

Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti

Prstec, Robert

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:702243>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Robert Prstec

GENETIČKO TESTIRANJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Robert Prstec

GENETIČKO TESTIRANJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Rijeci,
pred Povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Saša Ostojić (predsjednik povjerenstva)
2. izv. prof. dr. sc. Nada Starčević Čizmarević
3. doc. dr. sc. Nina Pereza

Rad sadrži 54 stranice, 1 sliku, 3 tablice, 51 literaturni navod.

Popis skraćenica i akronima

NGS (engl. *next generation sequencing*) - sekvenciranje sljedeće generacije

FISH (engl. *fluorescence in-situ hybridization*) - fluorescentna *in-situ* hibridizacija

aCGH (engl. *array comparative genomic hybridization*) - komparativna genomska hibridizacija na mikročipu

PCR (engl. *polymerase chain reaction*) - lančana reakcija polimeraze

HPLC (engl. *high performance liquid chromatography*) - tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti

GC/MS (engl. *gas chromatography/mass spectrometry*) - plinska kromatografija/masena spektrometrija

MS/MS (engl. *tandem mass spectrometry*) - tandemaska masena spektrometrija

WES (engl. *whole exome sequencing*) - sekvenciranje cjelokupnog egzoma

HCM (engl. *hypertrophic cardiomyopathy*) - hipertrofična kardiomiopatija

DCM (engl. *dilatative cardiomyopathy*) - dilatativna kardiomiopatija

BrS (engl. *Brugada syndrome*) - Brugada sindrom

LQTS (engl. *long QT-syndrome*) - sindrom dugog QT-intervalu

sHTAD (engl. *syndromic heritable thoracic aorta disease*) - sindromska nasljedna bolest torakalne aorte / sindromska aortopatija

FH (engl. *familial hypercholesterolemia*) - obiteljska hiperkolesterolemija

MAPK (engl. *mitogen activated protein kinase*) - mitogenom aktivirana protein kinaza

TGF β 1 (engl. *transforming growth factor beta 1*) - transformirajući faktor rasta beta-1

SCD (engl. *sudden cardiac death*) - iznenadna srčana smrt

ICD (engl. *implantable cardioverter defibrillator*) - implantabilni kardioverter defibrilator

LVAD (engl. *left ventricle assist device*) - uređaj za potporu lijevog ventrikula

VT (engl. *ventricular tachycardia*) - ventrikularna tahikardija

VF (engl. *ventricular fibrillation*) - ventrikularna fibrilacija

LDL (engl. *low density lipoprotein*) - lipoprotein niske gustoće

HDL (engl. *high density lipoprotein*) – lipoprotein visoke gustoće

NYHA (engl. *New York Heart association*) – Njujorška udruga za srce / klasifikacija zatajivanja srca

AV-block (engl. *atrio ventricular block*) - atrio-ventrikularni blok

DTC (engl. *direct to consumer test*) – testovi ponuđeni direktno potrošaču

NHS (engl. *national health service*) – nacionalna zdravstvena služba u Ujedinjenom Kraljevstvu

VUS (engl. *variants of unknown significance*) - varijante nepoznatog značaja

QTc (engl. *Corrected QT-interval*) - korigirana duljina QT intervala

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod | 7 |
| 2. Svrha rada | 8 |
| 3. Pregled literature na zadanu temu | 9 |
| 3.1 Genetičko testiranje i metode..... | 9 |
| 3.2 Genetičko savjetovanje..... | 13 |
| 3.3 Genetički uzroci kardiovaskularnih bolesti | 14 |
| 3.4 Kardiovaskularne bolesti s genetičkim uzrokom | 16 |
| 3.4.1 Kardiomiopatije..... | 16 |
| 3.4.2 Kanalopatije | 23 |
| 3.4.3 Aortopatije | 29 |
| 3.4.4 Nasljedni poremećaji lipida - obiteljska hiperkolesterolemija..... | 34 |
| 3.5 Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti..... | 36 |
| 3.5.1 Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti u svijetu..... | 36 |
| 3.5.2 Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj..... | 38 |
| 4. Rasprava | 41 |
| 5. Zaključci | 44 |
| 6. Sažetak | 45 |
| 7. Summary..... | 46 |
| 8. Literatura | 47 |
| 9. Životopis | 53 |

1. Uvod

Napredak u humanoj genetici poboljšao je razumijevanje raznih nasljednih genetičkih kardiovaskularnih bolesti, uključujući kardiomiopatije, kanalopatije (poremećaje ritma), aortopatije te poremećaje lipida poput obiteljske hiperkolesterolemije. (1) Kombinirana prevalencija nasljednih kardiovaskularnih poremećaja sa genetičkim uzrokom iznosi 3% u općoj populaciji, te oni čine relevantan epidemiološki entitet diljem svijeta. Nasljedne kardiovaskularne bolesti s genetičkim uzrokom također su glavni uzrok srčanog morbiditeta i mortaliteta u mlađih osoba. (2) Budući da mnoge kardiovaskularne bolesti imaju genetički uzrok, važno je za liječnike-kardiologe, ali i druge zdravstvene djelatnike koji sudjeluju u skrbi takvih pacijenata, da budu upoznati sa najnovijim trendovima u dijagnostici tih bolesti, a to uključuje i genetičko testiranje. Zbog sve većeg napretka u tehnologiji, pa tako i metodama genetičkog testiranja, koje su u novije vrijeme sve dostupnije, danas je moguće otkriti osobe koje imaju kardiovaskularnu bolest s genetičkim uzrokom, ili su nosioci gena koji bi je mogao uzrokovati. Genetičko testiranje može pomoći u postavljanju pravilne dijagnoze, te usmjeriti liječenje i skrb za pacijenta. Budući da su genetičke bolesti često nasljedne, one predstavljaju rizik za cijelu obitelj, a ne samo za pojedinca. Stoga, bitno je integrirati najnovija klinička znanja i dijagnostičke metode sa genetičkim, kako bi se postigla najviša moguća razina zdravstvene skrbi za pacijente sa nasljednim genetičkim kardiovaskularnim bolestima. Također, važan je multidisciplinarni pristup između liječnika različitih specijalnosti kao i drugih zdravstvenih djelatnika, budući da se samo na taj način može osigurati najkvalitetnija skrb za pacijenta, što bi i trebao biti glavni cilj. (1, 2, 3)

2. Svrha rada

Osnovni cilj ovog rada bio je provesti pregled najčešćih genetički uzrokovanih kardiovaskularnih bolesti s naglaskom na primjenu genetičkog testiranja u kontekstu tih bolesti.

Osim navedenog, dodatni specifični ciljevi diplomskog rada bili su:

- 1) opisati genetičke uzroke najčešćih genetički uzrokovanih kardiovaskularnih bolesti,
- 2) opisati načine dijagnosticiranja i moguće terapije za najčešće genetički uzrokovane kardiovaskularne bolesti,
- 3) opisati važnost genetičkog savjetovanja prilikom provođenja genetičkog testiranja za kardiovaskularnih bolesti
- 4) opisati postupak genetičkog testiranja za najčešće genetički uzrokovane kardiovaskularne bolesti
- 5) ispitati i utvrditi dostupnost genetičkog testiranja za najčešće genetički uzrokovane kardiovaskularne bolesti u Svijetu i Hrvatskoj.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1 Genetičko testiranje i metode

Kao rezultat znanstvenog napretka u području genetike, sve se više zna o učinku gena i njihovih varijanti na nastanak određenih bolesti u ljudi. Napredak u tehnikama genetičkog testiranja omogućuje da se osobe s određenom bolešću testiraju kako bi se otkrila varijanta gena koja uzrokuje bolest, te na taj način prilagodila skrb i liječenje za pacijenta. Također, bitno je naglasiti kako podatak o genetskom poremećaju u jednog člana obitelji, otvara mogućnost da su i drugi članovi obitelji ili rođaci također skloni nastanku te bolesti, pa se često i oni trebaju uključiti u proces genetičkog testiranja. Ponekad informacija o tome da boluju od nasljedne bolesti, ili nose mutaciju koja bi mogla uzrokovati bolest u njihove djece, može potaknuti osobe da odustanu rađanja djece. Zbog različitih etičkih i drugih pitanja koja proizlaze iz toga, uz proces genetičkog testiranja potrebno je uključiti i genetičko savjetovanje, kako bi se riješili takvi problemi. (2,4)

Postoji nekoliko vrsta genetičkog testiranja s obzirom na indikaciju (Tablica 1). U slučaju da se klinički postavi sumnja na neku bolest, dijagnostičkim testiranjem može se otkriti određena varijanta sekvence u genu (ili više gena) te se na taj način potvrđuje dijagnoza te bolesti. U drugom slučaju, kod osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku bolest, može se provesti prediktivno testiranje, i na taj način vidjeti ima li osoba rizik od razvoja bolesti, i prije nego se pojave simptomi. Ostale vrste testiranja uključuju određivanje statusa nositelja, probir (*screening*) u populaciji, te farmakogenomsko testiranje.

Tablica 1 : Vrste genetičkog testiranja prema indikaciji (4), (5)

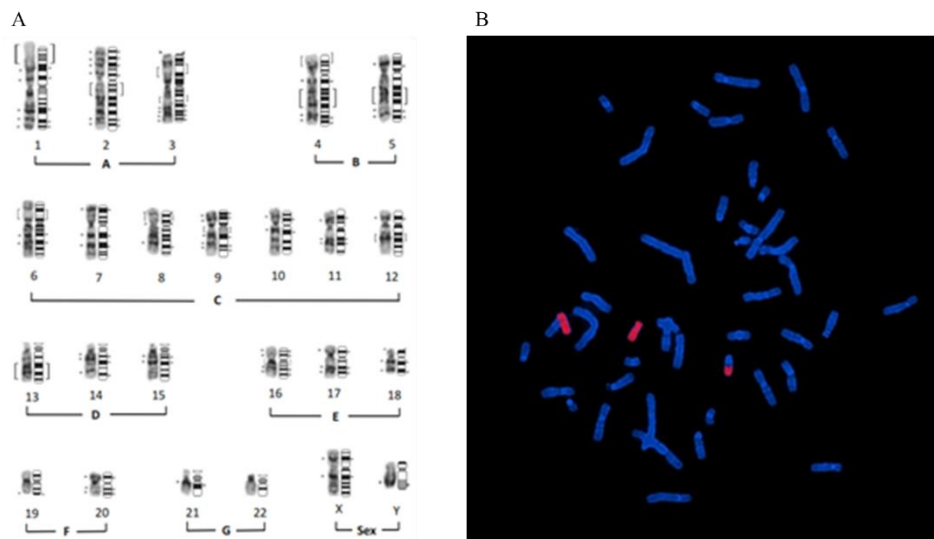
| Vrsta genetičkog testiranja | Indikacija | Svrha |
|--------------------------------------|---|---|
| Dijagnostičko testiranje | Izraženo kliničko/biokemijsko obilježje mogućeg genetičkog poremećaja | Potvrda ili isključenje radne dijagnoze |
| Prediktivno testiranje | Pozitivna obiteljska anamneza za određeni autosomno dominantni genski poremećaj s kasnijom pojavom | Izračun rizika za razvoj bolesti prije pojave simptoma i znakova bolesti |
| Određivanje statusa nositelja | Pozitivna obiteljska anamneza određenog recesivnog genskog poremećaja ili balansiranih strukturnih kromosomskih aberacija | Izračun rizika za prijenos bolesti na potomstvo te donošenje reproduktivnih odluka |
| Probir u populaciji | Povećan rizik od razvoja određenog genetičkog poremećaja zbog pripadnosti određenoj populaciji, neovisno o obiteljskoj anamnezi | Otkrivanje genetičkih poremećaja čiji se simptomi i znakovi pravovremenom intervencijom mogu odgoditi, spriječiti ili liječiti te donošenje reproduktivnih odluka |
| Farmakogenomsko testiranje | Planiranje farmakološke terapije ili korigiranje neadekvatne farmakološke terapije lijekovima za čiji metabolizam u organizmu postoje dokazi o utjecaju genskih varijanti | Otkrivanje načina odgovora na određene lijekove, izbjegavanje nuspojava i prilagođavanje doze |

Prije genetičkog testiranja potrebno je provesti genetičko savjetovanje, u kojem liječnik, genetičar ili genetički savjetnik informira osobu koja se testira o samom procesu genetičkog testiranja koji se planira provesti, kako bi pacijent imao dovoljno znanja, te kako bi se uklonile bilo kakve nedoumice o testiranju i kako bi na taj način pacijent mogao samostalno odlučiti hoće li na njega pristati ili ne. (2, 5) Rezultati genetičkog testiranja mogu se klasificirati u; vjerojatno patogene i patogene varijante, vjerojatno benigne i benigne varijante, te varijante nepoznatog značaja. Samo patogene ili vjerojatno patogene varijante smatraju se pozitivnim rezultatom i zahtijevaju dijagnostičku obradu i praćenje pacijenta. (3)

Nasljedne bolesti, pa tako i genetički uzrokovane nasljedne kardiovaskularne bolesti, nastaju zbog promjena u kromosomima koji se nalaze unutar stanične jezgre i njihovim komponentama-genima. Prilikom oplodnje, spolne stanice oba roditelja se spajaju i tako potomstvo nasljeđuje polovicu gena od oca a polovicu od majke, te ukoliko naslijede određenu patogenu varijantu gena, mogu razviti bolest. (4) Kako bi se otkrile određene genetičke promjene pomoću metoda genetičkog testiranja, potrebno je najprije uzeti uzorak koji sadrži stanice pacijenta (poput brisa sluznice obraza, uzorka krvi i slično), te se zatim taj uzorak šalje u laboratorij na testiranje. Vrijeme potrebno za dobivanje rezultata ovisi o vrsti testa i ustanovi koja provodi genetičko testiranje. (5)

S obzirom na metode koje se primjenjuju, postoje tri vrste genetičkog testiranja; citogenetičko testiranje, molekularno i biokemijsko testiranje. Citogenetičko testiranje uključuje različite metode koje vizualiziraju kromosome i njihove abnormalnosti (Slika 1). Nakon što se dobiju stanice (npr. limfociti iz krvi) i učini se stanična kultura kroz nekoliko dana, kromosomi se fiksiraju, promatraju pod mikroskopom i vrši se njihovo oprugavanje (Slika 1; A), kako bi se mogli dalje analizirati. Također, jedna od citogenetičkih metoda je i fluorescentna in situ hibridizacija (engl. *FISH*/

Fluorescence in situ hybridization), kojom se kromosomi obilježavaju fluorescentnim bojama i na taj način identificiraju njihove abnormalnosti (Slika 1; B).



