

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.876>

<https://orcid.org/0000-0002-1773-2844>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Dovilė Žebrauskienė

Paveldimų kardiomiopatijų genetinių priežasčių ir genotipo–fenotipo sąsajų analizė

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M001)

VILNIUS 2025

Disertacija rengta 2021–2025 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedroje.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Eglė Preikšaitienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinė konsultantė – doc. dr. Eglė Sadauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

dr. Ingrida Domarkienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Eglė Ereminienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Sigita Glaveckaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

dr. Dalia Seaborne (Genomics England, Jungtinė Karalystė, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2025 m. gruodžio mėn. 22 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Raudonojoje (E122) auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.876>

<https://orcid.org/0000-0002-1773-2844>

VILNIUS UNIVERSITY

Dovilė Žebrauskienė

Analysis of Genetic Causes and Genotype–Phenotype Relationship in Inherited Cardiomyopathies

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2025

The dissertation was prepared between 2021 and 2025 at Department of Human and Medical Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University.

Academic Supervisor – Prof. Dr. Eglė Preikšaitienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic Consultant – Assoc. Prof. Dr. Eglė Sadauskienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Algirdas Utkus (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Dr. Ingrida Domarkienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Eglė Ereminienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Sigita Glaveckaitė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Dr. Dalia Seaborne (Genomics England, United Kingdom, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 14:00 p.m. on 22 December 2025 in the Red auditorium (E122) of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių 2, Vilnius, Lithuania.

The text of this dissertation can be accessed at the Library of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
1. ĮVADAS.....	9
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Kardiomiopatijų fenotipai ir pagrindinės jų genetinės priežastys .	13
2.2. Genetinė architektūra.....	19
2.3. Hipertrofinę kardiomiopatiją lemiančių genų patogeninių variantų sąsajos su jų fenotipine išraiška.....	24
2.4. Genų pakartotinės analizės reikšmė.....	26
2.5. Naujų patogeninių variantų molekulinis charakterizavimas.....	26
3. TYRIMO METODIKA	28
3.1. Tiriamųjų asmenų atrankos kriterijai.....	28
3.2. Duomenų kaupimas duomenų bazėje	28
3.3. Kardiomiopatijų klinikinis fenotipo įvertinimas	30
3.4. Hipertrofinės kardiomiopatijos klinikinis fenotipo įvertinimas	30
3.4.1. Tyrimo populiacija ir duomenų rinkimas.....	30
3.4.2. Ramybės elektrokardiografija ir Holterio monitoravimas...	34
3.4.3. Transtorakalinė echokardiografija.....	34
3.4.4. Kardiopulmoninis fizinio krūvio testas (spiroergometrija).	35
3.4.5. Širdies magnetinio rezonanso tomografija.....	35
3.4.6. Įvykiai stebėjimo metu	36
3.5. Genetinė analizė.....	36
3.6. Statistinė analizė	38
4. TYRIMO REZULTATAI	40
4.1. Kardiomiopatijų fenotipiniai ir epidemiologiniai požymiai	40
4.2. Kardiomiopatijų genetinių priežasčių architektūra.....	42
4.3. Hipertrofinės kardiomiopatijos genetinių priežasčių sąsajos su fenotipine išraiška.....	49
4.3.1. Hipertrofinės kardiomiopatijos grupių fenotipo palyginimas priklausomai nuo genotipo	50

4.3.1.1.	Demografinė ir genetinė charakteristika	50
4.3.1.2.	Genetinių variantų ir HKMP požymių sąsaja	52
4.3.1.3.	Stebėjimo ir klinikinių išeičių duomenys.....	57
4.3.2.	Baltymų struktūros pokyčių įtaka HKMP fenotipiniams rodikliams	62
4.3.3.	Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipinių rodiklių ypatumai priklausomai nuo pakitusio geno.....	65
4.3.4.	Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipiniai rodikliai, prognozuojantys ligos genetinės priežasties patvirtinimą	68
4.3.5.	Su <i>MYBPC3</i> ir <i>MYH7</i> genais siejamos HKMP fenotipų analizė.....	71
4.4.	Su kardiomiopatijomis siejami kiti reti P/TP variantai ir jų klinikinis, molekulinis charakterizavimas	82
4.4.1.	<i>MT-TL1</i> geno patogeninis variantas m.3243A>G	82
4.4.2.	<i>TTR</i> geno tikėtina patogeninis c.302C>T variantas.....	84
4.4.3.	<i>DNMT3A</i> geno tikėtina patogeninis variantas c.2324C>A .	92
5.	REZULTATŲ APTARIMAS	98
5.1.	Kardiomiopatijų fenotipiniai ir epidemiologiniai požymiai	98
5.2.	Kardiomiopatijų genetinių priežasčių architektūra.....	99
5.3.	Hipertrofinės kardiomiopatijos genetinių priežasčių sąsajos su fenotipine išraiška	101
5.4.	<i>TTR</i> tikėtina patogeninis c.302C>T variantas	106
5.5.	<i>DNMT3A</i> tikėtina patogeninis variantas c.2324C>A	108
5.6.	Tyrimo trūkumai.....	110
6.	IŠVADOS.....	111
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	113
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	114
9.	PRIEDAI	135
10.	SUMMARY	148
11.	INFORMACIJA APIE DISERTANTĘ.....	211
12.	PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS	212
13.	PADĖKA.....	216

SANTRUMPOS

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija
AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius
AKK – Amerikos kardiologų koledžas
AL – lengvųjų grandžių amiloidozė
AMGK/MPA – Amerikos medicininės genetikos ir genomikos koledžas ir Molekulinės patologijos asociacija
ARB – angiotenzino receptorių blokatorius
AŠA – Amerikos širdies asociacija
ATP – adenozino trifosfatas
ATTR – transtiretino amiloidozė
ATTRlt – laukinio tipo transtiretino amiloidozė
ATTRv – variantinė transtiretino amiloidozė
AV – atrioventrikulinė
BNP – B tipo (smegenų) natriuretinis peptidas
DKMP – dilatacinė kardiomiopatija
DS – dešinysis skilvelis
EKD – Europos kardiologų draugija
EKG – elektrokardiograma
HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija
Ig – imunoglobulinas
IG – izoleucinas-glutaminas
IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius
JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos
KMI – kūno masės indeksas
KMP – kardiomiopatija
KP – kairysis prieširdis
KS – kairysis skilvelis
KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras
KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcija
LMM – lengvasis meromiozinas
MV – mitralinis vožtuvas
NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija
NKS – naujos kartos sekoskaita
NŠA – Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*, NYHA)
PI – pasikliautinis intervalas
PLN – fosfolambanas

P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis
PV – prieširdžių virpėjimas
RKMP – restrikcinė kardiomiopatija
S1 – 1 subfragmentas
S2 – 2 subfragmentas
SH3 – į Src homologiją 3 panašus domenas
SMM – sunkusis meromiozinas
SŠM – staigi širdinė mirtis
ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija
ŠN – širdies nepakankamumas
TBRS – Tatton-Brown-Rahman sindromas
TTE – transtorakalinė echokardiografija
TTR – transtiretinis
VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas (angl. *late gadolinium enhancement*, LGE)
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

1. ĮVADAS

Problemos aktualumas

Genetiniai tyrimai pacientams, sergantiems kardiomiopatijomis (KMP), Lietuvoje, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Medicininės genetikos centre atliekami nuo 2015 m. Anksčiau pavienių pacientų genetiniai tyrimai buvo atliekami užsienio laboratorijose. Nuo to laiko ir Lietuvoje pradėti kaupti KMP sergančių pacientų genetiniai duomenys, įgyvendinant Europos Parlamento ir Tarybos direktyvas bei rekomendacijas kurti retų ligų priežiūros bei gydymo strategiją [1, 2]. Nagrinėjant KMP genetines priežastis ir genotipo – fenotipo sąsajas, atlikta nemažai įvairių šalių ir etninių grupių tyrimų, tačiau vis dar nebuvo analizuota Lietuvos KMP populiacija [3].

Kardiomiopatijos yra viena iš dažniausių jaunų asmenų staigios širdinės mirties priežasčių [4]. Higienos instituto duomenimis, 2024 m. Lietuvoje KMP (TLK-10-AM kodai I42–I43) sirgo 5671 asmuo (1,96/1000 gyventojų), 2023 m. – 5285 asmenys (1,84/1000 gyventojų) [5]. 2021 m. ir 2022 m. registruoti šiek tiek mažesni sergančiųjų skaičiai (tikėtina dėl Covid-19 infekcijos). Panašūs rodikliai nustatyti ir 2019 m. bei 2020 m. Minėtina, kad 2023 m. Lietuvoje registruotos 328 mirtys (11,42/100 000 gyventojų) asmenims, sirgusiems KMP (TLK-10-AM kodai I42.0–I42.5, I42.7–I42.9) [6]. 2020 m. šis rodiklis siekė 431 (15,34 mirtys 100 000 gyventojų). Higienos instituto duomenimis, 2023 m. mirštamumas dėl KMP siekė 6,2 proc. Sėkmingą ankstyvą KMP nustatymą ir prevencinių priemonių taikymą neretai apsunkina staigus ligos pasireiškimas, žinių apie genetinę ligos pagrindą, ligos paveldėjimo riziką ir jos įtaką staigiai mirčiai stoka bei nepakankamas genotipo-fenotipo sąsajų supratimas [7, 8].

Paveldimos kardiomiopatijos – tai genetiškai heterogeniška miokardo ligų grupė [9]. Šiuolaikinė KMP klasifikacija remiasi fenotipiniais požymiais, tačiau tam tikrų genų pakitimų fenotipinis pasireiškimas gali persidengti, t.y. tas pats genas gali būti siejamas su keliais KMP fenotipais [3]. Kai kuriais atvejais genotipu pagrįsta KMP klasifikacija gali būti tikslesnė prognozuojant ligos išėitį [10]. Genetinių pokyčių nulemtos KMP siejamos su didesne mirštamumo, nepageidaujamų įvykių tikimybe [11]. Taigi genotipo ir fenotipo sąsajų analizė yra labai svarbi siekiant geriau suprasti ligos patogenezę, pagerinti rizikos įvertinimą ir individualizuoti gydymo strategijas [12, 13].

Per pastaruosius 25 metus kardiogenetikos specializacija sparčiai vystėsi [14], tačiau genetinių tyrimų rezultatų interpretavimas vis dar išlieka sudėtingas. Naujos kartos sekoskaita (NKS) iš esmės pakeitė KMP klinikinių

tyrimų galimybes [9]. Tai leido nustatyti naujus ligą sukeliančius genetinius pokyčius. Dėl platesnių genetinių tyrimų galimybių taip pat daugiau nustatoma neaiškos reikšmės DNR variantų (angl. *variants of uncertain significance*, VUS), kurie kelia sunkumų priimant klinikinius sprendimus [12]. Siekiant patikslinti nustatytų variantų patogeniškumo įvertinimą, rekomenduojama periodiškai iš naujo šiuos variantus analizuoti ir, esant naujų duomenų (naujai patvirtintų biožymenų, naujų pavienių ar šeiminiių atvejų, patvirtinančių arba paneigiančių patogeniškumą, naujų funkcinių tyrimų), juos perklasifikuoti [3, 13]. Funkciniai tyrimai, apimantys *in vitro* ir *in vivo* analizes, ypač sudėtingi, jie dažniausiai atliekami mokslinėse laboratorijose. Šie tyrimai leidžia suprasti konkrečių genetinių pakitimų biologinį poveikį koduojamiems baltymams, jų pasekmes ląsteliniame lygmenyje, todėl yra vieni iš svarbiausių nustatant neaiškos reikšmės variantų patogeniškumą [13, 15]. Skirtingos populiacijos skiriasi savo genofondais, todėl tam tikrose populiacijose nustatomi tik šioms populiacijoms būdingi genetiniai variantai [16, 17]. Žinios apie Lietuvos populiacijai būdingus retus DNR pokyčius ir jų funkcines pasekmes palengvintų retų paveldimų ligų diagnostiką ir klinikinius sprendimus [15, 18].

Darbo tikslas

Atlikti genotipo–fenotipo sąsajų analizę asmenims, kuriems nustatyta klinikinė kardiomiopatijų diagnozė ir atliktas genetinis molekulinis bei klinikinis ištyrimas.

Darbo uždaviniai

1. Išanalizuoti kardiomiopatijų fenotipinius ir epidemiologinius požymius.
2. Nustatyti kardiomiopatijų genetinių priežasčių architektūrą.
3. Nustatyti genų, siejamų su hipertrofine kardiomiopatija, patogeninių/tikėtina patogeninių variantų sąsajas su fenotipine išraiška, klinikinėmis išaitimis.
4. Atlikti genų, siejamų su kardiomiopatijomis, naujų patogeninių/tikėtina patogeninių variantų klinikinį ir molekulinį charakterizavimą.

Darbo mokslinis naujumas ir reikšmė

Šiame darbe pirmą kartą Lietuvoje analizuojami asmenų, kuriems nustatyta klinikinė KMP diagnozė ir atliktas NKS tyrimas VUL SK, klinikiniai ir genetiniai duomenys. Apjungus genetikos ir kardiologijos mokslo šakas, tyrimas leido sukaupti asmenų, sergančių paveldimomis KMP,

naujus epidemiologinius, fenotipinius ir genetinius duomenis. Šios žinios yra KMP etiologijos ir patogenezės mechanizmų išaiškinimo pagrindas. Pirmą kartą VUL SK atlikta į tyrimą įtrauktų tiriamųjų, kuriems nustatyta KMP, genetinės architektūros analizė.

Hipertrofine kardiomiopatija (HKMP) yra dažniausias KMP fenotipas [3], todėl tyrimo metu detali genotipo–fenotipo analizė ir genotipo įtaka nepageidaujamoms išeitims atlikta remiantis pacientų, sergančių šia KMP, duomenimis. Tai vienas iš pirmųjų tyrimų Lietuvoje, detalieji nagrinėjančių HKMP klinikinius ir morfologinius požymius, priklausančius nuo genotipo. Genotipo – fenotipo sąsajų analizė leidžia pateikti naujų ligos eigos ir prognozės įžvalgų, atsižvelgiant į genetines priežastis. Tyrimo metu analizuoti atskirų *MYBPC3* ir *MYH7* genų variantų ir jų grupių skirtumai bei įtaka HKMP fenotipui. Iki šiol atlikta nedaug tyrimų nagrinėjančių su HKMP siejamų patogeninių variantų, esančių to paties baltymo skirtinguose domenuose, lemiamus fenotipo skirtumus.

Sėkmingai pritaikius vėžio genetikos žinias naujoms gydymo strategijoms sukurti, manoma, kad širdies ir kraujagyslių ligos yra viena iš sričių, kuriose genetiniai duomenys gali pakeisti klinikinę pacientų priežiūrą [13]. Genetiniai tyrimai KMP sergantiems asmenims reikalingi dėl tiesioginės naudos diagnostikai, kai kuriais atvejais prognozei, parenkant gydymą, teikiant rekomendacijas planuojant šeimą ir šeimos narių genetiniam konsultavimui [3]. Kardiomiopatijos diagnozė pirmiausia nustatoma remiantis fenotipu, neatsižvelgiant į genetinę etiologiją. Genetiniai tyrimai yra naudingi patikslinant ribinius fenotipus (pavyzdžiui, kai sunku atskirti ankstyvos stadijos sarkomerinę HKMP nuo hipertenzinės kardiopatijos) [3]. Molekulinė genetinė diagnostika taip pat svarbi fenokopijoms nustatymui (pavyzdžiui, Fabry liga esant HKMP fenotipui) [19]. Vis daugiau ligų genetinė diagnozė gali suteikti informacijos apie prognozę [3]. Pavyzdžiui, patogeniniai variantai *LMNA* gene, esant dilatacinei kardiomiopatijai (DKMP), siejami su didesne staigios širdinės mirties (SŠM) rizika [20, 21]. Tokiais atvejais implantuojamo kardioverterio defibriliatoriaus (IKD) implantavimo slenkstis pirminei prevencijai yra žemesnis negu standartiniu širdies nepakankamumo (ŠN) atveju, esant sumažėjusiai kairiojo skilvelio (KS) išstūmimo frakcijai ($KS\ IF < 35\ \%$) [3,22]. Genetinė diagnozė gali tiesiogiai nulemti gydymo pasirinkimą [3]. Be sprendimų dėl IKD implantavimo pirminei prevencijai, vis daugiau gydymo būdų yra patvirtinti arba bandomi ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose konkrečiam molekuliniam KMP potypiui gydyti. Nustačius fenokopijas, imituojančias tikrąjį sarkomerinės HKMP fenotipą, tokias kaip Fabry (*GLA* geno mutacija) arba Pompe (*GAA* geno mutacija) ligos, galima taikyti pakaitinę fermentų terapiją [19, 23]. Atsižvelgiant į

genetinių tyrimų rezultatus, gali būti teikiamos gyvenimo būdo rekomendacijos, ypač dėl fizinio aktyvumo [13]. Genetinė diagnozė taip pat suteikia galimybę teikti konsultacijas reprodukcijos klausimais suaugusiems, sergantiems KMP, arba sergančio vaiko tėvams, suteikiant jiems informaciją apie ligos paveldėjimo dėsninumus, perdavimo būsimiems vaikams riziką ir leidžiant šią riziką valdyti, pavyzdžiui, atliekant prenatalinę arba preimplantacinę genetinę diagnostiką [3]. Be to, genetiniais tyrimais galima nustatyti šeiminio patogeninio varianto nešiotojus, jei probandui aptiktas genetinis variantas, kurį galima patikimai prognozuoti kaip ligą sukeliantį veiksnį [23]. Giminaičiams, kuriems nustatomas patogeninis variantas, rekomenduojama atlikti klinikinį fenotipo įvertinimą ir nuolat juos stebėti [3]. Taigi genetiniai tyrimai ir molekulinės priežasties nustatymas reikšmingi parenkant individualizuotą gydymą ir stebėsenos strategijas.

Tyrimo metu identifikuotos kelios dešimtys anksčiau literatūroje neaprašytų patogeninių/ tikėtina patogeninių (P/TP) variantų. Tai plečia požiūrį apie naujas KMP genetines priežastis mūsų regione. Analizuojant literatūroje neaprašytus genetinius variantus, atlikus klinikinį ir molekulinį charakterizavimą, funkcinis tyrimas, gali būti identifikuotos KMP ir retus sindromus lemiančios anksčiau neaprašytos genetinės priežastys. Funkciniai tyrimai, kuriais nustatoma klinikinė genetinio varianto reikšmė, ne tik padeda patvirtinti molekulinę diagnozę, bet ir leidžia geriau suprasti ligos patogenezės mechanizmus, o tai atveria galimybes sukurti naujas diagnostikos ir gydymo strategijas. Praktinės žinios apie KMP ir retų sindromų anksčiau neaprašytas genetines priežastis bus naudingos tolesniems moksliniams ir diagnostiniams tyrimams Lietuvoje ir pasaulyje.

Ginamieji teiginiai

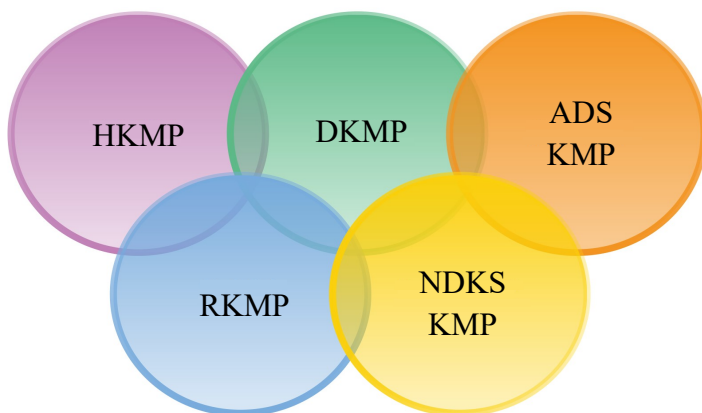
1. Kardiomiopatiją sergančių asmenų grupėje dažniausiai nustatomas hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipas, kuris pasižymi epidemiologiniais skirtumais.
2. Kardiomiopatijų genetinė architektūra yra įvairi ir gali sietis su skirtingais ar persidengiančiais fenotipais.
3. Hipertrofinės kardiomiopatijos klinikiniai ir morfologiniai požymiai skiriasi priklausomai nuo genotipo.
4. Molekulinis ir funkcinis naujų, iki šiol neaprašytų kardiomiopatijas lemiančių genetinių variantų analizavimas leidžia tiksliau suprasti ligos mechanizmus ir suteikia reikšmingų klinikinių įžvalgų, kurios gali pagerinti pacientų stebėseną, gydymo individualizavimą ir ligos eigos prognozavimą.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Kardiomiopatijų fenotipai ir pagrindinės jų genetinės priežastys

Kardiomiopatija – liga, kuriai būdingi miokardo struktūriniai ir funkciniai pokyčiai, kurių nesukėlė išeminė širdies liga, arterinė hipertenzija, įgimtos ar įgytos vožtuvų ligos [3].

Remiantis Europos kardiologų draugijos (EKD) KMP gydymo rekomendacijomis, šiuo metu išskiriami 5 KMP fenotipai: hipertrofinė kardiomiopatija (HKMP), dilatacinė kardiomiopatija (DKMP), nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija (NDKS KMP), aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija (ADS KMP) ir restrikinė kardiomiopatija (RKMP) (1 pav.) [3].

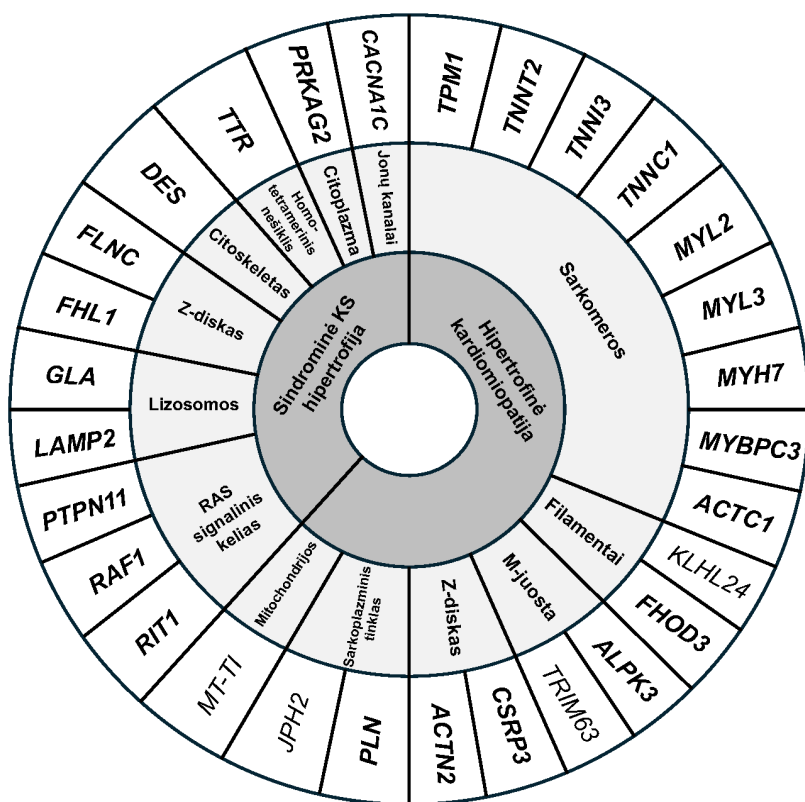


1 pav. *Kardiomiopatijų fenotipų schema* [3]

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; RKMP – restrikinė kardiomiopatija

Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipas apibrėžiamas kaip KS sienelės sustorėjimas nors viename miokardo segmente ≥ 15 mm, kurio nesukėlė kitos širdies ligos [3]. Esant mažesniai miokardo sustorėjimui (13–14 mm), ligai patvirtinti reikia kitų HKMP ypatybių (šeiminė HKMP anamnezė, patvirtinta genetinė priežastis, stebimi elektrokardiogramos (EKG) pakitimai). Vaikams HKMP nustatoma, kai KS sienelės storis yra daugiau negu 2 standartiniais nuokrypiais (SN) didesnis už prognozuojamą vidurkį (Z skaičius >2) [3]. Hipertrofinė kardiomiopatija yra dažniausia iš visų KMP (1 iš 500 suaugusiųjų) [24].

Apie 40–60 proc. HKMP sergančių pacientų, kuriems buvo atliktas genetinis ištyrimas, nustatomi ligą lemiantys genų variantai [3, 25]. Didžiausia tikimybė nustatyti genetinę priežastį yra jauniems pacientams, kurių šeimoje buvo sergančiųjų HKMP. Mažiausiai tikėtina – vyresniems asmenims, kuriems būdingi neklasikiniai HKMP požymiai [3]. Nustatyta daugiau negu 50 genų, susijusių su HKMP, tačiau tik 8 sarkomeriniai genai, įvertinti kaip turintys stipriausių patogeniškumo įrodymų (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2* ir *MYL3*) (2 pav.) [26–28]. Du dažniausi genai (nustatomi apie 75 proc. atvejų) – mioziną sujungiantis baltymas C (*MYBPC3*) (40–50 %) ir beta-miozino sunkiosios grandinės (*MYH7*) (35–40 %) [29–31].



2 pav. Genai, turintys vidutinių ir stiprių hipertrofinės kardiomiopatijos patogeniškumo įrodymų [28]

Vidiniame apskritime pavaizduota hipertrofinės kardiomiopatijos genetinė architektūra ir genokopijos, sukeliančios kairiojo skilvelio (KS) hipertrofiją; viduriniame apskritime – baltymų lokalizacija arba signalinis kelias; išoriniame apskritime – genai, turintys patikimų ir stiprių patogeniškumo įrodymų, pabrėžti paryškintu šriftu.

Mažiau negu 5 proc. suaugusiųjų gali būti nustatomos fenokopijos, imituojančios HKMP fenotipą [3]. Dažniausiai tai metabolinės kaupimo (glikogeno, amiloido ir kt.), mitochondrinės, neuroraumeninės ir kitos sindrominės kardiomiopatijos (1 lentelė) [30, 31].

1 lentelė. Pagrindinės hipertrofinės kardiomiopatijos genokopijos [29]

Ląstelės lokalizacija ir funkcija	Baltymas	Genas	Ligos pavadinimas	Paveldėjimas
Metabolinis reguliavimas	AMP-gamma-2 subvienetas	<i>PRKAG2</i>	PRKAG2 sindromas	AD
Lizosomų membrana/ glikogeno kaupimas	Su lizosomomis susijęs membranos baltymas 2	<i>LAMP2</i>	Danono	Susijęs su X chromosoma
Lizosomos	Alfa-galaktozidazė A	<i>GLA</i>	Fabry	Susijęs su X chromosoma
RAS-MAPK kelias	RAS šeimos baltymai	<i>KRAS</i> <i>SOS1</i> <i>PTPN11</i> <i>RAF1</i>	RASopatijos	AD
Kiti	Transtiretinas	<i>TTR</i>	Amiloidozė	AD
	Mitochondrijų baltymai	Daugiau negu 100 genų branduolio ir mitochondrijų DNR, koduojančių mitochondrijų baltymus ir tRNR	Mitochondrinės ligos	AD, AR ir mitochondrinis

AD – autosominis dominantinis; AR – autosominis recesyvus.

Fabry liga (MIM 301500, ORPHA:324) nustatoma apie 1 proc. visų neaiškios KS hipertrofijos atvejų [30]. Tai daugiasisteminė lizosomų kaupimo liga, kai dėl patogeninio *GLA* geno varianto trūksta fermento alfa-galaktozidazės A (1 lentelė) [3, 19]. Šios ligos paveldėjimas susijęs su X chromosoma, todėl serga vyrai. Moterų fenotipas gali būti nuo besimptomio iki sunkios formos dėl atsitiktinės X chromosomos inaktyvacijos [19]. Šios ligos atpažinimas turi labai svarbią terapinę reikšmę, nes ankstyvas gydymas

pakaitine fermentų terapija apsaugo nuo ligos progresavimo ir pagerina pacientų prognozę [19, 30].

PRKAG2 sindromą (MIM 261740, ORPHA:439854) lemia autosominio dominantinio paveldėjimo patogeniniai variantai *PRKAG2* gene, kuris koduoja AMP aktyvuoto baltymo kinazę (1 lentelė). Dėl jos defekto sutrinka gliukozės apykaita ir glikogeno kaupimasis miokarde [31]. Ligai būdinga požymių triada: ženkli KS hipertrofija, preeksitacijos fenomenas ir laidumo sutrikimai [32]. Dėl sudėtingų elektrofiziologinių pakitimų šiems pacientams būdinga ženkliai padidėjusi ankstyvos (<40 metų) SŠM rizika (8–20 %) [32, 33]. Specifinio ligos gydymo kol kas nėra. Atsižvelgiant į didelę kardiovaskulinių įvykių riziką, rekomenduojama visą gyvenimą stebėti ir patogeninį variantą paveldėjusius giminaičius [32].

Mitochondrinės ligos – tai sutrikimai, atsirandantys dėl mitochondrijų DNR (mtDNR) arba branduolio (nDNR), koduojančių mitochondrijų kvėpavimo grandinės vienetų, mutacijų (1 lentelė) [31]. Šie genų pakitimai sutrikdo oksidacinį fosforilinimą, todėl sumažėja adenozintrifosfato gamyba, kuris yra labai svarbus ląstelių energijos šaltinis. Mitochondrinės ligos, tokios kaip MELAS (mitochondrinė miopatija, encefalopatija, laktatinė acidozė ir į insultą panašūs epizodai, MIM 540000, ORPHA:550), MERRF (miokloninė epilepsija, pasižyminti „apdriskusiomis“ raudonomis skaidulomis, MIM 545000, ORPHA:551), MIDD (iš motinos paveldėtas diabetas ir kurtumas, MIM 520000, ORPHA:255), NARP (neuropatija, ataksija ir pigmentinis retinitas, MIM 551500, ORPHA:644) ir kt. sindromai, pažeidžia audinius, kuriems reikia daugiausia energijos, todėl sukelia daugiasisteminius sutrikimus: neurologinius, oftalmologinius, klausos, endokrininius ir kardiovaskulinės sistemos [31, 34, 35].

Dilatacinės kardiomiopatijos fenotipui būdinga KS dilatacija ir sistolinės funkcijos sutrikimas, kurio nesukėlė širdies perkrovimo ligos (hipertenzija, vožtuvų patologija, įgimtos širdies ydos) ar koronarinė širdies liga [3]. Kairiojo skilvelio dilatacija suaugusiems asmenims nustatoma, kai KS diastolinis diametras (KSdd) yra > 58 mm vyrams ir > 52 mm moterims, o KS diastolinis indeksuotas tūris yra $\geq 75 \text{ ml/m}^2$ vyrams ir $\geq 62 \text{ ml/m}^2$ moterims vertinant echokardiografiškai [3, 36]. Vaikams KS dilatacija nustatoma, kai KSdd arba KS tūris yra > 2 SN nuo numatytų vidutinių verčių [3]. Fenotipo paplitimas svyruoja nuo 1/2500 iki 1/250 [30].

Dilatacinės kardiomiopatijos etiologijos priežastys labai įvairios: genetinės, toksinai, autoimuninės ligos, infekcijos ir metabolinės kaupimo ligos [3]. Genetinė DKMP priežastis nustatoma iki 40 proc. tiriamųjų [3, 37, 38]. Šiuo metu žinoma > 50 genų, susijusių su šiuo fenotipu. Tik 12 iš jų turi stiprių DKMP patogeniškumo įrodymų (*BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *LAMNA*,

MYH7, PLN, RBM20, SCN5A, TNNI1, TNNT2, TTN) [39]. Dilatacinė kardiomiopatija taip pat gali būti kelių daugiasisteminių ligų klinikinės išraiškos dalis (Barto sindromo (MIM 302060, ORPHA:111), Emery-Dreifusso (MIM 614302; ORPHA: 251), Diušeno (MIM 310200, ORPHA:98896), Bekerio (MIM 159050, ORPHA:98895), galūnių-juosmens raumenų distrofijos (ORPHA:102014) ar miofibrilinės miopatijos (ORPHA:593)) [40].

Tatton-Brown-Rahman sindromas (TBRS) (ORPHA:404443) – tai labai reta autosominio dominantinio paveldėjimo liga, kurią lemia *DNMT3A* geno heterozigotiniai ir dažniausiai *de novo* patogeniniai variantai [41]. *DNMT3A* genas koduoja DNR citozino-5-metiltransferazę, dalyvaujančią formuojant ir palaikant genomo DNR metilinimą, kuris yra vienas iš svarbiausių epigenetinių procesų [42, 43]. DNR metilinimas svarbus moduluojant genų raišką, genomo imprintingą, X chromosomos inaktyvaciją ir yra susijęs su tumorogeneze [44–46]. Pirmą kartą TBRS aprašytas 2014 m. – publikuota 13 asmenų (2 suaugusiųjų ir 11 vaikų), kuriems buvo nustatyti *de novo* heterozigotiniai *DNMT3A* geno variantai, duomenų apžvalga [47]. 2018 m. aprašyti jau 55 TBRS atvejai (daugiausia – vaikų) [41]. Sindromui būdingas aukštas ūgis, intelekto sutrikimai ir subtilūs veido ypatumai: apvalus veidas, grubūs veido bruožai, horizontalūs stori antakiai, išreikšti centriniai viršutiniai kandžiai ir siauri vokų plyšiai [41, 48]. Kiti būdingi TBRS požymiai: nutukimas, sąnarių hipermobilumas, hipotonija, elgesio ir psichikos sutrikimai, kifoskoliozė ir afebrilūs traukuliai [41]. Taip pat TBRS gali būti susijęs su padidėjusia ūminės mieloidinės leukemijos rizika [41, 49]. Suaugusiems asmenims TBRS diagnozuojamas retai, tačiau tokiais atvejais nustatoma vis daugiau neurologinių, skeleto ir kardiologinių požymių [41, 49]. Pastarieji apima ankstyvame amžiuje nustatomas įgimtas širdies ydas (atvirą ovalią angą ir arterinį lataką, širdies pertvaros defektus), mitralinio ir triburio vožtuvo nesandarumą bei suaugusiems nustatomą kardiomiopatiją ir aortos šaknies dilataciją [41, 48–54]. Šis sindromas diferencijuojamas su kitais pagreitėjusio augimo sindromais, tokiais kaip Sotos, Weaver sindromu ir kt. [55].

Nedilatacinės kairiojo skilvelio kardiomiopatijos fenotipas yra naujas KMP apibrėžimas. Šis fenotipas diagnozuojamas, kai nustatomi ne išeminiai fibroziniai KS miokardo pakitimai ar riebalinė infiltracija su arba be bendru ar lokaliu inotropijos sutrikimu, arba nustatoma izoliuota bendra KS disfunkcija be fibrozinių miokardo pokyčių [3]. Anksčiau tokiems pacientams buvo nustatoma DKMP be KS dilatacijos, aritmogeninė KS KMP, kairė dominuojanti ADS KMP ar aritmogeninė DKMP, kuri neatitikdavo ADS KMP kriterijų [3]. Kadangi tai naujas fenotipo apibrėžimas, jo paplitimo

dažnis dar nėra žinomas [56]. Šio fenotipo genetinės priežastys persidengia su DKMP ir ADS KMP fenotipais [3].

Aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos fenotipas apibūdinamas vyraujančia dešiniojo skilvelio (DS) dilatacija ir (ar) funkcijos sutrikimu, esant histologiniam pažeidimui ir (ar) elektrokardiografiniams pakitimams pagal paskelbtus kriterijus [3, 57]. Būdinga struktūriškai progresuojanti miokardo atrofija, kai DS miokardą pakeičia fibrozinis, riebalinis audinys [58]. Jau apie 15 m. ADS KMP nustatoma remiantis 2010 m. darbinės grupės kriterijais, kuriuos sudaro DS funkcijos ir struktūriniai pakitimai, audinių patologinis charakterizavimas, EKG repoliarizacijos ir depoliarizacijos sutrikimai, skilvelinės aritmijos, šeiminė anamnezė ir genetinis ištyrimas [57]. 2020 m. paskelbti Padua kriterijai, kuriais remiantis nustatomas KS įtraukimas esant ADS KMP [59]. Ligos paplitimas siekia nuo 1/2 000 iki 1/5 000, priklausomai nuo geografinės vietovės [60]. Ši KMP dažniau nustatoma vyrams [3].

Aritmogeninę dešiniojo skilvelio kardiomiopatiją lemiantys genų pakitimai nustatomi apie 50–60 proc. pacientų [23, 61]. Dažniausiai identifikuojami desmosomų genų P/TP variantai (*PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*) [3]. *PKP2* geno, koduojančio plakofiliną 2, pokyčiai nustatomi dažniausiai (20–46 proc. ADS KMP atvejų) [60]. Taip pat su liga siejami ir kiti trys ne desmosominiai genai (*DES*, *TMEM43* ir *PLN*) [3, 60]. Kai kurių genų (*DSP*, *JUP*) pakitimų lemiamoms autosominio recesyvaus paveldėjimo ligoms būdingi ne tik širdies, bet ir odos bei plaukų pakitimai (Naksos (angl. *Naxos*, MIM 601214, ORPHA:34217) ir Karvadžalo (angl. *Carvajal*, MIM 605676, ORPHA:65282) sindromai [62, 63].

Restrikcinės kardiomiopatijos fenotipas rečiausias iš visų KMP fenotipų, kuris apibūdinamas kaip restrikcinė KS ir (ar) DS patofiziologija, esant normaliam arba sumažėjusiam diastoliniam tūriui (vieno arba abiejų skilvelių), normaliam arba sumažėjusiam sistoliniam tūriui ir normaliam arba padidėjusiam skilvelių sienelių storiui [3]. Dažnai RKMP būdingas ženklus abiejų prieširdžių padidėjimas. Padidėjęs miokardo standumas sparčiai padidina intraskilvelinį spaudimą, nors skilvelių tūris padidėja nedaug [30]. Restrikcinė fiziologija gali pasireikšti esant dekompensuotai HKMP arba DKMP [3]. Fenotipo etiologinės priežastys gali būti genetinės ir ne genetinės. Iš genetinių priežasčių dažniausiai nustatomos sarkomerinių, citoskeleto, branduolio baltymų, filamino, titino genai ir metabolinės kaupimo ligos, o iš negenetinių – endomiokardo fibrozė, hipereozinofilija, infiltracinės ligos (amiloidozė) ir radiacija [3]. Restrikcinė kardiomiopatija susijusi su blogiausia prognoze iš visų KMP fenotipų. Pacientų, kuriems nustatyta

genetinė RKMP priežastis, vidutinis 5 m. išgyvenamumas yra tik apie 50 proc. [3, 64]. Dažniausia mirties priežastis – sparčiai progresuojantis ŠN.

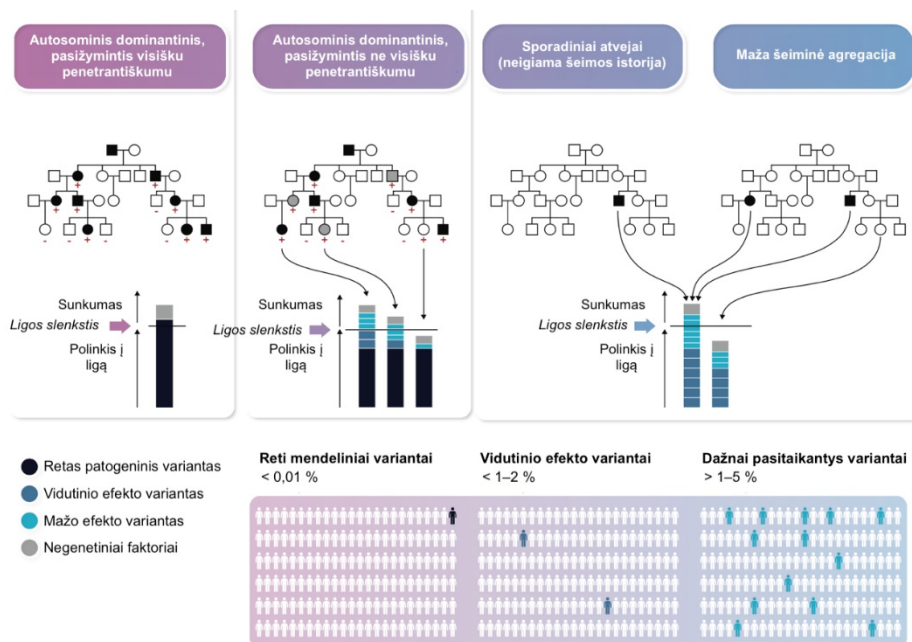
Viena dažniausių RKM priežasčių yra širdies amiloidozė. Tai progresuojanti infiltracinė liga, kurią sukelia amiloido fibrilių sankaupos ekstraląsteliname miokardo tarpe [65]. Liga yra susijusi su bloga išgyvenamumo prognoze. Žinoma daugiau negu 40 baltymų, kurie gali kauptis kaip amiloidas, tačiau tik 10 amiloidogeninių baltymų kaupiasi miokarde ir sukelia reikšmingas širdies ligas [66]. Du dažniausi amiloidozės tipai – lengvųjų grandžių (AL) ir transtiretino (TTR) – sudaro daugiau negu 98 proc. širdies amiloidozės atvejų [65]. Transtiretino širdies amiloidozė (ATTR) pagal tai, ar nustatomas *TTR* geno patogeninis variantas, skirstoma į du potipius: variantinę (paveldimą) transtiretino amiloidozę (ATTRv), jei nustatoma *TTR* geno pakitimų, ir laukinio tipo ATTR (ATTRlt), jeigu *TTR* geno mutacijų nenustatoma [65]. Šiuo metu žinoma daugiau negu 130 *TTR* geno variantų, kurie sukelia širdies ATTR [67]. Tam tikri genų variantai labiau sietini su neurologiniu fenotipui, kiti – su kardiologiniu, tačiau daugumai iš jų būdingas mišrus fenotipas. Taip pat pastebimas tam tikrų *TTR* geno variantų paplitimas pagal etnines grupes ir šalis, pavyzdžiui, Val122Ile variantas dažniau nustatomas Vakarų Afrikoje, Val30Met – Švedijoje, Portugalijoje ir Japonijoje [68].

2.2. Genetinė architektūra

Per pastaruosius tris dešimtmečius identifikuojant genetinius pakitimus daugiausia dėmesio buvo skiriama monogeninėms (paveldimoms pagal Mendelio dėsnius) ligoms nustatyti. Šeiminės KMP dažniausiai yra autosominio dominantinio paveldėjimo, rečiau autosominio recesyvaus ar susijusio su X chromosoma [3]. Ligoms, susijusioms su autosominiu dominantiniu paveldėjimu, pasireikšti užtenka vieno pakitusio alelio, paveldėto iš motinos arba tėvo arba *de novo* kilmės [23]. Tokiais atvejais ligos perdavimo palikuonims rizika yra 50 proc. [3]. Dominuojantys P/TP variantai pasižymi itin mažu alelių dažniu (įprastai <0,01 proc.) bendrojoje populiacijoje, tačiau turi didelę klinikinę reikšmę (3 pav.) [23].

Vienos bazių poros pakeitimai vadinami taškinėmis mutacijomis. Jos klasifikuojamos į sinonimines, *missense*, ir *nonsense*. Sinoniminiai pokyčiai nesukelia aminorūgšties pasikeitimo ir dažniausiai nėra kliniškai reikšmingi. Nesinoniminės *missense* mutacijos gali turėti įvairų poveikį baltymams, nes pakeičia jų katalizinį aktyvumą, susilankstymą ir stabilumą [69]. *Nonsense* mutacijos lemia priešlaikinio baigmės kodono susidarymą, dėl kurio sutrumpėja baltymas. Delecijos ir insercijos turi skirtingą poveikį genų

funkcijai, priklausomai nuo to, ar dėl įsiterpusių ar netektų aminorūgščių susidaro DNR rėmelio poslinkis [70]. Splaisingo mutacijos sutrikdo įprastą RNR splaisingo procesą, kurio metu iš pre-RNR transkripto pašalinami intronai, kad susidarytų brandi iRNR ir įvyktų tinkama baltymų translaciija. Taškinės mutacijos šiose sekose gali sukelti netinkamą egzono ir introno atpažinimą, dėl kurio pakinta iRNR seka [71]. *Nonsense*, rėmelio poslinkio ir splaisingo variantai priskiriami baltymų trumpinančių variantų grupei [72].



3 pav. Kardiomiopatijų genetinės architektūros schema [3]

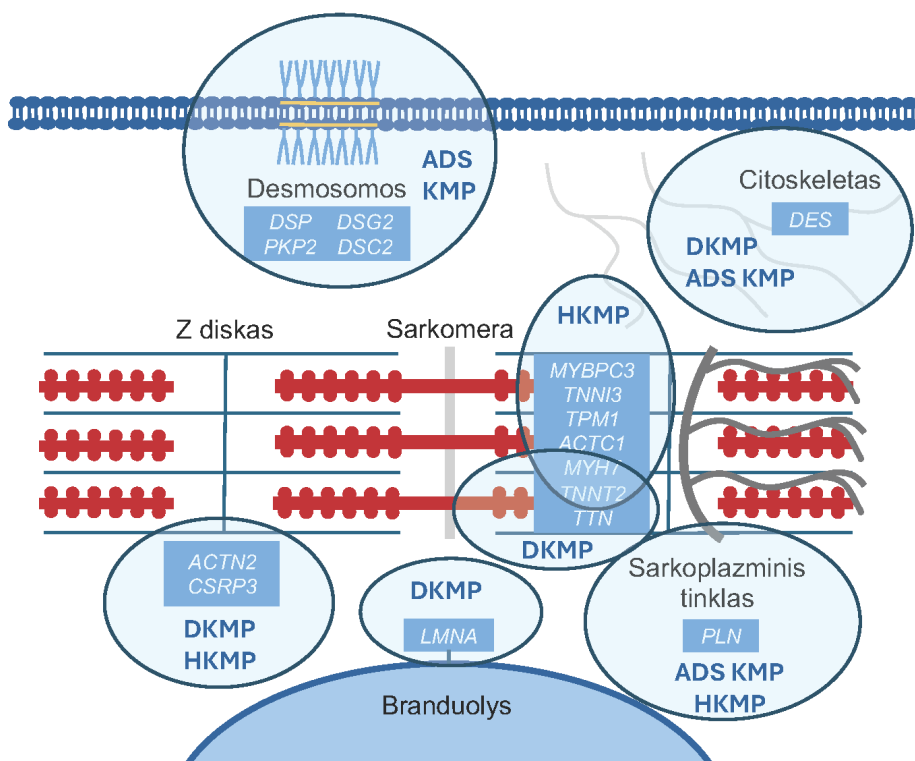
Daugelis KMP vertinamos kaip monogeninės ligos [30]. Hipertrofinę kardiomiopatiją dažniausiai lemia P/TP variantai genuose, koduojančiuose sarkomerinius baltymus [30] (4 pav.). Sarkomeriniai genai skirstomi į koduojančius storojo (*MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*) ir plonojo (*TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*) kontraktilinių miofilamentų baltymų komponentus [73]. Plonasis miofilamentas yra reguliacinis, priklausomas nuo Ca^{2+} ir sudarytas iš penkių baltymų: tropomiozino, aktino ir troponino komplekso, kurį sudaro troponinas C, troponinas I ir troponinas T [74]. Šie baltymai koordinuotai veikia tarpusavyje perduodami Ca^{2+} , kuris reguliuoja plonųjų ir storųjų filamentų sąveiką. Lygiagrečiai plonajam miofilamentui yra storasis, sudarytas iš miozino molekulių, kurios adenosino trifosfato (ATP) hidrolizės energiją paverčia mechaniniu sarkomerų judėjimu (sutrumpėjimu) [74]. Miozino ATP aktyvumas gerai suderintas su Ca^{2+} aktyvavimu plonajame

filamente, kad būtų užtikrinta aktino ir miozino sąveika ir jėgos generavimas. Miozino galvutės srities genų mutacijos pasižymi biofizinėmis savybėmis, kurios sustiprina susitraukimą, bet pablogina atsipalaidavimą [30]. Mioziną sujungiantis baltymas C tiesiogiai nedalyvauja jėgos generavime, bet moduliuoja ir kontroliuoja kontraktiškumą sąveikaudamas su miozinu ir titinu [30]. Genų pakitimai, lemiantys HKMP, ne tik turi biofizinių pasekmių sarkomerų funkcijoms, bet ir padidina susitraukimo energetines sąnaudas. Pastebimas sumažėjęs fosforilinto kreatinino ir ATP santykis, pakitęs ATPazės aktyvumas ir padidėjusios energijos sąnaudos.

Dažniausiai HKMP nustatomi P/TP variantai *MYBPC3* ir *MYH7* genuose [28, 29]. Mioziną sujungiantis baltymas C turi tris izoformas, kurias koduoja skeleto *MYBPC1*, *MYBPC2* ir širdies *MYBPC3* genai [75]. *MYBPC3* genas sudarytas iš 35 egzonų ir yra 21 kbp ilgio. Jis susideda iš 8 domenų, panašių į imunoglobuliną, ir 3 fibronektino III domenų [76]. Palyginti su skeleto izoformomis, *MYBPC3* pasižymi būdingais struktūriniais papildymais, kurie sukuria idealią signalizavimo platformą [76]. Tarp C0 ir C1 yra domenas, turintis daug prolino ir alanino (PA). Kelios fosforilinimo vietos yra M motyve tarp C1 ir C2 domenų, taip pat 28 aminorūgščių intarpas C5 domene. Dauguma *MYBPC3* P/TP variantų yra rėmelio poslinkio, *nonsense* arba splaisingo vietos variantai, dėl kurių susidaro priešlaikiniai baigmės (terminaciniai) kodonai [77].

Miozino sunkiosios grandinės 7 baltymas sudarytas iš 1935 aminorūgščių, 40 egzonų [78]. Šį baltymą sudaro į Src homologiją 3 panašus domenas (SH3), galvutės motorinis domenas ir į spiralę susukta uodega [78]. Proteolitinio skaidymo metu miozinas 7 suskyla į dvi dalis: sunkųjį (SMM) ir lengvąjį (LMM) meromioziną. Sunkusis meromiozinas gali būti toliau skaidomas į 1 subfragmentą (S1) ir 2 subfragmentą (S2). Pirmasis subfragmentas turi SH3, motorinį galvutės domeną, kuris turi konventerio segmentą, sudarytą iš dviejų izoleucino-glutamino (IG) motyvų [78]. Šie du IG motyvai tęsiasi iki miozino molekulės uodegos srities, kurioje yra S2 ir LMM. Galvutės sritis (dar vadinama miozino motoriniu domenu) sąveikauja su aktinu, ATP ir yra labai svarbi motoriniam aktyvumui [79]. Ilga uodegos sritis sąveikauja su kitais baltymais. Dauguma P/TP variantų yra galvos srityje, jie daro poveikį aktino prisijungimo vietoms [79]. Dauguma su HKMP susijusių *MYH7* P/TP variantų yra *missense* variantai [78].

Vidutinių ir stiprių HKMP patogeniškumo įrodymų turi ir kiti nesarkomerinių genų variantai: *ACTN2* ir *CSRP3*, koduojantys Z diską; *FHOD3* – filamentų; *ALPK3* – M juostos; *PLN* – sarkoplazminio tinklo baltymus (2 pav.) [28,29].



4 pav. Genų, siejamų su kardiomiopatijomis, ir jų pakitimų lemiamų (persidengiančių) fenotipų schema (adaptuota pagal [30, 80])

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija.

Dilatacinės kardiomiopatijos genai koduoja įvairias grupes baltymų, dalyvaujančių generuojant miocito kontraktiliškumą, sarkomerų vientisumą, citoskeleto ir branduolio architektūrą, elektrolitų homeostazę [23, 30] (4 pav.). Dažniausiai DKMP atveju nustatomi patogeniniai baltymų trumpinantys *TTN* geno variantai (iki 15–20 proc.). Titinas – didžiausias žmogaus baltymas, kuris apima pusę sarkomeros ir yra svarbus išlaikant jos struktūrą raumens susitraukimo ir atsipalaidavimo metu. Šie geno variantai siejami su dažnomis aritmijomis, tačiau didelės rizikos skilvelinės aritmijos dažniausiai susijusios su ženkliai sumažėjusia KS sistoline funkcija [81]. Baltymų trumpinantys *TTN* geno variantai taip pat pasižymi geru atsaku į optimalų ŠN medikamentinį gydymą ir siejami su geresne prognoze [81, 82]. Kai kurie kiti genai siejami su didele SŠM rizika (*LMNA*, *FLNC* baltymų trumpinantys variantai, *TMEM43*, *PLN*, *DSP*, *RBM20*). Nustačius šių genų P/TP variantus ir esant papildomiems SŠM rizikos veiksniams, rekomenduojamas IKD

implantavimas pirminei prevencijai (IIa įrodymų lygmuo) [3]. Kiti du sarkomerų genai, *MYH7* ir *TNNT2*, turintys patikimų HKMP patogeniškumo įrodymų, taip pat būdingi ir DKMP fenotipui. Iki 3 proc. DKMP atvejų nustatomi P/TP variantai *MYH7* gene [39].

Fosfolambano (*PLN*) mutacijos sukelia DKMP veikdamos kalcio homeostazę [30]. *PLN* reguliuoja kalcio įsisavinimą sarkoplazminiame ar endoplazminiame tinkle per kalcio pernešimo ATPazę, veikdamas kaip molekulinis kalcio ciklo stabdis. Fosfolambano P/TP variantai būdingi tiek DKMP, tiek ADS KMP [30].

LMNA geno P/TP variantai nustatomi apie 6 – 8 proc. DKMP atvejų [30, 83]. Šis genas koduoja laminą A/C – vidinės branduolio membranos baltymą, svarbų tinkamai branduolio struktūrai palaikyti [30]. Su *LMNA* genui siejami širdies laidumo sutrikimai, supraventrikulinės ir skilvelinės aritmijos, dažniausiai registruojamos dar prieš atsirandant struktūrinių DKMP fenotipo požymių [83].

Aritmogeninę dešiniojo skilvelio kardiomiopatiją dažniausiai lemia desmosomų genai [3] (4 pav.). Širdies desmosomos palaiko miocitų struktūrinį stabilumą per ląstelių adheziją, reguliuoja transkripcijos genus, susijusius su adipogeneze ir apoptoze, palaiko tinkamą elektrinį laidumą reguliuojant tarpines jungtis ir kalcio homeostazę [57]. Viena iš svarbiausių desmosomų funkcijų – mechanškai sujungti gretimas ląsteles per tarpinius filamentus ir taip sukurti vientisą citoskeleto tinklą [84].

Su ADS KMP siejami ir baltymų, susijusių su citoskeletu, defektai, galintys pakeisti kardiomiocitų struktūrinį vientisumą bei mechanotransdukciją ir taip atkartoti desmosomų mutacijų mechanizmą [84]. Desminas, kurį koduoja *DES* genas, yra tarpinis filamentas, veikiantis kaip tiltelis, jungiantis sarkomerų Z diskus su sarkolemomis, desmosomomis ir branduolio apvalkalu [84]. Dėl šių sąveikų desminas koordinuoja greta esančių Z diskų judėjimą su branduolio ir plazmos membranomis.

Sanger metodas, taikytas pavienių genų sekoskaitai, pakeistas naujos kartos sekoskaita (NKS), kuri sudarė galimybę analizuoti dideles genų grupes [40]. Sanger sekoskaita – tikslus metodas, tačiau reikalaujantis daug darbo ir laiko sąnaudų [85]. Naujos kartos sekoskaita atliekama naudojant lygiagretų sekoskaitos procesą, todėl vienu metu galima ištirti didelį skaičių genų greičiau ir mažesnėmis sąnaudomis, negu taikant Sanger metodą [85–87]. Daugelis diagnostikos laboratorijų siūlo tikslines genų paneles, kuriose daugiausia fokusuojamasi į tam tikrus genus, kurie, kaip jau žinoma, susiję su tam tikromis genetinėmis ligomis [85]. Didelių genų grupių ištyrimas leidžia padidinti tikimybę nustatyti ligą lemiančius genetinius variantus, ypač kai tiriamos ligos yra genetiškai ir kliniškai heterogeniškos [13, 40]. Diagnostinės

galimybės dar labiau išsiplėtė atsiradus viso egzomo ir viso genomo sekoskaitai [13]. Gerėjant diagnostikai, kyla ir iššūkių, susijusių su genų variantų interpretacija [13]. Amerikos medicininės genetikos ir genomikos koledžo ir Molekulinės patologijos asociacijos rekomendacijose pateikiami genetinių variantų patogeniškumo vertinimo kriterijai, padedantys išvengti klaidų interpretuojant genų variantus [15].

Kardiomiopatijoms būdingas ryškus genetinis ir alelinis heterogeniškumas [3]. Daug skirtingų genų variantų gali sukelti tą patį fenotipą arba to paties geno skirtingi variantai gali lemti skirtingus fenotipus. Patogeniniai variantai, susiję su KMP, pasižymi neviseišku penetrantiškumu, kai ne visiems asmenims, turintiems tokį patį genetinį variantą, pasireiškia liga [23]. Taip pat būdingas skirtingo pasireiškimo fenomenas, kai nustatomas skirtingas ligos sunkumas tokį patį geno variantą turintiems asmenims. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunki ligos forma, kitiems – labai lengva arba visai besimptomė [3]. Šiems skirtumams gali turėti įtakos negenetiniai faktoriai, (pavyzdžiui, aplinkos veiksniai) ir papildomi kartu paveldimi genetiniai faktoriai, galintys sustiprinti arba susilpninti pagrindinių genetinių veiksnių poveikį [3, 23]. Kai kuriems asmenims būdinga sudėtingesnė ligos etiologija (poligeninis paveldėjimas), kai ligai pasireikšti reikia kelių ne monogeninių genetinių ir negenetinių veiksnių (3 pav.). Manoma, kad moduluojantys genetiniai veiksniai gali būti ne mendeliniai genetiniai variantai, kuriuos galima nustatyti naudojant dabartinius tyrimo metodus [3]. Šie variantai gali būti skirstomi į dvi grupes: dažni variantai (nustatomi >1–5 proc. populiacijos, daro mažą individualų poveikį), ir vidutinio efekto variantai (paplitę <1–2 proc., poveikio dydis ir dažnis yra tarp dažnų ir mendelinių variantų) [23]. Genomo asociacijų tyrimai (angl. *genome-wide association studies*) leido įvertinti dažnų variantų paplitimą tarp KMP [3]. Tyrimų metu lyginamas milijonų genetinių variantų paplitimas visame genome tarp liga sergančių asmenų ir kontrolinių grupių [23]. Tokiu būdu pastebėta, kad HKMP ir DKMP būdingas poligeninis paveldėjimas [88–90]. Ateityje tikimasi įtraukti šiuos variantus atliekant genetinius tyrimus siekiant padidinti genetinės analizės jautrumą, tačiau tokių moduluojančių variantų nustatymas vis dar yra mokslinių tyrimų objektas ir nėra taikomas klinikinėje praktikoje [23].

2.3. Hipertrofinę kardiomiopatiją lemiančių genų patogeninių variantų sąsajos su jų fenotipine išraiška

Genetinės etiologijos ir klinikinės ligos formos ryšys išlieka neaiškus [29]. Keli tyrimai atskleidė, kad HKMP sergantiems asmenims, kuriems nustatyti P/TP sarkomeriniai variantai, HKMP požymiai pasireiškė anksčiau, dažniau

nustatyta šeiminė HKMP anamnezė, ženklesnė asimetrinė KS hipertrofija, mažiau reikšminga KS išstūmimo trakto (KSIT) obstrukcija, didesnė skilvelinės aritmijos ir širdies nepakankamumo rizika [91–95]. Lyginant storjo filamento genų (*MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*) ir plonojo filamento genų (*TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC*) pakitimus, pastebėta, kad pastarieji susiję su didesne pažengusio KS funkcijos sutrikimo ir širdies nepakankamumo rizika [96]. Kai kuriose mokslinėse studijose, lyginant širdies vaizdinių tyrimų rodiklius (miokardo išilginės deformacijos analizės ir širdies magnetinio rezonanso tomografijos (ŠMRT)) tarp asmenų, turinčių *MYBPC3* ir *MYH7* genų P/TP variantus, skirtumų nenustatyta [97, 98]. Kiti tyrimai parodė, kad pacientams, turintiems P/TP *MYH7* geno variantą, dažniau nustatomas prieširdžių virpėjimas (PV) [99].

Akivaizdu, kad ne visi tam tikro geno variantai turi vienodas kliniškes pasekmes [100]. Bet kuriame analizuojamame gene galima aptikti nepatogeninių variantų, pasižyminčių gera prognoze, ir patogeninių variantų, sukeliančių ženklių baltymo struktūros ir jo funkcijos pakitimų. Siekiant nustatyti tikslų pavienių variantų genotipo ir fenotipo ryšį, kyla iššūkių dėl ženklaus alelių retumo (pavyzdžiui, dažnai retesni patogeniniai variantai nustatomi tik vienoje šeimoje) ir didelio išraiškos heterogeniškumo (pavyzdžiui, variantai turi skirtingas kliniškes išraiškas tiek vienoje šeimoje, skirtingose šeimose, kuriose nustatytas toks pats variantas) [29]. Daugumoje HKMP tyrimų daugiausia dėmesio skiriama genų, o ne atskirų variantų palyginimui. Kartais lyginamos tik didžiausios pacientų grupės, turinčios teigiamą ir neigiamą genotipą [29]. Naudojant Sarkomerinių žmogaus kardiomiopatijų registro duomenis, buvo palygintas *MYBPC3* geno baltymą trumpinančių ir netrumpinančių variantų fenotipas, tačiau klinikinių skirtumų nenustatyta [77]. Taip pat nesiskyrė šio geno skirtingų lokalizacijų variantų klinikinė išraiška. Pastebėta, kad *MYH7* motoriniame galvutės domene esantys P/TP variantai susiję su sunkesne ligos forma [101–103]. Nors kai kuriuose tyrimuose kelių sarkomerinių P/TP variantų nustatymas buvo susijęs su blogesne ligos prognoze, tačiau kitose studijose toks ryšys nenustatytas [93, 104, 105]. Remiantis atliktais moksliniais tyrimais, Europos kardiologų draugijos KMP gydymo rekomendacijose bei Amerikos širdies asociacijos (AŠA) ir Amerikos kardiologų koledžo (AKK) HKMP gydymo rekomendacijose genų P/TP variantai nėra įtraukti į suaugusiųjų, sergančių HKMP, SŠM rizikos skaičiuokles [3, 106].

2.4. Genų pakartotinės analizės reikšmė

2015 m. AMGK/MPA paskelbė atnaujintas genų variantų įvertinimo rekomendacijas [15]. Šiose gairėse nurodyti 28 įrodymų kriterijai (16 remiasi patogeniškumo, kiti 12 – nepatogeniškumo įrodymais) ir jų derinimo taisyklės, leidžiančios genų variantus suklasifikuoti į penkias klases: patogeniniai, tikėtina patogeniniai, neaiškos reikšmės, tikėtina nepatogeniniai ir nepatogeniniai.

Europos kardiologų draugijos KMP ir AŠA/AKK HKMP gydymo gairėse rekomenduojama kas kelerius metus periodiškai ir sistemingai iš naujo įvertinti genų variantus ir, esant naujų įrodymų, juos perklasifikuoti [3, 106]. Genų variantų klasifikacijos pasikeitimai gali turėti tiesioginės įtakos šeimos narių ištyrimui [106]. Perklasifikavus variantą į P/TP, pradedamas šeimos genetinis ištyrimas. Sumažėjus varianto klasei iki tikėtina nepatogeninio ir nepatogeninio, šeimos atrankinis ištyrimas pasikeistų į įprastinę klinikinę priežiūrą [106]. Nuo 2016 m. iki 2019 m. pagrindinėje variantų interpretavimo duomenų bazėje ClinVar buvo reklasifikuoti 4 501 variantai (0,79 proc. iš visų įtrauktų variantų) [13, 107]. Daugiau negu pusė klasifikacijos pasikeitimų (2 584/4 501) nustatyti tarp neaiškos reikšmės variantų. Dauguma jų buvo perklasifikuoti į tikėtina nepatogeninius (61,4 %) ir nepatogeninius (13,2 %). Tikimybė, kad variantas, kuris iš pradžių buvo įvertintas kaip nepatogeninis, bus perklasifikuotas į patogeninį yra labai maža [13]. Tik 7 tikėtina nepatogeniniai ir nepatogeniniai variantai (0,17 proc. iš visų klasifikacijos pasikeitimų) buvo perklasifikuoti į P/TP [107]. Amerikos medicininės genetikos ir genomikos koledžas pabrėžia, kad svarbu informuoti pacientą, kuriam atliekamas genetinis tyrimas, kad genetinė interpretacija ilgainiui gali keistis ir, atsiradus variantų klasifikacijos pasikeitimams, apie juos informuoti [108].

2.5. Naujų patogeninių variantų molekulinis charakterizavimas

Dėl platesnių genetinių tyrimų galimybių (didėja tiriamų genų skaičius) didėja neaiškos reikšmės variantų skaičius [12]. Klinikinėje praktikoje šie variantai yra mažai vertingi, nes nėra kliniškai pritaikomi. Variantai, kurie anksčiau nebuvo aprašyti mokslinėje literatūroje, vadinami naujais (angl. *novel*).

