

## GENETINIŲ TYRIMŲ PRAKTINĖ REIKŠMĖ DIAGNOZUOJANT PAVELDIMAS KARDIOMIOPATIJAS

Dovilė Jančauskaitė<sup>1</sup>, Eglė Sadauskienė<sup>2</sup>, Jūratė Barysienė<sup>2,3</sup>, Eglė Preikšaitienė<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, <sup>2</sup>Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Kardiologijos ir angiologijos centras, <sup>3</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, <sup>4</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

**Raktažodžiai:** paveldimosios kardiomiopatijos, genetiniai tyrimai, prognozė.

### Santrauka

Paveldimos kardiomiopatijos yra fenotipiškai ir genotipiškai heterogeninė retų ligų grupė. Šios ligos ilgą laiką gali būti besimptomės, tačiau sergant paveldimomis kardiomiopatijomis nustatoma padidėjusi staigios mirties rizika. Tad genetiniai tyrimai turi didelę reikšmę ankstyvoje kardiomiopatijų diagnostikoje ir prognozėje, padeda identifikuoti besimptomius šeimos narius. Šiame straipsnyje apžvelgiami kardiomiopatijų klinikiniai ir genetiniai ypatumai, genetinio ištyrimo svarba probandui ir giminaičiams, genotipo reikšmė diagnostikai, gydymui ir prognozei.

### Įvadas

Kardiomiopatijos (KMP) - tai dažniausiai paveldimos širdies raumens ligos, pasireiškiančios širdies raumens struktūros ir funkcijos pokyčiais, nesant nustatytų kitų širdies ligų, kurios galėtų sukelti stebimą fenotipą [1]. Šios ligos yra dažniausia jaunų asmenų staigios mirties priežastis [2–4]. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, mirštamumas nuo KMP ar miokardito Lietuvoje didėja nuo 12,7/100 000 gyventojų (1,15%) 2000 m. iki 16,8/100 000 gyventojų (1,17%) 2017 m. [5]. Paveldimas KMP lemia genų, koduojančių struktūrinius kardiomiocitų komponentus, patogeniniai variantai [6]. Aplinkos, genetiniai ir epigenetiniai veiksniai lemia heterogeninę KMP klinikinę išraišką [6,7]. Vieniems asmenims paveldima liga pasireiškia jau vaikystėje, o kitiems ilgą laiką išlieka besimptomė, tačiau pirmuoju ligos požymiu gali būti staigi mirtis dėl grėsmingų skilvelinių ritmo sutrikimų [7]. Kadangi šios ligos paveldimos, didelis dėmesys skiriamas visos šeimos (probando

ir pirmos eilės giminaičių) genetiniam ištyrimui ir ankstyvam besimptomiu asmenų identifikavimui, staigios širdinės mirties rizikos įvertinimui ir savalaikiam gydymui, siekiant išvengti ligos progresavimo ir galimų komplikacijų [7].

**Darbo tikslas:** apžvelgti ir susisteminti literatūros duomenis apie paveldimų KMP genetinius aspektus ir genetinių tyrimų praktinę reikšmę.

### Darbo objektas ir metodika

2020 m. sausio – vasario mėn. atlikta 2010 – 2020 metais publikuotų literatūros šaltinių paieška PubMed ir GeneReviews duomenų bazėse. Paieškoje naudoti raktiniai žodžiai ir jų junginiai, atitinkantys apžvalgos tikslą: inherited cardiomyopathies, genetic testing, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, left-ventricular non-compaction. Galutinei sisteminei analizei atrinktas 31 literatūros šaltinis.

### Rezultatai ir jų aptarimas

**Kardiomiopatijų klinikiniai ir genetiniai ypatumai.** Atsižvelgiant į morfologinius ir širdies raumens funkcijos pokyčius, paveldimosios KMP skirstomos į hipertrofinę (toliau – HKMP), dilatacinę (toliau – DKMP), aritmogeninę dešiniojo skilvelio (toliau – ADSK), restrikcinę (toliau – RKMP) ir nekompaktinio miokardo kardiomiopatiją (toliau – NMKMP) [3,4,6]. Dažniausios KMP genetinės priežastys pateikiamos 1 lentelėje.

