

Klinikai és genetikai szűrés veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathia által érintett családban

Tóth Tímea, Orosz Andrea, Csanády Miklós, Hőgye Márta, Forster Tamás, Sepp Róbert
Szegedi Tudományegyetem, 2. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Screening clinic și genetic în cardiomiopatia hipertrofică asociată cu surdo-mutism congenital

Într-un studiu anterior am prezentat o familie cu fenotip caracteristic de cardiomiopatie hipertrofică asociată cu surdo-mutism congenital, la care am identificat o mutație cauzativă Arg273+1X în gena proteinei C de legare a miozinei (MYBPC3). În acest studiu prezentăm analiza clinică și genetică detaliată a familiei.

Cuvinte cheie: sindromul de cardiomiopatie asociată cu surdo-mutism Csanády, proteina C de legare a miozinei, studiu genealogic.

Clinical and genetic screening in hypertrophic cardiomyopathy associated with congenital deaf-mutism

In a previous report we described a family with a peculiar phenotype of hypertrophic cardiomyopathy associated with congenital deaf-mutism in which we identified an Arg273+1X causative mutation in the myosin binding protein C gene (MYBPC3). Here we provide a detailed clinical and genetic analysis of the family.

Keywords: Csanády cardiomyopathy deaf-mutism syndrome, myosin binding C-protein, genealogic study.

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (2): 92-94

www.orvudert.ro

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) a szívizomzat primer megbetegedése, mely elsősorban a sarcomert kódoló génmutációk következtében alakul ki. A HCM egyes esetekben különböző szindrómák (például Noonan-szindróma, Friedrich-szindróma, Andersen–Fabry-szindróma) részjelenségeként is jelentkezhet.

1981-ben Klinikánkon észleltünk egy beteget, akinek az echocardiographiás vizsgálata aszimmetrikus septum hypertrophia képében megjelenő HCM-et igazolt, valamint a betegnél ehhez veleszületett süketnémaság is társult. A kiterjedt családja kutatás és családja szűrés során kiderült, hogy ez esetben egy specifikus szindrómáról volt szó, ahol a familiaris HCM veleszületett süketnémasággal társult. Ez a szindróma 1987-ben került leírásra, a London Dysmorphology Data Base a családot nyilvántartásba vette és a betegséget Csanády's Cardiomyopathy Deaf Mutism néven tartja számon [1]. Előző közleményünkben részletesen tárgyaltuk genetikai vizsgálatainkat, mely során bizonyítást nyert, hogy az általunk észlelt családban a hypertrophiás cardiomyopathiát a myosin kötő C fehérje gén (MYBPC3) mutációja (Arg273+1X) okozza [2].

Jelen dolgozatunk célja elsősorban az említett veleszületett süketnémasággal társult HCM-ben szenvedő, igazolt MYBPC3 génmutációt hordozó proband, valamint testvéreinek és azok családjainak klinikai és genetikai vizsgálati eredményeinek részletes bemutatása.

Betegek és módszer

Az általunk a nyolcvanas években észlelt családot azóta is követjük. A folyamatos követés során a családtagoknál sorozatosan több alkalommal kardiológiai kontroll- és szűrővizsgálat történt (anamnéziszfelvétel, korábbi orvosi dokumentáció áttekintése, fizikális vizsgálat, 12 elvezetési EKG ill. echocardiographia). Korábbi genetikai analíziseink

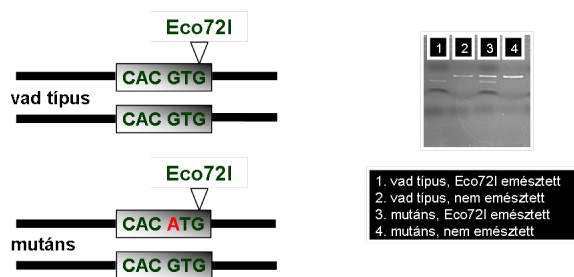
során a veleszületett süketnémasággal társult HCM esetében a myosin kötő C fehérje gén Arg273+1X mutációját azonosítottuk, mint a betegség kiváltásáért felelős molekuláris genetikai oki tényezőt [2]. A mutáció érinti az Eco72I restrikciós endonukleáz felismerési helyét, így a családtagok mutációhordozó státuszát e restrikciós endonukleáz emésztéssel határoztuk meg (1. ábra).