Slika 1: Najčešće citogenetičke metode vizualizacije kromosoma: A. Kromosomi čovjeka prikazani GTG-prugama sa pripadajućim idiogramima (6); B. Kromosomi prikazani FISH metodom (7)

Od ostalih citogenetičkih metoda primjenjuje se i komparativna genomska hibridizacija na čipu (engl. *aCGH/Array Comparative Genomic Hybridization*). (8, 9) Molekularnim testiranjem analizira se struktura gena. Najčešće primjenjivane metode su sekvenciranje (npr. Sangerova metoda ili sekvenciranje novije generacije) i lančana reakcija polimeraze (engl. *PCR/polymerase chain reaction*). PCR metodom se umnožavaju ciljni segmenti DNA, koji se zatim dalje analiziraju. Na kraju, biokemijskim testiranjem analiziraju se proteini, umjesto gena. Kod mnogih nasljednih stanja postoji poremećaj u metabolizmu koji nastaje zbog defekta u nekom enzimu, pa se mjerenjem količine određenog proteina može direktno mjeriti aktivnost enzima ili mjerenjem metabolita, indirektno mjeriti enzimska aktivnost, a još se može i analizirati struktura proteina.

Neke od biokemijskih metoda koje se primjenjuju su; tekuća kromatografija (engl. *HPLC/High-performance liquid chromatography*), plinska kromatografija/masena spektrometrija (engl. *GC/MS Gas chromatography mass spectrometry*) te tandemski masena spektrometrija (engl. *MS/MS Tandem mass spectrometry*). (5, 8)

3.2 Genetičko savjetovanje

Opći ciljevi genetičkog savjetovanja su povećati znanje i svijest pacijenata o njihovoj bolesti i njegovim genetskim aspektima, te osigurati da pacijenti mogu kontrolirati svoje osjećaje o svom stanju, te da budu sposobni donijeti samostalne odluke koje se tiču njih samih i njihove rodbine. Razgovor s pacijentom (i roditeljima u slučaju djece) o važnosti genetskih informacija za njihov rod, kao i preporuka da se informacije potencijalno dijele sa zahvaćenim članovima obitelji prema potrebi, je standardni dio genetskog savjetovanja. Proces educiranja osobe o testu i dobivanje dopuštenja za provođenje ispitivanja zove se informirani pristanak. 'Informirani' znači da osoba ima dovoljno informacija za donošenje odluke o testiranju; 'pristanak' se odnosi na dobrovoljnost odluke osobe da se test provede. Općenito, samo odrasle osobe koje su kompetentne da same donose medicinske odluke mogu dati informirani pristanak. Za djecu i druge osobe koji nisu u stanju donositi vlastite medicinske odluke, ili roditelji ili zakonski skrbnici moraju preuzeti odgovornost. Genetski savjetnik ili educirani zdravstveni radnik, raspravlja o testu sa pacijentom, odgovara na pitanja i dobiva suglasnost. Nekoliko čimbenika je uobičajeno uključeno u obrazac informiranog pristanka; opći opis testa, uključujući svrhu i stanje za koje se ispitivanje provodi, biološki uzorak potreban za analizu (na primjer, krv), što znače rezultati testa, uključujući pozitivne i negativne rezultate, te mogućnost neinformativnosti rezultata ili lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata. Da li rezultati mogu pružiti informacije o zdravlju drugih članova obitelji,

uključujući rizik od razvoja određene bolesti ili mogućnost da zahvaćena budu i djeca. Kako i kome trebaju biti prijavljeni rezultati ispitivanja, što će se dogoditi s uzorkom nakon što je test završen, i potvrda da je osoba koja je zatražila testiranje imala je priliku razgovarati o testu sa zdravstvenim djelatnikom. Nadalje, pojava novih tehnika, kao što su kliničko sekvencioniranje cijelog egzoma (engl. *WES/ Whole exome sequencing*), postavlja problem slučajnih nalaza, tj. genetskih rezultata koji se nisu tražili. Stoga, pacijent mora biti obaviješten i o ovoj mogućnosti i treba izraziti svoju volju da li želi ili ne želi znati i te rezultate. Pacijent i savjetnik moraju potpisati informirani pristanak. Važno je podsjetiti pacijenta da, čak i nakon potpisivanja, on i dalje može odustati u bilo kojem trenutku, i da dokument o informiranom pristanku nije obvezujući ugovor. (2)

3.3 Genetički uzroci kardiovaskularnih bolesti

Mnogi kardiovaskularni poremećaji mogu biti nasljedni, uključujući aritmije, kardiomiopatije, hiperkolesterolemiju te bolesti aorte. Promjene u genima odgovorne su za nastanak različitih bolesti kardiovaskularnog sustava. To se događa na više načina. Geni kontroliraju svaki aspekt kardiovaskularnog sustava, poput snage krvnih žila ili komunikacije između srčanih stanica. Mutacija u određenom genu može utjecati izravno na razvoj bolesti srca ili povećati rizik od razvoja neke bolesti. Primjer za to je mutacija u genima koji kodiraju receptore za kolesterol, koja može izmijeniti proces obrade kolesterola i uzrokovati njegovo taloženje u krvnim žilama. Nakon toga slijedi nastanak ateroskleroze što će na kraju rezultirati okluzijom krvnih žila, a to opet dovodi do daljnjih patogenetskih promjena, poput nastanka infarkta miokarda. Budući da se geni oba roditelja tijekom oplodnje jajne stanice prenose na potomstvo, te mutacije će se također prenijeti i uzrokovati pojavu bolesti ili povećanog rizika za nastanak bolesti u djece. Zbog toga je bitno prilikom dijagnoze nasljedne genetičke kardiovaskularne bolesti u jednog člana obitelji, uključiti i

druge članove obitelji i rođake u proces genetičkog testiranja, čak i u fazi kada još nemaju simptoma, kako bi se otkrio i njihov rizik od razvoja bolesti. (10) Neke od najbolje proučenih i najčešćih genetički uzrokovanih nasljednih kardiovaskularnih bolesti uključuju hipertrofičnu kardiomiopatiju (engl. *HCM/Hypertrophic cardiomyopathy*), dilatativnu kardiomiopatiju (engl. *DCM/Dilated cardiomyopathy*), obiteljsku hiperkolesterolemiju (engl. *FH/Familial Hypercholesterolemia*), sindrom dugog QT intervala (engl. *LQTS/Long QT-syndrome*), Brugada sindrom (engl. *BrS/Brugada syndrome*) i aortopatije (Tablica 2).

Tablica 2 : Genetički uzroci kardiovaskularnih bolesti (1) (3)

| Kardiovaskularna bolest | Način nasljeđivanja | Genetički uzroci |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| Kardiomiopatije | | |
| Hipertrofična kardiomiopatija | AD | <i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1</i> |
| Dilatativna kardiomiopatija | AD | <i>TTN, LMNA</i> |
| Kanalopatije | | |
| Brugada sindrom | AD | <i>SCN5A</i> |
| Sindrom dugog QT-intervalu | AD | <i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i> |
| Poremećaji lipida | | |
| Obiteljska hiperkolesterolemija | AD | <i>LDLR, APOB, PCSK9</i> |
| Aortopatije | | |
| Sindromske aortopatije | Uglavnom AD (osim Turner sindroma) | <i>FBN1, COL3A1, COL1A1, COL1A2, monosomija X- kromosoma (Turner sindrom), TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD2, i SMAD3</i> |
| Nesindromske aortopatije | AD | <i>FBN1, COL3A1, LOX, ACT2A, MYH11, MYLK</i> |

Genetičko testiranje ima važnu ulogu u kliničkoj obradi navedenih bolesti. Najveća korist od genetičkog testiranja je u procjeni rizika od razvoja bolesti kod asimptomatskih osoba, a najbolje ga je provesti u multidisciplinarnoj specijaliziranoj klinici, uz pristup genetičkom savjetovanju. (1, 11)

3.4 Kardiovaskularne bolesti s genetičkim uzrokom

3.4.1 Kardiomiopatije

Kardiomiopatije su strukturni i funkcionalni poremećaji srčanog mišića. Često su naslijeđeni i predstavljaju važan uzrok iznenadne srčane smrti. Većina nasljednih kardiomiopatija su monogeniski poremećaji s autosomno dominantnim obrascem nasljeđivanja i 50% rizikom prenošenja na plod. Najznačajnije nasljedne kardiomiopatije su hipertrofična kardiomiopatija (HCM) i dilatativna kardiomiopatija (DCM). (12)

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija je poremećaj u kojem se javlja zadebljanje stijenke lijeve klijetke srca, uz odsutnost druge srčane ili sistemske bolesti. Prisutna je normalna ili povećana ejijska frakcija. Većinom je hipertrofija asimetrična i zahvaća interventrikularni septum. Prevalencija bolesti se procjenjuje na 0,16 % do 0,29 % u općoj populaciji. Budući da razni čimbenici (poput arterijske hipertenzije ili aortalne stenoze) mogu utjecati na nastanak hipertrofije miokarda, teško je razlikovati primarnu hipertrofičnu kardiomiopatiju (HCM) od sekundarne hipertrofije. U tom slučaju genetičko testiranje ima važnu ulogu. (12)

Hipertrofična kardiomiopatija je tipična monogenska bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno. Dovoljna je samo mutacija u jednom genu za nastanak bolesti, no varijabilne je

penetrabilnosti i ekspresivnosti. Oko 60% pacijenata ima obiteljski oblik bolesti. Postoje i autosomno recesivni te X- vezani oblici te bolesti, ali su rijetki. Najvažniji geni uključeni u patogenezu nastanka hipertrofične kardiomiopatije su *MYH7* i *MYBPC3*. *MYH7* je ujedno i prvi gen čija je mutacija povezana sa nastankom te bolesti. On kodira β -teški lanac miozina, dok gen *MYBPC3* kodira miozin-vežući protein C. Oba produkta navedenih gena sastavne su jedinice srčane sarkomere, koja je presudna u fiziologiji kontrakcije miocita. Mutacije u ta dva gena su odgovorne za više od polovice slučajeva obiteljske HCM. Osim navedenih gena, sa nastankom HCM se povezuju i geni *TNNT2* i *TNNI3* koji kodiraju srčani troponin I, gen *TPMI* koji kodira tropomiozin te *ACTC1* koji kodira srčani α -aktin. Međutim, ti geni uzrokuju manje od 10 % slučajeva HCM. (Tablica 2) (12)

Brojni procesi utječu na razvoj hipertrofične kardiomiopatije. Postoje 4 skupine mehanizama koji dovode do toga. Primarni defekt je mutacija. Inicijalne ili proksimalne promjene fenotipa uključuju direktni učinak mutacije na strukturu i funkciju sarkomernih proteina. Intermedijarne (sekundarne) promjene fenotipa nastaju kao odgovor na promjene u sarkomernim proteinima. Primjeri toga su poremećaj genske ekspresije i promjene u signalnim putevima MAPK (engl. *MAPK/Mitogen activated protein kinase*) i TGF β 1(engl. *TGF β -1/Transforming growth factor β -1*). Tercijarni učinci su histološke i patološke promjene fenotipa, poput aktivacije signalnih puteva koji dovode do hipertrofije. Svi ti procesi dovode do kliničkih promjena karakterističnih za HCM, što predstavlja kvartarnu promjenu. Najznačajnije patohistološke promjene kod HCM obuhvaćaju povećanje kardiomiocita koji imaju abnormalne oblike jezgara i nepravilan raspored. Također je prisutna i intersticijska fibroza. (12)

Kod razvoja HCM, javljaju se mnoge hemodinamske promjene, poput povišene ejectiveske frakcije i reduciranog end-sistolickog volumena. Hipertrofirani septum uzrokuje opstrukciju izlaznog trakta

lijeve klijetke, a zbog hiperdinamske ejakcije, prednji zalistak mitralnog ušća pomiče se prema naprijed. Također je prisutna i dijastolička disfunkcija, koju uzrokuje intersticijska fibroza i slaba relaksacija ventrikula. Kao posljedica toga, dolazi i do uvećanja volumena lijevog atrija, koje je prediktor za razvoj fibrilacije atrija i zatajivanja srca. U oko 5% slučajeva, najčešće u starijih osoba, razvija se i sistolička disfunkcija, koja vodi u zatajivanje srca sa smanjenom ejakcijskom frakcijom.

