

# Post mortem vyšetření obětí náhlé srdeční smrti a navazující kaskádový rodinný screening v ČR

(Postmortem genetic testing in sudden cardiac death victims and genetic screening of relatives at risk in the Czech Republic)

Alice Krebsová<sup>a</sup>, Štěpánka Pohlová Kučerová<sup>b</sup>, Pavel Votýpka<sup>c</sup>, Petra Peldová<sup>c</sup>, Markéta Kulvajtová<sup>d</sup>, Petra Dohnalová<sup>e</sup>, Matěj Bílek<sup>e,f</sup>, Veronika Stufka<sup>f</sup>, Kristina Rücklová<sup>g</sup>, Iva Grossová<sup>h</sup>, Hanka Wünschová<sup>a</sup>, Terezia Tavačová<sup>ch</sup>, Jana Hašková<sup>a</sup>, Markéta Segetová<sup>a</sup>, Andrea Gřegořová<sup>i</sup>, Veronika Zoubková<sup>c</sup>, Jana Petřková<sup>j,k,l</sup>, Martin Dobiáš<sup>m</sup>, Michal Makuša<sup>n</sup>, Alžběta Blanková<sup>o</sup>, David Veitr<sup>o</sup>, Hynek Řehulka<sup>p</sup>, Ivan Šubrt<sup>q</sup>, Alexander Pilin<sup>f</sup>, Petr Tomášek<sup>e</sup>, Jan Janoušek<sup>ch</sup>, Josef Kautzner<sup>a</sup>, Milan Macek Jr.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>b</sup> Ústav soudního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

<sup>c</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

<sup>d</sup> Ústav soudního lékařství, 3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>e</sup> Ústav soudního lékařství, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

<sup>f</sup> Ústav soudního lékařství, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

<sup>g</sup> Klinika dětí a dorostu, 3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>h</sup> Vojenský ústav soudního lékařství, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

<sup>ch</sup> Dětské kardiocentrum, 2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

<sup>i</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

<sup>j</sup> I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

<sup>k</sup> Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

<sup>l</sup> Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc

<sup>m</sup> Ústav soudního lékařství, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

<sup>n</sup> Soudně-lékařské oddělení, Nemocnice České Budějovice, České Budějovice

<sup>o</sup> Ústav soudního lékařství a toxikologie, Krajská nemocnice Liberec, Liberec

<sup>p</sup> Ústav soudního lékařství, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

<sup>q</sup> Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

## INFORMACE O ČLÁNKU

**Historie článku:**

Vložen do systému: 15. 5. 2022

Přijat: 27. 5. 2022

Dostupný online: 24. 1. 2023

**Klíčová slova:**

Dědičná kardiiovaskulární onemocnění

Genetická analýza

Kaskádový rodinný screening

Náhlá srdeční smrt

Prevence

## SOUHRN

Náhlá srdeční smrt (SCD) je u jedinců mladších 40 let velmi často způsobena dědičným kardiiovaskulárním onemocněním. Identifikace těchto případů, provedení *post mortem* genetického vyšetření a kardiologického screeningového vyšetření přímých příbuzných jsou předpokladem k primární prevenci srdeční zástavy u pozůstalých. Cílem práce je analýza výsledků takového programu, který byl zaveden v České republice.

**Soubor a metodika:** V období od 2016 do 2021 jsme v rámci grantového projektu řešili celkově 133 případů náhlého úmrtí, z nichž bylo podrobně kardiogenetické diagnostice podrobeno 115 úmrtí jedinců ve věku 0–59 let, celkem ze 110 rodin. Mrtví byli na základě pitevní diagnózy rozřazeni do kategorií dle typu kardiomyopatie (hypertrofická, dilatační nebo arytmogenní), kategorie bez nálezu strukturálního onemocnění srdce (SADS) nebo bez jasného pitevního nálezu (SUD/SUDI), případně náhlé úmrtí novorozence (SIDS) a akutní disekce velké cévy. Celkem 328 příbuzných bylo geneticky konzultováno a kardiologicky vyšetřeno. Po informovaném souhlasu následovala molekulární analýza metodou sekvenování nové generace (Sophia Genetics) celkem u 106 případů, kde byl k dispozici vhodný materiál pro analýzu.

**Výsledky:** Anamnéza náhlého úmrtí či blízký příbuzný se srdečním selháním a/nebo komorovou arytmií byla zaznamenána v 33/115 případů (28,6 %) rodin. Velmi pravděpodobná nebo jistá molekulární příčina onemocnění (klasifikace 4 a 5) byla nalezena u 21/106 (19,8 %) v genech *RYR2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *FLNC*,

**Adresa pro korespondenci:** MUDr. Alice Krebsová, Ph.D., Centrum dědičných kardiiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: alice.krebsova@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.059

Tento článek prosím citujte takto: Krebsová A, Pohlová Kučerová Š, et al. *Post mortem* vyšetření obětí náhlé srdeční smrti a navazující kaskádový rodinný screening v ČR. *Cor Vasa* 2023;65:7–22.

GLA, TTN, TNNT2, RBM 20, MYBPC3, MYPN, FHL1, TGFBF1 a COL3A1. Záchyt příčinných variant kyseliny desoxyribonukleové (DNA) byl ve skupině náhlých úmrtí s předchozí rodinnou anamnézou 16/49 (32,6 %). Klinickým a genetickým vyšetřením bylo identifikováno 86/328 (26,2 %) příbuzných v riziku.

**Závěr:** Multidisciplinární spolupráce spolu s centralizovanou molekulárně-genetickou diagnostikou umožnila odhalit jistou molekulární příčinu SCD v 19,8 % případů. Významná část rodin měla pozitivní rodinnou anamnézu (28,6 %). Je možné tedy usoudit, že náhlé smrti by bylo možné zabránit provedením kaskádového rodinného screeningu až u jedné třetiny zemřelých.

© 2023, ČKS.

#### ABSTRACT

Sudden cardiac death (SCD) in individuals younger than 40 years has a heritable cause in a significant subset of cases. Identification of SCD, postmortem genetic analysis along with the cardiological screening in first degree relatives represents an important tool for the primary prevention of cardiac arrest in victim's relatives and requires multicentric and multidisciplinary collaboration. Between 2016 and 2021 we dealt with totally 133 cases of sudden death, the complex cardiogenetic analysis was performed in 115 cases at the age of 0–59 years with post mortem diagnosis of cardiomyopathy, acute aortic dissection and cases without morphological finding explaining the cause of death (sudden arrhythmic death or sudden unexplained death). DNA was isolated from post mortem collected tissue samples or relative's blood and subjected to massively parallel sequencing (SophiaGenetics, Switzerland). Genetic counselling and cardiological examinations were carried out in 328 family members. Highly likely or certain molecular aetiology (i.e. based on presence of ACMG.net classification 4 to 5 variants) was disclosed in 19.8% of analysed cases in *RYR2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *FLNC*, *GLA*, *TTN*, *TNNT2*, *RBM 20*, *MYBPC3*, *MYPN*, *FHL1*, *TGFBF1*, and *COL3A1* genes. With cardiogenetic screening we identified 83/328 (26.2%) relatives at risk of life threatening arrhythmias, who were offered individualised care.

**Conclusion:** Our study with postmortem analysis could reveal a pathogenic DNA variant in 19.8% of cases and in 32.6% in cases with positive family history. A relevant number of studied victims had a positive family history, which indicates the importance of family cascade screening in patients with heart failure or malignant arrhythmias of unclear aetiology for primary prevention of sudden cardiac death.

#### Keywords:

Family cascade screening  
Genetic analysis  
Inherited cardiovascular diseases  
Prevention  
Sudden cardiac death

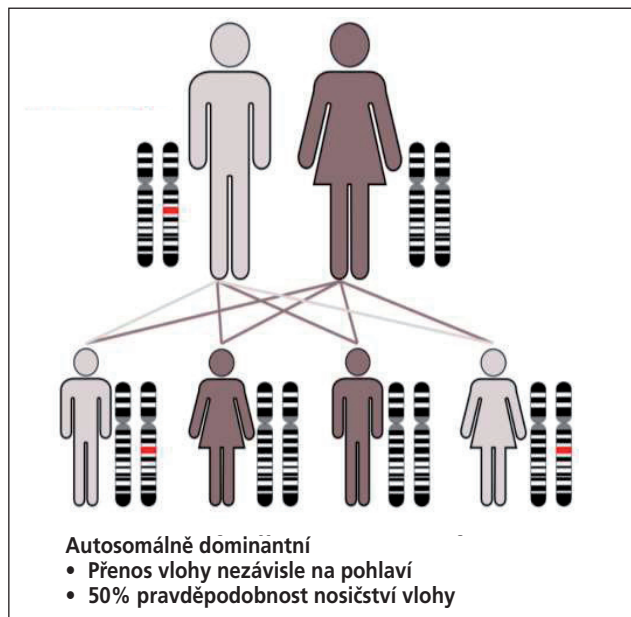
## Úvod

Náhlá smrt (sudden death, SD) je definována jako neočekávané úmrtí z přirozených příčin, které nastává do jedné hodiny od začátku příznaků u doposud zdravého jedince, případně u jedince, jehož onemocnění nebylo natolik závažné, aby se očekávalo jeho úmrtí, nebo byl naposledy viděn zdravý před méně než 24 hodinami, pokud se jedná o úmrtí bez svědků.<sup>1</sup>

SD je ve většině případů způsobena onemocněním srdce a je označována jako náhlá srdeční smrt (sudden cardiac death, SCD).<sup>2</sup> Na rozdíl od vyšších věkových skupin, kde jako příčina dominují aterosklerotické změny věnčitých tepen, jsou za většinu případů SCD u jedinců mladších 40 let zodpovědná dědičná kardiovaskulární onemocnění typu kardiomyopatií, arytmiických syndromů a dědičných aortopatií.<sup>3–5</sup>

Vzhledem k tomu, že se vlohá pro většinu dědičných kardiovaskulárních onemocnění dědí s pravděpodobností 50 % bez závislosti na pohlaví, existuje u prvostupňových příbuzných významné riziko rozvoje identického onemocnění a srdeční zástavy (obr. 1).