Eredmények

1981-ben a 80 tagú család három generációból állt, azóta újabb két generációval, összesen 42 családtaggal bővült a családja (összesen 122 családtag). Az utánkövetés során összesen 33 családtagnál végeztünk klinikai vizsgálatot (I-IV. generációból, 19 férfi, 14 nő, életkor: 36±20 év), ebből 21 esetben molekuláris genetikai analízis is történt (12 férfi, 9 nő, életkor: 43±19 év).

A család 1987-es első észlelésekor csak a veleszületett

MYBPC3 gén exon 7: Eco72I restrikciós hely



1. ábra. A családtagok Eco72I restrikciós endonukleáz fragmens hossz vizsgálata. A mutáns allél a restrikciós hely elvesztése következtében nem kerül hasításra, az emésztetlen mintával azonos migrációs képet mutat. A normális allél a megtartott restrikciós hely következtében két kisebb hosszúságú fragmensre emésztődik. A beteg heterozigótáknál mind a három fragmens (a nem emésztett, illetve az emésztett fragmentumok), míg az egészséges homozigótáknál csak az emésztett két fragmentum látszik.

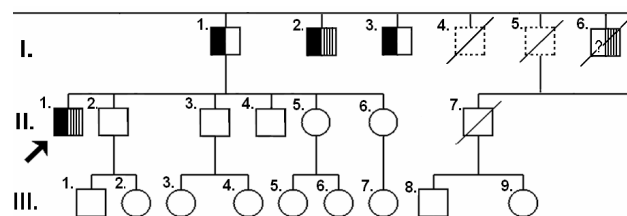
Dr. Csanády Miklós
e-mail: csanady@in2nd.szote.u-szeged.hu

süketnémaságban szenvedő probandban (II/1), valamint édesapjában (I/1) és annak 2 testvérében (I/2-3) igazolódott HCM, egy esetben pedig az alapos gyanú merült fel (I/6) (2. ábra).

Az utánkövetés során az I. generáció 3 HCM-ben szenvedő tagja (I/1,2,3) azóta elhalálozott. Közülük csak a proband édesapjáról (I/1) sikerült ismételt echocardiographiás vizsgálatot végeznünk, nem sokkal a hirtelen szívhalálát megelőzően, 1995-ben. A nyolcvanas években készített echocardiographiás paramétereikhez képest az interventricularis septum vált vastagabbá (1987-ben IVS: 23 mm; 1995-ben IVS: 26 mm), egyéb mért adatok tekintetében nem találtunk lényeges progressziót. Genetikai vizsgálataink során bizonyítást nyert, hogy az I/1 beteg mutációhordozó.

A proband (II/1), aki veleszületett süketnémasággal jár HCM-ben szenved, az utánkövetés alatt több alkalommal szorult kórházi ellátásra szívelégtelenség miatt; valamint időközben krónikus pitvarfibrillációja is kialakult. A beteg echocardiographiás vizsgálatai során lényeges változás következett be, miszerint a nyolcvanas években készített szívultrahangos vizsgálat SAM (systolic anterior movement) jelenséget írt le, 1995 óta azonban SAM jelenség nem látható, kiáramlási obstrukció még Valsalva-manőverrel sem mérhető. Közben a septum további vastagodása mellett, a bal kamrai végdiastoles átmérő fokozatosan nőtt, az ejekciós frakció csökkent. Jelenleg a gyógyszeres terápia mellett a beteg kardiális státusa stabil, állapotában az idők folyamán lényeges klinikai progresszió nem észlelhető. A proband genetikai vizsgálata mutációhordozó státuszt igazolt.

