozowana. Z tego względu obecnie w naszym kraju tylko około 5% pacjentów chorujących na tę chorobę ma ustalone rozpoznanie, a jeszcze mniej jest optymalnie leczonych.

Od 1 lipca 2024 r. mawakamten refundowany będzie w ramach programu lekowego B.162 LECZENIE PACJENTÓW Z KARDIOMIOPATIA (ICD-10: E85, I42.1), we wskazaniu leczenia objawowej (klasa II–III NYHA) kardiomiopatii przerostowej zawężającej u dorosłych pacjentów. U pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego powinien zostać oceniony genotyp określający tempo metabolizmu leku. Identyfikacja pacjentów z allelami genu *CYP2C19* warunkującymi „słabo metabolizujący” fenotyp pozwala dostosować dawkowanie leku i zminimalizować ryzyko rozwoju

dysfunkcji skurczowej związanej ze zbyt dużą ekspozycją na mawakamten.

Według informacji przekazanych przez Stowarzyszenie Marfan Polska, na podstawie danych statystycznych szacuje się, że wszystkich pacjentów z zespołem Marfana i chorobami marfanopodobnymi w Polsce jest około 30 000. Podmioty zrzeszone wokół Porozumienia Organizacji Pacjenckich dla pacjentów z wrodzonymi schorzeniami tkanki łącznej dostrzegają również konieczność wykonywania GT u pacjentów z wywiadem rodzinnym (ryzyko dziedziczenia) lub z podejrzeniem schorzenia, nawet jeśli aktualnie nie występują objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jednoznacznie podmioty te postulują zniesienie ryczałtowych limitów na badania genetyczne w poradniach genetycznych.

WNIOSKI

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Większość z tych chorób ma podłoże wieloczynnikowe, zależne od wypadkowej działania setek częstych polimorfizmów różnych genów interferujących z czynnikami środowiskowymi i stylem życia. Z kolei znacznie rzadsze choroby monogenowe mogą być odpowiedzialne za SCD u młodych pozornie zdrowych osób, jeżeli nie są wcześniej rozpoznane i odpowiednio leczone.

Najczęstszymi chorobami monogenowymi układu sercowo-naczyniowego o wysokim ryzyku SCD u młodych ludzi są CMP, kanałopatie i aortopatie. To właśnie te choroby są najczęstszą przyczyną SCD u dzieci i sportowców. Najpowszechniejszą chorobą monogenową jest FH, odpowiedzialna za wystąpienie przedwczesnej choroby wieńcowej. Rodzinna hipercholesterolemia może prowadzić do SCD w mechanizmie ostrego zespołu wieńcowego u młodej osoby.

Wielki postęp, jaki się dokonał w genetyce człowieka, i zastosowanie nowych metod biomedycznych spowodowały lepsze rozumienie patomechanizmów chorób monogenowych oraz usprawniły ich diagnostykę, pozwalając na przeprowadzenie stratyfikacji ryzyka i zastosowanie odpowiedniego leczenia na wcześniejszym etapie choroby. Badanie genetyczne jest rekomendowane przez towarzystwa kardiologiczne krajów rozwiniętych jako badanie obligatoryjne w monogenowych chorobach układu sercowo-naczyniowego, gdy tylko może mieć ono wpływ na rozpoznanie, rokowanie, stratyfikację ryzyka, leczenie lub decyzje związane z posiadaniem potomstwa u pacjenta lub jego rodziny. Dostęp do badań genetycznych w Polsce jest niewystarczający z powodu wysokich kosztów i braku jasnych wytycznych co do stosowania tych badań. Celem niniejszego opracowania jest sformułowanie wytycznych dotyczących wykonywania badań genetycznych w kardiologii, które powinny być stosowane w Polsce. Najważniejsze publikacje, na których opierano się w pracy nad tym dokumentem, zawarto w **tabeli 9**. Opisano także

Tabela 9. Stanowiska towarzystw naukowych/wytyczne dotyczące badań genetycznych w schorzeniach układu krążenia

Tytuł	Towarzystwo	Pierwszy autor	Opublikowane
2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies	ESC	Arbelo E.	Eur Heart J. 2023 [19]
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	EHRA/HRS/APHRS/LAHRS	Wilde A.A.M.	Europace. 2022 [12]
Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association	AHA	Musunuru K.	Circ Genom Precis Med. 2020 [23]
European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death	ESHG/ECLM/ESC/ERN GUARD-Heart/AECVP	Fellmann F.	Eur J Hum Genet. 2019 [120]
Indications and utility of cardiac genetic testing in athletes		Castelletti S.	Europace. 2022 [121]
International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework		James C.A.	Circ Genom Precis Med. 2021 [123]
European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases	ESC	Charron P.	Eur Heart J. 2010 [124]
Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. The genetic architecture of pediatric cardiomyopathy		Ware S.M.	Am J Hum Genet. 2022 [92]
2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines	ACC/AHA	Isselbacher E.M.	Circulation. 2022 [13]
The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)	ACMG	Monaghan K.G.	Genet Med. (2020) [125]
Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients A Scientific Statement From the American Heart Association ACMG	AHA	Landstrom A.P.	Circ Genom Precis Med. 2021 [107]
ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)	ESC/AEPC	Zeppenfeld K.	Eur Heart J. 2022 [59]
Novel insight into the natural history of short QT syndrome		Mazzanti A.	J Am Coll Cardiol. 2014 [60]
SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome		Probst V.	Circ Cardiovasc Genet. 2009 [56]

warunki, jakie powinny spełniać pracownie diagnostyczne, obowiązujące w Polsce regulacje prawne oraz prawa i oczekiwania pacjentów. Nie zaleca się wykonywania komercyjnych badań genetycznych bez uprzedniej konsultacji lekarskiej, podobnie jak komercyjnych badań ryzyka wielogenowego. Kardiolodzy, eksperci od chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu genetycznym, powinni mieć prawo i możliwość kierowania na badanie genetyczne refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia każdorazowo, gdy podejrzewają tło genetyczne choroby.

Suplement

Suplement jest dostępny na stronie https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal

Informacje o artykule

Konflikt interesów: EKB otrzymała honorarium za udział w radzie doradczej firmy BMS. TO otrzymał honoraria za wykłady dla Amgen i Sanofi-Aventis oraz świadczył konsultacje dla Novartis w zakresie diagnostyki genetycznej hipercholesterolemii rodzinnej. ZTB, MK, ALB, IŁ, MMK, RP, JKP, AR, AW, PW, AZK, LZ, RG — brak. AP otrzymał honorarium za udział w badaniu klinicznym finansowanym przez Amgen. PR i JAS otrzymali honoraria za udział w radzie doradczej firmy Pfizer oraz za przygotowanie materiałów edukacyjnych na temat amyloidozy ATTR.

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo znajduje się w Polish Heart Journal: Pol Heart J. 2024; 82 (5): 569–593, doi: 10.33963/v.phj.100490