

הערכה גנטית של קרדיומיופתיות - סקירת קווים מנחים

יעל פלד, דב פריימרק, מיכאל ארד

מכון הלב והשירות לאיספיקת לב, ביה"ח שיבא, תל השומר וביה"ס לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

רקע

בשנת 1865 תיעד המיר גרגור מנדל תורשה של כמה תכונות באפונת הגינה, והוכיח כי קיימת חוקיות מבוססת סטטיסטית בהורשת התכונות. מאז ועד היום חלה התפתחות עצומה של מדע הגנטיקה וביסוס ההכרה במרכיב התורשתי של מחלות שונות, ובכללן מחלות שריר הלב (הקרדיומיופתיות).

ההתפתחות המואצת של טכנולוגיות ריצוף דנ"א מאפשרת כיום את זיהוי הבסיס המולקולרי של חלק ניכר של המחלות, דבר שתורם להבנה עמוקה יותר של הפתופיזיולוגיה שלהן ומאפשר פיתוח ושכלול אמצעי אבחון למחלות אלה. הדבר צפוי ליעל את הטיפול, בתקווה לשפר את הפרוגנוזה של החולים ובכלל זה חולי הקרדיומיופתיות.

ההתייחסות לאבחון הגנטי והשלכותיו בתחום הקרדיולוגיה הייתה פזורה לאורך השנים במסמכים שונים, והתקדמה לחקר ולאפיון הסוגים השונים של מחלות שריר הלב ואריתמיות. הקלסיפיקציה המקורית של קרדיומיופתיות מחלקת אותן לקרדיומיופתיה היפרטרופית (HCM), קרדיומיופתיה מורחבת (DCM) וקרדיומיופתיה רסטרקטיבית (RCM). אליהן נוספו סוגים נוספים, ועם העיקריים שבהם נמנים קרדיומיופתיה של חדר ימין, המוכרת גם בשם arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD), ולאחרונה גם מצב הקרוי left ventricular non-compaction (LVNC), שמתאפיין בטרבקולציות של שריר המתבלטות לתוך חלל חדר שמאל, עם או בלי פתולוגיה נוספת. הקורא מופנה לספרות הרלוונטית, ובפרט לקלסיפיקציה של קרדיומיופתיות שפורסמו לאחרונה הן מטעם האיגוד האמריקאי (AHA/ACC) [1] והן מטעם האיגוד האירופי (ESC) [2]. זה המקום לציין שבחלק גדול מהמקרים, מחלות שריר הלב הראשוניות הן תורשתיות. כיום ניתן להגדיר את המוטציה האחראית למחלה ב־50%–70% מהחולים בקרדיומיופתיה היפרטרופית וכ־50% מחולי ARVD, זאת לעומת 20% בלבד בקרדיומיופתיה מורחבת. לאחרונה פורסם על ידי ה־Heart Failure Society of America [3] מסמך המפרט את הקווים המנחים למעקב קליני ולעיבוד גנטי במשפחות עם קרדיומיופתיה. המאמר הנוכחי סוקר מסמך זה מנקודת ראות של קלינאים העוסקים בקרדיומיופתיות ובאיספיקת הלב.

אבני דרך בהתפתחות האבחון הגנטי של מחלות הלב

בעבודה שפרסמו ב־1999 תיארו Mestroni ושות' [4] את המאפיינים הקליניים וצורת התורשה של DCM משפחתית. עבודתם מדגישה את החשיבות של ביצוע הערכה קלינית של קרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולה עם קרדיומיופתיה.

בסמוך לכך פרסמה קבוצת חוקרים זו קווים מנחים לבירור ולאבחון של DCM בכלל ו־DCM משפחתי בפרט [5]. המאמר מציע קריטריונים

לאבחון, הגדרת הסטטוס הקליני של בני המשפחה ופרוטוקול מובנה לגבי מבחנים קליניים ומעבדתיים במשפחות.

