

## BÖLÜM 26

# KARDİYAK HASTALIKLARDA GENETİK TESTLER

Mehmet Ali MENDİ

## GİRİŞ

Kalıtsal kalp hastalıkları, daha yaygın olan hipertrofik kardiyomyopati (HKM) ve ailesel hiperlipidemiden (AH), uzun QT sendromu (UQTS), katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT) ve Brugada sendromu (BrS) gibi nispeten daha az yaygın kalıtsal aritmi sendromlarına kadar çok sayıda durumu içerir (1). Dolayısıyla genetik bozukluklar koroner arter hastalıkları, yapısal kalp hastalıkları, aorta hastalıkları ve aritmi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların hemen hemen tümüyle ilişkilidir (2). İnsan genetik diziliminin aydınlatılması ile kardiyovasküler hastalıkların da genetik temellerinin araştırılmasının önü açılmıştır.

Kardiyak hastalıkların genetik temellerinin ortaya konması tanı ve tedaviye önemli katkı sağlayacağı gibi aynı zamanda aile bireylerinin taranması ile koruyucu önlemlerin geliştirilmesine ve hasta bireylerin risk derecelendirmesine de fayda sağlayacaktır.

Risk altındaki aile bireylerinde ilgili gen mutasyonunun araştırılması, “proband” olarak tanımlanan, hastalığın gözlemlendiği ilk bireyde ilgili genetik mutasyonun tespitinin ardından planlanmalıdır. Kalıtsal kalp hastalıklarına yol açan genetik mutasyonlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Kalıtsal kardiyovasküler hastalıklar içerisinde kompleks, multigenik aktarımlar olduğu gibi, Mendelien geçiş gösteren basit monogenik mutasyonlar da azımsanmayacak seviyededir. Tespit edilen mutasyonlar içerisinde otozomal dominant kalıtım daha siktir (2).

## 1. YAPISAL KALP HASTALIKLARI

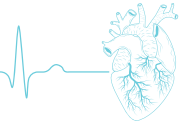
### Hipertrofik Kardiyomyopati

Hipertrofik kardiyomyopati (HKM), son 20 yılda gösterilen geniş genetik heterojeniteye sahip en yaygın ailesel kalp hastalığıdır (3). Yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi-fibrilasyon riskinde artış ve sonucunda ani kardiyak ölüme yol açabilir.

Tanıda Esansiyel veya sekonder hipertansiyon, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları (aort kapak darlığı, subaortik membran, aort koarktasyonu vs.) gibi hipertrofiye sebep olabilecek nedenler dışlanmalıdır.

Otozomal dominant geçişlidir. Mutasyon, sarkomeri kodlayan genlerdedir. HKM’de mutlaka analiz edilmesi gereken sarkomerik genler (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3)’dir (4). Mutasyonların büyük kısmından MYH7, MYBPC3 VE TNNT2 genleri sorumludur (2).

1 Uzm. Dr., Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, mendimehmetali@gmail.com



test öncesi ihtimali arttırır. Kardiyak genetik testlerin kliniği net olmayan bireylerde yapılması genetik varyantların yorumlanmasını zorlaştıracaktır. Dolayısıyla test öncesi ihtimali düşük olanlarda genetik analizden kaçınmak, varyantların yanlış sınıflandırılmasının engellenmesi açısından önemlidir (1).

## SONUÇ OLARAK;

Genetik danışmanlık, alanında eğitilmiş ve deneyimli uzmanlar tarafından yürütüldüğü takdirde, kardiyak genetik testler, kalıtsal kalp hastalığı olan bireylerin ve ailelerinin yönetiminde oldukça faydalı olacaktır (1).

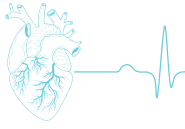
**Tablo 1: Kalıtsal Kalp Hastalıklarında Genetik Mutasyonlar**

Yapısal kalp hastalıkları	İlgili gen
Hipertrofik KMP	ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TPM1
Fabry hastalığı	GLA
Danon hastalığı	LAMP2
Glikojen depo hastalığı	PRKAG2
Dilate KMP	BAG3, DES, DMD, DSP, EYA4, FLNC, LMNA, MYH7, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TTN, TPM1, VCL
Aritmojenik KMP (ARVD)	DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, PLN, TMEM43
Noncompaction KMP	$\alpha$ -dystrobrevin, G4.5
<b>Kanolopatiler</b>	
Uzun QT sendromları	KCNQ1, KCNH2, KCNE1, SCN5A, SCN4B,
Brugada sendromu	SCN5A
Katekolaminerjik polimorfik VT	RYR2, CASQ2
<b>Ailesel hiperlipidemi</b>	
Ailesel hiperlipidemi	LDLR, APOB, PCSK9
<b>Aorta ve bağ dokusu hastalıkları</b>	
Marfan sendromu	FBN1
Ehler Danlos sendromu	COL3A1
Biküspid aort kapağı	NOTCH1, ACTA2
Loeys Dietz sendromu	TGFBR1, TGFBR2
Mitral kapak prolapsusu	MMVP1, MMVP2, MMVP3, FLNA, XMVD

KMP: Kardiyomyopati, VT: Ventriküler taşikardi

## KAYNAKLAR

- Ingles J., Macciocca I., Morales A., Genetic testing in inherited heart diseases. *Heart, Lung and Circulation* (2020) 29, 505–511. Doi: 10.1016/j.hlc.2019.10.014
- Griffin M., Anwaruddin S. (2014). *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı*. (Çetin Erol, Enver Atalar, Çev. Ed.). Basım Yeri: Güneş Tıp Kitabevleri
- Maron BJ., Maron MS., Semsarian C., Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8), 705–715. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.068
- Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circulation Genom Precis Medicine*. 2019;12(2):e002460. Doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460
- Bernardes TP., Foresto RD., Kirsztajn GM., Fabry disease: Genetic, pathology, and treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira* (2020) 66 (Suppl 1) Doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.10
- Cenacchi, G., Papa V., Pegoraro V., Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathology and Applied Neurobiology* (2020), 46, 303–322 Doi: 10.1111/nan.12587
- McNally E., Mestroni L., Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res*. 2017 September 15; 121(7): 731–748. Doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
- Marcus FI., McKenna WJ., Sherrill D., Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31(7): 806–14. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq025
- Strum A., Knowles J., Gidding S., Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American*



*College of cardiology*. 2018 (72): 662-680 Doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044

10. Visseren F, Mach F, Smulder Y., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337 Doi:10.1093/eurheartj/ehab484
11. Rabkin S., Chapter seven: The Role MatrixMetalloprote-  
inases in theProduction of Aortic Aneurysm, *Progress  
in Molecular Biology and Translational Science* (2017)17,  
239-265 Doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.002Get rights and  
content