**Hipertrofinė kardiomiopatija.** HKMP nustatoma esant kairiojo skilvelio hipertrofijai (sielės storis  $\geq 15$  mm bent viename miokardo segmente), kuri negali būti paaiškinta širdies prieškrūvio ir pokrūvio padidėjimu [8,9]. Ligos paplitimas yra 1:500 asmenų bendroje populiacijoje [10]. Sarkomerinius baltymus koduojančių genų patogeninis va-

riantas nustatomas 30 - 60% pacientų su HKMP fenotipu, iš jų apie 80 % asmenų molekuliniais genetiniais tyrimais nustatomi *MYH7* ir *MYBPC3* genų patogeniniai variantai. Mutacijos šiuose genuose yra dažniausia HKMP priežastis [4,7,8]. Dauguma ligos atvejų yra autosominio dominantinio paveldėjimo, kuomet ligos rizika sergančiojo vaikams yra 50%. Retesnis autosominis recesyvus ligos paveldėjimo būdas, kada ligos paveldėjimo rizika sergančiojo broliams ar seserims yra 25% [8]. HKMP fenotipas nustatomas ir kitų retų patologijų metu, tokių kaip Fabry liga (lizosominė kaupimo liga, paplitimas 0,5 – 1,0% vyresniems nei 35 – 40 metų asmenims) ir mitochondrinės ligos (paplitimas 1:4300), todėl be sarkomerinius baltymus koduojančių genų, dažniausiai tiriami ir su šiomis ligomis susiję genai [6,8,11].

**Dilatacinė kardiomiopatija.** DKMP būdingas kairiojo arba abiejų skilvelių išsiplėtimas ir sumažėjusi sistolinė funkcija, nesant širdies prieškrūvio ir pokrūvio padidėjimo ar koronarinės širdies ligos [3,12]. Ši patologija dažniau nustatoma vyrams, negu moterims [4], jos paplitimas 1:2500 asmenų bendroje populiacijoje [3]. Genetinė DKMP priežastis nustatoma 25 - 40% tiriamųjų. Dažniausiai ligos paveldėjimo būdas yra autosominis dominantinis. Šiuo metu žinoma > 30 genų, susijusių su DKMP [13]. Dažniausiai nustatomi *TTN* ir *LMNA* genų patogeniniai variantai [4]. Negydant DKMP sergančių pacientų 5 metų išgyvenamumas tesiekia ~ 50% [14].

#### **Aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija.**

ADSK (anksčiau vadinta aritmogeninė dešiniojo skilvelio displazija) būdingas kardiomiocitų kiekio sumažėjimas ir jų pakeitimas riebaliniu, fibrozinu audiniu. Tai sukelia didelę skilvelinių aritmijų kilimo tikimybę ir staigios mirties riziką jauniems asmenims [6,15]. Dažniausiai pažeidžiamas dešinysis skilvelis, tačiau daugiau nei 50% atvejų yra pakitęs ir kairysis skilvelis [15]. Liga diagnozuojama remiantis 2010 metų ADSK tarptautinės darbo grupės nustatytais diagnostiniais kriterijais, vadovaujantis echokardiografiniais, magnetinio rezonanso, endomiokardo biopsijos, elektrokardiografiniais (EKG) ir paveldimumo duomenimis [16]. ADSK nustatoma 1:1000 – 1:2500 asmenų bendroje populiacijoje [17]. ADSK paveldėjimas dažniausiai yra autosominis dominantinis, nustatomi genų, koduojančių desmosominius baltymus, patogeniniai variantai [3,6,15]. Apie 10% tiriamųjų būdingas bialelinis (mutacija abiejuose to pačio geno aleliuose) ligos paveldėjimas [6].

