

CORVITA™

A JELENLEG ISMERT EGYIK LEGSZÉLESEBB KÖRŰ GENETIKAI TESZT ÖRÖKLŐDŐ KARDIOLÓGIAI MEBETEGEDÉSEKEL ÖSSZEFÜGGŐ HIRTELEN SZÍVHALÁL KOCKÁZATÁNAK ÉRTÉKELÉSÉHEZ

A látszólag figyelmeztető előjelek nélkül bekövetkező ún. „hirtelen szívhalál” jelensége előtt sokáig tehetetlenül állt az orvostudomány. A hirtelen szívleállás/szívhalál a szív elektromos vezérlési zavara, amelynek során a szív elektromos működése rendezetlenné, szabálytalanná (aritmiássá) válik. Gyorsuló szív működés mellett a pumpafunkció hatékonysága rohamosan csökken, majd rövid időn belül a keringés összeomlik, és egyszerűen megáll a szív. Hirtelen szívmegállás bekövetkezhet szívinfarktusz, koszorúér megbetegedés, billentyűzavarok következtében. Azonban váratlan szívhalált okozhatnak a szív fejlődési rendellenességei is: genetikai eredetű szívizom betegségek valamint normál struktúrájú szív esetén genetikai és molekuláris eltérések talaján kialakuló ritmuszavarok.

A genetikai vizsgálatokat tekintve a világ élvonalához tartozó PentaCore Laboratóriumban lehetőség nyílik olyan, az Európai Humángenetikai Társaság (ESHG) által is ajánlott, klinikailag releváns genetikai szűrővizsgálat elvégzésére, amellyel egyetlen vérvételt követően rövid idő alatt felmérhetjük, hogy valaki rendelkezik-e azon génekkel – pontosabban gének mutációival - melyek hajlamosítanak váratlanul bekövetkező szívmegállásra. A génhibák egyidejű, robusztus feltérképezésével lehetőség nyílik a veszélyeztetett személyek kiszűrésére, akiknek családjában - elsősorban első- és másodrendű rokonai közt - hasonló esemény már előfordult.

Természetesen a nagy fizikai erőfeszítésnek kitett sportolók esetében ez a szűrés még fontosabb, mivel a genetikai hajlam felismerése esetén lehetőség adódik a megelőzésre. Meggyőződésünk szerint az (él)sportoló fiatalok életpályájának tervezésében, irányításában ez a vizsgálat a felelős döntés részét képezi.

Fontos hangsúlyozni, hogy egy esetlegesen fellelt genetikai hiba nem jelenti a sportolói karrier egyértelmű végét, ugyanakkor felhívja a figyelmet a fokozott ellenőrzés szükségességére, illetve a sporttevékenység intenzitásának és időtartamának felülvizsgálatára.

Az általunk kifejlesztett CORVITA™ genetikai teszt új, továbbfejlesztett 2.0 gészítettje az öröklődő kardiológiai megbetegedések kockázatértékeléséhez nyújt még pontosabb információt a páciensnek és a klinikusnak egyaránt.

CORVITA™ 2.0 panelünk a következő kardiológiai betegségek öröklődő genetikai kockázatának értékelésére alkalmas: HCM (hypertrophiás cardiomyopathia), DCM (dilatatív cardiomyopathia), LQTS (long-(hosszú)-QT szindróma), Brugada-szindróma, katekolaminerg polimorf ventricularis tachycardia, jobbkamrai arrhythmogen dysplasia, familiaris PF (pitvarfibrilláció), SQTS (short-(rövid)-QT szindróma).

CORVITA™ 2.0 genetikai panel új generációs (NGS) szekvenálással készül, a következő gének összes kódoló szakaszát vizsgálja meg: ACTC1 ANK2 CACNA1B CACNA1C CACNA1D CACNA2D1 CACNB2 CASQ2 CAV3 DSC2 DSG2 DSP GPD1L KCNA5 KCND3 KCNE1 KCNE2 KCNE3 KCNE4 KCNE5 KCNH2 KCNJ11 KCNJ12 KCNJ2 KCNJ3 KCNJ5 KCNJ8 KCNQ1 KCNQ2 LMNA MYBPC3 MYH6 MYH7 MYL2 MYL3 MYLK2 PKP2 PLN PRKAG2 RYR2 SCN1B SCN3B SCN4B SCN5A SNTA1 TNNC1 TNNI3 TNNT2 TPM1 TTN. Ilyen mélységű, öröklődő kardiológiai betegségek szűrésére alkalmas diagnosztikai génpanel vizsgálat jelenleg sehol máshol nem érhető el.