Existující nejednotnost a variabilita v definici SD a SCD, společně s nejednotným systémem pitevní praxe ve světě mají za následek chybní přesných epidemiologických dat o incidenci obou jednotek.<sup>6</sup> S jistotou víme, že incidence SCD stoupá s věkem, v korelaci se stoupající incidencí ischemické choroby srdeční. U osob ve věku 60 let se pohybuje mezi 2–200/1 000 za rok. Naproti tomu ve věkové skupině < 40 let je udávána okolo 1/100 000/rok.<sup>7,8</sup> Vzhle-



Obr. 1 – Dědičná kardiovaskulární onemocnění: kardiomyopatie, arytmiické syndromy (kanálopatie) a aortopatie a jejich dědičnost

dem k předpokládané příčině je proto doporučováno provedení genetického vyšetření *post mortem*. To má být následováno kardiologickým screeningovým vyšetřením prvostupňových příbuzných.<sup>5</sup> Rozsah vyšetření pozůstalých v riziku je definován v dokumentu světové organizace pro poruchy srdečního rytmu (APHRS/HRS).<sup>6</sup>

**Tabulka 1 – Definice pojmů a nálezů v případech náhlého úmrtí – upraveno podle <sup>5,10</sup>**

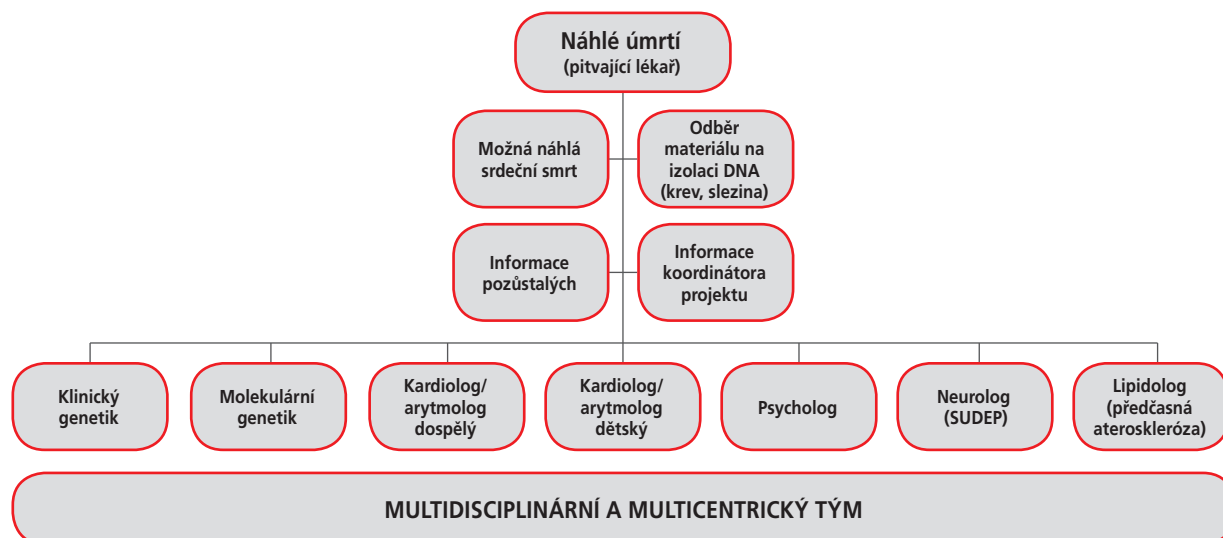
Kategorie pitevních nálezů	Definice
SD – sudden death	Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případě přítomnosti svědků a smrt beze svědků během 24 hodin od posledního kontaktu a svědectví o životě osoby
SCD – sudden cardiac death	SD z kardiálních příčin
SADS – sudden arrhythmic death syndrome (náhlá arytmiická smrt), synonymní s výrazem: „autopsy negative sudden unexplained death“	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího 1 roku s negativním patologickým a toxikologickým nálezem
SUD(S) – sudden unexplained death (syndrome)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího 1 roku, kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nespĺňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt nebo pitva nebyla provedena
SUDI – sudden unexplained death in infancy (náhlé úmrtí dítěte mladšího 1 roku), synonymní s pojmem SUID (sudden unexplained infant death)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího 1 roku, kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nespĺňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt, nebo pitva nebyla provedena
SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy	Náhlé úmrtí u osoby se známou epilepsií v předchorobí, bez známek traumatu, s negativním patologickým a toxikologickým nálezem <i>post mortem</i>
SIDS – sudden infant death syndrome	Náhlé úmrtí jedince mladšího 1 rok, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem

**Tabulka 2 – *Post mortem* diagnózy vhodné indikovat k *post mortem* genetickému vyšetření – upraveno dle <sup>3</sup>**

DOPORUČENÉ DIAGNOSTICKÉ KATEGORIE PRO INDIKACI <i>POST MORTEM</i> GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ	OMEZENÍ/UPŘESNĚNÍ
SADS – sudden arrhythmic death syndrome (žádné strukturální změny srdce, včetně histologie)	Jedinci mladší 50 let (možnou příčinou je dědičný arytmiický syndrom)
SUDS – sudden unexplained death syndrome (přítomny nespecifické strukturální změny srdce nespĺňující kritéria pro jistou kardiomyopatii)	Jedinci mladší 50 let (možná počínající kardiomyopatie nebo i arytmiický syndrom)
Kardiomyopatie (HCM, DCM, ACM, LVNC)	Bez věkového omezení
Předčasná ateroskleróza věnčitých tepen/akutní infarkt myokardu	Muži mladší 40 let, ženy mladší 50 let (pravděpodobná přítomnost familiární hypercholesterolemie)
Disekce aorty (vyjma případů disekce u pokročilé aterosklerózy ve vyšším věku)	Bez věkového omezení – typicky zmirají kolem 50. roku života (pravděpodobný dědičný aortální syndrom, např. Marfanův syndrom)
SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy	Bez věkového omezení
SIDS – sudden infant death syndrome	Děti mladší 1 roku
SUDI – sudden unexpected death in infancy (náhlé úmrtí dítěte mladšího 1 roku)	Děti mladší 1 roku

Prvním krokem je standardizované pitevní vyšetření oběti SCD, včetně spektra doplňujících laboratorních vyšetření. Toto popisují doporučené pitevní postupy vytvořené v rámci Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP).<sup>3,9</sup> Dle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezů jsou mezinárodně definovány kategorie typů SCD: 1) kardiomyopatie, 2) náhlá arytmiická smrt (sudden arrhythmic death syndrome, SADS) a náhlá nevyjasněná smrt u jedinců mladších nebo starších jednoho roku (sudden unexplained death syndrome, SUDS nebo sudden unexplained deaths in infant, SUDI). Odděleně je zmiňováno náhlé úmrtí epileptika (sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP), kdy může být epilepsie nesprávně stanovenou diagnózou pro bezvědomí provázející setrvalé komorové arytmie, případně některé epilepsie mohou představovat vzácné formy současných mozkových i srdečních kanálopatii (tabulka 1).<sup>5,6,10</sup>

Doporučené postupy AECVP dále vymezují případy, u kterých by mělo být provedeno *post mortem* genetické vyšetření, někdy nazývané jako molekulární pitva. Jeho cílem má být přesné určení příčiny SCD a následné primární prevence srdeční zástavy u příbuzných<sup>3,5</sup> (tabulka 2). *Post mortem* genetické vyšetření u zemřelého jedince by mělo být následováno nebo za ideálních podmínek současně doprovázeno klinickogenetickou konzultací a kardiologickým screeningovým vyšetřením prvostupňových příbuzných.<sup>3,11,12</sup> Takové vyšetření by mělo být provedeno u všech případů SUDS/SADS u jedinců mladších 40 let nebo v případě zjištěné kardiomyopatie a akutní disekce velké cévy bez věkového omezení. V případech SUDEP bez věkového omezení a v případech náhlého úmrtí pro akutní infarkt myokardu u mužů mladších 40 let a žen mladších 50 let pro pravděpodobnou familiární hypercholesterolemii (tabulka 2).



Obr. 2 – Multidisciplinární řešení případů náhlé srdeční smrti

Zjištění příčin SCD u mladších jedinců je multidisciplinárním procesem, do kterého jsou zapojeni pitvající lékaři, kliničtí genetici, molekulární genetici, kardiologové, případně psycholog, neurolog, lipidolog, praktický lékař a další odbornosti dle jednotlivých konkrétních případů<sup>5,12,13</sup> (obr. 2). S ohledem na komplexní problematiku se tento typ diagnostiky soustřeďuje do center terciární péče (tedy především na fakultní a univerzitní pracoviště).

Cílem této práce je popsat výsledky multicentrického a multidisciplinárního řešení případů SCD v ČR v letech 2016–2021, které bylo finančně zastřešeno grantem Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-02-00237. Tento projekt byl zaměřen na zavedení výše popsaného vyšetřovacího postupu do reálné praxe. V první fázi byl identifikován reprezentativní soubor případů SCD. Následně na základě zájmu příbuzných a po získání informovaného souhlasu osob blízkých zemřelému byly vyšetřeny molekulární příčiny SCD. Nakonec byly zhodnoceny výstupy a dopady tohoto vyšetření na péči o prvostupňové příbuzné s cílem zajistit primární prevenci život ohrožujících poruch srdečního rytmu.

## Metodika

Do projektu se postupně zapojila většina pracovišť soudního lékařství v Česku a na Moravě, klinicko-genetickou konzultaci prováděli genetici v IKEM, FN Motol Praha a FN Olomouc. Kardiologické screeningové vyšetření a dle potřeby individualizovanou péči o příbuzné v riziku provádí pracoviště: Klinika kardiologie IKEM a Dětské kardiocentrum FN Motol v Praze, I. interní kardiologická klinika FN Olomouc a Klinika pediatrie FN Královské Vinohrady v Praze. Molekulárně-genetická diagnostika se prováděla centrálně v laboratoři Ústavu biologie a lékařské genetiky FN Motol v Praze (tabulka 3).

Pitvající lékař odebral v případě podezření na SCD dle instrukcí tkáň vhodnou pro izolaci DNA (tabulka 4). Byl preferován vzorek tkáně bohatý na lymfocyty (slezina, játra, uzliny o velikosti 2 cm<sup>3</sup>) či vzorek periferní krve odebrané do K<sub>3</sub>EDTA. Odebraná tkáň byla uložena do hluboko mrazících boxů na –80 °C (v případě, že pracoviště nemělo možnost hlubokého zamrazení vzorku, bylo doporučeno zmrazit tkáň v běžném laboratorním mrazáku

Tabulka 3 – Seznam spolupracujících pracovišť pro řešení možných dědičných příčin náhlé srdeční smrti

Ústavy soudního lékařství	Kardiologie	Genetika	Pediatrická péče
1., 2., 3. LF UK a ÚVN Praha	IKEM Dětské kardiocentrum FN Motol	IKEM (klinický genetik/kardiogenetik) ÚBLG FN Motol – molekulárně- genetická laboratoř a klinicko-genetické poradenství	Klinika pediatrie FN KV Praha Ambulance pro rizikové děti a SIDS, Thomayerova nemocnice Praha
FN Olomouc	FN Olomouc	FN Olomouc (klinický genetik/kardiogenetik)	
FN Hradec Králové	FN Hradec Králové	FN Hradec Králové (klinický genetik)	
FN Ostrava		FN Ostrava (klinický genetik)	
FN Plzeň		FN Plzeň (klinický genetik)	
Liberec České Budějovice			

**Tabulka 4 – Zásady odběru materiálu pro genetickou analýzu na soudnělékařských pracovištích**

Kdy odebírat	Dle indikačních dg. kategorií (viz tabulku 2)
Co odebírat	Tkáň bohatá na lymfocyty (slezina, játra, uzliny) o velikosti 2 cm <sup>3</sup> nebo periferní krev v EDTA
Jak uchovávat	Nativní tkáň zamrazit na –80 °C / –20 °C / v roztoku RNALater v +8 °C
Kam dopravit	Dle dohody s koordinátory
Kdy dopravit	Co nejdříve, jak je to možné
Koho informovat	Hlavní koordinátor: scd@ikem.cz, kardiogenetik MUDr. A. Krebsová, Ph.D., krea@ikem.cz, scd@ikem.cz, ev. koordinátora lokálního multidisciplinárního týmu
Doprovodný materiál pro klinického kardiogenetika	Podepsaný informovaný souhlas pozůstalých a/nebo telefonní/elektronický kontakt na příbuzné, pitevní protokol, soudnělékařská diagnóza, histologický nález na myokardu
Kdy likvidovat materiál v případě nevyužití	Nejdříve za 3 měsíce (ideálně uchovávat delší dobu dle kapacitních možností pracoviště)