**Nekompaktinio miokardo kardiomiopatija.** NMKMP būdinga padidėjusi skilvelių trabekuliarizacija su giliomis trabekulių kišenėmis kairiajame ir/ar dešiniajame skilvelyje ir plonu kompaktinio epikardinio miokardo sluoksniu [3]. Deja, nėra tiksliai žinoma, kokiam skaičiui asmenų su NMKMP nustatomos paveldimos genetinės priežastys. Neseniai Nyderlanduose atliktame daugiacentriniame moksliniame tyrime patogeniniai variantai su KMP siejamuose genuose

#### **1 lentelė. Dažniausių kardiomiopatijų epidemiologija ir genetinė charakteristika**

ADSK – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija, DKMP – dilatacinė kardiomiopatija, HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija, KMP - kardiomiopatija.

KMP	Paplitimas	Simptomų pasireiškimas (amžius, metais)	Genetinė priežastis nustatoma	Dažniausi su KMP siejami genai	Paveldėjimas
HKMP	1:500 [10]	20 - 70 m. [30]	30-60% [4]	<i>MYBPC3</i> (50%), <i>MYH7</i> (33%), <i>TNNI3</i> (5%), <i>TNNT2</i> , <i>TPM1</i> , <i>TNNC1</i> , <i>MYL2</i> , <i>ACTC1</i> , <i>ACTN2</i> , <i>CSR3</i> , <i>PLN</i> , <i>TTR</i> , <i>PRKAG2</i> , <i>GLA</i>	Autosominis dominantinis
				<i>MYL3</i>	Autosominis dominantinis, autosominis recesyvus
				<i>LAMP2</i>	Su X chromosoma susijęs recesyvus
DKMP	1:250-1:2500 [3,14]	40 - 60 m. [22]	25-40% [4]	<i>TNN</i> (10-20%), <i>LMNA</i> (6%), <i>MYBPC3</i> , <i>MYH6</i> , <i>MYH7</i> , <i>SCN5A</i> , <i>TNNT2</i> , <i>BAG3</i> , <i>RBM20</i> , <i>TNNC1</i> , <i>TPM1</i> , <i>SCN5A</i> , <i>PLN</i> , <i>DES</i>	Autosominis dominantinis
				<i>TNNI3</i>	Autosominis recesyvus
ADSK	1:1000 – 1:2500 [17]	15 - 30 m. [17,24]	~ 50% [31]	<i>PKP2</i> (34-74%), <i>DSP</i> (2-39%), <i>DSG2</i> (5-26%), <i>JUP</i> , <i>PKP2</i> , <i>RYR2</i> , <i>TMEM43</i>	Autosominis dominantinis, rečiau – autosominis recesyvus
				<i>DSC2</i>	Autosominis dominantinis, autosominis recesyvus

nustatyti 32% negiminingų NMKMP pacientų. Nustatyta, kad patogeninio varianto patvirtinimas susijęs su didesne kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos rizika ir kardiovaskuliniais įvykiais [18]. NKMP fenotipas gali būti nustatomas sergant kitomis, pavyzdžiui HKMP, kardiomiopatijomis. Į tai atsižvelgiama sprendžiant dėl genetinių tyrimų apimties. Genetiniai tyrimai nerekomenduojami atlikti besimptominiams, nekompaktinio miokardo požymius turintiems, asmenims, kuriems nenustatomi kiti kardiovaskulinės sistemos struktūros ir funkcijos pokyčiai [4].

**Restrikinė kardiomiopatija.** RKMP yra rečiausia iš visų KMP, jos paplitimas nežinomas [19]. Ligai būdinga restrikinė kairiojo skilvelio (KS) pildymosi fiziologija, normalūs arba sumažėję sistoliniai ir diastoliniai tūriai, normalaus storio skilvelių sienelės. Ši liga susijusi su bloga ilgalaikė prognoze, 5 metų išgyvenamumas tesiekia ~ 68% [3]. Dėl reto ligos pasireiškimo sunku tiksliai įvertinti genetines priežastis. Nedidelėje studijoje (tirti 32 negiminingi pacientai) RKMP genų (*MYHJ*, *DES*, *FLNC*, *MYBPC3* ir kt.) patogeniniai variantai nustatyti 60% tiriamųjų [19]. Paveldima RKMP dažniausiai diferencijuojama su širdies amiloidoze ir hemochromatoze, kurioms taip pat būdingas restrikinis KS pildymasis [4].