TOVÁBBI INFORMÁCIÓKÉRT HÍVJA BIZALOMMAL A 0680 696 969-ES (INGYENES), VAGY A +36 1 696 1296-OS TELEFONSZÁMUNKAT!

A PentaCore Laboratórium Magyarország (és egész Közép-Kelet Európa) szinte egyetlen olyan laboratóriuma, amely több mint 300 különböző laboratóriumi meghatározást végez, kezdve a legegyszerűbb vércép meghatározástól egészen az új generációs génszekvenálás (NGS) eljárásig. Palettánkon az egyedülálló hormon meghatározások, tumorgenetikai (PCA3-prostatarák) vizsgálatok mellett például öröklődő emlőrák, tumorszövet genetikai profilozása, egyszerre több, mint 700 öröklődő betegség kimutatása, vagy nem invazív DNS alapú magzati szűrőteszt (Panorama® NIPT) is megtalálható. Jelenleg közel 3.000 féle különböző öröklődő megbetegedés komplex genetikai hátterét tudjuk vizsgálni. Ezek magukba foglalják különböző kóroki illetve betegségekre hajlamosító genetikai mutációk felderítését és számos olyan korszerű vizsgálatot is, amelyek hazánkban csak a PentaCore laboratórium kínálatában találhatók meg. Genetikai vizsgálatok előtt minden esetben szakember által végzett genetikai tanácsadás javasolt. A PentaCore genetikai szakrendelésére más egészségügyi szolgáltatók, vagy szakemberek által genetikai tanácsadásra irányított, illetve családi kórtörténet alapján genetikai érintettséget feltételező, vagy egészségügyi indikációval rendelkező pácienseket egyaránt várunk. Genetikai leletek eredményének értelmezése is genetikai orvos kompetenciája. Tumorgenetikai vizsgálatot pácienseknek csak onkológus írásos kérésére/javaslatára végzünk el. Más típusú vizsgálat elvégzéséhez nincsen szükség orvosi beutalóra. Időpont egyeztetés után mintavételre, vagy genetikai tanácsadásra fogadjuk pácienseinket.

Jelenlegi és további genetikai vizsgálatainkról, azok hátteréről, elérhetőségéről egyre bővülő információcsomagot találhat honlapunkon a www.PentacoreLab.hu oldalon. Kövessen minket a [www.Facebook.com/Pentacorelab](https://www.facebook.com/Pentacorelab) oldalunkon is!

CORVITA™

A JELENLEG ISMERT EGYIK LEGSZÉLESEBB KÖRŰ GENETIKAI TESZT ÖRÖKLŐDŐ KARDIOLÓGIAI MEGBETEGEDÉSEKSEL ÖSSZEFÜGGŐ HIRTELEN SZÍVHALÁL KOCKÁZATÁNAK ÉRTÉKELÉSÉHEZ

TÁJÉKOZTATÓ SZAKEMBEREK RÉSZÉRE

Noha a sportolók hirtelen szívhalála ritka esemény (10 éves periódusban vizsgálva mintegy 1:50000; **1,2**), a felfelé ívelő fiatal életpályák drámai megtörésének megelőzése az egészségügyi munka nagy kihívása. Érdemi preventív lehetőséggel még egy évtizeddel ezelőtt sem rendelkezünk, hiszen a jelenség hátterében álló okok tisztázatlan volta miatt megelőző tevékenységet, megfelelő - részben genetikai - szűrővizsgálatokat nem lehetett végezni (ezt korábban szakmai ajánlások sem támogatták – **3**).

A molekuláris genetika fejlődésével azonban immár hazánkban – a világ élvonalába tartozó módon - lehetőség adódik olyan szűrővizsgálatokra, melyek mintegy 2-3 hetes határidővel géntérképet készítenek a fiatal sportolókról, így a veszélyeztetett személyek kockázati rátáját pontosabban meg lehet becsülni, a sportoló tevékenységét, karrierjét pedig az új információk tükrében lehet optimalizálni. A folyamatosan bővülő ismereteknek köszönhetően a genetikai jellegű szűrővizsgálatok jelentőségét az Európai Humán Genetikai Társaság is elismerte, támogatja (**4**).

