

# **DI TRUYỀN VÀ BỆNH TIM MẠCH** **(Genetics and Cardiovascular Diseases)** **Cập nhật 2018**

**PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh**  
**Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch**  
**Đại học Y khoa Tân Tạo**  
**Bệnh Viện Tim Tâm Đức**  
**Viện Tim Tp HCM**

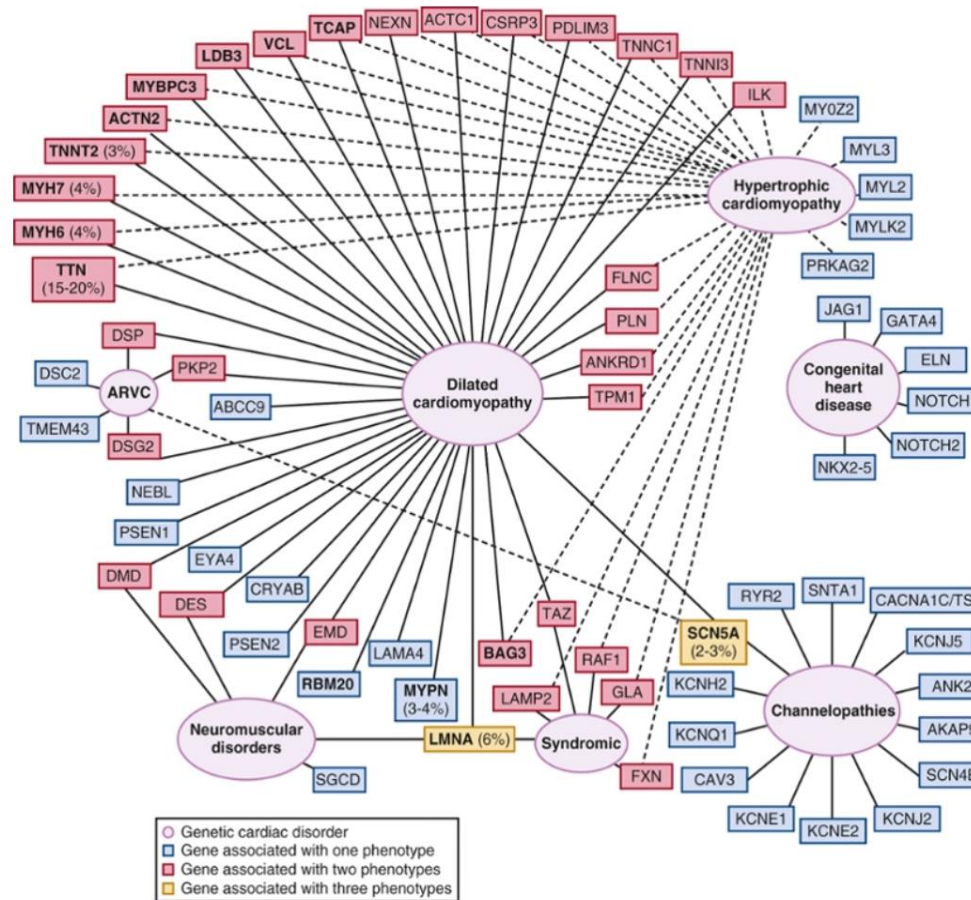
# Các vấn đề

- Vấn đề 1:
  - Hai người cùng nghiện thuốc lá: 1 bị bệnh tim, 1 không bị
  - Người ăn fast food hằng ngày vẫn sống đến 90 t
  - Người ăn chay: NMCT năm 40 tuổiCâu trả lời: genes
- Vấn đề 2:
  - Bệnh cơ tim phì đại có đột biến gene
  - Cùng đột biến, BCTPĐ có biểu hiện khác nhau.  
Tại sao?

# Các bệnh tim mạch đã biết có tương quan di truyền

- Bệnh ĐMV
- Bệnh cơ tim: dẫn nở, phì đại, sinh loạn nhịp
- H/c Marfan
- H/c QT dài; H/c Brugada; H/c QT ngắn (các bệnh loạn nhịp do di truyền)
- Rối loạn lipid máu
- TLN, TLT
- Van ĐMC 2 mảnh; bệnh vô hoá van ĐMC