**Genetinis ištyrimas.** Genetinis ištyrimas rekomenduojamas visiems pacientams, atitinkantiems diagnostinius KMP kriterijus, kuriems įtariama paveldima ligos priežastis, t.y. KMP negali būti paaiškinta kita, ne genetinė, priežastimi [4,8]. Genetinis tyrimas apima genus, siejamus su KMP. Naujos kartos sekoskaitos genetiniai tyrimai leidžia atlikti paralelinę kelių ar keliasdešimties genų analizę [4]. Geno variantai skirstomi į 5 klases: patogeniniai, galimai patogeniniai, neaiškios klinikinės reikšmės, galimai nepatogeniniai ir nepatogeniniai [20]. Geno varianto patogeniškumas vertinamas vadovaujantis Amerikos medicininės genetikos ir genomikos koledžo nustatytais DNR sekos variantų interpretavimo gairėmis [20], atsižvelgiant į varianto tipą, dažnį bendroje populiacijoje, duomenų bazių ir literatūros apžvalgų duomenis bei *in silico* analizės rezultatus, kurie padeda prognozuoti nustatyto geno varianto įtaką koduojamo baltymo struktūrai ir funkcijai [7]. Be patogeninių ir galimai patogeninių variantų su KMP siejamuose genuose neretai nustatomi ir neaiškios klinikinės reikšmės variantai, todėl rekomenduojama genetinius tyrimus ir jų interpretacijas atlikti specializuotuose kardiogenetiniuose centruose [21]. Nustačius neaiškios klinikinės reikšmės variantą, atliekama pakartotinė genetinio tyrimo rezultatų analizė po tam tikro laiko (pvz., po 6 mėn. ar 1 metų), po kurios galimas genetinio varianto perklasifikavimas į patogeninį arba nepatogeninį [4]. Pastebima, kad kai kurie genai siejami su keliomis kardiomiopatijoms [4]. Pavyzdžiui patogeni-

niai variantai *MYBPC3* gene gali lemti HKMP ir DKMP; *PLN* geno patogeniniai variantai - HKMP, DKMP ir ADSK [4,17,22]. Pacientams, kuriems stebimas ADSK fenotipas, rekomenduojama tirti su ADSK ir DKMP siejamus genus, o kliniškai įtariant DKMP, rekomenduojama atlikti HKMP, DKMP ir ADSK genų analizę [4]. Įtariant su KMP susijusias neuroraumenines, paveldimas medžiagų apykaitos ligas ar genetinius sindromus (Fabry, Danon liga), pasirenkamas naujos kartos sekoskaitos tyrimas, apimantis platesnę genų grupę [6]. Tokiais atvejais gali būti atliekama ir viso egzomo sekoskaitos analizė, kuri suteikia galimybę identifikuoti ir naujus su KMP siejamus genus [23].