2015 m. paskelbtos AMGK/MPA genų variantų patogeniškumo įvertinimo rekomendacijos remiasi tipiniais įrodymų kriterijais (pavyzdžiui, populiaciniais duomenimis, kompiuteriniais modeliais (*in silico*), funkciniais įrodymais, segregacijos analize) [15]. Genų variantai vertinami peržiūrint

populiacinius duomenis nustatant alelių dažnį bendroje populiacijoje (pavyzdžiui, „gnomAD“) [109], nustatytų genominių variacijų (pavyzdžiui, „ClinVar“) [110] ir klinikinių duomenų bazių (pavyzdžiui, „OMIM“) [111] duomenis [13].

In silico priemonių algoritmai leidžia įvertinti varianto sekos poveikį nukleotidų ir aminorūgščių lygmeniu, kitiems genomo elementams ir galimą varianto poveikį baltymui [15]. Vieni įrankiai gali prognozuoti, ar *missense* pokytis pakeičia baltymo struktūrą, kiti – ar genetinis pokytis turės poveikį splaisingui. *Missense* mutacijos poveikis priklauso nuo aminorūgšties ar nukleotido evoliucinio konservatyvumo kriterijų, vietos baltymo struktūroje ir aminorūgšties pakeitimo biocheminės pasekmės [15]. Šiems kriterijams įvertinti naudojami „PolyPhen2“ [112], „SIFT“ [113] ir „MutationTaster“ [114] įrankiai.

Lygiagrečiai atliekama biologinės informacijos sluoksnių analizė yra labai svarbi siekiant tinkamai įvertinti variantų patogeniškumą. Metilomo ir transkriptomo analizė padeda geriau suprasti kokie molekuliniai mechanizmai lemia konkrečių sindromų metilinimo sutrikimus [115]. Multiomika ir funkciniai tyrimai efektyviai atskleidžia genomo pakitimų pasekmes, nes leidžia nustatyti pakitusią genų raišką, metilinimo profilius, baltymų potransliacines modifikacijas ir ląstelių atsaką [116].

Itin daug dėmesio skiriama neaiškos reikšmės variantų funkciniam tyrimams [12]. Funkcinė genomika apibūdinama kaip nustatyto geno varianto poveikio vertinimas DNR arba jos produktams: RNR arba baltymui. Daugiausia dėmesio skiriama funkciniam varianto poveikiui įvertinti ir numatyti, kokių pasekmių tai turės geno funkcijai ir ligos priežastingumui. Funkcinė genomika padeda klasifikuoti variantus nustatant įrodymus, patvirtinančius arba paneigiančius patogeniškumą [12]. *In vitro* arba *in vivo* atlikti funkciniai tyrimai, patvirtinantys varianto neigiamą poveikį genui ir jo produktams, priklauso stipriems patogeniškumo įrodymams pagal AMGK/MPA kriterijus [15]. Vertinant funkcinio tyrimo pagrįstumą, atsižvelgiama į tai, kaip tiksliai tyrimas atspindi biologinę aplinką (patikimesni *in vivo* ir visos baltymo biologinės funkcijos įrodymai).

Kardiomiopatijų atveju patogeniškumo patvirtinimą labai sustiprina bendros segregacijos šeimoje įrodymai [13]. Atliekant detalų fenotipo įvertinimą, rekomenduojama ištirti kuo daugiau giminaičių. Atsižvelgiant į daugumos KMP penetrantiškumą, susijusį su amžiumi, pirmą kartą nustatčius neaiškos reikšmės variantą šeimoje, gali prireikti po kelerių metų pakartoti segregacijos analizę, nes fenotipas gali pasireikšti vyresniame amžiuje [13].

3. TYRIMO METODIKA

Tyrimas atliktas 2020–2024 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK). Šis tyrimas – biomedicininio tyrimo „Pacientų, sergančių retomis širdies, stambiųjų arterijų ir plaučių ligomis, stebėsenos tyrimas“ dalis. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regiono biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr.2020/1-1182-669, išdavimo data – 2020-01-28) (1 priedas). Tai vieno centro mišrus kohortinis stebėsenos tyrimas. Visi tiriamieji pasirašė informuoto asmens sutikimo formas dalyvauti tyrime. Tyrimo metu pacientams taikytas standartinis KMP ištyrimas ir gydymas.

3.1. Tiriamųjų asmenų atrankos kriterijai

Dalyvauti tyrime buvo pakviesti asmenys, kurie lankėsi VUL SK dėl įtariamų arba nustatytų kardiomiopatijų. Įtraukti tiriamieji turėjo atitikti visus įtraukimo kriterijus.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- kliniškai nustatytas KMP fenotipas;
- atlikti genetiniai tyrimai (NKS, Sanger);
- amžius > 18 m.;
- asmuo sutiko dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- atlikus ištyrimą, pacientui KMP nenustatyta;
- neatliktas genetinis ištyrimas arba pacientas atsisakė atlikti genetinį tyrimą;
- amžius įtraukimo į tyrimą metu < 18 m.;
- pacientas nesutinka dalyvauti biomediciniame tyrime.

3.2. Duomenų kaupimas duomenų bazėje

Tyrimo duomenys buvo kaupiami nacionaliniame atviros prieigos mokslo tyrimų duomenų archyve „MIDAS Biomedicina“ (<https://biomedicina.midas.lt/>). Šiam tyrimui sukurta skaitmeninė aplinka (RETSSAPL). Nuasmeninti tyrimo duomenys buvo suvedami į specialiai šiam tyrimui sukurtas duomenų rinkimo formas: paciento registracija ir HKMP analizei sukurtas papildomas formas (pirminio ištyrimo, stebėsenos ir įvykių formos) (5 pav.). Kiekvienam tiriamajam buvo suteiktas šio tyrimo identifikacinis kodas, kuris naudotas mokslo duomenų archyve „MIDAS Biomedicina“. Kodo sudarymo principas: RL-PC (protokolo pavadinimo santrauka), 20 (paciento įtraukimo metai), eilės Nr. 000001 (pavyzdžiui, RL-PC-20-000001 ir kt.).

Pacientai

Nr.	Kodas
1	RL-PC-21-00001
2	RL-PC-21-00002
3	RL-PC-21-00003
4	RL-PC-21-00004
5	RL-PC-20-00005
6	RL-PC-21-00006
7	RL-PC-21-00007
8	RL-PC-22-00008
9	RL-PC-11-00009
10	RL-PC-21-00010
11	RL-PC-21-00011
12	RL-PC-21-00012
13	RL-PC-21-00013
14	RL-PC-21-00014
15	RL-PC-21-00015
16	RL-PC-21-00016
17	RL-PC-21-00017
18	RL-PC-21-00018
19	RL-PC-20-00019
20	RL-PC-22-00020

Paciento registracija

MDAS Nr.
Kodas
Įtraukimo data/ pasirodymo ISF

Tyrimo subgrupė

☐ Įgimtos širdies ydos
☐ Plaukinė hipertenzija
☐ Aortopatijos
☐ Kardioriopijos
☐ Karatopatijos
☐ Plaučių igitis

Diagnozės

Gimimo data: Amžius:
☐ Lytis: ☐ Moteris ☐ Vyras

Simptomų pradžios/ diagnozės įėjimo data
 Tikslios diagnozės nustatymo data
☐ Taip ☐ Ne

Lūpų skiltes gydymas (tyrimo pradžioje)
☐ Jei TAIP (medikamentinis)
 Medikamentinio gydymo pradžio
☐ Jei TAIP (chirurginis)

Chirurginis gydymas

Nr. Chirurginio gydymo data Pastabos (chir. gydymui)
 1.

PRIDĖTI BILUTĘ

Pastabos

☐ Jei NE (gydymas) ☐ Nereikalinga/neraikoma ☐ Pacientas atsisakė ☐ Nėra

☐ Funkcinė klasė (FK) (traukimo metu) ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
☐ Komplikacijos ☐ Taip ☐ Ne
☐ Jei TAIP (komplikacijos) ☐ Su ligos ar jos gydymo susiję ☐ Nesusiję su liga/jos gyd

☐ Išlėtas tyrimo pabaigoje ☐ Gyvas ☐ Miręs
 Jei GYVAS (medikamentinis)
 Medikamentinio gydymo pradžia 2
☐ Jei GYVAS (chirurginis)

Stebėjimo forma

*Dokumento data:

Sekimo duomenys

☐ Prieširdžių virpėjimas ☐ Taip ☐ Ne
 Prieširdžių virpėjimo atsiradimo data
☐ Skilvelinė tachikardija/skilvelių virpėjimas ☐ Taip ☐ Ne
 Skilvelinė tachikardija/skilvelių virpėjimas (data)
☐ Kardiovaskulinė mirtis ☐ Taip ☐ Ne
 Kardiovaskulinė mirtis (data)
☐ Mirtis dėl visų kitų priežasčių ☐ Taip ☐ Ne
 Mirtis dėl visų kitų priežasčių (data)
 Staigos širdies mirties rizika (%)
 Kita

Ar pasikeitė simptomai?

☐ Taip ☐ Ne

Simptomai, susiję su HKMP

☐ Asimptotinis ☐ Taip ☐ Ne
☐ Dusulys/ŠN klinika ☐ Taip ☐ Ne
☐ NYHA klasė ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
☐ Krūtinės skausmas ☐ Taip ☐ Ne
☐ Jei taip ☐ Taip ar tipinis? ☐ Tipinis ☐ Netipinis
☐ Tipinės KA funkcinė klasė ☐ I ☐ II ☐ III
☐ Galvos svaigimas ☐ Taip ☐ Ne
☐ Sinkopė ☐ Taip ☐ Ne
☐ Prieš kiek laiko įvyko paskutinė sinkopė? ☐ Prieš < 1 mėn ☐ 1 mėn - 1 metų
☐ Permušimai arba artimųjų simptomai ☐ Taip ☐ Ne
 Kita

Jvykio forma

*Jvykio data:

Jvykis

☐ Mlektomija
☐ Alkoholinė portvaros abliacija (APA)
☐ IKD implantavimas
☐ EKS implantavimas
☐ Prieširdžių virpėjimas
☐ Prieširdžių plazdėjimas
☐ Skilvelinė tachikardija
☐ Skilvelių virpėjimas
☐ Kardiovaskulinė mirtis
☐ Mirtis dėl visų kitų priežasčių
☐ Kita

Statusas

☐ Atlikta ☐ Atsisakė

Max. KSIT Gmax. prieš
 Max. KSIT Gmax. po
 Max. KSIT Gmax. po 6 mėn.
 Max. KSIT Gmax. po 12 mėn.
☐ ŠN po ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Tinkamos IKD išskrovos

Nr. Data Pastabos

5 pav. Duomenų rinkimo formų „MIDAS Biomedicina“ pavyzdžiai

Tyrimo duomenys buvo renkami iš tiriamųjų medicinos dokumentų, esančių VUL SK elektroninėje sistemoje. Renkamų duomenų grupės:

- Demografiniai duomenys: gimimo metai, amžius, lytis, gyvenamoji apskritis.
- Diagnozės kodas pagal TLK.
- Objektyvios apžiūros duomenys (kūno paviršiaus plotas).
- Ligos anamnezės duomenys (ligos pradžia, simptomai).
- Gyvenimo anamnezės duomenys (gretutinės ligos, šeiminė anamnezė).
- Genetinių tyrimų duomenys.
- Laboratoriniai tyrimai (biocheminių kraujo tyrimų rezultatai).
- Instrumentiniai tyrimai (EKG, širdies ultragarsinis tyrimas, veloergometrija, 24 val. EKG Holter monitoravimas, spiroergometrija, ŠMRT, fizinio krūvio TTE).
- Informacija apie skirtą medikamentinį gydymą (vaistų grupės), atliktos intervencinės procedūros ar chirurginis gydymas ir jų rezultatai.
- Informacija apie stebėsenos metu įvykusias komplikacijas, gydymo baigtis.

3.3. Kardiomiopatijų klinikinis fenotipo įvertinimas

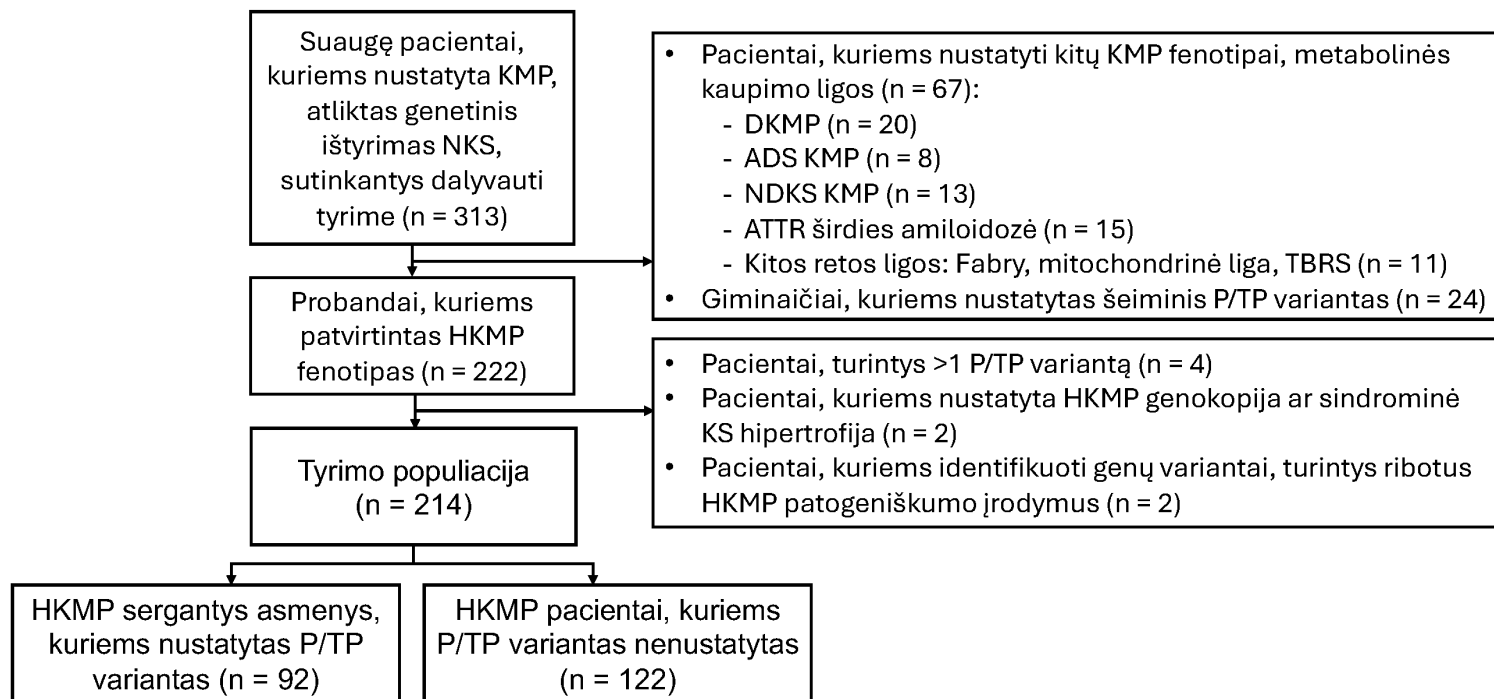
Analizuoti suaugusių asmenų (vyresnių negu 18 m.), gydytų VUL SK 2005–2024 m., kuriems nustatyta KMP ir atliktas genetinis ištyrimas, duomenys. Klinikinė KMP diagnozė patvirtinta remiantis naujausiomis EKD KMP gydymo rekomendacijomis [3]. Detali genotipo – fenotipo ir analitinė statistinė analizė atlikta tik HKMP sergantiems tiriamiesiems dėl per mažų kitų KMP fenotipų grupių. Pastarosioms grupėms atlikta aprašomoji analizė. Įvertinti demografiniai duomenys (lytis, amžius diagnozės nustatymo metu), fenotipo požymiai (pagrindinis fenotipas, KS nekompleksiškumo požymiai) ir taikytas specifinis KMP gydymas. Tiriamiesiems, kuriems KMP nustatyta iki 18 m., ligos fenotipiniai požymiai į tyrimą įtraukti nuo pilnametystės.

3.4. Hipertrofinės kardiomiopatijos klinikinis fenotipo įvertinimas

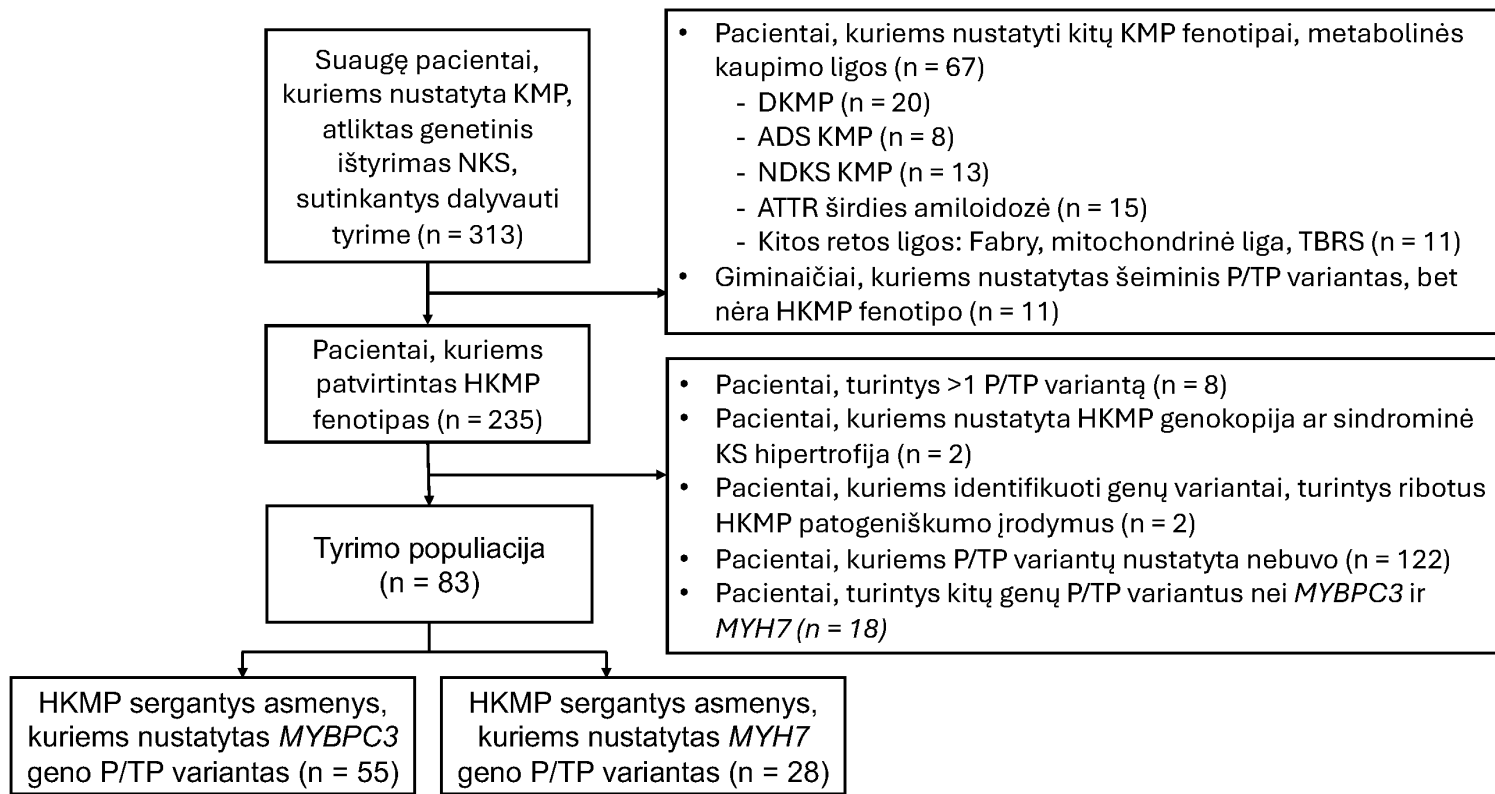
3.4.1. Tyrimo populiacija ir duomenų rinkimas

Klinikinė HKMP diagnozė patvirtinta remiantis naujausiomis EKD KMP gydymo rekomendacijomis, kai, atlikus transtorakalinę echokardiografiją (TTE) arba ŠMRT, nustatomas nors vieno KS miokardo segmento sustorėjimas ≥ 15 mm, kurio nesukėlė kitos širdies ligos: arterinė hipertenzija, širdies

vožtuvų patologija ar įgimtos širdies ydos [3]. Į galutinę HKMP genotipo–fenotipo sąsajų analizę nebuvo įtraukti asmenys, turintys daugiau negu vieną P/TP variantą, ribotus HKMP patogeniškumo įrodymus ir HKMP fenokopijos (pavyzdžiui, Fabry liga, amiloidozė, PRKAG2 sindromas). Į subanalizę, kurioje buvo lyginamos HKMP sergančių asmenų grupės su P/TP variantais ir be jų, įtraukti tik probandai (6 pav.). Į kitą subanalizę, kurioje lyginti HKMP fenotipo skirtumai tarp *MYBPC3* ir *MYH7* genų bei jų variantų, įtraukti probandai ir giminaičiai, kuriems patvirtintas HKMP fenotipas (7 pav.). Tyrimo metu vertinti tiriamųjų demografiniai rodikliai (amžius, lytis, gyvenamoji apskritis), medicininės istorijos duomenys (šeiminė anamnezė, gretutinės ligos), klinikiniai simptomai ir detalūs fenotipo požymiai. Laboratorinių tyrimų analizė atlikta nagrinėjant troponino I, B tipo (smegenų) natriuretinio peptido (BNP), kreatinino ir glomerulų filtracijos greičio rodiklius. Hipertrofinė kardiomiopatija sergantiems asmenims buvo skiriamas EKD KMP rekomendacijomis pagrįstas medikamentinis ir intervencinis gydymas [3]. Medikamentinis gydymas vertintas skiriamų medikamentų grupėmis. Hipertrofinės kardiomiopatijos SŠM rizika 5 m. laikotarpiu vertinta naudojant validuotą skaičiuoklę (<https://doc2do.com/hcm/offline/webHCM.html>).



6 pav. Hipertrofinė kardiomiopatija sergančių tiriamųjų atrankos schema tarp grupių su patogeniniais/tikėtina patogeniniais variantais ir be jų
 ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KMP – kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; NKS – naujos kartos sekoskaita; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; TBRS – Tatton-Brown-Rahman sindromas; TTR – transtiretinas



7 pav. Hipertrofinė kardiomiopatijos sergančių tiriamųjų atrankos schema tarp MYBPC3 ir MYH7 genų patogeninių/tikėtina patogeninių variantų grupių
 AKMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KMP – kardiomiopatija;
 NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; NKS – naujos kartos sekoskaita; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; TBRS – Tatton-Brown-
 Rahman sindromas; TTR – transtiretinai.

3.4.2. Ramybės elektrokardiografija ir Holterio monitoravimas

Ramybės EKG vertinta MAC 2000 (*GE Healthcare*) aparatais. Rinkti KS hipertrofijos požymių, blokadų (atrioventrikulinė (AV), Hiso pluošto kojųčių), repoliariacijos sutrikimo požymių duomenys. Pastarieji suskirstyti į repoliarizacijos sutrikimus priekinėse derivacijose (neigiami T danteliai V1–V4), šoninėse derivacijose (neigiami T danteliai I, aVL, V5–V6) ir apatinėse derivacijose (neigiami T danteliai II, III, aVF). Tyrimas visiems tiriamiesiems atliktas pirminio ištyrimo metu ir kartotas stebėsenos laikotarpiu.

24–72 val. EKG Holterio monitoravimo metu vertintos supraventrikulinės ir skilvelinės aritmijos (ekstrasistolija ir skilvelinės tachikardijos epizodai). Tyrimas buvo atliekamas kas 1–2 metus, siekiant reguliariai įvertinti SŠM riziką 5 m. laikotarpiu.

3.4.3. Transtorakalinė echokardiografija

Visiems tiriamiesiems atlikta įprastinė dvimatė TTE, naudojant „Vivid S70N, E90, E95“ (*GE Healthcare*, Hortenas, Norvegija) ir „Affiniti 70G“ (*Philips*, Eindhovenas, Nyderlandai) ultragarso aparatus. Tyrimo metu, remiantis 2015 m. Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinimo tyrimų asociacijos (angl. *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI)) rekomendacijomis, vertintas hipertrofijos išreikštumas, storiausio segmento storis, asimetrijos tipas, KS diametrų parametrai, kairiojo prieširdžio (KP) storis ir tūrio indeksas, KS sistolinė ir diastolinė funkcijos [117, 118]. Pacientams, kuriems trūko TTE matavimų tyrimo aprašyme, rodikliai pamatuoti analizuojant įrašytus echokardiografinius vaizdus. Dažniausiai trūkstamas rodiklis buvo KP storis, kuris vertintas iš parasterninių širdies ilgosios ašies vaizdų. Kairiojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcija apibrėžta kaip maksimalus KSIT gradientas ≥ 30 mmHg ramybės būsenoje, atliekant provokaciją Valsalvos manevru arba fizinio krūvio TTE [3]. Hemodinamiškai reikšminga KSIT obstrukcija laikytas maksimalus gradientas KSIT ≥ 50 mmHg [3]. Šis gradientas vertintas kaip indikacijų intervenciniam gydymui riba. Simptominiams HKMP pacientams, kuriems ramybės ar Valsalvės manevro metu stebėtas KSIT maksimalus gradientas < 50 mmHg, atlikta dvimatė echokardiografija fizinio krūvio metu pusiau gulimoje padėtyje („Vivid“ E95 ultragarso aparatu), siekiant įvertinti dinaminę KSIT obstrukciją ir mitralinio vožtuvo (MV) nesandarumą [3]. Tyrimo metu vertintas MV priekinės burės sistolinis atsilenkimas (angl. *systolic anterior motion*, SAM), jo sukeliama MV nesandarumo laipsnis, KS midventrikulinės ir viršūnės obstrukcijos, KS aneurizmos požymiai. Tyrimas

atliktas visiems tiriamiesiems pirminio ištyrimo metu ir kartotas stebėjimo metu.

3.4.4. Kardiopulmoninis fizinio krūvio testas (spiroergometrija)

Tyrimas atliktas daliai tiriamųjų veloergometru, naudojant „CardioSoft 6.7 ECG“ („GE HealthCare“, JAV) ir „Vmax Encore“ („CareFusion“, JAV) sistemas. Progresyviai didėjančios apkrovos protokolas buvo parenkamas atsižvelgiant į tiriamųjų amžių ir pradinį fizinį pajėgumą: per 10 min. pasiekama 150W apkrova, jauniems asmenims – 200–250W, vyresniems nei 75 m. – 100W. Pacientams, kurie galėjo krūvio metu pasiekti maksimalų numatomą deguonies sunaudojimą (VO_2max), apskaičiuojamas toks krūvio didinimo greitis, leidžiantis baigti testą per 10 min. Tyrimo metu registruota 12 derivacijų EKG, sektas arterinis kraujo spaudimas, periferinė saturacija, registruoti dujų koncentracijos matavimai. Analizuoti Niujorko širdies asociacijos (NŠA) (angl. *New York Heart Association*, NYHA) nustatytos funkcinės klasės, $\text{VO}_2\text{ max}$. (ml/kg/min), anaerobinio slenksčio ir hemodinaminės reakcijos duomenys.

3.4.5. Širdies magnetinio rezonanso tomografija

Širdies magnetinio rezonanso tomografijos vaizdai gauti naudojant 1,5 T „Siemens Avanto“ (Vokietija) ir nuo 2021 m. lapkričio mėn. – „Philips Ingenia Ambition“ (Nyderlandai) standartinius skenavimo įrangos su prospektyvine EKG protokolus. Tyrimo metu gauti keturių, dviejų, trijų kamerų ir trumposios ašies vaizdai naudojant 8 mm trumposios ašies pjūvius. Vaizdų morfologinė ir funkcinė analizė buvo atlikta naudojant „Siemens Argus“ (Vokietija) ir nuo 2021 m. lapkričio mėn. „Philips IntelliSpace“ (Nyderlandai) programinę įrangą. Matavimai indeksuoti kūno paviršiaus plotui. Vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimo (VKMK) vaizdai gauti taikant vėlyvojo kontrastavimo metodiką praėjus 10–15 min. po gadobutolio „Gadovist“ („Bayer AG“) suleidimo į veną. Širdies magnetinio rezonanso tomografija su VKMK buvo atliekama tiriamiesiems pirminio ištyrimo metu ir kartojama kas 3–5 m. nesant kontraindikacijų [3, 106]. Parametrinis vaizdinimas, naudojant T1, T2 žemėlapius ir ekstraląstelinį tūrį, atliktas nedidelei tiriamųjų grupei, įtrauktai į tyrimą jo pabaigoje, todėl į statistinę analizę šie rodikliai neįtraukti. Tyrimo metu vertinti KS diametrų, sienelių storių, HKMP hipertrofijos tipo, KS sistolinės funkcijos, KS indeksuotų tūrių (galinio diastolinio, galinio sistolinio ir sistolinio), miokardo masės rodikliai. Taikant VKMK nustatyta gadolinio kaupimo lokalizacija ir pobūdis. Daliai

tiriamųjų trūko miokardo masės ir jos indekso duomenų, kurie rinkti kartu su gydytojais radiologais naudojant „Siemens Argus“ programinę įrangą.

3.4.6. Įvykiai stebėjimo metu

Tyrimo stebėjimo metu rinkti duomenys apie naujai atsiradusias aritmijas (PV, skilvelinę tachikardiją), stimulatoriaus ar IKD implantavimą, pertvaros redukcinę terapiją (miektomiją, alkoholinę pertvaros abliaciją), širdies transplantaciją ar KS pavaduojančio prietaiso implantavimą ir mirštamumą. Savęs nepalaikanti skilvelinė tachikardija (toliau – skilvelinė tachikardija) buvo apibrėžiama kaip daugiau negu trys nuoseklūs skilvelių susitraukimai, kurių dažnis > 120 k/min., epizodo trukmė < 30 s [3].

Atliekant tyrimą buvo vertinamos individualios ir sudėtinės vertinamosios baigtys, kurios buvo sudarytos remiantis mokslinės literatūros duomenimis [91, 92]. Individualias baigtis sudarė:

- prieširdžių virpėjimas;
- skilvelinė tachikardija;
- optimalaus gydymo fone išliekantis pažengęs ŠN, apibrėžtas kaip du iš eilės įvertinimai, kai nustatyta III/IV NŠA funkcinė klasė;
- progresuojantis ŠN, kai nustatoma progresija iš I/II NŠA funkcinės klasės į III/IV;
- insultas.

Mirštamumo dėl visų priežasčių, buvusio gaivinimo, tinkamos IKD iškrovos įvykių skaičius buvo per mažas vertinti atskiras vertinamąsias baigtis, tačiau šie įvykiai įtraukti į bendrąją sudėtinę baigtį.

Sudėtinės baigtis sudarė:

- širdies nepakankamumo sudėtinė baigtis: atlikta širdies transplantacija, implantuotas KS pavaduojantis prietaisas, KS IF < 50 proc. ir išliekantis pažengęs ŠN.
- bendroji sudėtinė baigtis: PV, mirštamumas dėl visų priežasčių, buvęs gaivinimas, tinkamos IKD iškrovos, ŠN sudėtinė baigtis ir insultas.

3.5. Genetinė analizė

Tiriamųjų asmenų kraujo DNR NKS analizė 2015 – 2020 m. atlikta VUL SK naudojant „TruSight Cardio Sequencing“ panelę (*Illumina Inc.*, San Diegas, Kalifornija, Jungtinės Amerikos Valstijos (JAV)). Paruoštos DNR bibliotekos sekvenuotos „Illumina MiSeq 9“ sistema (*Illumina Inc.*, San Diegas, Kalifornija, JAV). Duomenims analizuoti taikyta standartinė „Illumina“ bioinformacinė darbo metodika (*Illumina Inc.*, San Diegas,

Kalifornija, JAV). Nustatytų genų variantai analizuoti ir anotuoti naudojant „VariantStudio 3.0“ programinę įrangą (*Illumina Inc.*, San Diegas, Kalifornija, JAV). Sinoniminiai arba introniniai variantai ir variantai, kurių alelių dažnis > 2 proc., į tyrimą nebuvo įtraukti.

Nuo 2020 m. NKS buvo atliekama VUL SK naudojant „Human Core Exome“ rinkinius (*Twist Bioscience*, San Franciskas, Kalifornija, JAV) [119]. Analizuota 33 Mb egzomo sritis, apimanti 21 534 genus iš GRCh38.p13 pirminio rinkinio [120], išskyrus 1 394 genus, kurie nebuvo įtraukti į tikslinę sritį. Sekvenavimas atliktas CeGaT sekvenavimo paslaugų centre Tiubingene, Vokietijoje. Gauti demultipleksuoti FASTQ duomenys buvo išsiunčiami analizuoti į VUL SK. Nusekvenuotos sekos sulgyintos su GRCh38 žmogaus genomo referentine seka naudojant „BWA MEM (*Burrows-Wheeler Alignment with Maximal Exact Matches*) v0.7.17“ algoritmą [121]. Duomenys vizualizuoti naudojant „IGV (*Integrative Genomics Viewer*)“ įrankį. Variantams identifikuoti naudotas „GATK v.3.8“ algoritmas [119]. Variantai anotuoti ir filtruoti pagal jų *in silico* analizę („PolyPhen 2“ [112], „SIFT“ [113] ir „Mutation Taster“ [114] įrankius), genomines duomenų bazes („ClinVar“ [110], „OMIM“ [111]), alelių dažnį populiacijoje („1000 Genome Project“ [122], „ExAC“, „gnomAD“ duomenų bazės [109]), biomedicininės literatūros šaltinius („PubMed“ [123]), naudojant „Ensembl VEP“ [124], „Vcfanno“ [125] programinę įrangą [119]. Anotavimui naudota HGVS (angl. *Human Genome Variation Society*) nomenklatūra [126].

Segregacijos analizei šeimoje naudotas Sanger sekoskaitos metodas, diagnostinis protokolas patvirtintas VUL SK Medininės genetikos centro Molekulinės genetikos ir citogenetikos laboratorijoje. Koduojančios geno sekos polimerazės grandininė reakcija atlikta naudojant specifinius pradmenis, sukurtus naudojant „Primer Blast“ įrankį [127]. Polimerazės grandininės reakcijos produktai buvo sekvenuojami naudojant „BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit“ (*Thermo Fisher Scientific, Valtamas, Masačusetsas, JAV*) ir „ABI 3130xL Genetic Analyser“ (*Thermo Fisher Scientific, Valtamas, Masačusetsas, JAV*) [128].

Atliekant pirminį įvertinimą, genų variantai klasifikuoti remiantis AMGK/MPA rekomendacijomis [15]. Analizuoti tik tiek variantai, kurie atitiko kokybės ir padengimo filtrų kriterijus bei pasižymėjo >99,9 proc. aptikimo patikimumu. Visi prieinami VUL SK į tyrimą įtrauktų asmenų NKS rezultatai peranotuoti pagal hg38 referentinį genomą. 2024 m. rugpjūčio – rugsėjo mėn. peranotuoti genomo duomenys buvo iš naujo išanalizuoti ir variantų patogeniškumas nustatytas taikant esamas AMGK/MPA rekomendacijas [15]. Analizuoti DNR kopijų skaičiaus variantai, kliniškai reikšmingų pokyčių nenustatyta.

Analizuojant *DNMT3A* c.2324C > A šeiminį variantą, bendradarbiauta su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro mokslininkais. Papildomai atlikta tiriamųjų transkriptomo analizė, *DNMT3A* baltymo sekos ir struktūros kompiuterinė analizė [129].

3.6. Statistinė analizė

Kardiomiopatijų fenotipinių, epidemiologinių požymių ir genetinių priežasčių architektūros duomenims analizuoti taikyta aprašomoji analizė, o HKMP genotipo–fenotipo sąsajų rodikliams – analitinė statistinė analizė.

Kiekybinių kintamųjų normalumui įvertinti naudoti *Shapiro-Wilk* testai. Netolygiai pasiskirstę kiekybiniai kintamieji buvo apibendrinti naudojant medianą, pirmąjį ir trečiąjį kvartilius, o tolygiai pasiskirstę – vidurkį ir standartinę nuokrypį. Kategoriniai kintamieji pateikti absoliučiais skaičiais ir procentais. Netolygiai pasiskirsčiusiems kiekybiniams kintamiesiems palyginti dviems nepriklausomoms imtims naudotas *Mann-Whitney U* testas, porinėms imtims – *Wilcoxon signed-rank* testas ir daugiau nei dviems grupėms palyginti – *Kruskal-Wallis* testas. Normaliai pasiskirstę kiekybiniai kintamieji, lyginant dvi grupes, įvertinti naudojant *Welch Two Sample t-test*, daugiau negu dviems grupėms palyginti – dispersinė analizė (*ANOVA*). Kategoriniai kintamieji palyginti naudojant *Pearson* chi kvadratą arba *Fisher* tikslųjį testą. Visi testai buvo dvipusiai. Genotipo ir maksimalaus KS sienelės storio ryšiui vertinti stebėjimo metu taikytas tiesinis mišrusis modelis (angl. *linear mixed-effects model*).

Individualios ir sudėtinės baigtys vertintos atliekant *Kaplan-Meier* analizę. *Cox*’o proporcinės rizikos regresijos modeliai buvo taikyti vertinant baigčių rizikos santykius (angl. *hazard ratio*) tarp tiriamųjų, kuriems nustatyti P/TP variantai ir jų nenustatyta, atsižvelgiant į amžių HKMP diagnozės nustatymo metu ir lytį.

Dvinarė logistinė regresija naudota daugiamačiams ryšiams su dvinariu priklausomu kintamuoju nustatyti. Nepriklausomi kintamieji buvo sugrupuoti į atskiras grupes naudojant koreliaciją ir kitus testus, siekiant išvengti multikolinearumo problemos. Į analizę įtraukti tik tie modeliai, kuriuose visi nepriklausomi kintamieji buvo statistiškai reikšmingi. Rodikliams modelyje pateikti galimybių santykiai (angl. *odds ratio*), taikant 95% pasikliautinąjį (PI) intervalą.

Slenkstinės kiekybinių rodiklių vertės apskaičiuotos remiantis ROC (angl. *Receiver operating characteristics*) kreivės analize (Youdeno indeksu). Pateiktas atitinkamos slenkstinės vertės prognozės jautrumas ir specifiskumas, taip pat AUC (angl. *area under the curve*) ir 95% PI.

Skirtumas tarp grupių vertintas kaip statistiškai reikšmingas, jei p reikšmė buvo mažesnė negu 0,05. Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS (20 versija) ir R (4.4.2 versija) programų paketus. Statistinės analizės grafikai generuoti Microsoft Excel (16.100.2 versija), R (4.4.2 versija), Python (3.12.4 versija), Prism (10 versija), Pages (14.1 versija) programų paketais ir SankeyMATIC naršykliniu įrankiu.

Disertantės indėlis

Disertantė savarankiškai konsultavo ir atliko dalies tiriamųjų klinikinį kardiologinį KMP fenotipo ištyrimą (autorės indėlis tyrime pateiktas 2 priede). Taip pat tyrimo metu vykdė šių pacientų klinikinį stebėjimą. Ji sudarė HKMP analizei specialiai sukurtas formas duomenų archyve „MIDAS Biomedicina“ ir į sukurtą duomenų bazę surinko tyrime dalyvavusių asmenų genetinius ir fenotipinius duomenis. Tyrėja pati atliko trūkstamų echokardiografinių duomenų matavimus, o bendradarbiaudama su gydytojais radiologais, surinko trūkstamus ŠMRT duomenis. Disertantė atliko peranototų genetinių duomenų analizę ir, remdamasi naujais įrodymais, – variantų perklasifikavimą, kuris peržiūrėtas ir patvirtintas gydytojo genetiko. Tyrėja apdorojo surinktus KMP genotipo ir fenotipo duomenis ir atliko statistinę jų analizę.

4. TYRIMO REZULTATAI

4.1. Kardiomiopatijų fenotipiniai ir epidemiologiniai požymiai

Iš viso į tyrimą traukta 313 asmenų, iš kurių 277 sudarė probandai ir 36 giminaičiai (2 lentelė). Dažniausias į tyrimą įtrauktų KMP fenotipas – HKMP (235 tiriamieji iš 313).

Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipas nustatytas 222 probandams ir 13 giminaičių, kuriems identifikuoti su HKMP susiję P/TP variantai. Moterys sudarė 43,0 proc. ($n = 101$), amžiaus diagnozės nustatymo metu mediana buvo 50,5 [37,2–61,2] m. Vienuolika giminaičių buvo P/TP variantų nešiotojai, jiems HKMP fenotipas dar nebuvo pasireiškęs (2 lentelė). Iš 222 probandų, 11 tiriamųjų HKMP nustatyta iki 18 m. Probandų grupėje 11 tiriamųjų nustatyti KS nekompleksiškumo požymiai. Detalesnė HKMP genotipo–fenotipo analizė pateikta 4.3 skyriuje.

Dilatacinė kardiomiopatija nustatyta 20 probandų, iš kurių 5 taip pat turėjo KS nekompleksiškumo požymių. Moterys sudarė 45,5 proc. ($n = 9$), amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu buvo 49 [39,5–57,5] m.

Aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija nustatyta 6 probandams ir vienam giminaičiui. Iš jų 3 buvo moterys, 4 – vyrai. Vidutinė amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu – 42 [36–56] m. Vienai 39 m. amžiaus giminaitei nustatytas patogeninis *PKP2* geno c.2357+1G>A variantas, tačiau fenotipinių ADS KMP nestebėta.

Nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija nustatyta 10 probandų ir 3 giminaičiams, iš kurių 6 – moterys ir 7 – vyrai. Vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu – 29 [24–46] m. Daugumai tiriamųjų (11 iš 13) nustatyti KS nekompleksiškumo požymiai.

Transtiretino širdies amiloidozė nustatyta 13 probandų, iš kurių 5 – variantinė (paveldima), 8 – laukinio tipo (senilinė). Variantinė ATTR nustatyta 2 moterims ir 3 vyrams, kurių amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu – 73 [59–74] m. Laukinio tipo ATTR identifikuota 2 moterims ir 6 vyrams, kurių amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu – 80,5 [76,5–82] m. Aštuoniems pacientams skirtas specifinis širdies ATTR amiloidozės gydymas transtiretino stabilizatoriumi tafamidžiu. Stebėjimo metu mirė 5 pacientai: 4 sirgę ATTRv ir 1 – ATTRlt. Tikėtina patogeninis *TTR* geno c.302C>T variantas nustatytas dviems giminaitėms (32 m. ir 42 m.), kurioms šiuo metu širdies amiloidozės fenotipo požymių nestebima.

2 lentelė. Kardiomiopatijų atvejų pasiskirstymas pagal fenotipus

	HKMP	DKMP	ADS KMP	NDKS KMP	ATTR amiloidozė	Kitos retos			Iš viso:
						Fabry	Mitochondrinė liga	TBRS	
Probandai	222	20	6	10	13	4	1	1	277
Giminaičiai G+ ir F+	13	0	1	3	0	1	2	2	22
Giminaičiai G+ ir F-	11	0	1	0	2	0	0	0	14
Iš viso:									313

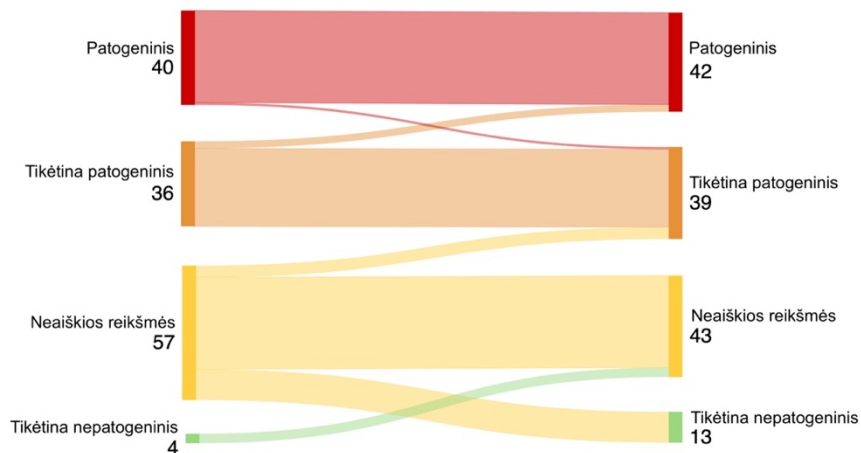
ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; F – fenotipas; G – genotipas; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; TBRS – Tatton-Brown-Rahman sindromas; TTR – transtiretinai.

Fabry kardiomiopatija nustatyta 4 į tyrimą įtrauktiems probandoms (2 moterims ir 2 vyrams) ir vienam giminaičiui. Amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu – 44 [39–50] m. Fabry nefropatija nustatyta 3 tiriamiesiems, iš jų dviems atlikta inkstų transplantacija. Neurosensorinis prikurtimas nustatytas dviems, o Fabry ligai būdingi pakitimai akyse – 3 pacientams. Trims pacientams skirtas gydymas pakaitine fermentų terapija agalzidaze beta ir vienam agalzidaze alfa. Vienai pacientei skirtas gydymas farmakologine šaperonų terapija – migalastatu.

Mitochondrinė liga ir Tatton-Brown-Rahman sindromas detaliau nagrinėjami 4.4 skyriuje.

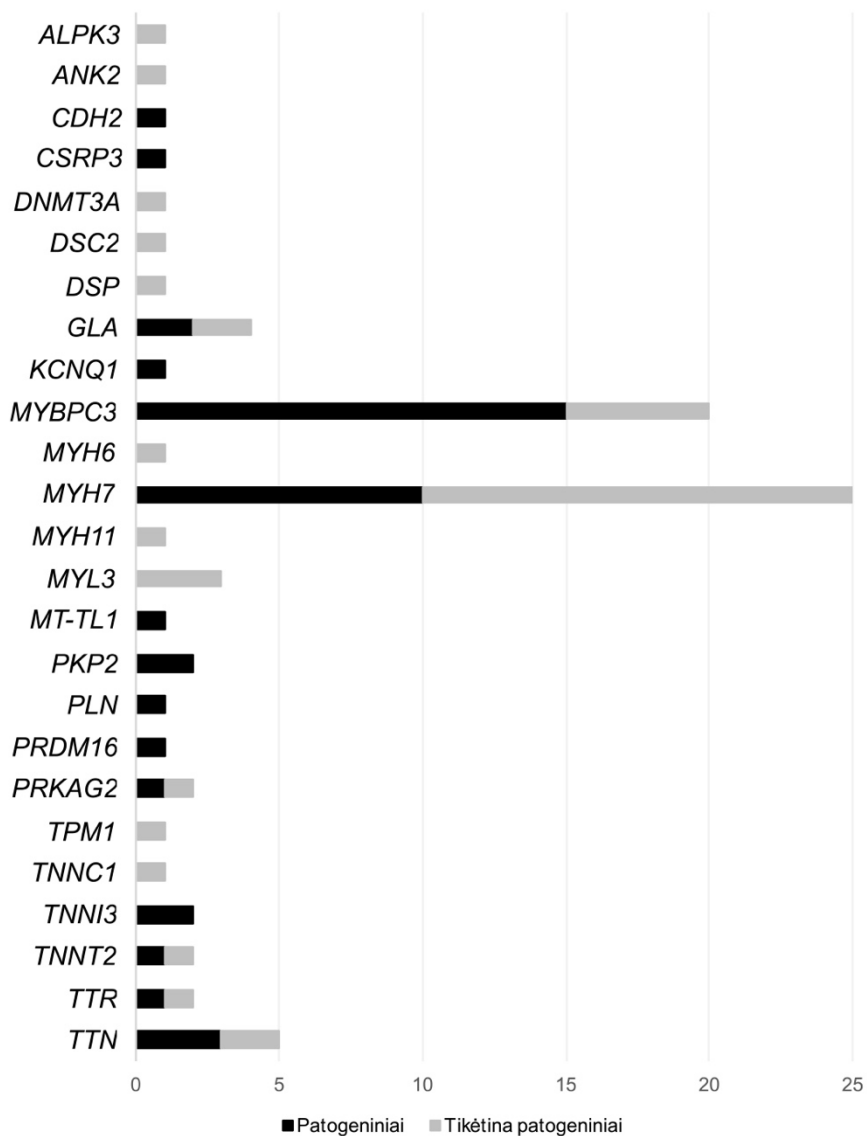
4.2. Kardiomiopatijų genetinių priežasčių architektūra

Atlikus tiriamiesiems nustatytų genų variantų pakartotinę analizę, trys tikėtina patogeniniai variantai perklasifikuoti į patogeninius (8 pav.). Vieno patogeninio varianto klasifikacija buvo pakeista į tikėtina patogeninį. Iš 57 neaiškios reikšmės variantų 5 (8,7 %) buvo perklasifikuoti į tikėtina patogeninius, 13 (22,8 %) variantų klasifikacija pakeista į tikėtina nepatogeninius, o dauguma 39 (68,4 %) išliko neaiškios reikšmės. Keturi anksčiau nurodyti variantai klasifikuoti į neaiškios reikšmės. Po pakartotinės genų variantų analizės iš viso nustatyti 42 patogeniniai (101 tiriamajam) ir 39 tikėtina patogeniniai variantai (69 tiriamajam) (9 pav. ir 3 priedas). Neaiškios reikšmės variantai nurodyti 4 priede.



8 pav. Tyrimo metu nustatytų genetinių variantų perklasifikavimo schema

Patogeniniai variantai pažymėti raudona spalva, tikėtina patogeniniai – oranžine, neaiškios reikšmės – geltona, tikėtina nepatogeniniai – žalia. Kairėje pusėje pateikta pirminė variantų klasifikacija, dešinėje – variantų klasifikacija po pakartotinės genų variantų analizės. Kreivių storis atitinka genų variantų skaičių. Linijomis iliustruojami variantų klasifikacijos pasikeitimai po pakartotinės genų variantų analizės.



9 pav. Tyrimo metu nustatytų P/TP variantų pasiskirstymas
Paveiksle pateiktas nustatytų genų variantų skaičius.

Asmenų, turinčių HKMP fenotipą (probandų ir giminaičių), grupėje P/TP variantai nustatyti 113 tiriamųjų (48,1 %), iš jų patogeniniai variantai nustatyti 30,6 proc., o tikėtina patogeniniai – 17,4 proc. tiriamųjų (3 lentelė). Asmenims, kuriems nustatytas DKMP fenotipas, P/TP variantai identifikuoti 8 (40,0 %) tiriamiesiems, iš kurių dominavo tikėtina patogeniniai – 5 (25,0 %) (3 lentelė). Penkiems (71,4 %) asmenims, sergantiems ADS KMP, nustatyti P/TP variantai. Tiriamųjų, turinčių NDKS KMP fenotipą, grupėje P/TP variantai identifikuoti 5 (38,5 %) asmenims. Tiriamiesiems, kuriems nustatyta širdies ATTR amiloidozė, P/TP variantai nustatyti 5 (38,4 %) asmenims.

3 lentelė. Genų variantų patogeniškumo pasiskirstymas pagrindinių kardiomiopatijų fenotipų grupėse

	HKMP	DKMP	ADS KMP	NDKS KMP	ATTR
Patogeniniai variantai	72 (30,6 %)	3 (15,0 %)	2 (28,6 %)	3 (23,1 %)	1 (7,7 %)
Tikėtina patogeniniai variantai	41 (17,4 %)	5 (25,0 %)	3 (42,9 %)	2 (15,4 %)	4 (30,8 %)
Keli patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai	7 (3,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Neaiškos reikšmės variantai*	41 (17,4 %)	6 (30,0 %)	3 (42,9 %)	3 (23,1 %)	0 (0,0 %)
Iš viso (probandai ir giminaičiai, turintys fenotipą)	235 (100,0 %)	20 (100,0 %)	7 (100,0 %)	13 (100,0 %)	13 (100,0 %)

*Tiriamiesiems galėjo būti nustatyti keli neaiškos reikšmės ir kiti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai.

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; ATTR – transtiretino amiloidozė; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija.

Keli P/TP variantai nustatyti 7 (3,0 %) asmenims, turintiems HKMP fenotipą (4 lentelė). Vienam pacientui nustatyti *MYBPC3* tikėtina patogeninis c.1343T>C ir patogeninis *CHD2* c.1219G>A variantai. *CHD2* geno variantas aprašytas mokslinėje literatūroje asmenims, kuriems diagnozuota ADS KMP [130]. Tiriamajam vyravo HKMP fenotipas su KS nekompaktiškumo požymiais. Vienai šeimai nustatytas HKMP ir ilgo QT sindromas, identifikuoti patogeniniai *MYBPC3* c.1484G>A ir *KCNQ1* c.477+1G>A variantai. Dvidešimt septynerių metų amžiaus probandai ir jos 33 m. broliui nustatyta asimetrinė KS hipertrofija ir ženklus QTc pailgėjimas. Kitos šeimos

trims asmenims nustatyti du patogeniniai *MYBPC3* geno c.3530_3531insG ir *PLN* geno c.26_29dup variantai. Abu genai siejami su HKMP. Šie variantai identifikuoti 75 m. probandai, jos dukrai ir anūkui, kuriems nustatytas HKMP fenotipas. Visiems šeimos nariams buvo implantuotas IKD dėl didelės SSM rizikos. Vienam pacientui nustatyti du *MYBPC3* geno patogeniniai variantai : c.3815-1G>A ir c.1483C>T. Šiam pacientui, sulaukus 38 m., dėl progresuojančio širdies nepakankamumo atliktas KS pavaduojančio prietaiso implantavimas.

4 lentelė. Tiriamųjų, sergančių hipertrofine kardiomiopatija, kuriems nustatyti keli patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai, duomenys

1 variantas	2 variantas	Pacientų skaičius
<i>MYBPC3</i> geno TP variantas NM_000256.3:c.1343T>C, p.(Phe448Ser)	<i>CHD2</i> geno P variantas NM_001792.5:c.1219G>A, p.(Asp407Asn)	1
<i>MYBPC3</i> geno P variantas NM_000256.3:c.1484G>A, p.(Arg495Gln)	<i>KCNQ1</i> geno P variantas NM_000218.3:c.477+1G>A	2
<i>MYBPC3</i> geno P variantas NM_000256.3:c.3530_3531insG, p.(Phe1177LeufsTer31)	<i>PLN</i> geno P variantas NM_002667.3:c.26_29dupGCTC, p.(Ala11LeufsTer10)	3
<i>MYBPC3</i> geno P variantas NM_000256.3:c.3815-1G>A	<i>MYBPC3</i> geno P variantas NM_000256.3:c.1483C>T, p.(Arg495Trp)	1

P – patogeninis; TP – tikėtina patogeninis.

Daugiausia P/TP genų variantų nustatyta *MYBPC3* ir *MYH7* genuose. *MYBPC3* geno variantai 100 proc. būdingi HKMP (5 lentelė). Kita vertus *MYH7* 12 proc. variantų nustatyti DKMP tiriamųjų grupėje ir 88 proc. – HKMP tiriamųjų grupėje. *MYBPC3* gene variantų molekulinės patologijos pasekmės buvo skirtingos. Dažniausi – *missense* variantai (30 %), kiek retesni splaisingo ir rėmelio poslinkio nesukeliančios insercijos/delecijos (atitinkamai apie 10 proc.). Dažniausias *MYH7* geno mutacijų tipas – *missense* (96 %).

Iš viso nustatyti 5 baltymą trumpinantys *TTN* geno variantai, iš kurių du – rėmelio poslinkio, trys – *nonsense* variantai, susiję su DKMP fenotipu (3 lentelė).

Fabry liga sergantiems pacientams nustatyti 4 skirtingi *GLA* geno variantai (9 pav.). Tikėtina patogeninis *missense* c.270C>G variantas nustatytas 50 m. moteriai ir jos 25 m. sūnui. Kitas patogeninis *missense* c.703T>G variantas

patvirtintas 60 m. pacientei. Tikėtina patogeninis rėmelio poslinkio nesukeliantis pokytis c.796_801+3delinsTATA nustatytas 39 m. vyrui. Patogeninis *nonsense* c.1024C>T variantas patvirtintas 44 m. vyrui.

5 lentelė. Dažniausių genų variantų tipai ir jiems būdingi fenotipai

Tipai	MYBPC3	MYH7
<i>Missense</i>	6 (30 %)	24 (96 %)
<i>Nonsense</i>	5 (25 %)	0 (0 %)
Rėmelio poslinkio	5 (25 %)	0 (0 %)
Splaisingo	2 (10%)	1 (4 %)
Indel	2 (10 %)	0 (0 %)
Būdingas fenotipas		
HKMP	20 (100 %)	22 (88 %)
DKMP	0 (0 %)	3 (12 %)
Iš viso skirtingų variantų:	20	25

DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija.

Aritmogenine dešiniojo skilvelio kardiomiopatija sergantiems pacientams nustatyti trys skirtingų genų variantai: tikėtina patogeninis *DSC2* geno c.577_624del, patogeninis *PKP2* geno c.2357+1G>A ir tikėtina patogeninis *TPM1* geno c.112G>T. Taip pat NDKS KMP sergantiems asmenims nustatyti trys skirtingų genų variantai: tikėtina patogeninis *DSP* geno c.2001G>A, tikėtina patogeninis *MYH11* geno c.5324_5325del ir patogeninis *PRDM16* geno c.259C>T variantas. PRKAG2 sindromas, priskiriamas HKMP genokopijoms, identifikuotas dviems moterims, kurioms nustatyti *missense* patogeninis c.905G>A ir tikėtina patogeninis c.1642T>C variantai.

Iš viso tyrimo metu nustatyti 24 mokslinėje literatūroje neaprašyti P/TP variantai (6 lentelė). Dauguma šių variantų (54,2 %; n = 13) buvo susiję su HKMP fenotipu (7 lentelė). Keturi variantai lėmė DKMP, trys – NDKS KMP ir du – Fabry ligos fenotipą. Vyravo tikėtina patogeniniai variantai, jų identifikuota 17 (70,8 %). Daugiausia mokslinėje literatūroje neaprašytų P/TP variantų nustatyta *MYH7* gene (29,2 %; n = 7) (8 lentelė). *MYBPC3* gene nustatyti trys nauji P/TP variantai, iš kurių c.1996A>T variantas identifikuotas dviems negiminingiems probandams. Patogeninis c.3530_3531insG variantas *MYBPC3* gene nustatytas trimis vienos šeimos asmenims, kuriems taip pat identifikuotas patogeninis *PLN* geno c.26_29dup variantas. *GLA* ir *TTN* genuose nustatyta po du mokslinėje literatūroje neaprašytus P/TP variantus.

6 lentelė. Mokslinėje literatūroje neaprašyti genų variantai

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>ALPK3</i>	TP	NM_020778.5	c.2956del	NP_065829.4	p.Ala986GlnfsTer12	Rėmelio poslinkio	1 Pro	HKMP
<i>ANK2</i>	TP	NM_001148.4	c.2683C>T	NP_001139.3	p.Arg895Ter	<i>Nonsense</i>	1 Pro	HKMP
<i>CSRP3</i>	P	NM_003476.4	c.120C>A	NP_003467.1	p.Cys40Ter	<i>Nonsense</i>	1 Pro	HKMP
<i>DNMT3A</i>	TP	NM_022552.4	c.2324C>A	NP_072046.2	p.Ser775Tyr	<i>Missense</i>	1 Pro, 2G	TBRS
<i>DSP</i>	TP	NM_004415.4	c.2001G>A	NP_004406.2	p.Trp667Ter	<i>Nonsense</i>	1G	NDKS KMP
<i>GLA</i>	P	NM_000169.3	c.703T>G	NP_000160.1	p.Ser235Ala	<i>Missense</i>	1 Pro	Fabry
<i>GLA</i>	TP	NM_000169.3	c.796_801+3delins TATA	NP_000160.1	p.?	Indel	1 Pro	Fabry
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1996A>T	NP_000247.2	p.Lys666Ter	<i>Nonsense</i>	2 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.2603_2612del	NP_000247.2	p.Gly868AlafsTer8	Rėmelio poslinkio	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3530_3531insG	NP_000247.2	p.Phe1177LeufsTer31	Rėmelio poslinkio	1P, 2G	HKMP
<i>MYH6</i>	TP	NM_002471.4	c.1662C>A	NP_002462.2	p.Tyr554Ter	<i>Nonsense</i>	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.936C>A	NP_000248.2	p.Phe312Leu	<i>Missense</i>	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.947G>A	NP_000248.2	p.Gly316Glu	<i>Missense</i>	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1385T>C	NP_000248.2	p.Ile462Thr	<i>Missense</i>	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1408-1G>A	NP_000248.2	p.?	Splaisingo	1 Pro, 1 G	DKMP

6 lentelė (tęsinys). Mokslinėje literatūroje neaprašyti genų variantai

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2390C>T	NP_000248.2	p.Ala797Val	<i>Missense</i>	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2492A>C	NP_000248.2	p.Lys831Thr	<i>Missense</i>	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.4822C>T	NP_000248.2	p.Arg1608Cys	<i>Missense</i>	1 Pro	DKMP
<i>MYH11</i>	TP	NM_002474.3	c.5324_5325del	NP_002465.1	p.Thr1775ArgfsTer9	Rėmelio poslinkio	1 Pro	NDKS KMP
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.433A>C	NP_000249.1	p.Asn145His	<i>Missense</i>	1 Pro	HKMP
<i>PRDM16</i>	P	NM_022114.4	c.259C>T	NP_071397.3	p.Arg87Ter	<i>Nonsense</i>	1 Pro	NDKS KMP
<i>TPM1</i>	TP	NM_001018008.2	c.112G>T	NP_001018008.1	p.Glu38Ter	<i>Nonsense</i>	1 Pro	ADS KMP
<i>TTN</i>	TP	NM_001267550.2	c.69923_69926dup	NP_001254479.2	p. Lys23309AsnfsTer2	Rėmelio poslinkio	1 Pro	DKMP
<i>TTN</i>	P	NM_001267550.2	c.89839C>T	NP_001254479.2	p.Arg29947Ter	<i>Nonsense</i>	1 Pro	DKMP

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; G – giminaitis; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; P – patogeninis; Pro – probandas; TP – tikėtina patogeninis; TBRs – Tatton-Brown-Rahman sindromas.

DNMT3A geno tikėtina patogeninis variantas c.2324C>A pirmą kartą aprašytas šio darbo metu trimis vienos šeimos asmenims (6 lentelė) [129]. *DNMT3A* genas siejamas su labai retu TBRS. Detalesnė šio varianto analizė pateikiama 4.4 skyriuje.

7 lentelė. Mokslinėje literatūroje neaprašytų genų variantų pasiskirstymas pagal patogeniškumą ir kardiomiopatijų fenotipus

Variantų patogeniškumas	HKMP	DKMP	NDKS KMP	Fabry	ADS KMP	TBRS	Iš viso
Patogeniniai	4 (30,8 %)	1 (25,0 %)	1 (33,3 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	7 (29,2 %)
Tikėtina patogeniniai	9 (69,2 %)	3 (75,0 %)	2 (66,7 %)	1 (50,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	17 (70,8 %)
Iš viso*	13 (54,2 %)	4 (16,7 %)	3 (12,5 %)	2 (8,3 %)	1 (4,2 %)	1 (4,2 %)	24 (100,0 %)

*Procentinė išraiška apskaičiuota nuo visų mokslinėje literatūroje neaprašytų variantų skaičiaus – 24 (100,0 %).

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; TBRS – Tatton-Brown-Rahman sindromas.

8 lentelė. Mokslinėje literatūroje neaprašytų genų variantų pasiskirstymas pagal dažniausius genus

Mutacijų tipas	<i>MYH7</i>	<i>MYBPC3</i>	<i>GLA</i>	<i>TTN</i>
Missense	6 (85,7 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Nonsense	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Rėmelio poslinkio	0 (0,0 %)	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Splaisingo	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Indel	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Iš viso	7 (100,0 %)	3 (100,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)

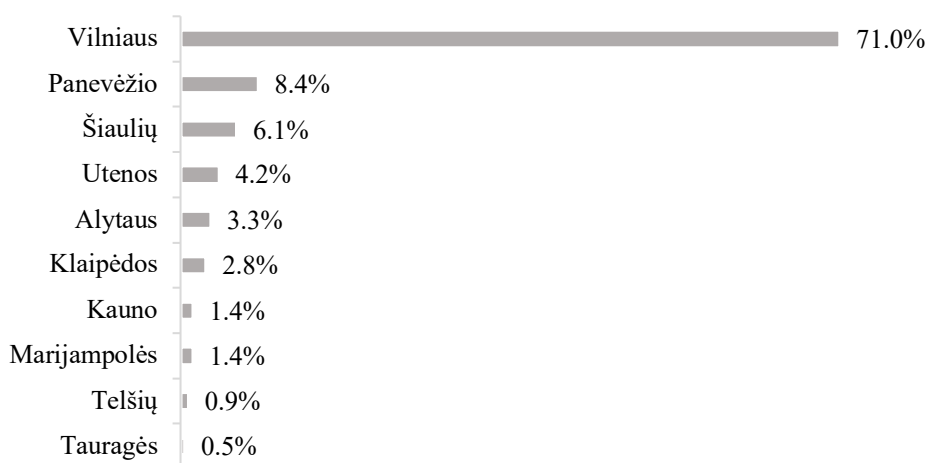
4.3. Hipertrofinės kardiomiopatijos genetinių priežasčių sąsajos su fenotipine išraiška

Šiame skyriuje aprašomos didžiausios šio tyrimo kardiomiopatijų grupės – HKMP – genotipo sąsajos su fenotipu. Skyrius suskirstytas į dvi pagrindines dalis. Pirmojoje dalyje nagrinėjami HKMP fenotipo skirtumai tarp dviejų tiriamųjų grupių: vienoje nustatyti P/TP variantai (P/TP+), kitoje – genetiniai variantai nenustatyti (P/TP–). Į šią analizę įtraukti tik negiminingi asmenys, kuriems kliniškai nustatyta HKMP. Antroje dalyje analizuojami tik dažniausiai nustatomų HKMP genų *MYBPC3* ir *MYH7* ir jų variantų skirtumai. Į šią analizę buvo įtraukti ir giminaičiai, kuriems minėtuose genuose nustatyti P/TP variantai ir fenotipiniai HKMP požymiai.

