

Rare diseases in cardiology: small volume, great importance

Zriedkavé choroby v kardiológii: malý objem, veľký význam

Luknár M, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Zriedkavým chorobám (ZCH) sa v posledných rokoch venuje významná pozornosť. Súvisí to so skutočnosťou, že pri častejších ochoreniach sa v ostatnom čase dosiahli pozoruhodné úspechy v oblasti diagnostiky a liečby, no vzácne choroby sa naďalej vyznačujú vysokou letalitou a ich dopad na kvalitu života pacienta a jeho blízkych je často obrovský. Zásadnou príčinou tohto stavu je nízky výskyt ZCH v populácii. Informácií o patogenéze, diagnostike a liečbe, ktoré by vychádzali z medicínskych dôkazov, je stále nedostatok. Ojedinelá klinická skúsenosť lekárov limituje identifikáciu postihnutých ZCH.

Zriedkavé príčiny sa často skrývajú za fenotypom bežných ochorení. Odhalenie vzácnej etiológie by označilo jedincov, ktorí by mohli mať prospech z liečby cielenej na príčinu stavu. Pri niektorých ZCH, ako je napríklad pľúcna artériová hypertenzia alebo Fabryho choroba, sa v ostatnom čase pritom dostali do klinickej praxe ciele lieky, ktoré dokážu zmierniť symptómy, zvýšiť kvalitu života, spomaliť progresiu choroby a zlepšiť prežívanie chorých. Intenzívne sa skúmajú možnosti bunkovej a génovej terapie. Väčšina ZCH však napriek úsiliu ostáva naďalej bez adekvátnych liečebných možností.

Výskum a vývoj v tejto oblasti si vyžadujú nemalé finančné prostriedky a jednotlivé inštitúcie zvyčajne nemajú kapacitu na efektívne hľadanie možností zdokonalenia manažmentu chorých so ZCH. V tejto situácii sa ako riešenie ponúka vzájomná spolupráca a spájanie jednotlivých inštitúcií, čo by umožnilo efektívne využitie ekonomických, ale aj vedeckých a zdravotníckych kapacít. Európska únia (EÚ) podporuje oblasť ZCH už 20 rokov. Smernica Európskeho parlamentu a komisie z roku 1999 definuje základné pojmy spojené so ZCH, zdôrazňuje špecifiká ZCH a liekov na ich liečbu. Toto politické stanovisko konštatuje, že pacienti so ZCH majú právo na liečbu rovnakej kvality ako iní pacienti. Preto je nevyhnutné podporovať výskum a vývoj liečiv a ich uvádzanie na trh (1). Postupne sa vypracovali ďalšie

právne úpravy a administratívne usmernenia, ktoré umožňujú uplatnenie týchto procesov v praxi.

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (SR) v auguste 2019 pristúpilo k organizácii zapájania špecializovaných pracovísk v SR zaoberajúcich sa starostlivosťou o pacientov so ZCH do programu Európskych referenčných sietí (European Reference Networks, ERN). Tieto štruktúry majú zlepšiť stav vedomostí o ZCH, podporiť mobilitu odborných skúseností a umožniť členským krajinám poskytovať kvalitné vysokošpecializované služby pre pacientov tam, kde by to bez európskej spolupráce nebolo možné (2). Asociované alebo plné členstvo by mohlo pomôcť odborníkom nadviazať spoluprácu na medzinárodnej úrovni v rámci Európskej únie s cieľom dosiahnuť prístup k najnovším odborným poznatkom z oblasti ZCH a možnosť konzultácie konkrétnych prípadov pacientov s vrcholnými špecialistami, ale aj umožniť účasť na vývoji štandardov pre prevenciu, diagnostiku a liečbu a zvýšiť účasť našich lekárov a pacientov v klinickom výskume. Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave sa na jeseň 2019 stal asociovaným členom ERN pre oblasť pľúcnej hypertenzie.

