

بررسی اتیولوژی بیماران کاردیومیوپاتی و تقسیم بندی بیماران کاردیومیوپاتی بر اساس سیستم MOGE در جمعیت بیماران ایرانی مراجعه کننده به مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی

# معرفی و ضرورت اجرای طرح

- ▶ از زمان پیدایش نامگذاری (سال ۱۹۵۶) و طبقه بندی بیماری های کاردیومیوپاتی، تعاریف و سیستم های مختلفی معرفی شده است، نهایتاً در سال ۲۰۱۳، سازمان بهداشت جهانی سیستم MOGE(S) را که Arbustini و همکاران معرفی کردند به عنوان سیستم جدید تقسیم بندی (طبقه بندی) کاردیومیوپاتی ارائه کردند.
- ▶ کاردیومیوپاتی ها در این سیستم نامگذاری به عنوان ناهنجاری هایی معرفی می شوند که در آن ها عضله قلب به لحاظ مورفولوژیکی و عملکردی طبیعی نیست و این فنوتیپ در غیاب بیماری های زمینه ای دیگر اتفاق می افتد. کلیه پروتوکل های درمانی رایج بر اساس فنوتیپ و همچنین علائم و نشانه های بیماری است.
- ▶ طبقه بندی بر پایه فنوتیپ کاردیومیوپاتی ها (HCM ، DCM ، RCM ، ARVC ، LVNC) در واقع شکل ها (فرم ها) ی اصلی کاردیومیوپاتی ها را توصیف می کند، اما دلایل ایجاد آن ها را شرح نمی دهد.
- ▶ این باور مهم وجود دارد که کاردیومیوپاتی ها از لحاظ کلینیکی بسیار هتروژن هستند و در هر زیرگروه از فنوتیپ کاردیومیوپاتی ها، تفاوت هایی در جنس، سن شروع بیماری، درصد(نرخ، میزان) پیشرفت بیماری، ریسک(خطر) ابتلا به نارسایی قلبی آشکار و همچنین مرگ ناگهانی وجود دارد.
- ▶ اگر چه تشخیص بر اساس فنوتیپ همچنان از نظر بالینی کاربردی و مفید است اما برای طبقه بندی پیش آگهی بیماران کاردیومیوپاتی که بیماری به دلیل موتاسیون در ژن های مختلف رخ داده است، کافی نمی باشد.