A legveszélyeztetettebbek azok a sportolók (illetve más emberek is), akiknek családjában hirtelen szívhalál már előfordult. Mindemellett a kockázatbecslésben, a vizsgálatok szükségességének megítélésében a sportolók életkora is jelentős tényező, hiszen – nagy általánosságban fogalmazva - míg 35 éves életkor alatt elsősorban a congenitális szívhibák tehetők felelőssé a hirtelen szívhalálért, 35 éves kor felett már egyre gyakoribb haláloki tényező a coronariák valamilyen betegsége (**5**). Ez utóbbi kimutatására számos vizsgálómódszerrel rendelkezünk, azonban a veleszületett rendellenességek mihamarabbi kimutatásában, egyáltalán, a rendellenesség lehetőségének felvetésében a genetikai szűrővizsgálatoknak lehet nagy jelentősége.

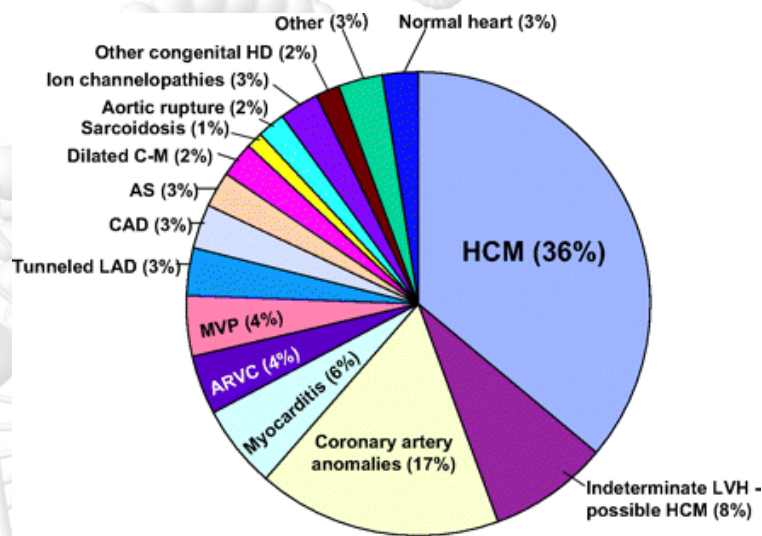
A genomikai vizsgálatoktól függetlenül azonban a hagyományos, nyugalmi és terheléses tesztek továbbra is határozott jelentőséggel bírnak a veszélyeztetett emberek felismerésében; rendszeres elvégzésük ma is kötelező része a sportorvosi vizsgálatoknak. Nem kétséges, hogy az EKG-val észlelt repolarizációs zavar, kóros AV átvezetés, szárblokk vagy hosszú QT idő, esetleg szívultrahang vizsgálattal igazolt súlyos bal kamra hypertrophia esetén további vizsgálatokra, illetve a sportolói tevékenység megváltoztatására lehet szükség. Ugyanakkor látni kell azt is, hogy ezen vizsgálómódszerekkel csak viszonylag késői stádiumban ismerhetjük fel a rendellenességeket, ráadásul érzékenységük is korlátozott. Példaként említhető, hogy hirtelen szívhalált szenvedett maratoni futók adatainak feldolgozása során kiderült, hogy – noha nagyon ritka jelenségről van szó, hiszen a 19 éves vizsgálati periódus alatt 215 413 futónál 4 esetben történt tragédia – egyetlen elhunytján sem voltak megelőzően kardiális panaszai, illetve patológiai vizsgálatuk során négy esetből háromban coronariabetegség volt azonosítható, amit az előírt vizsgálatok nem voltak képesek megfelelően kimutatni (**6**).

Sportolók hirtelen szívhalálának hátterében számos betegség állhat. Egyes (Észak-Amerikában végzett) felmérések szerint a leggyakoribb a hypertrophiás cardiomyopathia (az összes eset mintegy 1/3-át teszi ki), de igen gyakoriak a coronaria anomáliák, a myocarditis, illetve a jobb kamrai arrhythmogén dysplasia okozta malignus szívritmuszavarok is (1. ábra) (**7**). Más, kisebb volumenű illetve eltérő földrajzi területen (Olaszország) végzett felmérések alapján sportolók és nem sportolók hirtelen szívhalálának hátterében elsősorban jobb kamrai arrhythmogén dysplasia, illetve valamiféle coronaria-rendellenesség állt (**8**). Noha késői formájukban a felsorolt betegségek többsége a hagyományos vizsgálómódszerek valamelyikével (akár non-invazív, akár invazív) felismerhető, a betegség *fenotípusban* történő megjelenése előtti genetikai szűrővizsgálatokon alapuló kockázatbecslés új, eddig rutinszerűen nem használt lehetőséget biztosít a veszélyeztetett sportolók azonosítására. Kiváló példa a szűrés lehetőségeinek kiaknázására a