שיתוף פעולה בין ה־ACC וה־ESC הניב ב־2003 מסמך הסכמה של פורום מומחים לגבי אבחון וטיפול ב־HCM [6]. במסמך זה מודגשת החובה להתייחס לאופייה המשפחתי של המחלה, המועברת לרוב בתורשה אוטוזומלית דומיננטית. המחברים מצביעים על חשיבות הסקר הקליני והמעקב התקופתי אחר קרובים מדרגה ראשונה של החולים. המומחים מדגישים כי גילוי המוטציה הגורמת מחלה באמצעות אנליזת דנ"א היא השיטה הבדוקה ביותר לאבחון של קרדיומיופתיה היפרטרופית, אבל גם מציינים את הבעייתיות הקיימת בטכנולוגיה זו.

ייעוץ גנטי ומשפחתי מומלץ לחולים עם קרדיומיופתיות ולמשפחותיהם והינו מרכיב חיוני בהערכה, באבחון ובטיפול במחלה

ב־2006 פרסמו ה־ACC וה־ESC קווים מנחים לטיפול בהפרעות קצב חדריות [7].

לראשונה יש התייחסות ספציפית לאנליזה גנטית במסגרת בירור תסמונות אריתמיות. המסמך מדגיש

כי אנליזה גנטית במשפחות עם חולים בקרדיומיופתיה היפרטרופית עשויה להועיל, מאחר שהיא יכולה לעזור באבחון המחלה בטרם הופעת התסמינים הקליניים. לכן האבחנה הגנטית היא בעלת ערך מעשי, ומסייעת בייעוץ גנטי ובסיווג הסיכונים של המחלה. המסמך מתייחס גם ל־DCM ול־ARVD, אולם המחברים מסכמים כי הידע הקיים בנוגע למחלות אלו הינו מצומצם יותר.

ההכרה בהתפתחות המואצת של גנטיקה מולקולרית בקרדיולוגיה באה לידי ביטוי גם בהגדרה ובסיווג מחדש של הקרדיומיופתיות על ידי ה־AHA [1] כפי שפורסמה ב־2006.

המסמך האמריקאי מרחיק לכת עד כדי כך שהוא מכליל תסמונות אריתמיות על רקע מוטציות בתעלות (channelopathies) בתוך הספקטרום הקליני של מחלות שריר לב ראשוניות. נייר העמדה לסיווג הקרדיומיופתיות [2] שפרסם ה־ESC ב־2007 מתייחס למרכיב המשפחתי של מחלות אלה על ידי תת־חלוקתן לפי נוכחות/היעדר מרכיב משפחתי בכל אחת מהן. המסמך שדון במאמר הנוכחי [3] פורסם בתחילת 2009, ומארגן את ההמלצות על פי פנוטיפ הקרדיומיופתיה.

שיטת הדירוג להמלצות

השימוש במבחנים גנטיים לשם סיווג הקרדיומיופתיות הינו חדש יחסית. לא נעשו מחקרים קליניים מבוקרים שיצביעו על ערכו המעשי של המבחן הגנטי כמסייע לשיפור תוצאות הטיפול. לפיכך עשו מחברי ההנחיות [3] שימוש בשני הקריטריונים הבאים לצורך סיווג איכותי של דרגת התימוכין המדעי (Level of evidence) להמלצות.

ותוצאותיהן, ואינטגרציה של ידע זה לבניית תוכנית טיפול ומעקב. גישה אבחנתית-טיפולית זו נסמכת על תימוכין מדעי בדרגה A.

הפניה למרכזים המתמחים בהערכה גנטית

ההערכה הגנטית הינה תהליך מורכב ודינמי, הנובע מריבוי מוטציות וגנים למחלה ומהתפתחויות מואצות בתחום, המחייבים התעדכנות שוטפת מצד הרופא המטפל. במצב המיטבי, הרופא המטפל יהיה בעל כישורים קליניים וידע גנטי על מנת להביא לאינטגרציה של תהליכי האבחון והטיפול בחולה ובבני משפחתו. פעמים רבות דרישות אלה הן מעבר למיומנותו של הרופא הראשוני או הקרדיולוג הקליני. במקרים אלה יש להשלים את היעוץ וההערכה הגנטית במרכזים המתמחים בכך.