# Tương quan giữa các gene gợi ý bệnh tim mạch và các kiểu hình liên quan

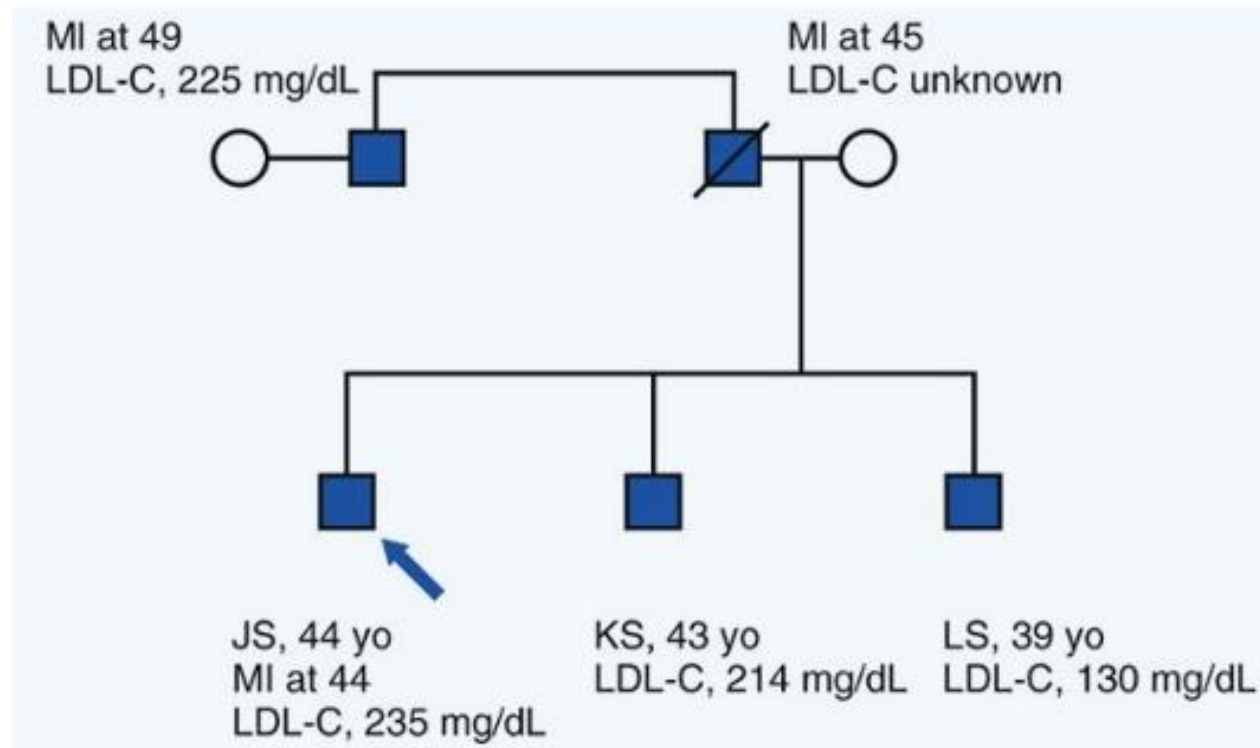


TL: Falk RH, Hershberger RE. In Braunwald's Heart Disease 2018, 11th ed, Elsevier, p1083.

# Trường hợp lâm sàng

- Bệnh nhân nam (JS), 44t, đến khám sau NMCTC/STCL đã được PCI kèm đặt DES
- YTNC:
  - LDL-C: 235mg/dL
  - Nghiện thuốc lá
  - BMI: 25 Kg/m<sup>2</sup>
  - Không ĐTĐ, không THA
- Cha b/n chết năm 45t vì NMCT
- Chị b/n NMCT năm 49 tuổi
- B/n có 2 người em 43t và 39t, không bệnh TM
- Em 43t có LDL: 214 mg/dL; em 39t có LDL: 130 mg/dL kèm HDL-C 29mg/dL

# Phả hệ bệnh nhân nêu trên (Pedigree)



- Tiền sử gia đình BDMV sớm: nguy cơ gấp 3 cho thế hệ sau
- Human DNA: genome (23 pairs of chromosomes)

TL: Musunuru K, Kathiresan S. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> ed, Elsevier, p 64-74

# Một vài khái niệm

- 2 copies of each DNA sequence: paired chromosomes
- 2 copies = alleles
- 2 alleles may be identical = homozygous for the allele
- 2 alleles different = heterozygous for the allele
- Haplotype = a series of genotypes at nearby sites of DNA variants
- 3 methods to determine genotypes at the site of DNA variants:
  - Sequencing (sanger or next generation sequencing)
  - Polymerase chain reaction (PCR)
  - Hybridization

# Khảo sát di truyền bệnh nhân JS

- Bs tim mạch điều trị b/n JS, gửi đến nhà di truyền học (geneticist)
- Geneticist nghi b/n bị FH (Familial hypercholesterolemia)
- b/n được clinical sequencing for LDLR, APOB và PCSK9 genes
- Kết quả: đột biến gene PCSK9 → autosomal dominant hypercholesterolemia

TL: Musunuru K, Kathiresan S. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> ed, Elsevier, p 64-74



# Khảo sát di truyền 2 em b/n JS

- Cả 2 không TC/CN, nhưng lo âu vì tiền sử gia đình
- Cả 2 được DNA sequencing xem có đột biến PCSK9
  - Người em 43t (KS): mang PCSK9 S127R
  - Người em 39t (LS): không có
- KS: được điều trị phòng ngừa tiên phát

TL: Musunuru K, Kathiresan S. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> ed, Elsevier, p 64-74

# Trường hợp người em KS

- Một thời gian ngắn sau, người em 43t (KS) vào cấp cứu vì NMCTC/STCL.
- B/n được can thiệp ĐMV cấp cứu
- Bác sĩ khoa cấp cứu hỏi b/n tim mạch nên dùng P2Y12 nào ngoài aspirin
- B/n khảo sát: có đột biến CYP2C19 gene
- Không dùng clopidogrel thay bằng ticagrelor hoặc tăng liều clopidogrel

TL: Musunuru K, Kathiresan S. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> ed, Elsevier, p 64-74

# Nhận xét từ bệnh án

- Khảo sát di truyền giúp xác định nguy cơ bệnh
- Khảo sát di truyền giúp cá thể hoá điều trị (Personalized Management)
- Khảo sát di truyền giúp tìm ra thuốc mới: PCSK9 antibody- based drugs

PCSK9 inhibitors: evolocumab; alirocumab (cost: 7000-12000 USD/year)

# Di truyền của loạn nhịp tim (Genetics of Cardiac Arrhythmias)

# Các bệnh loạn nhịp do căn nguyên di truyền

- The QT- Opathies
  - Long QT
  - Andersen – Tawil
  - Timothy
  - Short QT
  - Drug induced Torsades de Pointes
- The other channelopathies
  - Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Techycardia
  - Brugada
  - Early Repolarization
  - Progussive Cardiac Conduction
  - Sick Sinus

# Căn bản di truyền của H/C QT dài

- Autosomal dominant pattern (Romano- Ward)
- Recessive trait (rare): Jervell and Lange Nielsen
- Hàng trăm đột biến đã được xác định ở 10 LQTS genes

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease 2015, 10<sup>th</sup>, Elsevier; p 617-627