A proband öccsében (II/2) hypertrophiás cardiomyopathia kifejlődését észleltük az idők folyamán, típusos ASH képében, SAM jelenség nélkül; a kiáramlási pályában kóros grádiens Valsalva-manőverrel sem volt mérhető. Mindehhez a betegnél 48 éves korában diagnosztizált manifeszt cochlearis halláscsökkenés is társult (egyértelmű a bal oldali cochlearis hallászavar, jobb oldalon mérsékelt fokú). Rendszeres kardiológiai követése, echocardiographiás vizsgálatai az alkalmazott kombinált gyógyszeres terápia



2. ábra. Veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő család családfájának részlete – 1987-es észleléskor (A férfi családtagokat négyzet, a női családtagokat kör szimbolizálja. Az áthúzott szimbólum az elhalálozott családtagokat jelzi. A szaggatott vonallal jelölt családtagokat nem vizsgáltuk. A hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő családtagokat a fekete kitöltéssel, a süketségben szenvedőket sávozással jelöltük. A vastag nyíl a probandra mutat.)

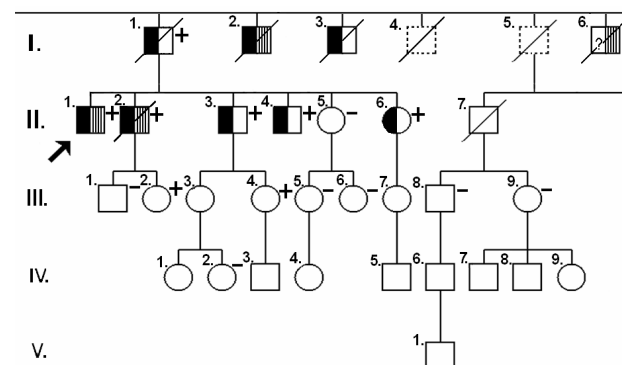
mellett a beteg statusában az évek folyamán lényeges progressziót nem igazoltak, azonban 51 éves korában, alvás közben hirtelen szívhalál következtében elhunyt. Genetikai vizsgálataink szintén mutációhordozó státuszt igazoltak. A beteg mindkét gyermeke (III/1, III/2) klinikailag tünetmentes, echocardiographiás vizsgálataik kóros eltérést nem igazoltak, azonban a lánygyermek (III/2) mutációhordozónak bizonyult (3. ábra).

A proband idősebb bátyjánál (II/3) a megfigyelés ideje alatt szintén hypertrophiás cardiomyopathia kifejlődését észleltük, aszimmetrikus septum hypertrophia képében. Ebben a betegben szintén igazoltuk az Arg273 + 1 × MYBPC3 gén mutációjának jelenlétét. Manifeszt halláskárosodás nem alakult ki. A beteg kardiális státusa stabil a jelenlegi gyógyszeres beállítás mellett. A beteg egyik lánya (III/5) még klinikailag tünetmentes génmutáció hordozó; egyik unokája (IV/3) egészséges és nem mutációhordozó.

A proband fiatalabb bátyja (II/4) mind genetikailag, mind a hypertrophiás cardiomyopathia klinikai tünetei szempontjából ugyancsak érintettnek bizonyult. Nála 52 éves korában, az általunk végzett kardiológiai szűrővizsgálaton derült fény SAM jelenség nélküli, típusos aszimmetrikus septum hypertrophiájára. Egy évvel később decompensatio panaszokkal, paroxysmalis pitvarfibrilláció miatt több alkalommal szorult kórházi ellátásra. Nem sokkal később bakteriális endocarditise alakult ki és aorta, illetve mitralis műbillentyű beültetésre is sor került. Kardiológiai statusa jelenleg kielégítő. A beteg családot nem alapított, gyermekei nincsenek.