שיטת עבודה זו מאפשרת נגישות של הרופא המטפל לשאר בני המשפחה, מעקב שוטף אחר מצבם הקליני, ומתן טיפול מוקדם במידת הצורך. ריכוז הנתונים הגנטיים והמשפחתיים מאפשר לצוות המטפל לספק ייעוץ באשר למידת החדירות של המחלה במשפחה וההיארעות שלה בקרב הצאצאים (reproductive risk assessment). יתרון נוסף של מדיניות טיפול זו הוא האפשרות להקים בסיס נתונים רחב שיכלול משפחות רבות – דבר שסייע בצבירת ניסיון, בחקר המחלה ובפיתוח אמצעי אבחון וטיפול חדישים. דרגת התימוכין המדעי להמלצה זו הינה B.

1. תוקף קליני: מהי מידת ההתאמה שבין תוצאת הבדיקה ובין הקרדיומיופתייה הנבדקת?

A: התאמה גבוהה בין המבחן הגנטי הספציפי או הבדיקה הקלינית לבין הקרדיומיופתייה הנבדקת, הנסמכת על מחקרים גדולים רב-מרכזיים.

B: התאמה גבוהה בין המבחן הגנטי הספציפי או הבדיקה הקלינית לבין הקרדיומיופתייה הנבדקת, הנסמכת על עבודות קטנות או עבודות ממרכז בודד.

C: ההתאמה בין המבחן הגנטי הספציפי או הבדיקה הקלינית לבין הקרדיומיופתייה הנבדקת נסמכת על תיאורי מקרה.

2. ישימות: מהי התועלת הצפויה מביצוע המבחן לתוצאות הטיפול בחולה?

A: עבודות קליניות, מבוקרות ואקראיות.

B: תצפיות קליניות פרוספקטיביות.

C: דעת מומחים, עבודות תצפיתניות, ממצאים אפידימיולוגיים.

ייעוץ גנטי

ייעוץ גנטי ומשפחתי מומלץ לחולים עם קרדיומיופתייות ולמשפחותיהם והינו מרכיב חיוני בהערכה, באבחון ובטיפול במחלה. הליך זה כולל את יידוע החולה והמשפחה לגבי אופן העברת המחלה, איתור בני המשפחה שבסיכון, הבנת משמעות הבדיקות הגנטיות

טבלה 1:

פירוט ההמלצות ודרגת התימוכין המדעי, בהתאם לפנוטיפ

מחלת שריר לב המשולבת בביטויים חוץ לבניים	RCM רמת תימוכין מדעי	LVNC רמת תימוכין מדעי	ARVD רמת תימוכין מדעי	DCM רמת תימוכין מדעי	HCM רמת תימוכין מדעי	
A	B	A	A	A	A	אנמנזה משפחתית של 3 דורות לפחות אצל כל חולה עם קרדיומיופתייה
A	B	B	A	A	A	ביצוע סקר קליני מוקדם לקרדיומיופתייות אצל קרובי משפחה מדרגה ראשונה אשר אינם סובלים מהמחלה
NA	C מדי 3-5 שנים החל בגיל הבגרות	C מדי 3 שנים החל בילדות	C מדי 3-5 שנים החל בגיל 10	B מדי 3-5 שנים החל בילדות	B אחת לשנה בגיל ההתבגרות, אחרי כן אחת ל-3 שנים עד גיל 30, ואחרי כן רק בהופעת תסמינים	תדירות הסקר הקליני הקרובים א'תסמיניים בהיעדר אבחנה גנטית
NA	C מדי שנה בילדות, ובהמשך מדי 3-1 שנים	C מדי שנה בילדות, ובהמשך מדי 3-5 שנים	C מדי שנה בגילאים 10-50	B מדי שנה בילדות, ובהמשך מדי 3-1 שנים	B אחת לשנה בגיל ההתבגרות, אחרי כן מדי 3 שנים עד גיל 30, ואחרי כן מדי 5 שנים	תדירות הסקר הקליני בנושאים של מוטציה ללא תסמיני מחלה
A	C	C	A	B	A	המלצה לבצע בדיקות גנטיות בבן משפחה עם ביטוי קליני מובהק ביותר של המחלה #