**Šeimos genetinis ištyrimas.** Surinkus šeimos paveldimumo anamnezę, apimančią mažiausiai tris genealogijos kartas, įvertinama, ar šeimoje yra daugiau KMP požymių turinčių asmenų, nustatomas galimas ligos paveldėjimo būdas, identifikuojami giminaičiai, kuriems galima didesnė ligos pasireiškimo rizika [3,4,8,15]. Probandui identifikavus ligą lemiantį patogeninį geno variantą, visiems pirmos eilės giminaičiams (tėvams, vaikams, broliams ir seserims) rekomenduojama genetiko konsultacija ir genetiniai tyrimai dėl galimo šeiminio paveldimo patogeninio varianto [7]. Tuo atveju, jeigu šeiminis patogeninis variantas patvirtinamas, kiekvienam šeimos nariui, kaip ir probandui, atliekamas detalus klinikinis kardiologinis ištyrimas (pradiniai tyrimai - EKG, širdies ultragarsinis tyrimas, 24 val. EKG Holterio monitoravimas, esant reikalui - širdies magnetinio rezonanso tyrimas, fizinio krūvio echokardiografija, spiroergometrija) [7]. Klinikinis kardiologinis ištyrimas pirmos eilės giminaičiams turėtų būti atliekamas ir tuo atveju, jeigu probandui nebuvo atliktas genetinis tyrimas arba tyrimo metu nustatomas neaiškios klinikinės reikšmės geno variantas [4]. KMP būdingas su amžiumi susijęs ligos penetrantiškumo fenomenas. Tai reiškia, kad su amžiumi didėja KMP požymių pasireiškimo tikimybė, todėl pirminio klinikinio įvertinimo metu nenustačius KMP požymių ir/ar simptomų, neatmetama ligos pasireiškimo tikimybė ateityje. Todėl pirmos eilės giminaičiams, kuriems neatliktas genetinis tyrimas ar nustačius neaiškios klinikinės reikšmės geno variantą, kas keli metai rekomenduojamas pakartotinis klinikinis ištyrimas ir įvertinimas [8]. Tuo tarpu teigiamas genetinio tyrimo atsakymas gali būti naudingas jau pradinėse KMP stadijose (dar nesant morfologinių ir funkcinų KMP požymių) identifikuojant šeimos narius, kuriems yra didelė paveldimos KMP pasireiškimo bei staigos mirties rizika ir rekomenduojamas kasmetinis klinikinis kardiovaskulinės būklės ištyrimas [4,8]. Neigiamas genetinio tyrimo atsakymas, kuomet nenustatomi KMP išsivystymą lemiantys patogeniniai genų variantai, padeda atrinkti tuos šeimos narius, kurie nepaveldėjo ligos, todėl tolesnis jų stebėjimas nereikalingas [2].

**Genotipo reikšmė kardiomiopatijų diagnostikai, gydymui ir prognozei.** Kai kurių KMP atveju genetiniai tyrimai svarbūs diagnozės patvirtinimui. Vadovaujantis 2010 m. ADSK diagnostikos kriterijais, patogeninio varianto su ADSK siejamame gene nustatymas yra vienu iš didžiųjų ADSK diagnozės kriterijų. ADSK diagnozei patvirtinti reikalingi 2 didieji kriterijai, todėl esant abejotinam KMP fenotipui, atliktas genetinis tyrimas gali patikslinti diagnozę [16]. Be to, molekulinė genetinė diagnostika svarbi sindrominių kardiomiopatijų (fenokopijų), pasireiškiančių sergant tam tikromis genetinėmis paveldimomis ligomis, nustatymui. Fermento alfa-galaktozidazės A inaktyvumas dėl *GLA* geno mutacijos lemia Fabry ligos, o fermento alfa-gliukozidazės stoka (*GAA* geno mutacija) - Pompe ligos išsivystymą. Abiejų ligų atveju gydymui taikoma pakaitinė fermentų terapija (PFT), lemianti ne tik geresnę paciento gyvenimo kokybę, bet ir prognozę [4]. Kai kuriais atvejais, atsižvelgiant į genotipą, galima prognozuoti ligos eigą. Pavyzdžiui, kelių patogeninių variantų nustatymas tam pačiam asmeniui lemia didesnę aritmijų ir greitesnę kardiomiopatijos progresavimo tikimybę [17,24]. Patogeniniai variantai *LMNA* gene siejami su greitai progresuojančia širdies laidumo sistemos pažeida (nustatomos įvairaus laipsnio atrioventrikulinės blokadų), supraventrikulinėmis ir/arba skilvelinėmis aritmijomis, dažniausiai pasireiškiančiomis ankstyvoje DKMP stadijoje [4,23]. Bendroje populiacijoje kardioverterio defibriliatoriaus (KD) implantavimas rekomenduojamas esant širdies nepakankamumo simptomams ir sumažėjusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai (KSIF)  $\leq 35\%$ , jei šie požymiai išlieka skiriant optimalų medikamentinį gydymą ne mažiau nei 3 mėnesius [25]. Tuo tarpu pacientams, kuriems nustatytas patogeninis variantas *LMNA* gene, KD implantavimas turėtų būti svarstyti anksčiau nei bus nustatyta sumažėjusi KSIF [4]. Vertinant staigios mirties riziką 5 metų laikotarpiu HKMP sergantiems pacientams, vienas iš rizikos modifikatorių yra daugiau nei vieno patogeninio varianto nustatymas sarkomerinius baltymus koduojančiuose genuose, todėl dar nesant didelei staigios mirties rizikai ( $> 6\%$  remiantis HKMP staigios mirties skaičiuokle), svarstyti KD implantavimas [3,26]. Taigi, sergant KMP genitinių tyrimų atlikimas pagrįstas tuo, kad kuo anksčiau genetiškai patvirtinus paveldimą ligą ir paskyrus savitąjį ligai specifinį gydymą (PFT) ar atlikus intervencijas (KD implantavimas), sustabdomas ligos progresavimas ir sumažinama gyvybei grėsmingų komplikacijų bei staigios širdinės mirties rizika [4].