# Tóm tắt các genes dẫn đến H/C Loạn nhịp di truyền (1)

GENE	LOCUS	PROTEIN
<b>Long-QT Syndrome</b>		
<i>Major LQTS Genes</i>		
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	11p15.5	$I_{Ks}$ potassium channel alpha subunit (KVLQT1, $K_v7.1$ )
<i>KCNH2</i> (LQT2)	7q35-36	$I_{Kr}$ potassium channel alpha subunit (HERG, $K_v11.1$ )
<i>SCN5A</i> (LQT3)	3p21- p24	Cardiac sodium channel alpha subunit ( $Na_v1.5$ )
<i>Minor LQTS Genes (Listed Alphabetically)</i>		
<i>AKAP9</i>	7q21- q22	Yotiao
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel ( $Ca_v1.2$ )
<i>CAV3</i>	3p25	Caveolin-3
<i>KCNE1</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MinK)
<i>KCNE2</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MiRP1)
<i>KCNJ5</i>	11q24.3	Kir3.4 subunit of $I_{KACH}$ channel
<i>SCN4B</i>	11q23.3	Sodium channel beta 4 subunit
<i>SNTA1</i>	20q11.2	Syntrophin-alpha 1

# Tóm tắt các genes dẫn đến H/C Loạn nhịp di truyền (2)

GENE	LOCUS	PROTEIN
<b>Andersen-Tawil Syndrome</b>		
<i>KCNJ2</i> (ATS1)	17q23	I <sub>K1</sub> potassium channel (Kir2.1)
<b>Timothy Syndrome</b>		
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca <sub>v</sub> 1.2)
<b>Short-QT Syndrome</b>		
<i>KCNH2</i> (SQT1)	7q35-36	I <sub>Kr</sub> potassium channel alpha subunit (HERG, K <sub>v</sub> 11.1)
<i>KCNQ1</i> (SQT2)	11p15.5	I <sub>Ks</sub> potassium channel alpha subunit (KVLQT1, K <sub>v</sub> 7.1)
<i>KCNJ2</i> (SQT3)	17q23	I <sub>K1</sub> potassium channel (Kir2.1)
<i>CACNA1C</i> (SQT4)	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca <sub>v</sub> 1.2)
<i>CACNB2</i> (SQT5)	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>CACN2D1</i> (SQT6)	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
<b>Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia</b>		
<i>RYR2</i> (CPVT1)	1q42.1-q43	Ryanodine receptor 2
<i>CASQ2</i> (CPVT2)	1p13.3	Calsequestrin 2
<i>KCNJ2</i> (CPVT3)	17q23	I <sub>K1</sub> potassium channel (Kir2.1)
<i>CALM1</i>	14q32.11	Calmodulin 1
<i>TRDN</i>	6q22.31	Triadin

TL: Tester DJ, Ackerman MJ.  
Braunwald's Heart Disease 2015,  
10<sup>th</sup>, Elsevier; p 617-627



# Tóm tắt các genes dẫn đến H/C Loạn nhịp di truyền (3)

GENE	LOCUS	PROTEIN
<b>Brugada Syndrome</b>		
SCN5A (BrS1)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na <sub>v</sub> 1.5)
<i>Minor BrS Genes (listed alphabetically)</i>		
GPD1L	3p22.3	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like
CACNA1C	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca <sub>v</sub> 1.2)
CACNA2D1	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
CACNB2	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
DLG1	3q29	Synapse-associated protein 97
KCND3	1p13.2	Voltage-gated potassium channel (I <sub>to</sub> ) subunit K <sub>v</sub> 4.3
KCNE3	11q13.4	Potassium channel beta subunit 3 (MiRP2)
KCNE5	Xq22.3	Potassium channel beta subunit 5
KCNJ8	12p12.1	Inward rectifier K <sup>+</sup> channel Kir6.1
HCN4	15q24.1	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
MOG1	17p13.1	RAN guanine nucleotide release factor 1
SCN1B	19q13	Sodium channel beta 1
SCN3B	11q24.1	Sodium channel beta 3
SLMAP	3p14.3	Sarcolemma associated protein

TL: Tester DJ, Ackerman MJ.  
Braunwald's Heart Disease 2015,  
10<sup>th</sup>, Elsevier; p 617-627

# Tóm tắt các genes dẫn đến H/C Loạn nhịp di truyền (4)

GENE	LOCUS	PROTEIN
<b>Early Repolarization Syndrome</b>		
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca <sub>v</sub> 1.2)
<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
<i>CACNB2</i>	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>KCNJ8</i>	12p12.1	Inward rectifier K <sup>+</sup> channel Kir6.1
<b>Progressive Cardiac Conduction Disease</b>		
<i>SCN5A</i>	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na <sub>v</sub> 1.5)
<i>TRPM4</i>	19q13.33	Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4
<b>Sick Sinus Syndrome</b>		
<i>ANKB</i>	4q25-q27	Ankyrin-B
<i>HCN4</i>	15q24-q25	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
<i>SCN5A</i>	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na <sub>v</sub> 1.5)

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease 2015, 10<sup>th</sup>, Elsevier; p 617-627

# Căn bản di truyền của H/C QT ngắn (SQTS)

- Autosomal dominant manner
- Hiện nay đã xác định được đột biến ở 6 gens: KCNH2 (SQT1), KCNQ1 (SQT2)...
- Khoảng 75% SQTS chưa xác định được đột biến gene

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease 2015, 10<sup>th</sup>, Elsevier; p 617-627

# Hội chứng Brugada

# Lịch sử

- 1992: P. Brugada, J Brugada công bố hội chứng mới (bloc nhánh phải, ST chênh lên kéo dài, đột tử)
- 2002: báo cáo đồng thuận tiêu chuẩn chẩn đoán
- 2003, 2005: hội thảo đồng thuận (consensus conference)

*TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9*

# Đặc điểm dịch tễ

- Biểu hiện thường gặp: tuổi 30s, 40s ( $41 \pm 15$ )
- Có thể gặp từ 2-84 tuổi
- Tần suất
  - Đông Nam Á:  $> 5/10.000$
  - Nhật:  $12/10.000$  (type I)  
 $58/10.000$  (type II, III)

TL: Antzelevitch C et al. Current Problems Cardiology, Jan. 2016/ [http://dx. doi. org/ 10.1016/Cpcardiol](http://dx.doi.org/10.1016/Cpcardiol)

# Đặc điểm lâm sàng (1)

- ST chênh lên/ CĐ ngực phải
- Đột tử cao
- Tim “bình thường”
- Biểu hiện thường ở người lớn, tuổi đột tử # 40
- Bệnh nhân trẻ nhất 2 tuổi, già nhất 84
- Chiếm 4-12% nguyên nhân đột tử
- 20% đột tử có tim cấu trúc bình thường
- Tần suất 5/10.000 dân
- ECG thay đổi, có thể ẩn

*TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Current Problems in Cardiology 2005; 30:9*

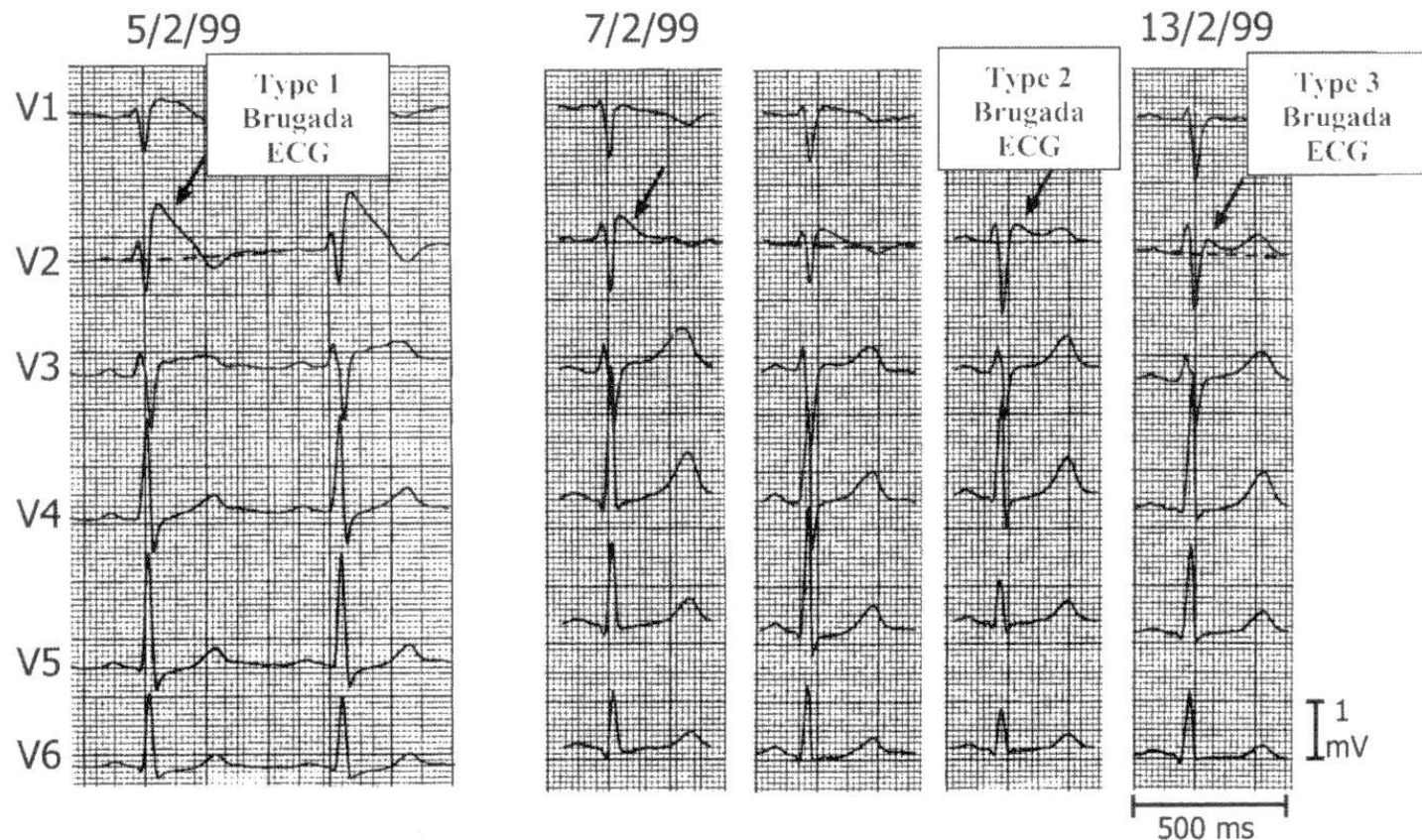
# Đặc điểm lâm sàng (2)

- Hầu hết: không TC/CN
- Một ít:
  - Thở kiểu hấp hối về đêm (nocturnal agonal respiration)
  - Ngất
  - Hồi hộp
- 20% đến 27% có loạn nhịp trên thất (cuồng nhĩ, RN, vào lại nút NT, WPW)
- Rung nhĩ: cao nhất

TL: Antzelevitch C et al. Current Problems Cardiology, Jan. 2016/ <http://dx.doi.org/10.1016/Cpcardiol>



# Ba kiểu ST chênh lên thường gặp ở H/c Brugada



TL: Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. *Current Problems in Cardiology* 2005; 30:9

# Căn bản di truyền của H/C Brugada

- Autosomal dominant trait
- Tuy nhiên: > 50% HC Brugada ngẫu nhiên
- 20-30% đột biến ở SCN5A- encoded cardiac sodium channel (BrS1)

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease 2015, 10<sup>th</sup>, Elsevier; p 617-627