4.3.1. Hipertrofinės kardiomiopatijos grupių fenotipo palyginimas priklausomai nuo genotipo

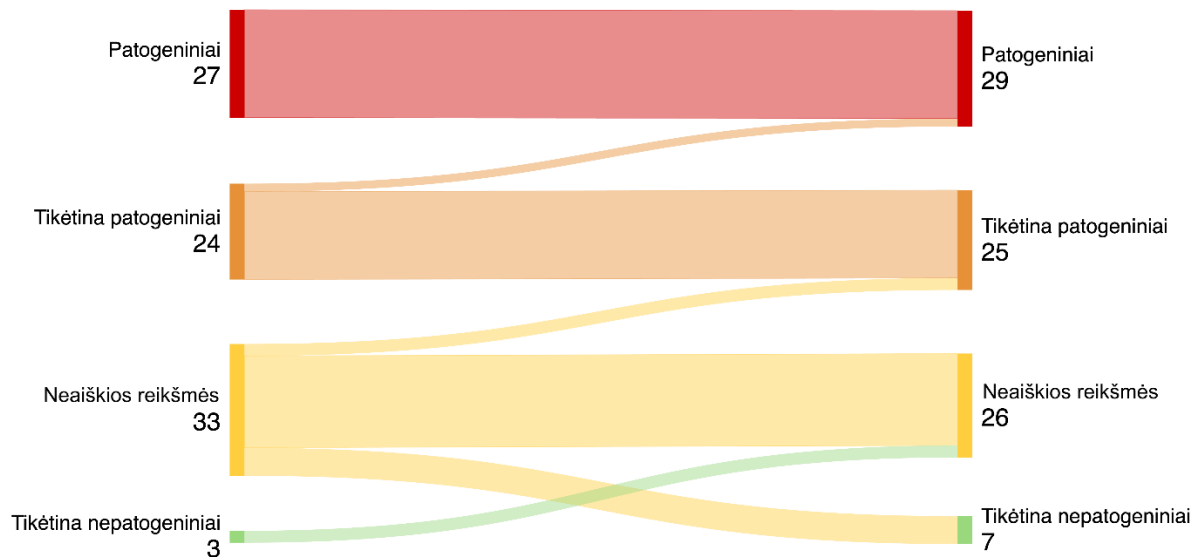
4.3.1.1. Demografinė ir genetinė charakteristika

Iš 222 probandų, turinčių HKMP fenotipą, į analizę buvo neįtraukti 4 asmenys, kuriems nustatytas daugiau negu vienas P/TP variantas, 2 tiriamieji, kuriems nustatyti *PRKAG2* geno P/TP variantai, ir 2 asmenys, kuriems nustatyti *MYH6*, *ANK2* genų, turinčių ribotus HKMP patogeniškumo įrodymus, variantai (6 pav.). Į galutinę analizę įtraukta 214 probandų, kuriems nustatyta HKMP, iš jų 42,1 proc. sudarė moterys. Hipertrofinės kardiomiopatijos amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu – 52 [38–62] m. Dauguma tiriamųjų buvo iš Vilniaus apskrities (10 pav.).



10 pav. Tiriamųjų gyvenamosios vietos pasiskirstymas pagal apskritį

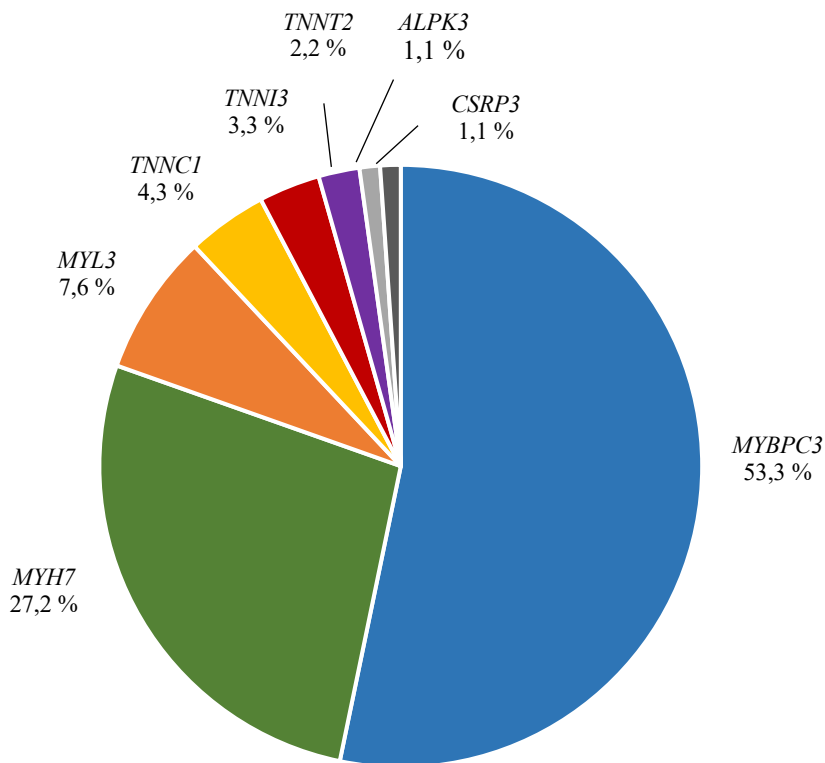
Atlikus pakartotinę genų, susijusių su HKMP variantų analizę, 2 tikėtina patogeniniai variantai perklasifikuoti į patogeninius (11 pav.). Iš 33 neaiškios reikšmės variantų 7 (21,2 %) klasifikacija buvo pakeista į tikėtina nepatogeninius, 3 (9,1 %) perklasifikuoti į tikėtina patogeninius, o dauguma (23; 69,7 %) išliko neaiškios reikšmės. Trys ankščiau nenurodyti variantai perklasifikuoti į neaiškios reikšmės.



11 pav. *Hipertrofinės kardiomiopatijos genetinių variantų perklasifikavimo schema*

Patogeniniai variantai pažymėti raudona spalva, tikėtina patogeniniai – oranžine, neaiškos reikšmės – geltona, tikėtina nepatogeniniai – žalia. Kairėje pusėje pateikta pirminė variantų klasifikacija, dešinėje – variantų klasifikacija po pakartotinės genų variantų analizės. Kreivių storis atitinka genų variantų skaičių. Linijomis iliustruojami variantų klasifikacijos pasikeitimai po pakartotinės genų variantų analizės.

Pagal genetinių tyrimų rezultatus HKMP sergantys pacientai suskirstyti į dvi grupes. Pirmąją grupę sudarė 92 (43,0 %) asmenys, kuriems nustatyti 48 skirtingi P/TP, susiję su HKMP, variantai (P/TP+), iš kurių 10 neaprašyti mokslinėje literatūroje (5 priedas). Baltymą trumpinantys P/TP variantai nustatyti 31, *missense* – 59 ir delecijos, kurios nelemia skaitymo rėmelio poslinkio, – 2 asmenims. Dažniausiai identifikuoti *MYBPC3* geno P/TP variantai (n = 49), rečiau – *MYH7* (n = 25) ir kitų genų P/TP variantai (n = 13) (12 pav.). Antrajai grupei priklausė 122 HKMP sergantys pacientai, kuriems P/TP variantų nenustatyta arba nustatyti neaiškos reikšmės variantai (P/TP–).



12 pav. Nustatytų P/TP variantų pasiskirstymas su HKMP siejamuose genuose
HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; P/TP – patogeninis/ tikėtina patogeninis.

4.3.1.2. Genetinių variantų ir HKMP požymių sąsaja

Lyginant P/TP+ ir P/TP– grupes, nustatyta, kad P/TP variantus turintiems asmenims HKMP simptomai pasireiškė statistiškai reikšmingai anksčiau (mediana, pirmasis ir trečiasis kvartiliai 41,5 [31,0–56,0] m. vs. 52,5 [45,0–63,0] m., $p < 0,001$). Taip pat P/TP+ grupei anksčiau nustatyta HKMP diagnozė (43,5

[32,3–58,0] vs. 54,0 [45,8–65,0] m., $p < 0,001$), dažnesnis pertvarinis HKMP tipas (92,4 % vs. 77,9 %, $p = 0,004$) (9 lentelė). Priešingai, P/TP– grupėje nustatyta daugiau gretutinių ligų ir dažniau skirti kalcio kanalų blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ar angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) ($p < 0,001$). Taip pat šios grupės tiriamiesiems rečiau nustatyta HKMP šeiminė ir SŠM anamnezė (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p = 0,026$). Bendrai KSIT obstrukcija identifikuota 37,4 proc. pacientų, hemodinamiškai reikšminga KSIT obstrukcija (G maks. >50 mmHg) – 28,5 proc. tiriamųjų, o KS viršūnės aneurizma – tik 4,2 proc. asmenų, tačiau reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Pirminio ištyrimo metu 5 m. HKMP SŠM rizikos procentas buvo didesnis P/TP+ grupėje (2,7 [1,9–3,8] %) palyginus su P/TP– grupe (1,9 [1,5–2,6] %) ($p < 0,001$). Elektrokardiogramoje KS hipertrofijos požymiai rečiau identifiukuoti P/TP+ grupėje (66,3 % vs. 80,3 %, $p = 0,020$) (10 lentelė). Taip pat P/TP+ grupėje rečiau nustatyti repolarizacijos sutrikimo požymiai (46,7 % vs. 23,0 %, $p < 0,001$), įskaitant rečiau registruotus neigiamus T dantelius šoninėse derivacijose (44,6 % vs. 73,0 %, $p < 0,001$). Atliekant širdies vaizdinius tyrimus, nustatytas P/TP variantas buvo statistiškai reikšmingai susijęs su storesne KS sienele (maksimalus storis) (17,5 [15,0–21,0] mm vs. 17,0 [15,0–19,0] mm, $p = 0,009$ TTE ir 21,0 [18,0–23,0] mm vs. 18,0 [16,0–20,0] mm, $p < 0,001$ ŠMRT). Taip pat šiems asmenims nustatytas mažesnis KSdd TTE ($4,7 \pm 0,6$ cm ir $5,0 \pm 0,6$ cm, $p = 0,002$). Daugumai tiriamųjų identifiukuotas VKMK ŠMRT (iš viso – 88,0 %), kuris tarp grupių nesiskyrė. Vis dėlto VKMK KS pertvaroje dažniau nustatytas P/TP+ pacientams (59,5 % vs. 44,0 %, $p = 0,036$). Klinikiniai simptomai, laboratorinių tyrimų rezultatai, spiroergometrijos rodikliai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

9 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai ir klinikiniai požymiai P/TP+ ir P/TP– grupėse

Rodiklis	Iš viso (n = 214)	P/TP+ (n = 92)	P/TP– (n = 122)	p reikšmė
Moteriška lytis, n (%)	90 (42,1 %)	38 (41,3 %)	52 (42,6 %)	0,847
Amžius simptomų pradžios metu (metai)	50,0 [37,0–61,0]	41,5 [31,0–56,0]	52,5 [45,0–63,0]	<0,001
Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu (metai)	52,0 [38,0–62,0]	43,5 [32,3–58,0]	54,0 [45,8–65,0]	<0,001
HKMP pertvarinis tipas, n (%)	180 (84,1 %)	85 (92,4 %)	95 (77,9 %)	0,004
HKMP viršūninis tipas, n (%)	46 (21,5 %)	16 (17,4 %)	30 (24,6 %)	0,204
KS asimetrinė hipertrofija, n (%)	200 (93,5 %)	91 (98,9 %)	109 (89,3 %)	0,005
KSIT obstrukcija, n (%)	80 (37,4 %)	30 (32,6 %)	50 (41,0 %)	0,210
Hemodinamiškai reikšminga KSIT obstrukcija (Gmaks. >50 mmHg), n (%)	61 (28,5 %)	21 (22,8 %)	40 (32,8 %)	0,110
Midventrikulinė obstrukcija, n (%)	26 (12,1 %)	12 (13,0 %)	14 (11,5 %)	0,728
KS viršūnės aneurizma, n (%)	9 (4,2 %)	2 (2,2 %)	7 (5,7 %)	0,306
5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo metu (%)	2,2 [1,7–3,2]	2,7 [1,9–3,8]	1,9 [1,5–2,6]	<0,001
Šeiminė HKMP anamnezė, n (%)	23 (10,7 %)	19 (20,7 %)	4 (3,3 %)	<0,001
Šeiminė SŠM anamnezė, n (%)	29 (13,6 %)	18 (19,6 %)	11 (9,0 %)	0,026
Simptomai pirminio ištyrimo metu				
Dusulys, n (%)	134 (62,6 %)	58 (63,0 %)	76 (62,3 %)	0,911
Skausmas krūtinėje, n (%)	95 (44,4 %)	40 (43,5 %)	55 (45,1 %)	0,815
Sinkopė, n (%)	17 (7,9 %)	8 (8,7 %)	9 (7,4 %)	0,724
Širdies permušimai, n (%)	81 (37,9 %)	37 (40,2 %)	44 (36,1 %)	0,535
Gretutinės ligos				
Pirminė arterinė hipertenzija, n (%)	150 (70,1 %)	51 (55,4 %)	99 (81,1 %)	<0,001

9 lentelė (tęsinys). *Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai ir klinikiniai požymiai P/TP+ ir P/TP– grupėse*

Rodiklis	Iš viso (n = 214)	P/TP+ (n = 92)	P/TP- (n = 122)	p reikšmė
Gretutinės ligos				
Koronarinė širdies liga, n (%)	39 (18,2 %)	8 (8,7 %)	31 (25,4 %)	0,002
Dislipidemija, n (%)	117 (54,7 %)	41 (44,6 %)	76 (62,3 %)	0,010
Cukrinis diabetas, n (%)	20 (9,3 %)	4 (4,3 %)	16 (13,1 %)	0,029
NŠA funkcinė klasė, n (%)				
I	21 (9,8 %)	10 (10,9 %)	11 (9,0 %)	0,903
II	75 (35,0 %)	32 (34,8 %)	43 (35,2 %)	
III	51 (23,8 %)	20 (21,7 %)	31 (25,4 %)	
Medikamentinis gydymas pirminio ištyrimo metu				
Beta-adreno blokatoriai, n (%)	180 (84,1 %)	75 (81,5 %)	105 (86,1 %)	0,368
Kalcio kanalų blokatoriai, n (%)	64 (29,9 %)	16 (17,4 %)	48 (39,3 %)	<0,001
Amiodaronas, n (%)	11 (5,1 %)	5 (5,4 %)	6 (4,9 %)	0,865
AKFI/ARB, n (%)	124 (57,9 %)	40 (43,5 %)	84 (68,9 %)	<0,001
MRA, n (%)	33 (15,4 %)	10 (10,9 %)	23 (18,9 %)	0,109
Kilpiniai diuretikai, n (%)	15 (7,0 %)	6 (6,5 %)	9 (7,4 %)	0,808
Tiazidiniai arba į tiazidinius panašūs diuretikai, n (%)	52 (24,3 %)	17 (18,5 %)	35 (28,7 %)	0,085
Antikoagulantai, n (%)	44 (20,6 %)	16 (17,4 %)	28 (23,0 %)	0,319

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; ARB – angiotenzino receptorių blokatorius; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KS – kairysis skilvelis; KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo traktas; MRA – mineralokortikoidų receptorių agonistai; NŠA – Niujorko širdies asociacija; P/TP+ – grupė, kurios tiriamiesiems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; SŠM – staigi širdinė mirtis.

10 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, fenotipiniai požymiai P/TP+ ir P/TP– grupėse

Rodiklis	N	Iš viso	P/TP+ (n = 92)	P/TP– (n = 122)	p reikšmė
EKG					
KS hipertrofijos požymiai, n (%)	212	158 (74,5 %)	60 (66,7 %)	98 (80,3 %)	0,024
Neigiami T danteliai šoninėse derivacijose, n (%)	213	129 (60,6 %)	40 (44,0 %)	89 (73,0 %)	<0,001
Nėra repoliarizacijos sutrikimų, n (%)	213	71 (33,3 %)	43 (47,3 %)	28 (23,0 %)	<0,001
TTE					
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	214	17,0 [15,0–20,0]	17,5 [15,0–21,0]	17,0 [15,0–19,0]	0,009
KSdd (cm)	214	4,8±0,6	4,7±0,6	5,0±0,6	0,002
KP storis (cm)	214	4,3 [3,8–4,7]	4,2 [3,7–4,6]	4,3 [4,0–4,8]	0,072
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	214	46,7 [36,9–58,9]	46,7 [37,5–56,0]	46,7 [36,7–60,5]	0,589
E/A	202	1,0 [0,7–1,6]	1,2 [0,8–1,7]	0,95 [0,70–1,4]	0,056
Kardiopulmoninis fizinio krūvio mėginys					
VO2 max (ml/min/kg ²)	117	20,6 [17,8–24,6]	20,5 [16,9–25,0]	21,5 [18,7–23,7]	0,599
Anaerobinis slenkstis (%)	117	51,5 [43,0–62,0]	50 [43,0–59,5]	54,0 [44,0–65,0]	0,176
Laboratoriniai tyrimai					
Troponinas I (ng/l)	192	16,5 [8,0–48,3]	24,0 [8,0–66,0]	14,5 [7,0–37]	0,132
BNP (ng/l)	206	120,6 [56,1–69,4]	123,7 [58,1–292,6]	118,5 [53,5–261,8]	0,589
ŠMRT					
KS IF (%)	184	72,0 [63,0–77,0]	71,0 [63,5–76,0]	72,0 [61,5–78,0]	0,679
Indeksuotas KS galinis diastolinis tūris (ml/m ²)	183	65,5 [55,0–80,0]	62,0 [55,0–76,5]	68,0 [55,0–82,0]	0,460
Indeksuotas KS galinis sistolinis tūris (ml/m ²)	183	19,0 [14,0–27,0]	19,5 [13,0–25,5]	19,0 [14,0–27,0]	0,960
Indeksuotas KS sistolinis tūris (ml/m ²)	183	45,0 [38,0–55,0]	44,0 [39,0–53,0]	49,0 [38,0–58,0]	0,353

10 lentelė (tęsinys). Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, fenotipiniai požymiai P/TP+ ir P/TP– grupėse

Rodiklis	N	Iš viso	P/TP+ (N=92)	P/TP– (N=122)	p reikšmė
ŠMRT					
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	184	19,0 [17,0–22,0]	21,0 [18,0–23,0]	18,0 [16,0–20,0]	<0,001
Miokardo masės indeksas (g/m ²)	176	90 [74,0–104,5]	86,5 [73,0–103,0]	91,0 [75,0–109,0]	0,161
Širdies indeksas (l/min/m ²)	174	3,2 [2,6–3,7]	3,1 [2,6–3,6]	3,2 [2,6–3,9]	0,329
VKMK, n (%)	184	161 (88,0 %)	77 (91,7 %)	84 (84,8 %)	0,158
VKMK KS pertvarinėje sienelėje, n (%)	184	94 (51,1 %)	50 (59,5 %)	44 (44,0 %)	0,036

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu skliaustuose arba mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

EKG – elektrokardiograma; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KP – kairysis prieširdis; KS – kairysis skilvelis; KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras; KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo traktas; P/TP+ – grupė, kurios tiriamiesiems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija; VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.

4.3.1.3. Stebėjimo ir klinikinių išeičių duomenys

Vidutinės stebėjimo trukmės mediana siekė 4,2 [1,6–6,8] m. (11 lentelė). Pacientų P/TP+ grupėje stebėjimo trukmė buvo ilgesnė nei P/TP– grupėje (p = 0,011), tai galima sieti su šios grupės ankstyvesniu amžiumi HKMP diagnozės nustatymo metu. Stebėjimo metu 5 m. HKMP SŠM rizikos procentas išliko didesnis P/TP+ grupėje (2,8 [1,9–4,6] vs. 2,0 [1,5–3,4], p < 0,001). Šiems pacientams dažniau nustatytos indikacijos implantuoti IKD (39,1% vs. 18,9 %, p = 0,001).

Maksimaliam KS sienelės storiui TTE stebėjimo metu įvertinti tarp P/TP+ ir P/TP– grupių naudotas tiesinis mišrusis modelis (13 pav.). P/TP+ pacientų pradinis KS sienelės storis buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu P/TP– grupės tiriamųjų ($\beta = 1,735$, 95% PI [0,859, 2,61], p < 0,001). Vien tik laiko poveikis nebuvo statistiškai reikšmingas ($\beta = 0,104$, 95% PI [-0,042, 0,249], p = 0,162). Genotipo ir laiko sąveika taip pat nebuvo statistiškai reikšminga ($\beta = 0,003$, 95% PI [-0,1995, 0,206], p = 0,977).

11 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, stebėjimo ir klinikinių išeičių duomenys P/TP+ ir P/TP– grupėse

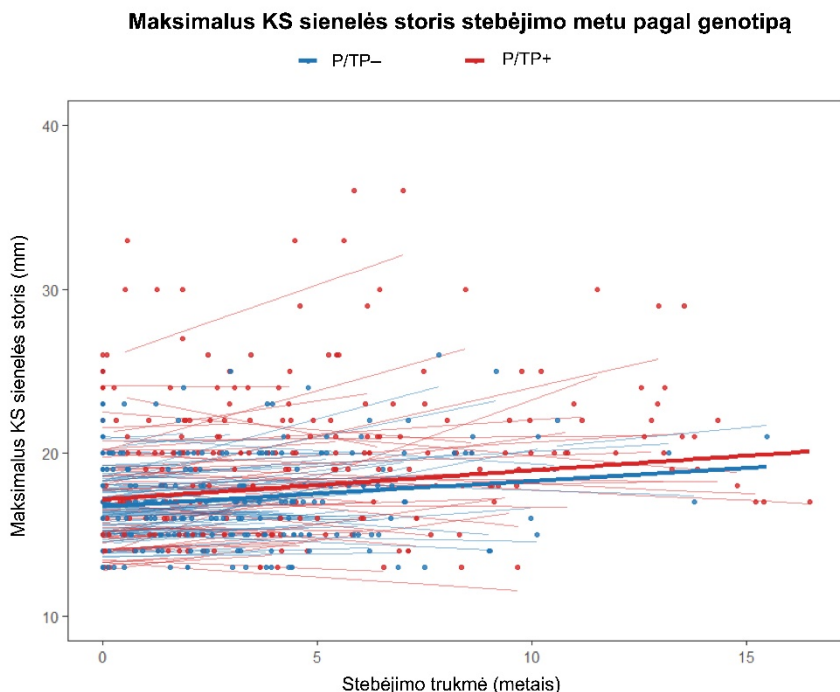
Rodiklis	Iš viso (n = 214)	P/TP+ (n = 92)	P/TP– (n = 122)	<i>p</i> reikšmė
Stebėjimo trukmė (metai)	4,2 [1,6–6,8]	4,5 [1,9–8,6]	3,7 [1,1–5,9]	0,011
5 m. HKMP SŠM rizika stebėjimo metu (%)	2,3 [1,7–3,6]	2,8 [1,9–4,6]	2,0 [1,5–3,4]	<0,001
Pertvaros miektomija, n (%)	10 (4,7 %)	5 (5,4 %)	5 (4,1 %)	0,748
Alkoholinė pertvaros abliacija, n (%)	17 (7,9 %)	6 (6,5 %)	11 (9,0 %)	0,504
Indikacijos IKD implantavimui, n (%)	59 (27,6 %)	36 (39,1 %)	23 (18,9 %)	0,001
EKS implantavimas, n (%)	13 (6,1 %)	3 (3,3 %)	10 (8,2 %)	0,135
Širdies transplantacija arba KS pavaduojančio prietaiso implantavimas, n (%)	3 (1,4 %)	3 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0,078
Prieširdžių virpėjimas, n (%)	62 (29,0 %)	27 (29,3 %)	35 (28,7 %)	0,916
Skilvelinė tachikardija, n (%)	43 (20,1 %)	23 (25,0 %)	20 (16,4 %)	0,120
Insultas (%)	12 (5,6 %)	3 (3,3 %)	9 (7,4 %)	0,195
Mirštamumas dėl visų priežasčių, n (%)	3 (1,4 %)	3 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0,078
Išliekantis pažengęs ŠN (NŠA funkcinė klasė III/IV)	53 (24,8 %)	22 (23,9 %)	31 (25,4 %)	0,802
Progresuojantis ŠN, kai nustatoma progresija iš I/II NŠA funkcinės klasės į III/IV	31 (14,5 %)	13 (14,1 %)	18 (14,8 %)	0,898
ŠN sudėtinė baigtis	60 (28,0 %)	28 (30,4 %)	32 (26,2 %)	0,498
Bendroji sudėtinė baigtis	97 (45,3 %)	44 (47,8 %)	53 (43,4 %)	0,524

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu skliaustuose arba mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

EKS – elektrokardiostimulatorius; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; NŠA – Niujorko širdies asociacija; P/TP+ – grupė, kurios tiriamiesiems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; SŠM – staigi širdinė mirtis; ŠN – širdies nepakankamumas.

Stebėsenos metu 3 asmenys mirė. Visi jie buvo P/TP+ grupėje. Šios mirtys nebuvo tiesiogiai susijusios su HKMP ar SŠM. Viena 58 m. pacientė mirė nuo

sepsio sukkelto sepsinio šoko ir dauginio organų disfunkcijos sindromo. Moteriai buvo nustatytas patogeninis c.1996A>T variantas *MYBPC3* gene ir 51 m. amžiuje jai atlikta širdies transplantacija. Kitas pacientas mirė 70 m. amžiaus po išeminio galvos smegenų infarkto. Vyru buvo identifikuotas tikėtina patogeninis c.170C>G variantas *MYL3* gene. Trečioji pacientė mirė 71 m. amžiaus nuo komplikacijų po plaučių venų izoliavimo procedūros. Moteriai nustatytas patogeninis c.1505G>A variantas *MYBPC3* gene.

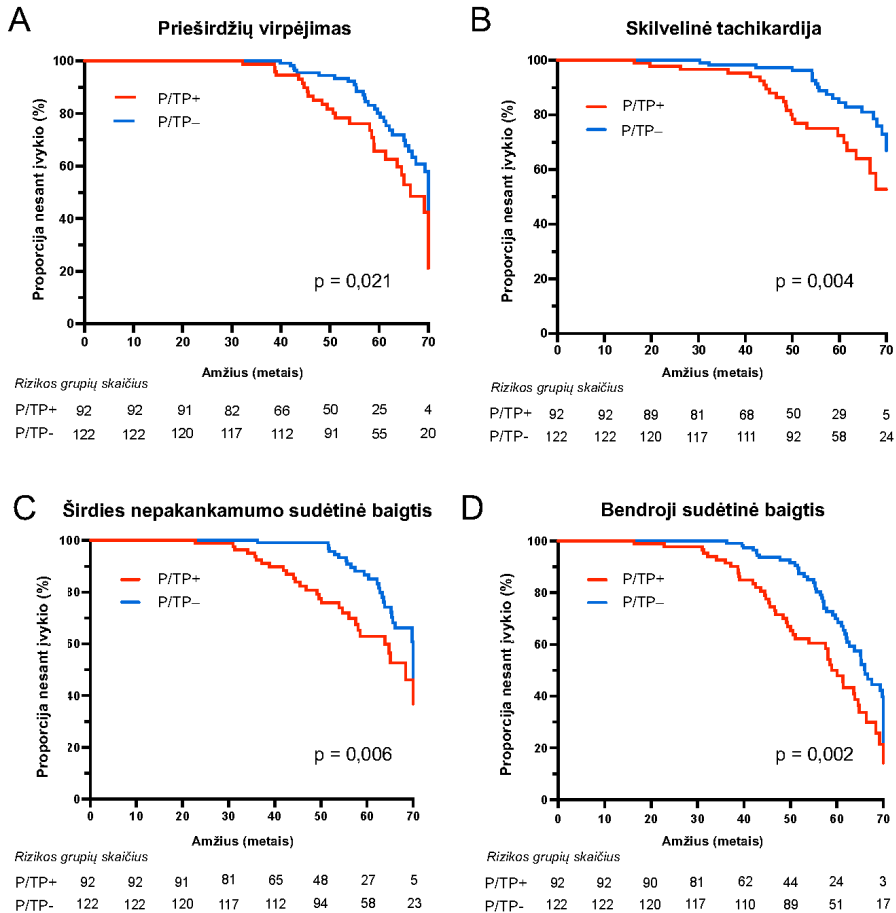


13 pav. Maksimalus kairiojo skilvelio sienelės storis, išmatuotas transtorakalinės echokardiografijos metu, stebėjimo laikotarpiu pagal genotipą

P/TP+ – grupė, kurios tiriamiesiems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti.

Kaplan-Meier išgyvenamumo analizė parodė, kad sergantiems, HKMP ir turintiems P/TP variantus, anksčiau nustatytas PV ($p = 0,021$), skilvelinė tachikardija ($p = 0,004$), sudėtinė ŠN ($p = 0,006$) ir bendroji sudėtinė baigtis ($p = 0,002$) (14 pav.). Statistiškai reikšmingo pažengusio ŠN (III/IV NŠA funkcinė klasė), progresuojančio ŠN (progresija iš I/II NŠA funkcinės klasės į III/IV) ir insulto pasireiškimo skirtumo tarp P/TP+ ir P/TP– grupių nestebėta. Siekiant palyginti šių grupių klinikinių išiečių skirtumus, rizikos santykiai (angl. *hazard ratios*) buvo apskaičiuoti naudojant Cox'o proporcinės rizikos regresijos modelius (15 pav.). Atsižvelgiant į amžių diagnozės

nustatymo metu ir lytį, tiek individualių, tiek sudėtinių vertinamųjų baigčių rizikos santykiai tarp grupių statistškai reikšmingai nesiskyrė. Reikšmingi klinikinių išeičių skirtumai tarp P/TP+ ir P/TP– grupių nustatyti neatsižvelgiant į amžių diagnozės nustatymo metu ir lytį.



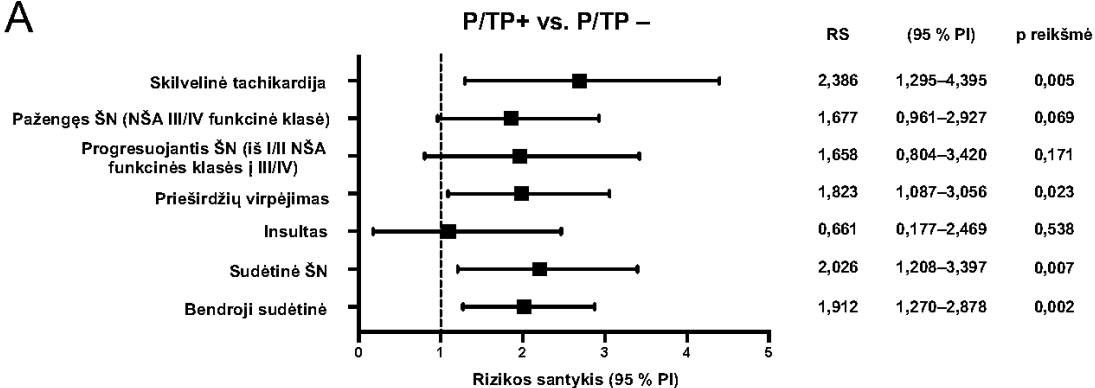
14 pav. Klinikinės išeitys pagal genotipą

Atlikta klinikinių išeičių *Kaplan-Meier* išgyvenamumo analizė tarp P/TP+ ir P/TP– grupių nuo gimimo. A – prieširdžių virpėjimo individuali baigtis; B – skilvelinės tachikardijos individuali baigtis; C – širdies nepakankamumo sudėtinė baigtis; D – bendroji sudėtinė baigtis.

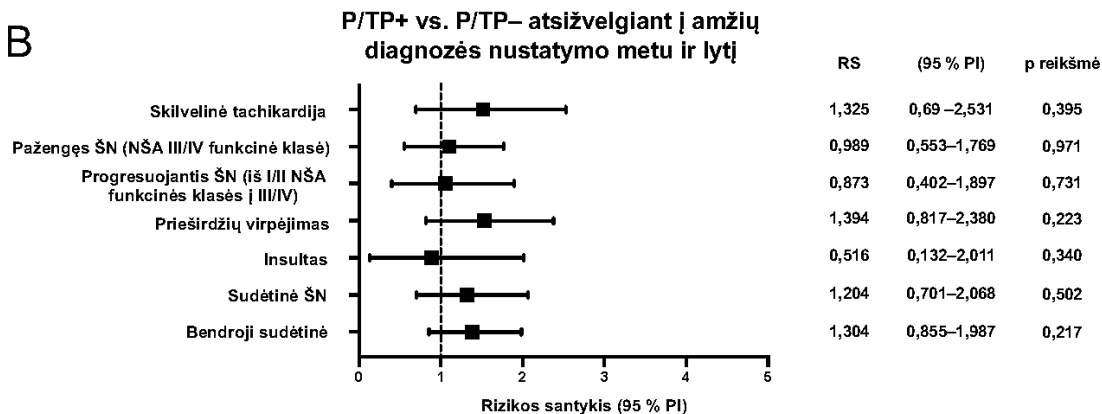
P/TP+ – grupė, kurios tiriamiesiems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai;

P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti.

A



B



15 pav. Individualių ir sudėtinių baigčių rizikos santykiai ir 95 proc. pasikliautiniai intervalai pagal genotipą

A – rizikos santykiai tarp P/TP+ ir P/TP– grupių; B – rizikos santykiai tarp P/TP+ ir P/TP– grupių atsižvelgiant į amžių diagnozės nustatymo metu ir lytį. PI – pasikliautinasis intervalas; P/TP+ – grupė, kurios tiriamiesiems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; RS – rizikos santykis; ŠN – širdies nepakankamumas.

4.3.2. Baltymų struktūros pokyčių įtaka HKMP fenotipiniams rodikliams

Tiriamieji, kuriems nustatyti baltymą trumpinantys P/TP variantai, išsiskyrė ankstyvesne HKMP simptomų pradžia ir amžiumi diagnozės nustatymo metu, palyginti su asmenimis, kuriems nustatyti baltymo netrumpinantys P/TP variantai ir tiriamaisiais, kuriems P/TP variantų nenustatyta ($p < 0,001$) (12 lentelė, 16A pav.). Taip pat asmenims, kuriems nustatyti baltymą trumpinantys P/TP variantai, dažniau identifikuotas HKMP pertvarinis tipas ($p = 0,003$) ir didesnė 5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo ir stebėjimo metu ($p < 0,001$). Gretutinės ligos dažniau nustatytos P/TP– grupėje, tai galima sieti su vyresniu amžiumi HKMP diagnozės nustatymo metu. Šeiminė HKMP ($p < 0,001$) ir SŠM anamnezė ($p = 0,042$) dažniau identifikuota turintiems baltymą trumpinančius P/TP variantus. Nors vaizdiniuose tyrimuose (tiek TTE ($p = 0,025$), tiek ŠMRT ($p < 0,001$) (16B pav.) asmenys, kuriems nustatyti baltymą trumpinantys P/TP variantai išsiskyrė didžiausiu maksimaliu KS sienelės storiu, tačiau KS hipertrofijos požymiai EKG nesiskyrė. Taip pat šiems pacientams rečiau registruoti repolarizacijos sutrikimai EKG ($p < 0,001$). Tiriamiesiems, kuriems nustatyti baltymo netrumpinantys P/TP variantai, ŠMRT metu dažniausiai identifikuotas VKMK pertvarinėje KS sienelėje ($p = 0,036$). Indikacijos IKD implantavimui dažniausiai nustatytos asmenims, turintiems baltymą trumpinančius P/TP variantus ($p = 0,002$).

12 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai ir klinikiniai požymiai pagal genotipo įtaką baltymo struktūrai

Rodiklis	Baltymą trumpinantys P/TP variantai (n = 31)	Baltymo netrumpinantys P/TP variantai (n = 61)	P/TP– (n = 122)	p reikšmė
Moteriška lytis, n (%)	12 (38,7 %)	26 (42,6 %)	52 (42,6 %)	0,920
Amžius simptomų pradžios metu (metai)	38,0 [31,0–53,0]	46 [31,5–58,5]	52,5 [45,0–63,0]	<0,001
Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu (metai)	38,0 [31,0–53,0]	48,0 [33,0–60,0]	54,0 [45,8–65,0]	<0,001
HKMP pertvarinis tipas, n (%)	31 (100,0 %)	54 (88,5 %)	95 (77,9 %)	0,003

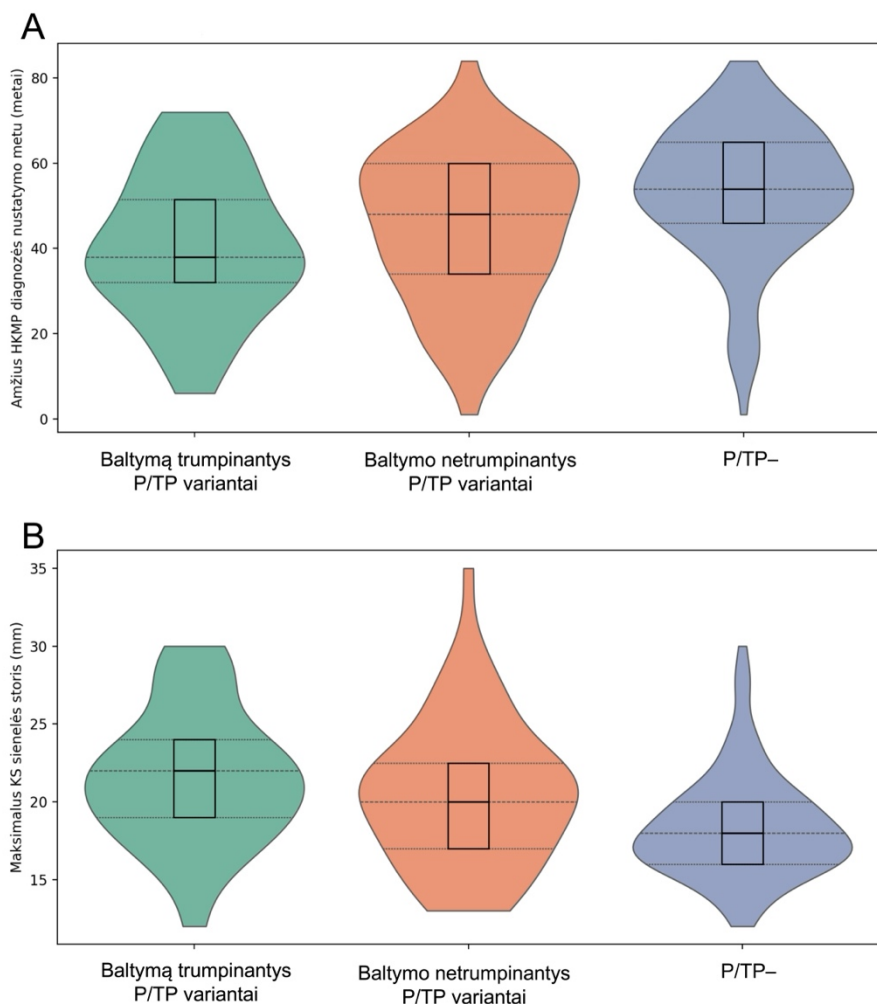
12 lentelė (tęsinys). *Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai ir klinikiniai požymiai pagal genotipo įtaką baltymo struktūrai*

Rodiklis	Baltymą trumpinantys P/TP variantai (n = 31)	Baltymo netrumpinantys P/TP variantai (n = 61)	P/TP– (n = 122)	p reikšmė
KS asimetrinė hipertrofija, n (%)	30 (96,8 %)	61 (100 %)	109 (89,3 %)	0,009
5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo metu (%)	3,4 [2,5–4,6]	2,3 [1,8–3,4]	1,9 [1,5–2,6]	<0,001
Šeiminė HKMP anamnezė, n (%)	8 (25,8 %)	11 (18,0 %)	4 (3,3 %)	<0,001
Šeiminė SŠM anamnezė, n (%)	8 (25,8 %)	10 (16,4 %)	11 (9,0 %)	0,042
Pirminė arterinė hipertenzija, n (%)	13 (41,9 %)	38 (62,3 %)	99 (81,1 %)	<0,001
Koronarinė širdies liga, n (%)	1 (3,2 %)	7 (11,5 %)	31 (25,4 %)	0,005
Dislipidemija, n (%)	13 (41,9 %)	28 (45,9 %)	76 (62,3 %)	0,034
EKG				
KS hipertrofijos požymiai, n (%)*	19 (63,3 %)	41 (68,32 %)	98 (80,3 %)	0,069
Neigiami T danteliai šoninėse derivacijose, n (%)**	10 (32,3 %)	30 (50,0 %)	89 (73,0 %)	<0,001
Nėra repoliarizacijos sutrikimų, n (%)**	17 (54,8 %)	26 (43,3 %)	28 (23,0 %)	<0,001
TTE				
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	18,0 [15,0–23,0]	17,0 [15,0–20,0]	17,0 [15,0–19,0]	0,025
KSdd (cm)	4,6±0,6	4,8±0,6	5,0±0,6	0,004
ŠMRT				
KS IF (%) ***	69,0 [60,0–74,0]	72,0 [64,0–78,0]	72,0 [61,5–78,0]	0,263
Maksimalus KS sienelės storis (mm) ***	22,0 [19,0–24,0]	20,0 [17,0–23,0]	18,0 [16,0–20,0]	<0,001
VKMK, n (%) ***	27 (93,1 %)	50 (90,9 %)	84 (84,8 %)	0,423
VKMK KS pertvaroje, n (%)***	14 (48,3 %)	36 (65,5 %)	44 (44,0 %)	0,036
Stebėjimas ir klinikinės išeitys				
Stebėjimo trukmė (metai)	5,8 [2,9–10,3]	4,3 [1,7–7,1]	3,7 [1,1–5,9]	0,011
5 m. HKMP SŠM rizika stebėjimo metu (%)	3,5 [2,6–5,3]	2,6 [1,7–3,6]	2,0 [1,5–3,4]	<0,001
Indikacijos IKD implantavimui, n (%)	15 (48,4 %)	21 (34,4 %)	23 (18,9 %)	0,002

*n=212; **n=213;***n=184.

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu skliaustuose arba mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

EKG – elektrokardiograma; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; SŠM – staigi širdinė mirtis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija; VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.



16 pav. Amžiaus diagnozės nustatymo metu ir maksimalaus kairiojo skilvelio sienelės storio pasiskirstymas pagal genotipo įtaką baltymo struktūrai

A – amžius HKMP diagnozės nustatymo metu; B – maksimalus KS sienelės storis ŠMRT. Diagramose pateikta mediana, pirmasis ir trečiasis kvartiliai.

HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KS – kairysis skilvelis; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija.

4.3.3. Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipinių rodiklių ypatumai priklausomai nuo pakitusio geno

Ankstyviausias amžius simptomų pradžios ir HKMP diagnozės nustatymo metu nustatytas asmenims, turintiems *MYBPC3* P/TP variantus ($p < 0,0001$) (13 lentelė). Hipertrofinės kardiomiopatijos pertvarinis tipas dažniausiai nustatytas pacientams, kuriems identifikuoti *MYBPC3* (98,0 %) ir *MYH7* genų (92,0 %) P/TP variantai ($p = 0,002$). *MYBPC3* P/TP variantai buvo susiję su didžiausia 5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo ir stebėjimo metu (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p = 0,002$). Hipertrofinės kardiomiopatijos šeiminė anamnezė dažniausiai nustatyta asmenims, turintiems *MYH7* geno P/TP variantus ($p < 0,001$). Kaip ir ankstesnėse analizėse, gretutinės ligos dažniau nustatytos P/TP– grupėje. Kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiai EKG tarp tiriamųjų grupių statistiškai patikimai nesiskyrė. Repoliarizacijos sutrikimai EKG rečiausiai nustatyti tiriamiesiems, turintiems *MYBPC3* geno P/TP variantus ($p < 0,001$). Didžiausias maksimalus KS sienelės storis ŠMRT metu nustatytas *MYH7* P/TP variantų grupėje (21,0 [19,0–23,0] mm), nedaug skyrėsi nuo *MYBPC3* (20 [17,0–23,0] mm) ar kitų genų P/TP variantų (20,5 [16,5–22,5] mm), tačiau buvo ženkliai storesnis negu P/TP– grupėje (18,0 [16,0–20,0] mm) ($p < 0,001$). Vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas ŠMRT tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau VKMK KS pertvarinėje sienelėje ŠMRT dažniausiai stebėtas *MYH7* P/TP variantų grupėje (72,7 %, $p = 0,043$). Nedaug nuo šios grupės skyrėsi asmenys, kuriems nustatyti kitų genų P/TP variantai (68,8%). Indikacijos IKD implantavimui dažniausiai identifikuotos tiriamiesiems, turintiems *MYH7* P/TP variantus (48,0 %), rečiausiai P/TP– grupėje (18,9 %, $p = 0,004$).

13 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai ir klinikiniai požymiai pagal MYBPC3, MYH7, kitų genų P/TP variantus ir P/TP–

Rodiklis	MYBPC3 P/TP variantai (n = 49)	MYH7 P/TP variantai (n = 25)	Kitų genų P/TP variantai (n = 18)	P/TP– (n = 122)	p reikšmė
Moteriška lytis, n (%)	20 (40,8 %)	10 (40,0 %)	8 (44,4 %)	52 (42,6 %)	0,988
Amžius simptomų pradžios metu (metai)	38,0 [31,0–52]	46,0 [29,0–54,0]	57,0 [37,3–64,0]	52,5 [45,0–63,0]	<0,001
Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu (metai)	38,0 [32,0–53,5]	48,0 [29,0–55,5]	59,0 [37,8–65,0]	54,0 [45,8–65,0]	<0,001
HKMP pertvarinis tipas, n (%)	49 (98,0 %)	23 (92,0 %)	14 (77,8 %)	95 (77,9 %)	0,002
5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo metu (%)	2,9 [2,1–3,7]	2,3 [1,9–4,5]	2,4 [1,7–3,6]	1,9 [1,5–2,6]	<0,001
Šeiminė HKMP anamnezė, n (%)	9 (18,4 %)	8 (32,0 %)	2 (11,1 %)	4 (3,3 %)	<0,001
Pirminė arterinė hipertenzija, n (%)	25 (51,0 %)	15 (60,0 %)	11 (61,1 %)	99 (81,1 %)	<0,001
Koronarinė širdies liga, n (%)	3 (6,1 %)	4 (16,0 %)	1 (5,6 %)	31 (25,4 %)	0,009
Dislipidemija, n (%)	19 (38,8 %)	12 (48,0 %)	10 (55,6 %)	76 (62,3 %)	0,040
EKG					
KS hipertrofijos požymiai, n (%)*	29 (61,7 %)	17 (68,0 %)	14 (77,8 %)	98 (80,3 %)	0,075
Neigiami T danteliai šoninėse derivacijose, n (%)**	15 (31,3 %)	11 (44,0 %)	14 (77,8 %)	89 (73,0 %)	<0,001
Nėra repolarizacijos sutrikimų, n (%)**	27 (56,3 %)	12 (48,0 %)	4 (22,2 %)	28 (23,0 %)	<0,001
TTE					
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	18,0 [15,0–20,0]	17,0 [15,0–21,0]	17,0 [16,0–22,0]	17,0 [15,0–19,0]	0,064
KSdd (cm)	4,7±0,6	4,7±0,7	4,8±0,6	5,0±0,6	0,027
ŠMRT					
KS IF (%)***	70,0 [63,0–75,0]	71,5 [62,0–76,0]	74,5 [68,5–80,5]	72,0 [61,5–78,0]	0,206
Maksimalus KS sienelės storis (mm)***	20 [17,0–23,0]	21,0 [19,0–23,0]	20,5 [16,5–22,5]	18,0 [16,0–20,0]	<0,001

13 lentelė (tęsinys). Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai ir klinikiniai požymiai pagal MYPBC3, MYH7, kitų genų P/TP variantus ir P/TP–

Rodiklis	MYBPC3 P/TP variantai (n = 49)	MYH7 P/TP variantai (n = 25)	Kitų genų P/TP variantai (n = 18)	P/TP- (n = 122)	p reikšmė
VKMK, n (%)***	42 (91,3 %)	21 (95,5 %)	14 (87,5 %)	84 (84,8 %)	0,550
VKMK KS pertvaroje, n (%)***	23 (50,0 %)	16 (72,7 %)	11 (68,8 %)	44 (44,0 %)	0,043
Stebėjimas ir klinikinės išeitys					
Stebėjimo trukmė (metai)	4,6 [2,3–9,7]	5,3 [2,1–7,4]	4,4 [1,7–7,1]	3,7 [1,1–5,9]	0,063
5 m. HKMP SŠM rizika stebėjimo metu (%)	3,0 [2,1–4,5]	2,8 [1,7–4,9]	2,5 [1,6–4,3]	2,0 [1,5–3,4]	0,002
Indikacijos IKD implantavimui, n (%)	19 (38,8 %)	12 (48,0 %)	5 (27,8 %)	23 (18,9 %)	0,004

*n=212; **n=213;***n=184.

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu skliaustuose arba mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

EKG – elektrokardiograma; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; P/TP– – grupė, kurios tiriamiesiems patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai nenustatyti; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija; VKMK– vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.

4.3.4. Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipiniai rodikliai, prognozuojantys ligos genetinės priežasties patvirtinimą

Hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipo ir P/TP variantų sąsajai nustatyti taikytas logistinės regresijos modelis, analizuojant kelių kintamųjų ryšius. Dvinarės logistinės regresijos modelis, pasižymintis didžiausiu tikslumu (72 %) ir preciziškumu (64 %), leido nustatyti, kad P/TP variantai susiję su jaunesniu amžiumi, diagnozuojant HKMP, storesne KS sienele (maksimalus storis) ŠMRT ir repoliarizacijos sutrikimų (neigiami T danteliai) nebuvimu šoninėse derivacijose (14 lentelė).

14 lentelė. *Dvinarės logistinės regresijos modelis prognozuojant P/TP variantų, susijusių su HKMP, nustatymą*

Rodiklis	Galimybių santykis	95% PI	<i>p</i> reikšmė
Amžius HKMP nustatymo metu	0,97	0,94–0,99	0,001
Maksimalus KS sienelės storis ŠMRT	1,18	1,08–1,30	<0,001
Neigiami T danteliai šoninėse derivacijose EKG	0,31	0,16–0,60	0,001

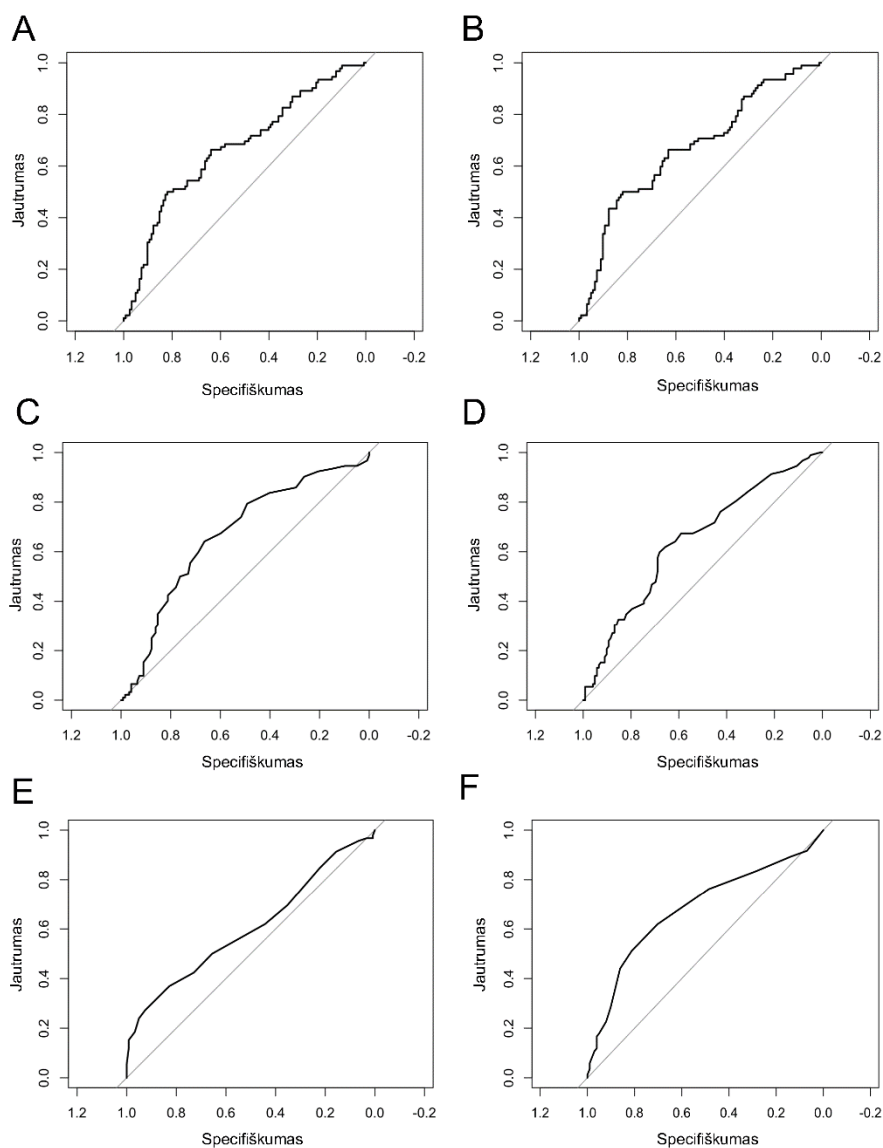
EKG – elektrokardiograma; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KS – kairysis skilvelis; PI – pasikliautinis intervalas; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija.

Siekiant nustatyti optimaliausias ribas, leidžiančias atskirti P/TP+ ir P/TP– HKMP pacientus, atlikta ROC analizė (15 lentelė, 17 pav.). Ankstyvesnis amžius simptomų pradžios (slenkstis – 41,5 m.) ir HKMP diagnozės nustatymo metu (slenkstis – 42,3 m.) leido atskirti tiriamuosius, turinčius P/TP variantus nuo jų neturinčiųjų (specifiškumas – 82 proc, jautrumas – 50 proc.; $p < 0,001$). Penkerių metų HKMP SŠM rizikos slenkstinė vertė (2,3 %) buvo šiek tiek labiau subalansuota (specifiškumas – 66 proc., jautrumas – 64 proc.; $p = 0,009$). Maksimalaus KS sienelės storio 20,5 mm slenkstinė riba vaizdinių tyrimų metu turėjo skirtingas charakteristikas: TTE nustatytas mažesnis plotas po kreive (AUC) (0,60), didelis 93 proc. specifiškumas ir ribotas 27 proc. jautrumas, ŠMRT – AUC buvo didesnis (0,68), tačiau mažesnis specifiškumas (81 %) ir didesnis jautrumas (51 %) ($p < 0,001$).

15 lentelė. Kintamųjų, reikšmingai susijusių su P/TP variantų nustatymu, ROC analizės parametrai

Rodiklis	Slenkstis	AUC	95% PI	<i>p</i> reikšmė	Specifiškumas	Jautrumas
Amžius simptomų pradžios metu (metais)	<41,5	0,67	0,60–0,74	<0,001	82 %	50 %
Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu (metais)	<42,3	0,67	0,60–0,74	<0,001	82 %	50 %
5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištirimo metu (%)	>2,3	0,67	0,59–0,74	0,009	66 %	64 %
Maksimalus KS sienelės storis TTE (mm)	>20,5	0,60	0,53–0,68	<0,001	93 %	27 %
Maksimalus KS sienelės storis ŠMRT (mm)	>20,5	0,68	0,60–0,76	<0,001	81 %	51 %

AUC (angl. *area under the curve*) – plotas po kreive; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KS – kairysis skilvelis; PI – pasikliautinis intervalas; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; SŠM – staigi širdinė mirtis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija.



17 pav. Kintamųjų, reikšmingai susijusių su P/TP variantų nustatymu, ROC analizės kreivės

A – amžius simptomų pradžios metu; B – amžius HKMP diagnozės nustatymo metu; C – 5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištýrimo metu; D – 5 m. HKMP SŠM rizika stebėjimo metu; E – maksimalus KS sienelės storis TTE; F – maksimalus KS sienelės storis ŠMRT.

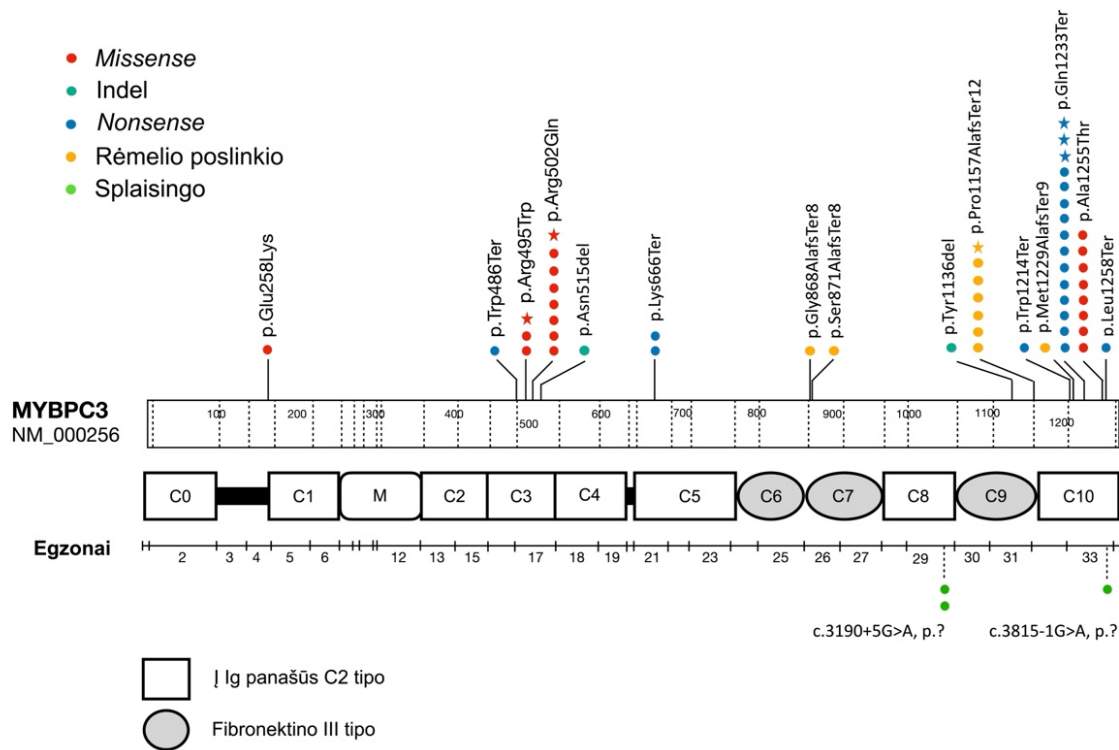
HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KS – kairysis skilvelis; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; SŠM – staigi širdinė mirtis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija.

4.3.5. Su *MYBPC3* ir *MYH7* genais siejamos HKMP fenotipų analizė

Šiame skyriuje analizuojami HKMP fenotipo skirtumai pagal dažniausiai nustatomus *MYBPC3* ir *MYH7* genų variantus. Pastaruoju metu ypatingas dėmesys skiriamas atskirų genų sričių analizei, todėl šiame skyriuje taip pat analizuojami atskirų P/TP variantų ir jų grupių HKMP fenotipo skirtumai *MYBPC3* ir *MYH7* genuose.

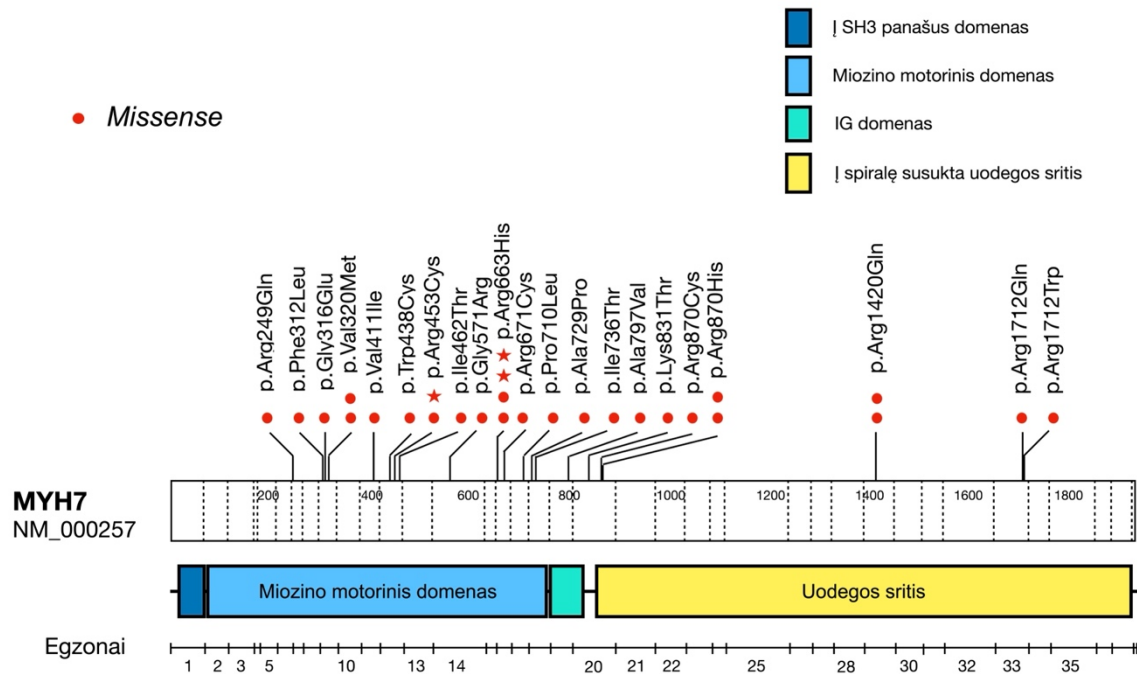
Su *MYBPC3* ir *MYH7* genais siejamos HKMP fenotipų palyginimas

Iš 235 pacientų (probandų ir giminaičių), kuriems nustatytas HKMP fenotipas, į analizę įtraukti 83 tiriamieji, kuriems nustatytas vienas P/TP variantas *MYBPC3* arba *MYH7* gene (7 pav.). Probandai sudarė 89,2 proc. ($n = 74$), o giminaičiai 10,8 proc. ($n = 9$). *MYBPC3* geno grupę sudarė 55 (66,3 %), o *MYH7* – 28 (33,7 %) asmenys. *MYBPC3* ir *MYH7* genų P/TP variantų scheminis išsidėstymas pateiktas 18 ir 19 pav. *MYBPC3* P/TP variantų grupėje moterų buvo 45,5 proc., o *MYH7* P/TP variantų grupėje – 39,3 proc. (16 lentelė). Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu tarp grupių nesiskyrė ($41,2 \pm 15,1$ m. *MYBPC3* geno grupėje ir $40,7 \pm 18,1$ m. *MYH7* geno grupėje). Tarp grupių nesiskyrė HKMP tipai, KSIT obstrukcija, šeiminė HKMP ir SŠM anamnezė, 5 m. HKMP SŠM rizika ir simptomai pirminio ištyrimo metu. Tyrimo pradžioje *MYH7* geno grupėje dažniau negu *MYBPC3* geno grupėje nustatytas PV (32,1 % vs. 9,1 %, $p = 0,013$), tačiau viso stebėjimo metu identifikuoti PV epizodai tarp grupių nesiskyrė. Statistiškai reikšmingo elektrokardiografinių ir TTE parametrų skirtumo tarp grupių nenustatyta. Nors VKMK ŠMRT tarp grupių buvo panašus, tačiau *MYH7* P/TP variantų grupėje VKMK dažniau nustatytas pertvarinėje sienelėje (75,0 % vs. 49,0 %, $p = 0,034$). Intervencinės procedūros ir klinikinės išeitys stebėjimo metu, *Kaplan-Meier* išgyvenamumo analizė pagal individualias ir sudėtingas baigtis tarp *MYBPC3* ir *MYH7* P/PT variantų grupių nesiskyrė.



18 pav. *MYBPC3* geno variantų schema

Rutuliukais pavaizduoti probandai, kuriems nustatyti pavieniai P/TP variantai. Žvaigždutėmis pavaizduoti giminaičiai, turintys HKMP fenotipą. Įg – imunoglobulinas, HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis.



19 pav. *MYH7* geno variantų schema

Rutuliukais pavaizduoti probandai, kuriems nustatyti pavieniai P/TP variantai. Žvaigždutėmis pavaizduoti giminaičiai, turintys HKMP fenotipą. SH3 - panašus į Src homologiją 3; IG – izoleucinas-glutaminas; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; P/TP – patogeninis/ tikėtina patogeninis.

