

Kardiyomiopatilerde Genetik Değerlendirme

Kardiyomiopatiler (KMP); sekonder bir neden olmaksızın kalp kaslarının yapısal ve fonksiyonel olarak anormal olması şeklinde tanımlanır. Kalp kasının tutulum özelliklerine göre hipertrofik KMP, dilate KMP, aritmojenik KMP, sol ventrikül non-kompaksiyon ve restriktif KMP olarak sınıflandırılır. KMP'lerin genetik temeli, alt tipe göre değişmekle birlikte genellikle kalp kasını oluşturan elemanları kodlayan genlerle ilişkilidir.

Genetik kazanç (hastalığa neden olan genlerin saptanma oranı), KMP alt tipine göre %20 ile %60 arasında değişmektedir. Genetik çalışmalarda tespit edilen nedensel varyantlar, Mendeliyan geçişle kalıtılan hastalarda tanı alan gruptur. Bununla birlikte, digenik/oligogenik kökenli KMP'ler tanımlanmakta; bu durumda birden fazla etkili varyantın hastalık penetransı üzerinde kümülatif bir etkiye sahip olduğu ve daha erken başlangıcın daha ağır klinik belirtilere yol açabileceği öne sürülmektedir.⁸⁷² Ayrıca, modifikatör genlerin, çevresel faktörlerin ve genetik mimarinin etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu özet derlemede, tek gen kalıtım paterni ile kalıtılan KMP'lerde genetiğin tanınması, prognostik ve tedaviyi yönlendirmedeki etkileri ele alınacaktır. Konu iki ana başlık altında incelenecektir: İlk olarak, genetik çalışma yapılacak hastalarda temel adımlar ele alınacak; ikinci başlık altında ise KMP tiplerine göre genetik değerlendirmeler açıklanacaktır.

Kardiyomiopatilerde Genetik Çalışmanın Temel Aşamaları

Genetik testlerin doğası gereği test süreci bir dizi aşamalardan oluşmaktadır. Bunlar;

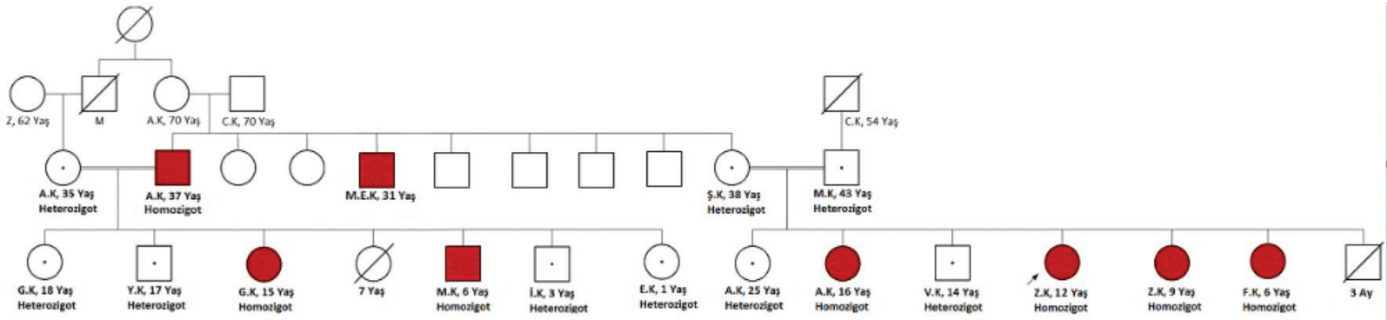
- Probandın belirlenmesi/klinik değerlendirme
- Aile bilgilerinin toplanması
- Test öncesi genetik danışmanlık
- Genetik test
- Varyantların yorumlanması
- Test sonrası genetik danışmanlık
- Aile taraması

Probandın belirlenmesi ve klinik değerlendirme

KMP için klinik değerlendirme ve aile taraması, genetik testlerin ilk aşamasını oluşturur. Gen dizimlerinde kişisel farklılıkların çok fazla olması, genetik sonuçların olasılıksal doğası ve bir gen varyantının etkisinin yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle, klinik tanısı net olan ve sekonder nedenlerin açıklayamadığı KMP'lerde genetik testlerin kazancı daha yüksektir.

Hastanın klinik değerlendirmesi sonrası aile taramasında bazen daha belirgin klinik belirtileri olan birinci derece yakınları tespit edilmektedir. Bu durumda genetik çalışmanın, klinik belirtileri daha belirgin olan diğer bireyden yapılması daha uygun olabilir.

Proband değerlendirme sonrası en önemli kararlardan biri, tercih edilecek genetik test yöntemidir. Hastada kromozomal bir bozukluğu düşündüren bulgular varsa kromozom analizi veya array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) tercih edilmelidir. Çalışılacak panellerin hastalığa neden olan



Şekil 133. Hipertrofik kardiyomyopati ile merkezimize yönlendirilen hastanın aile bireylerinin klinik taraması ve genetik tarama ile tamamlanan soy ağacında, çok sayıda hasta birey saptandı. Ayrıca hastada saptanan varyantın otozomal resesif geçiş paterninde olduğu gösterildi.

genleri kapsadığı doğrulanmalı, gerekirse daha geniş paneller ya da klinik ekzom dizileme (CES) yöntemleri tercih edilmelidir.