# Căn bản di truyền/ H/c Brugada (1)

	<b>Locus</b>	<b>Gene</b>	<b>Ion Channel</b>	<b>% Of Probands</b>
BrS1	3p21	SCN5A, $Na_v1.5$	$\downarrow I_{Na}$	11-28%
BrS2	3p24	GPD1-L	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS3	12p13.3	CACNA1C, $Ca_v1.2$	$\downarrow I_{Ca}$	6.6%
BrS4	10p12.33	CACNB2b, $Ca_v\beta2b$	$\downarrow I_{Ca}$	4.8%
BrS5	19q13.1	SCN1B, $Na_v\beta1$	$\downarrow I_{Na}$	1.1%
BrS6	11q13-14	KCNE3, MiRP2	$\uparrow I_{to}$	Rare
BrS7	11q23.3	SCN3B, $Na_v\beta3$	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS8	12p11.23	KCNJ8, Kir6.1	$\uparrow I_{K-ATP}$	2%
BrS9	7q21.11	CACNA2D1, $Ca_v\alpha2\delta$	$\downarrow I_{Ca}$	1.8%
BrS10	1p13.2	KCND3, $K_v4.3$	$\uparrow I_{to}$	Rare
BrS11	17p13.1	RANGRF, MOG1	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS12	3p21.2-p14.3	SLMAP	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS13	12p12.1	ABCC9, SUR2A	$\uparrow I_{K-ATP}$	Rare
BrS14	11q23	SCN2B, $Na_v\beta2$	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS15	12p11	PKP2, Plakophilin-2	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS16	3q28	FGF12, FHF1	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS17	3p22.2	SCN10A, $Na_v1.8$	$\downarrow I_{Na}$	16.7%
BrS18	6q	HEY2 (transcriptional factor)	$\downarrow I_{Na}$	Rare
BrS19	7p12.1	SEMA3A, Semaphorin	$\uparrow I_{to}$	Rare

- Nhiễm sắc thể thường, tính trội
- Đã xác định được đột biến 19 gens

# Căn bản di truyền HC Brugada (2)

- Các đột biến làm mất chức năng dòng chảy kênh **Natri**: SCN5A; GPD1-L; SCN1B; SCN3B; SCN2B; SCN10A; HEY2; FGF12; PKP2; RANGRF SLMAP
- Các đột biến làm mất chức năng dòng chảy kênh **calci**: CACNA1C; CACNB2B; CACNA2D1
- Các đột biến tạo lập chức năng dòng chảy kênh **kali**: KCNE3; KCND3; SCN1B; KCNJ8; ABCCC9

TL: Antzelevitch C et al. Current Problems Cardiology, Jan. 2016/ <http://dx.doi.org/10.1016/Cpcardiol>

# **Bệnh cơ tim: phân loại**

## **The MOGE(S) classification of cardiomyopathy**

# Phân loại MOGE (S) về bệnh cơ tim

moges.biomeris.com/moges.html

MOGES

- + Morpho-functional
- + Organ/system involvement
- + Genetic**
- Etiological Annotation

(G) Genetic etiology

Gene	Mutation	Color Code
TNNT2	p.(Arg139Cys)	Pathologic
CRYAB	p.(Pro51Leu)	VUS

Clear Add Gene

+ Stage

$M_{R+D} O_H G_{AD} E_G-TNNT2[p.(Arg139Cys)]+CRYAB[p.(Pro51Leu)] S_{D-IV}$

TL: Arbustini E et al. The MOGE (S) Classification of Cardiomyopathies. In Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> Elsevier, p 1552

# Phân loại bệnh cơ tim theo Phenome và Genome (1)

TYPE	PHENOME				GENOME	
	Morphology	Physiology	Pathology	Systemic Conditions or Diseases, Clinically Relevant Features, Classic Risk Factors, Associations	Nonsyndromic, Usually Single Gene	Syndromic
Dilated (DCM)	LV/RV dilation with minimal or no wall thickening	Reduced contractility is the primary defect; variable degree of diastolic dysfunction	Myocyte hypertrophy; scattered fibrosis	Hypertension; alcohol use; thyrotoxicosis, myxedema; persistent tachycardia; toxins, e.g., chemotherapy, especially anthracyclines; radiation; pregnancy	Diverse gene ontology (see <a href="#">Table e65-2</a> ) with >30 genes implicated (see also <a href="#">Table e65-1</a> )	Diverse array of associated conditions, especially muscular dystrophies (MDs): Emery-Dreifuss MD, limb-girdle MD, Duchenne/Becker MD; Laing distal myopathy; Barth syndrome; Kearns-Sayre; others <sup>3,4</sup>
Restrictive (RCM)	Usually normal chamber sizes; minimal wall thickening	Contractility normal or near-normal with a marked increase in end-diastolic filling pressure	Specific to type, diagnosis: amyloid, iron, glycogen storage disease, others	Endomyocardial fibrosis, amyloid, sarcoid, scleroderma, Churg-Strauss syndrome, cystinosis, lymphoma, pseudoxanthoma elasticum, hypereosinophilic syndrome, carcinoid	If not associated with a systemic genetic disease (e.g., hemochromatosis), genetic cause found most commonly to result from <u>sarcomeric</u> gene mutations (see <a href="#">Table e65-1</a> )	Gaucher disease, hemochromatosis, Fabry disease, familial amyloidosis. Mucopolysaccharidoses, Noonan syndrome

Phenome: kiểu hình

Genome: Di truyền

TL: Arbustini E et al. The MOGE (S) Classification of Cardiomyopathies. In Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> Elsevier, p 1552