16 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai, fenotipiniai ir klinikinių išiečių duomenys pagal MYBPC3 ir MYH7 genų P/TP variantus

Rodiklis	MYBPC3 P/TP variantai (n = 55)	MYH7 P/TP variantai (n = 28)	p reikšmė
Moteriška lytis, n (%)	25 (45,5 %)	11 (39,3 %)	0,592
Amžius simptomų pradžios metu (metai)	40,5±14,6	39,6±18,0	0,818
Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu (metai)	41,2±15,1	40,7±18,1	0,782
HKMP pertvarinis tipas, n (%)	54 (98,2 %)	26 (92,9 %)	0,262
HKMP viršūninis tipas, n (%)	7 (12,7 %)	3 (10,7 %)	1,000
KSIT obstrukcija, n (%)	16 (29,1 %)	8 (28,6 %)	0,961
KS midventrikulinė obstrukcija, n (%)	6 (10,9 %)	5 (17,9 %)	0,495
KS viršūnės aneurizma, n (%)	0 (0,0 %)	2 (7,1 %)	0,111
5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištirimo metu (%)	2,9 [2,1–3,8]	2,3 [1,8–4,7]	0,758
Šeiminė HKMP anamnezė, n (%)	15 (27,3 %)	11 (39,3 %)	0,265
Šeiminė SŠM anamnezė, n (%)	13 (23,6 %)	6 (21,4 %)	0,821
Simptomai pirminio ištirimo metu			
Dusulys, n (%)	35 (63,6 %)	18 (64,3 %)	0,954
Skausmas krūtinėje, n (%)	20 (36,4 %)	12 (42,9 %)	0,566
Sinkopė, n (%)	6 (10,9 %)	1 (3,6 %)	0,414
Širdies permušimai, n (%)	22 (40,0 %)	14 (50,0 %)	0,385
Gretutinės ligos			
Pirminė arterinė hipertenzija, n (%)	28 (50,9 %)	15 (53,6 %)	0,818
Koronarinė širdies liga, n (%)	3 (5,5 %)	4 (14,3 %)	0,219
Dislipidemija, n (%)	21 (38,2 %)	12 (42,9 %)	0,681
Prieširdžių virpėjimas, n (%)	5 (9,1 %)	9 (32,1 %)	0,013
Silvelinė tachikardija, n (%)	1 (1,8 %)	3 (10,7 %)	0,109
EKG			
KS hipertrofijos požymiai, n (%)	32 (58,2 %)	18 (64, 3%)	0,591
Neigiami T danteliai šoninėse derivacijose, n (%)	18 (32,7 %)	14 (50,0 %)	0,126
Nėra repoliarizacijos sutrikimų, n (%)	31 (56,4 %)	12 (42,9 %)	0,244

16 lentelė (tęsinys). Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai, fenotipiniai ir klinikinių išeičių duomenys pagal MYBPC3 ir MYH7 genų P/TP variantus

Rodiklis	MYBPC3 P/TP variantai (n = 55)	MYH7 P/TP variantai (n = 28)	P reikšmė
TTE			
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	17,0 [15,0–20,0]	17,5 [14,5–21,0]	0,981
KSdd (cm)	4,7±0,6	4,8±0,7	0,679
KP storis (cm)	4,2 [3,6–4,5]	4,3 [3,8–4,8]	0,251
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	46,7 [37,7–55,8]	47,9 [40,1–64,1]	0,389
ŠMRT*			
KS IF (%)	70,0 [63,0–75,0]	71,5 [62,5–77,0]	0,729
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	20,3±4,4	21,3±5,1	0,404
Miokardo masės indeksas (g/m ²)	83,0 [71,0–103]	82,0 [68,0–100,0]	0,726
VKMK, n (%)	47 (92,2 %)	23 (95,8 %)	1,000
VKMK KS pertvarinėje sienelėje, n (%)	25 (49,0 %)	18 (75,0 %)	0,034
Stebėjimas ir klinikinės išeitys			
Stebėjimo trukmė (metai)	4,1 [1,7–9,5]	5,4 [2,5–7,4]	0,603
5 m. HKMP SŠM rizika stebėjimo metu (%)	2,9 [1,9–4,6]	2,8 [1,7–5,4]	0,813
Pertvaros miektomija, n (%)	4 (7,3 %)	1 (3,6 %)	0,658
Alkoholinė pertvaros abliacija, n (%)	3 (5,5 %)	3 (10,7 %)	0,400
Indikacijos IKD implantavimui, n (%)	21 (38,2 %)	14 (50,0 %)	0,303
EKS implantavimas, n (%)	1 (1,8 %)	2 (7,1 %)	0,262
Širdies transplantacija arba KS pavaduojančio prietaiso implantavimas, n (%)	2 (3,6 %)	2 (7,1 %)	0,603
Prieširdžių virpėjimas, n (%)	11 (20,0 %)	10 (35,7 %)	0,119
Skilvelinė tachikardija, n (%)	14 (25,5 %)	7 (25,0 %)	0,964
Insultas (%)	0 (0,0 %)	1 (3,6 %)	0,337
Mirštamumas dėl visų priežasčių, n (%)	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)	0,548
Išliekantis pažengęs ŠN (NŠA funkcinė klasė III/IV)	12 (21,8 %)	6 (21,4 %)	0,968
Progresuojantis ŠN, kai nustatoma progresija iš I/II NŠA funkcinės klasės į III/IV	4 (7,3 %)	6 (21,4 %)	0,061

16 lentelė (tęsinys). Pacientų, kuriems nustatyta HKMP, demografiniai, fenotipiniai ir klinikinių išiečių duomenys pagal MYBPC3 ir MYH7 genų P/TP variantus

Rodiklis	MYBPC3 P/TP variantai (n = 55)	MYH7 P/TP variantai (n = 28)	P reikšmė
Stebėjimas ir klinikinės išeitys			
ŠN sudėtinė baigtis	13 (23,6 %)	6 (21,4 %)	0,821
Bendroji sudėtinė baigtis	21 (38,2 %)	13 (46,4 %)	0,470

*n=75

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu skliaustuose arba mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

EKG – elektrokardiograma; EKS – elektrokardiosimuliatorius; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo traktas; NŠA – Niujorko širdies asociacija; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; SŠM – staigi širdinė mirtis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; ŠN – širdies nepakankamumas; TTE – transtorakalinė echokardiografija; VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.

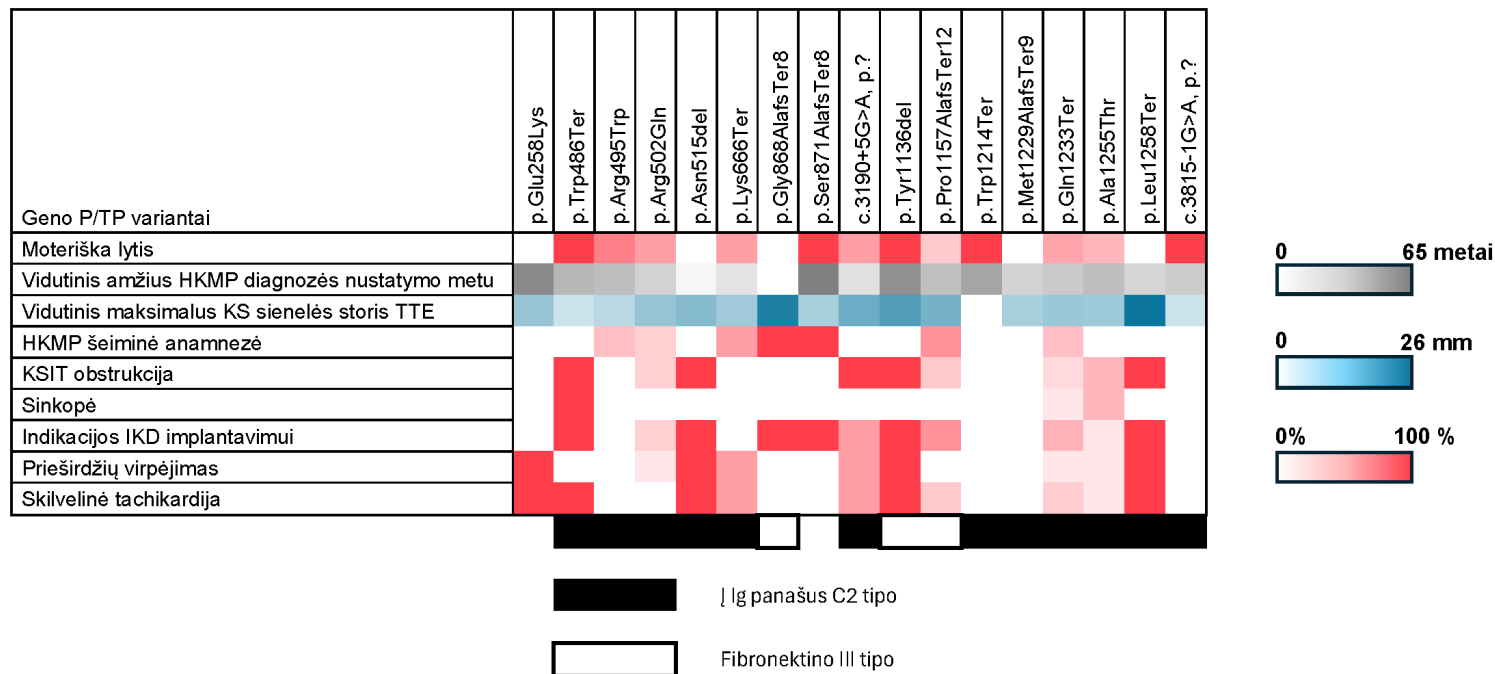
Su MYBPC3 genu siejamos HKMP fenotipų ypatumai

Nustatytų MYBPC3 P/TP variantų išsidėstymas baltymo struktūroje pavaizduotas 18 pav. Su MYBPC3 siejamos HKMP genotipo ir fenotipo spalvinė diagrama (angl. *heat map*) pateikta 20 pav. MYBPC3 P/TP variantų tarpusavio analizėje palyginti dažniausiai nustatyti variantai su kitų MYBPC3 P/TP variantų pasekmėmis ir analizuoti baltymo domenų grupėse lemiami fenotipai.

Patogeninį MYBPC3 variantą c.3697C>T lyginant su kitais MYBPC3 P/TP variantais ir taikant dvinarės logistinės regresijos modelį nustatyta, kad šis variantas buvo susijęs su didesne 5 m. HKMP SŠM rizika, rečiau nustatomu VKMK KS ir DS jungtyje ŠMRT ir šiek tiek mažesniu BNP (17 lentelė).

Tikėtina patogeninį MYBPC3 c.3763G>A variantą (n = 8) lyginant su kitais MYBPC3 P/TP variantais (n = 47), nustatyta daugiau sinkopių pirminio ištyrimo metu (37,5 %, (n = 3) vs. 6,4 % (n = 3), p = 0,034), tačiau stebėsenos laikotarpiu sinkopių dažnis nesiskyrė.

I imunoglobuliną (Ig) panašiuose C2 tipo domenuose P/TP MYBPC3 variantai nustatyti 44 tiriamiesiems, fibronektino III tipo domenuose – 9 ir srityje tarp domenų – 2 tiriamiesiems.



20 pav. Hipertrofinės kardiomiopatijos MYBPC3 genotipo ir fenotipo spalvinė diagrama (angl. heat map)

Kategoriniai variantų fenotipai pavaizduoti raudona spalva procentais. Kiekybiniai fenotipų rodikliai: amžius HKMP diagnozės metu – pilka spalva metais, vidutinis maksimalus KS sienelės storis TTE – mėlyna spalva milimetrais.

HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; Ig – imunoglobulinas; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo traktas; P/TP – patogeninis/ tikėtina patogeninis; TTE – transtorakalinė echokardiografija.

17 lentelė. Dvinarės logistinės regresijos modelis prognozuojant patogeninio MYBPC3 c.3697C>T varianto skirtumus su kitais patogeniniais ar tikėtina patogeniniais MYBPC3 variantais

Rodiklis	Galimybių santykis	95% PI	P reikšmė
5 m. HKMP SŠM rizika	2,39	1,226–5,430	0,019
BNP	0,99	0,971–0,996	0,026
VKMK KS ir DS jungtyje ŠMRT	0,14	0,018–0,753	0,035

n = 46. Tikslumas – 80 proc, teigiama prognostinė vertė – 64 proc.

BNP – B tipo (smegenų) natriuretinis peptidas; DS – dešinysis skilvelis; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; KS – kairysis skilvelis; PI – pasikliautinis intervalas; SŠM – staigi širdinė mirtis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.

Su MYBPC3 siejamos HKMP genotipo ir fenotipo spalvinėje diagramoje (20 pav.) aiškių skirtumų tarp tiriamųjų, kuriems nustatyti MYBPC3 geno P/TP variantai į Ig panašiuose C2 tipo ir fibronektino III tipo domenuose nestebėta. Tiriamiesiems, kuriems nustatyti P/TP p.Trp1214Ter, p.Met1229AlafsTer9 ir c.3815-1G>A, p? variantai, nebuvo nustatyta šeiminė HKMP anamnezė, KSIT obstrukcija, sinkopės ir aritmijos lyginant su kitais MYBPC3 P/TP variantais. Dėl mažo tiriamųjų skaičiaus, turinčių šiuos variantus, ši tendencija statistiškai patikimai nepatvirtinta.

Taikant dvinarės logistinės regresijos modelį, nustatyta, kad P/TP MYBPC3 variantai fibronektino III tipo domenuose susiję su storesne KS sienele (maksimalus storis) TTE metu, palyginti su P/TP variantais į Ig panašiuose C2 tipo domenuose (p = 0,036) (18 lentelė).

18 lentelė. Dvinarės logistinės regresijos modelis prognozuojant patogeninių/ tikėtina patogeninių MYBPC3 variantų skirtumus pagal jų pasiskirstymą į imunoglobuliną panašių C2 tipo ir fibronektino III tipo domenuose

Rodiklis	Galimybių santykis	95% PI	P reikšmė
Maksimalus KS sienelės storis TTE	1,229	1,024–1,518	0,036

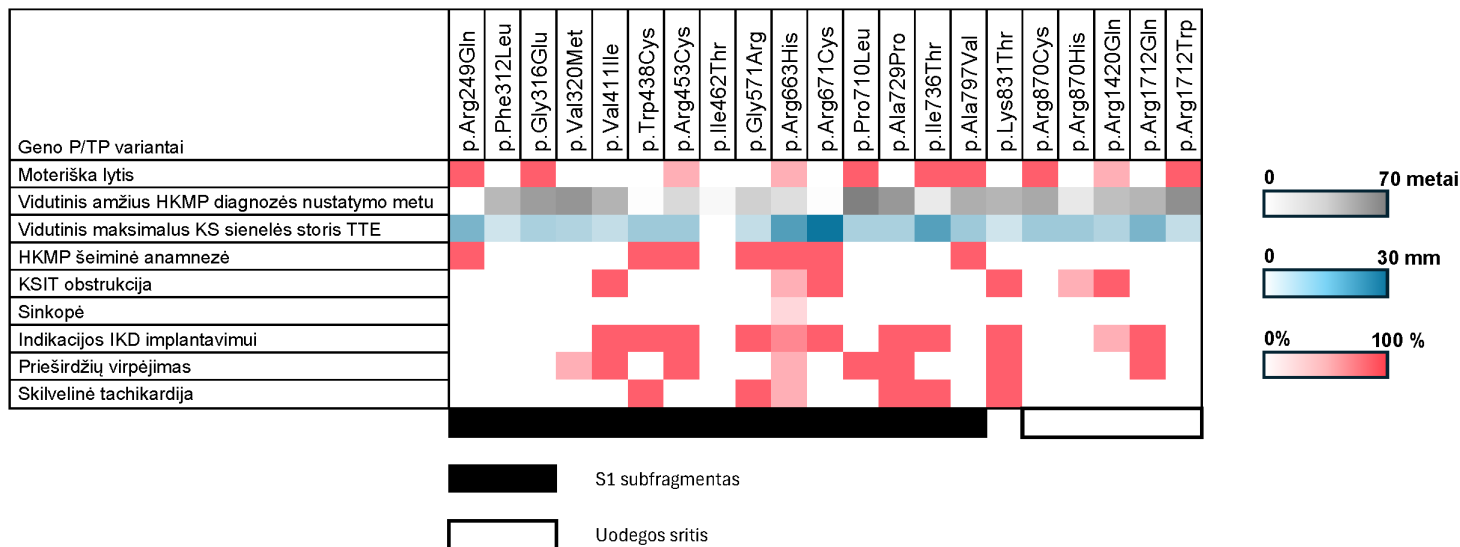
n = 53. Tikslumas – 83 proc., teigiama prognostinė vertė – 0 proc.

KS – kairysis skilvelis; PI – pasikliautinis intervalas; TTE – transtorakalinė echokardiografija.

Su *MYH7* genu siejamos hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipų ypatumai

Nustatytų *MYH7* P/TP variantų, lemiančių HKMP, išsidėstymas baltymo struktūroje pavaizduotas 19 pav. *MYH7* HKMP genotipo ir fenotipo spalvinė diagrama (angl. *heat map*) pateikta 21 pav. *MYH7* P/TP variantai buvo retesni ir tolygiau pasiskirstę baltymo sekoje negu *MYBPC3* P/TP variantai, todėl atskiri geno variantai tarpusavyje nebuvo lyginti.

Vertinta, ar yra HKMP pasireiškimo skirtumų lyginant P/TP variantų grupes, esančias pagrindinėse *MYH7* baltymo srityse: S1 subfragmente ir uodegos srityje. S1 subfragmentą sudaro į SH3 panašus, miozino motorinis ir IG domenai. Miozino motoriniame domene P/TP *MYH7* variantai nustatyti 19 asmenų, IG domene – 1, uodegos srityje – 7 ir srityje tarp domenų – 1 tiriamajam. *MYH7* HKMP genotipo ir fenotipo spalvinėje diagramoje (21 pav.) pastebima tendencija: tiriamiesiems, kuriems nustatyti *MYH7* geno P/TP variantai uodegos srityje, nebuvo stebėta teigiama HKMP šeiminė anamnezė, sinkopės ir skilvelinė tachikardija lyginant su tiriamaisiais, kuriems nustatyti *MYH7* geno P/TP variantai S1 subfragmente. Atlikus *MYH7* P/TP variantų, esančių S1 subfragmente ir uodegos srityje statistinę analizę, šeiminė HKMP anamnezė nustatyta tik esant P/TP variantams esantiems S1 subfragmente (55 % vs. 0 %, $p = 0,022$) (19 lentelė). Troponinas I taip pat statistiškai reikšmingai buvo didesnis S1 subfragmento grupėje (25,9 [10,0–66,0] ng/l vs. 6,0 [2,0–29,0] ng/l, $p = 0,028$). Esant *MYH7* P/TP variantams, išsidėsčiusiems uodegos srityje, dažniau nustatytas vyresnis amžius simptomų pradžios ir HKMP diagnozės nustatymo metu, buvo mažesnė 5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo ir stebėjimo metu, rečiau nustatytas PV. Vis dėlto šie skirtumai grupėse nebuvo statistiškai reikšmingi. Skilvelinė tachikardija nustatyta tik esant *MYH7* P/TP variantams, išsidėsčiusiems S1 subfragmente (30 % vs. 0 %), tačiau palyginanti su asmenimis, turinčiais P/TP variantus uodegos srityje, statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta.



21 pav. *Hipertrofinės kardiomiopatijos MYH7 genotipo ir fenotipo spalvinė diagrama (angl. heat map)*

Kategoriniai variantų fenotipai pavaizduoti raudona spalva procentais. Kiekybiniai fenotipų rodikliai: amžius HKMP diagnozės metu – pilka spalva metais, vidutinis maksimalus KS sienelės storis TTE – mėlyna spalva milimetrais.

HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo traktas; P/TP – patogeninis/ tikėtina patogeninis; TTE – transtorakalinė echokardiografija.

19 lentelė. Pacientų, sergančių HKMP, demografiniai, fenotipiniai duomenys pagal MYH7 gene nustatytus P/TP variantus, išsidėsčiusius S1 subfragmente ir uodegos srityje

Rodiklis	MYH7 P/TP variantai S1 subfragmente (n = 20)	MYH7 P/TP variantai uodegos srityje (n = 7)	p reikšmė
Moteriška lytis, n (%)	8 (40,0 %)	3 (42,9 %)	1,000
Amžius simptomų pradžios metu (metai)	38,0±17,8	43,2±20,5	0,570
Amžius HKMP diagnozės nustatymo metu (metai)	39,3±17,9	43,8±20,8	0,617
HKMP pertvarinis tipas, n (%)	19 (95,0 %)	6 (85,7 %)	0,459
KSIT obstrukcija, n (%)	4 (20,0 %)	3 (42,9 %)	0,328
5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo metu (%)	2,6 [2,0–4,7]	1,9 [1,5–3,7]	0,166
Šeiminė HKMP anamnezė, n (%)	11 (55,0 %)	0 (0,0 %)	0,022
Šeiminė SŠM anamnezė, n (%)	5 (25,0 %)	1 (14,3 %)	1,000
Gretutinės ligos			
Pirminė arterinė hipertenzija, n (%)	9 (45,0 %)	5 (71,4 %)	0,385
Koronarinė širdies liga, n (%)	2 (10,0 %)	1 (14,3 %)	1,000
Dislipidemija, n (%)	6 (30,0 %)	5 (71,4 %)	0,084
TTE			
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	17,5 [15,0–22,5]	18,0 [14,0–21,0]	0,739
KSdd (cm)	4,7±0,8	4,9±0,5	0,444
KP storis (cm)	4,4 [3,7–4,8]	4,1 [3,8–4,5]	0,421
KP tūrio indeksas (ml/m ²)	47,9 [40,7–58,6]	44,8 [33,0–71,4]	0,935
ŠMRT*			
KS IF (%)	72,0 [64,0–74,0]	63,5 [61,0–76,0]	0,575
Maksimalus KS sienelės storis (mm)	21,9±5,6	19,3±3,6	0,221
VKMK, n (%)	17 (100,0 %)	5 (83,3 %)	0,261
Laboratoriniai tyrimai			
Troponinas I (ng/l)	25,9 [10,0–66,0]	6,0 [2,0–29,0]	0,028
BNP (ng/l)	120,2 [91,6–322,8]	120,6 [58,1–305,2]	0,850
Stebėjimas ir klinikinės išeitys			
Stebėjimo trukmė (metai)	6,2 [3,4–7,4]	3,7 [0,7–15,0]	0,341
5 metų HKMP SŠM rizika stebėjimo metu (%)	3,0 [2,1–5,4]	1,7 [1,5–3,3]	0,121
Indikacijos IKD implantavimui, n (%)	11 (55,0 %)	2 (28,6 %)	0,385

19 lentelė (tęsinys). *Pacientų, turinčių HKMP, demografiniai, fenotipiniai duomenys pagal MYH7 gene nustatytus P/TP variantus, išsidėsčiusius S1 subfragmente ir uodegos srityje*

Rodiklis	MYH7 P/TP variantai S1 subfragmente (n = 20)	MYH7 P/TP variantai uodegos srityje (n = 7)	P reikšmė
Stebėjimas ir klinikinės išeitys			
Prieširdžių virpėjimas, n (%)	8 (40,0 %)	1 (14,3 %)	0,363
Skilvelinė tachikardija, n (%)	6 (30,0%)	0 (0,0 %)	0,155

*n = 23

Kategorinių kintamųjų skaitinės vertės pateiktos skaičiais ir procentais skliaustuose, kiekybinių kintamųjų – vidurkiu ± standartiniu nuokrypiu skliaustuose arba mediana, pirmuoju ir trečiuoju kvartiliu laužtiniuose skliaustuose.

BNP – B tipo (smegenų) natriuretinis peptidas; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius; KS – kairysis skilvelis; KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KSIT – kairiojo skilvelio išstūmimo traktas; P/TP – patogeninis/tikėtina patogeninis; SSM – staigi širdinė mirtis; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; TTE – transtorakalinė echokardiografija; VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.

4.4. Su kardiomiopatijomis siejami kiti reti P/TP variantai ir jų klinikinis, molekulinis charakterizavimas

Šiame skyriuje analizuojami tyrimo metu nustatyti reti su KMP siejami P/TP variantai, jų klinikinės ir molekulinės charakteristikos. Į skyrių įtrauktas šeiminis mitochondrinės ligos atvejis, retas tikėtina patogeninis *TTR* c.302C>T variantas, nustatytas 4 negiminingiems asmenims, ir šeiminis *DNMT3A* tikėtina patogeninis variantas c.2324C>A, siejamas su Tatton-Brown-Rahman sindromu.

4.4.1. *MT-TL1* geno patogeninis variantas m.3243A>G

Mitochondrinė liga nustatyta trimis moterims vienoje šeimoje (20 lentelė). Probandė – 52 m. moteris, kuriai nustatytas abipusis neurosensorinis klausos sutrikimas ir atlikta kochlearinė implantacija dešinėje pusėje. Moteriai nuo 27 m. amžiaus nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas su diabetine polineuropatija, skiriama insulino terapija. Pacientė 52 m. amžiuje gydyta VUL SK dėl progresuojančio dusulio ir pirmą kartą nustatyto širdies nepakankamumo. Atlikus TTE, pastebėta ženkli KS miokardo hipertrofija, įtarta miokardo kaupimo liga. Atlikta koronarografija, reikšmingų vainikinių arterijų susiaurėjimų neaptikta. Diagnozei patikslinti atlikta ŠMRT, nustatyta koncentrinė KS miokardo hipertrofija (sienelių storis – 12 mm), be VKMK židinių. Žinoma, kad moters motina sirgo cukriniu diabetu, jai buvo

suprastėjusi klausa. Pacientė nukreipta genetiko konsultacijai, atlikus viso egzomo sekoskaitą, nustatytas *MT-TL1* geno patogeninis variantas NC_012920.1:m.3243A>G, (ENST00000386347.1:n.14A>G, rs199474657) heteroplazminėje būklėje. Toks pats geno pakitimas nustatytas pacientės 57 m. seseriai ir 25 m. amžiaus dukrai.

Seseriai nustatytas abipusis neurosensorinis klausos sutrikimas, implantuotas kochlearinis implantas kairėje pusėje. Moteriai nuo 38 m. amžiaus nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas, skiriama insulinoterapija. Pacientė konsultuota kardiologo dėl progresuojančio dusulio, atlikus TTE, nustatyta KS miokardo hipertrofija. Atlikta ŠMRT, nustatyta koncentrinė KS hipertrofija (KS sienelių storis – 11–12 mm), VKMK nestebėta. Pacientė vaikų neturi.

Probandės dukrai kardiologinio ištyrimo metu KS hipertrofijos nenustatyta, ŠMRT rastas šiek tiek padidėjęs miokardo masės indeksas (52 g/m²; normos vertė <49). Audiologinio ištyrimo metu nustatytas abipusis neurosensorinis klausos sutrikimas. Kitų mitochondrinės ligos požymių probandės dukrai šiuo metu nenustatyta. Pacientes prižiūri tarpdisciplininė komanda.

20 lentelė. Patogeninio *MT-TL1* geno m.3243A>G varianto klinikiniai požymiai

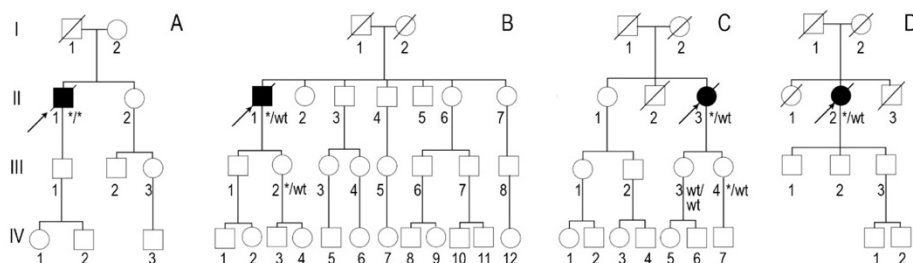
	Probandė	Sesuo	Dukra
Amžius diagnozės nustatymo metu (metais)	52	57	25
<i>MT-TL1</i> geno patogeninio varianto NC_012920.1:m.3243A>G heteroplazmija kraujyje (proc.)	20–23	10–20	45–47
<i>MT-TL1</i> geno patogeninio varianto NC_012920.1:m.3243A>G heteroplazmija šlapime (proc.)	36–39	25–30	58–60
Abipusis neurosensorinis klausos sutrikimas	+	+	+
Kochlearinė implantacija	+	+	–
2 tipo cukrinis diabetas	+	+	–
Maksimalus KS sienelių storis ŠMRT (mm)	12	12	9
KS IF ŠMRT (proc.)	49	60	56
Troponinas I (ng/L)	80	50	59
NT-proBNP (ng/L)	253,7	2528,5	112,5

IF – išstūmimo frakcija; KS – kairysis skilvelis; NT-proBNP – N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija.

4.4.2. *TTR* geno tikėtina patogeninis c.302C>T variantas

Tyrimo metu *TTR* geno tikėtina patogeninis variantas NM_000371.3:c.302C>T, NP_000362.1:p.(Ala101Val), rs1555631417 nustatytas 4 negiminingiems asmenims iš 4 skirtingų šeimų (22 pav., 21 lentelė). Pirmos šeimos probandui nustatytas homozigotinis c.302C>T variantas. Tiriamojo tėvai nebuvo tirti, todėl siekiant atmesti *TTR* geno 3 egzono heterozigotinę deleciją, atlikta polimerazės grandininės reakcijos analizė, delecija neaptika. Šis variantas homozigotinėje būklėje mokslinėje literatūroje ankščiau nebuvo aprašytas. Kitiems trims negiminingiems probandams (2, 3 ir 4 šeimos) nustatyti heterozigotiniai c.302C>T variantai. Šeiminis variantas taip pat nustatytas dviejų probandų (2 ir 3 šeimos) dukroms.

TTR c.302C>T *missense* variantas yra transtiretiną koduojančiame 3 egzone. Jis nebuvo rastas GnomAD duomenų bazėje [109]. Šis variantas yra *TTR* patogeninių *missense* variantų karštajame taške. ClinVar duomenų bazėje [110] klasifikuojamas kaip tikėtina patogeninis/neaiškos reikšmės. Heterozigotinis *TTR* c.302C>T variantas mokslinėje literatūroje ankščiau aprašytas keliems pacientams, sergantiems širdies amiloidoze [131–133].



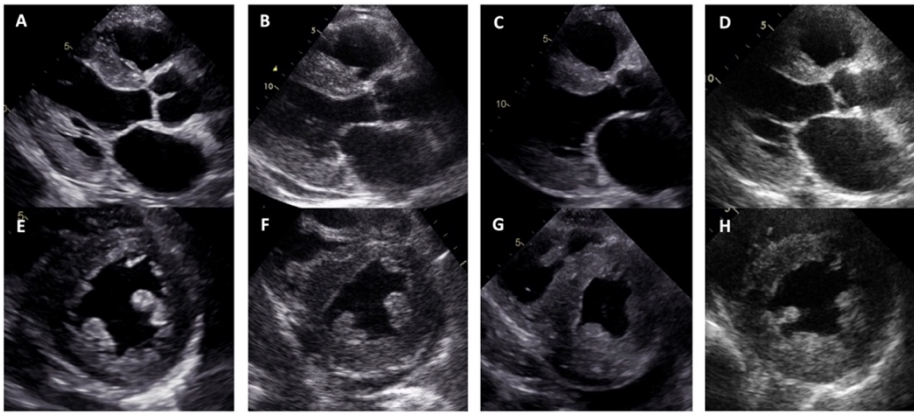
22 pav. Genealogijos: A – 1 šeima; B – 2 šeima; C – 3 šeima; D – 4 šeima

Rodiklėmis nurodyti probandai. Žvaigždutėmis pažymėtas šeiminis NM_000371.3:c.302C>T, NP_000362.1:p.(Ala101Val) variantas.

1 šeima. Probandas – vyras, kuris būdamas 44 m., pastebėjo dešinės kojos pirštų tirpimą, vėliau išplitusį į abi galūnes (22A pav., 21 lentelė). Ilgainiui galūnių tirpimas progresavo, atsirado rankų, kojų ir liemens parestezija iki bambos srities. Vyras tirtas neurologo, 45 m. amžiuje nustatyta viršutinių ir apatinių galūnių sensomotorinė polineuropatija ir ryški tetraparezė. Praėjus 4 m., nustatytas širdies pažeidimas. Pirminio ištirimo metu EKG registruotas normalus dantelių voltažas, TTE kairiojo skilvelio hipertrofija siekė iki 13 mm, KS sistolinė funkcija buvo nesutrikusi (KS IF 67 %) (23A, E pav.). Širdies magnetinio rezonanso tomografijos metu nustatyta asimetrinė KS

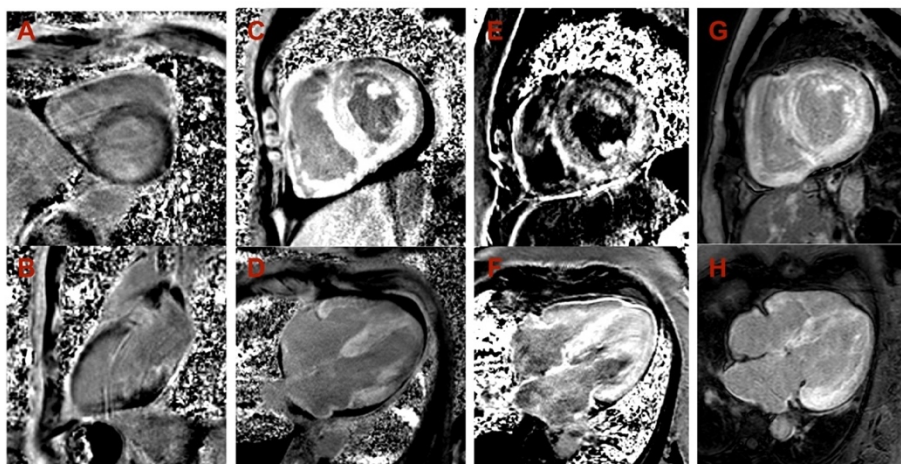
hipertrofija (ženkliausia pertvarinėje sienelėje), VKMK midmiokardiškai iki 50 proc. stebėtas KS apatinėje sienelėje ir lokalūs fibroziniai židiniai hipertrofuotame KS pertvarinės sienelės baziniame segmente (24A, B pav.). Vėliau EKG registruotos dešinės Hiso pluošto kojytės ir kairės Hiso pluošto kojytės priekinio fascikulo blokados. Hematologinis AL amiloidozės ištyrimas buvo neigiamas. Riebalinio audinio, dvylikapirštės ir storosios žarnos bei kaulų čiulpų biopsijose nustatytos amiloido sankaupos su nespecifine imunohistochemine reakcija transtiretinui. Vis dėlto kaulų scintigrafijos tyrimas buvo neigiamas (Perugini 0 laipsnis) (25A pav.). Atlikta endomiokardo biopsija, kurioje rasta amiloido sankaupų, tačiau imunohistocheminė reakcija transtiretinui buvo nespecifinė (25B, C pav.). Tuo metu nebuvo galimybės atlikti masių spektrometriją. Pacientas mirė 52 m. dėl pneumonijos komplikacijų. Iš šeiminės anamnezės žinoma, kad paciento mama ir teta iš mamos pusės sirgo nepatikslinta širdies liga (22A pav.). Abu probando tėvai buvo lenkų kilmės. Šeimos nariai genetiniam ištyrimui neatvyko.

2 šeima. Probandas – 74 m. vyras, kuris kreipėsi kardiologiniam ištyrimui dėl kelis metus jaučiamo dusulio ir skausmo krūtinėje (21 lentelė). Nustatyta sutrikusi KS sistolinė funkcija ir koncentrinė abiejų skilvelių hipertrofija TTE (23B, F pav.).



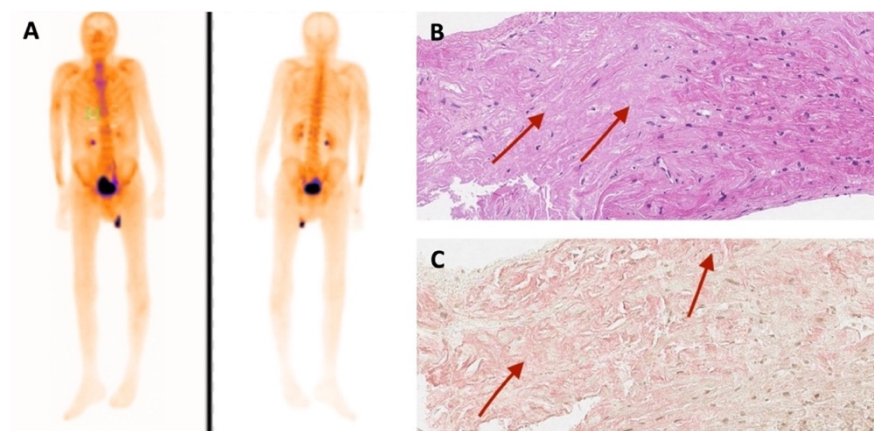
23 pav. Koncentrinė kairiojo skilvelio hipertrofija transtorakalinės echokardiografijos vaizduose

Parasterninė ilgoji ašis: A – D; parasterninė trumpoji ašis: E – H. 1 šeimos probandas – A, E; 2 šeimos probandas – B, F; 3 šeimos probandas – C, G; 4 šeimos probandas – D, H.



24 pav. Vėlyvas kontrastinės medžiagos kaupimas širdies magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose

A, B – probandas, 1 šeima: (A) midmiokardinis VKMK kaupimas pertvarinėje sienelėje (trumposios ašies vaizdas), (B) midmiokardinis VKMK kaupimas apatinėje sienelėje (2 kamerų vaizdas). C, D – probandas, 2 šeima: difuzinis transmuralinis (daugiausia subendokardinis) VKMK KS ir DS, KS ir DS hipertrofija ir nedidelis skysčio kiekis perikardo ertmėje (trumposios ašies vaizdas (C), 4 kamerų vaizdas (D)). E, F – probandė, 3 šeima: difuzinis midmiokardinis VKMK KS ir DS, KS ir DS hipertrofija (trumposios ašies vaizdas (E), 4 kamerų vaizdas (F)). G, H probandė, 4 šeima: difuzinis subendokardinis VKMK KS ir DS, KS ir DS hipertrofija (trumposios ašies vaizdas (G), 4 kamerų vaizdas (H)). DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; VKMK – vėlyvas kontrastinės medžiagos kaupimas.



25 pav. ^{99m}Tc -PYP kaulų scintigrafija (A) ir 1 šeimos probando endomiokardo biopsijos histologiniai duomenys (B)

B – hematoksifilino ir eozino dažymas. Raudonos rodyklės žymi amorfinės eozinofilines sankaupas miokarde (amiloidas). C – Kongo raudonasis dažymas. Raudonos rodyklės žymi amorfinės amiloido sankaupas (rausva spalva).

Vėliau, atlikus ŠMRT, nustatytas restrikcinės KMP fenotipas su sutrikusia KS sistoline funkcija (KS IF 45 %), reikšminga simetrine KS hipertrofija ir

difuziniu subendokardiniu VKMK KS ir DS (24C, D pav.). Hematologiniai AL amiloidozės tyrimai buvo neigiami. Pilvo riebalų biopsijoje nustatytos transtiretino amiloido sankaupos. Probandui nustatytas permanentinis PV, lėtinė inkstų liga ir lėtinis paviršinis gastritas. Po dviejų metų, sulaukęs 79 m., pacientas mirė nuo storosios žarnos adenokarcinomos. Probando brolis sirgo nepatikslinkta širdies liga (22B pav. II–3). Šeiminis *TTR* c.302C>T variantas nustatytas 47 m. probando dukrai (22B pav. III–2), kuriai šiuo metu fenotipinių transtiretino širdies amiloidozės požymių nenustatyta.

3 šeima. Probandė – moteris, kuri būdama 50 m., kreipėsi kardiologo konsultacijai dėl progresuojančio dusulio fizinio krūvio metu, periferinių edemų (21 lentelė). Atlikus TTE, nustatyta koncentrinė KS hipertrofija (maksimalus sienelės storis iki 14 mm), išsaugota KS išstūmimo frakcija (KS IF 55 %), restriktinio tipo KS diastolinės funkcijos sutrikimas, abiejų prieširdžių padidėjimas ir plautinės hipertenzijos požymiai (23C, G pav.). Atliekant standartinį ištyrimą dėl plautinės hipertenzijos etiologijos, identifikuota plaučių arterijos smulkių šakų trombembolija. Įtariant trombofiliją, moteris konsultuota hematologo ir genetiko. Nustatytas padidėjęs VIII faktoriaus aktyvumas ir *MTHFR* geno variantas c. C.1286A>C heterozigotinėje būklėje. Šis heterozigotinis variantas nėra siejamas su hiperhomocisteinemija, venų ar arterijų trombozės rizika. Vėliau, atlikus ŠMRT, nustatyta simetrinė KS hipertrofija su nedaug sumažėjusia KS inotropija (KS IF 50 %) ir difuziniu VKMK KS ir DS midmiokardiškai (24E, F pav.). Po 3 metų moteriai atlikta riešo tunelinio sindromo operacija abipus. Įtariant širdies amiloidozę, atlikta pilvo riebalų ir endomiokardo biopsija, kurių histologinė analizė patvirtino transtiretino amiloidozę. Vėliau EKG registruotas PV, tačiau kardioversija neatlikta dėl pakartotinėse transezofaginėse echokardiografijose nustatyto trombo kairiojo prieširdžio ausytėje (nepaisant adekvačios antikoaguliacijos). Dėl pasikartojančio skysčio susikaupimo dešinėje pleuros ertmėje ir dažnų pleuros ertmės drenavimo procedūrų implantuotas ilgalaikis pleuros drenas. Pacientė mirė 60 m. dėl dekompenсуoto širdies nepakankamumo. Moters motina (22C pav. I–2) ir močiutė iš motinos pusės sirgo nepatikslinkta širdies liga. Šeiminis *TTR* c.302C>T variantas nustatytas 33 m. probandės dukrai (22C pav. III–4), kuriai šiuo metu fenotipinių transtiretino širdies amiloidozės požymių nenustatyta.

4 šeima. Probandė – 72 m. moteris, kuri buvo pirmą kartą hospitalizuota dėl insulto (21 lentelė). Skubiai atlikta trombektomija ir stebėta visiška simptomų regresija. Hospitalizacijos metu EKG nustatytas PV, kairės Hiso pluošto kojų blokada ir žemas dantelių voltažas standartinėse derivacijose. Pacientė skundėsi dusuliu fizinio krūvio metu ir periferinėmis edemomis. Ji neigė kitas lėtines ligas, nevartojo jokių medikamentų. Atlikus TTE, nustatyta

koncentrinė KS hipertrofija (maksimalus KS sienelės storis iki 19 mm) su sumažėjusia KS inotropija (KS IF 40 %), restrikcinio tipo KS diastolinės funkcijos sutrikimas (23D, H pav.). Hematologiniai AL amiloidozės tyrimai buvo neigiami. Pilvo riebalų biopsijoje identifikuotos amiloido sankaupos, o kaulų scintigrafijoje nustatytas 3 laipsnio kaupimas pagal Perugini, kuris patvirtino širdies transtiretino amiloidozės diagnozę. Atlikus ŠMRT, nustatyta koncentrinė KS hipertrofija (maksimalus KS sienelės sustorėjimas iki 20 mm) su sumažėjusia KS inotropija (KS IF 44 %) ir difuziniu subendokardiniu VKMK KS ir DS (24G, H pav.). Neurologinio ištyrimo metu patvirtintas riešo kanalo tunelinis sindromas. Pacientė nuosekliai nevartojo paskirtų medikamentų, kelis kartus hospitalizuota dėl širdies nepakankamumo progresavimo. Metus stebėta moteris mirė nuo širdies nepakankamumo dekompensacijos. Pacientės motina (22D pav. I–2), sulaukusi 87 m., ir brolis (II–3), būdamas 77 m., mirė nuo insulto. Probandės tėvas (I–1) mirė 65 m. po operacijos dėl įtariamos trombozės. Šeimos nariai nebuvo pasiekiami genetiniam ištyrimui.

21 lentelė. Negiminingų asmenų, kuriems nustatytas tikėtina patogeninis *TTR* geno variantas c.302C>T, pagrindiniai klinikiniai duomenys ir išeitys

Probando Nr.	1	2	3	4
<i>TTR</i> varianto NM_000371.3:c.302C>T, NP_000362.1:p.(Ala101Val) zigotiškumas	Homozigotinis	Heterozigotinis	Heterozigotinis	Heterozigotinis
Lytis	Vyras	Vyras	Moteris	Moteris
Amžius simptomų pradžios metu (metai)	44	74	50	72
Amžius diagnozės nustatymo metu (metai)	49	77	57	74
ŠN NŠA funkcinė klasė	III	III	III	III
Šeiminė anamnezė	Motina vyresniame amžiuje ir teta iš motinos pusės sirgo širdies ligomis	Brolis sirgo širdies liga	Motina sirgo širdies liga, močiutė iš motinos pusės mirė staiga	Motina ir brolis vyresniame amžiuje mirė nuo insulto
Mažas QRS voltažas	–	+	+	+
Pseudoinfarkto požymiai EKG	–	–	–	–
Laidumo sutrikimai	DHPKB, KHPKPFB	KHPKB	–	KHPKB
Prieširdžių virpėjimas	–	+	+	–
KS hipertrofijos tipas	Koncentrinė	Koncentrinė	Koncentrinė	Koncentrinė
Maksimalus sienelių storis (mm)	13	21	14	19
KS IF (%)	67	10	55	40
Restrikcinio tipo KS diastolinės funkcijos sutrikimas	–	+	+	+

21 lentelė (tęsinys). *Negiminingų asmenų, kuriems nustatytas tikėtina patogeninis TTR geno variantas c.302C>T, pagrindiniai klinikiniai duomenys ir išeitys*

Probando Nr.	1	2	3	4
DS hipertrofija	+	+	–	+
Skystis perikardo ertmėje	–	+	–	–
KS hipertrofijos tipas ŠMRT	Asimetrinė (ženkliausia pertvarinėje sienelėje)	Simetrinė	Simetrinė	Simetrinė
Maksimalus KS sienelių storis ŠMRT (mm)	16	19	14	20
KS IF ŠMRT (%)	77	45	50	44
VKMK ŠMRT	Midmiokardinis KS pertvarinėje ir apatinėje sienelėje	Difuzinis subendokardinis KS ir DS	Difuzinis midmiokardinis KS ir DS	Difuzinis subendokardinis KS ir DS
^{99m} Tc-PYP kaulų scintigrafija	0 laipsnio	–	–	3 laipsnio
Histologinis įvertinimas	Amiloido sankaupos, tikėtina nespecifinė imunohistocheminė reakcija į transtiretiną kaulų čiulpių ir endomiokardo biopsijose	TTR amiloido depozitai pilvo riebalų biopsijoje	TTR amiloido depozitai endomiokardo biopsijose	–
NT-proBNP (pg/ml)*	474	11401	3368	2471
Troponinas I (ng/l)*	111	95	65	45
Polineuropatija	+	–	–	+

21 lentelė (tęsinys). *Negiminingų asmenų, kuriems nustatytas tikėtina patogeninis TTR geno variantas c.302C>T, pagrindiniai klinikiniai duomenys ir išeitys*

Probando Nr.	1	2	3	4
Lėtinė inkstų liga	–	+	+	–
Virškinamojo trakto sutrikimo požymiai	+	+	–	–
Riešo tunelinis sindromas	–	–	+	+
Dvigalvio raumens sausgyslės plyšimas	–	N	–	–
Stebėjimo laikotarpis po diagnozės nustatymo (metai)	3	2	3	1
Išeitys	Mirė 52 m. nuo pneumonijos komplikacijų	Mirė 79 m. nuo storosios žarnos adenokarcinomos	Mirė 60 m. nuo ŠN dekomensacijos	Mirė 75 m. nuo ŠN dekomensacijos
Šeimos segregacijos analizė	N	Variantas nustatytas 47 m. amžiaus dukrai, kuri neturi fenotipinių požymių	Variantas nustatytas 33 m. amžiaus dukrai, kuri neturi fenotipinių požymių	N

*Pirminio ištirimo metu.

DHPKB – dešinės Hiso pluošto kojytės blokada; DS – dešinysis skilvelis; EKG – elektrokardiograma; KHPKB – kairės Hiso pluošto kojytės blokada; KHPKPFb – kairės Hiso pluošto kojytės priekinio fascikulo blokada; KS – kairysis skilvelis; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; N – nežinoma; NŠA – Niujorko širdies asociacija; ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija; ŠN – širdies nepakankamumas; TTR – transtiretinas; VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas.

4.4.3. DNMT3A geno tikėtina patogeninis variantas c.2324C>A

Tyrimo metu trims suaugusiems dviejų kartų šeimos asmenims diagnozuotas labai retas Tatton-Brown-Rahman sindromas (22 lentelė). Probando viso egzomo sekoskaitos metodu nustatytas tikėtina patogeninis heterozigotinis *DNMT3A* variantas NM_022552.4:c.2324C>A, NP_072046.2:p.(Ser775Tyr). Šis variantas anksčiau nebuvo aprašytas mokslinėje literatūroje. *Missense* c.2324C>A variantas nebuvo registruotas ClinVar [110] ir gnomAD v.4.0.0 [109] duomenų bazėse. *In silico* analizė prognozavo, kad šis variantas sutrikdo baltymo struktūrą ir funkciją: Sift – patogeninis (0) [113], PolyPhen – tikėtina patogeninis (0,997) [112], MutT – patogeninis (0,99) [114], AlphaMissense prognozuoja variantą kaip patogeninį (0,8848) [134]. Šeimos segregacijos analizė atskleidė, kad c.2324C>A variantas buvo paveldėtas iš 58 m. motinos. Jis taip pat nustatytas 39 m. probando broliui (26A pav.). Tėvui šeiminis variantas nenustatytas. Siekiant geriau suprasti pagrindinius molekulinis procesus, išsamiai kliniškai išnagrinėta šeimos širdies ir kraujagyslių sistemos patologija, atlikta periferinio kraujo transkriptomo ir laisvai cirkuliuojančios DNR (angl. *cell-free DNA*) analizė.

Probandas – 34 m. vyras, kuris nukreiptas kardiologiniam ištyrimui dėl bendro silpnumo, galvos svaigimo, širdies plakimo ir dusulio fizinio krūvio metu (22 lentelė; probandas). Atlikus TTE, nustatyta KS ir aortos šaknies dilatacija (KSdd – 6,9 cm, indeksuota – 2,79 cm/m²), vidutinio laipsnio MV nesandarumas, išsaugota KS išstūmimo frakcija. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija su angiografija patvirtino aortos šaknies dilataciją (sinusų srityje – 4,8 cm, proksimalinėje kylančios aortos dalyje – 4,1 cm). Atlikus ŠMRT, nustatyti KS nekompaktiškumo požymiai, KS dilatacija (KSdd – 6,9 cm), tačiau VKMK miokarde nenustatyta. 24 val. EKG Holterio monitoravime registruotas trumpas savęs nepalaikančios skilvelinės tachikardijos epizodas (5 QRS kompleksai) ir intermituojanti II° 1 tipo AV blokada. Probandas nukreiptas genetiniam ištyrimui įtariant bei diferencijuojant Marfano sindromą, pagreitėjusio augimo sindromą arba paveldimas medžiagų apykaitos ligas. Vyras turėjo psichomotorinio vystymosi sutrikimų, vidurinėje mokykloje mokėsi pagal specialiojo ugdymo programą. Nuo vaikystės nustatyta skoliozė, *pectus excavatum* koreguota chirurginiu būdu. Po imobilizacijos dėl kojos lūžio, būnant 23 m., nustatyta giliųjų venų trombozė. Atlikto hematologinio ištyrimo metu polinkio į trombofiliją nenustatyta. Vyras buvo aukšto ūgio (191 cm), svėrė 120 kg, kūno masės indeksas (KMI) – 33, galvos apimtis – 63 cm.

22 lentelė. *Tatton-Brown-Rahman sindromu sergančių šeimos narių aprašomoji analizė*

	Probandas	Brolis	Motina
Lytis	Vyras	Vyras	Moteris
Amžius diagnozės nustatymo metu (metai)	34	39	58
Ūgis (cm)	191	192	169
Svoris (kg)	120	140	130
KMI	32,9	38,0	45,0
Veido išvaizda	Galvos apimtis – 63 cm, hipertrichozė, grubūs veido bruožai, sinofrizė, netaisyklingas dantų augimas, nutrupėję priekiniai dantys, hipertelorizmas, horizontalūs tankūs antakiai	Galvos apimtis 62 cm (90–97%), sinofrizė, švelnesni veido bruožai, horizontalūs tankūs antakiai	Galvos apimtis – 56 cm, švelnesni veido bruožai, horizontalūs tankūs antakiai
Intelektinė negalia	Verbalinis IQ balas 75 – prastas verbalinis suvokimas, neverbalinis IQ balas 55 – lengvas intelekto sutrikimas, specialus ugdymas vidurinėje mokykloje	Lankė bendrojo lavinimo mokyklą pagal standartinę mokymo programą	Lankė bendrojo lavinimo mokyklą pagal standartinę mokymo programą
Skeleto deformacijos	Kifoskoliozė, <i>pectus excavatum</i> chirurginė korekcija vaikystėje	Scheuermanno kifoze su kritine stuburo kompresija, 38 m. koreguota chirurginiu būdu	Stuburo osteochondrozė, spondiloartrozė

22 lentelė (tęsinys). *Tatton-Brown-Rahman sindromu sergančių šeimos narių aprašomoji analizė*

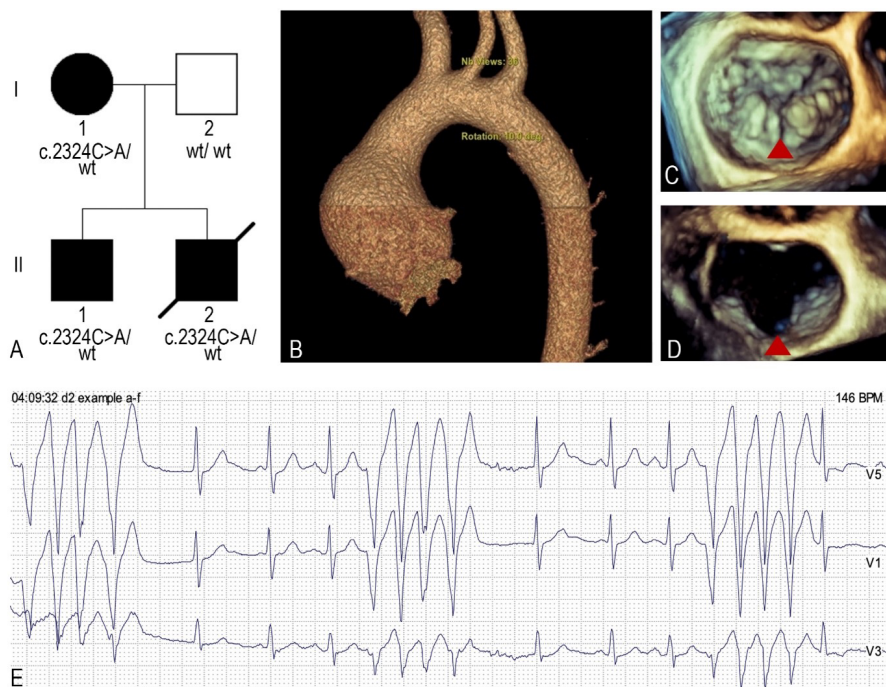
	Probandas	Brolis	Mama
KS dilatacija (KSdd) TTE (cm)	6,9	5,9	6,7
Aortos šaknies dilatacija	Proksimalinės kylančiosios aortos aneurizma (6 cm)	Aortos sinusų diametras – 4,5 cm	–
MV/ TV patologija	Užpakalinės MV burės skilimas, MV prolapsas, III° MV nesandarumas	I° MV nesandarumas	I-II° MV nesandarumas, I° TV nesandarumas
KS nekompaktiškumo požymiai	+	–	–
Aritmijos	Savęs nepalaikanti skilvelinė tachikardija, II° 1 tipo AV blokada	Trumpi epizodai supraventrikulinės ir savęs nepalaikančios skilvelinės tachikardijos	Trumpi epizodai supraventrikulinės ir savęs nepalaikančios skilvelinės tachikardijos
Arterinė hipertenzija	+	+	+
Apatinių galūnių venų patologija	Giliųjų venų trombozė po imobilizacijos dėl kairės kojos lūžio	Venų varikozė	Venų varikozė, tromboflebitas
Limfedema	–	+	+
Papildomi požymiai/ gretutinės ligos	Astigmatizmas, ginekomastija, strijos pilvo srityje, abiejų pėdų hindfoot tipo deformacijos, plati pėda, sąnarių hipermobilumas	Skrandžio erozijos, sąnarių hipermobilumas, trumparegystė	Dislipidemija, lėtinė inkstų liga 3a stadija, 2 tipo cukrinis diabetas, krūties navikas (atlikta kairės krūties mastektomija)

AV – atrioventrikulinė; KMI – kūno masės indeksas; IQ – intelekto koeficientas (angl. *intelligence quotient*); KS – kairysis skilvelis; KSdd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras; MV – mitralinis vožtuvas; TTE – transtorakalinė echokardiografija; TV – triburis vožtuvas.

Vyro fenotipas išsiskyrė grubiais veido bruožais, horizontaliais tankiais antakiais, sinofrize, netaisyklingai suaugusiais dantimis, hipertrichoze, ginekomastija, strijomis pilvo srityje, kifoskolioze, kelio sąnarių *valgus* deformacija, plačiomis pėdomis ir sąnarių hipermobilumu.

Neuropsichologiniu vertinimu nustatytas lengvas intelekto sutrikimas pagal Wechslerio intelekto skalę (III versija) (verbalinis intelekto koeficientas – 75, neverbalinis – 55). Po pirminio kardiologinio ištyrimo pacientas keletą metų gydymo įstaigoje nesilankė, nes simptomai neprogresavo. Po trejų metų kontrolinio vizito metu nustatytas aortos šaknies dilatacijos progresavimas (nuo 4,8 iki 5,3 cm (Z įvertis – 6,46)), ženkli neigiamą proksimalinės kylančios aortos dalies dilatacijos dinamika (nuo 4,1 iki 6,1 cm (Z įvertis – 9,14)) ir MV nesandarumo progresija (nuo II° iki III°) (26B pav.). Taip pat naujai diagnozuotas II° aortos vožtuvo nesandarumas. Transezofaginės echokardiografijos metu patvirtintas MV prolapsas ir MV užpakalinės burės skilimas (26C, D pav.). Pakartojus 24 val. EKG Holterio monitoravimą nustatyti trumpi savęs nepalaikančios skilvelinės tachikardijos epizodai (26E pav.) ir I° bei II° 1 tipo AV blokados epizodai. Probandui rekomenduotas kardiochirurginis gydymas, tačiau pacientas ir jo šeimos nariai nebuvo apsisprendę. Po ilgų svarstymų probandas sutiko atlikti širdies operaciją, tačiau likus kelioms dienoms iki numatytos hospitalizacijos chirurginiam gydymui staiga namuose mirė. Artimieji atsisakė patologinio ištyrimo, todėl tiksli mirties priežastis liko nenustatyta.

Probando brolis – 39 m., aukšto ūgio (192 cm), nutukęs (svoris – 140 kg, KMI – 38), galvos apimtis – 62 cm. Vyras turėjo švelnesnius veido bruožus negu probandas, horizontalius tankius antakius, sinofrizę, strijas pilvo srityje, sąnarių hipermobilumą ir skeleto deformacijas (22 lentelė Brolis). Scheuermannio kifoze su kritine stuburo kanalo kompresija koreguota chirurginiu būdu 38 m. amžiuje. Pacientas neigė mokymosi sutrikimus, mokėsi bendrojo lavinimo mokykloje pagal standartinę mokymo programą, studijavo kolegijoje, dirbo nekvalifikuotus darbus. Kardiologinio ištyrimo metu vyras skundėsi dažno širdies plakimo epizodais ir dusuliu fizinio krūvio metu. Atlikus TTE, nustatyta KS dilatacija (KSdd – 5,9 cm, indeksuota 2,22 cm/m²), nesutrikusi KS sistolinė funkcija ir nedidelio laipsnio MV nesandarumas. Kompiuterinės tomografijos su angiografija metu nustatyta aortos šaknies dilatacija (4,5 cm, Z įvertis – 2,96). Atlikus ŠMRT, identifikuota KS ir DS dilatacija (padidėjęs KS ir DS tūris, KSdd – 5,7 cm), prieširdžių padidėjimas. KS nekompaktiškumo požymių ir VKMK miokarde nestebėta. 24 val. EKG Holterio monitoravime nustatyti trumpi paroksizminės supraventrikulinės ir savęs nepalaikančios skilvelinės tachikardijos epizodai.



26 pav. A – šeimos geneologija: II-2 – probandas, II-1 – sergantis brolis, I-1 – motina. B – proksimalinės kylančiosios aortos aneurizma (6 cm) kompiuterinėje tomografijoje. C, D – transezofaginės echokardiografijos metu nustatytas mitralinio vožtuvo užpakalinės burės skilimas (raudonas trikampis) tarp P2 ir P3 segmentų. E – trumpi plačių QRS kompleksų tachikardijos epizodai, nustatyti 24 val. EKG Holterio monitoravimo metu.

Probando motina – 58 m., nutukusi (svoris – 130 kg, KMI – 45). Pastebimi švelnesni veido bruožai negu probando, horizontalūs tankūs antakiai. Jai nustatyta kojų limfedema, kojų venų varikozė, trofinės opos blauzdose, tromboflebitas, gydymui atspari arterinė hipertenzija, 2 tipo cukrinis diabetas ir skeleto problemos, tokios kaip stuburo išvaržos, osteochondrozė ir abipusė gonartrozė (22 lentelė). Moteris lankė bendrojo lavinimo mokyklą pagal standartinę mokymo programą, dirbo nekvalifikuotus darbus. Konsultuota kardiologo dėl dusulio, skausmų krūtinėje ir širdies plakimo. Atlikus vainikinių arterijų kompiuterinę tomografiją su angiografija, plaučių perfuzijos scintigrafiją patologijos nenustatyta. Atlikus TTE, identifikuota KS dilatacija (KSdd – 6,7 cm, indeksuota 2,85 cm/m²) su nesutrikusia KS sistoline funkcija, II° MV nesandarumas ir I° triburio vožtuvo nesandarumas. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos metu nustatyta KS dilatacija (KSdd – 6,5 cm), padidėjęs KS tūris, tačiau aortos šaknies, kylančios aortos, KS nekompaktiškumo požymių ir VKMK kaupimo miokarde nestebėta. 24 val.

EKG Holterio monitoravime nustatyti trumpi paroksizminės supraventrikulinės ir savęs nepalaikančios skilvelinės tachikardijos epizodai.

Kompiuterinė baltymų analizė leido daryti prielaidą, kad šeiminis *DNMT3A* variantas c.2324C>A yra metiltransferazės srityje, tačiau toli nuo aktyvios vietos ar DNR jungimosi kilpų. Nepaisant to, šis pakitimas gali turėti reikšmingą poveikį *DNMT3A* baltymo struktūrai, dinamikai ir funkcijai. Periferinio kraujo laisvai cirkuliuojančios DNR ir transkriptomo analizės metu nustatyti sutrumpėję mononukleosomų fragmentai ir pakitusi genų raiška daugelyje genų, susijusių su kardiovaskuline sistema, pavyzdžiui, sumažėjusi *TPM2* ir *TGFBR3* genų, susijusių su aortos aneurizmomis, raiška. *TPM2* aktyvumo sumažėjimas, nustatytas analizuojant pilvinės aortos aneurizmos lopus, susijęs su ligos progresavimo mechanizmu [135]. Taip pat nustatyta padidėjusi *FOXP1* geno raiška. Šis genas yra transkripcijos faktorius, svarbus įvairių audinių, taip pat ir smegenų bei širdies, vystymuisi [136]. Tai pabrėžia *DNMT3A* epigenetinio reguliavimo svarbą kardiovaskulinės sistemos vystymuisi ir funkcijai.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Kardiomiopatijų fenotipiniai ir epidemiologiniai požymiai

Šiame tyrime vyravo tiriamieji, kuriems nustatytas HKMP fenotipas (235 tiriamieji iš 313). Antra pagal dažnumą fenotipo grupė – DKMP (20 asmenų iš 313). Šie rezultatai atitinka mokslinės literatūros duomenis, pagal kuriuos HKMP yra dažniausia iš visų KMP fenotipų, o DKMP yra šiek tiek retesnė [24, 30]. Kadangi NDKS KMP yra naujas fenotipo apibrėžimas, jo paplitimo dažnis dar nėra žinomas [56]. Vienas iš retesnių KMP fenotipų yra ADS KMP [60]. Šiame tyrime NDKS KMP nustatyta 13, o ADS KMP – 7 asmenims. Rečiausias iš visų KMP fenotipų yra RKMP, kurios viena dažniausių priežasčių – širdies amiloidozė [3]. Transtiretino širdies amiloidozė šiame tyrime nustatyta 13 tiriamųjų. Mitochondrinės ligos paplitimas siekia 1 iš 5 000 gyvų gimusiųjų naujagimių, o Fabry klasikinio fenotipo paplitimas – tik 1 iš 40 000 vyrų [19, 35]. Širdies pažeidimas Fabry ligos atveju nustatomas daugiau negu 80 proc. pacientų [137]. Į disertacijoje pristatomą tyrimą buvo įtraukti 5 asmenys, sergantys Fabry liga ir viena trijų asmenų šeima, kuriai nustatyta mitochondrinė liga.