(12)

Simptomi HCM nastaju zbog 4 skupine uzroka. Dijastolička disfunkcija ventrikula uzrokuje povišenje tlaka u lijevom ventrikulu i end-dijastoličkog tlaka, što uzrokuje porast tlaka u lijevom atriju te retrogradno povišenje venskog plućnog i kapilarnog plućnog tlaka. To se očituje dispnejom, ortopnejom, slabom tolerancijom fizičke aktivnosti, perifernim edemima i zatajivanjem srca s očuvanom ejakcijskom frakcijom. Opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke povećava dijastolički tlak u ventrikulu, te također može dovesti do razvoja dispneje, sinkope i aritmija. Zbog zadebljanja ventrikularnog zida dolazi do smanjene perfuzije u intamuralnim ograncima koronarnih arterija, što može dovesti do ishemijskih bolova u prsima. Također, zbog intersticijske fibroze i remodeliranja miokarda, moguća je pojava različitih aritmija (npr. ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija, atrijska fibrilacija) te pojava palpitacija i sinkope. (12)

Prilikom kliničkog pregleda, kod bolesnika s HCM može se naći pojačan prekordijalni impuls i njegov pomak prema lateralno te pojava četvrtog srčanog zvuka (S4). Kod opstrukcije izlaznog trakta lijeve klijetke (engl. *LVOT/Left ventricle outflow tract*), prisutan je i sistolički šum, jačine 3-4/6, a najbolje se čuje od apeksa do lijeve strane sternuma. EKG je abnormalan u većine pacijenata s hipertrofičnom kardiomiopatijom, a uključuje promjene voltaže (kao znak hipertrofije lijeve klijetke), promjene ST segmenta, T valova i duboki Q val. Također je moguća i pojava nodalnih atrijsko-ventrikularnih recipročnih aritmija, poput Wolf-Parkinson-White sindroma. (12)

Dijagnoza HCM postavlja se na temelju nalaza hipertrofije lijevog ventrikula, odnosno endodijastoličkog zadebljanja septuma za više od 13mm. Međutim, ta vrijednost uzrokuje prekomjerno postavljanje dijagnoze, pa je prema smjernicama Europskog društva za kardiologiju, ta granica pomaknuta na 15 mm, što pruža bolju specifičnost ali manju osjetljivost. Hipertrofija miokarda može se javiti i u mladih sportaša koji se bave kompetitivnim sportovima. Stoga je bitno razlikovati HCM od fiziološke hipertrofije, kod koje je i povećana šupljina lijeve klijetke (a ne samo zadebljana stijenka kao u HCM), gdje nema abnormalnosti na EKG-u i nema asimetrije septuma. Genetičko testiranje može pomoći u razlikovanju ta dva stanja. (12)

Genetičko testiranje preporučuje se u osoba u kojih je već klinički dijagnosticirana HCM ili postoji velika vjerojatnost za tu dijagnozu. Testiranje na taj poremećaj je dostupno u akademskim i komercijalnim laboratorijima. Tehnike na kojima se temelji testiranje uključuju sekvenciranje cijelog egzoma i analizu panela od oko 100 gena uključenih u nastanak kardiomiopatija. U oko 30-50 % probanda sa HCM, otkrit će se uzročni gen. Međutim, problem predstavlja interpretacija rezultata, zbog velikog broja gena i nemogućnosti da se sa sigurnošću dokaže veza svakog gena sa nastankom HCM. Zbog toga se preporučuje testiranje ograničiti samo na gene za koje je sa sigurnošću utvrđeno kako su uzrok HCM, kao npr. *MYH7*. Pozitivan rezultat u probanda potvrđuje dijagnozu, ali negativan rezultat je ne isključuje. Kod pozitivnog rezultata u probanda preporučuje se kaskadno testiranje za istu uzročnu varijantu gena kod članova obitelji. Ukoliko je rezultat pozitivan u člana obitelji koji ima izražen fenotip, smatra se da ima HCM i klinički ga se vodi kao i ostale bolesnike s HCM. Članovi obitelji koji su nositelji mutacije ali nemaju izražen fenotip, trebali bi se podvrgnuti redovitim kliničkim pregledima svake godine, koji uključuju uzimanje anamneze, fizikalni pregled, EKG i ehokardiografski pregled. Budući da je penetrabilnost vezana uz dob, mnogi članovi obitelji koji nose mutaciju a nemaju izražen klinički fenotip, mogu razviti

bolest u kasnijoj dobi, posebno nakon 25-30 godine života. Ukoliko se nakon te dobi ne pojave simptomi, moguće je da osoba uopće neće razviti fenotip do kraja života. Kod takvih pacijenata intervali između pregleda mogu se povećati na 3-5 godina. (12)

Do današnjeg dana ne postoji specifična terapija koja bi mogla izliječiti Hipertrofičnu kardiomiopatiju, no klinička ispitivanja novih lijekova su u tijeku. Zbog toga se kod HCM terapija bazira na primjeni metoda koje djeluju na uklanjanje određenih simptoma i na prevenciju iznenadne srčane smrti (engl. *SCD/Sudden cardiac death*). Kod pacijenata sa opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke i srčanim zatajenjem klase NYHA II ili višim, primjenjuje se terapija beta-blokatorima, verapamilom ili njihovom kombinacijom. Kod nekih pacijenata koji su refraktorni na navedenu terapiju primjenjuje se dizopiramid. Sljedeća metoda je terapija redukcijom septuma (engl. *Septum reduction therapy*) koja se primjenjuje ukoliko prethodna terapija ne uspije spriječiti simptome zatajivanja srca klase NYHA III. Postoje dvije metode redukcije septuma; kirurška miomektomija i ablacija alkoholom. Radi prevencije iznenadne srčane smrti, kod nekih pacijenata se ugrađuje implantabilni kardioverter defibrilator (ICD). Također, zbog povišenog rizika od nastanka fibrilacije atrijske, indicirana je i primjena antikoagulantne terapije u tih bolesnika. (13,14)

Dilatativna kardiomiopatija

Dilatativna kardiomiopatija (DCM) je bolest srčanog mišića kod koje se javlja povećanje i dilatacija jednog ili oba ventrikula, te poremećaj kontraktilnosti (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula je smanjena ispod 40%). Može se podijeliti na primarnu (idiopatsku) i sekundarnu dilatativnu kardiomiopatiju. Dijagnoza idiopatske DCM se postavlja tek kada se isključe sekundarni uzroci. Prevalencija bolesti iznosi 36 na 100 000 u općoj populaciji. Bolest je

progresivna i dovodi do zatajivanja srca te smrti, a bez transplantacije srca, stope preživljavanja su niske. (15)

Genetski uzroci mogu sudjelovati u nastanku DCM, a većinom se takve dilatativne kardiomiopatije klasificiraju pod idiopatske, ukoliko nije točno utvrđen gen koji ih uzrokuje. Mutacije više od 30 gena za različite proteine sudjeluju u nastanku bolesti. Mutacije gena za *desmin* (citoskeletni protein), *lamin C* (protein jezgrine membrane) i *miozin* (kontraktilni protein) su povezane s nastankom bolesti. (15) Također, mutacija gena *TTN*, koja kodira protein titin je važna, budući da uzrokuje oko 20% slučajeva obiteljskog oblika DCM. Titin je važan protein sarkomere, a mutacije u njegovom genu uzrokuju nastanak skraćenog oblika proteina, koji onda remeti funkciju sarkomere. Nije još potpuno jasno kako ta promjena dovodi do pojave dilatativne kardiomiopatije. Obiteljski oblik bolesti nasljeđuje se autosomno dominantno u 80-90% slučajeva, sa reduciranom penetrabilnošću, zbog čega se ne razvija bolest u svih nositelja mutacije. U rijetkim slučajevima opisuje se i autosomno recesivno i X-vezano nasljeđivanje, a postoji i mogućnost nastanka de-novo mutacija. (16, 17) Sekundarni uzroci DCM uključuju infektivni miokarditis, ishemijsku bolest srca, arterijsku hipertenziju, primjenu antraciklina te neke druge uzroke. (Tablica 2) (15)

Uvećanje ventrikula u dilatativnoj kardiomiopatiji nastaje kao posljedica zatajenja lijevog ventrikula ili nekog drugog primarnog procesa, te se može povezati sa sistoličkom ili dijastoličkom disfunkcijom. Smanjena sistolička funkcija nastaje zbog remodeliranja miokarda koje dovodi do povišenja end-sistoličkog i end-dijastoličkog tlaka. Osim toga, dilatacija uzrokuje i insuficijenciju mitralnog i trikuspidalnog ušća, što dodatno smanjuje ejekcijsku frakciju. Kao pokušaj kompenzacije, povećava se frekvencija srca i tonus perifernih krvnih žila, no to samo pogoršava stanje. Istodobno se aktivira i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i povećava se koncentracija katekolamina te natriuretskog peptida. Kada se svi kompenzacijski mehanizmi istroše, dolazi do

postupnog zatajivanja srca. Histološki se kod DCM može u miokardu naći znakova hipertrofije i fibroze, te upalnog infiltrata. (15)

Bolest se može javiti u bilo kojoj dobi, a najčešće između 20-60 godina. Velik broj bolesnika može biti u latentnom periodu, kada nemaju simptoma. Kada se simptomi pojave, oni nastaju zbog sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula. Osim općih nespecifičnih simptoma poput umora, slabosti i malaksalosti, javljaju se; paroksizmalna noćna dispneja, ortopneja, otekline nogu i kratkoća daha. U težim slučajevima može doći do tromboembolijskih poremećaja, aritmija i iznenadne srčane smrti. Fizikalni nalaz nije specifičan i može biti sličan kao i kod kongestivnog zatajivanja srca. Auskultatorno se mogu čuti hropci i galopni ritam (S3). Zbog mitralne ili trikuspidalne regurgitacije, može se čuti i šum. Osim toga, povišen je i jugularni venski tlak što se očituje distendiranim jugularnim venama. (15)

Kod obrade DCM najprije je potrebno isključiti sekundarne uzroke bolesti, te identificirati moguće reverzibilne uzroke. Laboratorijski nalazi uključuju; testove štitnjače, elektrolite i željezo, serologiju na HIV, i natriuretske peptide. Također je važan toksikološki nalaz urina ukoliko se sumnja na sredstva ovisnosti kao uzrok. Potrebno je i isključiti hipotireozu i anemiju. Od ostalih pretraga, koristan je RTG grudnih organa koji može prikazati kardiomegaliju, te EKG koji pokazuje nespecifične promjene ST segmenta, T-vala ili atrijsku fibrilaciju. Najvažnija pretraga je ehokardiografija, na temelju koje se i postavlja dijagnoza DCM, analizira veličina i funkcija ventrikula, prisutnost abnormalnosti zalistaka, te se diferencijalno-dijagnostički određuje tip kardiomiopatije. Također, kod nekih bolesnika je indicirana i koronarna angiografija, kako bi se isključila bolest srca te biopsija miokarda za isključivanje bolesti nakupljanja. (15)