A proband egyik lánytestvére (II/5) és annak mindkét lánygyermek (III/5, III/6) kardiológiai szempontból egészséges és egyik sem mutációhordozó.

A proband fiatalabb lánytestvérénél (II/6) igazoltuk az Arg273 + 1 × MYBPC3 gén mutációjának jelenlétét, és a testvérek közül nála fejlődött ki legkésőbb a hypertrophiás cardiomyopathia. Klinikai szempontból állapota jelenleg incipiens HCM-nek tekinthető, melyet echocardiographiás



3. ábra. Veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő család családfájának részlete – 2008-as észleléskor. (A pozitív (+) jellel ellátott családtagok a MYBPC3 génmutáció-hordozói (Arg273+1x), a negatív (-) jellel jelölt családtagoknál nem igazolódott a mutáció jelenléte.)

1. táblázat. A családban HCM szempontjából érintettek legutóbbi echocardiographiás eredményei (EDD: végdiasztolés kamrai átmérő (mm), ESD: végszisztolés kamrai átmérő (mm), IVS: interventricularis septum vastagsága (mm), PW: hátsó fal vastagság (mm), BP: bal pitvari átmérő(k) (mm), SAM: systolic anterior movement)

Az érintett családtagok echocardiographias paramétere						
	EDD	ESD	IVS	PW	BP	SAM
II/1	59	36	22	14	61	-
II/2	41	22	26	10	52×66	-
II/3	53	33	13	11	50	-
II/4	42	20	20	15	63×62×55	-
II/6	47	30	11	11	42×50	-

és EKG eltérései is támogatnak. Tünetei alapján domináló terhelési intolerancia, diasztolés diszfunkció áll fenn.

Más I. generációs, nem HCM-es, nem süketnéma apától (I/5) leszármazott egyes családtagok szűrését is elvégeztük (III/6, II/7), ők is egészségesek és nem hordozzák a *MYBPC3* génmutációt.

Természetesen a család további tagjainál is tervezzük a részletes klinikai ellenőrzést és a molekuláris genetikai meghatározást.

Összefoglalás

Az utánkövetés során vizsgált 33 családtag közül 6 klinikailag érintettnek és mutációhordozónak bizonyult (5 férfi, 1 nő, életkor: 57±8 év).

A 21 genetikailag vizsgált családtag között 8 esetben igazoltuk a mutáció jelenlétét (5 férfi, 3 nő, életkor: 50±15 év). Azonban a 8 mutációhordozó közül csak 6 esetben (75%, 5 férfi, 1 nő, életkor: 57±8 év) lehetett HCM jelenlétét is igazolni, míg 2 családtag (25%, 2 nő életkor: 24 és 34 év) klinikailag tünetmentes mutációhordozónak bizonyult. Az utánkövetés során 2 HCM-es, mutációhordozó családtag halt meg hirtelen szívhalál következtében (51 és 71 éves korukban), akik közül az egyikben az idők folyamán alakult ki a betegség.

Eredményeink azt mutatták, hogy a *MYBPC3* génmutációt hordozóknál az utánkövetés során, idősebb korban kialakult a hypertrophiás cardiomyopathia, azonban 2 fiatal családtag még mindig klinikailag tünetmentes mutációhordozó. Mindez arra utal, hogy az irodalmi adatokkal egyezően a *MYBPC3* génmutáció idősebb életkorban manifesztálódhat, általában jóindulatú, de egyes esetekben rossz prognózisú.

Irodalom

1. Csanády M., Hőgye M., Forster T. – *Hypertrophic cardiomyopathy associated with congenital deaf-mutism*, Eur Heart J, 1987, 8:528-534.
2. Csanády M., Sepp R., Tóth T. et al. – *A myozin kötő C fehérje gén (MYBPC3) mutációjának azonosítása veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathiában*, Orvostudományi Értesítő, 2008, 81(1):23-25.