# Phân loại bệnh cơ tim theo Phenome và Genome (2)

TYPE	PHENOME				GENOME	
	Morphology	Physiology	Pathology	Systemic Conditions or Diseases, Clinically Relevant Features, Classic Risk Factors, Associations	Nonsyndromic, Usually Single Gene	Syndromic
Hypertrophic (HCM)	Usually normal or reduced internal chamber dimension; wall thickening pronounced, especially septal hypertrophy	Systolic function increased or normal	Myocyte hypertrophy, classically with disarray	Severe hypertension can confound clinical, morphologic diagnosis	Mutations of genes encoding sarcomeric proteins (Chapter 66 ↗ ; also see Table e65-1 ↗ )	Noonan/Leopard, Danon, Fabry, WPW, Friedrich ataxia, MERRF, MELAS (see Chapter 87 ↗ )
Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM)	Scattered fibrofatty infiltration, classically of the right ventricle but also commonly involving the left ventricle; RV dilation, LV dilation, or both are common although not universal	Ventricular arrhythmias (VT, VF) early or late, reduced contractility with progressive disease; can mimic DCM	Islands of fatty replacement; fibrosis	Palmoplantar keratoderma, woolly hair in Naxos syndrome	Mutations of genes encoding proteins of the desmosome (see Table e65-1 ↗ and Fig. 65-6 ↗ )	Naxos syndrome



# Phân loại bệnh cơ tim theo Phenome và Genome (3)

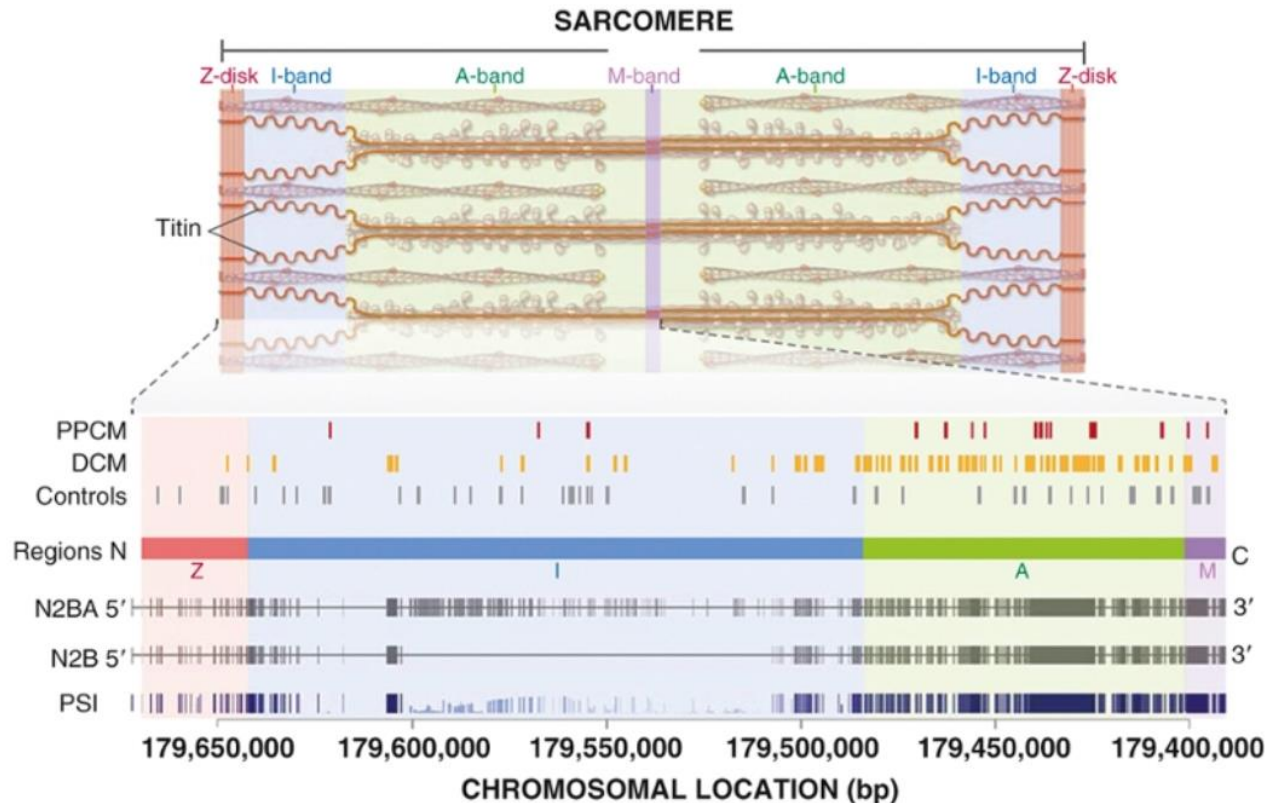
TYPE	PHENOME				GENOME	
	Morphology	Physiology	Pathology	Systemic Conditions or Diseases, Clinically Relevant Features, Classic Risk Factors, Associations	Nonsyndromic, Usually Single Gene	Syndromic
Left ventricular noncompaction (LVNC)	Ratio of noncompacted to compacted myocardium increased; normal chamber dimensions varying to a DCM phenotype	Normal to reduced systolic function	Myocardium normal and ranging to findings consistent with other coexisting cardiomyopathy	Phenotype has been observed in the setting of other types of cardiomyopathy	Various <u>cardiomyopathy genes associated</u> but <u>uncertain</u> whether genetic cause or developmental defect during organogenesis; see text	
Infiltrative	Usually thickened walls; occasional dilation	Restrictive physiology; systolic function usually mildly reduced	Specific to type, diagnosis: amyloid, iron, glycogen storage disease, others		See RCM above	See RCM above
Inflammatory	Normal or dilated without hypertrophy	Reduced systolic function	Inflammatory infiltrates	Hypereosinophilic syndrome (see text), acute myocarditis (see <a href="#">Chapter 67</a> )		