Kod pacijenata sa dijagnozom DCM, potrebno je uzeti obiteljsku anamnezu koja obuhvaća barem tri generacije ili više. Genetičko testiranje bi posebno trebalo provesti u pacijenata sa pozitivnom

obiteljskom anamnezom i mlađih pacijenata čak i bez pozitivne obiteljske anamneze. Ukoliko bolest zahvaća dva ili više člana obitelji, što je indikativno za obiteljski oblik DCM, potrebno je provesti genetičko testiranje u pacijenata i rođaka koji su najjasnije pogođeni bolešću. Ukoliko se dokaže patogena ili vjerojatno patogena mutacija u osobe koja se testira, potrebno je provesti screening svih rođaka s rizikom, putem kaskadnog testiranja specifičnog za tu mutaciju. Rođake sa patogenim varijantama trebalo bi klinički pratiti svakih 1-5 godina, a to uključuje i snimanje EKG te ehokardiografski pregled. Pacijente sa rizikom ali bez patogenih varijanti se u pravilu klinički ne prati. Genetičko savjetovanje se preporučuje svim pacijentima sa DCM i njihovim obiteljima. (1, 16, 17)

Simptomatska terapija dilatativne kardiomiopatije uključuje nefarmakološke mjere (umjerena fizička aktivnost, smanjen unos soli) i farmakoterapiju (ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta-blokatori, i noviji lijek- Entresto). Također, primjenjuje se i ugradnja ICD-a (engl. *ICD/ Implantable cardioverter defibrillator*), i LVAD (engl. *LVAD/Left ventricular assist device*). Međutim, zlatni standard u krajnjoj fazi zatajivanja srca je transplantacija srca. (17, 18, 19)

3.4.2. Kanalopatije

Kanalopatija se definira kao nasljedni sindrom uzrokovan mutacijama u genima koji kodiraju ionske kanale, njihove podjedinice ili povezane proteine. Opisano je nekoliko takvih bolesti, a njihov uzrok su mutacije koje uzrokuju poremećaje u ionskim strujama natrija (Na⁺), kalija (K⁺) i kalcija (Ca²⁺), što uzrokuje poremećaj nastanka akcijskog potencijala ili homeostaze kalcija. Te bolesti se prepoznaju uz pomoć EKG-a, a ponekad, zbog niske penetrabilnosti, nositelji mutacija ni nemaju simptoma. Srčane kanalopatije su uzrok iznenadne srčane smrti u oko 50 % slučajeva i

često ostanu nedijagnosticirane. Zbog tih razloga bitno je učiniti genetičko testiranje u osoba koje imaju neobjašnjive simptome, kako bi se na vrijeme otkrila bolest i spriječile komplikacije. Među najčešće kanalopatije spadaju Brugada sindrom (BrS) i Sindrom dugog QT intervala (LQTS). (20, 21)

Brugada sindrom

Brugada sindrom je rijetka nasljedna autosomno dominantna kardiovaskularna bolest, koju karakteriziraju smetnje u provodnom sustavu srca. Očituje se karakterističnim promjenama na EKG-u, te pojavom aritmija (poput ventrikularne fibrilacije), a uzrokuje oko 20% slučajeva nagle smrti u osoba sa strukturno normalnim srcem. Klinički se bolest očituje u odrasloj dobi, i to češće u muškaraca. Prevalencija bolesti se procjenjuje na 5:10 000. Bolest se češće javlja u populaciji Azijata. Sindrom je dobio naziv po Španjolskim kardiolozima, Pedru i Ramonu Brugada, koji su istraživali taj sindrom te ga klasificirali kao zasebnu bolest 1992. godine. (22,23)

Trenutno postoje dokazi o više od 250 mutacija u 18 gena, povezanih sa nastankom Brugada sindroma. Najpoznatiji gen uključen u nastanak tog sindroma je *SCN5A*, koji kodira α - podjedinicu natrijskog kanala (protein $Na_v1.5$). Mutacija se prenosi autosomno dominantno sa nepotpunom penetrabilnošću i varijabilnom ekspresijom, a najčešće se radi o nonsense i missense mutacijama, te insercijama ili delecijama gena. Gubitak funkcije tog kanala dovodi do poremećaja u nastanku akcijskog potencijala u srčanim stanicama i posljedično do usporene provodnje impulsa u srcu. Navedena mutacija ne uzrokuje samo Brugada sindrom, već je povezana i sa drugim stanjima, poput LQTS-tipa 3, sindromom bolesnog sinusnog čvora (engl. *Sick sinus syndrome*) i AV-blokom, a ukoliko su prisutna sva ta stanja zajedno, govori se o sindromu preklapanja (eng. *Overlap syndrome*). Pretpostavljene uzročne mutacije za Brugada sindrom također su nađene još i u mutacijama gena za kalcijeve kanale (*CACNA1C*, *CACNB2b*, *CACNA2D1*), β - podjedinice

natrijevih kanala (*SCN1B*, *SCN3B*), genu za enzim sličan glicerol-3-fosfat-dehidrogenazi (*GPD1L*) i nekoliko drugih gena. (Tablica 2) (22, 23, 24, 25)

Osobe sa Brugada sindromom mogu biti asimptomatske ili razviti teškoće sa disanjem, sinkopu a ponekad prvi znak može biti iznenadna srčana smrt (SCD). Za sve to je odgovorna pojava ventrikularnih aritmija koje nastaju kao posljedica tog sindroma. (20) Za postavljanje dijagnoze Brugada sindroma bitna je klinička slika i nalaz EKG-a. Karakterističan nalaz na EKG-u pokazuje karakterističnu elevaciju ST segmenta (eng. *Coved-type- ST-segment elevation*) i prisustvo negativog T-vala u desnim prekordijalnim odvodima. Izgled EKG-a opisuje se sa tri tipa; U tipu-1 prisutna je navedena „Coved-type ST- elevacija, dok je u tipu 2 i 3 prisutna ST-elevacija sedlastog tipa (eng. *Saddle- back-type- ST-segment elevation*). Osim navedenog, za postavljanje dijagnoze bitan je još jedan od sljedećih kriterija; pozitivna anamneza na ventrikularnu tahikardiju (engl. *VT/Ventricular tachycardia*) ili ventrikularnu fibrilaciju (engl. *VF/Ventricular fibrillation*), pozitivna obiteljska anamneza na iznenadnu srčanu smrt, pozitivna obiteljska anamneza na „Coved-type“ ST- elevaciju, agonalno disanje tijekom spavanja ili mogućnost indukcije VT/VF tijekom elektrofiziološkog ispitivanja. Kod dijagnoze, koristi se i primjena blokatora natrijskih kanala(npr. Ajmalin, flekainid) kako bi se izazvalo specifične promjene vidljive na EKG-u. (22)

Genetičko testiranje kod Brugada sindroma preporuča se u pacijenta kod kojeg je postavljena sumnja na BrS, na temelju kliničkih nalaza (anamneza, obiteljska anamneza, EKG nalaz, provokacijski test), kako bi se potvrdila dijagnoza. Genetičko testiranje stoga nije zamjena za kliničku dijagnostiku, ali može biti korisno i potvrditi dijagnozu u pacijenta u kojeg je kardiolog već postavio sumnju na Brugada sindrom. Također, nakon što se utvrdi specifična mutacija u probanda, preporuča se i kaskadno testiranje u članova obitelji i srodnika, kako bi se utvrdilo koje osobe treba klinički pratiti a koje osobe klinički i genetički nisu zahvaćene. Kod osoba koje imaju

dijagnozu Brugada sindroma i osoba koje su asimptomatski nositelji *SCN5A* mutacije, preporuča se izbjegavati ekscesivno uzimanje alkohola i lijekova koji smanjuju dostupnost natrijevih kanala. Osim kod dijagnoze, genetičko testiranje ima i prognostičku ulogu, budući da prema jednom istraživanju iz Japana, osobe sa mutacijom *SCN5A* imaju manju stopu preživljavanja bez šoka (engl. *shock-free survival rate*) nego osobe bez te mutacije. Također, osobe sa tom mutacijom češće će razviti sinkopu te produljeni PR i QRS interval. Smjernice Europske udruge za srčani ritam (engl. *European Heart Rythm Association*) preporučaju genetsko testiranje usmjeriti na jedan gen koji je definitivno povezan s nastankom Brugada sindroma, a to je *SCN5A*. (1, 23)

Terapija Brugada sindroma uključuje ugradnju implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD), primjenu nekih antiaritmjskih lijekova i ponekad metode ablacije. Kod bolesnika sa BrS i poviješću sinkope ili malignih ventrikularnih aritmija (VT/VF), ugradnja ICD-a je prva linija terapije. Budući da su stope pojave aritmija kod asimptomatskih bolesnika relativno niske, ugradnja ICD-a kod tih pacijenata treba se dobro razmotriti. Takve pacijente se može opservirati ili ih uputiti na elektrofiziološka ispitivanja. Kao alternativa, istražuje se primjena kvinidina u takvih pacijenata. Kod pacijenata sa rekurentnom VF i šokovima, primjerena je adjuvantna terapija koja uključuje oralne lijekove poput kvinidina, denopamina, cilostazola. U nekim centrima izvodi se i ablacija epikarda koja se pokazala kao obećavajuća metoda u pacijenata sa rekurentnom VF. Kod akutnog nastanka „električnih oluja“, prije primjene antiaritmika se preporučuje dati izoproterenol i hospitalizirati pacijenta dok se ne normalizira EKG. Također je važno kod pacijenata sa BrS da izbjegavaju određene lijekove (npr. tricikličke antidepressive, antihistaminike 1. generacije, agoniste α i β adrenergičkih receptora i dr.), zlouporabu kokaina i vrućicu, budući da to može inducirati nastanak aritmija (22, 23, 24)

Sindrom dugog QT-intervalu

Sindrom dugog QT intervala (LQTS) je životno ugrožavajuća aritmija koja predstavlja najčešći uzrok iznenadne smrti u mladih osoba. Karakterizira ga tipična prolongacija QT-intervalu na EKG-u, te prisutnost sinkope ili srčanog aresta, koje percipitira emocionalni ili fizički stres. Prevalencija bolesti iznosi između 1:5000 do 1:20000. Bolest je jednako prisutna u svim etničkim skupinama. Nasljeđuje se autosomno dominantno, pokazuje varijabilnu ekspresiju i nepotpunu penetrabilnost. Iznimka je LQTS koji se povezuje sa senzorneuralnom gluhoćom (tzv. Jervel-ov i Lange-Nielsenov sindrom). Taj sindrom se nasljeđuje autosomno recesivno. Udio mutacija koje nastaju de novo je malen. (26, 27, 28, 29)

Postoji 15-ak gena koji sudjeluju u nastanku Sindroma dugog QT-intervalu. Od toga, tri gena su povezana sa više od 90% slučajeva LQTS-a. Prvi je *KCNQ1* koji kodira α -podjedinicu kalijevog kanala (Kv7.1). On se povezuje sa LQTS sindromom tipa-1. Drugi najčešće promijenjeni gen je *KCNH2* koji također kodira kalijevski kanal, te ga se povezuje tipom-2 LQTS-a. Treći je *SCN5A*, gen koji kodira natrijske kanale, te osim LQTS-a, uzrokuje i nastanak Brugada sindroma. Njega se povezuje sa tipom-3 LQTS-a. Osim ta tri najčešća gena, mutacije u još nekim manje zastupljenim genima mogu također uzrokovati isti poremećaj. (25, 26, 27) Produkti svih navedenih gena uključeni su u nastanak akcijskog potencijalu kardiomiocitima, stoga njihova disfunkcija dovodi do poremećaja električne provodnje u srcu, vidljivih na EKG-u kao produženje QT intervalu. Sam QT-interval predstavlja razdoblje koje uključuje depolarizaciju i repolarizaciju ventrikula, a njegovo produljenje može uzrokovati pojavu tahiaritmija poput Torsade de pointes i VF. Osim genetskih uzroka, produljenje QT-intervalu uzrokuju i neki lijekovi, hipokalijemija, strukturne bolesti srca i neurološka stanja kao subarahnoidalno krvarenje. (Tablica 2) (26, 27, 28, 29)

Simptomi LQTS-a uključuju pojavu palpitacija, presinkope i sinkope, koji su povezani sa specifičnom ventrikularnom aritmijom-Torsade de pointes. Ona je uobičajeno

samoograničavajuća, no u nekim slučajevima može progredirati u VF i srčani arrest. Neki od okidača koji uzrokuju pojavu simptoma su tjelovježba (posebno plivanje), zamor, iznenadna pojava jakih zvukova i određeni lijekovi. (26)

Dijagnoza LQTS-a temelji se na osobnoj i obiteljskoj anamnezi, kliničkom pregledu i nalazu EKG-a. Podaci o sinkopi, srčanom arestu ili iznenadnoj smrti u obitelji, razlog su da se posumnja na LQTS. Kod postavljanja dijagnoze koriste se Schwarz i Crotti kriteriji koji daju bodove za prisutstvo sljedećih promjena; duljina QTc (iznad 450 ms), Torsade de pointes, alternirajući T-valovi, urezani T-valovi u 3 prekordijana odvoda, frekvencija srca niska za dob. Također se boduje i prisutnost sinkope, pojava LQTS-a u obitelji te slučajeva iznenadne srčane smrti (prije 30 godina) u obitelji. Kod zbroja bodova većeg od 3.5, uz isključivanje sekundarnih uzroka produljenja QT-intervalu, QTc iznad 500 ms ili dokazane genetske mutacije, postavlja se dijagnoza LQTS. (26, 27)

