

Hypertrophias cardiomyopathia és sportszív elkülönítése szív mágneses rezonanciás vizsgálat segítségével – származtatott paraméterek és új kvantifikációs technikák szerepe a differenciáldiagnosztikában

Czimbalmos Csilla, Csécs Ibolya, Tóth Attila, Dohy Zsófia, Szabó Liliána Erzsébet, Suhai Ferenc Imre, Juhász Vencel, Szűcs Andrea, Kiss Anna, Kiss Orsolya, Merkely Béla, Vágó Hajnalka
Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Kulcsszavak: HCM, sportszív, szív mágneses rezonanciás vizsgálat
Az intenzív és rendszeres sporttevékenység hatására létrejövő fiziológiai hypertrophia és hypertrophias cardiomyopathia elkülönítése számos esetben nehezített lehet. A szív mágneses rezonanciás (CMR) vizsgálat megadható bal kamrai paraméterek és származtatott geometriai indexek segíthetnek ezen állapotok elkülönítését.
HCM-es betegek (n=194), heti legalább 18 órát edző élsportolók (n=150), illetve HCM-es sportolók (n=10) CMR vizsgálatát végeztük. A hagyományos bal kamrai paraméterek mellett meghatároztunk származtatott geometriai paramétereket, úgy mint a maximális végdiastolés falvastagság/bal kamrai végdiastolés volumen index arányt (EDWT/LVEDVi) és bal kamrai izomtömeg/végdiastolés volumen arányt (LVM/LVEDV). A fenti paramétereket mind a hagyományos (CQ), mind a papilláris izmok és trabekulák kvantifikálására alkalmas szemkvantitatív szoftver (TQ) segítségével meghatároztuk.
Férfi élsportolóink 47,5%-a, női sportolóink 4,1%-a esett a szürke zónába (EDWT: 13-16 mm). Férfiakban és nőkben egyaránt a EDWT/LVEDVi arány bizonyult a legpontosabb paraméternek a fiziológiai és patológiai hypertrophia elkülönítésében (AUC CQ: 0,997 és 1,00, AUC TQ: 0,998 és 1,00). A LVM/LVEDVCQ arányhoz tartozó cut-off érték (<0,82 g/ml) és a LVM/LVEDVTQ arányhoz tartozó cut-off érték (<1,27 g/ml) 77,8% és 89,2%-os szenzitivitással, illetve 86,7% és 91,3%-os specificitással képes elkülöníteni a fiziológiai és patológiai hypertrophiat. A trabekulakvantifikációs módszerrel meghatározott LVM/LVEDVTQ arány mindkét nemből, valamint a szürke zónás alcsoportban is nagyobb diagnosztikus pontossággal bírt, mint a hagyományos módszerrel meghatározott LVM/LVEDVCQ (p<0,001), továbbá ez volt az egyetlen paraméter, amely az összes HCM-es sportoló esetén kóros tartományba esett.
A bal kamra hypertrophia férfi élsportolók akár 50%-ában elérheti a szürke zónát. A származtatott CMR paraméterek hozzájárulhatnak a HCM és sportszív elkülönítéséhez, még a szürke zónába eső férfi élsportolók esetén is.

Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy and Athlete's Heart using Cardiac Magnetic Resonance Imaging – the Role of Derived Parameters and Novel Quantification Techniques

Csilla Czimbalmos, Ibolya Csécs, Attila Tóth, Zsófia Dohy, Liliána Erzsébet Szabó, Ferenc Imre Suhai, Vencel Juhász, Andrea Szűcs, Anna Kiss, Orsolya Kiss, Béla Merkely, Hajnalka Vágó
Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest

Keywords: HCM, athlete's heart, cardiac magnetic resonance imaging
Differentiation of physiological hypertrophy due to regular training and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) may cause difficulties. Left ventricular parameters and derived geometrical indices evaluated using cardiac magnetic resonance (CMR) may help to distinguish between these conditions. HCM patients (n=194), elite athletes (n=150) with training a minimum of 18 hrs/week, and athletes with HCM (n=10) were examined by CMR. Beside the traditional left ventricular CMR parameters derived parameters such as maximal end-diastolic wall thickness to left ventricular end-diastolic volume index ratio (EDWT/LVEDVi) and left ventricular mass to left ventricular end-diastolic volume ratio (LVM/LVEDV) were calculated. The parameters were established using both conventional quantification (CQ) and a threshold-based quantification (TQ) method, which enables quantification of trabeculae and papillary muscles. Whereas 47.5% of male athletes, only 4.1% of female athletes were in the grey zone of borderline hypertrophy (EDWT 13-16 mm). EDWT/LVEDVi in males and females discriminated between physiological and pathological LV hypertrophy with the highest diagnostic accuracy (AUC CQ:0.997 and 1.00, AUC TQ:0.998 and 1.00). Cut-off value for ratio of LVM/LVEDVCQ less than 0.82 g/ml and cut-off value for LVM/LVEDVTQ g/ml less than 1.27 discriminated between physiological and pathological LV hypertrophy with a sensitivity of 77.8% and 89.2%, a specificity of