# Phân loại bệnh cơ tim theo Phenome và Genome (4)

TYPE	PHENOME				GENOME	
	Morphology	Physiology	Pathology	Systemic Conditions or Diseases, Clinically Relevant Features, Classic Risk Factors, Associations	Nonsyndromic, Usually Single Gene	Syndromic
Ischemic	Normal or dilated without hypertrophy	Reduced systolic function	Areas of infarcted myocardium	Hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, cigarette smoking, family history	Familial <u>hypercholesterolemia</u> ; other heritable lipid disorders (see <a href="#">Chapter 45 ↗</a> )	Familial hypercholesterolemia
Infectious	Normal or dilated without hypertrophy	Reduced systolic function	Specific to infection	<u>Viral</u> (especially acute myocarditis); protozoal (e.g., Chagas); <u>bacterial</u> , direct infection (e.g., Lyme disease) or from acute cellular toxicity as a result of systemic toxins ( <i>Streptococcus</i> , gram-negatives, etc.) (see <a href="#">Chapter 67 ↗</a> )	<u>Genetic predisposition</u> to infection and/or variable response to infective agent	

MELAS = mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike symptoms; MERRF = myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers; RV = right ventricle; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia; WPW = Wolff-Parkinson-White.

# Sự liên quan giữa protein Titin khổng lồ (35.000 aa) và BCTDN



TL: Falk RH, Hershberger RE. In Braunwald's Heart Disease 2018, 11th ed, Elsevier, p1583.

# Tóm tắt khuyến cáo của HFSA về khảo sát di truyền bệnh cơ tim (1)

	ABBREVIATED HFSA GUIDELINES	COMMENTS
1	A comprehensive family history for <u>3 generations</u> or more is needed with any diagnosis of cardiomyopathy.	An expert, carefully obtained family history by a skilled professional is essential and is the key first step in any genetic evaluation.
2	<u>Clinical screening</u> for <u>all first-degree relatives</u> is indicated with a new diagnosis of any cardiomyopathy that may have a genetic cause.	Because of the age-dependent penetrance, disease easily detectable by electrocardiography and echocardiography is commonly found in asymptomatic individuals. This drives the need for clinical screening of at-risk relatives.
3	Consider referral for genetic evaluation if on-site expertise is not available.	Genetic counseling, testing, and family evaluation are complex processes, so referral to centers with expertise, especially in complex or syndromic disease, should be considered.
4	In most cases <u>genetic testing</u> should be undertaken for the one <u>clearly affected person in a family</u> to facilitate family screening and management.	Selecting the optimal individual in the family for genetic testing is key. Usually this is the family member with the most definitive phenotype. Genetic testing to help establish a diagnosis in the proband may be appropriate in some circumstances.

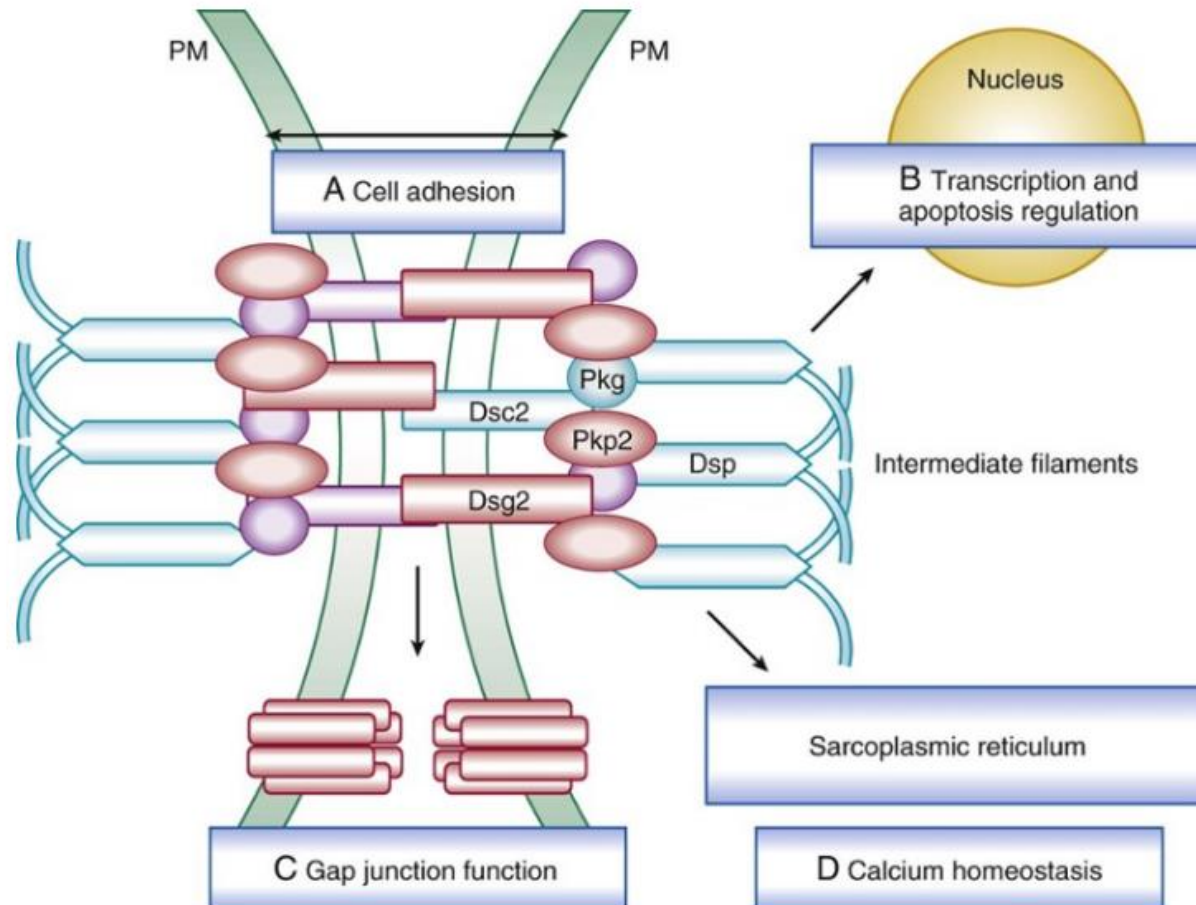
TL: Falk RH, Hershberger RE. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> ed, Elsevier; p 1551-1572