V kontexte uvedených procesov sa dňa 16. septembra 2019 v poľskom Gdansku konala konferencia *Rare disease perspectives in Central-Eastern Europe*. Účasť zástupcu Pracovnej skupiny Srdcové zlyhávanie a Pracovnej skupiny transplantácia srdca a pľúc umožnila Slovenská kardiologická spoločnosť. Konferencia sa zaoberala problematikou zriedkavých ochorení v medicíne, a to predovšetkým z organizačnej stránky v rámci Európy a s dôrazom na podporu tejto problematiky v krajinách strednej a východnej Európy.

Konferenciu organizovala iniciatíva *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJPRD, <http://www.ejprarediseases.org>), združujúca vyše 130 inštitúcií z 35 krajín, vrátane Slovenskej republiky. Cieľom tejto iniciatívy je vytvoriť

komplexné a udržateľné prostredie, ktoré umožňuje prepojiť výskum, starostlivosť o pacientov a medicínske inovácie. Iniciatíva EJP RD je v súčasnosti financovaná z programu výskumu a inovácií (EÚ) Horizon 2020.

Hlavným cieľom konferencie bolo prediskutovať výzvy a možnosti výskumu v oblasti zriedkavých chorôb v krajinách strednej a východnej Európy a s prihliadnutím na záujmy viacerých účastníkov programu ZCH (napríklad vedci a výskumníci, klinickí pracovníci, regulačné orgány, organizácie pacientov a iné).

Ako zriedkavé sa podľa EÚ označujú choroby s výskytom menej než päť prípadov na 10 000 príslušníkov všeobecnej populácie (1). Od ZCH je potrebné odlišiť ochorenia, ktoré sú

častejšie, no v populácii sú z viacerých dôvodov nedostatočne diagnostikované. V súčasnosti sa rozoznáva približne 8 000 samostatných nozologických jednotiek ZCH naprieč všetkými medicínskymi špecializáciami. Predpokladá sa, že v Európe môžu mať zriedkavé ochorenia dopad na zdravotnú starostlivosť spolu až u 30 miliónov osôb (3). Vzhľadom na zriedkavý výskyt sa ZCH vyznačujú viacerými špecifickými črtami – vo všeobecnosti je dostupných málo informácií o epidemiológii, diagnostikujú sa neskoro, špecifická liečba často nie je k dispozícii. Mnohé aspekty diagnostiky a starostlivosti o pacientov so ZCH, ale aj získavanie nových vedeckých poznatkov sú z ekonomického hľadiska veľmi náročné a neefektívne, a preto si vyžadujú osobitné zaobchádzanie zo strany vládnych inštitúcií a regulačných úradov. Lieky pre ZCH napriek označeniu „orphan“ vo všeobecnosti podstupujú tie isté procesy schvaľovania ako lieky pre prevalentnejšie ochorenia, naďalej však pretrvávajú pochybnosti o správnosti tohto postupu (4).

Konferencia priblížila „mapu“ problematiky ZCH v rámci Európskej únie. Vzhľadom na organizačnú štruktúru bolo definovaných niekoľko oblastí: stratégia (za ktorú zodpovedá predovšetkým EÚ), financovanie (EÚ, E-Rare), zdravotná starostlivosť (European Reference Network), potreby pacientov (EURORDIS), infraštruktúra (Elixir, Orphanet, ETRI, INFRAFRONTIER a iné). Táto štruktúra je veľmi komplexná a uvedené oblasti pôsobenia jednotlivých subjektov sa môžu prekrývať.

Zástupcovia EJP RD tiež priblížili ciele tejto iniciatívy. Prvým hlavným cieľom je zlepšiť integráciu, efektívnosť, produktivitu a sociálny dopad výskumu ZCH prostredníctvom rozvoja a podpory výskumných a klinických projektov, materiálov, procesov, vedomostí a know-how v rámci Európy a sveta. Druhým hlavným cieľom je uplatniť a ďalej rozvíjať efektívny model finančnej podpory všetkých typov výskumu ZCH (základný, klinický, epidemiologický, sociálny, ekonomický a zdravotný) v spojení s urýchlenu aplikáciou výsledkov výskumu v prospech pacientov. Formulovanie týchto cieľov teda zdôrazňuje vzájomnú výmenu výsledkov a skúseností, ale aj možnosti využitia výsledkov v klinickej praxi.