# ضرورت اجرا

- ▶ علی رغم اینکه میزان شیوع، مرگ و میر کاردیومیوپاتی ها در ایران کم نیست، اما هیچ گونه اطلاعات جامع چاپ شده ای در مورد وضعیت بیماری در ایران در دسترس نیست.
- ▶ در این پژوهش با توجه به اینکه اطلاعات جامع و کاملی در مورد بیمارهای کاردیومیوپاتی به دلیل عدم بررسی دقیق تر اتیولوژی و ژنتیک بیماری و متنوع بودن نامگذاری ها و کلاسه بندی های مختلف در ایران در دسترس نیست بر آن شدیم که برای اولین بار با توجه به بررسی اتیولوژی بیماری و پیاده کردن این سیستم به عنوان یک سیستم جامع از الگوریتم های تشخیصی رایج برای work-up بیماران کاردیومیوپاتی همراه با اطلاعاتی که از سیستم های تصویربرداری پیشرفته، بیومارکرهای ویژه بیماری، و آنالیزهای ژنتیکی استفاده می گردد، بیماران کاردیومیوپاتی که به مرکز قلب و عروق شهید رجایی مراجعه می کنند را پس از بررسی اتیولوژی با استفاده از سیستم MOGE(S) کدگذاری و کلاسه بندی کنیم.
- ▶ در مجموع هدف اصلی سیستم طبقه بندی MOGE ادغام اطلاعاتی است که در سیستم های طبقه بندی AHA و ESC برای کاردیومیوپاتی ها وجود دارد، در واقع ادغام کلیه اطلاعاتی که از مورفولوژی، عملکرد، و درگیری ارگان های دیگر، الگوی وراثتی و داده های ژنتیک و پارامترهای کلینیکی یک بیمار کاردیومیوپاتی وجود دارد.
- ▶ در این شرایط MOGE نقش دومی نیز دارد که باید برای درمان کلینیکی آن را در نظر گرفت: توصیف اختصاصی کاردیومیوپاتی در هر بیمار، پروباند ژنتیکی، اعضای خانواده و ناقلین جهش، اطلاعات ارزشمندی از وضعیت بیماری، سبب شناسی، مرحله کلینیکی و یا دوره ای خاص از بیماری را به دست میدهد. این اطلاعات به پزشک کمک میکند تا دید کامل تری نسبت به بیماری ای که با سیستم MOGE تعریف شده بدست آورد.
- ▶ با این شرایط نه تنها میتوان بیماران را به درستی طبقه بندی کرد، بلکه رهگیری و پیگیری وضعیت بیماری در فرد و مختصات و نشانه های بیماری در هر بیمار نیز، بهینه تر خواهد شد
- ▶ در حقیقت استفاده از این سیستم امکان استفاده از زبان تشخیصی ساده کلینیکی (پزشکی) برای کاردیولوژیست ها را فراهم می کند.
- ▶ از ابتدای مطرح شدن این سیستم، به نظر می رسید که کاربرد سیستم MOGE(S) در پزشکی باعث پیچیده تر شدن تعریف کاردیومیوپاتی ها می شود. اما در عمل استفاده از اپلیکیشنی که در همین راستا به وجود آمده است و راهنمای مرحله به مرحله آن این کار را بسیار آسان کرده است (<http://moges.biomeris.com>).

# سیستم نامگذاری MOGE

▶ پنج ویژگی طبقه بندی MOGE(S) :

**M** : Morphofunctional characteristics برای ویژگی های

**O** : (Organ involvement) برای اندام درگیر

**G** : (Genetic or familial inheritance pattern) برای ژنتیک یا الگوی وراثتی فامیلیال

**E** : (Etiological annotation) برای شناسایی اتیولوژی

**S** : (optional information about the functional Status) برای اطلاعات اضافه تری هست که بر اساس وضعیت عملکردی نارسایی قلب اضافه می شود و البته اختیاری است. برای Stage بیماری از سیستم Stage کالج آمریکایی کاردیولوژی/انجمن قلب آمریکا به صورت A\_D و/یا کلاسه بندی انجمن قلب نیویورک I-IV در آن استفاده می شود.

▶ قرارگرفتن فنوتیپ ها در زیر گروههای مختلف یکی از موارد اصلی این سیستم است. اگر چه که تصمیم های بالینی مهم هنوز بر اساس ویژگی های مورفولوژیکی و عملکردی است. با این وجود ژنوتیپ برای تشخیص workup، تصمیم گیری های درمانی و برنامه های پیگیری بیماران اهمیت بسزایی دارد

$M_{D[AVB]} O_H G_{AD} E_{G-LMNA[p.Leu197ProfsX2]} S_{C-II}$

فنوتیپ مورفوفانکشنال (M) : (D[AVB]) : کاردیومیوپاتی اتساعی همراه با بلوک atrioventricular

درگیری ارگان (O) : قلب (H)

ژنتیک/فامیلیال (G) : الگوی وراثتی اتوزومال غالب (AD)

اتیولوژی (E) : عامل ژنتیک (G) و به دلیل موتاسیون در ژن LMNA و درجایگاه امینواسید 197 اتفاق افتاده است که آمینواسید لوسین به پرولین تغییر یافته است.

مرحله ACC/AHA (S) : مرحله این بیماری C و NYHA II می باشد.