Kardiomiopatijų fenotipams būdingas tam tikras lyčių pasiskirstymas. Hipertrofinė kardiomiopatija ir DKMP dažniau nustatoma vyrams negu moterims [25, 138]. Vyrams taip pat šiek tiek dažniau nustatoma ADS KMP (~55–60 %) [60]. Šiame tyrime HKMP ir DKMP dažniau nustatyta vyrams (atitinkamai 57,9 % ir 55,5 %). Aritmogeninė kairiojo skilvelio kardiomiopatija nustatyta 4 vyrams iš 7 tiriamųjų.

DKMP dažniausiai diagnozuojama nuo 20 iki 50 m. amžiaus [138]. Tyrime DKMP pacientų amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu – 49 [39,5–57,5] m. HKMP vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu – apie 48 m. [139]. Pastebėta, kad HKMP nustatoma vis vyresniame amžiuje: iki 2000 m. vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu buvo apie 40 m., o nuo 2010 m. padidėjo iki 51 m. [139]. Panaši amžiaus mediana diagnozės nustatymo metu nustatyta HKMP probandoms 52,0 [38,0–62,0] m. Aritmogeninė kairiojo skilvelio kardiomiopatija dažniausiai nustatoma nuo 10 iki 50 m., vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu – apie 30 m. [61, 140] Disertacijoje pristatomame tyrime vidutinė amžiaus mediana ADS KMP diagnozės nustatymo metu – 42 [36–56] m.

Kairiojo skilvelio nekompleksiškumu vadinami fenotipiniai požymiai, kuriems būdingos išreikštos trabekulės ir gilios tarptrabekulinės kišenėlės [3]. Naujausiose EKD KMP gydymo rekomendacijose KS nekompleksiškumas neišskiriamas kaip atskiras KMP fenotipas, jis laikytinas fenotipiniu požymiu,

kuris gali pasireikšti kartu su kitais KMP fenotipais: HKMP ar DKMP [3]. Šiame tyrime KS nekompatiško požymiai nustatyti 5 proc. (11 iš 222 probandų) tiriamųjų, sergančių HKMP, 25 proc. (5 iš 20) tiriamųjų, sergančių DKMP, ir daugumai 84,6 proc. (11 iš 13) tiriamųjų, sergančių NDKS KMP. Literatūroje KS nekompatiško požymiai su kitais KMP fenotipais bendrai nustatomi iki 39 proc. [141]. Hipertrofinės kardiomiopatijos atveju padidėjusi KS trabekuliarizacija gali būti nustatoma iki 27 proc., DKMP atveju – iki 44 proc. [142, 143].

5.2. Kardiomiopatijų genetinių priežasčių architektūra

Europos kardiologų draugijos KMP gydymo rekomendacijose ir AŠA/ AKK HKMP gydymo rekomendacijose patariama kas kelerius metus periodiškai ir sistemingai perklasifikuoti genų variantus. Toks perklasifikavimas gali tiesiogiai paveikti šeimos narių kaskadinį ištyrimą [106]. Viename centre atlikus retrospektyvinį genų variantų perklasifikavimo pagal dabartinius AMGK/MPA kriterijus tyrimą, nustatyta, kad 22 proc. variantų, susijusių su HKMP, buvo perklasifikuoti [144]. Neseniai atliktoje ispanų HKMP subkohortos studijoje po pakartotino įvertinimo 16,8 proc. variantų klasė padidėjo, o 14,0 proc. – sumažėjo [145]. Jungtinės Karalystės studijoje, skirtoje pakartotinai įvertinti pacientų, kuriems nustatyta kardiomiopatija, tik neaiškios reikšmės variantus, 1,6 proc. variantų perklasifikuota į P/TP, 3,2 proc. variantų patogeniškumo klasė sumažinta į tikėtina nepatogeninius, o dauguma (95,2 %) variantų išliko neaiškios reikšmės [146]. Disertacijoje pristatomame tyrime, atlikus kardiomiopatijų pakartotinės klasifikacijos analizę, 22,8 proc. neaiškios reikšmės variantų priskirti tikėtina nepatogeniniams, o 8,7 proc. – tikėtina patogeniniams variantams. Nė vienas iš P/TP variantų nebuvo perklasifikuotas į žemesnę klasę. Gauti rezultatai įrodo, kaip svarbu reguliariai peržiūrėti genų variantus, susijusius su KMP.

Kardiomiopatijų fenotipų genetinės priežasties paplitimas yra įvairus. Ligą lemiantys genų variantai nustatomi iki 40 proc. DKMP atvejų [3]. Šiame tyrime P/TP variantai identifikuoti taip pat 40 proc. tiriamųjų, kuriems nustatytas DKMP fenotipas. Aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos atveju P/TP variantai nustatyti dažniau negu nurodoma literatūroje. Atlikus tyrimą, P/TP variantai identifikuoti 71,4 proc. tiriamųjų, o literatūroje nurodoma, kad P/TP variantai nustatomi iki 60 proc. ADS KMP atvejų [3]. Kadangi NDKS KMP yra naujas fenotipo apibrėžimas, tikslus paplitimas ir genetinės priežasties dalis dar nėra tiksliai žinoma [3]. Šiame

tyrime P/TP variantai identifikuoti 38,5 proc. asmenų, kuriems nustatytas NDKS KMP fenotipas.

Mokslinės literatūros duomenimis iki 5 proc. HKMP sergančiųjų pacientų gali būti nustatyti keli kelių genų (digeniniai) arba to paties geno (oligogeniniai) P/TP variantai [147]. Vis dėlto kai kuriose studijose nurodoma, kad dvigubi P/TP variantai asmenims, sergantiems HKMP, yra daug retesni nei manyta anksčiau [148]. Disertacijoje pristatomame tyrime keli P/TP variantai nustatyti 7 (3,0 %) asmenims, turintiems HKMP fenotipą. Anksčiau manyta, kad dvigubi P/TP variantai HKMP fenotipui gali turėti genų dozės efektą [104, 105, 149]. Pastebėta, kad šie pacientai gali turėti labiau išreikštą KS hipertrofiją [147]. Kitoje metaanalizėje nustatyta, kad asmenys, kuriems identifikuoti keli P/TP variantai, apie 7 metus anksčiau nustatoma HKMP, negu tiems asmenims, kuriems nustatyti pavieniai P/TP variantai [150]. Vis dėlto taip pat yra tyrimų, nurodančių, kad pacientai, kuriems nustatyti dvigubi P/TP variantai, fenotipiškai nesiskiria nuo tų, kuriems nustatytas vienas P/TP variantas [151, 152]. Šiame tyrime vienam pacientui, kuriam nustatyti keli patogeniniai *MYBPC3* variantai, dėl progresuojančio širdies nepakankamumo atliktas KS pavaduojančio prietaiso implantavimas. Kitai šeimai nustatyta HKMP ir ilgo QT sindromas, identifikuoti du patogeniniai *MYBPC3* c.1484G>A ir *KCNQ1* c.477+1G>A variantai. Literatūroje aprašyti tik keli atvejai, kai tam pačiam pacientui ar šeimai buvo nustatyti P/TP variantai, siejami su HKMP ir ilgo QT sindromu [153–155], ir tik du atvejai, kai tam pačiam pacientui nustatyti P/TP *MYBPC3* ir *KCNQ1* variantai [156, 157]. Šiame tyrime, siekiant išgryninti HKMP fenotipą, tiriamieji, kuriems nustatyti keli P/TP variantai, nebuvo įtraukti į HKMP genotipo–fenotipo analizę.

Kardiomiopatijoms būdingas genetinis heterogeniškumas [3]. To paties geno skirtingi variantai gali sukelti skirtingus fenotipus. *MYBPC3* geno P/TP variantai išskirtinai būdingi HKMP fenotipui, o *MYH7* geno P/TP variantai dažniau siejami su HKMP, tačiau nustatomi ir esant DKMP fenotipui [3]. Tarp DKMP *MYH7* P/TP variantai nustatomi apie 3–5 proc. atvejų, o tarp HKMP – 15–25 proc. atvejų [23]. Disertacijoje pristatomame tyrime, *MYH7* P/TP variantus skirstant pagal fenotipą, vyravo tiriamieji, turintys HKMP fenotipą (88 %), mažesnę dalį sudarė asmenys, turintys DKMP fenotipą (12 %). *MYBPC3* P/TP variantai nustatyti asmenims, turintiems tik HKMP fenotipą.

Skirtingiems kardiomiopatijų fenotipams būdingi tam tikri dažniausiai nustatomi genai [3]. Dažniausiai DKMP atveju nustatomi patogeniniai baltymą trumpinantys *TTN* geno variantai (iki 15–20 proc.) [81]. Šiame tyrime 5 probandoms nustatyti baltymą trumpinantys *TTN* geno variantai, susiję su DKMP fenotipu. Iš jų 2 – rėmelio poslinkio ir 3 – *nonsense* variantai.

Aritmogeninę dešiniojo skilvelio kardiomiopatiją dažniausiai sukelia desmosomų genų P/TP variantai, daugiausia jų nustatoma *PKP2* gene (19–49 %) [84, 158]. Disertacijoje pristatomame tyrime patogeninis *PKP2* geno c.2357+1G>A variantas nustatytas vienam probandui ir dviems giminaičiams. Kitas desmosomų genas *DSC2* yra retesnis, nustatomas iki 3–8 proc. ADS KMP atvejų [84, 158]. Tyrime tikėtina patogeninis *DSC2* geno c.577_624del variantas nustatytas vienam probandui. Fabry ligą sukelia P/TP *GLA* geno variantai [3, 19]. *Missense GLA* variantai yra patys dažniausi, nustatomi iki 69 proc. atvejų [159]. Šiame tyrime P/TP *missense* variantai identifikuoti trims iš penkių pacientų, kuriems nustatyta Fabry liga.

Išplėtus genų paneles, vis daugiau nustatoma neaiškos klinikinės reikšmės variantų [160]. Šie variantai klasifikuojami kaip neaiškos reikšmės dėl informacijos trūkumo ir prieštaringų duomenų apie jų vaidmenį tam tikram fenotipui. Hipertrofinės kardiomiopatijos atveju neaiškos reikšmės variantai yra gana dažni [13]. ShaRe registro HKMP studijoje neaiškos reikšmės sarkomeriniai variantai nustatyti 9 proc. pacientų [92]. Kitose HKMP kohortose neaiškos klinikinės reikšmės variantai identifikuojami 19–22 proc. atvejų [17, 161, 162]. Disertacijoje pristatomame tyrime neaiškos reikšmės variantai buvo nustatyti 16,9 proc. tiriamųjų, dauguma – turintiems HKMP fenotipą. Jei įmanoma, neaiškos reikšmės variantų interpretavimas turėtų apimti ne tik *in silico* metodus, bet ir genotipo–fenotipo sąsajų analizę, segregaciją šeimose ir esant galimybėms patologinius ir funkcinis tyrimus [160].

Jungtinėje Karalystėje 2015 m. atlikto HKMP genotipo–fenotipo sąsajų tyrimo metu mokslinėje literatūroje neaprašyti variantai nustatyti 31,6 proc. tiriamųjų (84 iš 265 variantų) [93]. Kitoje daugiau nei 2 900 HKMP sergančių probandų kohortoje paskutinius 6 m. stebėtas laipsniškas literatūroje neaprašytų variantų mažėjimo procentas, kuris pastaruoju metu siekia 35–40 proc. [163]. 2008 m. HKMP studijoje anksčiau neaprašyti variantai nustatyti 51 iš 203 tiriamųjų (25,1 %) [94]. Šiame tyrime identifikuoti 24 mokslinėje literatūroje neaprašyti P/TP variantai, kurie sudarė 29,6 proc. visų nustatytų P/TP variantų. Dauguma šių variantų (54,2 %; n = 13) buvo susiję su HKMP fenotipu.

5.3. Hipertrofinės kardiomiopatijos genetinių priežasčių sąsajos su fenotipine išraiška

Tarp HKMP sergančių probandų P/TP variantai, susiję su HKMP, nustatyti 43,0 proc. tiriamųjų. Tai atitinka esamus literatūros duomenis, kuriuose nurodoma, kad genų variantai, susiję su HKMP, nustatomi 40 – 60 proc.

pacientų [3]. Daugelyje tyrimų HKMP sergantiems asmenims, kuriems identifikuoti P/TP variantai, HKMP nustatoma anksčiau negu asmenims, kuriems genetinė priežastis nenustatyta [91–93, 164–166]. Panaši tendencija stebėta ir disertacijoje pristatomoje kohortoje: pacientams, kuriems identifikuoti P/TP variantai, HKMP diagnozės nustatymo amžius buvo maždaug 10 metų ankstesnis negu asmenims, kuriems genetinė priežastis nebuvo nustatyta. Kadangi asmenims, kuriems HKMP genetinė priežastis nenustatyta, liga diagnozuojama vyresniame amžiuje, todėl jiems įprastai randama daugiau gretutinių ligų [91, 167].

Tyrimuose pastebėta, kad P/TP variantai, susiję su HKMP, yra siejami su didesniu KS sienelės storiu ir asimetrine KS pertvaros hipertrofija [91, 93, 165, 166]. Vis dėlto multicentrinėje HKMP ŠMRT fenotipinių charakteristikų studijoje fenotipiniai *MYBPC3* ir *MYH7* P/TP variantų požymiai nesiskyrė [97]. Šiame tyrime asmenys, kuriems nustatyti P/TP variantai, turėjo ryškesnę KS asimetrinę hipertrofiją, ženkliausias skirtumas stebėtas ŠMRT. Siekiant įvertinti maksimalų KS sienelės storį TTE stebėjimo metu tarp P/TP+ ir P/TP– grupių, taip pat naudotas tiesinis mišrusis modelis. Šis tyrimas pasirinktas todėl, kad TTE buvo atlikta visiems pacientams pirminio ištyrimo metu ir vėliau kartota stebėjimo metu. Širdies magnetinio rezonanso tomografija stebėjimo metu atlikta tik nedidelei daliai tiriamųjų. Pacientams P/TP+ grupėje pirminio ištyrimo metu nustatyta ženkliai storesnė KS sienelė nei P/TP– grupėje, tačiau stebėjimo metu šie duomenys nebesiskyrė. Tai reiškia, kad KS hipertrofija asmenims, kuriems nustatyti P/TP variantai, neprogresuoja ženkliau nei P/TP– grupėje nustačius HKMP diagnozę. Šiuos rezultatus reikėtų vertinti atsargiai, nes skirtingų tyrėjų atlikti širdies vaizdinių tyrimų rezultatai gali skirtis [168].

Palyginti su vaizdinių tyrimų rezultatais, EKG duomenys skiriasi. Kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiai EKG nustatyti 74,5 proc. HKMP sergančių pacientų. Tiriamiesiems, kuriems nustatyti P/TP variantai, rečiau būdingi KS hipertrofijos požymiai ir neigiami T danteliai šoninėse derivacijose. Panašūs rezultatai pateikiami Portugalijos HKMP registre: KS hipertrofijos požymiai EKG buvo dažnesni tiriamiesiems, kuriems genetinė priežastis nenustatyta [161]. Tyrėjai aiškino mažesniu VKMK ŠMRT ir didesniu arterinės hipertenzijos paplitimu kaip aplinkos modifikatoriumi, kuris galėtų padidinti dantelių voltažą EKG P/TP– grupės asmenims. Kitoje studijoje neigiami T danteliai šoninėse derivacijose taip pat buvo reikšmingai susiję su retesniu teigiamu genotipu [169]. Šie EKG rodikliai koreliavo su VKMK atitinkamoje sienelėje ŠMRT [170].

Ankstesni tyrimai parodė, kad sarkomerinių genų P/TP variantai susiję su padidėjusia SŠM rizika [93, 171]. Hipertrofine kardiomiopatija sergantiems

pacientams, kuriems identifikuoti P/TP variantai, dažniau nei tiriamiesiems, kuriems genetinė priežastis nenustatyta, nustatomas didesnis vidutinis EKD SŠM rizikos balas [161] ir dažniau implantuojamas IKD [17]. Tokios pačios tendencijos pastebėtos ir šiame tyrime.

Tiriamiesiems, kuriems nustatyta HKMP genetinė priežastis, pirminio ištyrimo metu ir stebėjimo laikotarpiu nustatytas 0,8 didesnis HMKP SŠM rizikos procentas, o IKD implantavimo dažnis buvo apie 10 proc. didesnis negu asmenų, kuriems P/TP variantai nenustatyti. Vis dėlto AŠA/AKK HKMP ir EKD KMP gydymo rekomendacijose genetinė priežastis nebuvo įtraukta kaip patikimas SŠM rizikos veiksnys [3, 106]. ShaRe registro analizė parodė, kad pacientams, kuriems nustatyti P/TP variantai sarkomeriniuose genuose anksčiau patirdavo klinikines išėtis, tokias kaip PV, skilvelinės aritmijos, širdies nepakankamumas ar bendrosios sudėtinės baigtys [92]. Daugianariuose modeliuose, koreguotuose pagal tiriamojo lytį ir biogeografinę kilmę, sarkomerinio P/TP varianto nustatymas išliko nepriklausomu nepalankių įvykių prognozės veiksmiu. Koregavus modelius pagal amžių diagnozės nustatymo metu, rizika, susijusi su P/TP variantų nustatymu sarkomeriniuose genuose, sumažėjo, tačiau skirtumas išliko statistškai reikšmingas [92]. Kitoje studijoje pastebėta, kad klinikinės išėitys, koreguotos pagal amžių HKMP diagnozės nustatymo metu, statistškai reikšmingai nesiskyrė, atsižvelgiant į genotipą [91]. Daugianarių kintamųjų modeliuose tik amžius diagnozės nustatymo metu buvo susijęs su nepalankiomis išėitimis. Taigi tyrėjai padarė išvadą, kad genotipas nėra klinikinių išėičių prognostinis veiksnys [91]. Disertacijoje pristatomo tyrimo kohortoje nustatyti P/TP variantai buvo susiję su ankstesniu PV, skilvelinės tachikardijos, širdies nepakankamumo ir bendrosios sudėtinės baigties nustatymu. Vis dėlto, pakoregavus nepageidaujamų įvykių rizikos santykį pagal amžių HKMP diagnozės nustatymo metu, reikšmingų skirtumų tarp genotipų grupių neliko.

Šiame tyrime KSIT obstrukcija nustatyta rečiau negu prognozuojama mokslinėje literatūroje (37 proc. atvejų nustatoma KSIT obstrukcija ramybėje, 33 proc. – KSIT obstrukcija provokuojama fizinio krūvio metu) [172]. Šiame tyrime KSIT obstrukcija nustatyta 37,4 proc. HKMP sergančių pacientų, o hemodinamiškai reikšminga KSIT obstrukcija (kai KSIT maksimalus gradientas >50 mmHg) – 28,5 proc. Kitose studijose taip pat nustatyti retesni KSIT obstrukcijos duomenys, pavyzdžiui, japonų tyrime KSIT obstrukcija identifikuota 36 proc. HKMP sergančių pacientų [173], vengrų studijoje hemodinamiškai reikšminga KSIT obstrukcija nustatyta 20 proc. tiriamųjų [174], o suomių studijoje KSIT obstrukcija registruota tik 6 proc. atvejų [17].

Vidutiniškai 1,6 proc. tiriamųjų per metus širdies nepakankamumo NŠA funkcinė klasė progresuoja į III/IV esant neobstrukcinei HKMP [175]. Nustačius HKMP su provokuojama obstrukcija, šis rodiklis padidėja dvigubai iki 3,2 proc. per metus. Esant HKMP su obstrukcija ramybėje, širdies nepakankamumo progresijos į III/IV rodiklis padidėja iki 7,4 proc. per metus. Disertacijoje pristatomame tyrime per stebėjimo laikotarpį (mediana 4,2 [1,6–6,8] m.) 14,5 proc. tiriamųjų nustatyta širdies nepakankamumo progresija iš I/II NŠA funkcinės klasės į III/IV. Tai siektų apie 3,5 proc. širdies nepakankamumo NŠA funkcinės klasės progresijos į III/IV klasę per vienerius metus. Šis rodiklis tarp P/TP+ ir P/TP– grupių nesiskyrė.

Baltymo struktūros pokyčių įtaka HKMP fenotipiniams rodikliams iki šiol yra mažai tyrinėta. Atliktoje mendelines ligas lemiančių genų patogeniškumo pakartotinio įvertinimo studijoje *MYBPC3* geno baltymą trumpinantys variantai buvo labiausiai susiję su HKMP [176]. *MYH7* baltymo netrumpinančių variantų sąsaja su HKMP buvo mažesnė negu *MYBPC3* baltymą trumpinančių variantų, tačiau didesnė negu *MYBPC3* baltymo netrumpinančių variantų. Ispanų atliktame tyrime vertinti tik baltymą trumpinantys P/TP variantai *MYBPC3* gene. Nustatyta, kad per 7,8 m. stebėjimo laikotarpį tiriamųjų prognozė buvo gera, nepageidaujami įvykiai reti (1,51/100 pacientų/metus), komplikacijos taip pat retos [177]. Šiame tyrime pastebėta, kad tiriamieji, kuriems nustatyti baltymą trumpinantys variantai, išsiskyrė ankstyvesne HKMP simptomų pradžia ir amžiumi diagnozės nustatymo metu, didesne 5 m. HKMP SŠM rizika pirminio ištyrimo ir stebėjimo metu, dažnesne šeimine HKMP ir SŠM anamneze, didesniu maksimaliu KS sienelės storiu ir dažnesnėmis indikacijomis implantuoti IKD.

Dažniausiai HKMP nustatomi P/TP variantai yra *MYBPC3* ir *MYH7* genuose [28, 29]. *MYH7* geno P/TP variantai siejami su dažnesniu PV negu kiti sarkomeriniai variantai, net ir atsižvelgiant į amžių, lytį, probando statusą, kairiojo prieširdžio dydį, maksimalų KS sienelės storį ir KSIT gradientą [99, 178]. Disertacijoje pristatomo tyrimo pradžioje *MYH7* geno grupėje dažniau nustatytas PV negu *MYBPC3* geno grupėje, tačiau viso stebėjimo laikotarpiu naujai identifikuotų PV epizodų dažnis tarp grupių nesiskyrė. Taip pat tyrimuose pastebėta, kad pacientai, kuriems nustatyti *MYH7* geno P/TP variantai karštuose taškuose, sietinuose su HKMP, turėjo didesnę PV riziką [99]. Kitose studijose pastebėta, kad turintiems *MYH7* P/TP variantą HKMP nustatoma anksčiau, jiems dažniau išsivysto KS sistolinės funkcijos sutrikimas nei asmenims, kuriems nustatyti *MYBPC3* P/TP variantai [150, 161]. Šiame tyrime amžius HKMP diagnozės nustatymo metu tarp *MYBPC3* ir *MYH7* grupių beveik nesiskyrė. Kitose studijose skirtumų tarp *MYBPC3* ir *MYH7* P/TP variantų klinikinių požymių nepastebėta [151]. Tarptautinio

SILICOFCM projekto studijoje, tarpusavyje lyginant *MYBPC3* ir *MYH7* P/TP variantus, nerasta skirtumų tarp amžiaus, lyties ir KS sienelių storio, kaip ir šiame tyrime [178]. Austrų studijoje nurodoma, kad KS miokardo išilginė deformacija tarp *MYBPC3* ir *MYH7* genų variantų, lemiančių HKMP, nesiskyrė [98]. Kelių centrų atliktame tarptautiniame tyrime taip pat nebuvo pastebėta ŠMRT skirtumų tarp tiriamųjų, kuriems nustatyti *MYBPC3* ir *MYH7* genų variantai [97]. Disertacijoje pristatomame tyrime VKMK ŠMRT tarp grupių buvo panašus, tačiau *MYH7* P/TP variantų grupėje VKMK statistškai patikimai dažniau nustatytas pertvarinėje sienelėje.

Manoma, kad to paties baltymo variantai skirtinguose domenuose gali lemti skirtingus fenotipinius požymius [29]. Sarkomerinės žmogaus kardiomiopatijos registre tirti *MYBPC3* baltymą trumpinančių (91 %) ir baltymą netrumpinančių variantų fenotipai, kurie tarpusavyje nesiskyrė [77]. Suskirsčius baltymą trumpinančius variantus pagal geno lokuso kvartilius, jų fenotipai tarpusavyje taip pat nesiskyrė. Nors minėtoje studijoje *MYBPC3* baltymą trumpinančių ir netrumpinančių variantų fenotipai neturėjo reikšmingų skirtumų, tačiau pirmoji Ib fazės genų inžinerijos studija kaip tik vykdoma simptominiams suaugusiems asmenims, sergantiems HKMP, kuriems ligą sukėlė *MYBPC3* baltymą trumpinantys variantai [29]. Tyrimo metu tiriamas rekombinantinio su adeno-susijusio viruso serotipo 9, turinčio *MYBPC3* transgeną (TN-201), saugumas, tolerancija ir farmakodinamika. Disertacijoje pristatomame tyrime pastebėta keletas skirtumų tarp dažniausiai nustatytų genų variantų ir domenų grupių. Patogeninis *MYBPC3* variantas c.3697C>T buvo susijęs su didesne 5 m. HKMP SŠM rizika, rečiau nustatomu VKMK KS ir DS jungtyje ŠMRT ir šiek tiek mažesniu BNP palyginti su kitais *MYBPC3* P/TP variantais. *MYBPC3* P/TP variantams fibronektino III tipo domenuose buvo būdingesnė storesnė KS sienelė TTE metu, palyginti su P/TP variantais į Ig panašiuose C2 tipo domenuose. Pastebėta, kad baltymą trumpinantys *MYBPC3* variantai yra tolygiai pasiskirstę gene, o *missense* variantai – labiau susitelkę C3, C6 ir C10 domenuose [77]. Šiame tyrime *missense* variantai buvo dažniau nustatyti C3 ir C10 domenuose, o baltymą trumpinantys variantai buvo susitelkę C3, C9 ir C10 domenuose (18 pav.).

MYH7 P/TP variantai buvo tolygiau pasiskirstę baltymo struktūroje negu *MYBPC3* P/TP variantai ir vyravo *missense* mutacijų tipas. Pastebėta, kad *MYH7* motoriniame galvutės domene yra proporcingai daugiau P/TP variantų negu uodegos srityje [79, 102, 103]. Motoriniame galvutės domene esantys P/TP variantai sietini ir su sunkesne ligos forma [101–103]. Kai kurie *MYH7* geno variantai, tokie kaip p.Arg403Gln, p.Arg453Cys, p.Gly716Arg, p.Arg719Trp, sietini su didesne SŠM rizika [179]. Šie variantai yra išsidėstę motoriniame galvutės domene. Kaip didesnės rizikos regionas taip pat

išskiriamas konverterio segmentas, kuriame esantys P/TP *MYH7* variantai susiję su blogesne prognoze [101]. *MYH7* variantas p.Arg1712Gln, siejamas su vėlesne HKMP pradžia, yra distalinėje uodegos srityje [180]. Šiame tyrime p.Arg453Cys variantas nustatytas vienos šeimos nariams (probandei ir jos broliui). Jiems HKMP nustatyta sulaukus 32–34 m., abiem dėl didelės SŠM rizikos implantuotas IKD. Kai probandei buvo 37 m. atlikta širdies transplantacija. Kitų didesnės SŠM rizikos *MYH7* geno variantų šiame tyrime nenustatyta. Taip pat vienam probandui nustatytas p.Arg1712Gln variantas. Vyriui HKMP diagnozuota sulaukus 48 m., reikšmingų nepageidaujamų įvykių neregistruota. Dėl *MYH7* P/TP variantų pasiskirstymo baltymo struktūroje, analizuoti ne atskiri geno variantai, o variantai, esantys pagrindinėse baltymo srityse (S1 subfragmente ir uodegos srityje). Tik S1 subfragmento grupėje nustatyta teigiama šeiminė HKMP anamnezė ir didesnė troponino I koncentracija. Taip pat šioje grupėje nustatytas jaunesnis amžius HKMP diagnozės nustatymo metu, didesnė 5 m. HKMP SŠM rizika, dažniau nustatytas PV ir skilvelinė tachikardija. Vis dėlto šie rodikliai statistškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė, tikėtina dėl per mažos tiriamųjų imties.

5.4. *TTR* tikėtina patogeninis c.302C>T variantas

Anksčiau aprašyti tik keli asmenys, kuriems nustatytas *TTR* c.302C>T variantas. Šis variantas dažniausiai nustatytas lenkų ir rusų tautybės pacientams ir siejamas su širdies ATTRv [131, 132, 181, 182]. *TTR* c.302C>T variantas pirmą kartą aprašytas 2007 m. kaip p.Ala81Val aminorūgšties pokytis. Tuo metu variantas buvo siejamas su širdies pažeidimais ir nustatytas Jungtinėje Karalystėje [183]. Kitoje studijoje *TTR* c.302C>T (p.Ala101Val) variantas nustatytas trimis lenkų ir rusų tautybės asmenims, turintiems širdies amiloidozės fenotipą [131, 182]. Disertacijoje pristatomame tyrime asmuo, kuriam nustatytas homozigotinis *TTR* c.302C>T variantas, taip pat buvo lenkų kilmės. Lenkijoje atliktame tyrime dalyvavo 10 pacientų, kuriems nustatyta širdies ATTRv, tik vienam iš jų nustatytas c.302C>T variantas [181]. Tai buvo 67 m. vyras, kuriam nustatyta ženkli KS ir DS hipertrofija (maksimalus KS pertvarinės sienelės storis – 2,7 cm), sumažėjusi KS sistolinė funkcija (KS IF 35 %). ir progresuojantis širdies nepakankamumas (II/III NŠA funkcinė klasė). Pacientui taip pat nustatytas PV, abipusis riešo kanalo tunelinis sindromas, ortostatinė hipotenzija ir lengva polineuropatija. Širdies ATTRv patvirtinta atlikus masių spektrometriją, nes hematologinio ištyrimo metu nustatyta neaiškios reikšmės monokloninė gamapatija, o audinių biopsijoje rasta mažų amiloido sancaupų. Vyras mirė po 4 metų, sulaukęs 71 m., nuo insulto [181]. Mokslinėje literatūroje aprašytas tik vienas kinų kilmės vyras,

kuriam nustatytas *TTR* c.302C>T variantas [132]. Pacientui, sulaukus 58 m., nustatytas abipusis riešo kanalo tunelinis sindromas. Praėjus 7 m., pasireiškė juosmens spondilozė. Liga sparčiai progresavo. Po vienerių metų nustatyta kardiomiopatija ir ortostatinė hipotenzija, masių spektrometrija n. suralis biopsijoje rastos transtiretino amiloido sankaupos. Pacientas mirė būdamas 67 m. nuo pneumonijos. Jo motina sirgo neuropatija [132]. Disertacijoje pristatomame tyrime probandui, kuriam nustatytas homozigotinis *TTR* c.302C>T variantas, labiausiai buvo išreikšta polineuropatija su tetrapareze. Praėjus 4 m., diagnozuotas širdies pažeidimas. Kitiems pacientams, turintiems heterozigotinį c.302C>T variantą, labiau pasireiškė amiloidinė kardiomiopatija.

Homozigotiniai *TTR* geno variantai yra reti. Kiek žinioma, homozigotinis *TTR* c.302C>T variantas mokslinėje literatūroje anksčiau nebuvo aprašytas. Vis dėlto yra aprašyti kiti homozigotiniai *TTR* geno variantai [184–189]. Asmenų, kuriems nustatytas homozigotinis Val122Ile variantas, vidutinis amžius, širdies ATTRv diagnozės metu buvo 10 metų mažesnis, palyginti su asmenimis, kuriems patvirtintas heterozigotinis variantas (64±6 m. vs. 72±8 m.) [186]. Šiame tyrime pacientui, kuriam nustatytas homozigotinis variantas, ligos simptomai pasireiškė anksčiau (nuo 44 m.) ir vidutiniškai 6 m. anksčiau negu 3 šeimos probandui, kuriam identifikuotas heterozigotinis variantas. Asmenims, kuriems nustatytas homozigotinis variantas, būdingesnis didesnis pakitusio transtiretino kiekis serume, palyginti su pacientais, kuriems patvirtintas heterozigotinis variantas. Viena tyrime dviejų asmenų, kuriems nustatytas homozigotinis *TTR* variantas ir kurie sirgo ATTRv polineuropatija, transtiretino lygis buvo dvigubai didesnis negu asmenų, kuriems nustatytas heterozigotinis Val30Met variantas [190]. Gyvūnų modelyje pelėms, turinčioms homozigotinį žmogaus *TTR* Val30Met variantą, kepenyse nustatytas dvigubai didesnis žmogaus *TTR* mRNA ir baltymo kiekis negu pelėms, turinčioms heterozigotinį variantą [191]. Taigi pacientai, kuriems nustatytas homozigotinis *TTR* variantas, gali sirgti sunkesne ligos forma. Jiems simptomai pasireiškia anksčiau nei asmenims, kuriems indentifikuotas heterozigotinis variantas [192].

Probandui, kuriam nustatytas homozigotinis *TTR* c.302C>T variantas, kaulų scintigrafijos tyrimas buvo neigiamas, nors endomiokardo biopsijoje aptikta amiloido sankaupų. Dėl nespecifinės reakcijos į transtiretiną, imunohistochemiškai amiloido tipas negalėjo būti patvirtintas. Tuo metu mūsų centre nebuvo galimybės atlikti masių spektrometriją. Nenustačius monokloninių baltymų kraujo serume ir šlapime, kaulų scintigrafijos specifiskumas ir teigiama prognostinė vertė artima 100 proc. [193]. Vis dėlto yra keletas situacijų, galinčių nulemti neigiamą radionuklido kaupimą

miokarde: labai ankstyva ligos stadija, šonkaulių lūžiai, neseniai diagnozuotas miokardo infarktas, per anksti ar per vėlai atliktas skenavimas ir tam tikri *TTR* geno variantai, dažniausiai susiję su *ATTRv* polineuropatija [65]. Klaidingai neigiama kaulų scintigrafija gali būti nustatoma asmenims, turintiems B tipo amiloido fibrilių, kurios randamos ankstyvose stadijose pacientams, turintiems p.Val30Met ir p.Tyr114Cys variantus [194]. B tipo fibrilės susideda iš viso ilgio transtiretino, o A tipo fibrilės – iš viso ilgio transtiretino ir C-terminalinių fragmentų mišinio [195]. Asmenys, kuriems nustatomos B tipo amiloido fibrilės, dažniausiai susergera anksčiau, jų širdies pažeidimai yra mažesni negu pacientų, kuriems nustatomos A tipo amiloido fibrilės [196]. Asmenims, turintiems *TTR* p.Phe64Leu variantą, kaulų scintigrafijos jautrumas, atliekant tyrimą su ^{99m}Tc difosfonatu ar ^{99m}Tc hidroksilmetileno difosfonatu, buvo labai žemas (10,5 %) nustatant širdies *ATTRv* [197]. Mažas tyrimo jautrumas pastebėtas ir *TTR* p.Ser9Tyr variantų atveju [65]. Jei amiloido tipas išlieka neaiškus, diagnozei patvirtinti rekomenduojama atlikti masių spektrometriją [65,198].

5.5. *DNMT3A* tikėtina patogeninis variantas c.2324C>A

Be pagreitėjusio augimo, intelekto sutrikimo ir kitų žinomų TBRS požymių, probandas ir jo šeimos nariai, kuriems nustatytas sindromas, išsamiai ištirti dėl kardiovaskulinės sistemos sutrikimų, kurie mokslinėje literatūroje aprašomi rečiau.

Daugumai TBRS diagnozė nustatoma vaikystėje, tačiau šiuo metu jau aprašyta ir apie 20 suaugusių asmenų atvejų [41, 49, 52, 53]. Dažniausios vaikams būdingos kardiovaskulinės sistemos patologijos: įgimtos širdies ydos ir anomalijos (prieširdžių pertvaros defektas, atvira ovalinė anga, skilvelių pertvaros defektas ir atviras arterinis latakas) bei širdies vožtuvų patologija (MV prolapsas, MV ir triburio vožtuvo nesandarumai) [41, 48, 50, 51, 54, 199]. Kardiomiopatija ir aortos šaknies dilatacija nustatoma rečiau ir dažniau suaugusiems pacientams [41, 49, 52, 53]. Aprašyti tik keli širdies ritmo ir laidumo sutrikimų atvejai, įskaitant bradikardiją, pasireiškusią naujagimiui, atrioventrikulinę tachikardiją suaugusiajam ir pacientą, kuriam pasireiškė presinkopės dėl ortostatinės tachikardijos sindromo [41, 48]. Trūksta klinikinių duomenų apie disertacijoje aptariamą šeimos narius paauglystės laikotarpiu, nes šeima pirmą kartą išsamiai ištirta tik suaugusiųjų amžiuje.

Visiems trims disertacijoje aprašytiems šeimos nariams nustatytas įvairaus sunkumo MV nesandarumas. Atrioventrikulinių vožtuvų patologija aprašyta pacientams, sergantiems TBRS, vaikystėje ir ankstyvoje jaunystėje [41, 48, 54]. Tatton-Brown ir kt. aprašė keturis MV nesandarumo atvejus: du – 21 m.

suaugusiems, po vieną – 9 m. vaikui ir 16 m. paaugliui [41]. Trečiajam pacientui tai pat nustatyta aortos šaknies dilatacija. Mitralinio vožtuvo prolapas nustatytas 34 m. afroamerikietei, sirgusiai TBRS ir hipofizės adenoma, ir 14 m. pacientui, kurio būklė išliko stabili pakartotinių TTE tyrimų metu (tirta 16 ir 18 m.) [49, 54]. Kiek žinioma, iki šiol nėra aprašyto nė vieno TBRS atvejo, kai buvo nustatytas MV užpakalinės burės skilimas. Tai reta įgimta MV nesandarumo priežastis, dažniausiai susijusi su prieširdžių pertvaros defektu, MV prolapsu, netinkama papiliarinio raumens rotacija ir Marfano sindromu [200, 201].

Kardiomiopatija anksčiau buvo diagnozuota tik dviem asmenims: 41 m. ir 34 m. vyrams, sergantiems TBRS [49, 53]. Pirmojo asmens atveju KMP nebuvo išsamiai aprašyta [53]. Antrajam pacientui ŠMRT nustatyta DKMP: ženkli KS dilatacija (KSdd – 7,0 cm) ir sumažėjusi KS sistolinė funkcija iki 34 proc. [49]. Aprašytoje šeimoje probandui nustatyta ženkiausia KS dilatacija (KSdd – 6,9 cm) ir KS nekompaktiškumo požymiai. Jo motinai identifikuota šiek tiek mažesnė KS dilatacija (KSdd TTE – 6,7 cm, ŠMRT – 6,5 cm). Visiems šeimos nariams nustatyta išsaugota KS sistolinė funkcija.

Aortos šaknies dilatacija yra kita reta pacientų, sergančių TBRS, kardiovaskulinė patologija. Mokslinėje literatūroje aprašyti tik trys šios patologijos atvejai. Pirmasis paminėtas 16 m. pacientui, kuriam taip pat nustatytas ir MV nesandarumas [41]. Kiti du atvejai susiję su suaugusiais pacientais [49, 52]. Pirmasis – 30 m. vyras, kuriam nustatyta 5,7 cm aortos šaknies dilatacija, aukštas ūgis. Pacientas nukreiptas genetiniam ištyrimui dėl įtariamo Marfano sindromo. Viso egzomo sekoskaita patvirtintas *de novo nonsense DNMT3A* variantas c.1681G>T (NM_022552.4). Genetinis tyrimas dėl Marfano sindromo buvo neigiamas. Šio paciento tėvui taip pat nustatyta aortos šaknies dilatacija. Kadangi tuo metu nebuvo duomenų apie pacientų, sergančių TBRS, kardiovaskulines anomalijas tyrėjai padarė išvadą, kad aortos šaknies dilatacija galėtų būti susijusi su nustatytu *DNMT3A* variantu [52]. Antrasis pacientas – 34 m. vyras, sergantis TBRS, kuriam nustatyta 4,4 cm aortos šaknies dilatacija (Z įvertis – 2,39–3,17). Šiam pacientui taip pat nustatyta DKMP su sumažinta KS sistoline funkcija iki 34 proc. Vyrui nustatytas *de novo DNMT3A* variantas c.1904G>A (NM_175629.2) [49]. Disertacijoje aprašytam probandui kylančios aortos dilatacija buvo labiau išreikšta negu aortos šaknies, kuri ilgainiui progresavo. Paciento broliui nustatyta tik aortos šaknies dilatacija. Tai įrodo, kad suaugusiems pacientams, sergantiems TBRS, reikia skirti daugiau dėmesio ne tik įgimtoms širdies ydoms ir vožtuvų patologijai, bet ir aortos diametrų matavimui ir jų stebėsenai dinamikoje.

Šiuo metu mažai duomenų, ar TBRS turi įtakos gyvenimo trukmei. Anksčiau nebuvo aprašyta staigių mirčių nuo TBRS. Disertacijoje aprašytam

probandui patologinis ištyrimas nebuvo atliktas, todėl tikslios mirties priežasties nebuvo galima nustatyti, tačiau kardiovaskulinė priežastis negali būti atmesta.

Tatton-Brown-Rahman sindromą dažniausiai lemia *de novo* patogeniniai *DNMT3A* variantai [41]. Aprašyti tik reti šeiminiai TBRs atvejai: du asmenys paveldėję variantus iš sveiko tėvo, turinčio genetinį mozaikiškumą (*DNMT3A* c.2312G>A (p.Arg771Gln) ir c.2645G>A (p.Arg882His) *missense* variantai) ir viena šeima, kurioje šeiminio varianto paveldėjimas – autosominis dominantinis [48, 53, 202]. Šioje šeimoje sūnus ir dukra paveldėjo *DNMT3A* c.2323-2A>T *splaisingo* variantą iš sergančio tėvo. TBRs požymių pasireiškimas šeimoje buvo įvairus, o probando (sūnaus) fenotipas labiau išreikštas negu kitų dviejų šeimos narių, sergančių TBRs. Panašus ir disertacijoje aprašytos šeimos atvejis – probandui nustatytas labiausiai išreikštas TBRs fenotipas. Paveldimų TBRs atvejų, kuriems būdinga kardiovaskulinė patologija, anksčiau nebuvo aprašyta. Disertacijoje minimoje šeimoje mozaikiškumas nebuvo nustatytas. TBRs pasižymi įvairiu fenotipo pasireiškimu net ir tarp tos pačios šeimos sergančių narių.

5.6. Tyrimo trūkumai

Tyrimas turėjo keletą trūkumų. Pirmiausia, tyrimo, vykdyto viename centre, dizainas apribojo galimybę įtraukti didesnę pacientų imtį. Dėl mažos kitų KMP fenotipų, išskyrus HKMP, imties nebuvo galima atlikti detalesnės statistinės analizės, todėl atlikta tik aprašomoji analizė. Tyrimo kohortą sudarė pacientai, kurie lankėsi universitetinėje ligoninėje, todėl galimas pacientų atrankos (siuntimo gydytis) šališkumas. Retrospektyviai renkami duomenys galėjo lemti kai kurių duomenų trūkumą, nevienodą stebėjimo trukmę ir skirtingus tyrimų atlikimo intervalus. Širdies magnetinio rezonanso tomografija atlikta tik ribotam skaičiui HKMP pacientų (86 %). Kitiems tiriamiesiems tyrimas neatliktas dėl kontraindikacijų: geležies pagrindo metalinių implantų, implantuotų širdies elektroninių prietaisų ir klaustrofobijos. Mirštamumo dėl visų priežasčių, buvusio gaivinimo ir tinkamos IKD iškrovos įvykių skaičius dėl palyginti trumpo stebėjimo laikotarpio (mediana – 4,2 m.) ir mažo vertinamųjų baigčių skaičiaus buvo per mažas, siekiant įvertinti atskiras vertinamąsias baigtis pagal *Kaplan-Meier* analizę. Šie įvykiai buvo įtraukti į bendrąją sudėtinę baigtį. Nors buvo stebėtos tam tikros *MYH7* P/TP variantų, esančių pagrindinėse baltymo srityse (S1 subfragmente ir uodegos srityje), amžiaus simptomų ir HKMP diagnozės nustatymo metu, HKMP SŠM rizikos ir aritmijų skirtumų tendencijos, tačiau dėl per mažos tiriamųjų imties statistinis patikimumas buvo nepakankamas.

6. IŠVADOS

1. Fenotipinės ir epidemiologinės analizės duomenimis, tiriamųjų imtyje dažniausiai nustatytas hipertrofinės kardiomiopatijos fenotipas, kuris pasireiškė vyresniame amžiuje ir dažniau vyrams, palyginti su kitais KMP fenotipais.
2. Kardiomiopatijoms būdingas genetinis heterogeniškumas:
 - Šiame tyrime dažniausi patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai, susiję su KMP, nustatyti *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL3*, *TTR*, *TTN* ir *GLA* genuose.
 - *MYH7* geno patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai dažniau susiję su HKMP fenotipu, tačiau gali nulemti ir DKMP pasireiškimą.
 - Keli patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai, galintys lemti kelių skirtingų KMP arba KMP ir kartu kanalopatijos fenotipinius požymius, nustatyti 3 proc. tiriamųjų, sergančių HKMP.
 - DKMP fenotipą dažniausiai nulėmė patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai *TTN* gene.
 - Tiriamojoje imtyje nustatyti 24 nauji, mokslinėje literatūroje neaprašyti variantai, susiję su KMP fenotipiniu pasireiškimu, sudarantys 29,6 proc. visų nustatytų patogeninių/tikėtina patogeninių variantų.
3. Nustatyti HKMP morfologiniai ir klinikiniai skirtumai, susiję su genotipu:
 - Pacientams, kuriems nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai genuose, susijusiuose su HKMP, anksčiau pasireiškia HKMP fenotipas, pasižymintis ryškesne KS hipertrofija ir didesne penkerių metų HKMP SŠM rizika. Teigiamas HKMP genotipas susijęs su nepageidaujamais įvykiais jaunesniame amžiuje.
 - Baltymą trumpinantys genų variantai, siejami su HKMP, susiję su sunkesniu HKMP fenotipu.
 - *MYH7* geno patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai susiję su dažnesniu prieširdžių virpėjimu tyrimo pradžioje ir labiau išreikšta miokardo fibroze KS pertvarinėje sienelėje, palyginti su *MYBPC3* geno patogeniniais/tikėtina patogeniniais variantais.

- Stebėti *MYBPC3* geno atskirų variantų ir jų grupių bei *MYH7* geno variantų grupių HKMP fenotipo skirtumai pagal jų lokalizaciją baltymų struktūroje, tačiau patvirtinimui reikalingi didesnės imties tyrimai.
4. Molekulinis ir funkcinis naujų, iki šiol neaprašytų genetinių variantų charakterizavimas leidžia tiksliau suprasti ligos mechanizmus ir pagerinti pacientų ankstyvą diagnostiką, prognozę, skirti savalaikį gydymą, ir nukreipti I eilės giminaičius genetiniam ištyrimui:
- Retas *TTR* c.302C>T variantas yra susijęs su širdies ATTRv. Homozigotinis šio geno variantas nebuvo anksčiau aprašytas mokslinėje literatūroje ir gali būti susijęs su ankstyvesne ligos pradžia ir neurologiniu pažeidimu palyginti su heterozigotine būkle.
 - Analizuojant baltymo struktūrą, nustatyta, kad anksčiau neaprašytas *DNMT3A* variantas c.2324C>A, turi poveikį baltymo struktūrai ir funkcijai. Šio varianto specifinių klinikinių požymių išraiška yra įvairi, o nustatyta aortos dilatacija, kardiomiopatija ir širdies vožtuvų patologija gali būti pagrindinės šio sindromo komplikacijos.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Pacientams, kuriems yra nustatytas KMP fenotipas, rekomenduojama gydytojo genetiko konsultacija ir genetinis ištyrimas.
2. Nenustačius KMP genetinės priežasties ar nustačius neaiškios reikšmės variantą, rekomenduojama reguliariai kas kelerius metus atlikti pakartotinę NKS duomenų analizę ir ieškoti platesnių multiominių ir funkcinių tyrimų atlikimo galimybių.
3. Vertinant pacientų, kuriems nustatytas vyraujantis KMP fenotipas, NKS duomenis, rekomenduojama analizuoti ir genų variantus, susijusius su kitomis paveldimomis širdies ir kraujagyslių ligomis.
4. Nustačius patogeninį/tikėtiną patogeninį variantą gene, siejamame su KMP, rekomenduojamas kaskadinis genetinis ištyrimas šeimoje, o giminaičiai, kuriems nustatytas šeiminiis patogeninis/tikėtiną patogeninis variantas, turėtų būti reguliariai stebimi dėl KMP fenotipo pasireiškimo.
5. Skiriant gydymą ir prognozuojant ligos eigą, rekomenduojama atsižvelgti į žinomus HKMP genotipo–fenotipo koreliacijos duomenis, ypač susijusius su nustatytais patogeniniais/tikėtiną patogeniniais ir baltymą trumpinančiais variantais.
6. Nustačius homozigotinį *TTR* geno patogeninį/tikėtiną patogeninį variantą, rekomenduojama reguliari paciento stebėseną, ankstyvas ligai specifinis gydymas ir neurologinis ištyrimas.
7. Pacientai, kuriems nustatyti *DNMT3A* patogeniniai variantai ir TBRS, turėtų būti atidžiai stebimi dėl aortos dilatacijos ir vožtuvų patologijos, nes šios būklės gali greitai progresuoti.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. V-938 „Dėl Nacionalinio veiklos, susijusios su retomis ligomis, plano patvirtinimo“. [Žiūrėta 2025-05-20]. <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.435635?jfwid=-6ebzwnc2u>
2. 2011 m. kovo 9 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2011/24/ES „Dėl pacientų teisių į tarpvalstybines sveikatos priežiūros paslaugas įgyvendinimo“, 2011, Nr. 088. [Žiūrėta 2025-05-20]. <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/24/oj/lit>
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
4. D’Ascenzi F, Valentini F, Pistoresi S, et al. Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic review and meta-analysis. *Sudden cardiac death in the young. Trends Cardiovasc Med* 2022; 32(5): 299–308. doi: 10.1016/j.tcm.2021.06.001.
5. Higienos institutas. [Žiūrėta 2025-05-19]. https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=153
6. Higienos institutas. [Žiūrėta 2025-05-19]. https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=204
7. Finocchiaro G, Papadakis M, Tanzarella G, et al. Sudden death can be the first manifestation of hypertrophic cardiomyopathy: data from a United Kingdom pathology registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5(2): 252–254. doi: 10.1016/j.jacep.2018.11.004.
8. Huang H, Verma J, Mok V, et al. Exploring health care disparities in genetic testing and research for hereditary cardiomyopathy: current state and future perspectives. *Glob Med Genet* 2024; 11(1): 36–47. doi: 10.1055/s-0044-1779469.
9. Spracklen TF, Keavney B, Laing N, Ntusi N, Shaboodien G. Modern genomic techniques in the identification of genetic causes of cardiomyopathy. Published online, 2022. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320424.
10. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.804.
11. Asatryan B, Shah RA, Sharaf DG, et al. Predicted deleterious variants in cardiomyopathy genes prognosticate mortality and composite

- outcomes in the UK Biobank. *JACC Heart Fail* 2024; 12(5): 918–932. doi: 10.1016/j.jchf.2023.07.023.
12. Semsarian C, Ingles J, Ross SB, Dunwoodie SL, Bagnall RD, Kovacic JC. Precision medicine in cardiovascular disease: genetics and impact on phenotypes: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20): 2517–2530. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.071.
 13. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, et al. Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 2022; 43(20): 1901–1916. doi: 10.1093/eurheartj/ehab895.
 14. Wilde AAM, Nannenberg E, van der Werf C. Cardiogenetics, 25 years a growing subspecialism. *Neth Heart J* 2020; 28(Suppl 1): 39–43. doi: 10.1007/s12471-020-01444-8.
 15. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30.
 16. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart* 2020; 7(1). doi: 10.1136/openhrt-2019-001220.
 17. Jääskeläinen P, Vangipurapu J, Raivo J, et al. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2019; 6(2): 436–445. doi: 10.1002/ehf2.12420.
 18. Urnikyte A, Pranckieniene L, Domarkiene I, et al. Inherited and de novo variation in Lithuanian genomes: introduction to the analysis of the generational shift. *Genes* 2022; 13(4): 569. doi: 10.3390/genes13040569.
 19. Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, Desnick RJ. Anderson–Fabry disease management: role of the cardiologist. *Eur Heart J* 2024; 45(16): 1395–1409. doi: 10.1093/eurheartj/ehae148.
 20. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(11): 1480–1490. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.072.

21. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2017; 106(2): 127–139. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3627–3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
23. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2022; 24(8): 1307–1367. doi: 10.1093/europace/euac030.
24. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92(4): 785–789. doi: 10.1161/01.cir.92.4.785.
25. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(1): 22–36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2.
26. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genomic Precis Med* 2019; 12(2): e002460. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
27. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(1): 83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
28. Hespe S, Waddell A, Asatryan B, et al. ClinGen hereditary cardiovascular disease gene curation expert panel: reappraisal of genes associated with hypertrophic cardiomyopathy. *MedRxiv* 2024: 2024.07.29.24311195. doi: 10.1101/2024.07.29.24311195.

29. Lopes LR, Ho CY, Elliott PM. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: established and emerging implications for clinical practice. *Eur Heart J* 2024; 45(30): 2727–2734. doi: 10.1093/eurheartj/ehae421.
30. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(25): 2871–2886. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.079.
31. Bakalakos A, Monda E, Elliott PM. The diagnostic and therapeutic implications of phenocopies and mimics of hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2024; 40(5): 754–765. doi: 10.1016/j.cjca.2024.02.025.
32. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical features and natural history of PRKAG2 variant cardiac glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(2): 186–197. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.029.
33. Thevenon J, Laurent G, Ader F, et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2017; 19(4): 651–659. doi: 10.1093/europace/euw067.
34. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2017; 19(12): 1380–1397. doi: 10.1038/gim.2017.107.
35. Wen H, Deng H, Li B, et al. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther* 2025; 10(1): 1–54. doi: 10.1038/s41392-024-02044-3.
36. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016; 37(23): 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
37. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(17): 1682–1699. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.039.
38. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart

- transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2016; 35(5): 625–635. doi: 10.1016/j.healun.2015.12.014.
39. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 144(1): 7–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
 40. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116(12): 1919–1936. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304030.
 41. Tatton-Brown K, Zachariou A, Loveday C, et al. The Tatton-Brown–Rahman Syndrome: a clinical study of 55 individuals with de novo constitutive DNMT3A variants. *Wellcome Open Res* 2018; 3: 46. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14430.1.
 42. Berdasco M, Esteller M. Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. *Hum Genet* 2013; 132(4): 359–383. doi: 10.1007/s00439-013-1271-x.
 43. Walton EL, Francastel C, Velasco G. Maintenance of DNA methylation: Dnmt3b joins the dance. *Epigenetics* 2011; 6(11): 1373–1377. doi: 10.4161/epi.6.11.17978.
 44. Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat Rev Genet* 2018; 19(2): 81–92. doi: 10.1038/nrg.2017.80.
 45. Sweeney KJ, Mottolese C, Belot A, et al. The first case report of medulloblastoma associated with Tatton-Brown–Rahman syndrome. *Am J Med Genet A* 2019; 179(7): 1357–1361. doi: 10.1002/ajmg.a.61180.
 46. Zhang W, Xu J. DNA methyltransferases and their roles in tumorigenesis. *Biomark Res* 2017; 5: 1. doi: 10.1186/s40364-017-0081-z.
 47. Tatton-Brown K, Seal S, Ruark E, et al. Mutations in the DNA methyltransferase gene DNMT3A cause an overgrowth syndrome with intellectual disability. *Nat Genet* 2014; 46(4): 385–388. doi: 10.1038/ng.2917.
 48. Balci TB, Strong A, Kalish JM, et al. Tatton-Brown–Rahman syndrome: six individuals with novel features. *Am J Med Genet A* 2020; 182(4): 673–680. doi: 10.1002/ajmg.a.61475.
 49. Cecchi AC, Haidar A, Marin I, Kwartler CS, Prakash SK, Milewicz DM. Aortic root dilatation and dilated cardiomyopathy in an adult with Tatton-Brown–Rahman syndrome. *Am J Med Genet A* 2022; 188(2): 628–634. doi: 10.1002/ajmg.a.62541.

50. Kosaki R, Terashima H, Kubota M, Kosaki K. Acute myeloid leukemia-associated DNMT3A p.Arg882His mutation in a patient with Tatton-Brown–Rahman overgrowth syndrome as a constitutional mutation. *Am J Med Genet A* 2017; 173(1): 250–253. doi: 10.1002/ajmg.a.37995.
51. Shen W, Heeley JM, Carlston CM, et al. The spectrum of DNMT3A variants in Tatton-Brown–Rahman syndrome overlaps with that in hematologic malignancies. *Am J Med Genet A* 2017; 173(11): 3022–3028. doi: 10.1002/ajmg.a.38485.
52. Tenorio J, Alarcón P, Arias P, et al. Further delineation of neuropsychiatric findings in Tatton-Brown–Rahman syndrome due to disease-causing variants in DNMT3A: seven new patients. *Eur J Hum Genet EJHG* 2020; 28(4): 469–479. doi: 10.1038/s41431-019-0485-3.
53. Xin B, Cruz Marino T, Szekely J, et al. Novel DNMT3A germline mutations are associated with inherited Tatton-Brown–Rahman syndrome. *Clin Genet* 2017; 91(4): 623–628. doi: 10.1111/cge.12878.
54. Hage C, Sabini E, Alsharhan H, et al. Acromegaly in the setting of Tatton-Brown–Rahman Syndrome. *Pituitary* 2020; 23(2): 167–170. doi: 10.1007/s11102-019-01019-w.
55. Kasnauskiene J, Cimbalistiene L, Ciuladaite Z, et al. De novo 5q35.5 duplication with clinical presentation of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(10): 2501–2507. doi: 10.1002/ajmg.a.34179.
56. Eda Y, Nabeta T, Iikura S, et al. Non-dilated left ventricular cardiomyopathy vs. dilated cardiomyopathy: clinical background and outcomes. *ESC Heart Fail* 2024; 11(3): 1463–1471. doi: 10.1002/ehf2.14711.
57. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 806–814. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025.
58. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318(3): 129–133. doi: 10.1056/NEJM198801213180301.
59. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020; 319: 106–114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.

60. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8(4): 533–553. doi: 10.1016/j.jacep.2021.12.002.
61. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(3): 437–446. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
62. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13(4): 185–194. doi: 10.1016/j.carpath.2004.03.609.
63. Protonotarios A, Asimaki A, Basso C, et al. Naxos disease and related cardio-cutaneous syndromes. *JACC Adv* 2025; 4(2): 101547. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101547.
64. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(25): 2419–2426. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.061.
65. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(4): 512–526. doi: 10.1002/ehhf.2140.
66. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2022; 29(4): 213–219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636.
67. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019; 12(9): e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
68. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *JACC* 2019; 73(22): 2872–2891. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.

69. Molotkov I, Mardis ER, Artomov M. Making sense of missense: challenges and opportunities in variant pathogenicity prediction. *Dis Model Mech* 2024; 17(12): dmm052218. doi: 10.1242/dmm.052218.
70. Brown TA. *Genomes*. 2nd ed. Wiley-Liss, 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21128/>
71. Anna A, Monika G. Splicing mutations in human genetic disorders: examples, detection, and confirmation. *J Appl Genet* 2018; 59(3): 253–268. doi: 10.1007/s13353-018-0444-7.
72. Vatta M, Regalado E, Parfenov M, et al. Analysis of TTN truncating variants in >74 000 cases reveals new clinically relevant gene regions. *Circ Genomic Precis Med* 2025; 18(2): e004982. doi: 10.1161/CIRCGEN.124.004982.
73. Santoro F, Vitale E, Ragnatela I, et al. Multidisciplinary approach in cardiomyopathies: from genetics to advanced imaging. *Heart Fail Rev* 2024; 29(2): 445–462. doi: 10.1007/s10741-023-10373-8.
74. Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(6): 353–363. doi: 10.1038/s41569-022-00682-0.
75. Mohamed IA, Krishnamoorthy NT, Nasrallah GK, Da’as SI. The Role of cardiac myosin binding protein C3 in hypertrophic cardiomyopathy-progress and novel therapeutic opportunities. *J Cell Physiol* 2017; 232(7): 1650–1659. doi: 10.1002/jcp.25639.
76. Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, Cuello F. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology. *Gene* 2015; 573(2): 188–197. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.008.
77. Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and functional distribution of MYBPC3 pathogenic variants and clinical outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med* 2020; 13(5): 396–405. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002929.
78. Gao Y, Peng L, Zhao C. MYH7 in cardiomyopathy and skeletal muscle myopathy. *Mol Cell Biochem* 2024; 479(2): 393–417. doi: 10.1007/s11010-023-04735-x.
79. Kim OH, Kim J, Kim Y, et al. Exploring novel MYH7 gene variants using in silico analyses in Korean patients with cardiomyopathy. *BMC Med Genomics* 2024; 17(1): 225. doi: 10.1186/s12920-024-02000-8.
80. Wilcox JE, Hershberger RE. Genetic cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol* 2018; 33(3): 354–362. doi: 10.1097/HCO.0000000000000512.

81. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail* 2020; 13(10): e006832. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832.
82. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotype and clinical outcomes of titin cardiomyopathy. *JACC* 2017; 70(18): 2264–2274. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.063.
83. Eldemire R, Mestroni L, Taylor MRG. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Annu Rev Med* 2024; 75: 417–426. doi: 10.1146/annurev-med-052422-020535.
84. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(9): 519–537. doi: 10.1038/s41569-019-0200-7.
85. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015; 36(22): 1367–1370. doi: 10.1093/eurheartj/ehv122.
86. Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, et al. Targeted next-generation sequencing can replace sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum Mutat* 2013; 34(7): 1035–1042. doi: 10.1002/humu.22332.
87. Fokstuen S, Makrythanasis P, Nikolaev S, et al. Multiplex targeted high-throughput sequencing for Mendelian cardiac disorders. *Clin Genet* 2014; 85(4): 365–370. doi: 10.1111/cge.12168.
88. Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021; 53(2): 128–134. doi: 10.1038/s41588-020-00762-2.
89. Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021; 53(2): 135–142. doi: 10.1038/s41588-020-00764-0.
90. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic

- heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J* 2021; 42(20): 2000–2011. doi: 10.1093/eurheartj/ehab030.
91. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, et al. Relationship between genotype status and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(10): e033565. doi: 10.1161/JAHA.123.033565.
 92. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018; 138(14): 1387–1398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
 93. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, et al. Novel genotype–phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015; 101(4): 294–301. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306387.
 94. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 630–638. doi: 10.4065/83.6.630.
 95. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(19): 2333–2345. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
 96. Coppini R, Ho CY, Ashley E, et al. Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *JACC* 2014; 64(24): 2589–2600. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.059.
 97. Weissler-Snir A, Hindieh W, Gruner C, et al. Lack of phenotypic differences by cardiovascular magnetic resonance imaging in MYH7 (β -Myosin Heavy Chain) versus MYBPC3 (Myosin-Binding Protein C) related hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(2): e005311. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005311.
 98. Höller V, Seebacher H, Zach D, et al. Myocardial deformation analysis in MYBPC3 and MYH7 related sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy – The Graz Hypertrophic Cardiomyopathy Registry. *Genes* 2021; 12(10): 1469. doi: 10.3390/genes12101469.
 99. Lee SP, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with MYH7 sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018; 11(9): e005191. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005191.