Aile bilgilerinin toplanması

Aile bireylerini benzer hastalık bulguları yönünden sorgulamak önemlidir. Sorgulama yaparken, klinik bulgularda kişiden kişiye belirgin farklılıklar olabileceğini göz önünde tutmak gerekir. Ayrıca yine ailede 40 yaşın altında aniden ölen kimselerin varlığı ve erken yaşta ölenlerin ölüm nedenlerini sorgulamak önemlidir. Bu aşamada üç nesil içerecek aile soy ağacı çıkarılır. Aile soy ağacı ile hastalığın geçiş paterni belirlenmeye çalışılır. Aile soy ağacı, ailede etkilenmiş diğer bireyleri taramak ve incelemek, test sonrası indeks olguda saptanacak varyasyonları anlamlandırmak için görsel bir yol haritası imkanı vermesi açısından önemlidir (Şekil 133).

Test öncesi genetik danışmanlık

Genetik çalışmanın önemli bir aşamasıdır. Genetik testlerin hastalıkla ilişkilendirme sürecindeki probabilistik (olasılıksal) doğası nedeniyle, genetik çalışma öncesinde genetik danışmanlık vermek son derece önemlidir. Test öncesi genetik danışmanlıkta, genetik testlerin riskleri, faydaları ve yasal sonuçları hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Ayrıca, olası test sonuçlarıyla ilgili aileyi bilgilendirerek, sonraki beklentileri optimize etmek için gereklidir.

Test öncesi genetik danışmanlığın en önemli faydalarından biri, hastanın değerlendirilmesi sonrasında yapılacak teste karar verilmesidir.

Genetik test

Genetik testler; sorumlu tutulan tek bir genin dizilenmesinden, sorumlu hastalıkla ya da hastalıklarla ilişkilendirilmiş bir gen setinin dizilenmesine veya klinik ekzom veya genom dizilemesine kadar uzanır. Genom dizilemesi rutin klinik uygulamada kullanılmaz. Sanger dizileme yöntemi, tek gende belli sayıda baz taramaya izin verdiği için, başlangıç tanı testi olarak kullanılmaz. Kliniği belirgin hastalarda tercih edilebilir (TTR taraması gibi). KMP'lerde aynı hastalığa neden olabilecek çok sayıda gen mevcut olduğu için, bu hastalarda başlangıç tanı testi olarak en çok Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing) yöntemi tercih edilir. Bu teknikte ilgili hastalıkla ya da benzer hastalıklarla ilişkili genlerin tümü dahil edilmekte ve genellikle paneldeki gen sayısı 30-120 arasında değişmektedir. Gen hastalığı çiftlerine ilişkin anlayışın gelişmesi, Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü tarafından finanse edilen ClinGen Kaynağı aracılığıyla,

genler ve KMP fenotipleri arasındaki ilişkilere ilişkin kanıtların gücünü sistematik olarak değerlendiren uzman panellerinin oluşturulmasına yol açtı. NGS KMP panelinde yer alan genler, bu önerilere göre güncellenmektedir.⁸⁷³

Test genellikle kan, tükürük veya yanak içi sürüntüsü örneği kullanılarak gerçekleştirilir. Materyalden DNA çıkarılır, saflaştırılır, amplifiye edilir ve parçalanır, ardından izole edilir ve kısa okuma dizilenmesi için etiketlenmiş bölümlere bağlanır. Hastanın örneğinde saptanan varyantlar, referans insan genom dizisi karşısında hizalanır ve daha sonra varyant yorumlanarak patojenlik olasılığı belirlenir.

Varyantların yorumlanması

Genetik test sonuçlarının yorumlanması, hastalık taşımayan genel nüfus genomunda yüksek oranda genetik varyasyon olduğundan zordur. Bu sürecin karmaşıklığı nedeniyle, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomlar Koleji (The American College of Medical Genetics and Genomics) (ACMG) ve Moleküler Patoloji Derneği, varyant yorumlamayı standartlaştırmaya yönelik bir dizi kılavuz oluşturmuştur.⁸⁷⁴

Saptanan varyantlar, varyasyonun çeşitli özelliklerine bakarak yorumlanır. Varyant tipinin protein yapısını etkileyebileceği (örneğin, frameshift-çerçeve kayması-yapan mutasyonların ve splice site bölgesini etkileyen mutasyonların patojenite ihtimali yüksektir), genel nüfus içinde ve alt gruplardaki allel frekansı (çeşitli veri tabanları kullanılarak), varyant tarafından etkilenen aminoasidin evrimsel korunma derecesi, saptanan mutasyonun daha önce hastalıkla ilişkisinin gösterilmiş olması veya varyantın hastalık taşımayanlarda saptanması gibi özellikler, varyantın yorumlanmasında temel kriterlerdir.

Varyantlar, ACMG kriterlerine ve hastalık oluşturma derecesine göre beş sınıfa ayrılmıştır: 1. Patojenik (P), 2. Muhtemel patojenik (LP), 3. Önemi bilinmeyen varyant (VUS), 4. Muhtemel benign (LB), 5. Benign (B). Patojenik veya muhtemel patojenik varyantlar, testin pozitif olduğu; muhtemel benign ve benign sonuçlar ise testin negatif olduğu anlamına gelir.⁸⁷⁴

Test sonrası genetik danışmanlık

Genetik test sonuçlandıktan sonra hastaya ve/veya ailesine sonuçlarla ilgili danışmanlık verilmelidir. Çıkan sonuçlar hastaya anlatılmalı, anlamı tartışılmalı, hastalığın tanısı/prognozu ve tedavisine olan etkileri izah edilmelidir.