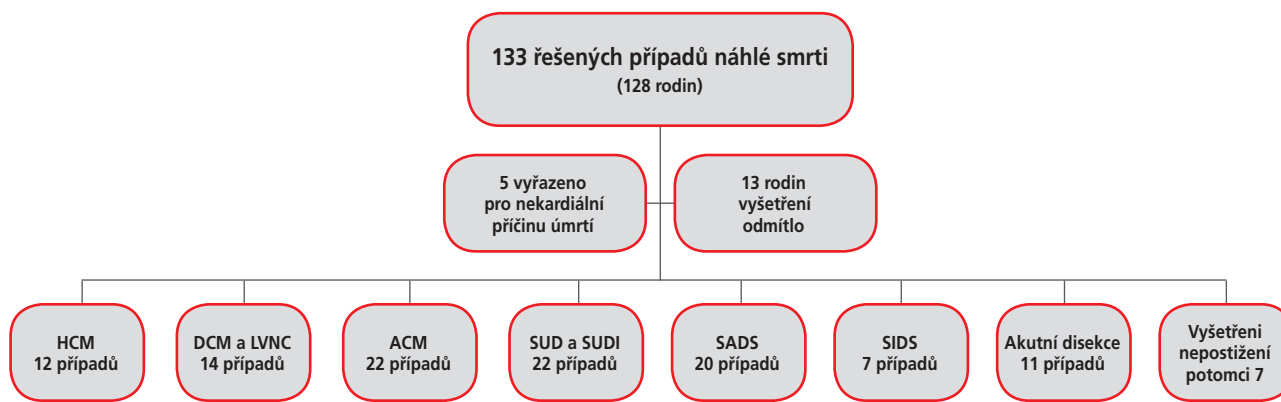
a zajistit jeho co nejčasnější transport ke genetické analýze). Alternativou bylo skladování vzorku tkáně v roztoku RNALater, a následné uchování až po dobu čtyř týdnů v chladicím boxu. V dalším kroku kontaktoval pitvající lékař příbuzné, kterým vysvětlil jeho podezření a předal jim informační dopis, kde je podstata vyšetření zemřelého spolu s nabídkou kardiologického vyšetření příbuzných srozumitelně popsána. V informačním dopise jsou uvedeny důležité telefonické i elektronické kontakty, které mohou pozůstalí využít. Pokud pozůstalí předběžně s vyšetřením zemřelého souhlasili a projevíli zájem o vlastní kardiologické vyšetření, zanechali u pitvajícího lékaře podepsaný informovaný souhlas a kontakt na sebe. Současně byli informováni koordinátoři studie, kteří zajistili přepravu materiálu na molekulárně-genetické pracoviště a v rozumném intervalu (přibližně tři měsíce) po náhlém úmrtí kontaktovali pozůstalé a pozvali je na konzultaci, pokud tak již sami neučinili.

Kromě případů SCD rozeznávaných a odeslaných lékaři provádějícími pitvu byly v rámci projektu řešeny další případy, na které byli kardiogenetici upozorněni příbuznými, kteří si možnost *post mortem* vyšetření a jejich vlastní screeningové vyšetření sami vyhledali nebo jim toto vyšetření bylo doporučeno ošetřujícím lékařem, nejčastěji

kardiologem. Některé rodiny s případem náhlého úmrtí kojence byly doporučeny na vyšetření přes specializovanou ambulanci v Thomayerově nemocnici ([www.ftn.cz/ambulance-pro-rizikove-deti-a-sids/](http://www.ftn.cz/ambulance-pro-rizikove-deti-a-sids/)).

Na podkladě studia pitevních protokolů, soudnělékařských diagnóz a výsledků histologického vyšetření srdce byly případy SCD rozděleny do kategorií SADS, SIDS, SUDS/SUDI, aneurysma/disekce hrudní aorty a kardiomyopatie hypertrofická (HCM), arytmogenní (ACM), dilatovaná (DCM) a nekompaktní (left ventricle non-compact cardiomyopathy, LVNC) (tabulka 1, obr. 3).

K izolaci DNA z dodaného biologického vzorku byl použit automatický izolátor MagCore HF16 plus (RBC Bioscience, Tchaj-wan) pracující na principu extrakce na magnetických kuličkách. Kvalita extrahované DNA byla kontrolována na fluorimetru Qubit 2.0 (Invitrogen, USA). Sekvenační knihovna byla připravena s použitím cílených prób pro 100 vybraných genů pro kardiovaskulární onemocnění a prostřednictvím exomových panelů od firmy Sophia Genetics: Sophia Clinical Exome Solution a Sophia Whole Exome Solution, od firmy Twist Bioscience panel Twist Comprehensive Exome. Samotná sekvence byla prováděna na analyzátoru Next Generation Sequencing (NGS) (Illumina, USA). Získaná sekvenační data byla hod-

**Obr. 3 – Rozložení řešených případů náhlé srdeční smrti řešených v rámci projektu**

Tabulka 5 – Charakteristika řešených případů náhlé kardiální smrti včetně anamnestických dat

Post mortem dg.	Počet	Pohlaví (Nr.)		Věk	Věkový průměr	RA (Nr.)	Nedávná infekce	Prvostupňový příbuzný s preexist. onemocněním	Denní doba úmrtí			Kde nastalo úmrtí		
		Muž	Žena						Den	Noc	NZ	Doma	Práce	Nemocnice
SUD/SUDI	21/1	14/1	7/0	1–54/2M	30,4/2M	2	4	0	12/1	5/0	4/0	14/0	1/0	1/1
SADS	20	12	8	4–55	31	4	3	3	10	8	2	14	1	0
SIDS	7	5	2	3Tý–5M	2,7M	0	2	1	3	4	0	6	0	0
ARVC	22	12	10	17–56	36	4	4	5	11	6	5	17	2	0
HCM	12	11	1	14–59	37,8	3	3	6	6	4	2	4	1	0
DCM	13	10	3	8–48	33,4	5	2	9	9	1	3	8	1	2
LVNC	1	1	0	35	35	0	0	1	0	1	0	1	0	0
Disekce	11	10	1	16–49	33,3	2	0	4	4	5	2	6	0	2
Nepostižení příbuzní	7	5	2	35–62	47,7	1	1	2	3	1	3	4	0	0
<b>Celkem</b>	<b>115</b>	<b>81</b>	<b>34</b>	<b>3Tý–62</b>	<b>31,8</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>35</b>	<b>59</b>	<b>35</b>	<b>21</b>	<b>74</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

nocena v programu Sophia DDM (Sophia Genetics, Švýcarsko) s použitím pomocných programů a databází (Alamut, ClinVar, Franklin Genoox aj.). Detekované varianty byly klasifikovány na základě standardů ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology) do pěti tříd DNA (klasifikace 1–5): benigní = klasifikace 1, pravděpodobně benigní = klasifikace 2, varianta nejasného významu = klasifikace 3, pravděpodobně patogenní = klasifikace 4, patogenní = klasifikace 5.<sup>14</sup> U variant třídy 3–4, 4 a 5 byla provedena segreganční analýza u příbuzných pomocí sekvenování cíleného úseku Sangerovým sekvenováním.

Pokud se výše uvedenými metodami nepodařilo získat dostatečně kvalitní materiál od zemřelého, bylo diagnostické genetické vyšetření pomocí NGS zacíleno na jasné postižené prvostupňového příbuzného nebo na oba žijící rodiče (při předpokladu, že vložka pro onemocnění musela být od jednoho z nich zděděna). Genetické screeningové vyšetření u zdravých potomků náhle zemřelého při absenci materiálu bylo v iniciální fázi projektu také prováděno, ale později s ohledem na minimální výpovědní hodnotu bylo od tohoto vyšetřování upuštěno.

Příbuzní byli objednáni nejdříve ke klinicko-genetické konzultaci, kde s nimi byla událost podrobně probrána, zjištěny okolnosti úmrtí včetně odebrání co nejpodrobnější osobní a rodinné anamnézy zemřelého. Příbuzným byla vysvětlena povaha pravděpodobné dědičné příčiny, vysvětlen způsob dědičnosti a z toho vyplývající rizika pro další rodinné příslušníky. Během konzultace byl sestaven rodokmen alespoň ve třech generacích. Dále byl získán souhlas s vyžádáním lékařské dokumentace náhle zemřelého i s molekulárně-genetickým vyšetřením zemřelého a jich samotných. Toto iniciovalo návazné laboratorní vyšetření. Příbuzní byli následně pozváni na odpovídající

kardiologická screeningová vyšetření<sup>5</sup> a konzultaci jejich výsledků spolu s výsledkem molekulárně-genetického vyšetření v intervalu přibližně šesti měsíců.

## Materiál a pacienti

V rámci časového intervalu studie (2016–2021) bylo řešeno celkem 133 případů náhle zemřelých osob (36 žen a 97 mužů, průměrný věk 30,7 roku). Tyto případy pocházely z celkem 128 rodin, v 5 rodinách se jednalo o vícenásobné úmrtí (obr. 3). V 75/133 případů (56,4 %) se jednalo o přímou indikaci pitvajíčích lékařů. U zbylých 58 případů byli řešitelé přímo kontaktováni pozůstalými na základě doporučení lékaře nebo jejich osobní iniciativy.

S genetickým vyšetřením zemřelého a kardiologickým screeningovým vyšetřením nevyslovili příbuzní či blízcí zemřelého primárně souhlas ve 4/133 (3,0 %) případů. Svůj prvotní souhlas s vyšetřením později odvolalo či nepotvrdilo dalších 9/133 příbuzných (6,8 %). V 5/133 případů (3,8 %) jsme po podrobné analýze pitvěního nálezu a okolností úmrtí nakonec vyloučili nebo neprokázali jistou kardiální příčinu a molekulárně-genetické vyšetření nebylo indikováno (obr. 3). Celkem se tedy naše klinická a anamnestická analýza náhlých srdečních úmrtí s indikací genetického vyšetření týkala 115 případů (34 žen a 81 mužů) ze 110 rodin.