# Tóm tắt khuyến cáo của HFSA về khảo sát di truyền bệnh cơ tim (2)

	ABBREVIATED HFSA GUIDELINES	COMMENTS
5	<u>Genetic and family counseling is recommended for all patients</u> and families with cardiomyopathy.	Counseling provides updated genetic knowledge of the condition being evaluated and the probabilistic and not determinative nature of molecular genetics, including the risks and benefits of molecular genetic testing and the uncertainty and possible outcomes of results.
6, 7	<u>Therapies based on phenotype</u> are recommended, consistent with more general guidelines for the condition.	Drug and device guidelines for DCM, HCM, and ACM are available from the major U.S. and European organizations.
8	Implantable <u>cardiac defibrillators</u> should be considered for primary prevention, depending on the <u>genotype and phenomic data</u> , including the family history, before the usual criteria for ICD implantation may be met.	Mutations in some genes that cause DCM (e.g., <i>LMNA</i> ) may be associated with considerable risk for sudden cardiac death before the ejection fraction falls below 35%. See discussions in the guideline documents.

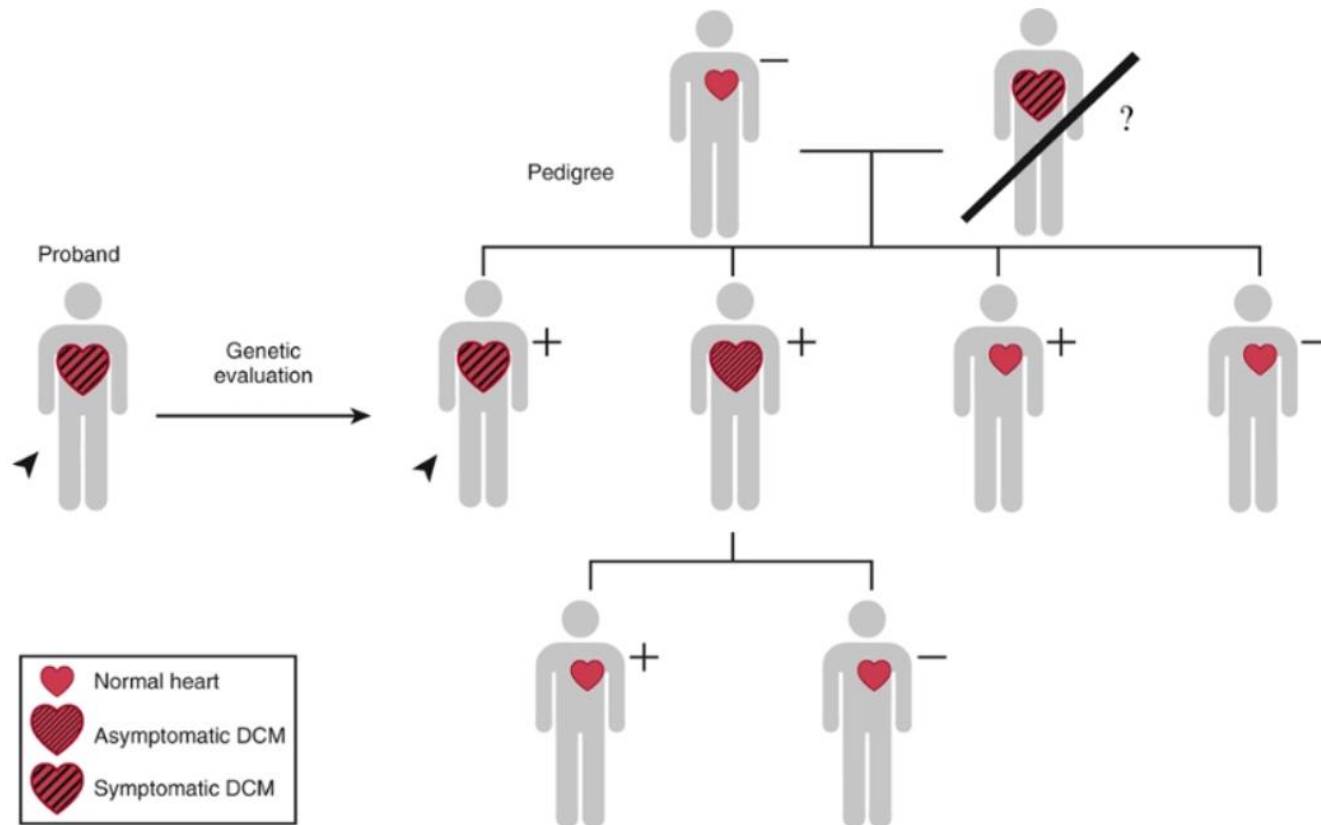
TL: Falk RH, Hershberger RE. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10<sup>th</sup> ed, Elsevier; p 1551-1572

# Nguyên nhân di truyền của Bệnh cơ tim sinh loạn nhịp (ACM)



- Autosomal recessive syndrome
- Đột biến gene PKP2, DSG2, DSP

# Khảo sát di truyền bệnh cơ tim



TL: Falk RH, Hershberger RE. In Braunwald's Heart Disease 2018, 11th ed, Elsevier, p1584.

# Kết luận

- Vai trò của khảo sát gene giúp:
  - Chẩn đoán lâm sàng
  - Phát hiện sớm thân nhân có nguy cơ
  - Nghiên cứu và hiểu mối tương quan giữa kiểu gene kiểu hình
- Khảo sát di truyền giúp xác định nguy cơ bệnh
- Khảo sát di truyền có thể giúp hoá điều trị (TD: PCSK9 inhibitors)
- Khảo sát di truyền giúp hiểu cơ chế bệnh