Options ▾

Display: Highlights Change Bars

***191044**
Table of Contents

Title

Gene-Phenotype Relationships

Text

Description

Cloning and Expression

Gene Structure

Mapping

Gene Function

Biochemical Features

Molecular Genetics

Genotype/Phenotype Correlations

Allelic Variants

Table View

References

Contributors

Creation Date

Edit History

*** 191044**

TROPONIN I, CARDIAC; TNNI3

Alternative titles; symbols

TROPONIN I, CARDIAC MUSCLE ISOFORM

HGNC Approved Gene Symbol: **TNNI3**

Cytogenetic location: **19q13.42** *Genomic coordinates (GRCh38):* **19:55,151,767-55,157,732** (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype View Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
19q13.42	?Cardiomyopathy, dilated, 2A	611880	AD	3
	Cardiomyopathy, dilated, 1FF	613286		3
	Cardiomyopathy, familial restrictive, 1	115210	AD	3
	Cardiomyopathy, hypertrophic, 7	613690	AD	3

PheneGene Graphics ▾

External Links

▶ Genome

▶ DNA

▶ Protein

▶ Gene Info

▶ Clinical Resources

▼ Variation

ClinVar

DECIPHER

gnomAD

GWAS Catalog

GWAS Central

HGMD

▶ Locus Specific DBs

NHLBI EVS

PharmGKB

▶ Animal Models

▶ Cellular Pathways

Şekil 134. OMIM sitesinden örnek gen tanınması. *TNNI3* genine bakıldığında genin genomdaki lokasyonu, bu genle ilişkili olan hastalıklar ve hastalıkların kalıtım paternleri verilmektedir.

Hastada P/LP varyant saptandığında, sonuç pozitif kabul etmeden önce OMIM sitesinden varyasyon saptanan genin hastalıkla ilişkili olup olmadığına ve kalıtım paternine bakmak gerekir (Şekil 134). Ayrıca hastaya ait aile soy ağacında kalıtım paterninin genin tanımlanan kalıtım paternine uygun olduğunu doğrulamak gerekir (Şekil 134). Bir örnekle izah edersek, eğer genin kalıtım paterni otozomal resesif ve hastada saptanan varyasyonun zigositesi heterozigot ise, bu sonucun hastalığa neden olduğu düşünülmemelidir ve sonuç pozitif kabul edilmemelidir.

Testi değerlendirmek için öncelikle genetik panelin hastalıkla ilişkili genleri kapsıyor olduğundan emin olunmalıdır. Ayrıca, gen tümü ile dizilenmiş mi, okunmayan bölge var mı, kopya sayısı analizi yapılabildi mi bakılmalıdır (Şekil 135).

Testin sonucu üç şekilde karşımıza gelir: pozitif, negatif ve VUS. Genetik testin negatif gelmesinin, genetik hastalık olmadığı anlamına gelmediğini belirtmek, sonraki yol haritası hakkında bilgi vermek ve ampirik risklerden bahsetmek danışmanlıkta önemlidir.

Genetik test sonrası anlatılması zor sonuçlarından biri, VUS'tur. VUS, ne negatif ne de pozitif anlamına gelmekte, sadece mevcut verilerin, hastada saptanan varyantın pozitif ya da negatif tarafa yönlendirmek için yeterli olmadığı anlamına gelmektedir. Klinik bulguların ayrıntılı değerlendirilmemesi, analiz yapacak laboratuvara test ile ilgili eksik klinik ve eksik aile bilgisi iletilmesi, sonucun sıklıkla VUS olarak raporlanmasına neden olmaktadır. Ayrıca, gen panellerinde yer alan genlerin sayılarının fazla olması, testin sonucunda VUS yer alma ihtimalini artırmaktadır.

Hastada VUS saptanması, başta psikolojik sorunlar olmak üzere bir dizi sorunu beraberinde getirir. VUS'u yanlış yorumlama, hasta ya da hastalık adayı bireyleri klinik gözetimden çıkarmaya,

gereksiz cihaz yerleştirilmesine, anlamsız ileri testlere ve beraberinde ciddi bir ekonomik yüke neden olabilmektedir.

VUS'ların bir kısmı, iyi bir aile klinik taraması ve gerekenlerde varyasyonun aile bireylerinde analizi ile (segregasyon analizi) muhtemel patojeniğe veya muhtemel benigne dönüşmesini sağlayabilir. VUS olarak kalan sonuçlar, hasta ile ilgili ne tanınan ne de tedavi yönetiminde karar verdirici değildir. VUS'ların belli aralıklarla yeniden sınıflandırılması önerilmektedir.

Genetik sonuç çıktıktan sonra hastaya verilecek genetik danışmanlıkta aşağıdaki konular yer alması gerekmektedir:

- Negatif, VUS veya pozitif sonucun anlamı
- Sonucun tanıya ve prognoza etkisi
- Sonucun tedavi yönetimine etkisi
- Gerekirse psikolojik destek ihtiyacını saptama ve gerekirse yönlendirme
- Risk altındaki bireyleri belirleme ve bu bireylerde klinik ve genetik tarama planlama
- Bir sonraki kuşakta hastalığın ortaya çıkma riskini anlatma
- Alınabilecek önlemleri tartışma

Aile taraması

Genetik test sonucunda hastalığı açıklayan P/LP varyant saptandığında birinci derece tüm aile bireylerinde bilinen varyant taraması yapılmalıdır (klas I endikasyon). Bu taramalar, risk altındaki aile bireylerinin tespit edilmesi ve gereken takiplerin yapılması, erken tedavinin başlatılması için önemlidir. KMP'lerde klinik belirtilerin geç ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve bu durum aile bireylerine bilgilendirme yapılarak vurgulanmalıdır.