Ze skupiny rodin, které si možnost vyšetření vyžádaly samostatně, se v 7/58 případů (12,1 %) nepodařilo získat materiál ze zemřelého ani jeho obou rodičů, nejčastěji z důvodu příliš dlouhého intervalu od události. V 5/7 případů jsme provedli molekulárně-genetické vyšetření u nepostižených prvostupňových příbuzných. Později jsme od tohoto postupu upustili a příbuzným dle platných standardů doporučili kardiologickou dispenzarizaci s kardiologickým screeningo-

Veřejné místo	Jinde	NZ	Činnost při úmrtí									Obtíže před smrtí	
			Běžná	Lehká	Středně náročná	Těžká	Spánek	Bdělý odpočinek	Jiná	NZ	Dlouho-dobé	Krátko-dobé	
2/0	1/0	2/0	7/1	1/0	1/0	0/0	4/0	3/0	1/0	4/0	12/1	8/1	
3	2	0	4	1	1	2	10	1	0	1	8	6	
0	1	0	0	0	0	0	7	0	0	0	6	1	
1	0	2	3	1	1	1	8	5	0	3	10	9	
5	0	2	1	3	0	3	3	1	0	1	6	6	
1	0	1	2	1	0	0	5	4	0	1	8	9	
0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
2	1	0	2	2	0	0	2	3	0	2	4	7	
0	1	2	0	0	1	0	2	1	0	3	2	4	
<b>14</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>41</b>	<b>19</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>57</b>	<b>51</b>	

NZ – neznámý; RA – rodinná anamnéza náhlého úmrtí u prvostupňového nebo druhostupňového příbuzného; den definován jako doba od 6.00–22.00 h, noc od 22.00–6.00 h; úmrtí jinde – např. ve volné přírodě, osobním autě apod.; běžná činnost – zhruba definována jako práce v domácnosti, osobní hygiena, vaření; lehká zátěž – zhruba volná chůze, lehká fyzická práce; těžká zátěž – běh, těžší fyzická práce; bdělý odpočinek – sedící osoba; dlouhodobé obtíže > 1 den, spíše týdny až roky; krátkodobé obtíže nejčastěji v intervalu jednoho dne při úmrtí (neúměrná únava, dušnost, kašel, tlak na hrudi, bušení srdce, horečnatý infekt).

vým vyšetřením v pravidelných intervalech do 50.–60. roku života.<sup>5,15,16</sup> Z této kohorty jsme vyšetřovali dva případy fibromuskulární dysplazie koronárních cév, tedy onemocnění zatím s neznámou genetickou příčinou.<sup>17</sup> S rodinami jsme se proto v obou případech dohodli pouze na jejich kardiologickém screeningovém vyšetření. *Post mortem* molekulárně-genetické vyšetření bylo nakonec provedeno a hodnoceno celkem ve 106 případech (obr. 3, tabulka 5).

Kardiologické screeningové vyšetření proběhlo u 328 přímých příbuzných formou klidového EKG a v případě vysloveného podezření na dědičnou kardiomyopatii u zemřelého pomocí transthorakální echokardiografie. Tato vyšetření byla doplněna ambulantní monitorací EKG a zátěžovým EKG testem, pokud bylo u zemřelého vysloveno podezření na dědičný arytmiický syndrom jako příčinu úmrtí (zejména případy SADS/SUDS). V případech *post mortem* podezření na ACM jsme dále doplnili vyšetření pozdních potenciálů. Příbuzní náhle zemřelých s akutní disekcí byli vyšetřeni echokardiograficky a aorta znázorněna v celém jejím průběhu pomocí výpočetní tomografie nebo magnetické rezonance (CT/MR). Pokud u vyšetřených byly nalezeny známky některého z dědičných kardiovaskulárních onemocnění, byla doplněna další vyšetření dle individuální diagnózy k lepšímu odhadu rizika život ohrožujících arytmií (LTVA) formou MR, programované stimulace komor nebo farmakologických záťažových testů dle platných mezinárodních doporučení.<sup>5</sup>

## Výsledky

Po iniciální stratifikaci jsme komplexní kardiogenetické vyšetření případů SCD provedli u 115 případů SCD (34 žen, 81 mužů) ze 110 rodin. Z důvodů absence materiálu

nebo smysluplnosti molekulárně-genetického vyšetření byla laboratorní molekulárně-genetická analýza provedena ve 106 případech. Průměrný věk zemřelých byl 31,8 roku, při vyjmutí kategorie SIDS a SUDI dosáhl průměrný věk zemřelých 34,2 roku.

## Vyhodnocení anamnestických dat (tabulka 5)

### Rodinná anamnéza

V rodinách náhle zemřelých jsme zaznamenali náhlé úmrtí u prvostupňového nebo druhostupňového příbuzného ve 21/115 (18,2 %) případů. Ve vyšetřovaných rodinách byl ještě před zahájením kardiologického kaskádového screeningu jeden nebo více příbuzných v odborné péči pro onemocnění srdečního svalu ve 33/115 případů (28,6 %). Současné náhlé úmrtí a příbuzný s onemocněním byly zaznamenány v 5/115 (4,3 %) případů.

### Osobní anamnéza

Z hlediska anamnestických údajů o náhle zemřelém byl údaj o dlouhodobých potížích (např. kolaps či synkopa, epilepsie, dlouhodobá nepřírozená únava, dušnost, palpitace apod.) dohledán v 57/115 případů (49,5 %). V 51/115 případů (42,6 %) náhle zemřelý jedinec dlouhodobými potížemi netrpěl, ale náhlému úmrtí předcházely obdobné obtíže v intervalu kratším než 24 hodin, v 7 případech nebyly tyto údaje dostupné. Horečnatý infekt předcházel úmrtí v 19/115 případů (16,5 %). Absence dlouhodobých i krátkodobých obtíží byla zaznamenána jen u 27/115 (23,5 %) případů (tabulka 5).

### Denní doba

O úmrtí v denní době se jednalo v 59/115 případů (51,0 %), u 35/115 případů (30,4 %) šlo o úmrtí v noci a u 21/115 pří-

padů (18,2 %) nebyla denní doba známa či zjistitelná. Ve všech kategoriích pitevních diagnóz kromě SIDS a disekce převyšoval počet úmrtí ve dne počet úmrtí v noci.

### Místo úmrtí

Nejčastějším místem úmrtí byl domov, kde došlo k úmrtí celkem v 74/115 případech (64,3 %). Následovalo veřejné místo, kde došlo k úmrtí ve 14/115 případech (12,2 %). V lůžkovém zdravotnickém zařízení, na jiném neurčeném místě a kategorii „místo úmrtí neznámo“ naplnilo shodně vždy 6/115 případů (7,0 %). Na jiném blíže určeném místě, např. ve volné přírodě, došlo k úmrtí v 7 případech (6,1 %), v práci v 6 případech (5,2 %) (tabulka 5).

### Denní činnost a fyzická aktivita

K úmrtí docházelo nejčastěji ve spánku, a to ve 41/115 případech (35,7 %). Ve 20/115 případech (17,4 %) došlo ke kolapsu či úmrtí při běžné denní činnosti, v 18 případech (15,7 %) při bdělém odpočinku, v 9 případech (8,7 %) při lehké fyzické aktivitě, v 6 případech (6,1 %) při těžké fyzické aktivitě (dlouhodobý běh, těžká fyzická práce), ve 4 případech (2,6 %) při středně těžké fyzické aktivitě a v 15 případech nebyly údaje o činnosti či aktivitě, během které došlo ke smrti, známy (tabulka 5).

### Molekulárně-genetické vyšetření

Molekulárně-genetické vyšetření bylo provedeno přímo z izolované DNA náhlé zemřelého v 75/106 případech (70,8 %). Pro nekvalitní vzorek DNA byla u dalších 21/106 případů (19,8 %) provedena analýza NGS u jasně postiženého prvostupňového příbuzného a v 10/106 případech (9,4 %) u obou rodičů, kdy v případě nálezu suspektní varianty byla cíleně potvrzena u zemřelého. Vysoce pravděpodobná nebo jistá molekulární etiologie (klasifikace DNA 4 nebo 5) byla ze 106 molekulárně-geneticky vyšetřených případů SCD zjištěna ve 21/106 případech (19,8 %). V případě jasně postižených prvostupňových příbuzných (náhlé úmrtí v 21 rodinách, postižený nemocný ve 33 rodinách, ale rodiny s náhlým úmrtím i postiženým příbuzným 5) až ve 16/49 (32,6 %).

### Kategorie úmrtí dle výsledků pitvy

Dle pitevních diagnóz jsme řešili celkem 22 případů SUDS/SUDI, 20 případů SADS, 7 případů SIDS (2 ženy a 5 mužů), 12 případů HCM, 13 případů DCM, 22 případů ACM, 1 případ LVNC a celkem 11 případů náhlého úmrtí na disekci aorty nebo koronárních cév (obr. 2, tabulky 5 a 6).

### SUDS + SUDI

Do této kategorie bylo zařazeno 22 případů, 7 žen a 15 mužů, jejichž průměrný věk byl 30,4 roku (2 měsíce – 54 let). Celkem 18 případů bylo dodáno z pracovišť soudního lékařství, ve 4 případech bylo vyšetření doporučeno ošetřujícím kardiologem. Na základě genetické analýzy byly zařazeny 4/22 (18 %) případů do klasifikace DNA 4 nebo 5 (geny *TTN*, *FLNC*, *RYR2* a *TNNT2*). Genetická stratifikace stanovila diagnózu DCM/ACM ve 3/22 případů (13,6 %), diagnózu katecholaminergní polymorfnní komorové tachykardie (CPVT) v 1/22 případů (4,5 %). Vyšetřeno bylo celkem 67 příbuzných, přičemž u 20 z nich (33,3 %) byl zjištěn rizikový genotyp nebo fenotyp dědičného onemocnění a nabídnuta kardiolo-

gická dispenzarizace s individualizovanou péčí (tabulky 6 a 7).

### SADS

Do kategorie SADS bylo zařazeno 20 případů, 8 žen a 12 mužů, jejichž průměrný věk byl 31 let (4–55 let). Celkem 15 případů bylo dodáno z pracovišť soudního lékařství, v jednom případě bylo vyšetření doporučeno ošetřujícím kardiologem a 4 případy byly zařazeny na základě zájmu rodiny po úmrtí v rodině. Ve 2/20 případů (10,0 %) byla identifikována varianta klasifikace DNA 4 nebo 5 v genu *KCNH2* a genu *RYR2*. Genetická stratifikace tedy stanovila diagnózu dědičného arytmiického syndromu typu dlouhého intervalu QT typu 2 (LQT2) v 1/20 případů (5,0 %) a CPVT v 1/20 případů (5,0 %). Vyšetřeno bylo celkem 62 příbuzných, přičemž u 13 z nich (20,6 %) byl zjištěn rizikový genotyp nebo fenotyp dědičného onemocnění a nabídnuta kardiologická dispenzarizace s individualizovanou péčí (tabulky 6 a 7).