M Morphofunctional phenotype	O Organ/System Involvement	G Genetic	E Etiological Annotation	S Stage;ACC/AHA stage, NYHA Functional Class
[D] Dilated	[H] Heart	[N] family history negative	[G] genetic etiology_add gene and mutation; [NC] individual noncarrier plus the gene that tested negative	ACC/AHA stage represented as letter [A, B, C, D]
[H] Hypertrophic	[M] Muscle, skeletal	[U] Family history unknown	[OC] Obligate Carrier	To be followed by NYHA functional class represented in Roman numerals [ I, II, III, IV]
[R] Restrictive	[N] Nervous	[AD] Autosomal dominant	[ONC] Obligate Non Carrier	
[A] ARVC	[C] Cutaneous	[AR] Autosomal Recessive	[DN] De Novo	
[NC] LVNC	[E] Eye	[XLR] x-linked recessive	[C] Complex genetics when >1 mutation (provide additional gene and mutation)	
Overlapping phenotype	[A] Auditory	[XLD] x-linked dominant	[Neg] Genetic test negative for the known familial mutation	
[H+R], [D+A], [NC+H], [H+D], [D+NC]	[K] Kidney	[XL] x-linked	[NA] Genetic test not yet available	
More complex phenotypes	[G] Gastrointestinal	[M] Matrilineal	[N] Genetic defect not identified	
[H+N+NC]	[S] Skeletal	[DN] De novo	[0] no genetic test, any resean (no blood sample, no informed consent, etc)	
[E] Early with type in parentheses	[0] Absence of organ/system involvement	[0] Family history not investigated	[A-TTR] Genetic amyloidosis	
[NS] Nonspecific phenotype	e.g., in family members who are healthy mutation carriers; the mutation is specified in E and inheritance in G		[HFE] Hemochromatosis	
[NA] Information not available			Nongenetic etiologies	
[0] Unaffected			[M] Myocarditis	
			[V] Viral infection (add the virus in identified in affected heart)	
			[AI] Autoimmune/immune-mediated; Suspected [AI-S], Proven [AI-P]	
			[A] Amyloidosis (add type of amyloidosis; A-K; A-L, A-SAA)	
			[I] Infectious, nonviral (add the infectious agent)	
			[T] Toxicity (add toxic cause/drug)	
			[Eo] Hypereosinophilic heart disease	
M <sub>D</sub> , M <sub>H</sub> , M <sub>R</sub> , M <sub>A</sub> , M <sub>NC</sub> , M <sub>0</sub> , M <sub>U</sub> , M <sub>R</sub> , M <sub>D+A</sub>	O <sub>H</sub> , O <sub>M</sub> , O <sub>K</sub> , O <sub>C</sub>	G <sub>N</sub> , G <sub>U</sub> , G <sub>AD</sub> , G <sub>AR</sub> , G <sub>XLR</sub> , G <sub>XLD</sub> , G <sub>XD</sub> , G <sub>M</sub> , G <sub>DN</sub>	E <sub>G-MYH7[R403E]</sub> , E <sub>G-HFE[CYS282Tyr+/+]</sub> , E <sub>G-HCMV</sub> , E <sub>G-A-TTRIV30M</sub> , E <sub>M-amyloidosis</sub>	SA-I, SA-II

# اهداف

- ▶ شناسایی اتیولوژی بیماران کاردیومیوپاتی در جمعیت ایرانی (ژنتیک- غیرژنتیک) و پیاده کردن سیستم طبقه بندی MOGE در مرکز
- ▶ فراوانی اتیولوژی های مختلف
- ▶ ترسیم شجره نامه و کدهی برای هر بیمار و اعضای خانواده
- ▶ شناسایی جهش های ژنتیکی گزارش شده و جدید موثر در بروز بیماری
- ▶ کمک به انتخاب روش درمانی مناسب با توجه به اتیولوژی (ژنتیک- غیرژنتیک)
- ▶ آگاهی دادن به خانواده ها در ارتباط با بیماری و شناسایی حاملین و غربالگری زود هنگام

# روش اجرای طرح به صورت پایلوت بررسی ژنتیک

▶ در این مطالعه بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب و عروق شهیدرجایی که با تشخیص اولیه کاردیومیوپاتی شناخته شده اند وارد مطالعه خواهند شد. برای کلیه بیماران پرسشنامه ای که حاوی اطلاعات در مورد فنوتیپ قلبی بیمار و درگیری اندام ها و بیماری های دیگر، وضعیت بیماری در خانواده تکمیل خواهد شد و شجره نامه خانوادگی برای هر بیمار حذاق تا سه نسل ترسیم خواهد شد.