NA – אין התייחסות ספציפית למצב זה בהמלצות. בגלל המהלך הקשה של מחלות לב המופיעות כחלק מתסמונת, אנו מומלצים להוזהר בחומרה תוך התבססות על הנחיה הנוגעת לפנוטיפ הלבבי העיקרי במשפחה.
סקר למחלת Fabry מומלץ עבור גברים עם היפרטרופיה לבבית לא מוסברת וצורת העברה ספורדית או שאינה אוטוזומלית דומיננטית (רמת תימוכין מדעי B).

האנמנזה המשפחתית

תיעוד מפורט של בני משפחתם של החולים בקרדיומיופתיה מסייע לקביעת הבסיס המשפחתי של המחלה. בבני משפחה אחרים ייתכנו פנוטיפים ייחודיים שיכולים לכוון לסוג מסוים של קרדיומיופתיה (דוגמאות: איספיקת כליות ונירופתיה כביטוי ל-FABRY; WPW והפרעות הולכה כביטוי למחלת אגירת גליקוגן; חירשות עצבית + מיופתיה כרמז למחלה מיטוכונדריאלית ועוד). במסגרת הערכה של חולה עם מחלת שריר לב, מומלץ לבנות עץ משפחה שיכלול מידע רפואי על לפחות 3 דורות (2 דורות לפני החולה, ובמידת האפשר דורות נוספים). רמת התימוכין המדעי להמלצה זו הינה A עבור כל הפנוטיפים, למעט עבור RCM עם רמת תימוכין מדעי להמלצה מדרגה B.

סקר קליני אצל קרובי משפחה מדרגה ראשונה אשר אינם סובלים מתסמיני המחלה

ההמלצות לביצוע סקר קליני גם בקרב בני משפחה חופשיים מתסמינים מבוססות על תצפיות כי טיפול מוקדם או המלצות לשינוי באורח חיים, אשר קיימים עבור רוב המחלות, עשויים להשפיע משמעותית על מהלך המחלה [8,9]. יש להמליץ על ביצוע סקר קליני לאבחון אפשרי של קרדיומיופתיה אצל קרובים איתסמיניים מדרגה ראשונה או כאלה שטרם נבדקו. יש להרחיב את הסקר לקרובי משפחה מדרגה ראשונה של כל קרוב שיאובחן כסובל מהמחלה. רמת העדויות המדעיות התומכות בהמלצה זו מסווגות בהתאם לפנוטיפ, כמפורט בטבלה 1.

הסקר הקליני בקרובים איתסמיניים ללא עדות למחלה יכול לזווג את האנמנזה, (עם התייחסות ספציפית לתסמיני איספיקת לב, הפרעות קצב, קדם-עילפון ועילפון), בדיקה גופנית (עם התייחסות מיוחדת למערכת הלב ולשרירי השלד), אק"ג ואקו־דופלר. בדיקות נוספות תבוצענה לפי התוויות מיוחדות או כאשר מתעורר חשד לקיום מחלה: קראטין קינאזה בנוכחות מיופתיה, הולטר ב־HCM וב־ARVD, מבחן מאמץ ב־HCM וב־SAECG ו־MRI ב־ARVD. דרגת התימוכין המדעי להמלצה זו היא B.

הבירור הקליני במשפחות מוגבל על ידי שונות פנוטיפים וחדירות תלויות גיל (הבדלים בין בני המשפחה ביחס לגיל שבו מופיע הביטוי הקליני הראשון של המחלה). גם בירור גנטי שלילי אינו שולל את האפשרות של קיום בסיס משפחתי למחלה, זאת בשל מגוון הגורמים הגנטיים למחלות (genetic heterogeneity) ומגבלות הרגישות של הבדיקות.