100. Monserrat L. Perspectives on current recommendations for genetic testing in HCM. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018(3): 23. doi: 10.21542/gcsp.2018.23.
101. García-Giustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain. 2015. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307205.
102. Walsh R, Rutland C, Thomas R, Loughna S. Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotypic manifestations. *Cardiology* 2009; 115(1): 49–60. doi: 10.1159/000252808.
103. Vepsäläinen T, Heliö T, Vasilescu C, et al. MYH7 Genotype–phenotype correlation in a cohort of finnish patients. *Cardiogenetics* 2022; 12(1): 122–132. doi: 10.3390/cardiogenetics12010013.
104. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107(17): 2227–2232. doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54.
105. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(14): 1444–1453. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.062.
106. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR guideline for the management of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250.
107. Harrison SM, Rehm HL. Is “likely pathogenic” really 90% likely? Reclassification data in ClinVar. *Genome Med* 2019; 11(1): 72. doi: 10.1186/s13073-019-0688-9.
108. David KL, Best RG, Brenman LM, et al. Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider – a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2019; 21(4): 769–771. doi: 10.1038/s41436-018-0391-z.
109. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020; 581(7809): 434–443. doi: 10.1038/s41586-020-2308-7.
110. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic*

- Acids Res 2014; 42(Database issue): D980–985. doi: 10.1093/nar/gkt1113.
111. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(D1): D789–D798. doi: 10.1093/nar/gku1205.
 112. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 2010; 7(4): 248–249. doi: 10.1038/nmeth0410-248.
 113. Ng PC, Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res* 2001; 11(5): 863–874. doi: 10.1101/gr.176601.
 114. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods* 2014; 11(4): 361–362. doi: 10.1038/nmeth.2890.
 115. Ali SS, Li Q, Agrawal PB. Implementation of multi-omics in diagnosis of pediatric rare diseases. *Pediatr Res* 2025; 97(4): 1337–1344. doi: 10.1038/s41390-024-03728-w.
 116. Smirnov D, Konstantinovskiy N, Prokisch H. Integrative omics approaches to advance rare disease diagnostics. *J Inherit Metab Dis* 2023; 46(5): 824–838. doi: 10.1002/jimd.12663.
 117. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1): 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 118. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2015; 16(3): 280. doi: 10.1093/ehjci/jeu291.
 119. Grigaitė J, Šiaurytė K, Audronytė E, et al. Novel in-frame deletion in HTRA1 gene, responsible for stroke at a young age and dementia – a case study. *Genes* 2021; 12(12): 1955. doi: 10.3390/genes12121955.
 120. Homo sapiens genome assembly GRCh38.p13. NCBI. [Žiūrėta 2025-06-18]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000001405.39/

121. Thorvaldsdóttir H, Robinson JT, Mesirov JP. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration. *Brief Bioinform* 2013; 14(2): 178–192. doi: 10.1093/bib/bbs017.
122. Durbin RM, Altshuler D, Durbin RM, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010; 467(7319): 1061–1073. doi: 10.1038/nature09534.
123. PubMed. [Žiūrėta 2025-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
124. McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The ensembl variant effect predictor. *Genome Biol* 2016; 17(1): 122. doi: 10.1186/s13059-016-0974-4.
125. Pedersen BS, Layer RM, Quinlan AR. Vcfanno: fast, flexible annotation of genetic variants. *Genome Biol* 2016; 17(1): 118. doi: 10.1186/s13059-016-0973-5.
126. Hart RK, Fokkema IFAC, DiStefano M, et al. HGVS Nomenclature 2024: improvements to community engagement, usability, and computability. *Genome Med* 2024; 16(1): 149. doi: 10.1186/s13073-024-01421-5.
127. Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, Cutcutache I, Rozen S, Madden TL. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics* 2012; 13: 134. doi: 10.1186/1471-2105-13-134.
128. Bileišienė N, Barysienė J, Mikštienė V, et al. Aborted cardiac arrest in LQT2 related to novel KCNH2 (hERG) variant identified in one lithuanian family. *Medicina (Mex)* 2021; 57(7): 721. doi: 10.3390/medicina57070721.
129. Zebrauskiene D, Sadauskiene E, Dapkunas J, et al. Aortic disease and cardiomyopathy in patients with a novel DNMT3A gene variant causing Tatton-Brown–Rahman syndrome. *Clin Epigenetics* 2024; 16(1): 76. doi: 10.1186/s13148-024-01686-y.
130. Ghidoni A, Elliott PM, Syrris P, et al. Cadherin 2-related arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med* 2021; 14(2): e003097. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003097.
131. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat* 2014; 35(9): e2403–2412. doi: 10.1002/humu.22619.

132. Chen Z, Koh JS, Saini M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis-clinical and genetic characteristics of a multiracial South-East asian cohort in Singapore. *J Neuromuscul Dis* 2021; 8(4): 723–733. doi: 10.3233/JND-210656.
133. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36(4): 411–423. doi: 10.1002/mus.20821.
134. Cheng J, Novati G, Pan J, et al. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense. *Science* 2023; 381(6664): eadg7492. doi: 10.1126/science.adg7492.
135. Zu HL, Liu HW, Wang HY. Identification of crucial genes involved in pathogenesis of regional weakening of the aortic wall. *Hereditas* 2021; 158: 35. doi: 10.1186/s41065-021-00200-1.
136. Wang B, Weidenfeld J, Lu MM, et al. Foxp1 regulates cardiac outflow tract, endocardial cushion morphogenesis and myocyte proliferation and maturation. *Dev Camb Engl* 2004; 131(18): 4477–4487. doi: 10.1242/dev.01287.
137. Dougherty S, Germain DP, Oudit GY, et al. Cardiac manifestations of Fabry disease. *Npj Cardiovasc Health* 2025; 2(1): 40. doi: 10.1038/s44325-025-00058-6.
138. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer* 2019; 5(1): 32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
139. Canepa M, Fumagalli C, Tini G, et al. Temporal trend of age at diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2020; 13(9): e007230. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007230.
140. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2005; 112(25): 3823–3832. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
141. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular noncompaction in patients referred for cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(9): e006174. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006174.
142. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Prognostic impact of hypertrabeculation and noncompaction phenotype in dilated cardiomyopathy: a CMR study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(8): 934–946. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.015.

143. Casanova JD, Carrillo JG, Jiménez JM, et al. Trabeculated myocardium in hypertrophic cardiomyopathy: clinical consequences. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3171. doi: 10.3390/jcm9103171.
144. Cuesta-Llavona E, Lorca R, Salgado M, et al. Retrospective variant reclassification and resequencing in hypertrophic cardiomyopathy: a reference unit centre experience. *Eur J Prev Cardiol* 2024; 31(6): e38–e41. doi: 10.1093/eurjpc/zwad325.
145. Fernandez-Falgueras A, Coll M, Iglesias A, Tiron C, Campuzano O, Brugada R. The importance of variant reinterpretation in inherited cardiovascular diseases: establishing the optimal timeframe. *PLoS One* 2024; 19(5): e0297914. doi: 10.1371/journal.pone.0297914.
146. Horgan S, Kotwal H, Malan A, Sekhri N, Lopes LR. Reassessment and reclassification of variants of unknown significance in patients with cardiomyopathy in a specialist department. *J Med Genet* 2025; 62(3): 185–190. doi: 10.1136/jmg-2024-110208.
147. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017; 121(7): 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
148. Fourey D, Care M, Siminovitch KA, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10(2): e001685. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001685.
149. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm* 2012; 9(1): 57–63. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.08.009.
150. Christian S, Cirino A, Hansen B, et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2022; 9(1): e001815. doi: 10.1136/openhrt-2021-001815.
151. Viswanathan SK, Sanders HK, McNamara JW, et al. Hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype is independent of gene mutation and mutation dosage. *PloS One* 2017; 12(11): e0187948. doi: 10.1371/journal.pone.0187948.
152. Kaski JP, Syrris P, Esteban MTT, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic

- cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2(5): 436–441. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.821314.
153. Alvarez CK, Smith E, Weissler-Snir A. Dual myosin binding protein C3 and potassium voltage-gated channel subfamily H member 2 co-inherited pathogenic variants in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and long QT 2 syndrome: a case report. *Hear Case Rep* 2022; 8(3): 200–204. doi: 10.1016/j.hrcr.2021.12.010.
154. Cava F, Cristiano E, Musumeci MB, et al. TNNI3 and KCNQ1 co-inherited variants in a family with hypertrophic cardiomyopathy and long QT phenotypes: a case report. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27: 100743. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100743.
155. Wang L, Zuo L, Hu J, et al. Dual LQT1 and HCM phenotypes associated with tetrad heterozygous mutations in KCNQ1, MYH7, MYLK2, and TMEM70 genes in a three-generation Chinese family. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2016; 18(4): 602–609. doi: 10.1093/europace/euv043.
156. D’Argenio V, Frisso G, Precone V, et al. DNA sequence capture and next-generation sequencing for the molecular diagnosis of genetic cardiomyopathies. *J Mol Diagn* 2014; 16(1): 32–44. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.07.008.
157. Bora E, Bulut AY, Cankaya T, et al. Clinical heterogeneity in patients with long QT syndrome and segregation of single nucleotide variants and clinical symptoms in 17 affected families. *Mol Syndromol* 2023; 14(5): 363–374. doi: 10.1159/000530513.
158. Garcia-Montero M, Fanous Y, Krahn AD, Davies B, Cadrin-Tourigny J, Roberts JD. New insights into genetic right ventricular cardiomyopathies. *Can J Cardiol* 2025; 41(6): 1023–1037. doi: 10.1016/j.cjca.2025.02.020.
159. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of fabry disease: review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(14): 7663. doi: 10.3390/ijms22147663.
160. Elliott P, Schunkert H, Bondue A, et al. Integration of genetic testing into diagnostic pathways for cardiomyopathies: a clinical consensus statement by the ESC Council on Cardiovascular Genomics. *Eur Heart J* 2025; 46(4): 344–353. doi: 10.1093/eurheartj/ehae747.

161. Lopes LR, Brito D, Belo A, Cardim N. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy – an ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019; 278: 173–179. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.012.
162. Ashraf M, Jan MF, Jahangir A, et al. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy: insights from an HCM Center of Excellence. *Curr Probl Cardiol* 2025; 50(4): 102996. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2025.102996.
163. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015; 17(11): 880–888. doi: 10.1038/gim.2014.205.
164. Christian S, Cirino A, Hansen B, et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2022; 9(1): e001815. doi: 10.1136/openhrt-2021-001815.
165. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart Br Card Soc* 2013; 99(24): 1800–1811. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303939.
166. Zhou N, Weng H, Zhao W, et al. Gene-echocardiography: refining genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023; 25(1): 127–135. doi: 10.1093/ehjci/jead200.
167. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 9(1): 42–53. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac006.
168. Captur G, Manisty CH, Raman B, et al. Maximal wall thickness measurement in hypertrophic cardiomyopathy: biomarker variability and its impact on clinical care. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(11): 2123–2134. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.03.032.

169. Robyns T, Breckpot J, Nuyens D, et al. Clinical and ECG variables to predict the outcome of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2020; 63(3): 103754. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103754.
170. Fronza M, Raineri C, Valentini A, et al. Relationship between electrocardiographic findings and Cardiac Magnetic Resonance phenotypes in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *IJC Heart Vasc* 2016; 11: 7–11. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.02.001.
171. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(1): 30–41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5.
172. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114(21): 2232–2239. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682.
173. Kubo T, Takano H, Takayama M, et al. Baseline clinical features in a large-scale registration survey of patient with hypertrophic cardiomyopathy throughout Japan: J-HCM registry study. *Eur Heart J* 2020; 41(Supplement_2): ehaa946.2085. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.2085.
174. Sepp R, Hategan L, Csányi B, et al. The genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy in Hungary: analysis of 242 patients with a panel of 98 genes. *Diagnostics* 2022; 12(5): 1132. doi: 10.3390/diagnostics12051132.
175. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS, Braunwald E. Nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy out of the shadows: known from the beginning but largely ignored... until now. *Am J Med* 2017; 130(2): 119–123. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.015.
176. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med* 2017; 19(2): 192–203. doi: 10.1038/gim.2016.90.
177. Melendo-Viu M, Salguero-Bodes R, Valverde-Gómez M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to truncating variants in myosin binding protein C: a Spanish cohort. *Open Heart* 2024; 11(2). doi: 10.1136/openhrt-2024-002891.

178. Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20(1): 516. doi: 10.1186/s12872-020-01807-4.
179. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin t genes in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2002; 39(12): 2042–2048. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01900-9.
180. Marsili L, van Lint FHM, Russo F, et al. MYH7 p.(Arg1712Gln) is pathogenic founder variant causing hypertrophic cardiomyopathy with overall relatively delayed onset. *Neth Heart J* 2023; 31(7): 300–307. doi: 10.1007/s12471-023-01798-9.
181. Gawor M, Holcman K, Franaszczyk M, et al. Spectrum of transthyretin gene mutations and clinical characteristics of Polish patients with cardiac transthyretin amyloidosis. *Cardiol J* 2020. doi: 10.5603/CJ.a2020.0104.
182. Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: a 25-year single UK center experience. *Hum Mutat* 2019; 40(1): 90–96. doi: 10.1002/humu.23669.
183. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36(4): 411–423. doi:10.1002/mus.20821.
184. Munar-Qués M, López Domínguez JM, Viader-Farré C, Moreira P, Saraiva MJ. Two Spanish sibs with familial amyloidotic polyneuropathy homozygous for the V30M-TTR gene. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2001; 8(2): 121–123. doi: 10.3109/13506120109007355.
185. Jacob EK, Edwards WD, Zucker M, et al. Homozygous transthyretin mutation in an African American Male. *J Mol Diagn JMD* 2007; 9(1): 127–131. doi: 10.2353/jmoldx.2007.060061.
186. Reddi HV, Jenkins S, Theis J, et al. Homozygosity for the V122I mutation in transthyretin is associated with earlier onset of cardiac amyloidosis in the African American population in the seventh decade of life. *J Mol Diagn JMD* 2014; 16(1). doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.08.001.
187. Jacobson DR, Gorevic PD, Buxbaum JN. A homozygous transthyretin variant associated with senile systemic amyloidosis: evidence for a late-onset disease of genetic etiology. *Am J Hum Genet* 1990; 47(1): 127–136.

188. Hamour IM, Lachmann HJ, Goodman HJB, et al. Heart transplantation for homozygous familial transthyretin (TTR) V122I cardiac amyloidosis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2008; 8(5): 1056–1059. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02162.x.
189. Lopes LR, Futema M, Akhtar MM, et al. Prevalence of TTR variants detected by whole-exome sequencing in hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2019; 26(4): 243–247. doi: 10.1080/13506129.2019.1665996.
190. Holmgren G, Lundgren E, Kangawa K, et al. Diagnostic radioimmunoassay and DNA-analysis in Swedish and Japanese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Homozygosity for the TTR met30 gene. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(2). doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04090.x.
191. Zhao G, Li Z, Araki K, et al. Inconsistency between hepatic expression and serum concentration of transthyretin in mice humanized at the transthyretin locus. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech* 2008; 13(12). doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01242.x.
192. Shawky RM. Reduced penetrance in human inherited disease. *Egypt J Med Hum Genet* 2014; 15(2): 103–111. doi: 10.1016/j.ejmhg.2014.01.003.
193. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24): 2404–2412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
194. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci* 2016; 121(1): 17–24. doi: 10.3109/03009734.2015.1122687.
195. Bergström J, Gustavsson A, Hellman U, et al. Amyloid deposits in transthyretin-derived amyloidosis: cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. *J Pathol* 2005; 206(2): 224–232. doi: 10.1002/path.1759.
196. Ihse E, Ybo A, Suhr O, Lindqvist P, Backman C, Westermark P. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol* 2008; 216(2): 253–261. doi: 10.1002/path.2411.
197. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting Phe64Leu mutation-related transthyretin

- cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(6): 1314–1321. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.015.
198. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid typing by mass spectrometry in clinical practice: a comprehensive review of 16,175 samples. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(9): 1852–1864. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.029.
199. Tlemsani C, Luscan A, Leulliot N, et al. SETD2 and DNMT3A screen in the Sotos-like syndrome French cohort. *J Med Genet* 2016; 53(11): 743–751. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103638.
200. Amin A, Davis M, Auseon A. Isolated cleft posterior mitral valve leaflet: an uncommon cause of mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 2009; 10(1): 173–174. doi: 10.1093/ejechocard/jen212.
201. Izgi C, Feray H, Saltan Y, Kahraman R. Isolated cleft of the posterior mitral valve leaflet in a patient with Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 145(3): e102–104. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.167.
202. Lemire G, Gauthier J, Soucy JF, Delrue MA. A case of familial transmission of the newly described DNMT3A-Overgrowth Syndrome. *Am J Med Genet A* 2017; 173(7): 1887–1890. doi: 10.1002/ajmg.a.38119.

9. PRIEDAI

1 priedas. *Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą*


VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sul generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2020-01-28 Nr.2020/1-1182-669

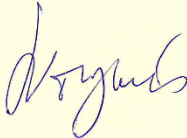
Tyrimo pavadinimas:

Pacientų, sergančių retomis širdies, stambiųjų arterijų ir plaučių ligomis, stebėsenos tyrimas

Protokolo Nr.:	RL-PC-1
Versija:	1.2
Data:	2020 01 23
Informuoto asmens sutikimo forma:	1.2 (suaugusiems) 2020 01 23 1.2 (tėvams/globėjams) 2020 01 23 1.2 (12 - 17 metų vaikams) 2020 01 23
Pagrindinis tyrėjas:	Elena Jurevičienė
Istaigos pavadinimas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2030 12

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2020/1), vykusio 2020 m. sausio 28 d. sprendimu.

Pirmininkas



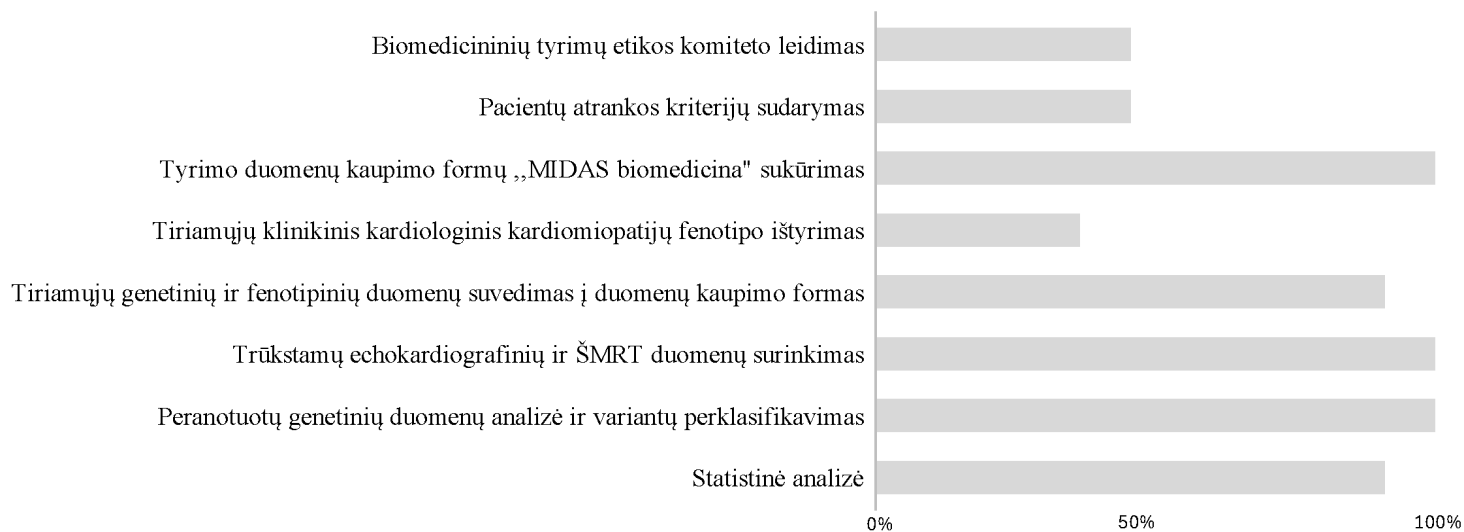
prof. dr. (HP) Saulius Vosylus

Viešojo įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

2 priedas. Autorės indėlis tyrimo etapuose



Autorės indėlio dalis pažymėta pilka spalva.

ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija.

3 priedas. Tyrimo metu nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>ALPK3</i>	TP	NM_020778.5	c.2956del	NP_065829.4	p.Ala986GlnfsTer12	Rėmelio poslinkio	Taip	1 Pro	HKMP
<i>ANK2</i>	TP	NM_001148.4	c.2683C>T	NP_001139.3	p.Arg895Ter	<i>Nonsense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>CDH2</i>	P	NM_001792.5	c.1219G>A	NP_001783.2	p.Asp407Asn	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>CSRP3</i>	P	NM_003476.4	c.120C>A	NP_003467.1	p.Cys40Ter	<i>Nonsense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>DNMT3A</i>	TP	NM_022552.4	c.2324C>A	NP_072046.2	p.Ser775Tyr	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro, 2 G	TBRS
<i>DSC2</i>	TP	NM_024422.6	c.577_624del	NP_077740.1	p.Gly193_Ser208del	Indel	Ne	1 Pro	ADS KMP
<i>DSP</i>	TP	NM_004415.4	c.2001G>A	NP_004406.2	p.Trp667Ter	<i>Nonsense</i>	Taip	1 Pro	NDKS KMP
<i>GLA</i>	TP	NM_000169.3	c.270C>G	NP_000160.1	p.Cys90Trp	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	Fabry
<i>GLA</i>	P	NM_000169.3	c.703T>G	NP_000160.1	p.Ser235Ala	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	Fabry
<i>GLA</i>	TP	NM_000169.3	c.796_801+3delinsTATA	NP_000160.1	p.?	Indel	Taip	1 Pro	Fabry
<i>GLA</i>	P	NM_000169.3	c.1024C>T	NP_000160.1	p.Arg342Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	1 Pro	Fabry
<i>KCNQ1</i>	P	NM_000218.3	c.477+1G>A	NP_000209.2	p.?	Splaisingo	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.772G>A	NP_000247.2	p.Glu258Lys	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.1343T>C	NP_000247.2	p.Phe448Ser	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1457G>A	NP_000247.2	p.Trp486Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1483C>T	NP_000247.2	p.Arg495Trp	<i>Missense</i>	Ne	3 Pro, 1 G	HKMP

3 priedas (tęsinys). Tyrimo metu nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1484G>A	NP_000247.2	p.Arg495Gln	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1505G>A	NP_000247.2	p.Arg502Gln	<i>Missense</i>	Ne	7 Pro, 4 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.1543_1545del	NP_000247.2	p.Asn515del	Indel	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1996A>T	NP_000247.2	p.Lys666Ter	<i>Nonsense</i>	Taip	2 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.2603_2612del	NP_000247.2	p.Gly868AlafsTer8	Rėmelio poslinkio	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.2610del	NP_000247.2	p.Ser871AlafsTer8	Rėmelio poslinkio	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3190+5G>A	NP_000247.2	p.?	Splaisingo	Ne	2 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.3407_3409del ACT	NP_000247.2	p.Tyr1136del	Indel	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3467dup	NP_000247.2	p.Pro1157AlafsTer12	Rėmelio poslinkio	Ne	6 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3530_3531ins G	NP_000247.2	p.Phe1177LeufsTer31	Rėmelio poslinkio	Taip	1 Pro, 2 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3642G>A	NP_000247.2	p.Trp1214Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.3683_3684dup	NP_000247.2	p.Met1229AlafsTer9	Rėmelio poslinkio	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3697C>T	NP_000247.2	p.Gln1233Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	12 Pro, 5 G	HKMP
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.3763G>A	NP_000247.2	p.Alala1255Thr	<i>Missense</i>	Ne	9 Pro	HKMP
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3773T>G	NP_000247.2	p.Leu1258Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	1 Pro	HKMP

3 priedas (tęsinys). Tyrimo metu nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3815-1G>A	NP_000247.2	p.?	Splaisingo	Ne	2 Pro	HKMP
<i>MYH6</i>	TP	NM_002471.4	c.1662C>A	NP_002462.2	p.Tyr554Ter	<i>Nonsense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.746G>A	NP_000248.2	p.Arg249Gln	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.936C>A	NP_000248.2	p.Phe312Leu	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.947G>A	NP_000248.2	p.Gly316Glu	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.958G>A	NP_000248.2	p.Val320Met	<i>Missense</i>	Ne	2 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1231G>A	NP_000248.2	p.Val411Ile	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1314G>C	NP_000248.2	p.Trp438Cys	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.1357C>T	NP_000248.2	p.Arg453Cys	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1385T>C	NP_000248.2	p.Ile462Thr	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1408-1G>A	NP_000248.2	p.?	Splaisingo	Taip	1 Pro, 1 G	DKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1711G>A	NP_000248.2	p.Gly571Arg	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.1988G>A	NP_000248.2	p.Arg663His	<i>Missense</i>	Ne	2 Pro, 2 G	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2011C>T	NP_000248.2	p.Arg671Cys	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2129C>T	NP_000248.2	p.Pro710Leu	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2185G>C	NP_000248.2	p.Ala729Pro	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2207T>C	NP_000248.2	p.Ile736Thr	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2390C>T	NP_000248.2	p.Ala797Val	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2492A>C	NP_000248.2	p.Lys831Thr	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2608C>T	NP_000248.2	p.Arg870Cys	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2609G>A	NP_000248.2	p.Arg870His	<i>Missense</i>	Ne	2 Pro	HKMP

3 priedas (tęsinys). Tyrimo metu nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2678C>T	NP_000248.2	p.Ala893Val	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro, 1 G	DKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.4066G>A	NP_000248.2	p.Glu1356Lys	<i>Missense</i>	Ne	1 G	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.4259G>A	NP_000248.2	p.Arg1420Gln	<i>Missense</i>	Ne	2 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.4822C>T	NP_000248.2	p.Arg1608Cys	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	DKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.5134C>T	NP_000248.2	p.Arg1712Trp	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.5135G>A	NP_000248.2	p.Arg1712Gln	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>MYH11</i>	TP	NM_002474.3	c.5324_5325del	NP_002465.1	p.Thr1775ArgfsTer9	Rėmelio poslinkio	Taip	1 Pro	NDKS KMP
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.170C>G	NP_000249.1	p.Ala57Gly	<i>Missense</i>	Ne	3 Pro	HKMP
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.382G>T	NP_000249.1	p.Gly128Cys	<i>Missense</i>	Ne	3 Pro	HKMP
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.433A>C	NP_000249.1	p.Asn145His	<i>Missense</i>	Taip	1 Pro	HKMP
<i>MT-TL1</i>	P	NC_012920.1	m.3243A>G	-	-	-	Ne	1 Pro, 2 G	ML
<i>PKP2</i>	P	NM_001005242.3	c.2357+1G>A	NP_001005242.2	p.?	Splaisingo	Ne	1 Pro, 2 G	ADS KMP
<i>PLN</i>	P	NM_002667.3	c.26_29dup	NP_002658.1	p.Ala11LeufsTer10	Rėmelio poslinkio	Ne	1 Pro, 2 G	HKMP
<i>PRDM16</i>	P	NM_022114.4	c.259C>T	NP_071397.3	p.Arg87Ter	<i>Nonsense</i>	Taip	1 Pro	NDKS KMP
<i>PRKAG2</i>	P	NM_016203.4	c.905G>A	NP_057287.2	p.Arg302Gln	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP
<i>PRKAG2</i>	TP	NM_016203.4	c.1642T>C	NP_057287.2	p.Ser548Pro	<i>Missense</i>	Ne	1 Pro	HKMP

3 priedas (tęsinys). *Tyrimo metu nustatyti patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai*

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Pacientų fenotipas
<i>TPM1</i>	TP	NM_001018008.2	c.112G>T	NP_001018008.1	p.Glu38Ter	Nonsense	Taip	1 Pro	ADS KMP
<i>TNNC1</i>	TP	NM_003280.3	c.430A>G	NP_003271.1	p.Asn144Asp	Missense	Ne	4 Pro	HKMP
<i>TNNI3</i>	P	NM_000363.5	c.433C>G	NP_000354.4	p.Arg145Gly	Missense	Ne	1 Pro	HKMP
<i>TNNI3</i>	P	NM_000363.5	c.434G>A	NP_000354.4	p.Arg145Gln	Missense	Ne	2 Pro	HKMP
<i>TNNT2</i>	P	NM_001276345.2	c.304C>T	NP_001263274.1	p.Arg102Trp	Missense	Ne	1 Pro, 1G	HKMP
<i>TNNT2</i>	TP	NM_001276345.2	c.886C>T	NP_001263274.1	p.Arg296Cys	Missense	Ne	1 Pro	HKMP
<i>TTR</i>	P	NM_000371.4	c.148G>A	NP_000362.1	p.Val50Met	Missense	Ne	1 Pro	ATTR
<i>TTR</i>	TP	NM_000371.4	c.302C>T	NP_000362.1	p.Ala101Val	Missense	Ne	4 Pro, 2G	ATTR
<i>TTN</i>	TP	NM_001267550.2	c.46757dup	NP_001254479.2	p.Met15587AsnfsTer6	Rėmelio poslinkio	Ne	1 Pro	DKMP
<i>TTN</i>	P	NM_001267550.2	c.53355G>A	NP_001254479.2	p.Trp17785Ter	Nonsense	Ne	1 Pro	DKMP
<i>TTN</i>	P	NM_001267550.2	c.54166C>T	NP_001254479.2	p.Arg18056Ter	Nonsense	Ne	1 Pro	DKMP
<i>TTN</i>	TP	NM_001267550.2	c.69923_69926 dup	NP_001254479.2	p.Lys23309AsnfsTer2	Rėmelio poslinkio	Taip	1 Pro	DKMP
<i>TTN</i>	P	NM_001267550.2	c.89839C>T	NP_001254479.2	p.Arg29947Ter	Nonsense	Taip	1 Pro	DKMP

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; ATTR – transtiretino amiloidozė; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; G – giminaitis; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; ML – mitochondrinė liga; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; P – patogeninis; Pro – probandas; TP – tikėtina patogeninis; TBRS – Tatton-Brown-Rahman sindromas.

4 priedas. Tyrimo metu nustatyti neaiškos reikšmės variantai

Genas	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Fenotipas
<i>ACTC1</i>	NM_005159.5	c.892A>G	NP_005150.1	p.Asn298Asp	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>ACTN2</i>	NM_001103.4	c.2144A>G	NP_001094.1	p.Tyr715Cys	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>CAV3</i>	NM_033337.3	c.449A>T	NP_203123.1	p.Glu150Val	<i>Missense</i>	1 P, 1 G	HKMP
<i>CSRP3</i>	NM_003476.5	c.196T>A	NP_003467.1	p.Tyr66Asn	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>DMD</i>	NM_004006.3	c.242T>C	NP_003997.1	p.Leu81Pro	<i>Missense</i>	1 P	DKMP
<i>FLNC</i>	NM_001127487.2	c.5155C>T	NP_001120959.1	p.Arg1719Cys	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>FLNC</i>	NM_001458.5	c.7600G>A	NP_001449.3	p.Gly2534Ser	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>FLNC</i>	NM_001458.5	c.7667C>T	NP_001449.3	p.Pro2556Leu	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>FLNC</i>	NM_001458.5	c.7676A>G	NP_001449.3	p.His2559Arg	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>HCN4</i>	NM_005477.3	c.1633_1635delinsGCT TGTGACACCCGGCT TGTG	NP_005468.1	p.Pro545delinsAlaCys AspThrArgLeuVal)	Indel	1 P	NDKS KMP, bradikardija
<i>JPH2</i>	NM_020433.5	c.1088G>T	NP_065166.2	p.Arg363Leu	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>KCNJ2</i>	NM_000891.3	c.640G>A	NP_000882.1	p.Val214Met	<i>Missense</i>	1P	DKMP
<i>KCNQ1</i>	NM_000218.3	c.1189C>T	NP_000209.2	p.Arg397Trp	<i>Missense</i>	1 G	HKMP
<i>MIB1</i>	NM_020774.4	c.289C>T	NP_065825.1	p.Arg97Ter	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.187C>T	NP_000247.2	p.Arg63Trp	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.442G>A	NP_000247.2	p.Gly148Arg	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.509G>A	NP_000247.2	p.Gly170Asp	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.961G>A	NP_000247.2	p.Val321Met	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.1037G>A	NP_000247.2	p.Arg346His	<i>Missense</i>	1 P	HKMP

4 priedas (tęsinys). Tyrimo metu nustatyti neaiškios reikšmės variantai

Genas	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Fenotipas
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.3110G>A	NP_000247.2	p.Arg1037His	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3	c.3277G>A	NP_000247.2	p.Gly1093Ser	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYH6</i>	NM_002471.4	c.3744G>C	NP_002462.2	p.Glu1248Asp	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYH7</i>	NM_000257.4	c.3116A>G	NP_000248.2	p.Glu1039Gly	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYH7</i>	NM_000257.4	c.5243G>A	NP_000248.2	p.Cys1748Tyr	<i>Missense</i>	2 P	HKMP
<i>MYH7</i>	NM_000257.4	c.5786C>T	NP_000248.2	p.Thr1929Met	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYL2</i>	NM_000432.4	c.142G>A	NP_000423.2	p.Asp48Asn	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYL3</i>	NM_000258.3	c.170C>T	NP_000249.1	p.Ala57Val	<i>Missense</i>	1 P	DKMP
<i>MYPN</i>	NM_032578.4	c.185A>C	NP_115967.2	p.Asp62Ala	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>MYPN</i>	NM_001256267.2	c.3757G>A	NP_115967.2	p.Gly1253Ser	<i>Missense</i>	1 P	NDKS KMP
<i>NEXN</i>	NM_144573.4	c.1949_1951del	NP_653174.3	p.Gly650del	<i>Indel</i>	1 P	DKMP
<i>PRDM16</i>	NM_022114.4	c.115G>A	NP_071397.3	p.Glu39Lys	<i>Missense</i>	1 P	DKMP
<i>PRDM16</i>	NM_022114.4	c.2975C>T	NP_071397.3	p.Ser992Leu	<i>Missense</i>	1 P	DKMP
<i>PRKAG2</i>	NM_016203.4	c.868A>G	NP_057287.2	p.Lys290Glu	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>PTM1</i>	NM_001018008.2	c.97C>T	NP_001018008.1	p.Arg33Cys	<i>Missense</i>	1 P	ADS KMP
<i>RYR2</i>	NM_001035.3	c.1153G>A	NP_001026.2	p.Gly385Arg	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>RYR2</i>	NM_001035.3	c.2717C>T	NP_001026.2	p.Pro906Leu	<i>Missense</i>	1 P	ADS KMP
<i>RYR2</i>	NM_001035.2	c.6166T>C	NP_001026.2	p.Ser2056Pro	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>RYR2</i>	NM_001035.3	c.9018C>G	NP_001026.2	p.Ser3006Arg	<i>Missense</i>	1 P	ADS KMP
<i>SCN5A</i>	NM_000335.5	c.4001T>G	NP_000326.2	p.Met1334Arg	<i>Missense</i>	1 P	NDKS KMP

4 priedas (tęsinys). *Tyrimo metu nustatyti neaiškios reikšmės variantai*

Genas	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Pacientų, kuriems nustatytas variantas, skaičius	Fenotipas
<i>SOS1</i>	NM_005633.4	c.2402C>T	NP_005624.2	p.Pro801Leu	<i>Missense</i>	1 P	HKMP
<i>TGFB3</i>	NM_003239.5	c.974G>A	NP_003230.1	p.Arg325Gln	<i>Missense</i>	1 P	NDKS KMP
<i>TNNC1</i>	NM_003280.3	c.86T>A	NP_003271.1	p.Leu29Gln	<i>Missense</i>	1 P	DKMP
<i>TTN</i>	NM_001267550.2	c.27851G>T	NP_001254479.2	p.Gly9284Val	<i>Missense</i>	1 P	HKMP

ADS KMP – aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; G – giminaitis; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; NDKS KMP – nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija; P – probandas.

5 priedas. *Patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai, susiję su hipertrofine kardiomiopatija*

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Probandų skaičius
<i>ALPK3</i>	TP	NM_020778.5	c.2956del	NP_065829.4	p.Ala986GlnfsTer12	Rėmelio poslinkio	Taip	1
<i>CSRP3</i>	P	NM_003476.4	c.120C>A	NP_003467.1	p.Cys40Ter	Nonsense	Taip	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.772G>A	NP_000247.2	p.Glu258Lys	Missense	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1457G>A	NP_000247.2	p.Trp486Ter	Nonsense	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1483C>T	NP_000247.2	p.Arg495Trp	Missense	Ne	2
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1505G>A	NP_000247.2	p.Arg502Gln	Missense	Ne	7
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.1543_1545del	NP_000247.2	p.Asn515del	Indel	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.1996A>T	NP_000247.2	p.Lys666Ter	Nonsense	Taip	2
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.2603_2612del	NP_000247.2	p.Gly868AlafsTer8	Rėmelio poslinkio	Taip	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.2610del	NP_000247.2	p.Ser871AlafsTer8	Rėmelio poslinkio	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3190+5G>A	NP_000247.2	p.?	Splaisingo	Ne	2
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.3407_3409delAC T	NP_000247.2	p.Tyr1136del	Indel	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3467dup	NP_000247.2	p.Pro1157AlafsTer12	Rėmelio poslinkio	Ne	6
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3642G>A	NP_000247.2	p.Trp1214Ter	Nonsense	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.3683_3684dup	NP_000247.2	p.Met1229AlafsTer9	Rėmelio poslinkio	Ne	1

5 priedas (tęsinys). *Patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai, susiję su hipertrofine kardiomiopatija*

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Probandų skaičius
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3697C>T	NP_000247.2	p.Gln1233Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	12
<i>MYBPC3</i>	TP	NM_000256.3	c.3763G>A	NP_000247.2	p.Ala1255Thr	<i>Missense</i>	Ne	8
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3773T>G	NP_000247.2	p.Leu1258Ter	<i>Nonsense</i>	Ne	1
<i>MYBPC3</i>	P	NM_000256.3	c.3815-1G>A	NP_000247.2	p.?	<i>Splaisingo</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.746G>A	NP_000248.2	p.Arg249Gln	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.936C>A	NP_000248.2	p.Phe312Leu	<i>Missense</i>	Taip	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.947G>A	NP_000248.2	p.Gly316Glu	<i>Missense</i>	Taip	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.958G>A	NP_000248.2	p.Val320Met	<i>Missense</i>	Ne	2
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1231G>A	NP_000248.2	p.Val411Ile	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1314G>C	NP_000248.2	p.Trp438Cys	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.1357C>T	NP_000248.2	p.Arg453Cys	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1385T>C	NP_000248.2	p.Ile462Thr	<i>Missense</i>	Taip	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.1711G>A	NP_000248.2	p.Gly571Arg	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.1988G>A	NP_000248.2	p.Arg663His	<i>Missense</i>	Ne	2
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2011C>T	NP_000248.2	p.Arg671Cys	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2129C>T	NP_000248.2	p.Pro710Leu	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2185G>C	NP_000248.2	p.Ala729Pro	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2207T>C	NP_000248.2	p.Ile736Thr	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2390C>T	NP_000248.2	p.Ala797Val	<i>Missense</i>	Taip	1
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.2492A>C	NP_000248.2	p.Lys831Thr	<i>Missense</i>	Taip	1

5 priedas (tęsinys). *Patogeniniai/tikėtina patogeniniai variantai, susiję su hipertrofinė kardiomiopatija*

Genas	Klasifikacija	Baltymą koduojanti RNR referentinė seka	Nukleotido pokytis	Baltymo referentinė seka	Amino rūgšties pokytis	Mutacijos tipas	Variantas, neaprašytas mokslinėje literatūroje	Probandų skaičius
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2608C>T	NP_000248.2	p.Arg870Cys	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.2609G>A	NP_000248.2	p.Arg870His	<i>Missense</i>	Ne	2
<i>MYH7</i>	TP	NM_000257.4	c.4259G>A	NP_000248.2	p.Arg1420Gln	<i>Missense</i>	Ne	2
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.5134C>T	NP_000248.2	p.Arg1712Trp	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYH7</i>	P	NM_000257.4	c.5135G>A	NP_000248.2	p.Arg1712Gln	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.170C>G	NP_000249.1	p.Ala57Gly	<i>Missense</i>	Ne	3
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.382G>T	NP_000249.1	p.Gly128Cys	<i>Missense</i>	Ne	3
<i>MYL3</i>	TP	NM_000258.3	c.433A>C	NP_000249.1	p.Asn145His	<i>Missense</i>	Taip	1
<i>TNNC1</i>	TP	NM_003280.3	c.430A>G	NP_003271.1	p.Asn144Asp	<i>Missense</i>	Ne	4
<i>TNNI3</i>	P	NM_000363.5	c.433C>G	NP_000354.4	p.Arg145Gly	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>TNNI3</i>	P	NM_000363.5	c.434G>A	NP_000354.4	p.Arg145Gln	<i>Missense</i>	Ne	2
<i>TNNT2</i>	P	NM_001276345.2	c.304C>T	NP_001263274.1	p.Arg102Trp	<i>Missense</i>	Ne	1
<i>TNNT2</i>	TP	NM_001276345.2	c.886C>T	NP_001263274.1	p.Arg296Cys	<i>Missense</i>	Ne	1

P – patogeninis; TP – tikėtina patogeninis

10. SUMMARY

ABBREVIATIONS

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics
ANOVA – analysis of variance
ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
ATTR – transthyretin amyloidosis
ATTR_v – variant type of transthyretin amyloidosis
ATTR_{wt} – wild-type of transthyretin amyloidosis
AUC – area under the curve
AV – atrioventricular
BMI – body mass index
BNP – brain natriuretic peptide
CI – confidence interval
CM – cardiomyopathy
CMRi – cardiac magnetic resonance imaging
CTA – computed tomography angiography
DCM – dilated cardiomyopathy
EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging
ECG – electrocardiogram
ESC – European Society of Cardiology
HCM – hypertrophic cardiomyopathy
HF – heart failure
ICD – implantable cardioverter-defibrillator
LA – left atrium
LV – left ventricle
LVEF – left ventricular ejection fraction
LVdd – left ventricular diastolic diameter
LVOT – left ventricular outflow tract
MV – mitral valve
NDLVC – non-dilated left ventricular cardiomyopathy
NGS – next-generation sequencing
NYHA – New York Heart Association
PCR – Polymerase chain reaction
P/LP – pathogenic/likely pathogenic
Q1 – quartile 1
Q3 – quartile 3
ROC – receiver operating characteristics

SAM – systolic anterior motion

SCD – sudden cardiac death

SD – standard deviation

TBRS – Tatton-Brown-Rahman syndrome

VUH SK – Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

VUS – variants of uncertain significance

1. INTRODUCTION

Relevance of the Research Issue

Genetic testing for patients with cardiomyopathies (CM) in Lithuania was started at the Medical Genetics Centre of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUH SK) in 2015. Previously, genetic testing of individual patients was only performed in foreign laboratories. Since then, genetic data on patients with CM has been collected, thus implementing the directives of the European Parliament and Council to develop a strategy for the management of rare diseases [1, 2]. Numerous studies have been conducted in various countries and ethnic groups to investigate the genetic causes of CM, and the genotype-phenotype relationship, however, the Lithuanian CM population has not yet been studied [3].

Cardiomyopathies are one of the most common causes of sudden cardiac death (SCD) in young individuals. According to the data from the Institute of Hygiene, 5,671 persons (1.96 per 1,000 inhabitants) were diagnosed with CM (ICD-10-AM codes I42-I43) in 2024, compared to 5,285 persons (1.84 per 1,000 inhabitants) diagnosed in 2023 in Lithuania [5]. In 2023, 328 deaths (11.42 deaths per 100,000 inhabitants) due to CM (ICD-10-AM codes I42.0 – I42.5, I42.7 – I42.9) were registered in Lithuania [6]. In 2020, this rate was 431 (15.34 per 100,000 inhabitants). According to data from the Institute of Hygiene, mortality due to CM reached 6.2% in 2023. Successful early diagnosis of CM and the implementation of preventive measures are often complicated by the sudden onset of the disease, lack of knowledge about its genetic causes, the risk of inheritance, its impact on sudden death, and insufficient understanding of genotype-phenotype relationship [7, 8].

Hereditary CM are a genetically heterogeneous group of myocardial diseases [9]. The current classification of CM is based on phenotypic features, however, the phenotypic manifestation of certain gene variants can overlap, which means that one gene may be associated with several CM phenotypes [3]. In some cases, genotype-based classification of CM may be more accurate in predicting disease outcomes [10]. Cardiomyopathies caused by genetic mutations are associated with higher mortality and risk of adverse events [11]. Therefore, analysis of the genotype-phenotype relationship is fundamentally important for a better understanding of the disease pathogenesis, improving risk assessment, and individualising treatment strategies [12, 13]. Over the past 25 years, the field of cardiogenetics has grown significantly, however, interpreting the results of genetic testing still remains challenging [14]. Next-generation sequencing (NGS) has fundamentally changed the possibilities for

clinical investigation in CM [9]. This led to the identification of new genetic variants causing the disease. With broader genetic testing capabilities, more variants of uncertain significance (VUS) are being identified, which challenges clinical decision-making [12]. To improve the assessment of the pathogenicity of the identified variants, it is recommended to periodically re-analyse and reclassify them if new evidence of pathogenicity arises [3,13]. These studies provide insight into the biological effects of specific genetic variations on encoded proteins and their consequences at the cellular level and are therefore among the most important tools for assessing the pathogenicity of VUS [13, 15]. As different populations differ in their gene pools, unique genetic variants are found only in specific populations [16, 17]. Knowledge of rare DNA changes characteristic of the Lithuanian population and their functional consequences would facilitate the diagnosis of rare hereditary diseases and their clinical management [15, 18].

Aim of the Study

To analyse the genotype-phenotype relationship in individuals with a clinical diagnosis of cardiomyopathy who have undergone molecular genetic and clinical evaluation.

Study Objectives

1. To analyse the phenotypic and epidemiological characteristics of cardiomyopathy.
2. To define the genetic architecture of cardiomyopathy.
3. To identify the relationship between pathogenic/likely pathogenic variants in genes associated with hypertrophic cardiomyopathy and their phenotypic features, clinical outcomes.
4. To perform clinical and molecular characterisation of novel pathogenic/likely pathogenic variants in genes associated with cardiomyopathy.

Novelty of the Research

During this study, for the first time in Lithuania, clinical and genetic data were collected from individuals with a clinical diagnosis of CM and who underwent NGS genetic testing at VUH SK. By combining the fields of genetics and cardiology, this study helps to collect new epidemiological, phenotypic, and genetic data on individuals with hereditary CM. This

knowledge forms the basis for understanding the aetiology and pathogenesis mechanisms of CM.

As hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common phenotype of CM[3], a detailed genotype-phenotype analysis along with analysis on the impact of the genotype on adverse outcomes was performed in patients with HCM during the study. It is one of the first research studies in Lithuania to examine in detail the clinical and morphological features of HCM depending on the genotype. Analysis of genotype-phenotype relationship provides new insights into the disease progression and prognosis based on the underlying genetic cause. The study analysed the differences between individual *MYBPC3* and *MYH7* gene variants and their groups, and the impact on the HCM phenotype. To date, few studies have investigated phenotypic differences between pathogenic variants associated with HCM that are located in different domains of the same protein.

With the successful application of knowledge in cancer genetics to the development of new treatment strategies, cardiovascular diseases are one of the areas where genetic data may transform clinical management [13]. Genetic testing is important for individuals with CM because of its direct value for diagnosis, in some cases, prognosis, management, providing recommendations for family planning, and genetic counselling for family members [3].

In this study, several dozen pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants not described in the literature before were identified. This broadens our knowledge of the new genetic causes of CM in our region. By analysing variants not described in the literature previously and performing clinical and molecular characterisation and functional studies, new genetic causes of CM and rare syndromes can be identified. Functional studies that determine the clinical significance of a genetic variant help to confirm the molecular diagnosis and provide a better understanding of the mechanisms of disease pathogenesis, which opens up possibilities for the development of new diagnostic and treatment strategies. Practical knowledge about newly identified genetic causes of rare syndromes and CM will be useful for further scientific and diagnostic research in Lithuania and worldwide.

Statements to be Defended

1. Among individuals with cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, which is characterised by distinct epidemiological features, is the most frequently identified phenotype.

2. The genetic architecture of cardiomyopathy is diverse and may be associated with different or overlapping phenotypes.
3. The clinical and morphological features of hypertrophic cardiomyopathy vary depending on the genotype.
4. Molecular and functional analysis of novel, previously undescribed genetic variants related to cardiomyopathies, allows a more accurate understanding of the mechanisms of the disease and provides important clinical insights that may improve the follow-up of patients, personalised treatment, and disease prognosis.

2. METHODS

The study was conducted between 2020 and 2024 at VUH SK. This study was part of the biomedical research project “*A Surveillance Study of Patients with Rare Diseases of the Heart, Great Arteries, and Lungs*”. The study was approved by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee of Lithuania (Protocol Code No. 2020/1-1182-669, date of approval: January 28, 2020). This is a mixed-cohort observational study conducted at a single centre. Informed consent to participate in the study was obtained from all participants.

2.1. Criteria for Selecting Research Individuals

Individuals who visited VUH SK because of suspected or diagnosed CM were invited to participate in the study. To be included in the study, participants had to meet all inclusion criteria.

Inclusion criteria:

- Diagnosed with CM;
- Performed genetic testing (NGS, Sanger);
- Age >18 years;
- The individual consented to participate in the study.

Exclusion criteria:

- No CM was diagnosed after evaluation;
- Genetic testing was not performed, or the patient refused to undergo genetic testing;
- Age at the time of inclusion in the study < 18 years;
- The individual did not consent to participate in the study.

2.2. Data Collection in the Database

The study data were collected in the national open access research data archive “MIDAS Biomedicine” (<https://biomedicina.midas.lt/>). A digital environment (RETSSAPL) was created for this study. Anonymised study data were entered into data collection forms created specifically for this study: patient registration and additional forms created for HCM analysis (initial examination, follow-up, and adverse events forms) (Figure 1). Each individual was assigned an identification code for this study, which was used in the scientific data archive “MIDAS Biomedicine”. The code was created as follows: RL-PC (protocol name abbreviation), 20 (year of patient enrolment), serial number 000001. For example: RL-PC-20-000001, etc.

Pacientai

Nr.	Kodas
1	RL-PC-21-00001
2	RL-PC-21-00002
3	RL-PC-21-00003
4	RL-PC-21-00004
5	RL-PC-20-00005
6	RL-PC-21-00006
7	RL-PC-21-00007
8	RL-PC-22-00008
9	RL-PC-11-00009
10	RL-PC-21-00010
11	RL-PC-21-00011
12	RL-PC-21-00012
13	RL-PC-21-00013
14	RL-PC-21-00014
15	RL-PC-21-00015
16	RL-PC-21-00016
17	RL-PC-21-00017
18	RL-PC-21-00018
19	RL-PC-20-00019
20	RL-PC-22-00020

Paciento registracija

MIDAS Nr.
Kodas
Įtraukimo data/ pasibaigimo data (ISF)

Tyrimo subgrupė
☐ Įgimtos širdies ydos
☐ Plaukinė hipertenzija
☐ Aortopatijos
☐ Kardiomiopijos
☐ Karotopatijos
☐ Plaučių igitis
Diagnozės
Diagnozės (pagrindinės) TLK kodas
Diagnozės (pagrindinės) CHFA kodas
Gimimo data: Amžius:
Lytis: ☐ Moteris ☐ Vyras
Simptomų pradžios/ diagnozės įėjimo data
Tikslios diagnozės nustatymo data
Ligui skiriamas gydymas (tyrimo pradžioje) ☐ Taip ☐ Ne
Jei TAIP (medikamentinis) ☐
Medikamentinio gydymo pradžioje
Jei TAIP (chirurginis) ☐
Chirurginis gydymas
Nr. Chirurginio gydymo data Pastabos (chir. gydymui)
1.
PRIDĖTI EILUTĘ
Pastabos
Jei NE (gydymas) ☐ Nereikalingas/netaikoma ☐ Pacientas atsisakė ☐ Nėra
Funkcinė klasė (FK) (traukimo metu) ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
Komplikacijos ☐ Taip ☐ Ne
Jei TAIP (komplikacijos) ☐ Su ligę ar jos gydymu susiję ☐ Nesusiję su ligę/jos gyd
Išbėly tyrimo pagalbos ☐ Olyvas ☐ Mišpa
Jei GYVAS (medikamentinis) ☐
Medikamentinio gydymo pradžioje 2
Jei GYVAS (chirurginis) ☐

Stebėjimo forma

***Dokumento data:**

Sekimo duomenys
Prieširdžių virpėjimas ☐ Taip ☐ Ne
Prieširdžių virpėjimo atsiradimo data
Skilvelinė tachikardija/skilvelių virpėjimas ☐ Taip ☐ Ne
Skilvelinė tachikardija/skilvelių virpėjimas (data)
Kardiovaskulinė mirtis ☐ Taip ☐ Ne
Kardiovaskulinė mirtis (data)
Mirtis dėl visų kitų priežasčių ☐ Taip ☐ Ne
Mirtis dėl visų kitų priežasčių (data)
Staigos širdies mirties rizika (%)
Kita
Ar pasikeitė simptomai? ☐ Taip ☐ Ne

✓ Simptomai, susiję su HKMP
Asimptotinis ☐ Taip ☐ Ne
Dusulys/SN klinika ☐ Taip ☐ Ne
NYHA klasė ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
Krutinės skausmas ☐ Taip ☐ Ne
Jei gu Taip ar tipinis? ☐ Tipiškas ☐ Netipiškas
Tipinės KA funkcinė klasė ☐ I ☐ II ☐ III
Galvos svaigimas ☐ Taip ☐ Ne
Sinkopė ☐ Taip ☐ Ne
Prieš kiek laiko įvyko paskutinė sinkopė? ☐ Prieš < 1 mėn ☐ 1 mėn - 1 metų
Permušimai arba aritminių simptomai ☐ Taip ☐ Ne
Kita

Jvykio forma

***Jvykio data:**

Jvykis
☐ Mlektornija
☐ Alkoholinė peršvaros abiliacija (APA)
☐ IKD implantavimas
☐ EKS implantavimas
☐ Prieširdžių virpėjimas
☐ Prieširdžių plazdėjimas
☐ Skilvelinė tachikardija
☐ Skilvelių virpėjimas
☐ Kardiovaskulinė mirtis
☐ Mirtis dėl visų kitų priežasčių
☐ Kita

Statusas ☐ Atlikta ☐ Atsisakė
Max. KSIT Gmax. prieš
Max. KSIT Gmax. po
Max. KSIT Gmax. po 6 mėn.
Max. KSIT Gmax. po 12 mėn.
ŠN po ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Tinkamos IKD išskrovos
Nr. Data Pastabos

Fig. 1. Examples of data collection forms “MIDAS Biomedicine”

The study data were collected from the medical records of the individuals available in the VUH SK electronic system. The collected data groups were:

- Demographic: year of birth, age, sex, residential county;
- Diagnosis code according to ICD-10-AM;
- Objective examination data (body surface area);
- Medical history data (onset of disease, symptoms, comorbidities, family history);
- Genetic testing data;
- Laboratory tests (biochemical blood test results);
- Instrumental tests (electrocardiogram (ECG), echocardiography, bicycle stress test, 24-hour Holter ECG monitoring, cardiopulmonic exercise stress testing, cardiac magnetic resonance imaging (CMRi);
- Information about prescribed medication (drug groups); interventional procedures or surgical treatment and their results;
- Information about complications during follow-up and the outcome of treatment.

2.3. Assessment of the Clinical Phenotype of Cardiomyopathies

During the study, data from adults (aged 18 years and older) with CM who were treated at VUH SK between 2005 and 2024 and underwent genetic testing were analysed. The clinical diagnosis of CM was confirmed in accordance with the latest *European Society of Cardiology* (ESC) guidelines for the management of CM [3]. A detailed genotype-phenotype analysis was performed only for HCM patients due to the small sample size of other CH phenotype groups. A descriptive analysis was performed for these groups. Demographic data (sex, age at diagnosis), phenotypic characteristics (primary phenotype, signs of left ventricular (LV) non-compaction), and specific CM treatment were evaluated. For individuals diagnosed with CM before the age of 18, phenotypic characteristics of the disease were included in the study only from adulthood.

2.4. Evaluation of the Clinical Phenotype of Hypertrophic Cardiomyopathy

2.4.1. Study Population and Data Collection

The clinical diagnosis of HCM was confirmed according to the latest ESC guidelines for the management of CM, when transthoracic echocardiography (TTE) or CMRi revealed thickening of at least one segment of the LV

myocardium $\geq 15\text{mm}$, which was not caused by abnormal loading conditions: arterial hypertension, valvular pathology, or congenital heart diseases [3]. Individuals with more than one P/LP gene variant, gene variants that show limited evidence of association with HCM, HCM phenocopies, or syndromic LV hypertrophy (e.g., *PRKAG2* cardiomyopathy, amyloidosis, Fabry) were excluded from the final analysis. Only probands were included in the subanalysis comparing HCM groups with and without P/LP variants (Figure 2). Another subanalysis comparing HCM phenotype differences between *MYBPC3* and *MYH7* genes and their variants included probands and their relatives with the confirmed HCM phenotype (Figure 3). During the study, demographic characteristics (age, sex, residential county), medical history (family history, comorbidities), clinical symptoms, and detailed phenotypic features were evaluated. Laboratory test analysis included troponin I, brain natriuretic peptide (BNP), creatinine, and the glomerular filtration rate. Patients with HCM were managed with medical treatment and interventional therapy according to the ESC guidelines for the management of CM [3]. The risk of SCD at 5 years was evaluated by using the HCM Risk-SCD calculator (<https://doc2do.com/hcm/offline/webHCM.html>).

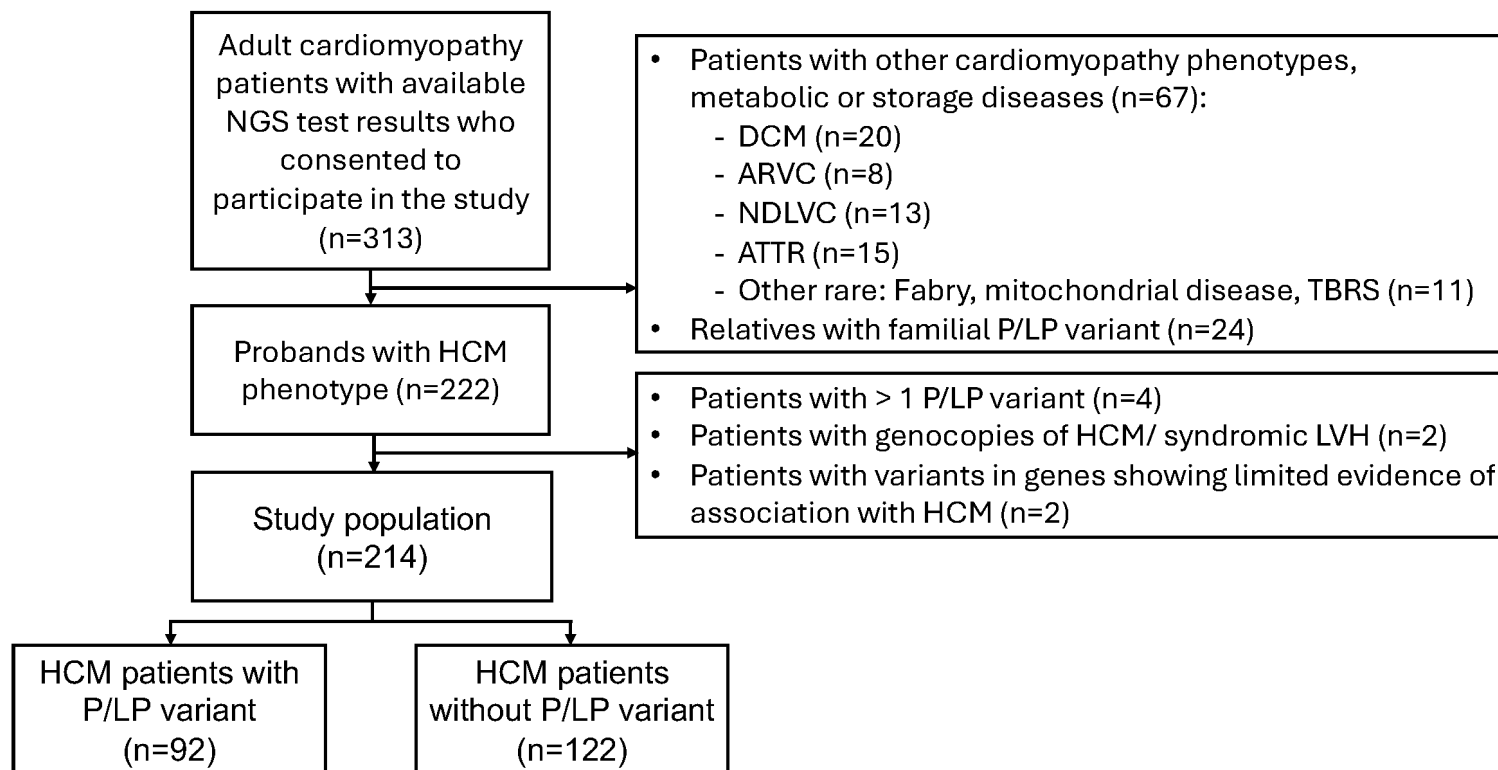


Fig. 2. Flowchart of participant selection with hypertrophic cardiomyopathy between groups with pathogenic/likely pathogenic variants and without them

ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ATTR – transthyretin amyloidosis; DCM – dilated cardiomyopathy; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LVH – left ventricular hypertrophy; NDLVC – non-dilated left ventricular cardiomyopathy; NGS – next-generation sequencing; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; TBRS – Tatton-Brown-Rahman syndrome

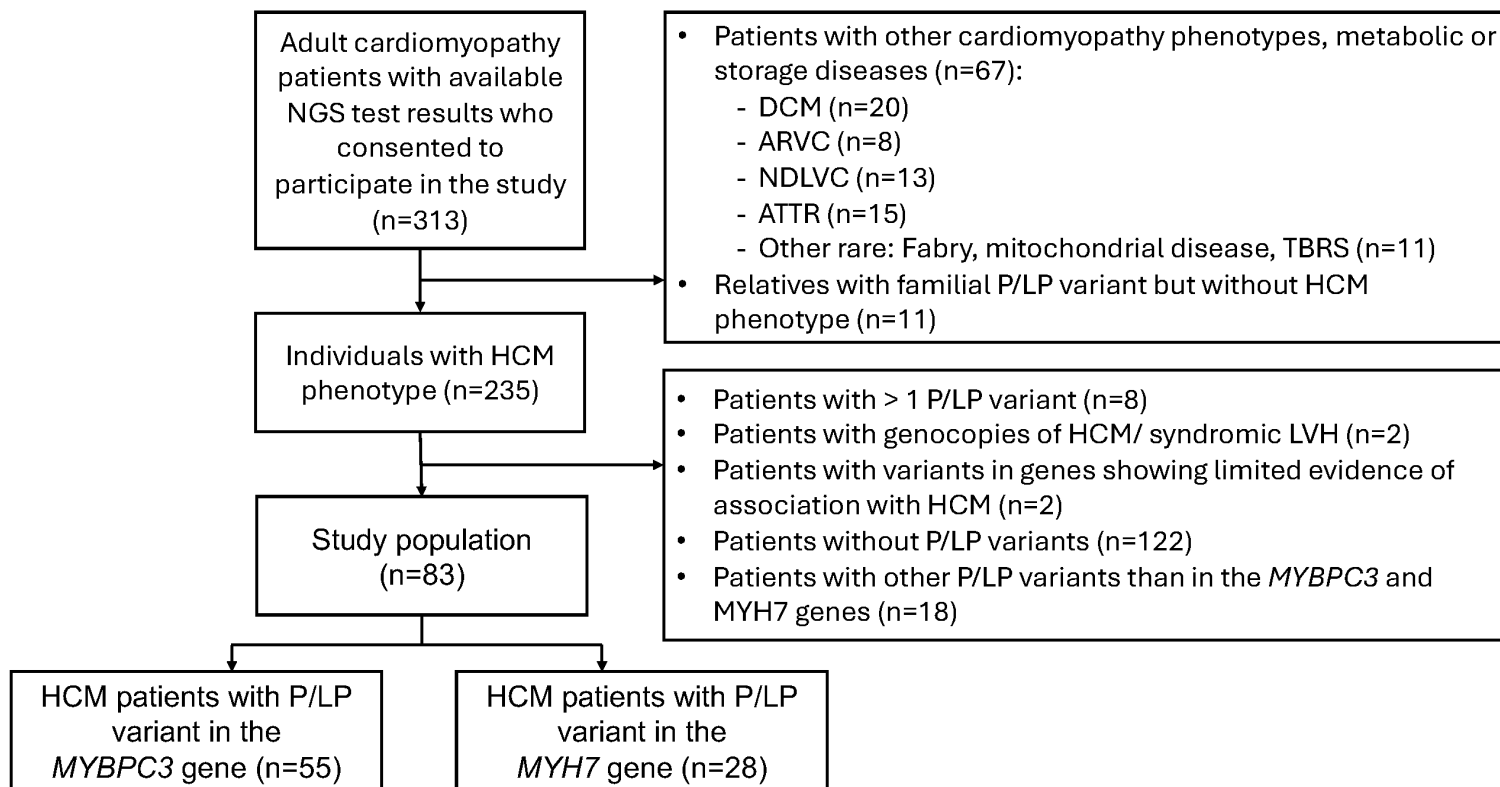


Fig. 3. Flowchart of participant selection with hypertrophic cardiomyopathy between groups with pathogenic/likely pathogenic variants in *MYBPC3* and *MYH7* genes

ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ATTR – transthyretin amyloidosis; DCM – dilated cardiomyopathy; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LVH – left ventricular hypertrophy; NDLVC – non-dilated left ventricular cardiomyopathy; NGS – next-generation sequencing; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; TBRS – Tatton-Brown-Rahman syndrome

2.4.2. ECG and Holter Monitoring

ECG was performed by using MAC 2000 (GE Healthcare) devices. Data of signs of LV hypertrophy, cardiac conduction abnormalities (atrioventricular (AV) block, bundle branch block), and repolarisation abnormalities were collected. The latter were classified as repolarisation abnormalities in the anterior leads (negative T waves in V1-V4), lateral leads (negative T waves in I, aVL, V5-V6), and inferior leads (negative T waves in II, III, aVF). ECG examination was performed on all individuals during the initial examination and repeated during the follow-up.

Supraventricular and ventricular arrhythmias (extrasystoles and episodes of ventricular tachycardia) were assessed during 24 – 72 hour Holter monitoring. The examination was performed every 1-2 years for the included individuals to assess the risk of SCD.