Genetičko testiranje na sindrom dugog QT-intervalu preporučuje se u osoba u kojih je na temelju kliničkih nalaza postavljena visoka sumnja na tu dijagnozu. Također se preporučuje genetičko testiranje provesti i u asimptomatskih osoba koje imaju QTc interval iznad 480 ms u predpubertetu ili iznad 500 ms u odrasloj dobi, ili u osoba sa kliničkom sumnjom na katekolaminergičku polimorfnu ventrikularnu tahikardiju. Uz to, preporučuje se i kaskadno genetičko testiranje u članova obitelji i srodnika osobe koja je genotip-pozitivna na mutaciju koja uzrokuje LQTS. Prema smjernicama Europskog udruženja za srčani ritam (engl. *European Heart Rythm Association*), genetičko testiranje se spominje i kod osoba koje su preživjele srčani arrest izvan bolnice te post-mortem, u slučajeva sa iznenadnom srčanom smrti. Kod osoba koje su preživjele arrest, treba se testirati specifična kanalopatija koja je moguć uzrok. Ukoliko se dokaže patogena mutacija, u oba slučaja se preporučuje genetičko testiranje za članove obitelji i srodnike. Prema smjernicama, za LQTS je dokazana definitivna povezanost samo sa tri gena koja treba testirati ; *KCNQ1*, *KCNH2*,

SCN5A. Osim njih, vjerojatna povezanost sa nastankom LQTS je dokazana i za gene; *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* i *TRDN*. (1, 28, 29)

Prva linija terapije kod LQTS-a uključuje primjenu beta-blokatora. Najučinkovitijima su se pokazali propranolol (u dozi 2-3 mg/kg na dan) te nadolol (1-1.5 mg/kg na dan). Ti lijekovi su najučinkovitiji kod LQTS tipa-1, a nešto slabiji kod LQTS tipa 2 i 3. Od drugih metoda primjenjuje se denervacija prva 3-4 torakalna simpatička ganglija (engl. *Left Cardiac Sympathetic Denervation*) te ugradnja ICD-a. Pacijenti sa LQTS-om tip-1 bi se trebali suzdržavati od zahtjevnih sportova (posebno plivanja) i naglog uzbuđenja, budući da aktivacija simpatikusa može biti okidač za nastanak aritmija. Kod LQTS tip 2 treba posebno paziti na razine kalija u serumu. Kod asimptomatskih osoba sa patogenom varijantom gena, preporučuje se profilaksa beta-blokatorima. (25, 27)

3.4.3. Aortopatije

Nasljedne torakalne aortopatije su skupina nasljednih stanja koja čine predispoziciju za nastanak bolesti aorte. Tu se ističu dva patološka entiteta; aneurizma aorte (odnosno proširenje) i disekcija aorte (odnosno razdor). Ponekad se aortopatije javljaju u sklopu sindroma, koji se očituju već na kliničkom pregledu pacijenta i na taj način mogu pomoći u postavljanju dijagnoze. Najpoznatiji sindromi povezani s aortopatijom su; Marfanov sindrom, Ehlers-Danolsov sindrom, Turnerov sindrom, Osteogenesis imperfecta te Loeys-Dietz sindrom. Stoga, aortopatije koje su povezane s nekim sindromom svrstavamo u Sindromske aortopatije (engl. *sHTAD/Syndromic heritable thoracic aorta disease*) a ukoliko se javljaju izolirano, svrstavaju se u Nesindromske aortopatije (non-sHTAD). (30, 31)

Sindromske aortopatije

Marfanov sindrom, kao jedan od uzroka sindromske aortopatije, nastaje kao posljedica mutacije u genu *FBNI*, koji kodira glikoprotein- fibrilin1. Taj protein je primarna podjedinica mikrofibrila, koje sudjeluju u izgradnji izvanstaničnog matriksa. On uz to ima važnu ulogu u sastavljanju i potpori elastina, tako da potiče njegovu adheziju za vaskularne glatke mišićne stanice, putem interakcije sa lizil oksidazom i fibronektinom. Promjene u genu za fibrilin-1 dovode do poremećaja u stvaranju i adheziji elastičnih vlakana, te posljedično i do slabljenja stijenke aorte. Smrtnost kod pacijenata sa Marfanovim sindromom je u 80% slučajeva povezana sa komplikacijama poput dilatacije, disekcije ili rupture aorte. Prevalencija tog sindroma u općoj populaciji iznosi između 1:5000 do 1:15000 , a nasljeđuje se autosomno dominantno. (30, 31, 32)

Vaskularni Ehlers-Danolsov sindrom i Osteogenesis imperfecta su bolesti koje također mogu dovesti do nastanka aortopatije. Mutacije u genu *COL3A1*, koji kodira kolagen tip 3, uzrok je Ehlers-Danolsovog sindroma, dok geni *COL1A1* i *COL1A2* kodiraju kolagen tip 1 i uključeni su u nastanak bolesti Osteogenesis imperfecta. Kolagen je sastojak stijenke aorte, važan za njezin integritet i čvrstoću, pa poremećaji u njegovim genima uzrokuju slabljenje stijenke aorte i razvoj aortopatije. U 6% slučajeva, kod Ehlers-Danolsovog sindroma nastaje disekcija ili ruptura aorte u dobi ispod 36 godina. Kod Osteogenesis Imperfecta, češće su dilatacije aorte, dok su disekcije i rupturi rijetke. Vaskularni Ehlers-Danolsov sindrom ima prevalenciju 1:90 000. Nasljeđuje se uglavnom autosomno dominantno, no postoje i de novo mutacije. Osteogenesis Imperfecta ima prevalenciju 1:15 000 u općoj populaciji, te se nasljeđuje uglavnom autosomno dominantno, ali neki tipovi se nasljeđuju i autosomno recesivno te X-vezano, a u nekim slučajevima nastaju de novo. (31, 33, 34)

Turnerov sindrom nastaje kod gubitka drugog X-kromosoma u stanicama, a zahvaća 1:2000 žena. Osim niskog rasta, facijalne dismorfije i hipogonadizma, očituje se i srčanim poremećajima u 25-50% slučajeva. Među srčane poremećaje spadaju bikuspidalna aortalna valvula i koarktacija aorte, a povezuje se i s nastankom aortopatija, kod kojih se u 35% slučajeva radi o dilataciji, a u 5% o disekciji ili rupturi aorte. Smatra se da aortopatije nastaju zbog haploinsuficijencije gena *TIMP1* i *TIMP3*. (31)

Loeys-Dietz sindrom je poremećaj koji nastaje zbog mutacije u genima za transformirajući faktor rasta-beta (engl. *TGF- β /Transforming growth factor β*). TGF β je citokin koji ima brojne biološke uloge, a neke od njih su održavanje homeostaze i popravak stijenke aorte. Mutacije gena *TGFBRI*, *TGFB2*, *TGFB3*, *SMAD2*, i *SMAD3*, uzrokuju nastanak aneurizmi aorte, tortuoznih arterija, te sklonost rupturi ili disekciji. Od ostalih kliničkih karakteristika prisutan je hipertelorizam i rascjep uvule. (tablica 2) (31)

Nesindromske aortopatije

Nesindromske aortopatije (nsHTAD) uzrokuju različite mutacije u više gena. Neki od tih su geni za TGF- β signalni put, gen za fibrilin (*FBNI*), gen za kolagen (*COL3A1*) te lizil oksidazu (*LOX*). Također, u nastanku nesindromskih aortopatija su uključeni i neki geni koji utječu na funkciju glatkih mišićnih stanica, poput aktina (*ACT2A*), miozina (*MYH11*) te kinaze lakog lanca miozina (*MYLK*). Osobe sa patogenim mutacijama imaju veću vjerojatnost od razvoja disekcije aorte, posebno osobe ispod 50 godina, dok kod osoba iznad 60 godina postoji veća vjerojatnost da će biti samo nositelji patogene mutacije. (Tablica 2) (31)

Dijagnostika i genetičko testiranje se razlikuje kod sindromskih i nesindromskih aortopatija. Prvi korak je postavljanje dijagnoze aortopatije u probanda, koje uključuje uzimanje anamneze i klinički

pregled. Kod sumnje na nasljedne sindrome povezane sa aortopatijama, potrebno je učiniti slikovne (engl. *Imaging*) metode te genetičko testiranje, kako bi se potvrdila dijagnoza. Kod Marfanovog sindroma, dijagnoza se postavlja na temelju sljedećih kriterija; pozitivne obiteljske anamneze, ektopije leće, dilatacije korijena aorte, te zbroju bodova ≥ 7 prema Ghent kriterijima, koji se koriste u procjeni tog sindroma. Ukoliko pacijent nema pozitivnu obiteljsku anamnezu, uz navedene kriterije se uključuje još i *FBNI* mutacija. Osim kliničkog pregleda, u dijagnostici se koristi i MR ili CT torakalne aorte (U svrhu praćenja, pregled se ponavlja nakon 6 mjeseci i zatim svake godine) te genetičko testiranje na gene; *FBNI*, *TGFBR1*, *TGFBR2* i *BGN*. Kriteriji za dijagnozu Loeys-Dietz sindrom su; Vijugavost(tortuozičnost) arterija, dilatacija i disekcija aorte, rascjepi uvule i nepca, kraniosinostoza te sistemski znakovi slični Marfanovom sindromu. Osim toga, radi se i MR arterija, od cerebrovaskularnih do zdjeličnih, te se pregled ponavlja nakon 6 mjeseci i zatim svake godine. Kod genetičkog testiranja, ciljano se traže mutacije u genima; *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *SMAD3*, *FBNI*, *SKI* i *BGN*. Vaskularni Ehlers-Danolsov sindrom se očituje; prozirnošću kože, abnormalnostima lica, lakim nastajanjem modrica te dilatacijom aorte i krhkošću arterija. Kod dijagnoze se rade CT ili MR i Transezofagealni ultrazvuk, a kontrola se provodi 3-5 puta godišnje. Genetičko testiranje usmjereno je na gen *COL3A1*. Osteogenesis imperfecta se klinički manifestira pojavom multiplih fraktura, slabo razvijenom denticijom, plavim sklerama, gubitkom sluha i dilatacijom aorte. Imaging metode uključuju ehokardiografski pregled dijametra aorte i funkcije aortalnog ušća, CT ili MR, te transezofagealni ultrazvuk. Genetičko testiranje provodi se na gene *COL1A1* i *COL1A2*. Turnerov sindrom ima karakterističnu kliničku sliku koja uključuje; niski rast, pterigij vrata, širok prsni koš, anomalije srca i bubrega te zatajenje ovarija. Dijagnoza se postavlja na temelju kariotipizacije i nalaza monosomije 45X ili mozaičnog kariotipa. Također, indiciran je i transezofagealni ultrazvuk te MR ili CT. Pregled se ponavlja svakih 5-6 mjeseci. Osim kod

probanda, genetičko testiranje na sindromske aortopatije se preporučuje i kod srodnika koji imaju fenotip sugestivn za dijagnozu aortopatije. (31)

Kod osoba kod kojih se sumnja na Nesindromsku aortopatiju, postupak je nešto drugačiji. Nakon uzimanja anamneze i kliničkog pregleda, sumnja na nsHTAD se postavlja ako; je osoba mlađa od 60 godina a ima dilataciju aorte ili je imala akutni aortalni događaj bez značajki sistemske bolesti ili ako osoba ima bikuspidalnu aortalnu valvulu sa pozitivnom obiteljskom anamnezom na akutni aortalni događaj. Kod osoba koje zadovoljavaju te kriterije, sljedeći korak je genetičko savjetovanje članova obitelji o genetičkom testiranju i utjecaju imaging-metoda. Kod osoba mlađih od 50 godina, bez jasne obiteljske anamneze na nasljedni poremećaj aorte , preporučuje se screening članova obitelji korištenjem imaging metoda, i njihovo praćenje barem do 60. godine života. Ukoliko se imaging metodama postavi sumnja na poremećaj, preporučuje se genetičko testiranje. Kod osoba iznad 50 godina ili sa pozitivnom obiteljskom anamnezom na aortopatije, preporučuje se učiniti genetičko testiranje na najčešće gene koji sudjeluju u nastanku nsHTAD. Osim tih gena, paneli za genetičko testiranje diljem SAD-a i Europe uključuju i druge gene, za koje postoji samo djelomična veza sa nastankom aortopatija. Kod pozitivnog rezultata u probanda, preporučuje se i proširiti testiranje na ostale članove obitelji. Ukoliko je rezultat negativan, preporučuje se samo kliničko praćenje. Jasan uzrok aortopatije, dobiva se u samo 20% slučajeva genetičkim testiranjem, pa je zbog toga važno redovito pratiti pacijente. (31)