לכן מומלץ לחזור על סקר קליני בבני משפחה איתסמיניים במרווחי הזמן כמפורט בטבלה 1, הן כאשר לא בוצע אבחון גנטי והן כשתוצאת המבחן היא שלילית. עם זאת, במקרים שבהם הסבירות לקיומה של מחלה משפחתית ולהתפתחות מחלה עתידית אכן נמוכה, ניתן להקטין את תדירות הסקר הקליני (ניתן לחשוב על מצב שכזה ב־DCM ללא סיפור משפחתי ובנוכחות בדיקות סקר שליליות). לעומת זאת, אם זוהתה מוטציה, הרי שתדירות הסקר הקליני המוצעת בנשאים היא גבוהה יותר, כיוון שהסבירות להתפתחות מחלה עתידית גם גבוהה. כאשר מופיעים תסמינים מחשידים לקרדיומיופתיה יש לבצע את הסקר הקליני מוקדם ככל האפשר, ולהעביר החולה למעקב וטיפול לפי המקובל בקרדיומיופתיה הנתונה. חולים/נבדקים אלה ייבדקו אחת לשנה לכל הפחות.

אבחון גנטי מולקולרי

בדיקות גנטיות תבוצענה בדנ"א שיופק מדמו (או רקמה אחרת, אם מדובר בנתיחה שלאחר המוות) של בן המשפחה שבו מתקיים הביטוי הקליני המובהק ביותר של המחלה. הסקר הגנטי ייעשה על ידי בדיקת הגנים המועמדים (candidate genes): גנים ספציפיים שניתנים לבדיקה ושנבחרים בהתבסס על הפנוטיפ הקרדיאלי, בהתאם לעקרון genotype-phenotype relationships. מאות

היתרון של האבחון הגנטי: שחרור ממעקב הסרת חרדה ב־50% מהקרובים לצד סימונם הוודאי של אלה הזקוקים למעקב קפדני

מוטציות שונות תוארו במחלות אלה, ולכל משפחה יש בדרך כלל מוטציה "פרטית" משלה. מלבד מקרים נדירים שבהם מוטציה מסוימת נפוצה באזור גיאוגרפי כלשהו, לא מקובל לבצע סקר מוטציות ידועות, אלא לרצף את האקסונים והאזורים הסמוכים

בגן המטרה. רמת הסימוכין המדעי להמלצה זו משתנה בהתאם לפנוטיפ, כמפורט בטבלה מספר 2.

עבור נתונים לגבי גנים ומוטציות ספציפיים ואפיונים קליניים, הקורא מופנה לאתר של Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

הערכה גנטית אצל הפרט עם המחלה הקלינית המתועדת ביותר מעלה את הסבירות לזיהוי נכון של מאפייני המחלה, מה שמאפשר בחירה נכונה של הגנים המועמדים ומעלה את הסיכוי למציאת המוטציה. לאחר שזוהתה המוטציה גורמת המחלה, ניתן להמשיך לאבחון גנטי של יתר בני המשפחה ללא תלות בסטטוס הקליני. תהליך הבדיקה למוטציה נקודתית הינו פשוט וזול לאין שיעור.

פירוט גנים מועמדים הניתנים לבדיקה מובא בטבלה 2. עבור קרדיומיופתיה היפרטרופית, קרדיומיופתיה אריתמוגנית ומחלות שריר לב הקשורות לביטויים חוץ־לביים, קיימות קבוצות גנים מוגדרות היטב לקיים את הסקר הגנטי. רמות התימוכין הן המובהקות ביותר (דרגה A).

המקרה של קרדיומיופתיה מורחבת הינו בעייתי בשל הטרוגניות גנטית ושכיחות נמוכה יחסית של מעורבות כל גן נתון. במקרה זה מומלץ לבצע בדיקה לגן LMNA בחולים עם מעורבות בולטת של מערכת ההולכה ו/או אריתמיה חדרית/על־חדרית ו/או סימני מעורבות של שרירי השלד.