### HCM

Do kategorie HCM bylo zařazeno 12 případů. Celkem se jednalo o 1 ženu a 11 mužů, jejichž průměrný věk byl 37,8 roku (14–59 let). Celkem 7 případů bylo dodáno z pracovišť soudního lékařství, ve 3 případech doporučil vyšetření spádový kardiolog příbuzného a 2 případy byly zařazeny na základě zájmu rodiny po úmrtí v rodině. Na základě genetické analýzy byly zařazeny 4/12 (33 %) případů do klasifikace DNA 4 nebo 5 (geny *MYBPC3*, *FHL1*, *MYPN*, *GLA* – *KCNQ1*). U náhlého úmrtí ženy ve věku 59 let bylo dle genetické stratifikace zjištěno nerozeznávané stáda- vé onemocnění typu sfingolipidózy, konkrétně Fabryho choroba (gen *GLA*). Současně měla i dědičný arytmiický syndrom typu dlouhého intervalu QT typu 1 (LQT1 – gen *KCNQ1*). Tato rodina se přihlásila sama, neboť se v ní udála dvě další náhlá úmrtí a sestra zemřelé měla dlouhodobé srdeční obtíže bez dosud přesně stanovené diagnózy. *Post mortem* vyšetření její sestry vedlo ke stanovení diagnózy u žijící příbuzné. Toto umožnilo nabídnout jí a dalším dvěma genotyp-pozitivním rodinným příslušníkům péči ve specializovaném centru, včetně enzymové substituční terapie tohoto onemocnění, jejíž efektivita je prokázána ve vícero studiích.<sup>18,19</sup> Vyšetřeno bylo celkem 44 příbuzných, přičemž 16 z nich (37,2 %) má fenotyp dědičného kardiovaskulárního onemocnění, případně nese rizikový genotyp a byla jim nabídnuta kardiologická dispenzarizace s individualizovanou péčí (tabulky 6 a 7).

### DCM + jeden případ LVNC

Do této kategorie bylo zařazeno 13 případů s pitevním obrazem DCM a jeden případ s morfologickým nálezem LVNC. Celkem se jednalo o 3 ženy a 11 (1 LVNC) mužů, jejichž průměrný věk byl 33,4 roku (8–48 let). Pět případů bylo dodáno z pracovišť soudního lékařství, dalších 5 vyšetření bylo na základě doporučení ošetřujícího kardiologa jednoho z žijících příbuzných a 4 případy byly zařazeny na základě zájmu rodiny po úmrtí v rodině. Celkem 5/14 (35,7 %) případů spadalo na základě genetické analýzy do klasifikace DNA 4 nebo 5 (geny *TTN* [třikrát], *FLNC stop*, *RBM20*). Všechny geny jsou rozeznávanými molekulárními příčinami DCM s rizikem významných poruch srdečního rytmu. Vyšetřeno bylo celkem 41 příbuzných,



přičemž u 11 z nich (29,7 %) byl zjištěn rizikový genotyp, případně fenotyp kardiomyopatie a byla jim nabídnuta kardiologická dispenzarizace s individualizovanou péčí (tabulky 6 a 7).

### ACM

K diagnóze ACM bylo přiřazeno 22 případů, 10 žen a 12 mužů, jejichž průměrný věk byl 36,0 let (17–56 let). Celkem 14 případů bylo dodáno z pracovišť soudního lékařství, v jednom případě doporučil k vyšetření ošetřující kardiolog nemocného příbuzného a 8 případů bylo zařazeno na základě zájmu rodiny po úmrtí v rodině. Na základě genetické analýzy byly 2 případy zařazeny do klasifikace DNA 4 nebo 5 (pozitivita *SCN5A*, *FLNC* stop). Oba geny patří mezi rozeznávané molekulární příčiny arytmogenní kardiomyopatie s rizikem život ohrožujících arytmí. Vyšetřeno bylo celkem 73 příbuzných, z nichž u 11 (22,5 %) byl zjištěn rizikový genotyp a/nebo fenotyp dané kardiomyopatie a byla jim nabídnuta kardiologická dispenzarizace s individualizovanou péčí (tabulky 6 a 7).

### Akutní disekce

Do této kategorie bylo zařazeno celkem 11 případů, přičemž ve 2 případech se jednalo o fibromuskulární dysplazii koronárních tepen (oba případy muži), v jednom případě o spontánní disekci koronární tepny (žena) a zby-

lých 8 případů připadlo na akutní disekci aorty. Celkem se jednalo o 1 ženu a 10 mužů, jejichž průměrný věk byl 33,3 roku (16–49 let). Pět případů bylo dodáno z pracovišť soudního lékařství, ve 3 případech doporučil vyšetření ošetřující kardiolog jednoho z příbuzných a 3 případy byly zařazeny na základě zájmu rodiny po úmrtí v rodině. Na základě genetické analýzy byly 3 případy zařazeny do klasifikace DNA 4 nebo 5 (geny *COL3A1* [dvakrát], *TGFBR1*). Genetická stratifikace určila tedy diagnózu vaskulárního Ehlersova–Danlosova syndromu (EDS) u dvou vyšetřených, náhle zemřelých mladých mužů, u třetího z nich diagnózu Loyesova–Dietzova syndromu typu 1 (LDS1). Vyšetřeno bylo celkem 31 příbuzných, přičemž 9 z nich (29,0 %) je v riziku akutní disekce nebo již s dilatací aorty a byla jim nabídnuta kardiologická dispenzarizace s individualizovanou péčí (tabulky 6 a 7).

### SIDS

Do kategorie SIDS bylo zařazeno 7 případů. Celkem se jednalo o 2 dívky a 5 chlapců, jejichž průměrný věk byl 0,3 roku (3 týdny – 5 měsíců). Čtyři případy byly dodány z pracovišť soudního lékařství, zbylé případy byly zařazeny na základě zájmu rodiny po úmrtí v rodině a doporučení specializované ambulance. Jistá příčinná varianta nebyla v žádném z případů nalezena. V jedné rodině byla nalezena varianta nejasného významu, která souvisí s feno-

**Tabulka 6 – Výsledky post mortem genetického vyšetření včetně kardiologického screeningového vyšetření příbuzných v riziku**

Post mortem diagnóza	Nr.	Pohlaví	Věk (roky)	Nr. pozitivní výsledek (varianta DNA 4 nebo 5)	Gen	Nr. vyšetření příbuzní/ fenotyp nebo genotyp pozitivní případy
HCM	12	1 žena, 11 mužů	14–59	4/12 (33 %)	<i>MYBPC3</i> , <i>FHL1</i> , <i>MYPN</i> , <i>GLA</i> , <i>KCNQ1</i> (jako druhá DNA varianta)	44/15
DCM	13	3 ženy, 10 mužů	8–48	4/13 (31 %)	<i>TTN</i> (3x), <i>RBM 20</i> , <i>FLNC</i> (stop)	38/11
LVNC	1	1 muž	35	1/1	<i>TTN</i>	3/0
ARVC	22	10 žen, 12 mužů	17–56	2/22 (9 %)	<i>SCN5A</i> , <i>FLNC</i> (stop)	73/11
Akutní disekce	11	1 žena, 10 mužů*	16–49	3/9 (33 %)	<i>TGFBR1</i> , <i>Col3A1</i> (2x)	31/9
SIDS	7	2 ženy, 5 mužů	< 1	0/7		20/6
SADS	20	8 žen, 12 mužů	4–55	2/10 (20 %)	<i>KCNH2</i> , <i>RYR2</i>	62/13
SUDS/SUDI	22	7 žen, 15 mužů	0–56	4/22 (18 %)	<i>RYR2</i> , <i>TNNT2</i> , <i>TTN</i> , <i>FLNC</i> (stop)	67/20
Vyšetření nepostížených příbuzných <sup>#</sup>	7	4 ženy, 3 muži	4–38	0/5*		8/0

\* 2 muži zemřeli na dg. fibromuskulární dysplazie koronárních cév, genetické vyšetření nebylo provedeno.

\* 2 příbuzní byli vyšetřeni již jen klinicky, molekulárně-genetické vyšetření „naslepo“ nebylo doporučeno.

<sup>#</sup> Prvostupňoví příbuzní zemřeli na SUDS (2 případy), SADS (3 případy), HCM (1 případ), akutní disekce aorty (1 případ).

Tabulka 7 – Seznam nalezených variant DNA pravděpodobně a jisté příčinných (třídy 4 a 5)							
Přívěrní dg.	Gen	Omim Nr.	Onemocnění	Varianta	Třída	Klasifikace ACMG	Poznámka
SADS	KCNH2	* 152427	LQT2	NM_000238.4 (KCNH2):c.43del (p.Leu15Trpfs*45)	5	PVS1, PM2, PP1	
	RYR2	* 180902	CPVT	NM_001035.3 (RYR2):c.7202G>A p.(Arg2401His)	5	PS2, PM2, PM5, PP3, PP5	
SUD/SUDI	TTN	* 188840	Arytmogenní kardiomyopatie	NM_001256850.1 (TTN):c.98437del p.(Glu32813Asnfs*3)	5	PVS1, PM2, PP5	
	TNNT2	* 191045	Dilatační kardiomyopatie	NM_000364.3 (TNNT2):c.40G>T p.(Glu14*)	5	PVS1, PM2, PP3	
	FLNC	* 102565	Arytmogenní kardiomyopatie	NM_001458.5 (FLNC):c.3070C>T p.(Gln1024*)	5	PVS1, PM2, PP3	
HCM	RYR2	* 180902	CPVT	NM_001035.3 (RYR2):c.1197G>A p.(Met399Ile)	4	PM1 PM2, PP1, PP3	
	MYBPC3	* 600958	Sarkomerická varianta HCM	NM_000256.3 MYBPC3:c.1227-13G>A	4	PM2, PP3, PS1, PS3, PM2	
	FHL1	* 300163	Chromozom X vázaná muskulární dystrofie s rizikem HCM a LTVa	NM_001449.4 (FHL1):c.7G>T p.(Glu3*) HET	5	PVS1, PM2, PP3	
	GLA KCNQ1	* 300644 * 607542	Andersonova–Fabryho choroba LQT1	NM_000169.3 (GLA):c.644A>G (p.Asn215Ser) HET NM_000218.2 (KCNQ1):c.1781G>A p.(Arg594Gln) HET	5 5	PM1, PM2, PP3, PP5 PM1, PP2, PP3, PP5, PS3	
DCM	MYPN	* 608517	HCM	NM_032578.4 (MYPN):c.3263G>A (p.Arg1088His)	4	PM2, PP5, PP1	
	TTN	* 188840	DCM/ACM	NM_001256850.1 (TTN):c.33260_33261del (p.Tyr11087Cysfs*3)	4	PVS1, PM2	
	TTN	* 188840	DCM/ACM	NM_001256850.1 (TTN):c.41745_41748del (p.Glu13916Profs*28)	4	PVS1, PM2	
	TTN	* 188840	DCM/ACM	NM_001256850.1 (TTN):c.76201G>T p.(Glu25401*) HET	4	PVS1, PM2	
ARVC	RBM20	* 613171	DCM/ACM	NM_001134363.2 (RBM20):c.1900C>T p.(Arg634Trp)	5	PM1, PM2, PM5, PP3, PP5	
	FLNC	* 102565	Arytmogenní kardiomyopatie	NM_001458.4 (FLNC):c.102G>A p.(Trp34Ter)	5	PVS1, PM2, PP3, PP5	
	FLNC	* 102565	Arytmogenní kardiomyopatie	NM_001458.5 (FLNC):c.6406dup p.(Glu2136Glyfs*20)	5	PVS1, PM2, PP3	
	SCN5A	* 600163	Arytmogenní kardiomyopatie/ dědičný arytmický syndrom	NM_000335.5 (SCN5A):c.4219G>A (p.Gly1407Arg)	5	PS1, PM2, PP3, PP1	
Disekce	COL3A1	* 120180	Vaskulární Ehlersův–Danlosův syndrom	NM_000090.3 (COL3A1):c.2654G>A (p.Gly885Asp)	4	PM1, PM2, PP2, PP3	
	COL3A1	* 120180	Vaskulární Ehlersův–Danlosův syndrom	NM_000090.3 (COL3A1):c.1330G>A p.(Gly444Arg)	5	PS1, PS2, PM1, PM2	
	TGFBR1	* 190181	Loyesův–Dietzův syndrom typu 1	NM_004612.3 (TGFBR1):c.1460G>A (p.Arg487Gln) het	5	PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5	
	KCNE1	* 176261	LQT5 lite	NM_000219.5 (KCNE1):c.253G>A p.(Asp85Asn)	RF		