2.4.3. Transthoracic Echocardiography

All individuals underwent routine two-dimensional TTE by using Vivid S70N, E90, E95 (Ge Healthcare, Horten, Norway) and Affiniti 70G (Philips, Eindhoven, the Netherlands) ultrasound devices. During the study, the type of hypertrophy, the maximal segmental thickness, the parameters of the LV diameter, the left atrial (LA) diameter and volume index, and the LV systolic and diastolic function were evaluated according to the 2015 recommendations of the *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) [117, 118]. For individuals with missing TTE measurements in the examination results, the parameters were measured by analysing the recorded echocardiographic images. The most commonly missed parameter was the LA diameter, which was assessed from the parasternal long axis view. Left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction was described as a maximum LVOT gradient ≥ 30 mmHg at rest or during provocation with the Valsalva manoeuvre or bicycle stress test [3]. Hemodynamically significant LVOT obstruction was defined as a maximum LVOT gradient ≥ 50 mmHg [3]. This gradient was considered the threshold for interventional treatment. During the study, systolic anterior motion (SAM), the severity of mitral valve (MV) regurgitation, LV midventricular, apical obstruction, and LV aneurysm were assessed. The TTE was performed on all individuals during the initial evaluation and repeated during the follow-up.

2.4.4. Cardiopulmonic Exercise Stress Testing

The examination was performed on a subset of individuals on a bicycle using CardioSoft 6.7 ECG (GE HealthCare, USA) and Vmax Encore (CareFusion, USA) systems. During the testing, 12 leads ECG, gas concentration measurements, arterial blood pressure, and peripheral saturation were monitored. The analysis included data on the functional classes of New York Heart Association (NYHA), VO_2 max. ml/kg/min, the anaerobic threshold, and the hemodynamic response.

2.4.5. Cardiac magnetic resonance imaging

Cardiac magnetic resonance images were obtained by using a 1.5 T *Siemens Avanto* (Germany), and, since November 2021, a *Philips Ingenia Ambition* (the Netherlands) while using standard scanning protocols with prospective ECG. Four, two, and three chamber and the short axis views were acquired by using 8 mm short axis sections. Morphological and functional analysis of the images was performed by using *Siemens Argus* (Germany) and, since November 2021, *Philips IntelliSpace* (the Netherlands) software. Measurements were indexed to body surface area. Late gadolinium enhancement (LGE) images were obtained 10 – 15 minutes after intravenous injection of gadobutrol (*Gadovist*, Bayer AG, Germany). Cardiac magnetic resonance imaging with LGE was performed on patients during the primary evaluation and repeated every 3 – 5 years in the absence of contraindications to perform the test [3, 106]. During the examination, the following parameters were evaluated: the LV diameter, the LV wall thickness, the type of LV hypertrophy, the LV systolic function, indexed LV volumes (end-diastolic, end-systolic, and stroke), the myocardial mass, as well as the LGE localisation and pattern. Some of the individuals had insufficient data on myocardial mass and its index, which was reviewed with the help of radiologists using Siemens Argus software.

2.4.6. Adverse Events during Follow-up

Follow-up data included new onset arrhythmias (atrial fibrillation, ventricular tachycardia), implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or pacemaker, septal reduction therapy (alcohol septal ablation or myectomy), LV assist device implantation or heart transplantation, and mortality. Non-sustained ventricular tachycardia (hereinafter, ventricular

tachycardia) was defined as more than three consecutive ventricular beats at a rate of >120 beats/min with a duration of <30 seconds [3].

The study assessed individual and composite outcomes. The individual outcomes were:

- atrial fibrillation,
- ventricular tachycardia,
- sustained advanced heart failure (HF), defined as two consecutive assessments of NYHA functional class III/IV,
- progression from NYHA functional class I/II to class III/IV,
- stroke.

The number of events for all-cause mortality, previous resuscitated cardiac arrest, and the appropriate ICD therapy was too small to assess separate composite outcomes. However, these events were included in the overall composite outcome.

The composite outcomes were:

- Heart failure composite outcome: first occurrence of LV assist device implantation, cardiac transplantation, LV ejection fraction (LVEF) <50%, or sustained advanced HF, defined as two consecutive assessments of NYHA class III/IV.
- Overall composite outcome: atrial fibrillation, all-cause mortality, appropriate ICD therapy, resuscitated cardiac arrest, stroke, or HF composite outcome.

2.4.7. Genetic Analysis

Next-generation sequencing analysis of blood DNA for the individuals in the study was performed at VUH SK while using the *TruSight Cardio Sequencing* panel (*Illumina Inc.*, San Diego, CA, USA) between 2015 and 2020, as described previously [128]. Since 2020, NGS of blood DNA was performed at VUH SK while using *Human Core Exome Kits* (*Twist Bioscience*, South San Francisco, California, USA), as described previously [119].

The Sanger sequencing method was used to analyse segregation within families. Polymerase chain reaction (PCR) of coding gene sequences was performed using specific primers designed by using the Primer Blast tool [127]. The products of the PCR were sequenced using the *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (*Thermo Fisher Scientific*, Walnut, Massachusetts, USA) and the *ABI 3130xL Genetic Analyzer* (*Thermo Fisher Scientific*, Walnut, Massachusetts, USA) [128].

In the initial assessment, gene variants were classified according to the recommendations of the *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) [15]. Only those variants that met the quality and coverage filter criteria and had a detection reliability of >99.9% were analysed. All accessible NGS results at VUH SK of individuals included in the study were reannotated to the Hg38 reference genome. In August–September 2024, the reannotated genomic data were reanalysed, and the pathogenicity of variants was assessed according to the current ACMG guidelines [15]. DNA copy number variations were reviewed, and no clinically significant changes were found.

In collaboration with scientists from the Life Sciences Center at Vilnius University, an additional analysis of the transcriptome of the individuals with TBRS was performed, as well as a computer analysis of the DNMT3A protein sequence and structure, with the objective to analyse the *DNMT3A* c.2324C > A familial variant [129].

2.4.8. Statistical Analysis

A descriptive analysis of the phenotypic epidemiological and genetic architecture data of CM was performed, and an analytical statistical analysis of the HCM genotype-phenotype relationship was conducted.

The Shapiro-Wilk tests were used to assess the normality of continuous variables. Those variables with skewed distribution were summarised by using the median, the first (Q1) and the third quartiles (Q3), while the continuous variable with normal distribution was summarised by using the mean and standard deviation (SD). Categorical variables were presented as numbers and percentages. The Mann-Whitney U test was used to compare two independent samples of non-normally distributed continuous variables, the Wilcoxon signed-rank test was selected for paired samples, and the Kruskal-Wallis test served for researching for more than two groups. Normally distributed continuous variables between two groups were compared by using the Welch Two-Sample t-test, whereas, when more than two groups were involved one-way Analysis of Variance (ANOVA) was used. Categorical variables were assessed by using Pearson's chi-square or Fisher's exact test. All tests were two-sided. A linear mixed-effects model was used to evaluate the association between the maximal LV wall thickness and the genotype during the follow-up.

The Kaplan-Meier analysis was performed to estimate individual and composite outcomes. To evaluate the hazard ratios between individuals with and without P/LP variants, Cox proportional hazard regression models adjusted for age at HCM diagnosis and sex were used.

The binary outcome multivariate logistic regression model was used to identify multiple variable relationships between the phenotypic features associated with the positive genotype of HCM. Independent variables were grouped by using correlation and other statistical tests in order to avoid multicollinearity issues. Only variables with a statistically significant coefficient were kept in the final model. The odds ratios with a 95% confidence interval (CI) were presented for the parameters in the model.

The threshold values of quantitative parameters were calculated by using the ROC (Receiver operating characteristics) curve (the Youden index). The sensitivity and specificity of the corresponding threshold value predictions were presented, as well as the AUC (area under the curve) and 95% CI.

The difference between the groups was considered statistically significant if the p-value was lower than 0.05. Statistical analysis was performed by using the *SPSS* (version 20) and *R* (version 4.4.2) software packages. Statistical analysis figures were generated using *Microsoft Excel* (version 16.100.2), *R* (version 4.4.2), *Phyton* (version 3.12.4), *Prism* (version 10), *Pages* (version 14.1) software packages and *SankeyMATIC* browser tool.

3. RESULTS

3.1. Phenotypic and Epidemiological Features of Cardiomyopathies

A total of 313 individuals were included in the study, of whom, 277 were probands and 36 were relatives (Table 1). The most common phenotype was HCM (235 individuals out of 313).

Hypertrophic cardiomyopathy was diagnosed in 222 probands and in 13 relatives who had P/LP variants associated with HCM. Women represented 43.0% (n=101) individuals, and the median age at diagnosis was 50.5 [37.2–61.2] years. A further 11 relatives were carriers of P/LP variants with no HCM phenotype manifestation yet (Table 1). In 11 of the 222 probands, HCM was diagnosed before the age of 18. In the proband group, 11 individuals also showed signs of LV non-compaction. A more detailed analysis of the HCM genotype-phenotype is presented in Section 3.3.

Dilated cardiomyopathy (DCM) was diagnosed in 20 probands, 5 of whom also had signs of LV non-compaction. Two thirds of individuals were women (45.0% (n=9)), and the median age at diagnosis was 49 [39.5–57.5] years.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) was diagnosed in six probands and one relative. Three of them were female and four were male. The median age at diagnosis was 42 [36–56] years. Another 39-year-old female relative was a carrier of the pathogenic *PKP2* variant c.2357+1G>A without an expressed ARVC phenotype.

Non-dilated left ventricular cardiomyopathy (NDLVC) was diagnosed in 10 probands and 3 relatives, of whom, 6 were females and 7 were males. The median age at diagnosis was 29 [24–46] years. Most of the individuals (11 out of 13) had also signs of LV non-compaction.

Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR) was diagnosed in 13 probands, of whom, 5 had the variant type (hereditary) (ATTRv), and 8 had the wild-type (senile) (ATTRwt). Two females and three males had ATTRv, with a median age at diagnosis of 73 [59–74] years. Wild-type ATTR was identified in 2 women and 6 men with a median age at diagnosis of 80.5 [76.5–82] years. Eight patients received specific treatment for cardiac ATTR with the transthyretin stabilizer Tafamidis. During the follow-up, 5 patients died: 4 with ATTRv and one with ATTRwt. A likely pathogenic *TTR* gene variant c.302C>T was identified in two relatives (aged 32 and 42), who currently have no signs of cardiac ATTR phenotype.

Fabry cardiomyopathy was diagnosed in 4 probands included in the study (2 females and 2 males) and in one relative. The median age at diagnosis was 44 [39–50] years.

Table 1. Distribution of cardiomyopathy cases according to phenotypes

	HCM	DCM	ARVC	NDLVC	ATTR	Other rare			Total:
						Fabry	Mito	TBRS	
Probands	222	20	6	10	13	4	1	1	277
Relatives G+ and Ph+	13	0	1	3	0	1	2	2	22
Relatives G+ ir Ph-	11	0	1	0	2	0	0	0	14
								Total:	313

ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ATTR – transthyretin amyloidosis; DCM – dilated cardiomyopathy; Ph – phenotype; G – genotype; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; Mito – mitochondrial disease; NDLVC – non-dilated left ventricular cardiomyopathy; TBRS – Tatton-Brown-Rahman syndrome

Fabry nephropathy was found in 3 individuals, 2 of whom had kidney transplantation. Neurosensory hearing loss was identified in two patients, and ophthalmologic changes associated with Fabry disease were found in three individuals. Three patients are receiving the enzyme replacement therapy with Agalsidase beta, and one with Agalsidase alfa. One patient is also receiving pharmacological chaperone therapy with Migalastat.

Mitochondrial disease and Tatton-Brown-Rahman syndrome (TBRS) are described in more detail in Section 3.4.

3.2. Architecture of Genetic Causes of Cardiomyopathies

After re-analysing the gene variants identified in the individuals, constituting the study sample, three likely pathogenic variants were reclassified as pathogenic (Figure 4). The classification of one pathogenic variant was changed to likely pathogenic. Out of 57 VUS, 5 (8.7%) were upgraded as likely pathogenic, 13 (22.8%) were downgraded to likely benign, and the majority, 39 (68.4%), remained VUS. Four previously not reported variants were classified as VUS. After a repeated analysis of gene variants, a total of 42 pathogenic (101 individuals) and 39 likely pathogenic (69 individuals) were identified (Figure 5).

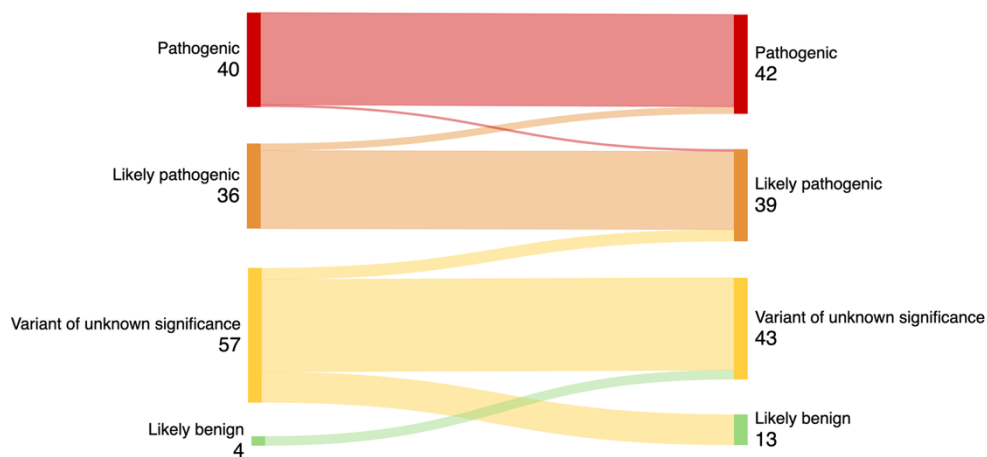


Fig. 4. Reclassification scheme for genetic variants identified during the study. Pathogenic variants are shown in red, likely pathogenic – in orange, variants of uncertain significance – in yellow, and likely benign – in green. The primary classification of variants is presented on the left, and the classification of variants after repeated gene variant analysis is presented on the right. The thickness of the curves corresponds to the number of gene variants. The lines illustrate changes in the classification of variants after repeated analysis.

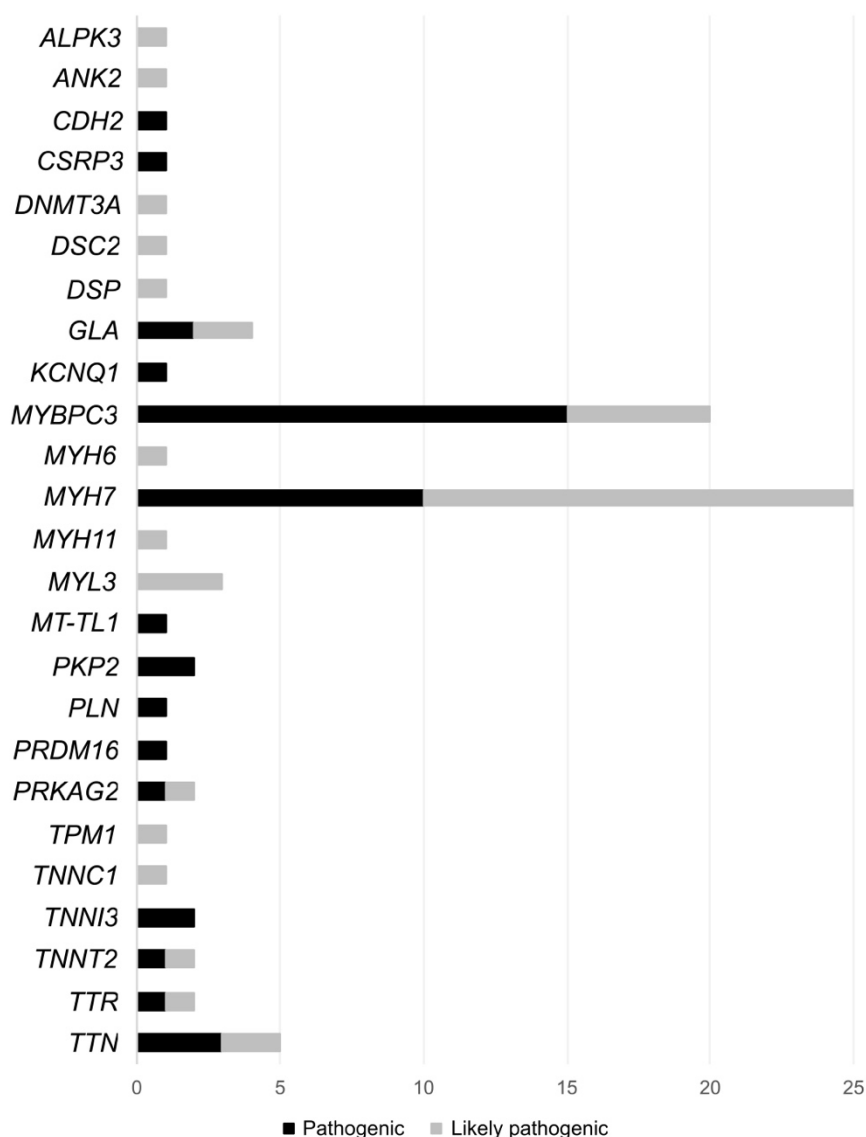


Fig. 5. Distribution of P/LP variants identified in the study
The figure shows the number of identified gene variants.

In the group of individuals with the HCM phenotype (probands and relatives), P/LP variants were identified in 113 patients (48.1%), of whom pathogenic variants were found in 30.6% and likely pathogenic variants in 17.4% of the patients (Table 2). In individuals with the DCM phenotype, P/LP variants were identified in 8 (40.0%) patients, of whom, the majority were likely pathogenic (5 (25.0%)) (Table 2).

Five individuals (71.4%) with ARVC had P/LP variants. In the group with the NDLVC phenotype, P/LP variants were identified in 5 (38.5%) patients. In individuals diagnosed with cardiac ATTR, P/LP variants were identified in 5 (38.4%) individuals.

Table 2. Distribution of gene variants' pathogenicity across cardiomyopathy phenotypes

	HCM	DCM	ARVC	NDLVC	ATTR
Pathogenic variants	72 (30.6%)	3 (15.0%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)
Likely pathogenic variants	41 (17.4%)	5 (25.0%)	3 (42.9%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)
Multiple pathogenic/likely pathogenic variants	7 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Variants of uncertain significance*	41 (17.4%)	6 (30.0%)	3 (42.9%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)
Total (proband and relatives with phenotype)	235 (100.0%)	20 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	13 (100.0%)

*Multiple variants of uncertain significance and other pathogenic/likely pathogenic variants could be identified in the study individuals.

ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ATTR – transthyretin amyloidosis; DCM – dilated cardiomyopathy; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; NDLVC – non-dilated left ventricular cardiomyopathy

Multiple P/LP variants were identified in 7 (3.0%) individuals with the HCM phenotype (Table 3). One patient had the likely pathogenic *MYBPC3* variant c.1343T>C and the pathogenic *CHD2* variant c.1219G>A. The *CHD2* gene variant was described in individuals with ARVC [130]. The individual predominantly presented with the HCM phenotype with signs of LV non-compaction. One family was diagnosed with HCM and the long QT syndrome, whereas two pathogenic variants, *MYBPC3* c.1484G>A and *KCNQ1* c.477+1G>A, were identified. A 27-year-old female proband and her 33-year-old brother were diagnosed with asymmetric LV hypertrophy and significant QTc prolongation. Two pathogenic variants of the *MYBPC3* gene c.3530_3531insG and the *PLN* gene c.26_29dup were identified in three members of another family. Both genes are associated with HCM. These variants were identified in a 75-year-old proband, her daughter, and her grandson, all of whom had a pronounced HCM phenotype. All family members had an ICD implanted due to the high risk of SCD. One patient was found to have two pathogenic variants in the *MYBPC3* gene, c.3815-1G>A

and c.1483C>T. At the age of 38, this patient underwent implantation of a LV assist device due to progressive HF.

Table 3. Individuals with hypertrophic cardiomyopathy phenotype and two identified pathogenic/likely pathogenic variants

1 variant	2 variant	No. of patients
<i>MYBPC3</i> gene LP variant NM_000256.3:c.1343T>C, p.(Phe448Ser)	<i>CHD2</i> gene P variant NM_001792.5:c.1219G>A, p.(Asp407Asn)	1
<i>MYBPC3</i> gene P variant NM_000256.3:c.1484G>A, p.(Arg495Gln)	<i>KCNQ1</i> gene P variant NM_000218.3:c.477+1G>A	2
<i>MYBPC3</i> gene P variant NM_000256.3:c.3530_3531insG, p.(Phe1177LeufsTer31)	<i>PLN</i> gene P variant NM_002667.3:c.26_29dupGCTC, p.(Ala11LeufsTer10)	3
<i>MYBPC3</i> gene P variant NM_000256.3:c.3815-1G>A	<i>MYBPC3</i> gene P variant NM_000256.3:c.1483C>T, p.(Arg495Trp)	1

LP – likely pathogenic; P – pathogenic

Most P/LP variants were identified in the *MYBPC3* and *MYH7* genes. *MYBPC3* gene variants were 100% associated with the HCM phenotype (Table 4). In contrast, 12% of *MYH7* variants were identified in DCM study group and 88% in the HCM study group. *MYBPC3* gene variants were characterised by different coding consequences. The most common was missense, identified in 30% of individuals. Splicing and in-frame deletion were the least common, accounting for approximately 10% of cases. The most common mutation type in *MYH7* gene variants was missense, identified in 96% of the cases.

A total of five truncating variants in the *TTN* gene were identified, including two frameshift and three nonsense variants associated with the DCM phenotype (Table 2).

Four different variants of the *GLA* gene were identified in individuals with Fabry disease. The likely pathogenic missense variant c.270C>G was found in a 50-year-old woman and her 25-year-old son. Another pathogenic missense variant c.703T>G was confirmed in a 60-year-old female patient. A likely pathogenic in-frame deletion c.796_801+3delinsTATA was identified in a 39-year-old male. A pathogenic nonsense variant c.1024C>T was identified in a 44-year-old male.

Table 4. Types of the most common gene variants and their characteristic phenotypes

Types	<i>MYBPC3</i>	<i>MYH7</i>
Missense	6 (30%)	24 (96%)
Nonsense	5 (25%)	0 (0%)
Frameshift	5 (25%)	0 (0%)
Splicing	2 (10%)	1 (4%)
In-frame deletion	2 (10%)	0 (0%)
Characteristic phenotype		
HCM	20 (100%)	22 (88%)
DCM	0 (0%)	3 (12%)
Total number of variants:	20	25

DCM – dilated cardiomyopathy; HCM – hypertrophic cardiomyopathy

Three different gene variants were identified in individuals with ARVC: a likely pathogenic variant c.577_624del in the *DSC2* gene, a pathogenic variant c.2357+1G>A in the *PKP2* gene, and a likely pathogenic variant c.112G>T in the *TPM1* gene. Also, three different gene variants were detected in patients with NDLVC: a likely pathogenic *DSP* gene variant c.2001G>A, a likely pathogenic *MYH11* gene variant c.5324_5325del, and a pathogenic *PRDM16* gene variant c.259C>T. PRKAG2 syndrome, which is a HCM genocopy, was identified in two women with the missense pathogenic variant c.905G>A and the likely pathogenic variant c.1642T>C.

A total of 24 novel P/LP variants were identified during the study that had not been described in the literature before. Most of these variants (54.2%, n=13) were associated with the HCM phenotype (Table 5). Four variants were related to DCM, three with NDLVC and two with the Fabry disease phenotype. Most of the previously unreported P/LP variants were found in the *MYH7* gene (29.2%, n=7) (Table 6). Three novel P/LP variants were identified in the *MYBPC3* gene, of which the c.1996A>T variant was detected in two unrelated individuals. The pathogenic variant c.3530_3531insG in the *MYBPC3* gene was identified in three members of the same family who also had the pathogenic variant c.26_29dup in the *PLN* gene. Two previously unreported P/LP variants were found in the *GLA* and *TTN* genes. The likely pathogenic *DNMT3A* gene variant c.2324C>A was first described in three individuals from the same family. This gene is associated with very rare TBRS. A more detailed analysis of this variant is provided in Section 3.4.4.

Table 5. Distribution of novel gene variants according to pathogenicity and cardiomyopathy phenotypes

Variant pathogenicity	HCM	DCM	NDLVC	Fabry	ARVC	TBRS	Total
Pathogenic	4 (30.8%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (29.2%)
Likely pathogenic	9 (69.2%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (70.8%)
Total*	13 (54.2%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	24 (100.0%)

*Percentage is presented as a proportion of the total number of previously undescribed variants (n=24, 100.0%).

ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; DCM – dilated cardiomyopathy; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; NDLVC – non-dilated left ventricular cardiomyopathy; TBRS – Tatton-Brown-Rahman syndrome

Table 6. Distribution of novel gene variants according to the most common genes

Mutation type	<i>MYH7</i>	<i>MYBPC3</i>	<i>GLA</i>	<i>TTN</i>
Missense	6 (85.7%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Nonsense	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
Frameshift	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
Splicing	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
In-frame deletion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Total	7 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)

3.3. Relationship Between the Genetic Causes of HCM and Phenotypic Manifestation

In this section, the analysis of the relationship between the HCM genotype and phenotype in the largest group of CM in this study is provided. The section is divided into two main parts. The first part analyses phenotypic differences between HCM study groups with and without P/LP variants. Only probands with HCM were included in this sub-analysis. The second part analyses phenotype differences between only the commonly identified HCM genes *MYBPC3* and *MYH7*, as well as their variants, excluding individuals in whom P/LP variants were not detected. Relatives with P/LP variants in *MYBPC3* and *MYH7* genes and phenotypic HCM features were also included in this sub-analysis.

3.3.1. Comparison of HCM Groups based on Genotype Demographic and Genetic Characteristics

Of the 222 probands with the HCM phenotype, the following were excluded from analysis: 4 individuals with more than one P/LP variant, two – with P/LP in the *PRKAG2* gene, and two – with variants in genes with limited evidence of HCM pathogenicity (*MYH6*, *ANK2*) (Figure 2). The final analysis included 214 individuals diagnosed with HCM, of whom, 42.1% were female. The median age at diagnosis of HCM was 52 [38–62] years. The majority of the study participants lived in Vilnius County (Figure 6).

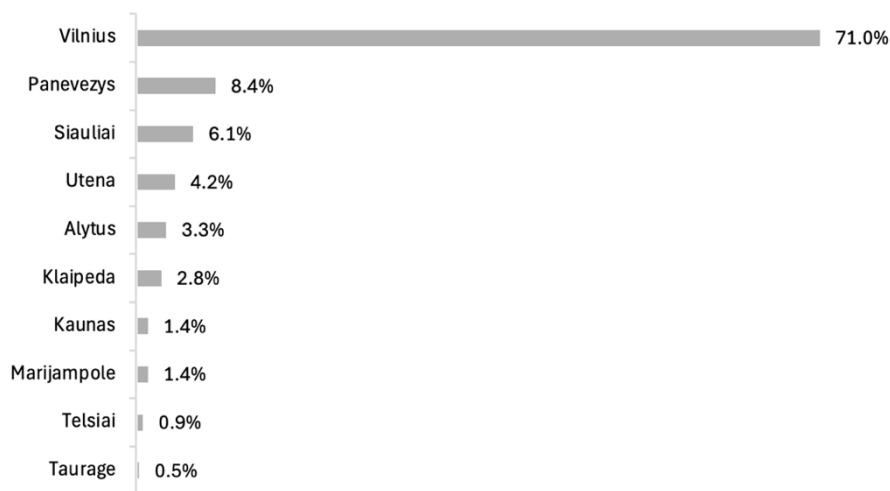


Fig. 6. Distribution of the study individuals' place of residence by county

After a repeated analysis of HCM-related gene variants, two likely pathogenic variants were reclassified as pathogenic (Figure 7). Out of 33 VUS, 7 (21.2%) were downgraded to likely benign, 3 (9.1%) were reclassified as likely pathogenic, and the remaining 23 (69.7%) were still deemed to be VUS. Three previously unreported variants were reclassified as VUS.

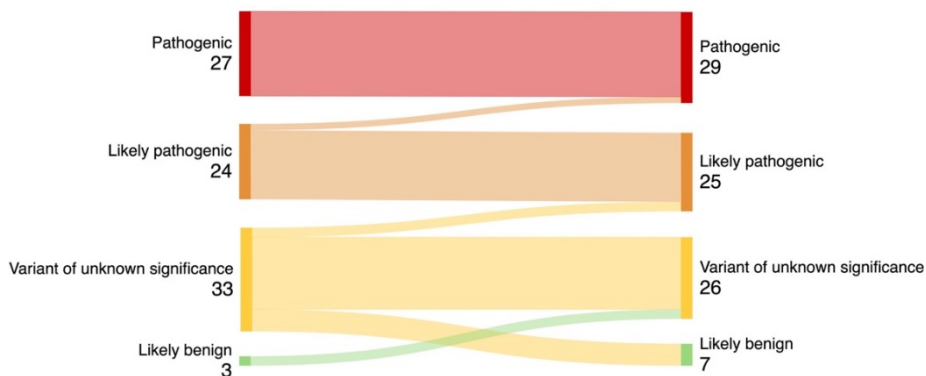


Fig. 7. Reclassification scheme for genetic variants associated with hypertrophic cardiomyopathy

Pathogenic variants are shown in red, likely pathogenic – in orange, variants of uncertain significance – in yellow, and likely benign – in green. The primary classification of variants is presented on the left, and the classification of variants after repeated gene variant analysis is presented on the right. The thickness of the curves corresponds to the number of gene variants. The lines illustrate changes in the classification of variants after repeated analysis.

Hypertrophic cardiomyopathy individuals were divided into two groups according to the genetic testing results. The first group included 92 (43.0%) probands who were identified with 48 different P/LP variants associated with HCM (the P/LP+ group), 10 of which had previously been undescribed. Truncating P/LP variants were detected in 31 individuals, missense variants – in 59 individuals, and in-frame deletions in 2 individuals. The most commonly identified P/LP variants were in the *MYBPC3* gene (n=49), followed by *MYH7* (n=25) and other genes (n=13) (Figure 8). The second group included 122 HCM individuals who were found to have VUS or no P/LP variants (P/LP-group).

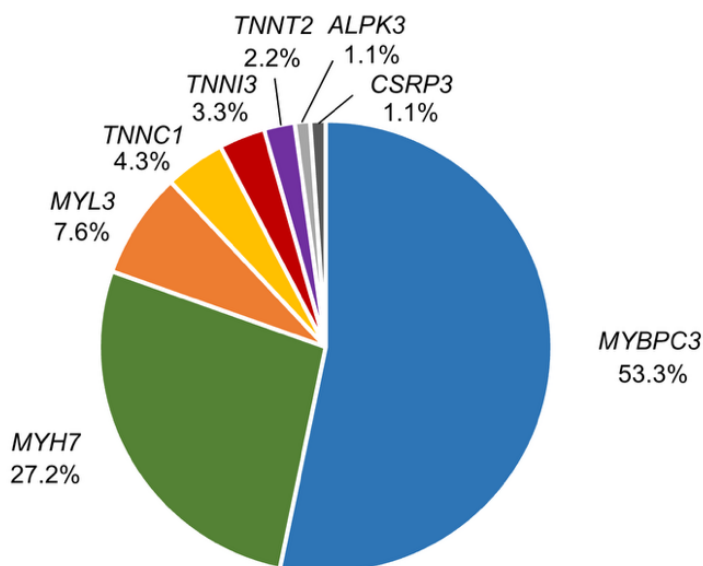


Fig. 8. Distribution of identified P/LP variants in genes associated with HCM
HCM – hypertrophic cardiomyopathy; P/LP – pathogenic/likely pathogenic

Association between Genetic Variants and HCM Features

When comparing the P/LP+ and P/LP- groups, it was observed that individuals with P/LP variants developed HCM symptoms significantly earlier (at 41.5 [31.0–56.0] vs. 52.5 [54.0–63.0] years, $p<0.001$). The P/LP+ group also had an earlier diagnosis of HCM (43.5 [32.3–58.0] vs. 54.0 [45.8–65.0] years, $p<0.001$) and a more prevalent septal HCM (92.4% vs. 77.9%, $p=0.004$) (Table 7). By contrast, more comorbidities were found in the P/LP- group. This group had a family history of HCM and SCD less frequently ($p<0.001$ and $p=0.026$, respectively). Left ventricular outflow tract obstruction was observed in 37.4% of the individuals involved, hemodynamically significant LVOT obstruction (G max >50 mmHg) was observed in 28.5% of patients, and LV apical aneurysm was found in 4.2% of the probands with no significant difference between the groups. At the initial evaluation, the five-year HCM SCD risk was higher in the P/LP+ group compared to the patients without P/LP variant (2.7 [1.9–3.8] vs. 1.9 [1.5–2.6] respectively, $p<0.001$). Signs of LV hypertrophy on ECG were less frequently identified in the P/LP+ group (66.3% vs. 80.3%, $p=0.020$) (Table 8). Repolarisation abnormalities were less common in the P/LP+ group (46.7% vs. 23.0%, $p<0.001$) including less frequent negative T waves in the lateral leads (44.6% vs. 73.0%, $p<0.001$).

Table 7. Demographics and clinical features in HCM patients with and without P/LP variants

Variable	All (n=214)	With P/TP+ variants (n=92)	Without P/TP- variants (n=122)	<i>p</i> -value
Female sex, n (%)	90 (42.1%)	38 (41.3%)	52 (42.6%)	0.847
Age at onset of symptoms (years)	50.0 [37.0–61.0]	41.5 [31.0–56.0]	52.5 [45.0–63.0]	<0.001
Age at HCM diagnosis (years)	52.0 [38.0–62.0]	43.5 [32.3–58.0]	54.0 [45.8–65.0]	<0.001
Septal LV hypertrophy, n (%)	180 (84.1%)	85 (92.4%)	95 (77.9%)	0.004
Apical LV hypertrophy, n (%)	46 (21.5%)	16 (17.4%)	30 (24.6%)	0.204
Asymmetric LV hypertrophy, n (%)	200 (93.5%)	91 (98.9%)	109 (89.3%)	0.005
LVOT obstruction, n (%)	80 (37.4%)	30 (32.6%)	50 (41.0%)	0.210
Hemodynamically significant LVOT obstruction (Gmax. >50 mmHg), n (%)	61 (28.5%)	21 (22.8%)	40 (32.8%)	0.110
Midventricular obstruction, n (%)	26 (12.1%)	12 (13.0%)	14 (11.5%)	0.728
LV apical aneurysm, n (%)	9 (4.2%)	2 (2.2%)	7 (5.7%)	0.306
5-year HCM SCD risk score at primary evaluation	2.2 [1.7–3.2]	2.7 [1.9–3.8]	1.9 [1.5–2.6]	<0.001
Family history of HCM, n (%)	23 (10.7%)	19 (20.7%)	4 (3.3%)	<0.001
Family history of SCD, n (%)	29 (13.6%)	18 (19.6%)	11 (9.0%)	0.026
Symptoms at primary evaluation				
Dyspnea, n (%)	134 (62.6%)	58 (63.0%)	76 (62.3%)	0.911
Chest pain, n (%)	95 (44.4%)	40 (43.5%)	55 (45.1%)	0.815
Syncope, n (%)	17 (7.9%)	8 (8.7%)	9 (7.4%)	0.724
Heart palpitations, n (%)	81 (37.9%)	37 (40.2%)	44 (36.1%)	0.535
Comorbidities				
Primary arterial hypertension, n (%)	150 (70.1%)	51 (55.4%)	99 (81.1%)	<0.001
Coronary arterial disease, n (%)	39 (18.2%)	8 (8.7%)	31 (25.4%)	0.002
Dyslipidemia, n (%)	117 (54.7%)	41 (44.6%)	76 (62.3%)	0.010
Diabetes, n (%)	20 (9.3%)	4 (4.3%)	16 (13.1%)	0.029

Table 7 (continued). Demographics and clinical features in HCM patients with and without P/LP variants

Variable	All (n=214)	With P/TP+ variants (n=92)	Without P/TP- variants (n=122)	<i>p</i> -value
Comorbidities				
NYHA functional class, n (%)				
I	21 (9.8%)	10 (10.9%)	11 (9.0%)	0.903
II	75 (35.0%)	32 (34.8%)	43 (35.2%)	
III	51 (23.8%)	20 (21.7%)	31 (25.4%)	
Medical treatment at primary evaluation				
Beta-blockers, n (%)	180 (84.1%)	75 (81.5%)	105 (86.1%)	0.368
Calcium channel blockers, n (%)	64 (29.9%)	16 (17.4%)	48 (39.3%)	<0.001
Amiodaron, n (%)	11 (5.1%)	5 (5.4%)	6 (4.9%)	0.865
ACEI/ARB, n (%)	124 (57.9%)	40 (43.5%)	84 (68.9%)	<0.001
MRA, n (%)	33 (15.4%)	10 (10.9%)	23 (18.9%)	0.109
Loop diuretics, n (%)	15 (7.0%)	6 (6.5%)	9 (7.4%)	0.808
Thiazide or thiazide-like diuretics, n (%)	52 (24.3%)	17 (18.5%)	35 (28.7%)	0.085
Anticoagulants, n (%)	44 (20.6%)	16 (17.4%)	28 (23.0%)	0.319

Categorical variables are presented as counts (%), and continuous variables as median [Q1–Q3].

ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin II receptor blockers; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LV – left ventricle; LVOT – left ventricular outflow tract; MRA – mineralocorticoid receptor antagonists; NYHA – New York Heart Association heart failure classification; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3; SCD – sudden cardiac death; SD – standard deviation

Table 8. Phenotypic features in HCM patients with and without P/LP variants

Variable	N	All	With P/TP+ variants (n=92)	Without P/TP- variants (N=122)	<i>p</i> -value
ECG					
Signs of LV hypertrophy, n (%)	212	158 (74.5%)	60 (66.7%)	98 (80.3%)	0.024
Negative T waves in lateral leads, n (%)	213	129 (60.6%)	40 (44.0%)	89 (73.0%)	<0.001
No repolarization abnormalities, n (%)	213	71 (33.3%)	43 (47.3%)	28 (23.0%)	<0.001
TTE					
Maximal LV wall thickness (mm)	214	17.0 [15.0–20.0]	17.5 [15.0–21.0]	17.0 [15.0–19.0]	0.009

Table 8 (continued). Phenotypic features in HCM patients with and without P/LP variants

Variable	N	All	With P/TP+ variants (n=92)	Without P/TP- variants (n=122)	p-value
TTE					
LVdd (cm)	214	4.8±0.6	4.7±0.6	5.0±0.6	0.002
LA size (cm)	214	4.3 [3.8–4.7]	4.2 [3.7–4.6]	4.3 [4.0–4.8]	0.072
LA volume index (ml/m ²)	214	46.7 [36.9–58.9]	46.7 [37.5–56.0]	46.7 [36.7–60.5]	0.589
E/A	202	1.0 [0.7–1.6]	1.2 [0.8–1.7]	0.95 [0.70–1.4]	0.056
Cardiopulmonic exercise stress testing					
VO ₂ max. (ml/min/kg ²)	117	20.6 [17.8–24.6]	20.5 [16.9–25.0]	21.5 [18.7–23.7]	0.599
Anaerobic threshold (%)	117	51.5 [43.–62.0]	50.0 [43.0–59.5]	54.0 [44.0–65.0]	0.176
Laboratory tests					
Troponin I (ng/l)	192	16.5 [8.0–48.3]	24.0 [8.0–66.0]	14.5 [7.0–37.0]	0.132
BNP (ng/l)	206	120.6 [56.1–269.4]	123.7 [58.1–292.6]	118.5 [53.5–261.8]	0.589
CMRi					
LVEF (%)	184	72.0 [63.0–77.0]	71.0 [63.5–76.0]	72.0 [61.5–78.0]	0.679
Indexed LV end-diastolic volume (ml/m ²)	183	65.5 [55.0–80.0]	62.0 [55.0–76.5]	68.0 [55.0–82.0]	0.460
Indexed LV end-systolic volume (ml/m ²)	183	19.0 [14.0–27.0]	19.5 [13.0–25.5]	19.0 [14.0–27.0]	0.960
Indexed LV stroke volume (ml/m ²)	183	45.0 [38.0–55.0]	44.0 [39.0–53.0]	49.0 [38.0–58.0]	0.353
Maximal LV wall thickness (mm)	184	19.0 [17.0–22.0]	21.0 [18.0–23.0]	18.0 [16.0–20.0]	<0.001
Myocardial mass index (g/m ²)	176	90 [74.0–104.5]	86.5 [73.0–103.0]	91.0 [75.0–109.0]	0.161
Cardiac index (l/min/m ²)	174	3.2 [2.6–3.7]	3.1 [2.6–3.6]	3.2 [2.6–3.9]	0.329
LGE present, n (%)	184	161 (88.0%)	77 (91.7%)	84 (84.8%)	0.158
LGE present in the septum, n (%)	184	94 (51.1%)	50 (59.5%)	44 (44.0%)	0.036

Categorical variables are presented as counts (%), and continuous variables as mean (SD) or median [Q1–Q3].

CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; ECG – electrocardiogram; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LA – left atrium; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle; LVdd – left ventricle diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3; SD – standard deviation; TTE – transthoracic echocardiography

The identified P/LP variant was statistically significantly associated with a thicker LV wall (maximal thickness) on cardiac imaging (17.5 [15.0–21.0] vs. 17.0 [15.0–19.0] mm, $p=0.009$ on TTE and 21.0 [18.0–23.0 vs. 18.0 [16.0–

20.0] mm, on CMRi, $p<0.001$). Individuals in the P/LP+ group also had a smaller left ventricular diastolic diameter (LVdd) (4.7 ± 0.6 vs. 5.0 ± 0.6 cm, $p=0.002$). The majority of patients were identified with LGE in CMRi (88.8% in total); this parameter did not differ between the groups. However, LGE in the LV septum was more commonly observed in P/LP+ patients (59.5% vs. 44.0%, $p=0.036$). There were no statistically significant differences between the groups in clinical symptoms, laboratory tests, or cardiopulmonic exercise test variables.

Follow-up and Clinical Outcome Data

The median follow-up was 4.2 [1.6–6.8] years (Table 9). The follow-up duration was longer in the P/LP+ group than in the P/LP- group ($p=0.011$), which may be related to the younger age of the patients with P/LP variants at the time of HCM diagnosis. During the follow-up, the five-year HCM SCD score remained higher in the P/LP+ group (2.8 [1.9–4.6] vs. 2.0 [1.5–3.4], $p<0.001$). These patients were more likely to have indications for ICD implantation (39.1% vs. 18.9%, $p=0.001$).

A linear mixed-effects model was applied to estimate the maximal LV wall thickness on TTE between the P/LP+ and P/LP- groups during the follow-up (Figure 9). Left ventricular wall thickness in patients with the P/LP variant was significantly greater than in the P/LP- group during primary evaluation ($\beta=1.735$, 95% confidence interval (CI) [0.859, 2.61], $p<0.001$). The effect of time alone was not statistically significant ($\beta=0.104$, 95% CI [-0.042, 0.249], $p=0.162$). Also, the interaction between the genotype and time was not found to be statistically significant ($\beta=0.003$, 95% CI [-0.1995, 0.206], $p=0.977$).

Three individuals died during the follow-up. All three of them were in the P/LP+ group. These deaths were not directly related to HCM or SCD. One 58-year-old female patient died due to sepsis-induced septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. The woman had a pathogenic c.1996A>T variant in the *MYBPC3* gene and underwent heart transplantation at the age of 51. A male patient died at the age of 70 after an ischemic stroke. The man had a likely pathogenic c.170C>G variant in the *MYL3* gene. The third patient, a female, died at the age of 71 due to complications following a pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. The woman had a pathogenic c.1505G>A variant in the *MYBPC3* gene.

Table 9. Follow-up and clinical outcomes in HCM patients with and without P/LP variants

Variable	All (n=214)	With P/TP+ variants (n=92)	Without P/TP- variants (n=122)	<i>p</i> - value
Duration of follow-up (years)	4.2 [1.6–6.8]	4.5 [1.9–8.6]	3.7 [1.1–5.9]	0.011
5-year HCM SCD risk score during follow-up	2.3 [1.7–3.6]	2.8 [1.9–4.6]	2.0 [1.5–3.4]	<0.001
Septal myectomy, n (%)	10 (4.7%)	5 (5.4%)	5 (4.1%)	0.748
Alcohol septal ablation, n (%)	17 (7.9%)	6 (6.5%)	11 (9.0%)	0.504
Indication for ICD implantation, n (%)	59 (27.6%)	36 (39.1%)	23 (18.9%)	0.001
Pacemaker implantation, n (%)	13 (6.1%)	3 (3.3%)	10 (8.2%)	0.135
Heart transplantation or LV assist device implantation, n (%)	3 (1.4%)	3 (3.3%)	0 (0.0%)	0.078
Atrial fibrillation, n (%)	62 (29.0%)	27 (29.3%)	35 (28.7%)	0.916
Ventricular tachycardia, n (%)	43 (20.1%)	23 (25.0%)	20 (16.4%)	0.120
Stroke (%)	12 (5.6%)	3 (3.3%)	9 (7.4%)	0.195
All-cause mortality, n (%)	3 (1.4%)	3 (3.3%)	0 (0.0%)	0.078
Sustained advanced heart failure (NYHA functional class III/IV)	53 (24.8%)	22 (23.9%)	31 (25.4%)	0.802
Progression from NYHA functional class I/II to class III/IV	31 (14.5%)	13 (14.1%)	18 (14.8%)	0.898
Heart failure composite	60 (28.0%)	28 (30.4%)	32 (26.2%)	0.498
Overall composite	97 (45.3%)	44 (47.8%)	53 (43.4%)	0.524

Categorical variables are presented as counts (%), and continuous variables as mean (SD) or median [Q1 – Q3].

ICD – implantable cardioverter-defibrillator; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LV – left ventricle; NYHA – New York Heart Association heart failure classification; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3; SD – standard deviation; SCD – sudden cardiac death

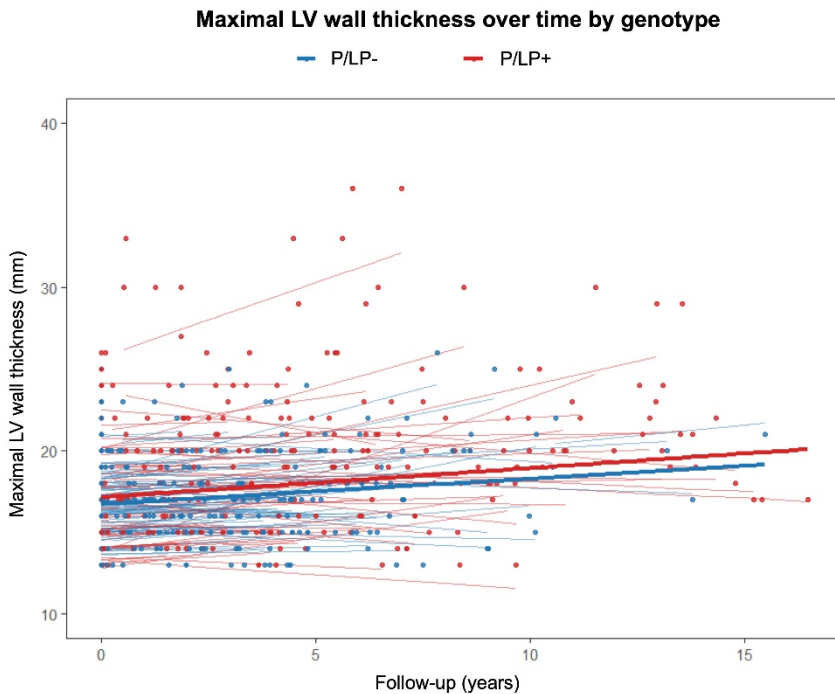


Fig. 9. Maximal left ventricular wall thickness on transthoracic echocardiography over time according to genotype
P/LP+ – individuals with pathogenic/likely pathogenic variants; P/LP- – individuals without pathogenic/likely pathogenic variants

Kaplan-Meier survival analysis revealed that patients with the P/LP variant had a higher incidence of previously diagnosed atrial fibrillation ($p=0.021$), ventricular tachycardia ($p=0.004$), HF composite ($p=0.006$) and overall composite outcome ($p=0.002$) (Figure 10). No statistically significant differences in advanced HF (III/IV NYHA functional class), progressive HF (progression from I/II NYHA functional class to III/IV) and stroke outcomes between the P/LP+ and P/LP- groups were observed. To compare the differences in the clinical outcomes between these groups, hazard ratios were evaluated by using Cox proportional hazard regression models (Figure 11). There were no significant differences in hazard ratios for individual or composite outcomes between the groups by age at diagnosis or sex.

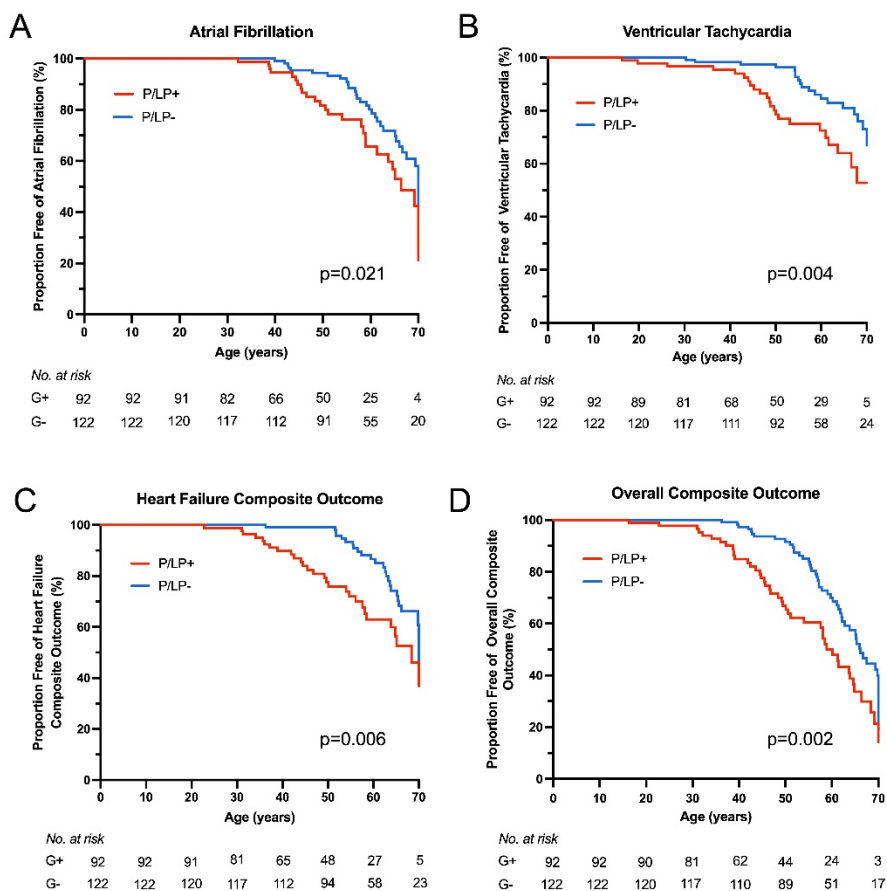


Fig. 10. Clinical outcomes according to genotype

Kaplan-Meier survival analysis was performed for clinical outcomes from birth comparing the P/LP+ and P/LP- groups. A – Atrial fibrillation outcome; B – Ventricular tachycardia (non-sustained) outcome; C – Heart failure composite outcome; D – Overall composite outcome. P/LP+ – individuals with pathogenic/likely pathogenic variants; P/LP- – individuals without pathogenic/likely pathogenic variants

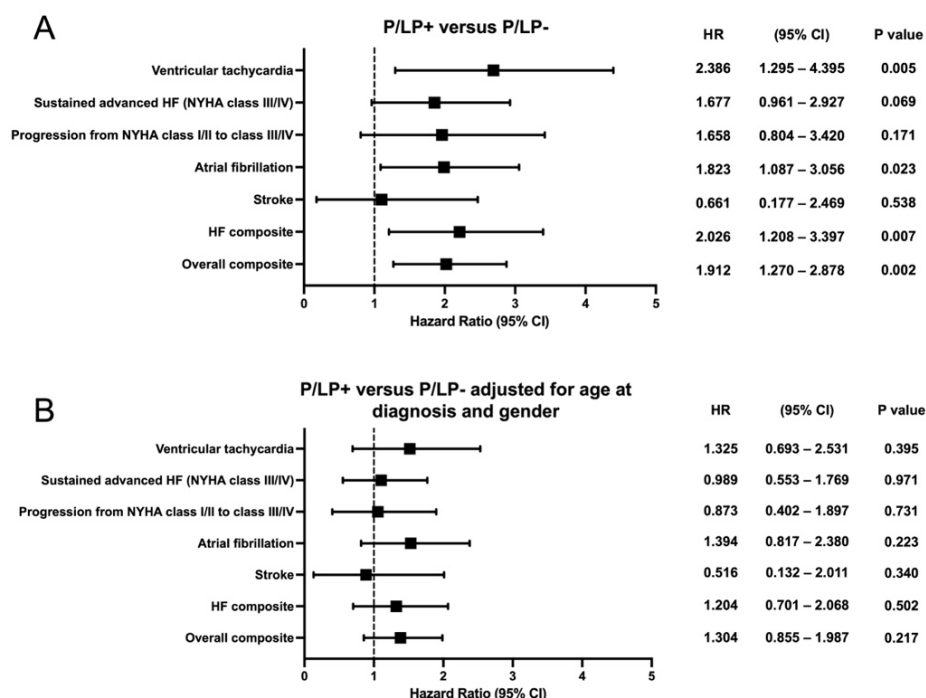


Fig. 11. Forest plots showing the hazard ratio and 95% confidence intervals for the individual and composite clinical outcomes according to genotype

A – Hazard ratio between the P/LP+ and P/LP- groups of individuals; B – Hazard ratio between the P/LP+ and P/LP- groups of patients, adjusted for age at diagnosis and sex.

CI – confidence interval; HR – hazard ratio; P/LP+ – individuals with pathogenic/likely pathogenic variants; P/LP- – individuals without pathogenic/likely pathogenic variants

3.3.2. The Influence of Protein Structure Changes on Phenotypic Features of HCM

Individuals with truncating P/LP variants had an earlier onset of HCM symptoms and a younger age at HCM diagnosis compared to individuals with non-truncating P/LP variants and those with no P/LP variant identified ($p < 0.001$) (Table 10 and Figure 12A). Also, patients with truncating P/LP variants were more commonly identified with the septal HCM ($p = 0.003$) and had a higher 5-year HCM SCD risk during a primary evaluation and the follow-up ($p < 0.001$). Comorbidities were more common in the P/LP- group, which may be related to an older age at the time of the HCM diagnosis. Family history of HCM ($p < 0.001$) and SCD ($p = 0.042$) was more frequently identified in patients with truncating P/L variants. In imaging studies (both TTE ($p = 0.025$) and CMRi ($p < 0.001$)) (Figure 12B), individuals with truncating

P/LP variants had the greatest maximal LV wall thickness. However, there were no differences in signs of LV hypertrophy on ECG. Repolarisation abnormalities on ECG were also less common in these patients ($p<0.001$). In probands with truncating P/LP variants, LGE in the LV septal wall was observed more commonly ($p=0.036$). Also, indications for ICD implantation were more frequently identified in individuals with truncating P/LP variants ($p=0.002$).

Table 10. Demographic and clinical characteristics of individuals with HCM according to the impact of genotype on protein structure

Variable	Truncating P/LP variants (n=31)	Non-truncating P/LP variants (n=61)	P/TP- (n=122)	<i>p</i> -value
Female sex, n (%)	12 (38.7%)	26 (42.6%)	52 (42.6%)	0.920
Age at onset of symptoms (years)	38.0 [31.0–53.0]	46.0 [31.5–58.5]	52.5 [45.0–63.0]	<0.001
Age at HCM diagnosis (years)	38.0 [31.0–53.0]	48.0 [33.0–60.0]	54.0 [45.8–65.0]	<0.001
Septal LV hypertrophy, n (%)	31 (100.0%)	54 (88.5%)	95 (77.9%)	0.003
Asymmetric LV hypertrophy, n (%)	30 (96.8%)	61 (100.0%)	109 (89.3%)	0.009
5-year HCM SCD risk score at primary evaluation	3.4 [2.5–4.6]	2.3 [1.8–3.4]	1.9 [1.5–2.6]	<0.001
Family history of HCM, n (%)	8 (25.8%)	11 (18.0%)	4 (3.3%)	<0.001
Family history of SCD, n (%)	8 (25.8%)	10 (16.4%)	11 (9.0%)	0.042
Primary arterial hypertension, n (%)	13 (41.9%)	38 (62.3%)	99 (81.1%)	<0.001
Coronary arterial disease, n (%)	1 (3.2%)	7 (11.5%)	31 (25.4%)	0.005
Dyslipidemia, n (%)	13 (41.9%)	28 (45.9%)	76 (62.3%)	0.034
ECG				
Signs of LV hypertrophy, n (%) ¹	19 (63.3%)	41 (68.3%)	98 (80.3%)	0.069
Negative T waves in lateral leads, n (%) ²	10 (32.3%)	30 (50.0%)	89 (73.0%)	<0.001
No repolarization abnormalities, n (%) ²	17 (54.8%)	26 (43.3%)	28 (23.0%)	<0.001

Table 10 (continued). Demographic and clinical characteristics of individuals with HCM according to the impact of genotype on protein structure

Variable	Truncating P/LP variants (n=31)	Non-truncating P/LP variants (n=61)	P/TP- (n=122)	<i>p</i> - value
TTE				
Maximal LV wall thickness (mm)	18.0 [15.0–23.0]	17.0 [15.0–20.0]	17.0 [15.0–19.0]	0.025
LVdd (cm)	4.6±0.6	4.8±0.6	5.0±0.6	0.004
CMRi				
LVEF (%) ³	69.0 [60.0–74.0]	72.0 [64.0–78.0]	72.0 [61.5–78.0]	0.263
Maximal LV wall thickness (mm) ³	22.0 [19.0–24.0]	20.0 [17.0–23.0]	18.0 [16.0–20.0]	<0.001
LGE present, n (%) ³	27 (93.1%)	50 (90.9%)	84 (84.8%)	0.423
LGE present in septum, n (%) ³	14 (48.3%)	36 (65.5%)	44 (44.0%)	0.036
Follow-up and clinical outcomes				
Duration of follow-up (years)	5.8 [2.9–10.3]	4.3 [1.7–7.1]	3.7 [1.1–5.9]	0.011
5-year HCM SCD risk score during follow-up	3.5 [2.6–5.3]	2.6 [1.7–3.6]	2.0 [1.5–3.4]	<0.001
Indication for ICD implantation, n (%)	15 (48.4%)	21 (34.4%)	23 (18.9%)	0.002

¹n=212; ²n=213; ³n=184.

Categorical variables are presented as counts (%), and continuous variables as mean (SD) or median [Q1 – Q3].

CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; ECG – electrocardiogram; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LA – left atrium; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle; LVdd – left ventricle diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; P/LP- – individuals without pathogenic/likely pathogenic variants; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3; SD – standard deviation; SCD – sudden cardiac death; TTE – transthoracic echocardiography

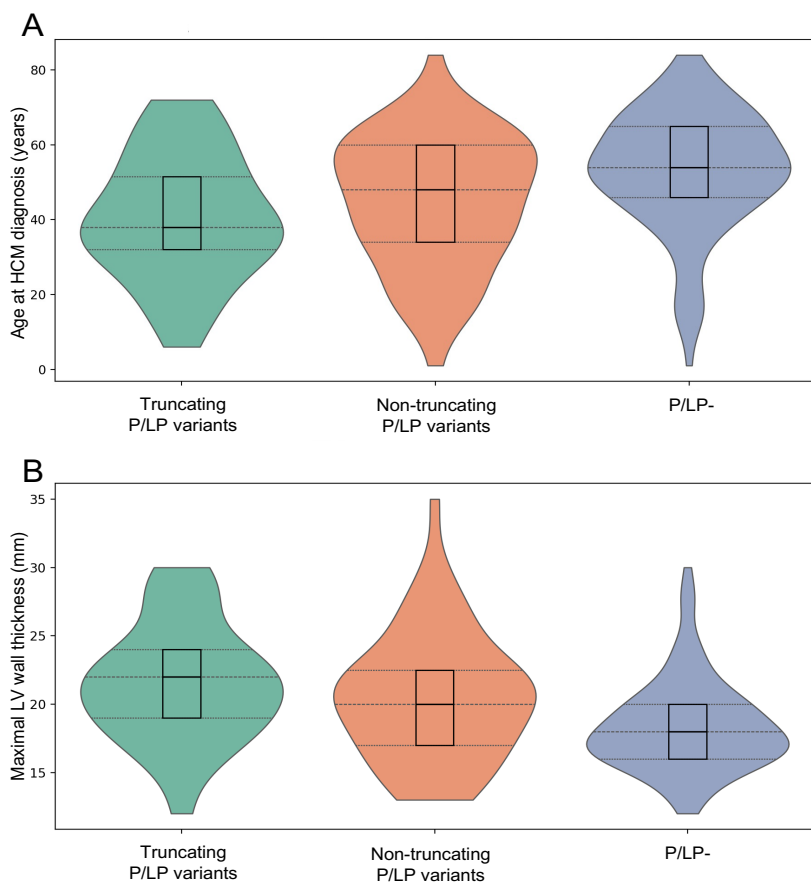


Fig. 12. Age at diagnosis and maximal left ventricular wall thickness according to the genotype's impact on the protein structure

A – Age at diagnosis of HCM; B – Maximal LV wall thickness CMRi. The diagrams present the median (Q1 – Q3).

CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LV – left ventricle; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; P/LP- – individuals without pathogenic/likely pathogenic variants; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3

3.3.3. Phenotypic Indicators of HCM Predicting Confirmation of the Genetic Cause of the Disease

The relationships between multiple variables were analysed with the objective to determine the most accurate logistic regression model for evaluating the factors associated with having a positive HCM genotype. Our multivariate logistic regression model identified with the highest accuracy (72%) and precision (64%) identified that the positive HCM genotype was associated with a younger age at HCM diagnosis, a thicker left ventricular wall (maximal thickness) on CMRi, and the absence of negative T waves in the lateral ECG leads (Table 11).

Table 11. Multivariate logistic regression model for predicting a positive HCM genotype

Variable	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Age at HCM diagnosis	0.97	0.94 – 0.99	0.001
Maximum LV wall thickness on CMRi	1.18	1.08 – 1.30	<0.001
Negative T waves in lateral leads on ECG	0.31	0.16 – 0.60	0.001

CI – confidence interval; CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; ECG – electrocardiogram; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LV – left ventricle

Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed in order to determine the optimal thresholds so that to distinguish between the P/LP+ and P/LP- groups in HCM patients (Table 12). An earlier age at the onset of symptoms (threshold: 41.5 years) and at diagnosis (threshold: 42.3 years) were able to discriminate P/LP+ from P/LP- HCM patients with 82% specificity and 50% sensitivity ($p<0.001$). The HCM SCD risk score at 5 years at a cut-off of 2.3 had a slightly more balanced performance (66% specificity and 64% sensitivity, $p=0.009$). The same maximal LV wall thickness at a threshold of 20.5 mm on cardiac imaging had different performances: TTE had a lower area under the curve (AUC) of 0.60 with high 93% specificity and a limited 27% sensitivity; whereas, CMRi had a higher AUC of 0.68 with 81% specificity and 51% sensitivity ($p<0.001$).

Table 12. Receiver operating characteristics (ROC) curves parameters for variables significantly associated with the positive HCM genotype

Variable	Threshold	AUC	95% CI	<i>p</i> -value	Specificity	Sensitivity
Age at onset of symptoms (years)	41.5	0.67	0.60 – 0.74	<0.001	82%	50%
Age at HCM diagnosis (years)	42.3	0.67	0.60 – 0.74	<0.001	82%	50%
5-year HCM SCD risk score at primary evaluation	2.3	0.67	0.59 – 0.74	0.009	66%	64%
Maximal LV wall thickness on TTE (mm)	20.5	0.60	0.53 – 0.68	<0.001	93%	27%
Maximal LV wall thickness on CMRi (mm)	20.5	0.68	0.60 – 0.76	<0.001	81%	51%

AUC – area under the curve; CI – confidence interval; CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LV – left ventricle; SCD – sudden cardiac death; TTE – transthoracic echocardiography

3.3.4. Analysis of HCM Phenotypes Associated with the *MYBPC3* and *MYH7* Genes

In this section, the analysis of the phenotypic differences in HCM in the most commonly identified *MYBPC3* and *MYH7* gene groups is provided. Recently, increasing attention has been focused on the analysis of individual gene regions; therefore, this section also analyses HCM phenotype differences associated with individual P/LP variants and their groups in the *MYBPC3* and *MYH7* genes.

Comparison of HCM Phenotypes Associated with *MYBPC3* and *MYH7* Genes

Out of 235 patients (probands and relatives) with the HCM phenotype, further analysis excluded: 8 individuals with more than one P/LP variant, two patients with P/LP variants in the *PRKAG2* gene, and two individuals with variants in genes with limited evidence of HCM pathogenicity (*MYH6*, *ANK2*) (Figure 3). The final analysis included 83 patients with P/LP variants in the *MYBPC3* and *MYH7* genes, of whom, 74 (89.2%) were probands and 9 (10.8%) were relatives. The *MYBPC3* gene group consisted of 55 (66.3%) individuals, while the *MYH7* gene group involved of 28 (33.7%) individuals. The schematic distribution of *MYBPC3* and *MYH7* P/LP variants in the linear protein structure is presented in Figures 13 and 14. Individuals with multiple P/LP variants were not included in the figures. In the *MYBPC3* gene group, 45.5% of the individuals were female, while in the *MYH7* gene group, 39.9% were female (Table 13). The age at HCM diagnosis was similar between the groups: notably, 41.2 ± 15.1 years in the *MYBPC3* gene group and 40.7 ± 18.1 years in the *MYH7* gene group. There were no statistically significant differences between the groups in the HCM types, LVOT obstruction, family history of HCM and SCD, 5-year HCM SCD risk, and symptoms at the time of initial evaluation. Atrial fibrillation was more frequently observed in the *MYH7* gene group than in the *MYBPC3* gene group at primary evaluation (32.1% vs. 9.1%, $p=0.013$). Nevertheless, there were no differences in the incidence of atrial fibrillation between the groups during the follow-up period. Also, no statistically significant differences in the ECG and TTE parameters were observed between the groups. LGE was similar in both groups, however, LGE was more frequently detected in the LV septal wall in the *MYH7* P/LP variant group (75.0 vs. 49.0%, $p=0.034$). During the follow-up, there were no differences in the Kaplan-Meier survival analysis for individual and composite outcomes between the *MYBPC3* and *MYH7* gene groups.