הכלל הוא שהסיכוי למצוא את המוטציה עולה כאשר מדובר במחלה משפחתית בעליל, דהיינו שניים או יותר פרטים נגועים במשפחה. שיקול זה רלוונטי במיוחד בעת הפניה לבירור גנטי במחלות שבהן הסיכוי למצוא מוטציה הינו נמוך, כגון DCM או RCM.

טיפול בהתבסס על פנוטיפ ותרומת האבחנה הגנטית

1. הטיפול התרופתי יינתן בהתבסס על הפנוטיפ וההמלצות שבקווים המנחים. להמלצה זו רמת תימוכין מדעי מדרגה A. המלצה זו תקיפה במיוחד עבור HCM ו־DCM, ומעוגנת בהנחיות קליניות רשמיות קיימות. במקרה של ARVD, LVNC ו־RCM ההנחיות הקליניות הרשמיות הקיימות הן דלות.
2. הטיפול הפולשני יבוסס על ההמלצות שמופיעות בקווים המנחים בהתאם לפנוטיפ. להמלצה זו רמת תימוכין מדעי מדרגה B. בחולים עם DCM ואריתמיה משמעותית או בנוכחות סיכון מוגבר לאריתמיה (לפי הסיפור המשפחתי או מוטציה בגן), יש לשקול

טבלה 2:

פירוט ההמלצות ודרגת התימוכין המדעי, בהתאם לפנוטיפ

פנוטיפ*	גנים מוצעים לבדיקה	חלבון	שכיחות במחלה משפחתית	שכיחות במחלה ספורדית	אפיונים קליניים/הערות
HCM	MYH7	β-myosin heavy chain	40%-30%	40%-30%	טווח גילאים רחב, היפרטרופיה קשה, אי ספיקה לבבית, מוות פתאומי
	MYBPC3	Myosin-binding protein C	40%-30%	40%-30%	לרוב מחלה קלה, תיתכן התייצגות בגיל מבוגר
	TNNT2	Cardiac troponin I	40%-30%	40%-30%	היפרטרופיה קלה, מוות פתאומי
	TNNT3	Cardiac troponin I	לא ידוע	5%-2%	מורפולוגיה של RCM בחלק מהקרבנים
	TPMI	α-tropomyosin	לא ידוע	5%-2%	
	ACTC	Cardiac actin	נדיר	נדיר	היפרטרופיה דיסטאלית/אפיקלית
	MYL2	Myosin regulatory light chain	נדיר	נדיר	היפרטרופיה מרבית בגובה השרירים הפילריים
	MYL3	Myosin essential light chain	נדיר	נדיר	היפרטרופיה מרבית בגובה השרירים הפילריים
DCM	LMNA	Lamin A/C	7.3%	3%	מעורבות בולטת של מערכת ההולכה, אריתמיה חדרית, CPK גבוה
	MYH7	β-myosin heavy chain	6.3%	3%	
	TNNT2	Cardiac troponin T	2.9%	1.6%	
	SCN5A	Sodium channel	לא ידוע	לא ידוע	מחלת מערכת ההולכה
	DES	Desmin	לא ידוע	לא ידוע	תיתכן מעורבות שריר שלד
	MYBPC3	Myosin-binding protein C	לא ידוע	לא ידוע	
	TNNI3	Cardiac troponin I	לא ידוע	לא ידוע	אוטוזומלי רצסיבי
	SGCD	d-sarcoglycan	נדיר	נדיר	
	TPMI	α-tropomyosin	נדיר	נדיר	
	ACTC	Cardiac actin	נדיר	נדיר	
	PLN	Phospholamban	נדיר	נדיר	
	DMD	Dystrophin	?	?	תאחיזה ל-α, עלית CPK, מיופתיה, תאחיזה ל-α, קומה נמוכה, נויטרופניה Non-compaction (Barth synd)
	TAZ	Tafazzin	נדיר	נדיר	
ARVD	DSP	Desmoplakin		16%-6%	מחלה קשה
	PKP2	Plakophilin-2		43%-11%	
	DSG2	Desmoglein-2		40%-12%	
	DSC2	-Desmocollin		נדיר	

* עבור RCM ו-LVNC המידע מוגבל ולכן אינו כלול בטבלה בשלב זה. הנתונים ב-ARVD אינם מבדילים בין מחלה משפחתית למחלה "ספורדית".
ב-HCM ניתן לזהות סיבה גנטית ב-35%-45% מהמקרים, ובעד 65% בנוכחות היסטוריה משפחתית חיובית.