Ďalší blok bol venovaný klasifikácii ZCH. Desiata revízia Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH 10) bola vytvorená v rokoch 1982 až 1989 a do platnosti vstúpila v roku 1990. Zahŕňa len malú frakciu ZCH. Nadchádzajúca revidovaná MKCH bude obsahovať väčší počet špecifických kódov a bude zahŕňať väčší počet ZCH. Klasifikácia ZCH by vo všeobecnosti mala uprednostňovať prístup založený na etiológii, napríklad v prípade kardiomyopatií by sa mal vyžadovať dôkladný diagnostický proces, ktorý odhalí pravú etiologickú podstatu ochorenia s fenotypovým obrazom kardiomyopatie. Jednou z databáz spresňujúcich evidenciu ZCH je databáza Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN), ktorá jednotlivým ochoreniam priradí jedinečný tzv. ORPHA kód. Táto databáza je podrobnejšia a špecifickejšia než MKCH, napriek tomu, najmä v oblasti kardiovaskulárnych ZCH, však ostávajú v klasifikácii ZCH rezervy.

Tabuľka 1

Trieda	Skupina
I	Zriedkavé choroby systémovej cirkulácie
	1 Anatomické malformácie tepien
	2 Ochorenia spojiva spôsobujúce aneurysmatické postihnutie
	3 Autoimunitné choroby ciev
	4 Intimálna hyperplázia
	5 Spontánna disekcia tepny
	6 Predčasná ateroskleróza
	7 Iné
II	Zriedkavé choroby pľúcnej cirkulácie
	1 Pľúcna hypertenzia
	2 Vrodené anomálie pľúcnych tepien
III	Zriedkavé choroby srdca (kardiomyopatie)
	1 Dilatačná kardiomyopatia
	2 Hypertroická kardiomyopatia
	3 Reštriktívna kardiomyopatia
	4 Arytmogénna kardiomyopatia pravej komory
	5 Neklasifikované kardiomyopatie
IV	Zriedkavé vrodené kardiovaskulárne choroby
	1 Abnormality pozície a spojenia srdca a ciev
	2 Skraty
	3 Komplexné vrodené kardiovaskulárne choroby
	4 Vrodené kardiovaskulárne choroby so súčasnou orgánovou dysfunkciou
	5 Vrodené kardiovaskulárne choroby v dospelosti
	6 Iné
V	Nádory srdca a kardiovaskulárne postihnutie pri malignite
	1 Primárne nádory srdca
	2 Metastatické nádory srdca
	3 Zápalové malformácie
VI	Arytmogénne choroby srdca a arytmie
	1 Primárne elektrické poruchy srdca
VII	Zriedkavé kardiovaskulárne choroby a poruchy v gravidite
	2 Arytmie v špecifických klinických situáciách
VIII	Neklasifikované zriedkavé kardiovaskulárne choroby a poruchy

Zdroj: Podolec P et al. Journal of Rare Cardiovascular Diseases 2018;3:230–235

Okrem uvedených tém sa konferencia venovala grantom, ktoré poskytuje EJP RD výskumným projektom (dostupným aj pre subjekty zo Slovenskej republiky), zásadám vedenia registrov ZCH, organizácii a prevádzke biobáň, edukácii v oblasti ZCH a úlohe organizácií pacientov.

Špecifiká problematiky ZCH sa týkajú aj ochorení srdca a ciev. Klasifikácia kardiologických zriedkavých chorôb bola prvý raz publikovaná v roku 2013 a aktualizovaná v roku 2018 (5). Rozoznáva osem tried týchto ochorení (**tabuľka 1**).

Spektrum ZCH, ktoré sa týkajú kardiológie, je teda rozsiahle a je súčasťou záujmu viacerých kardiologických subspecializácií. Uvedené okruhy reprezentujú morfológické a funkčné typy postihnutia srdca, z ktorých niektoré môžu byť dôsledkom vzácnych genetických porúch, ako je napríklad familiárna geneticky podmienená kardiomyopatia s fenotypom dilatácie a dysfunkcie ľavej komory.