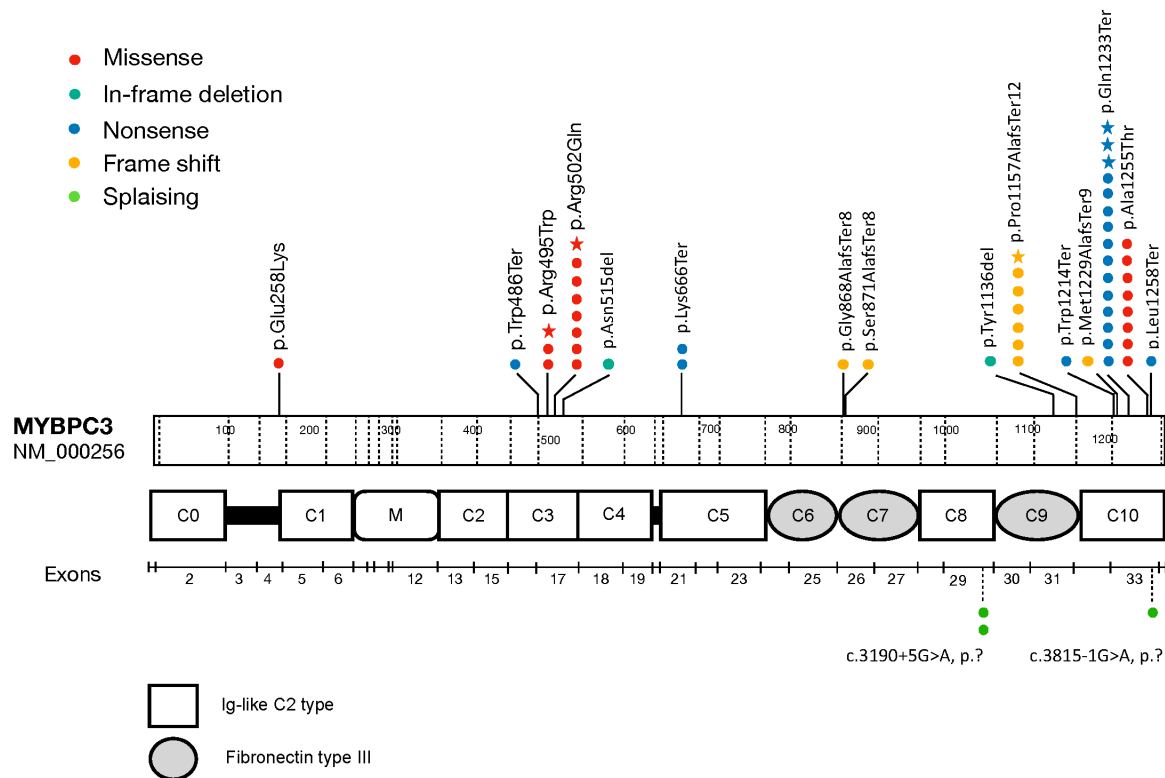


Fig. 13. Distribution of *MYBPC3* gene variants in the linear protein structure

The probands with a single P/LP variant are presented as a circle. Relatives with the HCM phenotype are shown as stars.

Ig – immunoglobulin; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; P/LP – pathogenic/likely pathogenic

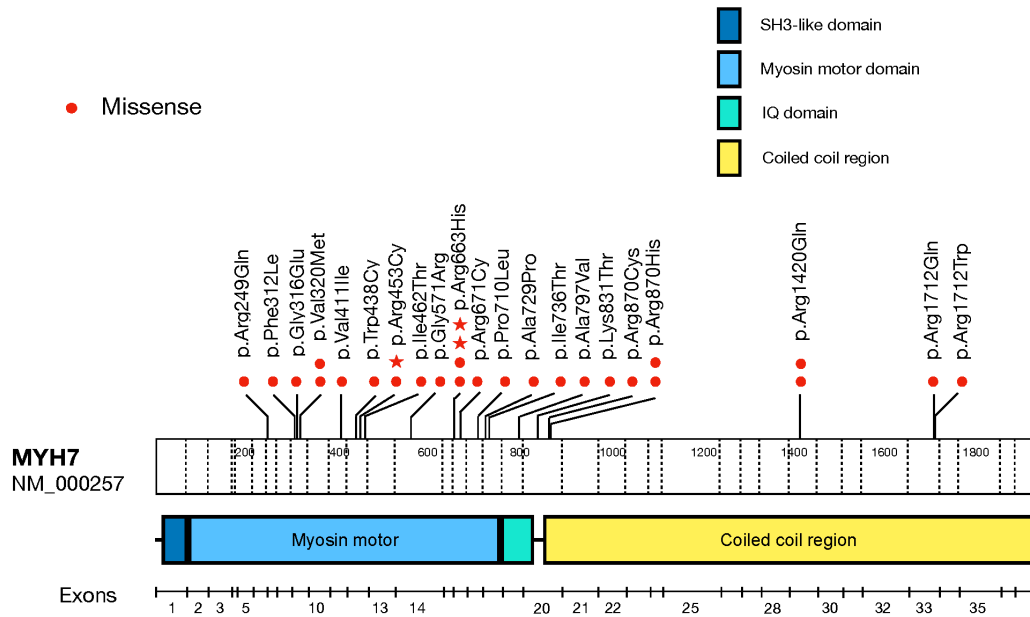


Fig. 14. Distribution of *MYH7* gene variants in the linear protein structure

The probands with a single P/LP variant are presented as a circle. Relatives with the HCM phenotype are shown as stars.

IQ – isoleucine-glutamine; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; SH3 – Src homology 3-like

Table 13. Demographic, phenotypic, and clinical outcome data of individuals with HCM according to *MYBPC3* and *MYH7* gene P/LP variants

Variable	<i>MYBPC3</i> P/LP variants (n=55)	<i>MYH7</i> P/LP variants (n=28)	<i>p</i> -value
Female sex, n (%)	25 (45.5%)	11 (39.3%)	0.592
Age at onset of symptoms (years)	40.5±14.6	39.6±18.0	0.818
Age at HCM diagnosis (years)	41.2±15.1	40.7±18.1	0.782
Septal LV hypertrophy, n (%)	54 (98.2%)	26 (92.9%)	0.262
Apical LV hypertrophy, n (%)	7 (12.7%)	3 (10.7%)	1.000
LVOT obstruction, n (%)	16 (29.1%)	8 (28.6%)	0.961
LV midventricular obstruction, n (%)	6 (10.9%)	5 (17.9%)	0.495
LV apical aneurism, n (%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)	0.111
5-year HCM SCD risk score at primary evaluation	2.9 [2.1–3.8]	2.3 [1.8–4.7]	0.758
Family history of HCM, n (%)	15 (27.3%)	11 (39.3%)	0.265
Family history of SCD, n (%)	13 (23.6%)	6 (21.4%)	0.821
Comorbidities			
Primary arterial hypertension, n (%)	28 (50.9%)	15 (53.6%)	0.818
Coronary arterial disease, n (%)	3 (5.5%)	4 (14.3%)	0.219
Dyslipidemia, n (%)	21 (38.2%)	12 (42.9%)	0.681
Atrial fibrillation, n (%)	5 (9.1%)	9 (32.1%)	0.013
Ventricular tachycardia, n (%)	1 (1.8%)	3 (10.7%)	0.109
ECG			
Signs of LV hypertrophy, n (%)	32 (58.2%)	18 (64.3%)	0.591
Negative T waves in lateral leads, n (%)	18 (32.7%)	14 (50.0%)	0.126
No repolarization abnormalities, n (%)	31 (56.4%)	12 (42.9%)	0.244
TTE			
Maximal LV wall thickness (mm)	17.0 [15.0–20.0]	17.5 [14.5–21.0]	0.981
LVdd (cm)	4.7±0.6	4.8±0.7	0.679
LA size (cm)	4.2 [3.6–4.5]	4.3 [3.8–4.8]	0.251
LA volume index (ml/m ²)	46.7 [37.7–55.8]	47.9 [40.1–64.1]	0.389

Table 13 (continued). Demographic, phenotypic, and clinical outcome data of individuals with HCM according to *MYBPC3* and *MYH7* gene P/LP variants

Variable	<i>MYBPC3</i> P/LP variants (n=55)	<i>MYH7</i> P/LP variants (n=28)	<i>p</i> -value
CMRi¹			
LVEF (%)	70.0 [63.0–75.0]	71.5 [62.5–77.0]	0.729
Maximal LV wall thickness (mm) (mm)	20.3±4.4	21.3±5.1	0.404
Myocardial mass index (g/m ²)	83.0 [71.0–103.0]	82.0 [68.0–100.0]	0.726
LGE present, n (%)	47 (92.2%)	23 (95.8%)	1.000
LGE present in septum, n (%)	25 (49.0%)	18 (75.0%)	0.034
Follow-up and outcomes			
Duration of follow-up (years)	4.1 [1.7–9.5]	5.4 [2.5–7.4]	0.603
5-year HCM SCD risk score during follow-up	2.9 [1.9–4.6]	2.8 [1.7–5.4]	0.813
Septal myectomy, n (%)	4 (7.3%)	1 (3.6%)	0.658
Alcohol septal ablation, n (%)	3 (5.5%)	3 (10.7%)	0.400
Indication for ICD implantation, n (%)	21 (38.2%)	14 (50.0%)	0.303
Pacemaker implantation, n (%)	1 (1.8%)	2 (7.1%)	0.262
Heart transplantation or LV assist device implantation, n (%)	2 (3.6%)	2 (7.1%)	0.603
Atrial fibrillation, n (%)	11 (20.0%)	10 (35.7%)	0.119
Ventricular tachycardia, n (%)	14 (25.5%)	7 (25.0%)	0.964
Stroke (%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0.337
All-cause mortality, n (%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0.548
Sustained advanced heart failure (NYHA functional class III/IV)	12 (21.8%)	6 (21.4%)	0.968
Progression from NYHA functional class I/II to class III/IV	4 (7.3%)	6 (21.4%)	0.061
Heart failure composite	13 (23.6%)	6 (21.4%)	0.821
Overall composite	21 (38.2%)	13 (46.4%)	0.470

¹n=75

Categorical variables are presented as counts (%), and continuous variables as mean (SD) or median [Q1 – Q3].

CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; ECG – electrocardiogram; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LA – left atrium; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle; LVdd – left ventricle diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVOT – left ventricular outflow tract; NYHA – *New York Heart Association* heart failure classification; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3; SD – standard deviation; SCD – sudden cardiac death; TTE – transthoracic echocardiography

Phenotypic characteristics of HCM associated with the *MYBPC3* gene

The distribution of the identified *MYBPC3* P/LP variants in the protein linear structure is shown in Figure 13. A heat map of the *MYBPC3* HCM genotype – phenotype is presented in Figure 15. In the phenotypic analysis of *MYBPC3* P/LP variants, the most frequently identified variants were compared with other *MYBPC3* P/LP variants and protein domain groups.

A binary outcome multivariate logistic regression model was used to compare the pathogenic *MYBPC3* variant c.3697C>T with other *MYBPC3* P/LP variants. The pathogenic variant of *MYBPC3* c.3697C>T was associated with a higher 5-year HCM SCD risk score, a lower BNP and a less frequent LGE in at the right ventricular insertion point on CMRi (Table 14).

Table 14. Multivariate logistic regression analysis comparing the pathogenic c.3697C>T variant with other *MYBPC3* variants

Variable	OR	95% CI	<i>p</i> -value
5-year HCM SCD risk score	2.39	1.226–5.430	0.019
BNP	0.99	0.971–0.996	0.026
LGE present at the PV insertion point on CMRi	0.14	0.018–0.753	0.035

Sample size 46. Accuracy 80%, precision 64%.

BNP – brain natriuretic peptide; CI – confidence interval; CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LGE – late gadolinium enhancement; OR – odds ratio; RV – right ventricle; SCD – sudden cardiac death

MYBPC3 gene P/LP variants in the immunoglobulin (Ig)-like C2 type domain were identified in 44 individuals, in fibronectin type III domains – in 9 individuals, and in interdomain regions – in two individuals.

In the heat map of the HCM genotype – phenotype associated with *MYBPC3* gene (Figure 15), no significant differences were observed between the individuals with P/LP variants in the Ig-like C2 type and fibronectin type III domains of the *MYBPC3* gene.

By using a binary outcomes multivariate logistic regression model, P/LP *MYBPC3* variants in fibronectin type III domains were associated with a thicker LV wall (maximal thickness) on TTE compared to P/LP variants in Ig-like C2 domains ($p=0.036$) (Table 15).

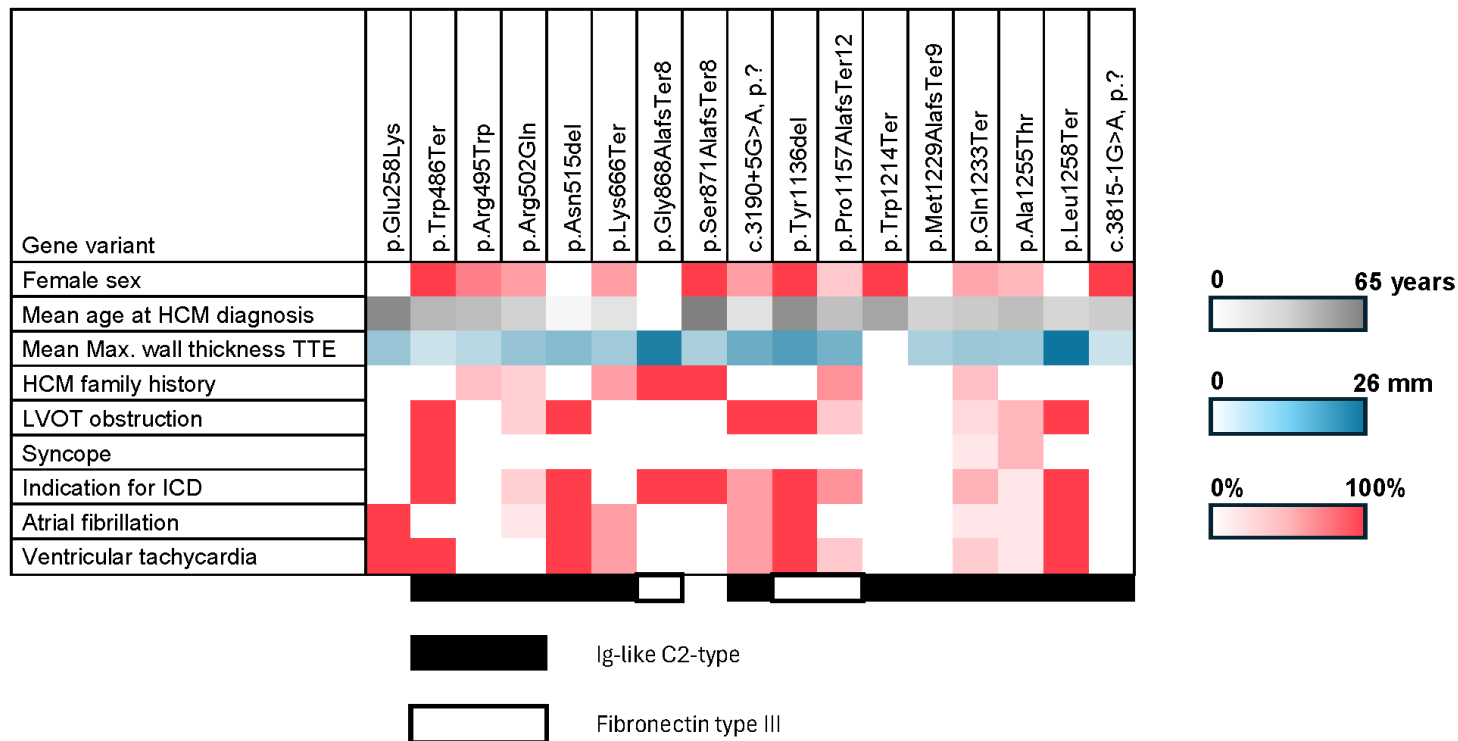


Fig. 15. *MYBPC3* genotype – phenotype heat map in HCM patients

The categorical phenotypes of the variants are represented in red as a percentage, while the quantitative phenotype indicators – age at HCM diagnosis – are shown in grey, and the maximal wall thickness on TTE is depicted in blue.

HCM – hypertrophic cardiomyopathy; ICD – implantable cardioverter defibrillator; LVOT – left ventricular outflow tract obstruction; TTE – transthoracic echocardiography

Table 15. Multivariate logistic regression analysis comparing pathogenic and likely pathogenic *MYBPC3* variants in Ig-like C2 domains versus variants in Fibronectin Type III domains

Variable	OR	95% CI	P-value
Maximal LV wall thickness on TTE	1.229	1.024–1.518	0.036

Sample size 53. Accuracy 83%, precision 0%.

LV – left ventricle; CI – confidence interval; OR – odds ratio; TTE – transthoracic echocardiography

Phenotypic Characteristics of HCM Associated with the *MYH7* Gene

The distribution of the identified *MYH7* P/LP variants in the protein linear structure is shown in Figure 14. A heat map of the *MYH7* HCM genotype – phenotype is presented in Figure 16. *MYH7* P/LP variants were more scattered than *MYBPC3* P/LP variants; therefore, individual gene variants were not compared with each other. The differences between the main *MYH7* protein domains were evaluated: the S1 subfragment and the coiled-coil tail region. The S1 subfragment contains SH3-like, myosin motor head, and IQ domains. *MYH7* P/LP variants in the myosin motor domain were identified in 19 individuals, in IQ domain – in one, in coiled-coil tail – in 7, and in interdomain region – in one individual. The heat map of the HCM genotype – phenotype associated with *MYH7* gene (Figure 16) shows a tendency: individuals with *MYH7* gene P/LP variants in the tail region did not have a positive family history of HCM, syncope, and ventricular tachycardia compared to individuals with *MYH7* gene P/LP variants in the S1 subfragment.

When comparing *MYH7* P/LP variants located in the S1 subfragment and the tail region, a family history of HCM was only found in P/LP variants in the S1 subfragment (55% vs. 0%, $p=0.022$) (Table 16). Troponin I was also statistically significantly higher in the S1 subfragment group (25.9 [10.0–66.0] vs. 6.0 [2.0–29.0], $p=0.028$). *MYH7* P/LP variants located in the tail region were associated with an older age at the symptom onset and HCM diagnosis, a lower 5-year HCM SCD risk at the primary evaluation and follow-up, and a lower prevalence of atrial fibrillation, though not statistically significant between the groups. Ventricular tachycardia was observed only in *MYH7* P/LP variants in the S1 subfragment (30% vs. 0%); it also did not differ statistically significantly between the groups.

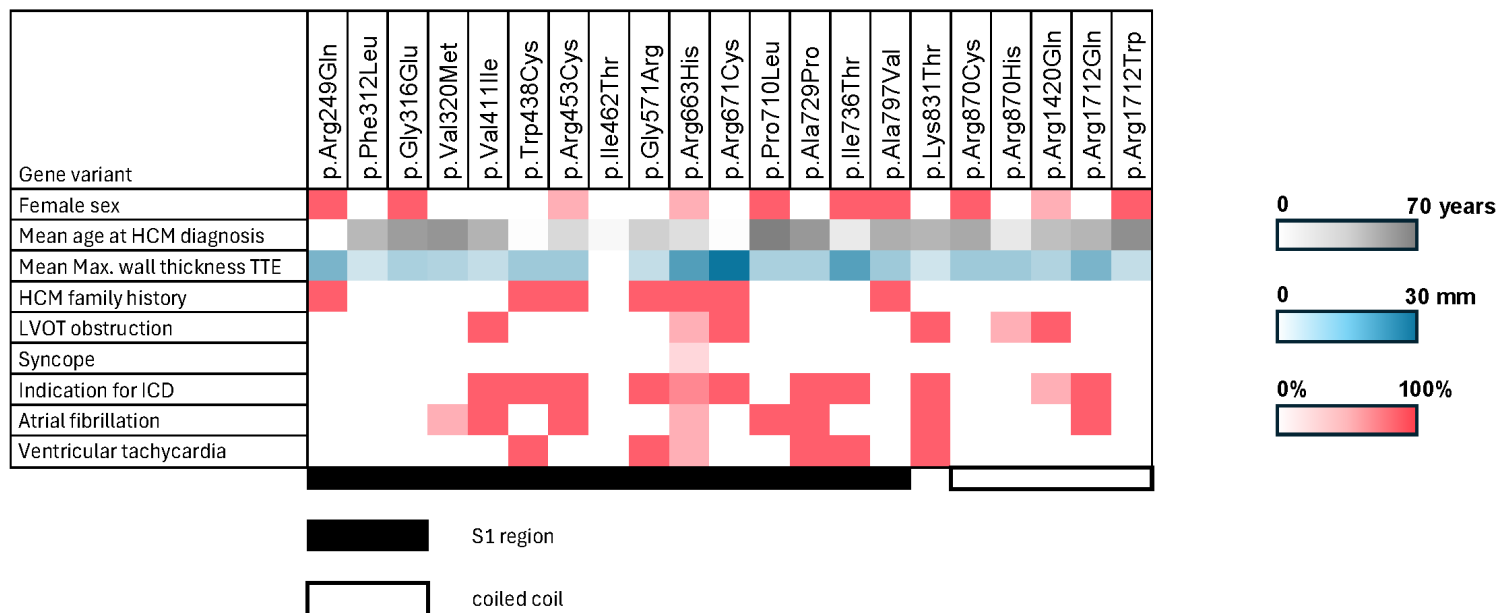


Fig. 16. *MYH73* genotype – phenotype heat map in HCM patients

The categorical phenotypes of the variants are represented in red as a percentage, while the quantitative phenotype indicators – age at HCM diagnosis – are shown in grey, and the maximal wall thickness on TTE is depicted in blue.

HCM – hypertrophic cardiomyopathy; ICD – implantable cardioverter defibrillator, LVOT – left ventricular outflow tract obstruction; TTE – transthoracic echocardiography

Table 16. Demographic and phenotypic data of patients with HCM according to *MYH7* gene P/LP variants located in the S1 subfragment and tail region

Variable	<i>MYH7</i> P/LP variants in the S1 subfragment (n=20)	<i>MYH7</i> P/LP variants in the tail region (n=7)	<i>p</i> -value
Female sex, n (%)	8 (40.0%)	3 (42.9%)	1.000
Age at onset of symptoms (years)	38.0±17.8	43.2±20.5	0.570
Age at HCM diagnosis (years)	39.3±17.9	43.8±20.8	0.617
Septal LV hypertrophy, n (%)	19 (95.0%)	6 (85.7%)	0.459
LVOT obstruction, n (%)	4 (20.0%)	3 (42.9%)	0.328
5-year HCM SCD risk score at primary evaluation	2.6 [2.0–4.7]	1.9 [1.5–3.7]	0.166
Family history of HCM, n (%)	11 (55.0%)	0 (0.0%)	0.022
Family history of SCD, n (%)	5 (25.0%)	1 (14.3%)	1.000
Comorbidities			
Primary arterial hypertension, n (%)	9 (45.0%)	5 (71.4%)	0.385
Coronary arterial disease, n (%)	2 (10.0%)	1 (14.3%)	1.000
Dyslipidemia, n (%)	6 (30.0%)	5 (71.4%)	0.084
TTE			
Maximal LV wall thickness (mm)	17.5 [15.0–22.5]	18.0 [14.0–21.0]	0.739
LVdd (cm)	4.7±0.8	4.9±0.5	0.444
LA size (cm)	4.4 [3.7–4.8]	4.1 [3.8–4.5]	0.421
LA volume index (ml/m ²)	47.9 [40.7–58.6]	44.8 [33.0–71.4]	0.935
CMRi ¹			
LVEF (%)	72.0 [64.0–74.0]	63.5 [61.0–76.0]	0.575
Maximal LV wall thickness (mm)	21.9±5.6	19.3±3.6	0.221
LGE present, n (%)	17 (100.0%)	5 (83.3%)	0.261
Laboratory tests			
Troponin I (ng/l)	25.9 [10.0–66.0]	6.0 [2.0–29.0]	0.028
BNP (ng/l)	120.2 [91.6–322.8]	120.6 [58.1–305.2]	0.850
Follow-up and clinical outcomes			
Duration of follow-up (years)	6.2 [3.4–7.4]	3.7 [0.7–15.0]	0.341
5-year HCM SCD risk score during follow-up	3.0 [2.1–5.4]	1.7 [1.5–3.3]	0.121
Indication for ICD implantation, n (%)	11 (55.0%)	2 (28.6%)	0.385
Atrial fibrillation, n (%)	8 (40.0%)	1 (14.3%)	0.363
Ventricular tachycardia, n (%)	6 (30.0%)	0 (0.0%)	0.155

¹n=23

Categorical variables are presented as counts (%), and continuous variables as mean (SD) or median [Q1 – Q3].

BNP – brain natriuretic peptide; CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LA – left atrium; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle; LVdd – left ventricle diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVOT – left ventricular outflow tract; P/LP – pathogenic/likely pathogenic; Q1 – quartile 1; Q3 – quartile 3; SD – standard deviation; SCD – sudden cardiac death; TTE – transthoracic echocardiography

3.4. Rare P/LP Variants Associated with Cardiomyopathies and their Clinical and Molecular Characterisation

This section will analyse rare P/LP variants associated with CM identified during the study, along with their clinical and molecular characteristics. This section includes a familial case of mitochondrial disease, a rare likely pathogenic *TTR* variant c.302C>T identified in four unrelated individuals, and a familial likely pathogenic *DNMT3A* variant c.2324C>A associated with TBRS.

3.4.1. Pathogenic *MT-TL1* Variant m.3243A>G

Mitochondrial disease was diagnosed in three females in one family (Table 17). The proband was a 52-year-old woman with bilateral sensorineural hearing loss who received cochlear implantation in the right ear. Type 2 diabetes with diabetic polyneuropathy was diagnosed at the age of 27, and insulin therapy was initiated. At the age of 52, the patient was treated at VUH SK for progressive dyspnoea and newly diagnosed HF. Significant LV myocardial hypertrophy was identified on TTE; therefore, myocardial storage disease was suspected. To confirm the diagnosis, CMRi was performed, revealing concentric LV myocardial hypertrophy (wall thickness 12 mm) without LGE. The woman's mother had a history of diabetes and hearing loss. The patient was referred for genetic testing, and the whole exome sequencing revealed a pathogenic *MT-TL1* gene variant NC_012920.1:m.3243A>G, (ENST00000386347.1:n.14A>G, rs199474657) in a heterozygous state. The same variant was identified in her 57-year-old sister and 25-year-old daughter.

The sister was diagnosed with bilateral neurosensory hearing loss and received cochlear implantation in the left ear. Type 2 diabetes was diagnosed at the age of 38, and insulin therapy was prescribed. The patient was consulted by a cardiologist due to progressive dyspnoea, and TTE revealed LV myocardial hypertrophy. A CMRi was performed, showing concentric LV hypertrophy (LV wall thickness 11–12 mm); no LGE was observed. The patient does not have children.

During a cardiological examination of the proband's daughter, no LV hypertrophy was observed, and a slightly increased myocardial mass index of 52 g/m² (normal value <49) was identified on CMRi. Bilateral neurosensory hearing loss was diagnosed during an audiological examination. No other features of mitochondrial disease have been identified in the proband's daughter at present.

Table 17. Clinical features of the pathogenic MT-TL1 gene variant m.3243A>G

	Proband	Sister	Daughter
Age at diagnosis (years)	52	57	25
<i>MT-TL1</i> gene pathogenic variant NC_012920.1:m.3243A>G heteroplasmy in blood (%)	20–23	10–20	45–47
<i>MT-TL1</i> gene pathogenic variant NC_012920.1:m.3243A>G heteroplasmy in urine (%)	36–39	25–30	58–60
Bilateral neurosensory hearing loss	+	+	+
Cochlear implantation	+	+	–
Type 2 diabetes	+	+	–
Maximal LV wall thickness on CMRi (mm)	12	12	9
LVEF on CMRi (%.)	49	60	56
Troponin I (ng/L)	80	50	59
NT-proBNP (ng/L)	253.7	2528.5	112.5

CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; LV – left ventricular; LVEF – left ventricular ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

3.4.3. Likely Pathogenic *TTR* Variant c.302C>T

During the study, the likely pathogenic *TTR* variant NM_000371.3:c.302C>T, NP_000362.1:p.(Ala101Val), rs1555631417 was identified in 4 unrelated individuals from 4 different families (Figure 17). The homozygous c.302C>T variant was identified in the proband of the first family. Since the proband's parents were not genetically tested to exclude heterozygous deletion of exon 3 of the *TTR* gene, PCR analysis was performed and no deletion was detected. This variant in the homozygous state has not been previously described in the literature. Heterozygous c.302C>T variants were identified in three other unrelated individuals (families 2, 3 and 4). The familial variant was also identified in the daughters of two probands (families 2 and 3).

The *TTR* missense variant c.302C>T is in the third exon encoding transthyretin. It was not found in the GnomAD database and is classified as likely pathogenic/VUS in the ClinVar database. This variant is in a hotspot for pathogenic missense variants of *TTR*. The heterozygous *TTR* variant c.302C>T has been previously described in the literature in several patients with cardiac amyloidosis [131–133].

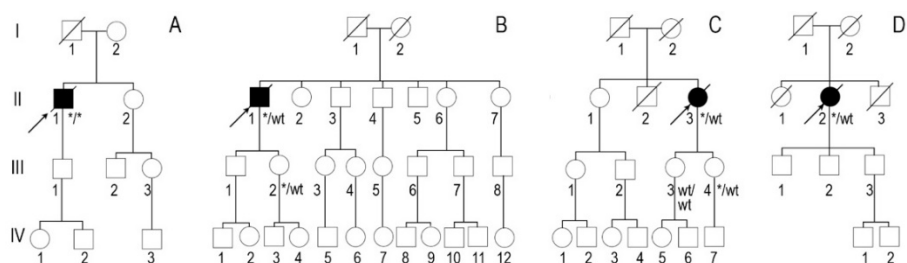


Fig. 17. Genealogy: A – family 1, B – family 2, C – family 3, D – family 4. Probands are indicated by arrows. The family variant NM_000371.3:c.302C>T, NP_000362.1:p.(Ala101Val) is marked with an asterisk

Family 1. The proband was a male who noticed numbness in his lower extremities at the age of 44, which progressed over time (Figure 17A, Table 18 Probant No. 1). At the age of 45, after neurological examination, sensomotor polyneuropathy of the upper and lower extremities and prominent tetraparesis were diagnosed. Cardiac manifestation was detected 4 years later. During the initial cardiological evaluation, normal voltages on ECG and LV hypertrophy up to 13 mm with preserved LVEF on TTE were observed. Cardiac magnetic resonance imaging revealed asymmetric LV hypertrophy (more pronounced in the septum), midmyocardial LGE up to 50% in the LV inferior wall, and fibrotic lesions in the hypertrophied basal segment of the septal wall. Later, right bundle branch block and a left anterior fascicular block were observed on ECG. Haematological examination for AL amyloidosis was negative. Biopsies of the adipose tissue, duodenum, colon, and bone marrow revealed amyloid deposits with a nonspecific immunohistochemical reaction to transthyretin. Nevertheless, ^{99m}Tc -PYP bone scintigraphy was negative (Perugini grade 0). An endomyocardial biopsy was performed, revealing amyloid deposits, although the immunohistochemical reaction to transthyretin was non-specific. At that time, mass spectrometry was unavailable. The patient died at an age of 52 due to pneumonia complications.

Table 18. Clinical data and outcomes of unrelated individuals with the likely pathogenic *TTR* gene variant c.302C>T

Proband No.	1	2	3	4
Zygosity of <i>TTR</i> variant c.302C>T	Homozygous	Heterozygous	Heterozygous	Heterozygous
Sex	Male	Male	Female	Female
Age of onset of symptoms (years)	44	74	50	72
Age at diagnosis (years)	49	77	57	74
NYHA functional class	III	III	III	III
Family history	Mother at an older age and maternal aunt had heart disease	Brother had heart disease	Mother had heart disease, maternal grandmother died suddenly	Mother and brother died of stroke at older age
Low QRS voltage on ECG	–	+	+	+
Conduction disturbances	RBBB, LAFB	LBBB	–	LBBB
Atrial fibrillation	–	+	+	–
Maximal wall thickness on TTE (mm)	13	21	14	19
LVEF (%)	67	10	55	40
Restrictive LV filling pattern	–	+	+	+
Pericardial effusion	–	+	–	–
LV hypertrophy on CMRi	Asymmetric (predominantly in interventricular septum)	Symmetric	Symmetric	Symmetric
Maximal wall thickness on CMRi (mm)	16	19	14	20
LVEF on CMRi (%)	77	45	50	44

Table 18 (continued). Clinical data and outcomes of unrelated individuals with the likely pathogenic *TTR* gene variant c.302C>T

Proband No.	1	2	3	4
LGE on CMRi	Midmyocardial LGE in LV septum and inferior wall	Diffuse subendocardial LGE in LV and RV	Diffuse midmyocardial LGE in LV and RV	Diffuse subendocardial LGE in LV and RV
^{99m} Tc-PYP bone scintigraphy	Grade 0	–	–	Grade 3
Histological confirmation	Amyloid deposits, non-specific immunohistochemistry reaction to transthyretin in bone marrow and endomyocardial biopsy	TTR amyloid deposition in adipose tissue biopsy	TTR amyloid deposition in endomyocardial biopsy	–
NT-proBNP (pg/ml) ¹	474	11401	3368	2471
Troponin I (ng/l) ¹	111	95	65	45
Polyneuropathy	+	–	–	+
Carpal tunnel syndrome	–	–	+	+
Follow-up after diagnosis (years)	3	2	3	1
Outcome	Death at age 52 due to pneumonia complications	Death at age 79 due to colon adenocarcinoma	Death at age 60 due to heart failure decompensation	Death at age 75 due to heart failure decompensation

¹At primary evaluation. ECG – electrocardiogram; LAFB – left anterior fascicular block; LBBB – left bundle branch block; LGE – late gadolinium enhancement; LV – left ventricle; LVEF – left ventricle ejection fraction; CMRi – cardiac magnetic resonance imaging; NYHA – New York Heart Association; RBBB – right bundle branch block; TTE – transthoracic echocardiography; TTR – transthyretin; ^{99m}Tc-PYP – ^{99m}Tc-labeled pyrophosphate

The family history revealed that the patient's mother and maternal aunt had an unspecified cardiac disease (Figure 17A). Both proband's parents were of Polish descent. Relatives were not available for genetic testing.

Family 2. The proband was a 74-year-old male who had cardiological examination due to dyspnea and chest pain (Figure 17B, Table 18 Proband No. 2). A reduced LV systolic function and concentric hypertrophy of both ventricles was revealed on TTE. Later CMRi showed a restrictive CM phenotype with a reduced LV systolic function (LVEF 45%), significant symmetrical LV hypertrophy and diffuse subendocardial LGE in both ventricles. Haematological analysis for AL amyloidosis was negative. Transthyretin amyloid deposits were identified in an abdominal fat biopsy. The proband was diagnosed with permanent atrial fibrillation. After two years, the patient died due to colon adenocarcinoma at the age of 79. The proband's brother had an unspecified heart disease (Figure 17B II-3). The familial *TTR* variant c.302C>T was identified in the patient's 47-year-old daughter (Figure 17B III-2) who currently has no phenotypic signs of cardiac ATTR.

Family 3. The proband was a 50-year-old female who had cardiological evaluation due to progressive dyspnoea during physical exertion and peripheral oedema (Figure 17C, Table 18 Proband. No. 3). Transthoracic echocardiography revealed concentric LV hypertrophy (maximal LV wall thickness up to 14 mm), preserved LVEF, restrictive LV filling, enlargement of both atria, and signs of pulmonary hypertension. During evaluation for the aetiology of pulmonary hypertension, small branch pulmonary embolism was identified. Later CMRi revealed symmetrical LV hypertrophy with a slightly reduced LV systolic function (LVEF 50%) and diffuse midmyocardial LGE in both ventricles. After three years, the woman had bilateral carpal tunnel syndrome surgery. Abdominal fat and endomyocardial biopsies were performed, and histological examination revealed cardiac ATTR. Later atrial fibrillation was observed on ECG; however, cardioversion was not performed due to a thrombus in the left atrial appendage on repeated transoesophageal echocardiography despite adequate anticoagulation. Also, a long-term drain was implanted because of repeated fluid accumulation in the right pleural cavity and frequent pleural drainage procedures. The patient died at an the age of 60 due to HF decompensation. The patient's mother (Figure 17C I-2) and maternal grandmother had an unspecified heart disease. The familial *TTR* variant c.302C>T was identified in the 33-year-old daughter (Figure 17C III-4), who currently has no phenotypic features of cardiac ATTR.

Family 4. The proband was a 72-year-old woman who was hospitalised for the first time due to stroke (Figure 17D, Table 18 Proband. No. 4). Urgent thrombectomy was performed, and complete regression of symptoms was

achieved. During inpatient care, ECG revealed low QRS voltage in the limb leads, atrial fibrillation, and left bundle branch block. The patient complained of dyspnoea during physical exertion and peripheral oedema. Concentric LV hypertrophy, a reduced LV systolic function (LVEF 40%) and restrictive LV diastolic dysfunction was observed on TTE. Haematological analysis for AL amyloidosis was negative. Amyloid deposits were identified in abdominal fat biopsy, and ^{99m}Tc -PYP bone scintigraphy confirmed cardiac ATTRv diagnosis with Perugini grade 3 myocardial uptake. Subsequently, CMRI was performed, which showed concentric LV hypertrophy with a maximal LV wall thickness up to 20 mm with a reduced LV systolic function (LVEF 44%) and diffuse subendocardial LGE in both ventricles. A neurological examination identified carpal tunnel syndrome. The patient consistently avoided the prescribed treatment and was hospitalised several times due to progressive HF. One year later, the woman died because of HF decompensation. Both the patient's mother (Figure 17D I-2) at an age of 87 and her brother (II-3) at an age of 77 died of a stroke. Her father (I-1) died at an age of 65 after surgery for suspected thrombosis. Family members were unavailable for genetic testing.

3.4.4. Likely Pathogenic *DNMT3A* Variant c.2324C>A

During the study three adults from two generations of the same family were diagnosed with very rare TBRS (Table 19). The whole exome sequencing identified a likely pathogenic heterozygous *DNMT3A* variant NM_022552.4:c.2324C>A, NP_072046.2:p.(Ser775Tyr). This variant has not been previously described in the literature. Family segregation analysis showed that the c.2324C>A variant was inherited from the 58-year-old mother and found in the 39-year-old brother. The variant was not identified in the father. During the study the clinical features of the family's cardiovascular system was thoroughly examined, and peripheral blood transcriptome and cell-free DNA analysis were performed in order to better understand the underlying molecular processes.

The proband was a 34-year-old male who was referred for a cardiological evaluation due to general weakness, dizziness, palpitations and dyspnoea during physical exertion (Table 19 Proband). Transthoracic echocardiography showed LV (LVdd 6.9 cm, indexed 2.79 cm/m²) and aortic root dilatation, moderate MV regurgitation and preserved LVEF. Chest computed tomography angiography (CTA) revealed aortic root dilatation (4.1 cm in the ascending aorta and 4.8 cm at the sinuses). Signs of LV non-compaction and LV dilatation (LVdd 6.9 cm) without LGE were identified on CMRI. A 24-

hour ECG Holter monitoring identified short episodes of non-sustained ventricular tachycardia and an intermittent second-degree type I AV block.

Table 19. Descriptive analysis of family members with Tatton-Brown-Rahman syndrome

	Proband	Brother	Mother
Sex	Male	Male	Female
Age at diagnosis (years)	34	39	58
Height (cm)	191	192	169
Weight (kg)	120	140	130
BMI	32.9	38.0	45.0
Facial appearance	Head circumference 63 cm, horizontal thick eyebrows, hypertrichosis, coarse facial features, synophrys, hypertelorism, improper growth of teeth, fractured front teeth	Head circumference 62 cm (90–97%), synophrys, milder facial features, horizontal thick eyebrows	Head circumference 56 cm, milder facial features, horizontal thick eyebrows
Intellectual disability	Poor verbal comprehension, mild intellectual disability, special education in secondary school	Attended mainstream school following the standard curriculum	Attended mainstream school following the standard curriculum
Skeletal deformity	Kyphoscoliosis, pectus excavatum	Scheuermann's kyphosis with critical spinal cord compression	Spinal osteochondrosis, spondylarthrosis
LV dilatation (LVdd) on TTE (cm)	6.9	5.9	6.7
Aortic root dilatation	Proximal ascending aorta aneurysm (6 cm)	Aortic sinus diameter – 4.5 cm	-
MV/TV incompetence	Cleft posterior MV leaflet, mitral prolapse, severe MV regurgitation	Mild MV regurgitation	Mild to moderate MV regurgitation, mild TV regurgitation

Table 19 (continued). Descriptive analysis of family members with Tatton-Brown-Rahman syndrome

	Proband	Brother	Mother
LV non-compaction	+	–	–
Arrhythmias	Non-sustained ventricular tachycardia, second-degree type I AV block	Short episodes of supraventricular and non-sustained ventricular tachycardia	Short episodes of supraventricular and non-sustained ventricular tachycardia
Additional features/comorbidities	Primary arterial hypertension, gynecomastia, astigmatism, abdominal stretch marks, broad foot, hindfoot deformity, joint hypermobility	Primary arterial hypertension, joint hypermobility, gastric erosions, myopia	Resistant arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes, chronic kidney disease stage 3a, breast cancer (left mastectomy has been performed)

BMI – body mass index; LV – left ventricle; LVdd – left ventricular diastolic diameter; MV – mitral valve; TTE – transthoracic echocardiography; TV – tricuspid valve

The man was referred for genetic testing due to suspected Marfan syndrome, overgrowth syndrome, or hereditary metabolic disorders. The proband had psychomotor development problems and attended a special education program in secondary school. Scoliosis was diagnosed in childhood, and pectus excavatum was corrected surgically. The patient had a tall stature (191 cm), weighted 120 kg (body mass index (BMI) 33) and a head circumference of 63 cm. Neuropsychological assessment revealed mild intellectual disability.

The patient only returned for this next cardiological follow-up three years later. Significant progression of aortic root dilatation (from 4.8 to 5.3 cm (Z score 6.46)), ascending aorta dilatation (from 4.1 to 6.1 cm (Z score 9.14)) and MV regurgitation (from moderate to severe) was diagnosed. Additionally, moderate aortic valve regurgitation was observed. Transoesophageal echocardiography confirmed MV prolapse and a cleft in the posterior MV leaflet. Short episodes of non-sustained ventricular tachycardia and episodes of first- and second-degree AV block type I were revealed during repeated 24-hour Holter monitoring. Surgical treatment was offered to the proband. However, initially, the patient and his relatives were undecided. After prolonged consideration, the proband agreed to proceed with cardiac surgery. Unfortunately, the patient died suddenly at home a few days before scheduled

hospitalisation for surgical treatment. As pathological examination was refused by the relatives, the exact cause of death remains unknown.

The proband's brother was 39 years old, had a tall stature (192 cm), was obese (weight 140 kg, BMI 38), with a head circumference of 62 cm. The man had milder facial features than the proband, synophrys, horizontal thick eyebrows, abdominal stretch marks, hypermobility of the joints, and skeletal deformities (Table 19 Brother). Scheuermann kyphosis with critical spinal cord compression was corrected surgically at an age of 38. The patient denied learning difficulties. During cardiological examination, the man complained of frequent episodes of palpitations and dyspnoea during physical exertion. Left ventricular dilatation (LVdd 5.9 cm, indexed 2.22 cm/m²), a normal LV systolic function, and mild MV regurgitation were observed on TTE. Chest CTA revealed aortic root dilatation (4.5 cm, Z score 2.96). An increased LV and LA volume, along with no signs of LV non-compaction and LGE were identified on CMRi. 24-hour Holter monitoring revealed short episodes of non-sustained ventricular tachycardia and paroxysmal supraventricular tachycardia.

The proband's mother was 58 years old, obese (weight 130 kg, BMI 45), had milder facial features than the proband, horizontal thick eyebrows, lymphedema and varicose veins in the legs, resistant arterial hypertension, type 2 diabetes, bilateral gonarthrosis and spinal osteochondrosis (Table 19 Mother). The woman denied learning difficulties, attended a mainstream school following the standard curriculum, and worked in unskilled labour positions. During the cardiological evaluation, the patient complained of dyspnoea, chest pain, and palpitations. Examination for the coronary artery disease was negative. Left ventricular dilatation (LVdd 6.7 cm, indexed 2.85 cm/m²) with a preserved LV systolic function and moderate MV regurgitation was observed on TTE. Cardiac magnetic resonance imaging revealed an increased LV volume, no signs of aortic root or ascending aorta dilatation, no LV non-compaction, and no LGE in the myocardium. 24-hour Holter monitoring showed short episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia and non-sustained ventricular tachycardia.

Exome sequencing and computational protein analysis suggested that the familial *DNMT3A* variant c.2324C>A is in the methyltransferase domain, distantly from the active site or DNA binding loops. Nevertheless, this major change may have a significant impact on the structure, dynamics, and function of the DNMT3A protein. Analysis of transcriptome and peripheral blood free DNA revealed shortened mononucleosome fragments and alterations in the gene expression in many genes related to the cardiovascular system. For example, a reduced expression of the *TPM2* and *TGFBR3* genes was

associated with aortic aneurysms. The *FOXP1* gene had increased expression, which is a transcription factor important for the development of various tissues, including brain and heart [136]. This highlights the importance of *DNMT3A* epigenetic regulation for the development and function of the cardiovascular system.

3.5. Limitations of the Study

This study had several limitations. First, the single-centre study design limited the inclusion of a larger patient sample. Second, due to the small sample size of other CM phenotypes except for HCM, a more detailed statistical analysis could not be performed; therefore, for those CM phenotypes, only a descriptive analysis was conducted. The collection of retrospective data may have resulted in some missing data, uneven follow-up periods, and different intervals between variable measurements. Cardiac magnetic resonance imaging was performed for a limited number of patients with HCM. The examination was not performed on other individuals due to contraindications. The rare incidence of adverse events and a relatively short follow-up for HCM patients resulted in low events in all-cause mortality, previous resuscitation, and an appropriate ICD discharge that could not be evaluated as individual endpoints by using Kaplan-Meier analysis. Therefore, these events were included in the overall composite outcome. While some tendencies toward differences in the *MYH7* P/LP variants located in the main protein domains (S1 subfragment and tail region) were observed, statistical significance was not achieved due to the small sample size.

CONCLUSIONS

1. According to the phenotypic and epidemiological analyses, HCM is the most frequently identified phenotype in the study cohort and it presented at an older age, more often in men compared with other CM phenotypes.
2. Cardiomyopathies are characterised by genetic heterogeneity:
 - The most common pathogenic/likely pathogenic variants associated with HCM were found in the *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL3*, *TTR*, *TTN*, and *GLA* genes.
 - Pathogenic/likely pathogenic variants of the *MYH7* gene are more frequently associated with the HCM phenotype; however, they may also determine the manifestation of DCM.

- Multiple pathogenic/likely pathogenic variants, which may result in several different CM phenotypes or both CM and channelopathy phenotype together, were identified in 3% of individuals with HCM.
 - The most common pathogenic/likely pathogenic variants of the DCM phenotype were found in the *TTN* gene.
 - In our cohort, 24 novel variants not previously reported in the literature and associated with CM phenotype were identified, accounting for 29.6% of all detected pathogenic/likely pathogenic variants.
3. Hypertrophic cardiomyopathy phenotypic features differ depending on the genotype:
- Patients with pathogenic/likely pathogenic variants in genes associated with HCM are more likely to have an earlier onset of HCM with more pronounced LV hypertrophy and a higher 5-year HCM SCD risk. A positive HCM genotype is associated with earlier adverse events.
 - Truncating gene variants were related to a more severe HCM phenotype.
 - Pathogenic/likely pathogenic variants of the *MYH7* gene are associated with more frequent atrial fibrillation at primary evaluation and more pronounced myocardial fibrosis in the LV septum compared with pathogenic/likely pathogenic variants of the *MYBPC3* gene.
 - Differences in the HCM phenotype of individual *MYBPC3* gene variants and variant groups and *MYH7* gene variants groups were observed depending on their localisation in the protein structure; however, larger sample size studies are needed for confirmation.
4. Molecular and functional characterisation of novel variants provides a more comprehensive understanding of the disease mechanism and improves early diagnosis and prognosis for patients, thus enabling timely treatment and first-degree relatives referral for genetic testing:
- The rare *TTR* variant c.302C>T was associated with cardiac ATTRv. A homozygous variant of this gene was previously undescribed and may be related with an earlier disease onset and neurological impairment compared to the heterozygous state.
 - Protein structure analysis revealed that a previously undescribed *DNMT3A* variant c.2324C>A affects the structure and function of the protein. The clinical manifestation of this variant is

variable, and aortic dilatation, cardiomyopathy, and valvular heart disease may be the main complications of this syndrome.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Genetic counselling and testing are recommended for patients diagnosed with the CM phenotype.
2. If no genetic cause or VUS in genes associated with CM are identified, it is recommended to perform regular reanalysis of NGS data every few years and to seek broader opportunities for multi-omic and functional analyses.
3. When evaluating NGS data in patients with a predominant CM phenotype, it is recommended to also analyse variants of genes associated with other hereditary cardiovascular diseases.
4. Following the identification of a pathogenic/likely pathogenic variant of the gene associated with CM, cascade genetic within the family is recommended, and relatives who have been identified as carriers of a familial pathogenic/likely pathogenic variant should be followed up periodically for the development of CM phenotype.
5. Clinical management and prediction of clinical course in CM should incorporate the established genotype–phenotype correlation data, especially those related to identified pathogenic/likely pathogenic and truncating variants.
6. For patients with ATTR, if a homozygous pathogenic/likely pathogenic variant in the *TTR* gene is identified, a close follow-up, early disease-specific treatment, and neurological examination are recommended.
7. Pathogenic variants in the *DNMT3A* gene and TBRS should warrant close monitoring for aortic dilatation and valvular heart disease, as these conditions can progress rapidly.

11. INFORMACIJA APIE DISERTANTĘ

Išsilavinimas. 2010–2016 m. mokėsi Vilniaus universiteto Medicinos fakultete, įgijo medicinos magistro laipsnį ir gydytojo kvalifikaciją. 2016–2020 m. tęsė studijas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto kardiologijos rezidentūros programoje, įgijo gydytojo kardiologo profesinę kvalifikaciją. 2018 m. stažavosi Nyderlanduose, Roterdame, Erasmus universiteto medicinos centre (angl. *Erasmus University Medical Center, Erasmus MC*). 2023 m. dalyvavo 7-uosiuose Europos žmogaus genetikos draugijos kardiogenetikos mokymuose (angl. *Seventh European Society of Human Genetics Training Course on Cardiac Genetics*) Mančesteryje, Jungtinėje Karalystėje.

Darbo patirtis. 2017–2020 m. dirbo VUL SK Įgimtų širdies ydų poskyrio medicinos gydytoja. 2018–2020 m. – VUL SK Retų ligų koordinavimo centro vyresnioji specialistė darbui su referencijos centrais. 2020–2021 m. – gydytoja kardiologė VšĮ Krikščionių medicinos centre. Nuo 2020 m. dirba gydytoja kardiologe VUL SK Kardiologijos ir angiologijos centre, Įgimtų širdies ydų poskyryje ir Kardiologo konsultacijų poskyryje. Konsultuoja pacientus, sergančius kardiomiopatijomis ir širdies amiloidoze. Nuo 2021 m. – gydytoja kardiologė UAB „Meliva“ („Kardiolitos klinikos“). 2022 m. gruodžio mėn. buvo išvykusi pagal mainų programą į Madridą, Ispaniją (priėmusi gydymo įstaiga – angl. *Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda*).

Mokslinių tyrimų sritys: kardiomiopatijos, įgimtos širdies ydos.

Akademinei veikla. Nuo 2023 m. – Vilniaus universiteto lektorė, veda kardiologijos ciklo seminarus studentams anglų kalba.

12. PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

Publikacijų disertacijos tema sąrašas

Nr.	Nuoroda ir DOI	Kvartilė	IF
1.	Žebrauskienė D, Sadauskienė E, Masiulienė R, Aidietienė S, Šiaudininė A, Pečeliūnas V, Žukauskaitė G, Žurauskas E, Valevičienė N, Barysienė J, Preikšaitienė E. Rare c.302C>T TTR variant associated with transthyretin amyloidosis. <i>Medicina (Kaunas)</i> 2024; 60(2): 237. doi: 10.3390/medicina60020237.	Q2	2,4
2.	Zebrauskiene D, Sadauskiene E, Dapkunas J, Kairys V, Balciunas J, Konovalovas A, Masiulienė R, Petraityte G, Valeviciene N, Mataciunas M, Barysiene J, Mikstiene V, Tomkuvienė M, Preiksaitiene E. Aortic disease and cardiomyopathy in patients with a novel DNMT3A gene variant causing Tatton-Brown-Rahman syndrome. <i>Clin Epigenetics</i> 2024; 16(1): 76. doi: 10.1186/s13148-024-01686-y.	Q1	4,4
3.	Žebrauskienė D, Sadauskienė E, Puronaitė R, Masiulienė R, Vaišnorė R, Bratčikovienė N, Valevičienė N, Barysienė J, Jakaitienė A, Preikšaitienė E. Genotype-phenotype relationship in hypertrophic cardiomyopathy. <i>Genes (Basel)</i> 2025; 16(9): 1090. doi: 10.3390/genes16091090.	Q2	2,8

Pranešimai disertacijos tema, skaityti tarptautinėse konferencijose

1. **Jančauskaitė D,** Sadauskienė E, Aidietienė S, Bertašiūtė A, Pečeliūnas V, Bileišienė N, Barysienė J, Preikšaitienė E. Elektroninis pranešimas „Rare p.Ala101Val *TTR* variant associated with transthyretin amyloidosis” 17-oje Miokardo ir perikardo ligų darbinės grupės nuotolinėje konferencijoje (angl. *The 17th Conference on Myocardial & Pericardial Diseases*), 2021 m. spalio 8–9 d.
2. **Jančauskaitė D,** Masiulienė R, Sadauskienė E, Barysienė J, Mikštienė V, Preikšaitienė E. Elektroninis standinis pranešimas „Aortic disease and cardiomyopathy in patient with a novel variant in the *DNMT3A* gene causing Tatton-Brown-Rahman syndrome“ Europos žmogaus genetikos

konferencijoje (angl. *European Human Genetics Conference 2022*), 2022 m. birželio 11–14 d., Viena (Austrija).

3. **Žebrauskienė D**, Sadauskienė E, Aidietienė S, Šiaudininė A, Pečeliūnas V, Barysienė J, Preikšaitienė E. Elektroninis standinis pranešimas „A homozygous rare TTR variant of transthyretin amyloidosis“ Europos žmogaus genetikos konferencijoje (angl. *European Human Genetics Conference 2023*), 2023 m. birželio 10–13 d., Glazgas (Jungtinė Karalystė).
4. **Žebrauskienė D**, Purnaitė R, Sadauskienė E, Masiulienė R, Preikšaitienė E, Jakaitienė A. Standinis pranešimas „Multiple regression models for predicting rare outcomes in hypertrophic cardiomyopathy“ 44-ojoje kasmetinėje Tarptautinės klinikinių biostatistų asociacijos konferencijoje (angl. *44th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*), 2023 m. rugpjūčio 27–31 d., Milanas (Italija).
5. **Žebrauskienė D**, Sadauskienė E, Masiulienė R, Barysienė J, Preikšaitienė E. Elektroninis standinis pranešimas „Analysis of the clinical and molecular characteristics of *MYBPC3* and *MYH7* related hypertrophic cardiomyopathy“ Europos žmogaus genetikos konferencijoje (angl. *European Human Genetics Conference 2024*), 2024 m. birželio 1–4 d., Berlynas (Vokietija).
6. **Žebrauskienė D**, Sadauskienė E, Purnaitė R, Masiulienė R, Kundelis R, Barysienė J, Jakaitienė A, Preikšaitienė E. Žodinis standinis pranešimas „Genotype-phenotype relationship in hypertrophic cardiomyopathy“ Europos kardiologų draugijos kongrese (angl. *ESC Congress 2024*), 2024 m. rugpjūčio 30–rugsėjo 2 d., Londonas (Jungtinė Karalystė).
7. **Žebrauskienė D**, Sadauskienė E, Purnaitė R, Masiulienė R, Barysienė J, Jakaitienė A, Preikšaitienė E. Elektroninis standinis pranešimas „The genotype and phenotype relationships for *MYBPC3* in hypertrophic cardiomyopathy“ Europos žmogaus genetikos konferencijoje (angl. *European Human Genetics Conference 2025*), 2025 m. gegužės 24–27 d., Milanas (Italija).

Pranešimai disertacijos tema, skaityti vietinėse konferencijose

1. **Žebrauskienė D**, Masiulienė R, Sadauskienė E, Barysienė J, Mikštienė V, Preikšaitienė E. Žodinis pranešimas „*MYBPC3* geno patogeninių variantų fenotipinė raiška ir genotipo analizė pacientams, sergantiems hipertrofine kardiomiopatija“ 15-ojoje Lietuvos jaunųjų mokslininkų konferencijoje „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“, 2022 m. lapkričio 24 d., Vilnius (Lietuva).

2. **Žebrauskienė D**, Sadauskienė E, Preikšaitienė E. Žodinis pranešimas „Paveldimų kardiomiopatijų genetinės priežastys ir genotipo–fenotipo sąsajos“ seminare „Fundamentiniai mokslai – kardiologijai“, 2023 m. lapkričio 9 d., Vilnius (Lietuva).

Kitos mokslinės publikacijos tarptautiniuose mokslo leidiniuose, turinčiuose cituojamumo rodiklį *Clarivate Analytics Web of Science (CA WoS)* duomenų bazėje:

1. Brida M, Lebid IH, Prokselj K, Pavsic N, Antonova P, Komar M, Tomkiewicz-Pajak L, Kecskemeti D, Balint HO, Kostovska ES, Sesoska HC, **Žebrauskiene D**, Gumbiene L, Strenge A, Paeglite-Pulke S, Valkovicova T, Simkova I, Kratunkov P, Tagen R, Panfile E, Kovačević-Preradović T, de Rosa S, Gatzoulis MA. Adult Congenital Heart Disease patients understanding of their condition in Central and South-Eastern Europe: current status and opportunity for addressing shortfalls and for better care. *Eur J Prev Cardiol* 2025; zwaf207. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf207.
2. Rudienė V, Kaplerienė L, Laukytė-Slėnienė M, **Žebrauskienė D**, Averjanovaitė V, Šileikienė V, Zeleckienė I, Matačiūnas M, Gumbienė L, Grigonienė E. The impact of COVID-19 infection on patients with severe chronic pulmonary hypertension: a prospective study from a single referral center. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60(5): 750.
3. Rudienė V, Kaplerienė L, **Jančauskaitė D**, Meškėnė E, Palevičiūtė E, Laukytė-Slėnienė M, Gasiūnaitė D, Ramašauskaitė D, Jurevičienė E, Gumbienė L. Pregnancy in congenital heart disease, complicated by pulmonary arterial hypertension – a challenging issue for the pregnant woman, the foetus, and healthcare professionals. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(4): 476.
4. Kaemmerer AS, Gorenflo M, Huscher D, Pittrow D, Ewert P, Pausch C, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Kozlik-Feldmann R, Skride A, Stähler G, Vizza CD, Jureviciene E, **Jancauskaite D**, Gumbiene L, Ewert R, Dähnert I, Held M, Halank M, Skowasch D, Klose H, Wilkens H, Milger K, Jux C, Koestenberger M, Scelsi L, Brunnemer E, Hofbeck M, Ulrich S, Vonk Noordegraaf A, Lange TJ, Bruch L, Konstantinides S, Claussen M, Löffler-Ragg J, Wirtz H, Apitz C, Neidenbach R, Freilinger S, Nemes A, Opitz C, Grünig E, Rosenkranz S. Medical treatment of pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: updated and extended results from the International

COMPERA-CHD Registry. Cardiovasc Diagn Ther 2021; 11(6): 1255–1268.

5. **Jančauskaitė D**, Rudienė V, Jakutis G, Geenen LW, Roos-Hesselink JW, Gumbienė L. Residual pulmonary hypertension more than 20 years after repair of shunt lesions. Medicina (Kaunas) 2020; 56(6): 297.
6. **Jančauskaitė D**, Rudienė V, Matačiūnas M, Zakarkaitė D, Petrulionienė Ž, Gumbienė L. Cardiac imaging in a patient with differential clubbing. Kardiolog Pol 2020; 78(5): 465–466.
7. Gumbienė L, Kaplerienė L, **Jančauskaitė D**, Laukytė-Slėnienė M, Jurevičienė E, Rudienė V, Palevičiūtė E, Matačiūnas M, Šileikienė V. Insights to correlations and discrepancies between impaired lung function and heart failure in Eisenmenger patients. Pulm Circ 2020; 10(1): 1350650120909729.

Kitos mokslinės publikacijos

1. Gabartaitė D, **Jančauskaitė D**, Mikštienė V, Preikšaitienė E, Norvilas R, Valevičienė N, Marinskis G, Aidietis A, Barysienė J. Two novel variants in genes of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a case report. Acta Medica Lithuanica 2021; 28(1).
2. **Jančauskaitė D**, Sadauskienė E, Barysienė J, Preikšaitienė E. Genetinių tyrimų praktinė reikšmė diagnozuojant paveldimas kardiomiopatijas. Sveikatos mokslai 2020; 30(3): 112–117.
3. Gabartaitė D, Barysienė J, **Jančauskaitė D**, Mikštienė V, Aidietienė S, Marinskis G, Aidietis A. Aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos / displazijos klinikinis atvejis ir literatūros analizė. Laboratorinė medicina 2018; 20(3): 203–212.
4. **Jančauskaitė D**, Šmigelskaitė A, Mikštienė V, Barysienė J, Tunold A, Marinskis G, Aidietis A. Genetic disease modifying future career: a case report of long QT syndrome. J Clin Case Rep 2018; 8: 1081.
5. Šalkevič R, **Jančauskaitė D**, Mikštienė V, Katliorienė Ž, Černiauskienė V, Gumbienė L, Barysienė J, Marinskis G, Aidietis A. CACNA1C geno pokyčių sukeltos ilgo QT intervalo sindromo 8 tipas: literatūros apžvalga ir variantų analizė. Laboratorinė medicina 2018; 20(1): 13–20.

*2022 m. liepos mėn. autorės pavardė pakeista iš Jančauskaitės į Žebrauskienę.

13. PADĖKA

Noriu nuoširdžiai padėkoti darbo mokslinei vadovei prof. E. Preikšaitienei ir konsultantei doc. E. Sadauskienei už jų nuolatinį palaikymą, profesionalią pagalbą, vertingas išvalgas ir įkvepiantį pavyzdį.

Dėkoju prof. Jūratei Barysieniui už palaikymą ir galimybę atlikti tyrimą VUL SK Ambulatorinės kardiologijos centre.

Esu labai dėkinga Romai Puronaitei už pagalbą kuriant duomenų bazės skaitmeninę aplinką ir atliekant duomenų statistinę analizę. Taip pat nuoširdžiai ačiū prof. Audronei Jakaitienei ir dr. Nomedai Bratčikovienei už patarimus biomedicininės statistikos klausimais.

Labai dėkoju prof. N. Valevičienei už pagalbą vertinant trūkstamus širdies magnetinio rezonanso tomografijos duomenis.

Esu labai dėkinga Rūtai Masiulienei ir Ričardui Kundeliui, padėjusiems suvesti tiriamųjų duomenis į duomenų bazės sistemą.

Tariu ačiū VU Žmogaus ir medicininės genetikos katedros bei Gyvybės mokslų centro mokslininkams už bendradarbiavimą ir suteiktą galimybę atlikti tarpdisciplininius tyrimus.

Dėkoju VUL SK Kardiologo konsultacijų ir Įgimtų širdies ydų poskyrių kolegoms ir personalui, prisidėjusiems prie šio mokslinio tyrimo įgyvendinimo.

Esu dėkinga visiems pacientams ir jų šeimų nariams, sutikusiems dalyvauti tyrime.

Dėkoju recenzentams dr. Birutei Burnytei, dr. Ingridai Domarkienei ir prof. dr. Sigitai Glaveckaitei už skirtą laiką ir vertingas pastabas.

Nuoširdžiai dėkoju savo vyrui Giedriui ir artimiesiems už nuolatinę paramą, supratingumą ir kantrybę.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 25 egz.