S178

Endikasyon:

Hipertrofik kardiyomiopati, Noonan sendromu

Yöntem:

NGS

Çalışılan örnek:

Periferik kan

#	Gen Transkript	Lokasyon	Anostasyon	Zigotluk	Klasifikasyon
1.	BRAF NM_001354609.2	hg19:Chr7:140501302 exon 6 c.770A>G p.(Gln257Arg)	Missense Rs180177035	Heterozigot VF %30	Muhtemel patojenik (PS3, PM2, PP2, PP3, PP5)
2.	TTN NM_001267550.2	hg19:Chr2:179518583 exon 195 c.38506G>C p.(Val12836Leu)	Missense	Heterozigot	VUS [Önemi bilinmeyen değişiklik] (PM2, BP4)

Sonuç: Hasta örneğinde;

1. **BRAF** geninde **c.770A>G (Gln257Arg)** missense varyantı **heterozigot** olarak saptanmıştır. Varyantın gen ya da gen ürünü üzerindeki hasar verici etkisini destekleyen kabul görmüş in vivo ya da in vitro fonksiyonel çalışmaları vardır (PMID:18413255; PMID: 19376813) (PS3). Varyant toplumsal veritabanlarında (ExaC, ESP,1000G) görülmemiştir ya da çok az görülmüştür (PM2). In silico tahminleme algoritmaları (SIFT, MutationTaster, PolyPhen2, PhyloP, GERP, MetaLR, MetaSVM, LRT, M-CAP) varyantın protein düzeyinde yok edici etkisinin olduğunu göstermektedir (PP3). Clinvar veri tabanında varyant kanıt olmaksızın tüm gruplar tarafından Patojenik/Muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır (PP5). **BRAF** geni **OMIM** veri tabanında **OD** (otozomal dominant) kalıtılan [**Cardiofaciocutaneous syndrome, LEOPARD syndrome 3, Noonan syndrome 7**] hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.

2. **TTN** geninde **c.38506G>C p.(Val12836Leu)** missense varyantı **heterozigot** olarak saptanmıştır. Varyant toplumsal veri tabanlarında (ExaC, ESP,1000G) görülmemiştir ya da çok az görülmüştür (PM2). In-silico tahminleme algoritmaları (SIFT, MutationTaster, PolyPhen2, PhyloP, GERP) varyantın protein düzeyinde yok edici etkisinin olduğunu göstermektedir (BP4). **TTN** geni **OMIM** veri tabanında **OD** (otozomal dominant) katılan [**Cardiomyopathy, dilated, 1G, Cardiomyopath, familial hypertrophic,9**] hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.

Şekil 135. Bir sonuç örneği. Testte kullanılan yöntem, test adı, çalışılan materyal yer almaktadır. Sonuç kısmında varyasyon saptanan genler, varyasyonların genom üzerindeki lokasyonları, varyasyonun aminoaside etkisi (missense, frameshift, sinonim vb.), zigositesi, ACMG klasifikasyonları ve kanıtlar yer almaktadır. Ayrıca metin kısmında her bir varyasyonun ayrıntılı açıklaması yer almaktadır.

VUS sonucu alan bazı bireylerin bir kısmında aile taraması, segregasyon analizi için yapılır. Bu süreçte özellikle anne ve baba klinik olarak değerlendirilir, taramalar yapılır ve indeks olguda saptanan varyant anne babada incelenir. Fenotip-genotip karşılaştırması yapılır ve indeks olguda saptanan varyasyonun muhtemel patojenik veya muhtemel benign hale gelmesi için çaba sarf edilir.

Aile taramaları genellikle Sanger dizileme yöntemiyle gerçekleştirilir. Bu yöntemle hem Yeni Nesil Dizileme ile saptanan varyantlar doğrulanmış olur hem de maliyeti daha düşük olduğu için gerekli taramalar aile bireylerinde yapılabilir.

KMP'lerde penetrans ve ekspresivitenin yaşla birlikte arttığı unutulmamalı ve danışmanlık sürecinde bu konular vurgulanmalıdır.

Aile taraması tamamlandıktan sonra ayrıntılı bir genetik danışmanlık planlanarak, sonuçlar aileye açıklanır. Risk altındaki bireylerle ilgili gerekli önerilerde bulunulur ve tedavi gerektiren durumlarda tedavi başlatılır. Sağlıklı çocuk doğumu için preimplantasyon genetik tanı gibi önlemlerden bahsedilir. Segregasyon analizi yapılmış aile bireylerinde sonuç yine VUS'ta kalmışsa, bu sonuçların yıllık olarak yeniden değerlendirilmesinin önemi anlatılır.

Kardiyomiopatilerde Genetik Değerlendirme

KMP'ler genellikle tek gen geçiş paterni gösterir. En yaygın kalıtım paterni otozomal dominant kalıttır, ancak X'e bağlı geçiş,

otozomal resesif geçiş veya mitokondriyal kalıtım da meydana gelebilir. Genotip pozitif olan bireylerde hastalığın ortaya çıkma durumu ve şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Bu durum, penetrans ve ekspresivite olarak adlandırılan özelliklerle açıklanır.

