

# Uporaba genetike pri klinični oceni kardiomiopatije

(Use of Genetics in the Clinical Evaluation of Cardiomyopathy) JAMA. 2009;302(22):2471–2476

Daniel P. Judge, MD

## PREDSTAVITEV PRIMERA 1

24-letni moški z družinsko kardiomiopatijo je prišel na genetsko svetovanje in kardiološko oceno zaradi načrtovanja družine. V zgodnjem otroštvu se je pri njem razvila srčna odpoved zaradi dilatativne kardiomiopatije. V starosti treh let so mu opravili ortotopno transplantacijo srca. Od takrat je brez težav, zaposlen je kot pek. Z zaročenko je prišel zaradi ocene tveganja, da bi imela potomca s kardiomiopatijo z zgodnjim začetkom. Je tretji od 6 otrok (II-3, slika 1). Njegova najstarejša sestra (II-1) je umrla stara 4 leta zaradi srčne odpovedi. Druga oseba (II-2) v tej liniji potomcev je bila deklica, ki je umrla perinatalno brez znanega vzroka. Mlajši brat (II-4) je zdrav in star 22 let. Peta oseba (II-5) v tej liniji potomcev je bila sestra, ki je umrla stara 2 leti zaradi odpovedi srca, medtem ko je čakala na presaditev srca. Njegova najmlajša sestra (II-6) je zdrava, stara je 18 let. Njegova mati (I-2) je zdrava in nima težav s srcem. Z očetom (I-1) stikov nima več, vendar je bil vsaj do starosti 35 let zdrav. Pri vseh štirih starih starših, bratrancih in sestričnih po obeh straneh v anamnezi ni odpovedi srca, nenadne srčne smrti, mišične distrofije ali zgodnje izgube sluha.

Ker se je pri toliko članih njegove družine razvila dilatativna kardiomi-

Dedne oblike kardiomiopatije so pogost vzrok srčne odpovedi, ki je ne moremo drugače pojasniti. Ocena družinske kardiomiopatije ne sme vključevati samo posameznega bolnika, temveč tudi način dedovanja v družini in oceno prisotnosti značilnosti tega sindroma. V zadnjih 10 letih je prišlo do velikega napredka v genetiki. Boljša tehnologija je znižala stroške, zato se klinična uporaba genetskih testov hitro širi. Genetsko svetovanje glede potencialnih nevarnosti in koristi takega testiranja je pomemben del obravnave posameznikov in družin z dedno boleznijo srca. Med dednimi tipi kardiomiopatij so verjetnosti, da bomo našli odgovoren mutirani gen, različne. Pri hipertrofični kardiomiopatiji in kardiomiopatiji desnega prekata je relativno velika verjetnost, da bomo našli odgovoren mutirani gen, če je testiranje pravilno. Ker je genetska heterogenost pri družinski dilatativni kardiomiopatiji izrazitejša, je prepoznavanje mutacije večji izziv. Z genetskim testiranjem ali brez njega pa presejanje članov družine, ki so v nevarnosti zaradi dedne oblike kardiomiopatije, vodi do zgodnejšega prepoznavanja in boljših izidov.

JAMA. 2009;302(22):2471–2476

www.jama.com

patija, je prišel po nasvet o tem, kakšna je možnost, da bodo njegovi potomci imeli to bolezen. Da bi ocenili nevarnost, moramo upoštevati možne načine dedovanja. Najpogosteje prepoznani način dedovanja je avtosomsko dominantno dedovanje. Če bi bilo v tem primeru dedovanje tako, bi eden od staršev moral imeti genetsko predispozicijo za dilatativno kardiomiopatijo, razen če je za bolezen odgovorna nova heterozigotna mutacija pri starših. Odsotnost bolezni pri starših bi lahko razložili z manjšo penetranco, vtiskom v genom, anticipacijo ali mozaicizmom zarodka pri katerem od staršev. Anticipacija je način dedovanja, pri katerem se bolezen v naslednjih generacijah hitreje izrazi. Pogosto je vzrok temu povečanje nestabilnih ponovitev tripletove DNK.<sup>1</sup> Druga možnost je mitohondrijsko dedovanje. Vso mitohondrijsko DNK podedujemo po materi, čeprav je mutacija lahko prisotna samo v nekaterih mitohondrijskih DNK. To imenujemo heteroplazmija. Pri materi in vsa-

kem od njenih otrok imamo lahko različne heteroplazmije. Če je tako, imajo posamezniki v družini z relativno velikim deležem mutiranih mitohondrijskih DNK zgodnejšo ali hujšo obliko bolezni, tisti z relativno majhnim deležem mutirane mitohondrijske DNK pa kasnejši začetek ali pa se bolezen pri njih celo ne razvije. Možno je tudi avtosomsko recesivno dedovanje, pri čemer enostavno potomec nima sreče, če imajo trije ali štirje potomci od šestih družinsko kardiomiopatijo in 2 mutaciji genov. Če ni prenosa moški-moški, ne moremo izključiti na X-vezanega načina dedovanja, čeprav je to, kadar se bolezen začne v približno isti starosti pri bolniku in njegovih dveh ali treh sestrah, manj verjetno, ker se pri na X-vezanem dedovanju pri moških potomcih bolezen tipično pojavi v resnejši obliki.

Vrnimo se na prvotno vprašanje, kakšno je tveganje, da bo imel bolnik otroka z genetsko predispozicijo za razvoj kardiomiopatije. V tej točki, brez

Iz: Department of Medicine, Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

**Avtorjev naslov:** Daniel P. Judge, MD, Johns Hopkins University, Ross Bldg #1049, 720 Rutland Ave, Baltimore, MD 21205 (djjudge@jhmi.edu).

**Uredniki »Velikih vizit v Bolnišnici Johns Hopkins«:** Charles Weiner, MD, Stephen D. Sisson, MD, Johns Hopkins Hospital; Roy C. Ziegelstein, MD, Johns Hopkins Bayview Medical Center in Johns Hopkins Hospital; Baltimore, Maryland; David S. Cooper, MD, pomožni urednik, JAMA.