Prema smjernicama, standardna terapija kod aneurizmi aorte uključuje primjenu β - blokatora. Tim lijekovima smanjuje se opterećenje stijenke aorte, putem smanjenja krvnog tlaka i smanjenjem perifernog otpora. Smjernice preporučuju i održavanje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka ispod 130/80 mmHg. Na taj način se spriječava nastanak komplikacija poput rupture ili disekcije. Od ostalih lijekova, provode se klinička istraživanja o učinkovitosti blokatora angiotenzinskih

receptora, koji su se pokazali učinkovitima kod animalnih modela. Primjena blokatora kalcijjskih kanala i flourokinolona se pokazala štetnom kod Marfanovog sindroma, i povezuje se sa povećanim rizikom od disekcije ili rupture aorte. Potrebno je rutinski mjeriti dimenzije aorte ehokardiografski, budući da se na temelju tih podataka odlučuje, hoće li se pacijent operirati ili ne. Također je bitno doživotno praćenje takvih pacijenata. (31, 35)

3.4.4 Nasljedni poremećaji lipida - obiteljska hiperkolesterolemija

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH) je nasljedni poremećaj koji uzrokuje abnormalnu razgradnju LDL-kolesterola (engl. *LDL/Low density lipoprotein*), te njegovo povišenje u serumu. Iako se sa starenjem koncentracija LDL-a u krvi i inače povisuje, osobe sa nasljednom hiperkolesterolemijom već od rođenja imaju povišene vrijednosti, koje s vremenom još više rastu. Visoke koncentracije LDL-a čine rizik za nastanak ateroskleroze i posljedično veći rizik od razvoja koronarne bolesti. Kod muškaraca sa FH, koronarna bolest srca razvija se 10-20 godina ranije, ponekad i prije 50. godine života, dok se u žena razvija 20-30 godina ranije. Osim toga, riziku od kardiovaskularne bolesti se moraju dodati još i ostali čimbenici (poput pušenja, šećerne bolesti, hipertenzije i dobi), budući da je FH samo jedan od rizičnih faktora za nastanak koronarne bolesti, a njihovi učinci se zbrajaju te mogu dodatno pogoršati stanje u osobe koja već ima nasljedni rizik.(36, 37, 38)

Postoje dva tipa Obiteljske hiperkolesterolemije; heterozigotni oblik (FH), čija je prevalencija 1:250 te homozigotni oblik (HoFH) sa prevalencijom 1:160 000 u općoj populaciji. Oba oblika bolesti nasljeđuju se autosomno dominantno sa nepotpunom penetrabilnošću. Obiteljska hiperkolesterolemija najčešće nastaje kao posljedica mutacije u genu za LDL-receptor (*LDLR*). Također, defekti u genima za Apolipoprotein-100 (*APOB*) i *PCSK9*, sudjeluju u nastanku FH.

Ukoliko se uspoređuje učestalost određenih mutacija, mutacije u genu za LDL-receptor su najčešći uzrok (u 60-80 % slučajeva) FH. *APOB* i *PCSK9* su zastupljeni u manje od 5 % slučajeva, dok je u 20-40% slučajeva, uzrok obiteljske hiperkolesterolemije nepoznat. (36, 37, 38)

Simptomi Obiteljske hiperkolesterolemije uključuju pojavu ksantoma, depozita lipida, koji se pojavljuju na tetivama šaka i laktova ili oko očiju. Osim tih simptoma, u dijagnostici je važno napraviti i laboratorijske pretrage krvi koje pokazuju povišene vrijednosti LDL-a ili ukupnog kolesterola, uzeti obiteljsku anamnezu te ponekad učiniti genetičko testiranje kod pacijenta i članova njegove obitelji. (33) Za dijagnozu Obiteljske hiperkolesterolemije koriste se sljedeći kriteriji; vrijednosti LDL-a u neliječenih odraslih osoba iznad 190mg/dL ili ukupni kolesterol iznad 310 mg/dL (kod djece su vrijednosti 160mg/dL za LDL te 230 mg/dL za ukupni kolesterol), pozitivna anamneza na preranu pojavu koronarne bolesti ili druge kardiovaskularne bolesti, prisutnost ksantoma i arcus corneus (depoziti lipida u rožnici). (36, 37, 38)

Genetičko testiranje trebalo bi provesti kod pojedinaca sa definitivnom ili vjerojatnom dijagnozom Obiteljske hiperkolesterolemije, kao i u njihovih rođaka sa rizikom, prema preporuci Journal of the American College of Cardiology. Test bi trebao uključivati gene *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*, i kad god je moguće gene povezane s fenokopijama od FH: *LDLRAP1*, *APOE*, *LIPA*, *ABCG5* i *ABCG8*. Genetsko testiranje pruža prognostičke informacije koje omogućavaju točniju stratifikaciju rizika. Kaskadni probir rizičnih srodnika vrlo je učinkovit u prepoznavanju pogođenih osoba koje zahtijevaju odgovarajući tretman. Osobe s potvrđenom FH, osobito one s homozigotnim FH, treba uputiti specijalistu. Svim pacijentima s FH treba ponuditi redoviti strukturirani pregled koji se provodi najmanje jednom godišnje, budući da se na taj način može smanjiti kardiovaskularni morbiditet i smrtnost kroz promjene životnih navika i mjere brze odgovarajuće terapije. (1, 3)

Obiteljska hiperkolesterolemija je nedovoljno dijagnosticirana i liječena, ali osobe kod kojih se bolest rano otkrije i počne liječiti, imaju izvrsnu prognozu. Osim promjena u životnim navikama (poput tjelovježbe i promjena prehrambenih navika), potrebna je i farmakološka terapija. Od lijekova se najčešće primjenjuju statini i ezetimib, kao lijekovi koji snižavaju vrijednosti kolesterola u serumu. Druga skupina lijekova djeluje na smanjenje apsorpcije kolesterola u crijevima, te se na taj način smanjuje i njegova koncentracija u krvi. Predstavnik te skupine lijekova je kolestiramin. Kod osoba sa težim oblicima hiperkolesterolemije, poput homozigotnog oblika, primjenjuje se LDL- afereza, postupak sličan dijalizi, kojim se uklanja kolesterol iz tijela. Također, spominju se i blokatori proteina PCSK9, koji oslobađaju receptore za LDL u jetri i na taj način mogu ukloniti LDL iz krvi. (36, 37, 38)

3.5 Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti

3.5.1. Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti u svijetu

Testiranje na određene kardiovaskularne bolesti s genetičkim uzrokom dostupno je u brojnim zemljama Zapadne Europe i SAD-u (Tablica 3). U Ujedinjenom Kraljevstvu, ono je dostupno preko Nacionalne Zdravstvene Službe (engl. *NHS/National Health Service*), te je besplatno za pacijenta ukoliko je upućen od strane liječnika. Sveučilišna bolnica u Oxfordu (koja radi u sklopu NHS-a) tako nudi testiranje na različite nasljedne kardiovaskularne bolesti, poput Brugada sindroma, Sindroma dugog QT-intervalu, Kardiomiopatije i Obiteljsku hiperkolesterolemiju. (39, 40) Slično tome, u Njemačkoj, u sklopu Sveučilišne Bolnice Charité, u Berlinu, Laboratorij za genetičko testiranje „Labor Berlin“ također nudi testiranje na različite kardiovaskularne bolesti s genetičkim uzrokom. (41)

Tablica 3 : Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti u različitim državama Europe i svijeta (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45)

| Država | Kardiovaskularne bolesti za koje se testiranje provodi |
|---------------|---|
| SAD | HCM, DCM, Brugada sindrom, LQTS, Sindromska aortopatija (Marfanov sindrom), FH |
| UK | HCM, DCM, Brugada sindrom, LQTS, FH |
| Njemačka | HCM, DCM, Brugada sindrom, LQTS, FH |
| Slovenija | FH |
| Italija | FH |
| Grčka | FH |
| Španjolska | FH |
| Portugal | FH |
| Francuska | FH |
| Nizozemska | FH |
| Švedska | FH |
| Norveška | FH |
| Latvija | FH |

Osim genetičkog testiranja koje se provodi u zdravstvenim ustanovama, diljem svijeta je dostupno i genetičko testiranje usmjereno potrošaču (engl. *DTC/Direct to consumer genetic test*). Cijene genetičkog testiranja variraju, pa je tako u SAD-u cijena testova od 100 \$ do 2000 \$, ovisno o složenosti i vrsti testa. Slično kao i u Ujedinjenom Kraljevstvu, u SAD-u je genetičko testiranje pokriveno preko zdravstvenog osiguranja, ukoliko ga je preporučio liječnik. Međutim, to varira ovisno o osiguravatelju i tipu testa, pa neka testiranja možda neće biti pokrivena. Nasuprot tome, testiranje usmjereno potrošaču ne pokriva zdravstveno osiguranje, te ga plaća direktno osoba koja se želi testirati. Iako genetičko testiranje usmjereno potrošaču postoji u mnogim zemljama u kojima

čak i nema dostupnog takvog testiranja u sklopu javnih zdravstvenih ustanova, ono nije dovoljno regulirano i ne postoje konkretne medicinske indikacije za takvo testiranje. Pacijent koji se odluči na takvu vrstu testiranja najčešće nije upućen od strane liječnika, već to radi samoinicijativno, a korist takvih nalaza često je upitna. Nasuprot tome, genetičko testiranje genetičkih kardiovaskularnih bolesti u javnim ustanovama primjenjuje se samo kod određenih indikacija, te u mnogim zemljama postoje smjernice za testiranje. Takvo testiranje je u većini slučajeva besplatno. (42, 43)

3.5.2. Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj, ne postoji jasna regulativa testiranja za genetički uzrokovane nasljedne kardiovaskularne bolesti, u sklopu državnih zdravstvenih ustanova. Također, nije jasno definirano kada je genetičko testiranje za te bolesti indicirano, te nije pokriveno od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Genetičko testiranje za kardiovaskularne bolesti s genetičkim uzrokom, dostupno je u privatnim zdravstvenim ustanovama i u obliku DTC-testova. Međutim, takve testove koji se nude izravno potrošaču, plaćaju pacijenti u punom iznosu. Ne postoje ni smjernice koje bi određivale kada se ono treba provesti. To je problem zbog toga što, ukoliko se pacijent testira za određenu bolest, ne postoji jasan protokol po kojem bi se znalo što učiniti sa tim rezultatima, a većina liječnika nema dovoljno iskustva u interpretaciji takvih nalaza. Iako je to testiranje dostupno u nekim zemljama Europske unije (npr. Njemačka, Italija, Slovenija), upitno je pokriva li zdravstveno osiguranje ta testiranja u inozemstvu.

U Hrvatskoj je genetičko testiranje na nasljedne kardiovaskularne bolesti dostupno u nekoliko privatnih zdravstvenih ustanova, među kojima su Specijalna bolnica Sv. Katarina i Poliklinika

Analiza. Bolnica Sv. Katarina provodi proaktivne genetičke testove (screening) za nasljedne bolesti srca, dijagnostičke testove za nasljedne bolesti srca i farmakogenetičko testiranje. Nude i cjelovitu kardiološku obradu, te prediktivne genetičke testove za otkrivanje nasljednih oboljenja kardiovaskularnog sustava. Kardiološka obrada u toj ustanovi uključuje; klinički pregled, snimanje 12-kanalnog EKG-a, ultrazvuk srca, po potrebi i ergometriju, Holter tlaka i Holter EKG. Također je uključena i laboratorijska obrada (Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, kolesteroli trigliceridi). Od genetičkog testiranja radi se analiza 77 gena povezanih s nastankom aritmija, kardiomiopatija, povišenih vrijednosti tlaka i kolesterola. Ustanova preporučuje proaktivno genetičko testiranje sljedećim skupinama ljudi; Osobama koje žele doznati više o postojanju mutacija povezanih sa kardiovaskularnim bolestima, zdravim osobama u čijim obiteljima ne postoje oboljeli od kardiovaskularnih bolesti ili ne postoji dokazana patogena mutacija u obitelji te osobama koje imaju simptome koji sugeriraju na postojanje jedne od bolesti za koje postoji povezanost s patološkim mutacijama koje se analiziraju ovim genetičkim testom. Dijagnostičko testiranje preporučuje se kod pojedinaca kada oni ili članovi njihovih obitelji imaju postavljenu dijagnozu ili sumnju na; neobjašnjive aritmije, kardiomiopatije, bolesti aorte, hiperkolesterolemiju, pulmonalnu hipertenziju i urođenu srčanu manu, kao i kod postojanja slučajeva iznenadne i neobjašnjene srčane smrti u obitelji. (46, 47) Slično tome, Poliklinika Analiza nudi genetski test primarne prevencije kardiovaskularnog rizika koji se preporučuje isključivo u kombinaciji s kliničkim ispitivanjima i laboratorijskim testovima kao dio preventivnog screening programa ili je indiciran zbog specifičnih tegoba. Test preporučuju muškarcima iznad 45 godina te ženama iznad 55 godina, osobama s pozitivnom obiteljskom anamnezom na pojavu kardiovaskularnih bolesti, osobama sa povišenom tjelesnom težinom, povišenom razinom masnoća ili homocisteina krvi, osobama koje boluju od šećerne bolesti i onima koji žele podići kvalitetu života. Nakon uzimanja uzorka krvi u okviru mjesec dana rezultati testiranja su gotovi. Podaci dobiveni u razgovoru sa

liječnikom predstavljaju profesionalnu tajnu kao i rezultati testiranja. U razgovoru sa liječnikom-genetičarem, osoba dobiva stručno objašnjenje rezultata, upute za daljnje obavljanje i kontrole laboratorijskih i dijagnostičkih testova, smjernice za smanjenje rizika od oboljenja na osnovi promjena u stilu života, prehrani kao i suplementima koji mogu utjecati na genetsku aktivaciju i/ili supresiju. (48)