**Genitinių tyrimų ateities perspektyvos.** Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama išsamesniems genitiniams introninių variantų tyrimams. Kuomet ligos priežastis lieka neaiški atlikus genų koduojančių sričių tyrimus, neatmetama, kad introniniai variantai gali lemti KMP išsivys-

tymą [6,27]. Viso genomo sekoskaita ir RNR analizė galėtų pagelbėti identifikuojant giliuosius introninius variantus, o kai kuriais atvejais neaiškios klinikinės reikšmės variantus perklasifikuojant į galimai patogeninius ar patogeninius variantus [6,28]. HKMP sergantiems pacientams nustatomas padidėjęs cirkuliuojančios mikro ribonukleino rūgšties (mikroRNR) (miR29a, miR-221) kiekis. MikroRNR galėtų būti traktuojama kaip širdies hipertrofijos ir intersticinės fibrozės žymuo [7,29]. Kokybiškai įvertinti naujus genetinius variantus ir jų įtaką pasireiškiant paveldimai ligai padėtų genų koduojamų baltymų funkciniai tyrimai, todėl ir jų poreikis tampa vis aktualesnis šių dienų molekulinėje paveldimų ligų genetinėje diagnostikoje [27].

### Išvados

Genetiniai tyrimai rekomenduojami visiems pacientams, kuriems, atlikus išsamų klinikinį ištyrimą, ligos priežastis išlieka neaiški ir įtariama paveldima KMP. Genotipo nustatymas svarbus paveldimų KMP diagnostikai ir prognozei jau pradinėse KMP stadijose, dar nesant išreikštų, negrįžtamų morfologinių ir funkcijos pokyčių, siekiant užtikrinti ankstyvą paveldimos ligos diagnostiką ir savalaikį gydymą bei pagerinti paciento gyvenimo kokybę, ir prognozę. Genetiniai tyrimai labai reikšmingi identifikuojant besimptomius šeimos narius, kuriems yra didelė paveldimos KMP išsivystymo, grėsmingų komplikacijų ir staigios širdinės mirties rizika. Vystantis genetikos mokslui, ateityje planuojami išsamesni genetiniai ir funkciniai tyrimai siekiant perklasifikuoti neaiškios klinikinės reikšmės variantus.