Penetrans, bir genin pozitif bireylerinin ilgili fenotipi gösteren bireylerinin sayısının, göstermesi gereken bireylerin sayısına oranıdır. Örneğin, eğer genotip pozitif bireylerin tamamı hastalığı klinik olarak gösteriyorsa, penetrans %100'dür.

Ekspresivite, popülasyonda genin görüntü derecesi, yani fenotipin şiddetidir. Aynı genotipi taşıyan bireyler arasındaki farklılık, ekspresivite değişikliği olarak adlandırılır. Bu değişiklik hafif belirtilerden ağır semptomlara kadar uzanabilir.

Genetik heterojenite ya da genetik çeşitlilik, aynı veya benzer fenotiplerin ortaya çıkmasında, farklı gen ya da allellerin etkili olması durumudur.

Allelik heterojenite, tek bir gen lokusundaki farklı mutasyonlar sonucunda aynı fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasıdır.

KMP'lerde genetik nedenin belirlenmesi, bazı KMP'lerin tanısını kesinleştirmede, prognozu tahmin etmede çeşitli derecelerde etkilidir. Ayrıca ailedeki risk altındaki bireyleri belirlemede ve üreme tercihlerini planlamada yardımcı olur. Bu nedenle, genetik değerlendirme önemli bir adımdır ve hastalığın yönetiminde kritik bir rol oynar.

Hipertrofik KMP'de genetik değerlendirme

Hipertrofik KMP, hipertansiyon veya kapak hastalıkları gibi başka nedenlerle izah edilemeyen sol ventrikülde hipertrofi (özellikle interventriküler septum) ile kendini gösteren bir hastalıktır. Saptanan mutasyonlar, kalbin kontraktıl ünitesi olan sarkomer yapısı ve fonksiyonu ile ilgili proteinlerde lokalizedir.⁸⁷⁵

Hipertrofik KMP'de gen ve allel heterojenitesi vardır. Hastalarda hastalığın görünürlüğü (penetrans) ve klinik bulgular (ekspresivite) yaşla beraber artar. Kalıtım paterni genellikle otozomal dominant olup, bazı nadiren de otozomal resesif geçiş tanımlanmıştır.

Çok sayıda gen hipertrofik KMP'den sorumlu tutulsa da yapılan çalışmalarda gen-hastalık ilişkisi güçlü olan sekiz sarkomerik gen tespit edilmiştir. Sarkomerik genler; kardiyak miyozin bağlayıcı protein-C (*MYBPC3*), kardiyak beta miyozin ağır zincir (*MYH7*), miyozin düzenleyici hafif zincir (*MYL2*), miyozin temel hafif zincir (*MYL3*), kardiyak troponin I (*TNNI3*), kardiyak troponin T (*TNNT2*), alfa kardiyak aktin (*ACTC1*), tropomiyozin 1 (*TPM1*) genlerinden oluşmaktadır (İngles-2019). Hipertrofik KMP'lerde bu genlerde %40-50 oranında pozitiflik saptanmaktadır.⁸⁷⁶ Ayrıca üç farklı genin orta derecede hipertrofik KMP patojenitesine katıldığı tespit edilmiştir. Bunlar, kardiyak troponin C (*TNNC1*), Junctofilin 2 (*JPH2*) ve Sistein-Glisin zengin protein 3 (*CSRP3*) genleridir. Hipertrofik KMP'de en sık varyasyon ise *MYBPC3* ve *MYH7* genlerinde saptanmıştır.⁸⁷⁷

Hipertrofik KMP'lerde genetik çalışmanın üç faydası vardır: aile taraması, sağlıklı çoğalma ve fenokopileri sarkomerik mutasyonu olan hastalardan ayırt etme imkanının tanınmasıdır.⁸⁷⁸ Fenokopiler; lizozomal ve glikojen depo hastalıkları (örn. Danon, Fabry veya Pompe hastalığı), RASopatiler (örn. Noonan veya kardiyofasyokutanöz sendromlar) ve klasik sarkomerik hipertrofik KMP'yi taklit eden kardiyak değişikliklerle kendini gösteren amiloidoz durumlarıdır. Fenokopiler, erişkinlerde bir çalışmaya göre oranı %1,45 olmasına rağmen, çocuklarda bu oranın çok daha yüksek olması beklenir. Fenokopilerin saptanması, sarkomerik hipertrofik KMP'lerden farklı tedaviler/yaklaşımlar gerektirdiği için önemlidir.⁸⁷⁹ Fabry hastalığında enzim tedavisi verilirken, PRKAG2 varyasyonu saptananlarda ilave ileti defektleri yönünden sorgulatmayı, Danon hastalığında daha agresif tedaviyi gerekli kılar.^{880,881}

Hipertrofik KMP tanısı ile başvuran ve merkezimizde genetik analizi tamamlanan 140 hastanın sonuçlarında (yayın hazırlanıyor), hastaların %45'inde P/LP varyant (en sık MYH7 ve MYBPC3) tespit edildiği, VUS oranı %37,1 ve negatif sonuç oranı %17,8 olduğu saptandı. Fenokopi saptanan hasta oranı %10,7 idi (en sık Noonan sendromu).