4. הבדיקות הגנטיות למחלות שריר הלב אינן כלולות בסל הבריאות. קיימות כמה מעבדות שירות בחו"ל שמבצעות בדיקות אלה, בעלות של מאות עד אלפי דולרים. כאשר מוצאים את המוטציה בחולה הראשון, אבחון יתר בני המשפחה הינו הליך מידי וזול יחסית. נעשית עבודה להכניס את האבחון המשפחתי לסל הבריאות ולהכילו גם על הסקר הראשוני, לפחות במקרים הקשים של קרדיומיופתיה.
5. היות שמחלות שריר הלב מתבטאות לרוב בילדות המאוחרת או בבגרות, אין תמימות דעים לגבי מקומה של האבחנה הפרה נטלית במחלות אלה. בכל אופן, אבחון כזה הינו בריבוע רק כאשר כבר הוגדרה המוטציה במשפחה. אם מדובר בפנוטיפ קשה במיוחד, ניתן לשקול אבחון עוברי או קדם-השרשה (PGD) על מנת למנוע את העברת המוטציה לדור הבא.
6. LVNC הינו מצב מורפולוגי שמאובחן יותר ויותר בזכות טכניקות הדמיה מתקדמות באקו וב-MRI. בעוד בילדים LVNC תואר בפגים, בנוכחות מומים מולדים ובתסמונת Barth, במבוגרים נצפות לעתים טרבקולציות של LVNC בנוכחות קרדיומיופתיה אחרת ו/או במשפחות עם HCM DCM ו-RCM. המשמעות של LVNC ללא קרדיומיופתיה במשפחה אינה ברורה. אי לכך, הקלסיפיקציה של ESC לא הכירה ב-LVNC כקרדיומיופתיה נפרדת. אנו מבינים את הצורך בביצוע סקר קרובים ומעקב תקופתי אחר אדם עם LVNC מתוך מחשבה שהטרבקולציות יכולות להיות סימן ראשון להתהוות קרדיומיופתיה. ברם אינו משוכנעים ש-LVNC מבודד, ללא פנוטיפ אחר וללא מחלה/מומצא במשפחה מצדיק את ביצוע של בדיקות גנטיות או בדיקות סקר חוזרות בקרובים איתסמיניים. לפי הנחיות אחרות למעקב וטיפול ב-HCM כולל נייר העמדה [6], מעקב אחר קרובים איתסמיניים יתבצע לאחר גיל 30 אחת ל-5 שנים, עד גיל 40 לפחות או אפילו 50, בגלל ריבוי המקרים המסתמנים לראשונה בגילאים אלה.

השתלת דפיברילטור (AICD) עוד טרם ירידת מקטע הפליטה אל מתחת ל-35%.

אבחון מוטציה ספציפית כסיבה לקרדיומיופתיה אינו מנחה טיפול כשלעצמו. היתרון הגדול של האבחון הגנטי הינו שחרור ממעקב והסרת חרדה ב-50% מהקרובים שנדרשו לעבור בדיקות סקר חוזרות, לצד סימונם הוודאי של אלה הזקוקים למעקב קפדני. האינטגרציה של המאפיינים הקליניים הקשורים בגנים מסוימים, בשילוב עם הנתונים הקליניים של החולה ובני משפחתו, עשויה להשפיע על מדיניות הטיפול ואופן המעקב אחר קרובים איתסמיניים. לעתים יקבע הגן שבו נמצאה המוטציה או המוטציה הספציפית (מה שקרוי Malignant mutation), בשילוב עם הסיפור המשפחתי, את הסף לתחילת הטיפול התרופתי וטיפול מונע – כולל השתלת AICD. כך לדוגמה המקרה של DCM הנובעת ממוטציה בגן לחלבון (Lamin A/C LMNA), וקשורה להפרעות הולכה ולארתמיה חדרית. בחולים אלה תוארו הפרעות קצב מסכנות חיים גם ללא ירידה ניכרת בתפקוד החדר השמאלי. לכן כאשר ישנה התוויה לקוצב, יש לשקול התקדמות ישירה להשתלת AICD מניעתית. להמלצה זו רמת תימוכין מדעי C.