▶ ورک آپ تشخیصی طبق نظر پزشک متخصص محترم و در روند تشخیص و درمان بیمار انجام خواهد شد. و برای همه موارد کاردیومیوپاتی ها ورک آپ تشخیصی مشخصی انجام می شود و داده های بدست آمده ثبت و نگهداری می شوند.

▶ ورک آپ تشخیصی :

سابقه بالینی بیماری

▶ اطلاعات دموگرافی و ترسیم شجره نامه و وضعیت سلامتی همچنین موارد مرتبط با مدیریت و پیگیری بیماران ثبت خواهد شد.

▶ نوار قلب ، اکوکاردیوگرافی و CMR

در صورت نیاز به تست های دیگر برای تشخیص از موارد زیر هم استفاده خواهد شد :

PET  
هولتر مانیتورینگ  
تست ورزش

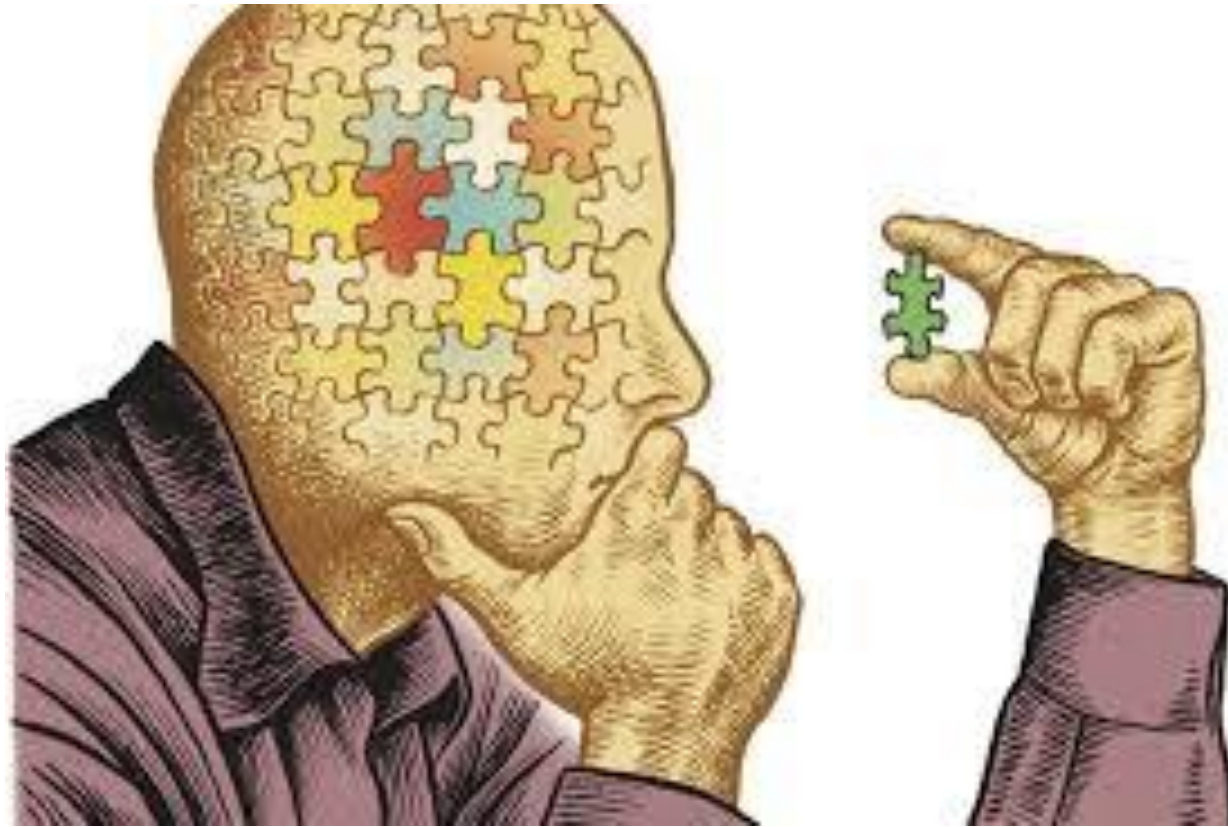
CT angiography  
Invasive heart catheterization