Tabulka 8 – Nalezené DNA varianty nejasného významu (VUS)

Přítavný dg.	Gen	Omim Nr.	Onemocnění	Varianta	Třída	Klasifikace ACMG	Poznámka
HCM	MYH7	* 160760	HCM	NM_000257.4 (MYH7):c.2908G>T (p.Ala970Ser)	3	PM2, PP2	
	MYBPC3	* 600958	HCM	NM_000256.3 (MYBPC3):c.844C>T p.(Arg282Trp)	3	PM2, PP3	Kumulativní efekt mutací?
	ANK2	* 106410	LQT4	NM_001148.5 (ANK2):c.6100G>A p.(Gly2034Arg)	3	PM2, PP3	
	PRKAG2	* 602743	Střádavé onemocnění, glykogenóza	NM_016203.4 (PRKAG2):c.593dupC (p.Asp199GlyfsTer74)	3	PM2, PP3	
	SCN10A	* 604427	Dědičný arytmiický syndrom/syndrom epizodické bolesti	(SCN10A):c.472T>G p.(Tyr158Asp)	3	PM2, PP3	
DCM	DES	* 125660	DCM/ACM	(DES):c.976C>T (p.His326Tyr)	3	PM2, PP2, PP3	Souhlasí segregace
	ELN	* 130160	Dědičné onemocnění pojiva	NM_000501.3 (ELN):c.1315+1G>A	3		
	FLNA	* 300017		NM_001110556.1 (FLNA):c.875A>G p.(Glu292Gly)	3		
	SLC4A3	* 106195	DCM	NM_005070.4 (SLC4A3):c.2909G>A p.(Trp970*)	3	PM2, PP3	
	TTN	* 18884	DCM	NM_001256850.1 (TTN):c.91142_91144del p.(Lys30381del)	3	PM2, PP3	
FLNC	* 102565	DCM/ARVC	(FLNC):c.1732G>T (p.Gly578Cys)	3	PM2, PP3		
ARVC	LMNA/C	* 150330	DCM/ARVC	NM_170707.4 (LMNA):c.1660G>A (p.Glu554Lys)	3	PM2, PP2, BP4	Souhlasí segregace ve více generacích
	LMNA/C	* 150330	DCM/ARVC	NM_170707.4 (LMNA):c.1489-4C>T	3	PM2	
	DSP	* 125647	ARVC	NM_004415.3 (DSP):c.4558A>G p.(Ser1520Gly)	3	PM2, PP3	Souhlasí segregace ve více generacích
	DES	* 125660	ARVC/DCM	NM_001927.4 (DES):c.641A>C p.(Asp214Ala)	3	PM2, PP2, PP3	
	SCN5A	* 600163	ARVC/LQT3 apod.	NM_001160161.1 (SCN5A):c.246C>A (p.Asp82Glu)	3	PM2, PP2, PP3	
SUD	CTNNA3	* 607667	ARVC	NM_013266.4 (CTNNA3):c.592C>A (p.Pro198Thr)	3	PM2, BP4	
	RYR2	* 180902	CPVT	NM_001035.2 (RYR2):c.836C>T (p.Thr279Met)	3	PP2, PP3, PM2	
	NEBL	* 605491	DCM	NM_006393.2 (NEBL):c.2149-1G>A HET	3	BS1, PM2	
	PRKAG2	* 602861	HCM	NM_001304527.1 (PRKAG2):c.68G>A p.(Arg23His)	3	PM2	Kumulativní efekt mutací?
	MYH6	* 602743		NM_002471.3 (MYH6):c.365G>T p.(Cys122Phe)	3	PM2, PP3	
CSRP	* 123876	HCM	(CSRP3):c.10T>C p.(Trp4Arg)	3			
SADS	SCN10A	* 604427	Dědičný arytmiický syndrom/syndrom epizodické bolesti	NM_00193306.2 (SCN10A):c.3784C>T p.(Arg1262*)	3	PM2, PP3	
	MYLK2	* 606566	HCM	(MYLK2):c.1754_1755insTCC p.(Ile585_Ser586insPro)	3	PM2, PM4, PP3	
	KCNH2	* 152427	LQT2	NM_000238.3 (KCNH2):c.1717A>G (p.Asn573Asp)	3		
	CACNA1C	* 114205	LQT8	NM_199460.2 (CACNA1C):c.202G>A (p.Ala68Thr)	3	PM2, PP3	Kumulativní efekt mutací?
	DPP	* 126141	Familiární komorová fibrilace	NM_130797.4 (DPP6):c.2350T>A p.(Phe784Ile)	3	PM2, PP3	
DSP	* 125647	ARVC	NM_004415.2 (DSP):c.3616T>A (p.Leu1206Ile)	3	PM2, PP3		
SIDS	KCNT1	* 608167	Noční frontální epilepsie s rizikem apnoe	NM_001272003.1 (KCNT1):c.2017G>A p.(Asp673Asn)	3	PM2, PP1, BP6	Souhlasí segregace v rodině

typem a v rodině u 5 klinicky postižených, prvo- i druhostupňových příbuzných segreguje s klinickým postižením. Tato varianta je popsána v kapitole věnované variantám nejasného významu (VUS) níže v textu (tabulky 6 a 8).

### **Vyšetření zdravých potomků náhle zemřelých**

Molekulárně-genetické vyšetření s cílem vyloučit známé formy dědičného onemocnění u prvostupňových příbuzných – zdravých potomků, kteří nevykazovali žádné jisté známky dědičného kardiovaskulárního onemocnění, nepřineslo nález žádné jisté příčinné varianty DNA (tabulka 6). V těchto případech se jednalo o pitevní diagnózu HCM nebo akutní disekce aorty, v dalších 2 případech se dle pitevní zprávy jednalo o SUDS a ve 3 případech o SADS prvostupňového příbuzného.

### **LQT5 lite**

Ve skupinách SUDS, SADS, ARVC a DCM jsme vždy u jednoho zemřelého identifikovali známou rizikovou variantu DNA v genu pro draslíkový kanál: NM\_000219.5(KCNE1): c.253G>A p.(Asp85Asn). Přítomnost této varianty definuje diagnózu syndromu dlouhého intervalu QT typu 5 s lehkým průběhem a neúplnou penetrancí.<sup>20,21</sup>

### **Variety DNA neznámého významu (VUS, klasifikace 3)**

V rámci molekulárně-genetického vyšetření jsme našli 29/106 (27,3 %) variant nejasného významu. Jednalo se o varianty DNA v genech, jejichž změny jsou rozeznávanou příčinou jednotlivých kardiomyopatií či dědičných arytmiických syndromů. Nicméně i přesto, že dle kritérií ACMG jde o varianty velmi vzácné (kritérium PM2) a dle funkčních programů významně mění funkci genového produktu (kritérium PP3), dle uznaných diagnostických kritérií jsou stále variantami nejasného významu (VUS) (tabulka 8). Tuto klasifikaci nepozměnil ani fakt, že některé z nich segregovaly s onemocněním u prvo- i druhostupňových příbuzných (kritérium PP1) dle ACMG: Genetic Variant Interpretation Tool University of Maryland School of Medicine (umaryland.edu).<sup>14</sup> V případě náhlého úmrtí novorozence jsme našli variantu neznámého významu v genu *KCNT1*, která ale v rozsáhlé rodině segregovala s fenotypem, který souvisí s popisovanými projevy onemocnění v literatuře<sup>22</sup> (tabulka 8). Protože se jedná o onemocnění, které je dle literatury možné specificky léčit, tuto variantu jsme rodině oznámili a odkázali je na specializované pracoviště.

### **Kardiogenetické vyšetření příbuzných**

Z 328 vyšetřených příbuzných mělo pozitivní genotyp nebo fenotyp dědičného kardiovaskulárního onemocnění celkem 83 vyšetřených příbuzných (25,3 %). Tento počet zahrnuje i příbuzné, kteří nesou variantu VUS a současně mají známky dědičného onemocnění. V jednom případě byl na základě kardiologické rizikové stratifikace implantován kardioverter-defibrilátor (ICD). V případě syndromu LDS1 podstoupila sestra zemřelého v rámci primární prevence akutní disekce kardiokirurgickou náhradu ascendentní aorty. V ostatních případech obdrželi příbuzní se známkami dědičného onemocnění s klinickými příznaky nebo jasným rizikovým genotypem odpovídající doporučení pro úpravu životního stylu, případně terapii v rámci primár-

ní prevence náhlého úmrtí. Dále jsme příbuzným nabídli dlouhodobou kardiologickou dispenzarizaci. Pravidelná kardiologická vyšetření jsme doporučili všem prvostupňovým rodinným příslušníkům, kde aktuálně nebyl nalezen jasný fenotyp ani genotyp dle současných doporučení.<sup>5,14</sup>

## **Diskuse**

Tato práce přináší doposud nejrozsáhlejší studii molekulárních příčin náhlého úmrtí v České republice. Její hlavní výsledky lze shrnout následovně: 1) Většina postižených rodin v ČR má zájem o *post mortem* analýzu a vlastní kardiologické screeningové vyšetření. 2) Záchyt příčinných DNA variant v naší kohortě je v 19,8 % případů, což zcela odpovídá publikovaným zahraničním výstupům. 3) Ve 28,6 % rodin byl prvostupňový příbuzný v kardiologické péči pro srdeční selhání či arytmií a lze předpokládat, že části náhlých úmrtí by bylo možné zabránit pomocí kaskádového rodinného screeningu. 4) V rámci této studie jsme odhalili 83 příbuzných v riziku onemocnění a jeho závažných komplikací.