מודגש כי הנחיות אלו אינן מתייחסות לבדיקות מולקולריות פרה-נטליות, לסקר ילודים או לטיפול הפריה חוץ-גופית.

מודגש כי הנחיות אלו אינן מתייחסות לבדיקות מולקולריות פרה-נטליות, לסקר ילודים או לטיפול הפריה חוץ-גופית.

הערותינו למסמך זה

1. קיימת חפיפה בין הפנוטיפים של הקרדיומיופתיות השונות ושונות פנוטיפיות בתוך אותה המשפחה (לדוגמה RCM עם היפרטרופיה, HCM שהופך היפוקינטי ו-ARVC עם מעורבות חדר שמאל הנראה כ-DCM). הברור הגנטי אינו יכול בשום אופן להוות תחליף לברור הקליני היסודי בחולה הראשון ובבני משפחתו, ויש לערוך אך ורק לאחר הברור הקליני.
2. לפני ביצוע הברור הגנטי יש לקיים עם בני המשפחה דיון מעמיק על המגבלות וכן על המשמעות הפוטנציאליות של האבחנה אצל נשאים איתסמיניים גנטיים, כולל השלכות על תכנון משפחה, וכן מהבחינה החברתית, הפסיכולוגית, התעסוקתית, הביטוחית וכו'.
3. התקדמות ותפוצת טכנולוגיית הריצוף הגנטי הולידה דיווחים רבים על מוטציות בגנים שמעולם לא הוכחו כגורמי מחלה בשיטת התאחיזה הקלאסית. הכללתם של גנים אלה ברשימת הגנים המועמדים מעלה מאוד את עלות הבדיקות הגנטיות, ועלולה לאבחן שינויים גנטיים נדירים שלא ניתן להוכיח הקשר בינם לבין המחלה. הדבר נכון במיוחד בחולים בודדים ובמשפחות קטנות, שבהן לא ניתן להראות קשר בין מצב החולי לנוכחות השינוי הגנטי (segregation). אנו ממליצים להגביל סקר גנטי לחולה הבודד ללא סיפור משפחתי רק כאשר מדובר בפנוטיפ קשה ובמספר מצומצם של גנים מועמדים, שהקשר שלהם למחלה מובהק ביותר. לעומת זאת, כאשר מדובר במשפחה גדולה עם מספר רב של חולים, ניתן להרחיב את הסקר לגנים שאינם ניתנים לריצוף מסחרי (באמצעות תאחיזה) ועד כדי בדיקת תאחיזה כלל-גנומית (למטרות מחקר).

ביבליוגרפיה

1. Maron BJ, et al. Circulation 113:1807-16, 2006.
2. Elliott P, et al. Eur Heart J. 29:270-6, 2008.
3. Hershberger R, et al. J Card Fail. 15:83-97, 2009.
4. Mestroni L, et al. J Am Coll Cardiol. 34:181-90, 1999.
5. Mestroni L, et al. Eur Heart J. 20:93-102, 1999.
6. Maron BJ, et al. J Am Coll Cardiol. 42:1687-713, 2003.
7. Zipes DP, et al. Circulation. 114:e385-484, 2006.
8. Burkett EL, et al. J Am Coll Cardiol. 45:969-81, 2005.
9. Hershberger RE. J Cardiovasc Trans Res 1:137-43, 2008.