4. Rasprava

Mnoge kardiovaskularne bolesti nastaju zbog poremećaja u genima, te se prenose s roditelja na potomstvo. U nekih osoba, te se bolesti otkriju u ranom djetinstvu, dok u drugih može proći puno vremena bez da ih se uopće prepozna. Kod nekih osoba se bolest možda nikada ni neće razviti, već će oni biti samo nositelji određene genske mutacije, što znači da bolest ima nepotpunu penetrabilnost. Kod osoba koje nemaju simptoma neke nasljedne kardiovaskularne bolesti a imaju srodnika sa potvrđenom dijagnozom ili sumnjom na bolest, potrebno je učiniti genetičko testiranje kako bi se utvrdilo jesu li možda nositelji patogene varijante gena, te potencijalno imaju rizik od obolijevanja. Takav tip genetičkog testiranja naziva se prediktivnim testiranjem. Osim toga, kod nekih osoba možda postoji sumnja na bolest, ili je već klinički postavljena dijagnoza, no za potvrdu dijagnoze u tih osoba se također može učiniti dijagnostičko genetičko testiranje. Neki roditelji također mogu tijekom planiranja obitelji učiniti genetičko testiranje kako bi se utvrdilo postoji li kod njih određena mutacija povezana sa nasljednom kardiovaskularnom bolešću, koja se može prenijeti na njihovo potomstvo.(1,4)

Prije svakog genetičkog testiranja, kao i nakon njega, važno je provesti genetičko savjetovanje, kako bi osoba koja će se testirati, imala dovoljno informacija o ciljevima samog testiranja, načinu na koje će se ono provesti te o tome što može očekivati od rezultata. Genetičko savjetovanje provode za to stručni djelatnici, te je važno da osoba koja će se testirati, potpiše i informirani pristanak, ukoliko se odlučila za genetičko testiranje.(2) Jedan od problema koji se javlja tijekom genetičkog testiranja je taj da otkrivanje patogene varijante u nekom genu predstavlja važnu informaciju za osobu koja se testirala, ali i za njezinu obitelj i srodnike. U tim slučajevima se preporuča ponuditi kaskadno genetičko testiranje srodnicima u prvom koljenu, te provesti genetičko savjetovanje kod istih. Zbog toga je bitno provesti genetičko savjetovanje i predložiti

osobi koja se testirala, da podijeli informacije sa svojim srodnicima, kako bi se i oni testirali. Međutim, pacijent ima pravo to odbiti, a liječnik ili genetičar ne smiju bez njegovog pristanka dijeliti tu informaciju s nekom trećom osobom. (1)

Većina nasljednih kardiovaskularnih bolesti nasljeđuje se autosomno dominantno, te imaju varijabilnu ekspresivnost i penetrabilnost. Osim toga, postoje brojni geni koji se povezuju s nastankom određene bolesti, pa je bitno usmjeriti testiranje na one gene za koje postoje čvrsti dokazi o tome da su uzrok određenog stanja. (1) Varijante gena koje se otkriju testiranjem mogu se podijeliti u benigne, vjerojatno benigne, varijante nepoznatog značaja (engl. VUS/*Variants of unknown significance*), vjerojatno patogene i patogene. Varijante nepoznatog značaja predstavljaju problem tijekom interpretacije nalaza genetičkog testiranja, budući da ne znače ni pozitivan ni negativan rezultat. Međutim, one su podložne promjenama, budući da nova znanstvena istraživanja i nove spoznaje dovode do njihove reklasifikacije. (1) Kod genetičkog testiranja, mogu se testirati samo određene varijante gena, samo jedan gen, genski paneli od više gena ili cjelokupni egzom i genom. (43, 49, 50)

Genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti rašireno je u zemljama Zapadne Europe i u SAD-u, dijelom kroz zdravstveni sustav a dijelom kroz testiranja usmjerena potrošaču. (40, 41, 44, 45) U Republici Hrvatskoj, problem je što nema dovoljno podataka o dostupnosti genetičkog testiranja kardiovaskularnih bolesti unutar zdravstvenog sustava (osim u znanstveno-istraživačke svrhe). (46) Iznimka su privatne ustanove, poput bolnice Sv. Katarina i Poliklinike Analiza, koje nude genetičko testiranje na različite kardiovaskularne bolesti. (46, 47, 48) Međutim, takvi testovi u privatnim ustanovama su usmjereni potrošaču, i oni se izvode na zahtjev pacijenta, bez upućivanja od strane liječnika, što predstavlja problem prilikom njihove interpretacije. Problem je i to što ne postoje jasne smjernice za genetičko testiranje kardiovaskularnih bolesti, ni jasno definirane

ustanove u kojima bi se takvo testiranje moglo provesti na račun zdravstvenog osiguranja. Postoji mogućnost da liječnik (kardiolog) uputi pacijenta na testiranje u druge zemlje Europske unije (npr. Njemačka, Italija, Slovenija), no upitno je hoće li u tom slučaju te troškove pokriti zdravstveno osiguranje pacijenta. Osim toga, postoje problemi u interpretaciji nalaza i genetičkom savjetovanju, budući da u Hrvatskoj nema mnogo kliničkih genetičara koji bi ga mogli provesti. Međutim, budući da je u planu uvođenje programa specijalističkog usavršavanja iz Medicinske genetike u Hrvatskoj, postoji šansa da će se situacija u narednim godinama znatno poboljšati.

Unatoč nepostojanju sustavnog organiziranog provođenja genetičkog testiranja kardiovaskularnih bolesti na razini državnog zdravstvenog sustava, postoji nekoliko radova koji su proučavali upravo ovu problematiku. U sklopu jednog znanstvenog rada, provedeno je genetičko testiranje u bolesnika sa nasljednim oblicima kardiomiopatija. Pacijenti kod kojih je provedeno testiranje, liječeni su u Kliničkom Bolničkom Centru-Zagreb, a genetičko testiranje je provedeno dijelom u toj ustanovi a dijelom u suradnji sa laboratorijem „Blueprint Genetics“ u Helsinkiju. Testiranje je provedeno od 2016. do 2020. godine a uključivalo je 66 pacijenata. Od toga, 14 pacijenata je imalo dijagnozu uznapredovalog zatajivanja srca. Prije genetičkog testiranja, fenotipski je utvrđena dilatativna kardiomiopatija u 6 pacijenata, restriktivna kardiomiopatija u 6 pacijenata i aritmogena kardiomiopatija u 2 pacijenta. Dijagnostički prinos provedenih testova bio je relativno visok. Samo jedan test nije otkrio mutacije, dok su 4 slučaja klasificirana kao varijante nejasnog značaja. Genetičko testiranje dovelo je do promjene u klinički utvrđenoj dijagnozi u 4 pacijenta, te su rezultati testiranja opravdali daljnji obiteljski probir u svih pacijenata. Rad zaključuje kako genetičko testiranje u populaciji uznapredovalog zatajivanja srca daje važne informacije o etiologiji bolesti, te ukazuje na potrebu za daljnjim obiteljskim probirom. (51)

5. Zaključci

Genetičko testiranje je veoma korisno u dijagnostici različitih nasljednih stanja, pa tako i kod nasljednih kardiovaskularnih bolesti, uključujući; kardiomiopatije, kanalopatije, aortopatije i obiteljsku hiperkolesterolemiju. Genetičkim testiranjem može se kod pacijenta direktno dokazati prisutnost određene mutacije gena koja se povezuje sa bolešću i na taj način potvrditi dijagnoza, što se naziva dijagnostičkim testiranjem. Ono se najčešće primjenjuje kod pacijenata kod kojih već postoji sumnja na bolest, ili se klinički postavila dijagnoza, pa genetičko testiranje još dodatno povećava sigurnost da će se postaviti ispravna dijagnoza. Osobe sa kliničkom i genetičkom dijagnozom nasljedne kardiovaskularne bolesti, dalje se prate klinički. Ukoliko se nađe neka patogena varijanta gena kod osobe koja se testirala, bilo bi poželjno da se testiraju i članovi njegove obitelji i rođaci, budući da i kod njih postoji rizik od obolijevanja. Iako možda neke osobe neće imati simptoma, to ne znači da ne nose određenu mutaciju koja može uzrokovati razvoj bolesti kasnije tokom života. Stoga se kod takvih osoba preporučuje prediktivno testiranje. Osobe koje su samo nositelji patogene varijante sekvence, a nemaju simptoma, također se trebaju klinički pratiti u određenim razmacima, najčešće od jedne do tri godine. S obzirom da je genetičko testiranje etički veoma osjetljivo područje, potrebno je pacijente prije i nakon provedenog testa, uputiti na genetičko savjetovanje, u kojem će mu za to educirani zdravstveni djelatnik (genetičar ili liječnik) pružiti dovoljno informacija o samom procesu, kako bi pacijent mogao donijeti najbolju moguću odluku za sebe i članove svoje obitelji. Genetičko testiranje veoma je rašireno i uključeno u zdravstveni sustav SAD-a i Ujedinjenog Kraljevstva, kao i nekih drugih razvijenih zemalja. U Republici Hrvatskoj, trenutno se rutinski ne provodi genetičko testiranje na nasljedne kardiovaskularne bolesti unutar javnih zdravstvenih ustanova, međutim, postoje privatne ustanove koje nude takve usluge, uz plaćanje pune cijene.

6. Sažetak

Znanstveni napredak u području genetike otvorio je nove mogućnosti u dijagnostici nasljednih kardiovaskularnih bolesti, kao što je genetičko testiranje. Prema indikaciji, kod kardiovaskularnih bolesti sa genetičkim uzrokom, najčešće se primjenjuju dijagnostičko i prediktivno testiranje. Najčešće kardiovaskularne bolesti, kod kojih se primjenjuje genetičko testiranje uključuju: kardiomiopatije, kanalopatije, aortopatije i obiteljsku hiperkolesterolemiju. Genetičko testiranje kod navedenih bolesti najčešće se provodi kod osoba sa sumnjom na dijagnozu ili kod već postavljene kliničke dijagnoze kako bi se potvrdila. Također se preporuča i testiranje u članova obitelji i rođaka, najprije onih koji pokazuju simptome ili znakove bolesti, ali i u asimptomatskih osoba. Osobe sa pozitivnim rezultatom na genetski poremećaj, treba redovito klinički pratiti. Prije genetičkog testiranja, kao i nakon njega, važno je provesti genetičko savjetovanje u osoba koje se testiraju. Genetičko testiranje na kardiovaskularne bolesti dostupno je u brojnim zdravstvenim ustanovama diljem svijeta, najviše u SAD-u i Zapadnoj Europi. U Hrvatskoj je ono dostupno u nekoliko privatnih zdravstvenih ustanova isključivo u obliku genetičkog testiranja neposredno ponuđenog potrošaču (DTC).

Ključne riječi: genetičko testiranje, kardiomiopatije, kanalopatije, aortopatije, obiteljska hiperkolesterolemija

7. Summary

Scientific advances in genetics have opened up new possibilities in the diagnosis of hereditary cardiovascular diseases, such as genetic testing. According to the indication, in cardiovascular diseases with a genetic cause, diagnostic and predictive testing is most often used. The most common cardiovascular diseases in which genetic testing is used include: cardiomyopathies, channelopathies, arthropathies, and familial hypercholesterolemia. Genetic testing for these diseases is most often performed on people with a suspected diagnosis or an already established clinical diagnosis in order to confirm it. It is also recommended to test family members and relatives, first of all, those who show symptoms or signs of the disease, but also in asymptomatic people. People with a positive result for a genetic disorder should be monitored regularly in the clinic. Before and after genetic testing, it is important to conduct genetic counseling for the people being tested. Genetic testing for cardiovascular disease is available in a number of healthcare facilities around the world, most notably in the United States and Western Europe. In Croatia, it is available in several private health care institutions in the form of direct-to-consumer tests.