### **Multidisciplinární spolupráce**

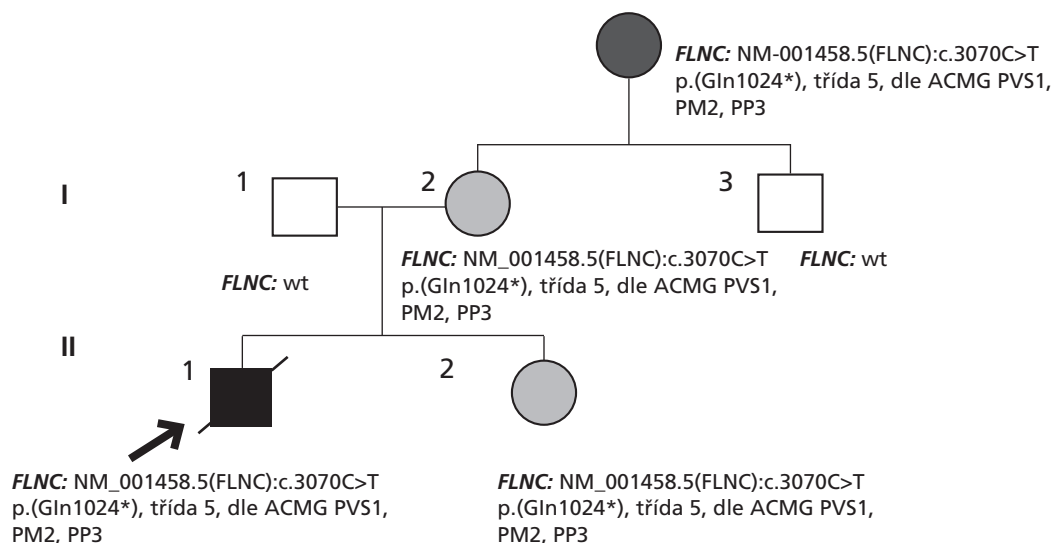
Jedním z důležitých dopadů studie bylo postupné rozšíření spolupráce mezi různými subjekty. Projekt byl zpočátku omezen na fakultní pracoviště v Praze a Olomouci. Soustavnou přednáškovou činností a komunikací se podařilo postupně významně rozšířit povědomí o této problematice nejen v kardiologické, ale i soudnělékařské společnosti v ČR (tabulka 3). Tím se velmi navýšil počet spolupracujících odborníků a následně i počet vyšetřených případů oprávněných k tomuto typu diagnostiky. Velkou výhodou vidíme v centralizaci molekulárně-genetického vyšetření, čímž jsme zajistili jednotné metodické postupy a v neposlední řadě i posuzování identifikovaných variant DNA se standardizovaným přidělením odpovídajících diagnostických kritérií dle ACMG, která se jinak mohou v molekulárně-genetické praxi lišit mezi jednotlivými laboratořemi.

### **Charakteristika řešených případů náhlé kardiální smrti včetně anamnestických dat**

Naprostá většina náhlých úmrtí se udála ve dne a v domácím prostředí při běžné činnosti nebo ve spánku, což odpovídá mezinárodním studiím.<sup>23</sup> Pouze 6,1 % zemřelých zemřelo při intenzivní sportovní nebo fyzické aktivitě. Do studie nebyl zařazen ani jeden případ náhlého úmrtí vrcholového sportovce. Muži tvořili v našem souboru většinu případů náhlých úmrtí. Studie ověřila, že naprostá většina rodin (120/133, 90,2 %) má zájem o vyšetření příčiny úmrtí u jejich příbuzného i o kardiologické screeningové vyšetření dospělých i nezletilých potomků.

### **Molekulárně-genetické výstupy**

Celkové výsledky molekulárně-genetického vyšetření u zemřelých, včetně nálezů v jednotlivých podskupinách dle pitevní diagnózy v naší studii odpovídají publikovaným mezinárodním studiím obdobného rozsahu.<sup>4,24-26</sup> Na základě našich zkušeností a v souladu s mezinárodními studiemi lze tedy očekávat, že genetická stratifikace vede k odhalení jednoznačně dědičného onemocnění u zhruba 20 %, tedy u přibližně jednoho z pěti případů.



Obr. 4 – Příklad náhle zemřelého nezletilého chlapce a neúplná penetrance příčinné varianty DNA u příbuzných žen v rodině.

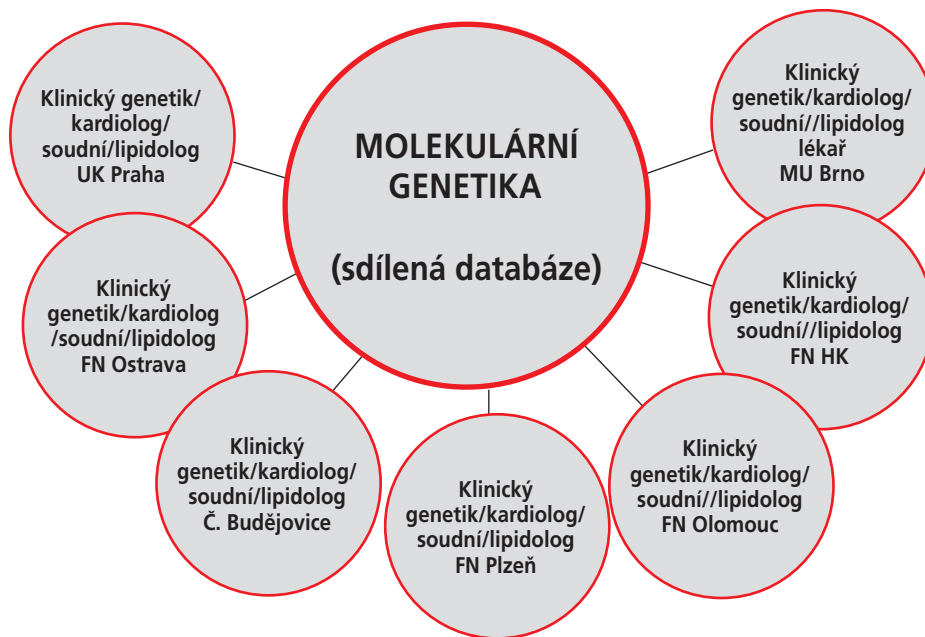
Popis: 13letý chlapec, který zemřel náhle během distanční výuky doma. Před smrtí si opakovaně stěžoval na rychlé bušení srdce, nikdy ale neupadl do bezvědomí. Protože i starší sestra zemřelého měla palpitace, v minulosti diagnostikované jako život neohrožující supraventrikulárního charakteru a podstoupila jejich úspěšnou radiofrekvenční ablací, nepřikládali rodiče obtížím takovou závažnost a chlapce nenechali časně vyšetřit. Genetické vyšetření nakonec prokázalo příčinnou trunkující variantu v genu pro FLNC, kterou nesla sestra, matka a její matka. Podrobné kardiologické screeningové vyšetření u žijících příbuzných žen neprokázalo žádnou jistou formu strukturálního onemocnění, opakovaně nebyly v dlouhodobé monitoraci a při zátěži prokázány významné poruchy srdečního rytmu. Sestra i matka dostaly preventivně beta-blokátory, byla jim nabídnuta dlouhodobá kardiologická dispenzarizace, zatím nebyl implantován defibrilátor (ICD) pro převyšující rizika implantačního výkonu a jeho přítomnosti nad rizikem arytmií

V rámci molekulárně-genetické analýzy jsme potvrdili výrazné proarytmické působení trunkujících variant v genu pro filamin C (*FLNC*) zejména u mužského pohlaví.<sup>27</sup> V naší studii jsme ji identifikovali jako jasnou molekulární příčinu u tří jedinců ze skupiny SUDS, DCM a ACM. Různorodé pitevní nálezy korelují s popsány klinickými projevy genu *FLNC* a ukazují také na známý fakt, že arytmiické komplikace mohou předcházet rozvoji jednoznačných strukturálních změn srdečního svalu.<sup>28,29</sup> Rozdíly v závažnosti průběhu kardiomyopatií i počtu náhlých úmrtí mužů byly opakovaně popisovány<sup>30,31</sup> a v našem souboru vícekrát pozorovány, zejména pro příčinné varianty v genu titin (*TTN*) a filamin C (*FLNC*). Jako názorný příklad uvádíme případ náhle zemřelého 13letého chlapce, který zemřel během distanční výuky doma. Před smrtí si opakovaně stěžoval na rychlé bušení srdce, nikdy ale neupadl do bezvědomí. Protože i starší sestra zemřelého měla palpitace, v minulosti diagnostikované jako život neohrožující supraventrikulární arytmie, a podstoupila úspěšnou radiofrekvenční ablací, nepřikládali rodiče obtížím takovou závažnost a chlapce nenechali časně vyšetřit. Genetické vyšetření nakonec prokázalo příčinnou trunkující variantu v genu pro *FLNC*, kterou nesla sestra, matka a její matka. Podrobné kardiologické screeningové vyšetření u žijících příbuzných žen neprokázalo žádnou jistou formu strukturálního onemocnění, opakovaně nebyly v dlouhodobé monitoraci a při zátěži prokázány významné poruchy srdečního rytmu. Sestra i matka dostaly preventivně beta-blokátory, byla jim nabídnuta dlouhodobá kardiologická dispenzarizace a prozatím jim nebyl implantován defibrilátor (ICD) pro převyšující rizika implantačního výkonu a jeho přítomnosti nad rizikem arytmií<sup>10</sup> (obr. 4).

Na druhou stranu se mohou kardiomyopatie u genotyp-positivních žen projevit až ve věku nad 50 let,<sup>32</sup> a proto je vhodné zvažovat kaskádový rodinný screening nebo *post mortem* genetické vyšetření i v těchto případech. V rámci studie jsme tuto zkušenost ověřili v případě náhle zemřelé 59leté ženy s HCM a geneticky určenou Fabryho chorobou nebo v případě 56leté ženy s *post mortem* diagnózou fibrózy srdce a geneticky určenou familiární DCM s defektem v genu pro titin (*TTN*). V obou případech vedl k *post mortem* vyšetření zájem příbuzných při výskytu náhlých úmrtí a onemocnění srdce u více rodinných příslušníků. Riziko pro LTVA je v případě syndromu dlouhého intervalu QT identické pro obě pohlaví, ale liší se výskytem v určitých věkových skupinách.<sup>33</sup>

Ve srovnání s výsledky molekulárně-genetického vyšetření u žijících jedinců s identickou diagnózou dědičného kardiovaskulárního onemocnění byl v případech HCM, DCM a akutní disekce téměř identický záchyt příčinných variant.<sup>32,34–36</sup> *Post mortem* případy SADS a SUDS by odpovídaly souboru pacientů po přežití srdeční zástavě, kteří byli úspěšně resuscitováni a nebyla u nich diagnostikována jednoznačná příčina, tedy stanovena diagnóza tzv. idiopatické fibrilace komor (iVF). Záchyt příčinných variant je téměř identický v souboru zemřelých (SADS a SUDS) a přeživších.<sup>36</sup>

Naopak v souboru *post mortem* diagnózy ACM jsou míra detekce jistých příčinných variant i spektrum genů zásadně odlišné – výrazně nižší než u žijících jedinců s touto diagnózou.<sup>37</sup> Není vyloučeno, že skutečné příčiny náhlého úmrtí jsou jiné než příčiny ACM u žijících/přeživších pacientů. Pravděpodobnějším vysvětlením je však spíše nespolehlivost diagnózy *post mortem*, která se zakládá



Obr. 5 – Návrh multidisciplinární péče v jednotlivých centrech

na detekci tukové degenerace a fibrózy myokardu pravé komory. Tyto nálezy mohou být zkresleny kvůli obecné tendenci k nadváze u současné populace. Pro spolehlivé zhodnocení by bylo nutné analyzovat tělesnou hmotnost a výšku u této kohorty náhle zemřelých, avšak tyto údaje nebyly k dispozici zdaleka u všech případů pro nejednotné postupy na různých pracovištích soudního lékařství.