Hipertrofik KMP'lerde genetik yaklaşımla ilgili 2022 EHRA (European Heart Rhythm Association)/HRS (Heart Rhythm Society) rehberindeki güncel rehber önerileri;⁸⁸²

- *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1* ve *TNNT2* yanında *CSRP3*, *TNNC1*, *JPH2* genleri genetik çalışmada taranmalıdır.
- Hipertrofik KMP gelişme riski taşıyan aile üyelerinin belirlenmesi için genetik test yapılması önerilmektedir.
- Atipik klinik görünümü olan hastalarda veya açıklanamayan

hipertrofiyle ilişkili başka bir genetik durumdan şüphelenildiğinde (örn. hipertrofik KMP fenokopisi) genetik test önerilir.

- Öngörücü genetik test, 10-12 yaşından sonra önerilmektedir.
- VUS saptanan hastaların aile üyeleri, varyantın yeniden klasifiye edilmesi için fenotip negatif aile bireylerinde tarama yapılmasının etkisi belirsizdir.
- Fenotip pozitif aile bireylerinde varyantın yeniden klasifiye edilmesi için tarama yapılması önerilmektedir.
- İndeks olguda patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmayanlarda aile bireylerinde genetik tarama önerilmektedir.

Hastalığa neden olan gen varyantını taşıdığı tespit edilen aile bireylerinin düzenli aralıklarla klinik taramadan geçmesi önerilir. Genetik test yapılmayan veya indeks olgudaki varyasyon negatif olan aile üyeleri de hastalığın başlangıç yaşı ve ilerlemesindeki heterojenite nedeniyle düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Sarkomerik mutasyon saptanan hastalarda prognozun sarkomer negatif hastalara göre daha kötü seyrettiği; kliniğin daha erken başladığı, ani kardiyak ölüm insidansının daha yüksek olduğu, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler ve kalp yetmezliğinin daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Fakat bu prognostik değerler, aileler arası ve aile için belirgin farklılık gösterdiği gösterilmiştir.^{883,884}

Dilate KMP'de genetik değerlendirme

Dilate KMP, anormal yüklenme yapan başka nedenler veya koroner arter hastalığı olmaksızın sol ventrikülde veya her iki ventrikülde dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile karakterize klinik tablodur. Dilate KMP'de saptanan genler kardiyomiyositlerin her bir yapısal ve fonksiyonel elemanları ile (sarkomer, desmozom, mitokondri, iyon kanalları vs.) ilişkilidir. Dilate KMP ile ilişkilendirilen 50'den fazla gen vardır, fakat yapılan bir çalışmada 23 genin genetik dilate KMP'nin > %97'sinden sorumlu olduğu saptanmıştır.⁸⁸⁵

Dilate KMP de genetik ve allellik heterojen özellik gösterir. Kalıtım paterni genellikle otozomal dominant olup, X'e bağlı, otozomal resesif veya mitokondriyal kalıtım da bildirilmiştir. Dilate KMP'de penetrans artan yaşla beraber artar. Bu nedenle aile taramasında küçük yaşlarda çekilen elektrokardiyografi ve ekokardiyografide fenotip göstermemesi, ilerleyen yıllarda hastalık gelişmeyeceği anlamına gelmez.

Ailede başka bireylerde saptanıp saptanmamasına göre ailesel veya sporadik olarak iki gruba ayrılır. Genetik etiyoloji, ailesel olan grupta %50, sporadik grupta %20-40 arasında saptanmıştır.

EHRA/HRS 2022 genetik kardiyak hastalıklar kılavuzunda dilate KMP ile ilgili öneriler şu şekildedir;⁸⁸²

- Başlangıç genetik taraması BAG3, DES, FLNC, LMNA, MYH7, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNT2, TTN, DSP genleri içerilmelidir.
- İlk taramada ACTC1, ACTN2, JPH2, NEXN, TNNI3, TPM1, VCL genleri dahil edilebilir.
- Dilate KMP'li hastalarda hem ailesel olanlarda, hem sporadik olanlarda hem de çevresel bir nedenle ilişkilendirilen olgularda genetik çalışma önerilmektedir.

- Genetik test, dilate KMP'li hastalar için risk sınıflandırmasında ve tedaviyi yönlendirme açısından faydalıdır.
- Hastalığa neden olan varyantın tanımlanmasının ardından aile üyeleri ve uygun akrabalar için varyant spesifik genetik test yapılması önerilmektedir.
- Akraba çocuklarında öngörücü genetik testin 10-12 yaşından sonra yapılması önerilmektedir.

Hedef genlerin dahil edildiği yeni nesil dizileme yöntemi, en maliyet etkin genetik çalışmadır. Panelde sorumlu temel genlerin yer aldığından emin olunmalıdır.

Sonuç pozitif gelen hastalarda aile taraması aşamasına geçilerek genotip taşıyan aile bireyleri saptanmalıdır. Hastalık nedeni olarak bir varyant saptanan hastanın yakınlarında bu varyantın negatif çıkması, hastanın takipten çıkarılabileceği anlamına gelir. Aynı varyantı taşıyan aile bireyleri fenotip gösteremese de belli periyotlarda ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile taranmalıdır. Genetik nedenin saptanmasının aile için faydalarından biri de preimplantasyon genetik tanı ile sağlıklı bireylerin doğmasına imkan sağlamasıdır.