Keywords: genetic testing, cardiomyopathies, channelopathies, arthropathies, familial hypercholesterolemia

8. Literatura

- (1) Musunuru K, Hershberger R, Day S, Klinedinst N, Landstrom A, Parikh V et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. [Internet] 23. 7. 2020. [Citirano 20. 6.2022.] 2020;13(4). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HCG.0000000000000067>
- (2) Girolami F, Frisso G, Benelli M, Crotti L, Iacone M, Mango R et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease. *Journal of Cardiovascular Medicine*. [Internet] 1/2018. [Citirano 20.6.2022.] 2018;19(1):1-11. Dostupno na: https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2018/01000/Contemporary_genetic_testing_in_inherited_cardiac.1.aspx
- (3) Sousa A, Moldovan O, Lebreiro A, Bourbon M, António N, Rato Q, et al. Recommendations for genetic testing in cardiology: Review of major international guidelines. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition)* [Internet]. 1.10. 2020 [Citirano 20.6.2022.] 2020;39(10):597–610. Dostupno na: <https://www.revportcardiol.org/en-recommendations-for-genetic-testing-in-articulo-S2174204920302014>
- (4) Genetic Testing and Screening - MU School of Medicine [Internet]. *Medicine.missouri.edu*. 2022 [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://medicine.missouri.edu/centers-institutes-labs/health-ethics/faq/genetic-testing#:~:text=Genetic%20testing%20examines%20chromosomes%20and,diagnostic%2C%20predictive%2C%20or%20reproductive>
- (5) Genetic testing - Mayo Clinic [Internet]. *Mayoclinic.org*. 2022 [Ažurirano 14. 4. 2020; Citirano 20.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/genetic-testing/about/pac-20384827#:~:text=If%20you%20have%20symptoms%20of,Presymptomatic%20and%20predictive%20testing>
- (6) Wan TS, Hui EK, Ng MH. Chromosome Recognition. *Methods Mol Biol*. 2017;1541:67-74.
- (7) Fluorescence in Situ Hybridization [Internet]. *Cell Line Genetics*. 2014. [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://clgenetics.com/our-services/fluorescence-in-situ-hybridization/>
- (8) Genetic Alliance, The Genetic Testing Methodologies [Internet]. *Nih.gov*. Genetic Alliance; 2009. [Citirano 20.6.2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115548/>
- (9) Kang J-U. Overview of Cytogenetic Technologies. *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. [Internet] 3. 12. 2018. [Citirano 20. 6. 2022] 2018;50(4):375–81. Dostupno na: <http://www.kjcls.org/journal/view.html?doi=10.15324/kjcls.2018.50.4.375>

- (10) University of Ottawa Heart Institute. Inherited Cardiac Conditions (Genetic Disorders) - University of Ottawa Heart Institute [Internet]. University of Ottawa Heart Institute. 2018. [Citirano 20. 6. 2022] Dostupno na: <https://www.ottawaheart.ca/heart-condition/inherited-cardiac-conditions-genetic-disorders>
- (11) Ingles J, Macciocca I, Morales A, Thomson K. Genetic Testing in Inherited Heart Diseases. Heart, Lung and Circulation. [Internet] 29. 4. 2020. [Citirano 20. 6. 2022] 2020;29(4):505-511. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813745/>
- (12) Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circulation Research [Internet] 15. 9. 2017. [Citirano 20.6.2022] 2017;121(7):749–70. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654557/>
- (13) Repetti GG, Toepfer CN, Seidman JG, Seidman CE. Novel Therapies for Prevention and Early Treatment of Cardiomyopathies. Circulation Research [Internet] 24. 5. 2019. [Citirano 20.6.2022] 2019;124(11):1536–50. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.119.313569>
- (14) Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: What Every Cardiologist Needs to Know [Internet]. American College of Cardiology. [Ažurirano; 21. 2. 2020.; Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/19/18/19/treatment-of-hypertrophic-cardiomyopathy#sort=%40commonsorthdate%20descending>
- (15) Mahmaljy H, Yelamanchili VS, Singhal M. Dilated Cardiomyopathy. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet]. 2021 [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722940/>
- (16) Familial dilated cardiomyopathy: MedlinePlus Genetics [Internet]. medlineplus.gov. [Ažurirano 1.4.2017.; Citirano 20.6.2022] Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-dilated-cardiomyopathy/#causes>
- (17) Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes. Journal of Internal Medicine [Internet] 29. 7. 2019. [Citirano 20.6.2022] 2019;286(4):362–72. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12944>
- (18) Elliott P. Cardiomyopathy: Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Heart. [Internet]. 1. 7. 2000 [Citirano 20. 6. 2022] 2000;84(1):106–6. Dostupno na; <https://heart.bmj.com/content/84/1/106>
- (19) Dilated Cardiomyopathy Treatment & Management: Approach Considerations, Blood Pressure Control, ACE Inhibitors and ARBs [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2022.

- [Ažurirano 2. 3. 2021.; Citirano; 14.6. 2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/152696-treatment>
- (20) Campuzano O, Beltrán-Álvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genetics in medicine* [Internet]. 1. 5. 2010. [Citirano 20. 6. 2022] 2010;12(5):P260-267. Dostupno na: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)01545-8/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)01545-8/fulltext)
- (21) Kim J-B. Channelopathies. *Korean Journal of Pediatrics*. [Internet] 31. 1. 2014. [Citirano 20.6.2022] 2014;57(1):1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935107/>
- (22) Brugada Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders) [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2022 [Citirano 20.6. 2022.]. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/brugada-syndrome/>
- (23) Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. [Internet]. 1. 6. 2012. [Citirano 20.6. 2022] 2012;(3):606–16. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCEP.111.964577>
- (24) Juang J-MJ, Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia*. [Internet] 12. 9. 2016. [Citirano 20. 6. 2022] 2016;32(5):418–25. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.joa.2016.07.012>
- (25) Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada P, Brugada J, Hong K. Brugada Syndrome [Internet]. www.ncbi.nlm.nih.gov. University of Washington, Seattle; 2016 [Ažurirano 17. 1. 2016.; Citirano 2022 Jun 21]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1517/>
- (26) Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. 1. 8. 2012. [Citirano 20 .6. 2022] 2012;5(4):868–77. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461497/>
- (27) Long QT Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders) [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). NORD; 2019. [Citirano 20.6. 2022]. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/romano-ward-syndrome/>
- (28) Alders M, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov. 2022 [Ažurirano 8. 2. 2018.; Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/#rws.Summary>

- (29) Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics Of Long QT Syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* [Internet]. 1./2014. [Citirano 20 .6. 2022] 2014;10(1):29-33. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051331/>
- (30) What is Aortopathy? [Internet]. Marfan Trust. [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://www.marfantrust.org/pages/36-what-is-aortopathy>
- (31) Fletcher AJ, Syed MJB, Aitman TJ, Newby DE, Walker NL. Inherited Thoracic Aortic Disease. *Circulation*. [Internet]. 11.5. 2020. [Citirano 20. 6. 2022] 2020;141(19):1570–87. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043756>
- (32) Dietz H. FBN1-Related Marfan Syndrome. 2001. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [Ažurirano 17. 2. 2022. Citirano; 14.6. 2022.] Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/pdf/Bookshelf_NBK1335.pdf
- (33) Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome [Internet]. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [Ažurirano 21. 2. 2019.; Citirano 20. 6. 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/#:~:text=Vascular%20EDS%20is%20almost%20always>
- (34) Osteogenesis imperfecta: MedlinePlus Genetics [Internet]. medlineplus.gov. [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/osteogenesis-imperfecta/#inheritance>
- (35) Paterick TE, Humphries JA, Ammar KA, Jan MF, Loberg R, Bush M, et al. Aortopathies: etiologies, genetics, differential diagnosis, prognosis and management. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 22. 6. 2013. [Citirano 20. 6. 2022.] 2013;126(8):670–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800581/>
- (36) Familial Hypercholesterolemia (FH) [Internet]. www.heart.org. 2012. [Ažurirano 9. 11. 2020.; Citirano 20. 6. 2022.] Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/causes-of-high-cholesterol/familial-hypercholesterolemia-fh>
- (37) Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia [Internet]. Nih.gov. University of Washington, Seattle; 2016. [Ažurirano 8. 12. 2016.; Citirano 20. 6. 2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/>
- (38) Vrablik M, Tichý L, Freiburger T, Blaha V, Satny M, Hubacek JA. Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 7. 10. 2020. [Citirano 20.6.2022.] 2020;11-574474. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575810/pdf/fgene-11-574474.pdf>

- (39) Trust C. Cardiology testing - Oxford University Hospitals [Internet]. Ouh.nhs.uk. 2022 [Ažurirano 2. 8. 2021.; Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://www.ouh.nhs.uk/services/referrals/genetics/genetics-laboratories/rare-disease-genomics/cardiology/>
- (40) Genetic and genomic testing [Internet]. nhs.uk. 2022. [Ažurirano 3. 9. 2019.; Citirano 20. 6. 2022.]. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/genetic-and-genomic-testing/#:~:text=Genetic%20testing%20is%20free%20on,a%20particular%20type%20of%20cancer>
- (41) Berlin L. Humangenetik - Labor Berlin [Internet]. Labor Berlin. 2022. [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://www.laborberlin.com/fachbereiche/humangenetik/>
- (42) Medline Plus. What is the cost of genetic testing, and how long does it take to get the results?: MedlinePlus Genetics [Internet]. medlineplus.gov. 2021. [Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/costresults/>
- (43) CDC. Genetic Testing [Internet]. CDC. 2019. [Ažurirano 23. 3. 2020.; Citirano 20. 6. 2022.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/genetic_testing.htm
- (44) Making connections - Specialist Clinic Referral Centres [Internet]. European atherosclerosis society-(EAS).org. 2022 [Citirano 20. 6. 2022.]. Dostupno na: https://www.eas-society.org/page/referral_centres_FH
- (45) Specialties S, Laboratory G, Laboratory M, Program C, Offered T. Tests Offered | Genetic Testing for Cardiovascular Diseases [Internet]. Cincinnatichildrens.org. 2022 [Citirano 14.6 2022]. Dostupno na; <https://www.cincinnatichildrens.org/service/g/genetics-genomics-diagnostic-lab/molecular-genetics/cardiovascular/tests-offered>
- (46) Dijagnostički genetički test za nasljedne bolesti srca | Sv. Katarina, Zagreb [Internet]. Specijalna bolnica Sv. Katarina. [Citirano; 20. 6. 2022.]. Dostupno na: <https://www.svkatarina.hr/centar-izvrsnosti/10/precizna-i-preventivna-medicina/dijagnosticki-geneticki-test-za-nasljedne-bolesti-srca/324>
- (47) Primorac D, Boban L, Topić E. Personalizirana medicina: model specijalne bolnice Sv. Katarina. Zbornik sveučilišta Libertas [Internet]. 15. 10. 2019. [Citirano 20. 6. 2020.] 2019;4(4):219–30. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/226949>
- (48) Genetska procjena primarne prevencije kardiovaskularnog rizika – Poliklinika ANALIZA [Internet]. Poliklinika-analiza.hr. 2018 [Ažurirano 31. 7. 2018.; Citirano 20. 6. 2022]. Dostupno na: <https://poliklinika-analiza.hr/genetska-procjena-primarne-prevencije-kardiovaskularnog-rizika/>

- (49) Houge G, Laner A, Cirak S, de Leeuw N, Scheffer H, den Dunnen JT. Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. *European Journal of Human Genetics*. [Internet]. 2./2022. [Citirano 20. 6. 2022.] 2022;30(2):150-159. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33981013/>
- (50) Mayo Clinic. Genetic testing - Mayo Clinic [Internet]. *Mayoclinic.org*. 2020. [Ažurirano 14. 4. 2020.; Citirano 20. 6. 2022.] Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/genetic-testing/about/pac-20384827>
- (51) Planinc I, Šipuš D, Jakuš N, Fabijanović D, Skorić B, Jurin H, et al. Genetics in the advanced heart failure population – University Hospital Centre Zagreb experience. *Cardiologia Croatica*. 1./2021. [Citirano 20. 6. 2022.] 2021;16(1-2):27–7. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/250247>

9. Životopis

Robert Prstec, rođen je 21. studenog 1995. godine, u Varaždinu, u Republici Hrvatskoj. 2010. godine upisuje srednju Medicinsku školu u Varaždinu, smjer Medicinski tehničar opće zdravstvene njege. Srednju školu završava 2015. godine. Nakon završetka srednje škole i polaganja Državne mature, upisuje 2016. godine Integrirani preddiplomski i diplomski Sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, čiji je redoviti student svih 6 godina. Od stranih jezika odlično se služi engleskim, a koristi se i njemačkim jezikom.