már említett hypertrophiás cardiomyopathia, melyet meghatározó mintegy 1400 mutáció kombinációja összességében autoszómális domináns módon, de változó expresszivitással és korfüggő penetranciával öröklődik, így megfelelő genetikai vizsgálatokkal lehetőségünk van a *fenotípusban* történő manifesztációt megelőzően a *genotípus* megismerésére illetve az érintett személyek szoros követésének megszervezésére.

A leggyakoribb, hirtelen szívhalállal összefüggésbe hozható szívbetegségek, illetve az azok kialakulásában szerepet játszó gének gyakoribb mutációit vizsgálva jól látható, hogy a betegségek kialakulásában számos mutáció szerepet játszik; a kutatások jelenlegi ütemében várható, hogy a felismert genetikai abnormalitások száma tovább fog nőni.

A genetikai vizsgálatoktól függően a beteg (illetve sportoló) életét befolyásoló döntést mindig egyedileg kell meghozni. Kiváló példa erre a már említetten gyakori hypertrophiás cardiomyopathia, ahol jelen ismereteink, illetve a szakmai társaságok elfogadott ajánlásai alapján azon egyének, akiknél egyetlen ismert mutáció sem igazolható, korlátozás nélkül sportolhatnak (vizsgálat negatív prediktív értéke magas) (9). Ugyanakkor, azon egyéneknél, ahol legalább egy *genetikai* abnormalitás jelenléte igazolható, de a hagyományos vizsgálatokkal (EKG, szívultrahang) a *fenotípusban* ez nem okoz változást, a versenyszerű sport felfüggesztését nem ajánljuk, de további, specifikus képalkotó vizsgálatok (pl. MRI) elvégzését javasoljuk. (10,11,12).



1. ábra.: A hirtelen szívhalál kardiovaszkuláris okainak megoszlása 1435 fiatal sportoló adatainak feldolgozása alapján, 1980-2005 között. (Forrás: Maron BJ et al.: *Circulation* 115(12):1643; 2007) HCM: hypertrophiás cardiomyopathia. ARVC: jobb kamrai arrhythmogen dysplasia. AS: aorta stenosis. CAD: szívkoszorúér-betegség. C-M: cardiomyopathia. HD: egyéb szívbetegség. LAD: a koszorúerek bal elülső leszálló ága. LVH: bal kamra hypertrophia. MVP: mitrális billentyű prolapsusa.

Felhasznált irodalom:

- 1, Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199.
- 2, Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG: Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(5):641.
- 3, Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH III, Spirito P, Tan Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-1713.
- 4, Frauke Becker, Carla G van El, Dolores Ibarreta, Eleni Zika, Stuart Hogarth, Pascal Borry, Anne Cambon-Thomsen, Jean Jacques Cassiman, Gerry Evers-Kiebooms, Shirley Hodgson, A Ce'cile JW Janssens, Helena Kaariainen, Michael Krawczak, Ulf Kristoffersson, Jan Lubinski, Christine Patch, Victor B Pencilaszadeh, Andrew Read, Wolf Rogowski, Jorge Sequeiros, Lisbeth Tranebjaerg, Irene M van Langen, Helen Wallace, Ron Zimmern, Jorg Schmidtke1 and Martina C Cornel
Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *European Journal of Human Genetics* 19:S6-S44;2011.

- 5, *Pelliccia A et al.*: Risk of sudden cardiac death in athletes www.uptodate.com –2013. 03.
- 6, *Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO*: Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(2):428.
- 7, *Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM Jr, Krauss MD, Maron MS, Mitten MJ, Roberts WO, Puffer JC, American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*
Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2007;115(12):1643.
- 8, *Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G*: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med.* 1998;339(6):364.
- 9, *Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sørensen KM, Jensen M, Larsen LA, Hedley P, Thomsen AR, Moolman-Smook J, Christiansen M, Bundgaard H*: Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat.* 2009 Mar;30(3):363-70.
- 10, *Maron BJ, Yeates L, Semsarian C*: Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011; 107(4):604-8.
- 11, *Maron BJ, Zipes DP*: Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1318.
- 12, *Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE*: Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2125.