EMB

# ارزیابی ژنتیکی

- ▶ بیماری الگوی فامیلیال داشته باشد و در بیش از یک فرد در خانواده بروز داشته باشد، در اولویت اول این خانواده ها کاندید بررسی تست ژنتیک WES ارسال خواهند شد، و با دریافت رضایت نامه، استخراج DNA از این نمونه ها انجام شده، و پس از ارسال برای WES با بدست آمدن دیتای خام بدست آمده، آنالیز انجام خواهد شد (و بر اساس آنالیز انجام شده در صورت شناسایی جهش مرتبط با بیماری، طراحی پرایمر برای ناحیه مورد نظر انجام شده و سپس با PCR- تعیین توالی، جهش یافت شده تایید خواهد شد و پس از تایید جهش، جهش در اعضای دیگه خانواده نیز بررسی خواهد شد.
- ▶ در هر دو مورد ممکن است برخی از افراد خانواده تمایل به انجام تست ژنتیک نداشته باشند و بدون انجام تست ژنتیک تحت مراقبت های بالینی معمول خواهند بود و به واسطه این طرح در روند درمان آنها هیچ تداخلی صورت نخواهد گرفت.
- ▶ الگوی فامیلیال بر اساس وجود دو یا بیش تر از دو فرد بیمار در یک خانواده معرفی می شود یا در خویشاوندان درجه اول که در آنها مرگ ناگهانی بدون علت در افراد زیر ۶۰ سال مشاهده شده باشد.
- ▶ واریانت های ژنی در پنج دسته پاتوزن، شبیه پاتوزن، غیرپاتوزن یا بی خطر، VUS یا واریانتی که اهمیت بالینی آن تاکنون نامشخص است و شبیه غیرپاتوزن
- ▶ از مجموع بیماران بررسی شده نهایتا ۲۰ خانواده که سابقه بیماری فامیلیال دارند، برای انجام WES فرستاده می شوند. در نهایت با استفاده از داده های بدست آمده از موارد مختلف، بیماران و اعضای خانواده بر اساس سیستم نامگذاری MOGE، کدهای و نامگذاری می شوند و در مراجعات بعدی در صورت نیاز بروزرسانی می شود.
- ▶ بررسی اولیه این طرح به صورت پایلوت برای انجام تست ژنتیک ۲۰ بیمار و در بازه زمانی شش ماهه می باشد و نتایج اولیه پایلوت طرح پس از ۶ ماه گزارش می شود و سپس با توجه به نتایج پایلوت برای ادامه روند و انجام شیوه طرح بررسی های مجدد صورت می گیرد.





سياس فراوان

## فرضیه و سوالات پژوهش

- ▶ آیا اجرای این سیستم در این مرکز امکان پذیر است؟
- ▶ آیا اجرای این سیستم به مدیریت بهتر بیماری و تصمیم گیری های بالینی بر اساس زیرگروه های کاردیومیوپاتی کمک خواهد کرد؟
- ▶ آیا روشن شدن اتیولوژی بیماری به تصمیم گیری های بهتر برای مدیریت بیماری کمک خواهد کرد؟
- ▶ آیا روشن شدن اتیولوژی بیماری روند درمان و مدیریت بیماری را نسبت به گذشته تغییر خواهد داد؟