86.7% and 91.3%, respectively. According to our cut-off values LVMTO/LVEDVTQ was the only parameter in the pathological range in all of our athletes with HCM. LVM/LVEDV evaluated using TQ performed significantly better than CQ in both genders and also in the male subgroup with EDWT between 13-16 mm (p<0.001). Almost 50% of male highly trained athletes can reach EDWT of 13 mm. Derived CMR parameters can provide an important tool to distinguish HCM from athlete's heart, especially in highly trained athletes in the grey zone of hypertrophy.

Titin gén variánsok szűrése újgenerációs szekvenálással különböző cardiomyopathiákban

Csányi Beáta¹, Nagy Viktória¹, Hategan Lidia¹, Borbás János¹, Tringer Annamária¹, Nagy István², Hegedűs Zoltán³, Forster Tamás¹, Sepp Róbert⁴

¹Szegedi Tudományegyetem ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Invazív Kardiológiai Részleg

²Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet

³Szegedi Biológiai Központ, Biofizikai Intézet

⁴Szegedi Tudományegyetem ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

Kulcsszavak: titin, cardiomyopathia, genetikai variáns, újgenerációs szekvenálás

Háttér: A szívizom passzív rugalmasságáért felelő titin sarcomer fehérjét kódoló TTN gént érintő mutációk szerepet játszhatnak a különböző cardiomyopathiák kialakulásában.

Cél: Célunk a TTN gént érintő genetikai variánsok szűrése volt újgenerációs szekvenálással (NGS), különböző cardiomyopathiában szenvedő magyar betegpopulációban.

Betegek és módszerek: Összesen 148 cardiomyopathiában szenvedő beteget vizsgáltunk. A betegcsoportban 103 hypertrophias cardiomyopathias (HCM, 58 férfi, átlagéletkor 50±17 év), 21 dilatativ cardiomyopathias (10 férfi, átlag életkor 43±21 év), 9 non-compact cardiomyopathias (LVNC, 3 férfi, 58±20 év), és 15 arrhythmogén cardiomyopathias (ARVC, 8 férfi, 48±10 év) beteg szerepelt. A TTN gén genotipizálást újgenerációs szekvenálással végeztük, a validálás kapilláris szekvenálással történt.

Eredmények: A genetikai vizsgálat során összesen 143 ritka (1% alatti előfordulási gyakoriságú), aminosav cseréhez vagy 'splice site' eltéréshez vezető TTN variánst detektáltunk. A variánsok közül 8 (5%) variáns bizonyult lehetséges kóros, csontoló hatású variánsnak (mind novel). Hat esetben frameshift (p.Glu13828fs, p.Glu16261fs, p.Glu19847fs, p.Lys22311fs, p.Thr18527fs, p.Val18616fs), még további 2 esetben nonsense (p.Gln34219*, p.Ser8519*) variánsokat azonosítottunk. A lehetséges kóros variánsok elsősorban a DCM-es (4/21, 19%) és az LVNC-s (4/9, 44%) betegcsoportokban fordultak elő. A további 135 variáns valószínűleg benignus vagy bizonytalan jelentőségű variánsként (VUS) volt osztályozható.

Összefoglalás: Eredményeink arra utalnak, hogy a TTN gén nagyságából fakadóan számos variáns detektálható, melyek sokszor VUS-ként vagy benignusként osztályozhatóak. A kóros variánsok megjelenése főként a DCM-es és LVNC-s betegcsoportokban volt megfigyelhető, amely tovább erősíti a titin domináns szerepét a DCM és az LVNC patogenezisében.

A GINOP-2.3.2-15-2016-00039 támogatásával.

Screening for titin gene variants in patients with cardiomyopathies by next-generation sequencing

Beáta Csányi¹, Viktória Nagy¹, Lidia Hategan¹, János Borbás¹, Annamária Tringer¹, István Nagy², Zoltán Hegedűs³, Tamás Forster¹, Róbert Sepp⁴

¹2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Center, Albert Szent-Györgyi Clinical Center,

University of Szeged, Division of Invasive Cardiology, Szeged

²Biological Research Centre, Szeged, Institute of Biochemistry

³Biological Research Centre, Szeged

⁴2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Center, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged

Keywords: titin, cardiomyopathy, genetic variant, next generation sequencing

Background: The sarcomere protein titin, encoded by the TTN gene, is responsible for the passive elastic properties of cardiac muscle. Mu-