Genetik testlerin prognoza etkisi sınırlıdır. Genotip pozitif olanlarda kalp yetmezliği, aritmi, sol ventriküler ters remodeling bozulması daha belirgin saptanmıştır.⁸⁸⁶ Ayrıca özellikle LMNA geninde mutasyon taşıyan hastalar yanında yine FLNC, RBM20, PLN ve DES genlerinde mutasyon taşıyan hastalarda prognoz daha kötü seyrettiğinden, bu hastalarda koruyucu (primer) ICD takılması daha erken dönemlerde düşünülebilir.^{887,888}

Aritmojenik KMP'de genetik değerlendirme

Aritmojenik KMP temel olarak, ilerleyici global/bölgesel ventriküler fonksiyon bozukluğuna ve ventriküler aritmi yüküne neden olabilen, miyokardın fibro veya fibroyağlı replasmanı ile karakterizedir. En sıklıkla sağ ventrikül tutulmakla birlikte, sol ventrikül veya her iki ventrikül de tutulabilir. Etkilenen ventriküle göre; aritmojenik sağ ventrikül KMP'si, biventriküler tutulumlu aritmojenik KMP ve aritmojenik sol ventrikül KMP'si olarak isimlendirilir.

Diğer KMP'lerden farklı olarak aritmojenik sağ ventrikül KMP'de patojenik veya muhtemel patojenik varyant saptanması, majör tanı kriterlerinden biridir.⁴⁷⁵ Kalıtım paterni genellikle otozomal dominanttır fakat Naxos ve Carvajal sendromlarında klinik otozomal resesif geçiş ile ortaya çıkar. Aritmojenik KMP'de genetik kazanç oranı genel olarak %50-60 oranında bildirilmiştir.

Aritmojenik sağ ventrikül KMP'si, çoğunlukla desmozomal proteinlerde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Aritmojenik sağ ventrikül KMP'ye neden olan genlerde temel patoloji mekanizması haplo-yetersizlik olduğundan, nonsense, frameshift ve splicing mutasyonlar hastalığa neden olur.⁸⁸⁹ Hastaların yaklaşık %50'sinde en başta PKP2 geni olmak üzere bir veya daha fazla gende mutasyon saptanır. Desmozom dışı proteinlerle ilgili varyantlar hastaların çok küçük bir kısmını oluşturur.

Biventriküler aritmojenik KMP'de genetik etiyoloji, benzer şekilde desmozomal proteinleri kodlayan genlerden kaynaklı varyasyonlardır. Sol ventrikül tutulumlu aritmojenik sol ventrikül KMP'de ise DSG2 ve DSC2 genlerindeki desmozomal genlerdeki varyasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte non-desmozomal varyantlar (FLNC, RBM20 ve DES) en sık sol ventrikül tutulumlu aritmojenik sol ventrikül KMP ile ilişkilendirilmiştir.⁸⁹⁰

Hastada bir LP/P varyantının saptanması, borderline fenotipli hastalarda tanının doğrulanması için de faydalı olacaktır. İzole sol ventrikül tutulumu olan hastalarda, elektriksel ve/veya yapısal belirtileri aritmojenik KMP tanısıyla ilişkilendirmek için patojenik bir genetik varyantın gösterilmesi gerekli olabilir.

Çalışılan panelde hastalığa neden olan genlerin var olduğunun doğrulanması önemlidir. Kopya sayısı değişiklikleri analizi de bakılmalıdır. Aritmojenik KMP'den sorumlu genlerde nadir saptanan varyantlarda yüksek gürültü nedeniyle, ideal sonuç elde etmek için bu hastalarda genetik değerlendirmenin kardiyovasküler moleküler genetik alanında deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir.⁸⁹¹

Aritmojenik KMP'de genetik testler için 2022 EHRA/HRS kılavuzunda yer alan güncel öneriler özet olarak şunlardır:⁸⁸²

- Ailesel bağlam ne olursa olsun, otopsi tanısı konulan olgular da dahil olmak üzere, aritmojenik KMP'nin fenotipik özelliklerine sahip tüm hastalarda kapsamlı genetik test yapılması önerilir.
- Hastalığı tanımlayıcı genlerin (PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43, PLN, FLNC, DES, LMNA) birinci aşama genetik taramada yer alması önerilir.
- Birden fazla etkilenen bireyin yer aldığı ailelerde kliniği daha ağır seyreden/daha erken başlangıçlı birey "genetik proband" olarak kabul edilerek ilk test bu bireyden yapılmalıdır.
- Sınırdaki aritmojenik KMP fenotipine sahip hastalarda kapsamlı genetik testler düşünülebilir. LP/P genetik varyantının tanımlanması tanıyı doğrulamak için faydalı olacaktır.
- Hastalığa neden olan varyantın tanımlanmasının ardından aile üyeleri ve uygun akrabalar için varyanta özgü genetik test yapılması önerilir.
- Akraba çocuklarında öngörücü genetik testin 10-12 yaşından sonra yapılması önerilmektedir.

Genetik çalışmanın aritmojenik KMP hastalarında prognozu tahmin etmede rolü gösterilememiştir. Trunkat mutasyonların saptandığı FLNC, DSP, LMNA, DES ve PLN ilişkili hastalıkta ICD implantasyonu daha erken düşünülebilir.⁸⁹¹ Ayrıca CDH2 geninde varyant saptanan aritmojenik KMP hastalarında ventriküler aritmi yükünün fazla olduğu akıldaki tutulmalıdır.