### Literatūra

1. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World heart federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(22):2046-2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644>
2. Miles C, Fanton Z, Tome M, et al. Inherited cardiomyopathies. *BMJ* 2019;365:11570. <https://doi.org/10.1136/bmj.11570>
3. 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. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed* 2016;69:176. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.001>
4. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy - a heart failure society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281-302. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>
5. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (žiūrėta 2020-02-23).
6. Lee HH, Ching CK. Practical aspects in genetic testing for

- cardiomyopathies and channelopathies. *Clin Biochem Rev* 2019;40(4):187-200.  
<https://doi.org/10.33176/AACB-19-00030>
7. Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9(2):S388-415.  
<https://doi.org/10.21037/cdt.2019.02.01>
  8. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
  9. Reza N, Musunuru K, Owens AT. From hypertrophy to heart failure: what is new in genetic cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16(5):157-167.  
<https://doi.org/10.1007/s11897-019-00435-0>
  10. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1249-1254.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
  11. Schaefer A, Lim A, Gorman G. Epidemiology of mitochondrial disease. In: Mancuso M, Klopstock T, eds. *Diagnosis and management of mitochondrial disorders*. Springer International Publishing 2019:63-79.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-05517-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05517-2_4)
  12. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5(1):32.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0084-1>
  13. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(16):1641-1649.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.015>
  14. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, et al. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: a translational review of current literature. *J Intern Med* 2019;286(4):362-372.  
<https://doi.org/10.1111/joim.12944>
  15. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16(11):e301-372.  
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
  16. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 2010;31(7):806-814.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
  17. McNally E, MacLeod H, Dellefave-Castillo L. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1131/> (žürëta 2020-02-22)
  18. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(7):711-722.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.019>
  19. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is primarily a genetic disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):3021-3023.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.024>
  20. 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 Off J Am Coll Med Genet* 2015;17(5):405-424.  
<https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
  21. Pilichou K, Basso C, Celeghein R, et al. *Genetics of cardiomyopathies: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. ESC CardioMed (3edn). Oxford University Press, 2018.  
<https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0157>
  22. Hershberger RE, Morales A. Dilated cardiomyopathy overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *University of Washington, Seattle*, 1993.
  23. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):286-297.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-019-0284-0>
  24. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41(14):1414-1429.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
  25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
  26. Muresan ID, Agoston-Coldea L. Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy: genetics, clinics, and modular imaging. *Heart Fail Rev Published Online First* 2020.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-020-09931-1>
  27. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):955-64.  
<https://doi.org/10.1002/ejhf.1534>
  28. Singer ES, Ingles J, Semsarian C, et al. Key value of RNA analysis of MYBPC3 splice-site variants in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med* 2019;12(1):e002368.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002368>
  29. Huang D, Chen Z, Wang J, et al. MicroRNA-221 is a potential biomarker of myocardial hypertrophy and fibrosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Biosci Rep* 2020;40(1).  
<https://doi.org/10.1042/BSR20191234>
  30. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related diffe-

---

rences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):480-487.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.043>

31. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K, et al. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Hum Mutat* 2015;36(4):403-410.

<https://doi.org/10.1002/humu.22765>

**PRACTICAL IMPLICATIONS OF GENETIC TESTING  
FOR DIAGNOSING HEREDITARY  
CARDIOMYOPATHIES**

**D. Jančiauskaitė, E. Sadauskienė, J. Barysienė,  
E. Preikšaitienė**

Keywords: inherited cardiomyopathies, genetic testing, prognosis.

**Summary**

Inheritable cardiomyopathies are a group of phenotypically and genetically heterogeneous rare diseases. These diseases may be asymptomatic for a long time, nevertheless inheritable cardiomyopathies are associated with increased risk of sudden cardiac death. Therefore, genetic testing has an important role in the early diagnosis and prognosis of cardiomyopathies, helps to select asymptomatic family members who are at increased risk. This article reviews the clinical and genetical features of inheritable cardiomyopathies, the importance of genetic testing for proband and relatives, and the significance of the genotype for the diagnosis, treatment and prognosis.

Correspondence to: [dovile.jancauskaite@gmail.com](mailto:dovile.jancauskaite@gmail.com)

Gauta 2020-04-09

---