### **Syndrom dlouhého intervalu QTc typu 5, lehký (KCNQ5 lite)**

Nález časté varianty v genu pro draslíkový kanál *KCNE1* definující dědičný arytmiický syndrom LQT5 lite je obtížně interpretovatelný u zemřelých i žijících. Na základě dostupné literatury jsme jej neoznačili jako jednoznačnou molekulární příčinu náhlého úmrtí.<sup>21,38</sup> Rodinám jsme ale nález sdělili, detekovaným nosičům varianty doporučili beta-blokátory v maximálně tolerované dávce a upozornili na další úpravy životosprávy, které jsou důležité pro prevenci významných poruch srdečního rytmu (např. vyhnout se výkyvům minerálů, vyhnout se lékům uvedeným v seznamu na [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)).<sup>10</sup>

### **DNA varianty nejasného významu**

Limitace molekulárně-genetických metod lze spatřovat v průkazu DNA variant nejasného významu (klasifikace DNA 3, tzv. VUS) u významné skupiny SCD, v našem souboru u 30/106 případů (28 %). Vzhledem k současně ne jednoznačné pitevní morfologii se ani kombinace obou metod nezdá být dostatečná ke stanovení jednoznačné příčiny smrti. V několika případech jsme u zemřelých našli i více variant nejasného významu a není vyloučen jejich kumulativní efekt. Vliv je ale nejasný a za současných podmínek neprokazatelný. Tento fenomén byl popsán i jinými autory.<sup>39</sup> Významným interpretačním problémem je vztah tohoto molekulárně-genetického nálezu k mož-

nostem prevence u přímých příbuzných. Východiskem je dlouhodobá kardiologická dispenzarizace rodinných příslušníků a reevaluace nalezených variant v pravidelných časových intervalech.<sup>40,41</sup>

Někteří autoři diskutují výskyt větších genomových inzerací a delecí u genů pro kardiomyopatie nebo dědičné arytmiické syndromy a jejich limitní detekční možnosti.<sup>42</sup> Nicméně námi zvolená molekulárně genetická metoda sekvenování NGS od firmy Sophia Genetics zaručuje spolehlivou detekci právě těchto změn, které raritně nacházíme (vlastní nepublikovaná data).

### **Smysluplnost genetického testování u nepostížených příbuzných**

V rámci studie jsme nabídli molekulárně-genetické vyšetření pěti prvostupňovým příbuzným bez jistých známek dědičného onemocnění, kde tkáň z náhle zemřelého nebo jeho obou rodičů nebyla dostupná. Tato diagnostika nepřinesla žádný výsledek, který ale v principu přítomnost genetického onemocnění u vyšetřených nevylučuje. Dle našich zkušeností je pravděpodobně racionální těmto rodinným příslušníkům nabídnout kardiologickou dispenzarizaci do 50.–60. roku života.<sup>15</sup> Molekulárně-genetické vyšetření je oprávněné provést až v případě přítomnosti jasných známek určitého dědičného onemocnění (jasného fenotypu).

### **Rodinná anamnéza a kaskádový rodinný screening**

Důležité je, že až v 42 % případů se náhlá smrt udála v rodinách s předchozími případy náhlého úmrtí nebo s příbuznými, kteří již byli ve specializované kardiologické péči. Tento fakt podporuje indikaci kaskádového rodinného screeningu u pacientů s jinak nevysvětlitelným srdečním selháním s redukovanou i zachovanou systolicou funkcí, závažnými poruchami srdečního rytmu nebo

rozšířením aorty bez anamnézy hyperlipoproteinemie nebo dlouhodobě neléčené arteriální hypertenze. Při screeningovém vyšetření jsme prokázali, že až jedna třetina příbuzných má známky dědičného kardiovaskulárního onemocnění, a je tedy v principu v riziku náhlého úmrtí, bereme-li v úvahu různou penetranci a expresivitu jednotlivých genových variant. Individualizovaná kontinuální péče v těchto případech přispěje k primární prevenci závažných poruch srdečního rytmu u často mladých, ekonomicky aktivních jedinců. V některých, obzvláště závažných případech s vysokou penetrancí v rodině se postižené rodiny rozhodují o primární prevenci onemocnění u potomků formou asistované reprodukce a preimplantační diagnostiky. Tím mohou zamezit dalšímu šíření tohoto konkrétního onemocnění do budoucích generací.

### Post mortem vyšetření i v případě oddáleného úmrtí na jednotkách intenzivní péče

Na základě mezinárodních doporučení<sup>3</sup> by měl být uvedený diagnostický postup aplikován i u případů náhlé srdeční zástavy s úspěšnou resuscitací a oddáleným úmrtím pacienta během hospitalizace. Interval mezi zástavou a úmrtím se může pohybovat od několika hodin až po několik dnů až týdnů. S ohledem na indikace pitev dle aktuálně platného zákona o zdravotních službách se mohou někteří takto postižení pacienti dostat na patologicko-anatomickou pitvu na ústavy a oddělení patologie. V té souvislosti je třeba vyslovit apel na provedení pitvy i u těchto zemřelých, ať už v režimu patologicko-anatomické pitvy, či po dohodě se soudnělékařským pracovištěm v režimu zdravotní pitvy (dle zvyklostí zdravotnického zařízení) a zajištění materiálů k *post mortem* diagnostice i u těchto případů.

### Multidisciplinární týmy

Pro zlepšení komunikace mezi jednotlivými profesemi navrhujeme dle obecných doporučení evropských kardiologických, patologických a genetických společností<sup>3,5,12</sup> sestavení lokálních multidisciplinárních týmů, které se pravidelně scházejí (obr. 5). Tyto týmy se potom mohou na národní úrovni setkávat, vyměňovat si zkušenosti a sdílet data v rámci pravidelných národních kongresů jednotlivých odborných společností. Molekulárně-genetická analýza by měla být nicméně sjednocena do jednoho, maximálně dvou specializovaných center (obr. 5).

## Závěr

Studie ukázala, že centralizovaná molekulárně-genetická analýza umožňuje získat spolehlivé výsledky i v rámci ČR zhruba u jedné pětiny všech případů. Významná část případů náhlé srdeční smrti (42 %) měla pozitivní rodinnou anamnézu, což zdůrazňuje vhodnost provádění kaskádového rodinného screeningu u rodinných příslušníků pacientů s kardiomyopatií a/nebo komorovými arytmiemi nejasné etiologie v běžné kardiologické praxi za účelem primární prevence náhlé srdeční smrti u příbuzných. Pozůstali jsou ochotni podstoupit genetickou a kardiologickou péči ve většině případů. Tento postup vede k primární prevenci náhlého úmrtí až u jedné třetiny příbuzných, v naprosté většině v produktivním věku.

*Post mortem* genetická analýza při náhlé srdeční smrti (SCD) představuje důležitý diagnostický nástroj pro primární prevenci srdeční zástavy u příbuzných obětí a vyžaduje multicentrickou a multidisciplinární spolupráci. Dostupné informace a shrnutí možností *post mortem* diagnostiky jsou nově uvedeny na [www.nahleumrti.cz](http://www.nahleumrti.cz).

### Financování

Podpořeno grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR NV18-02-00237 *Diagnostika příčin náhlé srdeční smrti u lidí ve věku 0–35 let pomocí molekulárně-genetických metod – pilotní studie*.

### Literatura

- Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms. *Am Heart J* 1982;103:156–159.
- Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:275–282.
- Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471:691–705.
- Raju H, Parsons S, Thompson TN, et al. Insights into sudden cardiac death: exploring the potential relevance of non-diagnostic autopsy findings. *Eur Heart J* 2019;40:831–838.
- Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;18:e1–e50.
- Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED, et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:794–801.
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012; 125:1043–1052.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):I2–I10.
- Brinkmann B. Harmonisation of medico-legal autopsy rules. *Int J Legal Med* 1999;113:1–14.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace* 2015;17:1601–1687
- Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *J Arrhythm* 2021;37:481–534.
- Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1763–1773.
- Zeman M, Sepši M, Vojtíšek T, Šindler M. Suddenly deceased young individuals autopsied at the Department of forensic medicine, Brno – analysis. *Soud Lek* 2012;57:44–47.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–424.
- Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2728.

16. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018;258:243–248.
17. Khoury MH, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia (FMD). *Vasc Med* 2017;22:248–252.
18. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;124:189–203.
19. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288–296.
20. Lane CM, Giudicessi JR, Ye D, et al. Long QT syndrome type 5-Lite: Defining the clinical phenotype associated with the potentially proarrhythmic p.Asp85Asn-KCNE1 common genetic variant. *Heart Rhythm* 2018;15:1223–1230.
21. Garmany R, Giudicessi JR, Ye D, et al. Clinical and functional reappraisal of alleged type 5 long QT syndrome: Causative genetic variants in the KCNE1-encoded minK  $\beta$ -subunit. *Heart Rhythm* 2020;17:937–944.
22. Kuchenbuch M, Barcia G, Chemaly N, et al. KCNT1 epilepsy with migrating focal seizures shows a temporal sequence with poor outcome, high mortality and SUDEP. *Brain* 2019;42:2996–3008.
23. Thakur RK, Hoffmann RG, Olson DW, et al. Circadian variation in sudden cardiac death: Effects of age, sex, and initial cardiac rhythm. *Ann Emerg Med* 1996;27:29–34.
24. Larsen MK, Christiansen SL, Hertz CL, et al. Targeted molecular genetic testing in young sudden cardiac death victims from Western Denmark. *Int J Legal Medicine* 2020;134:111–121.
25. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2134–2145.
26. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. The yield of postmortem genetic testing in sudden death cases with structural findings at autopsy. *Eur J Hum Genet* 2020;28:17–22.
27. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2440–2451.
28. Isbister JC, Nowak N, Butters A, et al. “Concealed cardiomyopathy” as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2021;324:96–101.
29. Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, et al. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat* 2020;41:1091–1111.
30. Butters A, Arnott C, Sweeting J, et al. Sex Disparities in Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e009834.
31. Kim SK, Bennett R, Ingles J, et al. Arrhythmia in Cardiomyopathy: Sex and Gender Differences. *Curr Heart Fail Rep* 2021;18:274–283.
32. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, et al. Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2020;141:387–398.
33. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:103–109.
34. Bonaventura J, Veselka J. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Vnitr Lek* 2019;65:652–658.
35. Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci* 2019;15:641–649.
36. Marschall C, Moscu-Gregor A, Klein HG. Variant panorama in 1,385 index patients and sensitivity of expanded next-generation sequencing panels in arrhythmogenic disorders. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9(Suppl 2):S292–S298.
37. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, et al. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:784–804.
38. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, et al. An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. *Circulation* 2020;141:429–439.
39. Grassi S, Campuzano O, Coll M, et al. Genetic variants of uncertain significance: How to match scientific rigour and standard of proof in sudden cardiac death? *Legal Med (Tokyo)* 2020;45:101712.
40. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes. *EBioMedicine* 2020;54:102732.
41. Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, Cesar S, et al. Clinical impact of rare variants associated with inherited channelopathies: a 5-year update. *Human Genet* 2022;141:1579–1589.
42. Mates J, Mademont-Soler I, Fernandez-Falgueras A, et al. Sudden Cardiac Death and Copy Number Variants: What Do We Know after 10 Years of Genetic Analysis? *Forensic Sci Int Genet* 2020;47:102281.