Sol ventrikül non-kompaksiyon KMP'de genetik değerlendirme

Sol ventrikül non-kompaksiyon, derin intertrabeküler girintilerle birlikte belirgin sol ventrikül trabekülasyonları ve kompakt epikardın incilmesi ile karakterize KMP olarak ortaya çıkabilen bir fenotiptir. Çocuklarda sol ventrikül non-kompaksiyon, ciddi kalp yetmezliği ve hayatı tehdit edici aritmilerle kendini gösterirken, yetişkinlerde klinik tablo daha sılıktır. Sol ventrikül non-kompaksiyonlu hastalar, sol ventrikül işlev bozukluğu olmaksızın izole sol ventrikül trabekülasyonları ile, hipertrofik KMP veya dilate KMP gibi diğer KMP'lerle beraber görülebilir.⁸⁹² Ayrıca hamilelik sırasında veya sporcularda olduğu gibi fizyolojik değişiklik olarak ortaya çıkabilir. Sol ventrikül non-kompaksiyonlu hastaların heterojen doğasından dolayı genetik test, hasta ve ailesinin kapsamlı bir klinik değerlendirmesiyle yönlendirilir.

Kalıtım paterni en sık otozomal dominant olarak bildirilmekle birlikte, otozomal resesif, X'e bağlı veya mitokondriyal kalıtım

özellikleri de gösterebilmektedir. Sol ventrikül non-kompaksiyonda saptanan varyantlar, başta MYH7, MYBPC3 ve TTN genleri gibi sarkomerik genlerde olmak üzere KMP genlerinde bildirilmiştir. Genetik testin verimi %17-41 arasında bildirilmiş olmakla birlikte, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmayan veya diğer KMP'lere eşlik etmeyen, izole saptanan non-kompaksiyon olgularında çok düşüktür.⁸⁹³

Sol ventrikül non-kompaksiyonun hem fizyolojik durumlarda ortaya çıkması hem de başka KMP'lere eşlik etmesi yanında izole olarak da görüntüleme ile (ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans) çok sayıda hastada saptanabilir. Bu nedenle genetik test izole olgularda önerilmemekte, genetik test çalışılması hastalarda faydadan çok zarara neden olmaktadır.

Güncel EHRA/HRS kılavuzunda yer alan öneriler özetle şunlardır:⁸⁸²

- Sol ventrikül non-kompaksiyon KMP için genetik test, bir kardiyoloğun hastanın klinik öyküsü, aile öyküsü ve elektrokardiyografik/ekokardiyografik/manyetik rezonans görüntüleme fenotipinin incelenmesine dayanarak sol ventrikül non-kompaksiyon klinik teşhisini koyduğu hastalar için yararlı olabilir.
- Genetik test, diğer kardiyak veya non-kardiyak sendromik özelliklerle ilişkili sol ventrikül non-kompaksiyon KMP'sinin klinik tanısına sahip hastalar için yararlı olabilir.
- Normal sol ventrikül fonksiyonu olan, ilişkili sendromik özellikleri olmayan ve aile öyküsü olmayan izole/tesadüfi sol ventrikül non-kompaksiyonda genetik test yapılmamalıdır.
- Hastalığa neden olan varyantın tanımlanmasının ardından aile üyeleri ve uygun akrabalar için varyant spesifik genetik test yapılması düşünülebilir.

Genetik testin tanıyı doğrulamada faydası olabilmektedir. LP/P varyant saptanması durumunda birinci derece aile bireyleri taranmalıdır. Genetik testler, prognoz hakkında bilgi vermez.

Restriktif KMP'de genetik değerlendirme

Restriktif KMP, bozulmuş sol ventrikül dolumu ve azalmış diastolik hacmin varlığı ile normal veya normale yakın sol ventrikül duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonunun varlığı ile tanımlanan hem genetik hem de genetik olmayan nedenlere sahip olabilen, nadir bir KMP'dir. Erişkinlerde hipertrofik KMP ve dilate KMP ile overlap (kesişme) gösterir ve hastalar sıklıkla kalp yetmezliği ve hayatı tehdit edici aritmilerle kendini gösterebilir.

Hastalığın genetik temelinde hipertrofik KMP ve dilate KMP'nin genetik nedenleri arasında yer alan sarkomer ve hücre iskelet genleriyle önemli benzerlikler vardır. Bu genler; MYH7, TNNI3, TNNT2, ACTC1, FLNC ve TTN'den oluşmaktadır.⁸⁹⁴ Restriktif KMP'de panelde yer alan genler hipertrofik KMP ve dilate KMP genlerinden oluşmakla beraber, amiloidoz ve Fabry hastalığı genleri olan TTR ve GLA genlerini de içermelidir.

Güncel EHRA/HRS genetik kılavuzunda yer alan öneriler özetle şunlardır:⁸⁸²

- Kardiyoloğun hastanın klinik öyküsü, aile öyküsü ve elektrokardiyografik-ekokardiyografik fenotipinin incelenmesine dayanarak restriktif KMP klinik teşhisini koyduğu hastalar için genetik test düşünülebilir.
- Restriktif KMP'li ve klinik olarak kardiyak TTR amiloidoz tanısı konulmuş hastalar için özellikle TTR için genetik test yapılması önerilir.
- Hastalığa neden olan varyantın belirlenmesinin ardından aile üyeleri ve uygun akrabalar için varyanta özgü genetik test yapılması düşünülebilir.

Restriktif KMP'lerde genetik testin en önemli faydası, tanı ve saptanan varyasyonların aile içinde taranmasına olanak sağlamasıdır. Prognoz belirlemede genetik testin faydası bildirilmemiştir, ancak restriktif KMP'ye neden olan hastalıkların, örneğin Fabry hastalığı veya amiloidoz gibi tespiti, prognozu belirlemede dolaylı olarak etkilidir.⁸⁹⁵