ZCH síce postihujú malú časť populácie, no zvyčajne sa prejavujú už v mladom veku, majú progredujúci charakter, spôsobujú významné telesné a mentálne postihnutie a vedú k predčasnému úmrtiu. Ovplyvňujú mnohé aspekty života postihnutého jedinca a jeho blízkych, vrátane plánovania rodiny. Navyše sa môžu ukrývať za fenotypom bežných ochorení, ako je napríklad dilatácia alebo hypertrofia ľavej komory, srdcové zlyhávanie, poruchy srdcového rytmu, chlopňové chyby či pľúcna hypertenzia. V dobe diagnostických a terapeutických odporúčaní a protokolov môže časť pacientov, u ktorých je podkladom fenotypovo „bežného“ postihnutia srdca zriedkavá genetická alebo metabolická porucha, uniknúť správne stanoveniu diagnózy a namiesto liečby zameranej na etiológiu môže dostávať náhradnú symptomatickú a udržiavaciu liečbu. Zvýšená pozornosť by sa preto mala venovať genetickej etiologickej diagnostike a hľadaniu inovatívnych terapeutických možností pre týchto chorých.

ZCH predstavujú príklad výskumnej a klinickej oblasti, ktorá môže výrazne profitovať z koordinácie na európskej a medzinárodnej úrovni. Konferencia dokumentovala, že vzhľadom na vzácny výskyt, vysoké personálne, logistické, finančné nároky a náročnosť na moderné technológie je spolupráca odborníkov na ZCH v medzinárodnom rozsahu nevyhnutná. Nevyhnutnosť integrácie do medzinárodných štruktúr so špičkovým technickým a personálnym zázemím ešte viac vystupuje do popredia v prípade malých štátov s obmedzenými zdrojmi, ako je Slovenská republika.

Súčasťou siete inštitúcií v Slovenskej republike zaoberajúcich sa ZCH by sa mala stať aj Slovenská kardiologická spoločnosť. Prostredníctvom svojich zložiek môže významne ovplyvniť oblasť výskumu a klinickej starostlivosti o pacientov so zriedkavými ochoreniami srdca a ciev.

Príklad z klinickej praxe

41-ročná pacientka podstúpila vo veku 12 rokov (1989) transplantáciu srdca pre chronické srdcové zlyhávanie na podklade dilatácie kardiomyopatie. V tomto veku sa začala

prejavovať aj myopatia a atrofia kostrového svalstva. Okrem toho sa zistil deficit humorálnej a celulárnej imunity, objavili sa recidivujúce infekcie, septické a neseptické febrilné stavy.

Pri rozbere rodinnej anamnézy sa nezistila manifestná myopatia. 30 rokov po transplantácii je funkcia štepú srdca dobrá a cirkulačný stav pacientky je stabilizovaný. Dystrofia ďalšieho priečne pruhovaného svalstva v priebehu rokov progredovala do štádia úplnej imobilizácie. Potrebná je ventilačná podpora a perkutánna endoskopická gastrostómia.

Pacientka v priebehu rokov absolvovala viacero genetických vyšetrení, ktoré neodhalili podstatu ochorenia. Ostatná genetická analýza bola vykonaná v decembri 2018. Dokumentovala prítomnosť zloženej heterozygotie pre patogénny variant génu RBCK1. Táto porucha identifikuje ochorenie pacientky ako tzv. polyglucosan body myopathy (PGMB1). Ide o autozomálne recesívne dedičné ochorenie, ktorý spôsobuje tvorbu polyglukozanových teliesok v kostrovom svale a kardiomyocyte a ovplyvňuje imunitné mechanizmy dependentné od receptora pre TNF. Toto postihnutie súvisí s prítomnosťou myopatie a súčasnou poruchou imunity. Klinicky sa začne prejavovať v predškolskom a staršom detskom veku a vo včasnej dospelosti.

Odhalenie základnej génovej poruchy umožnil až pokrok v metódach génovej analýzy v laboratóriu pre vzácne choroby – predchádzajúce vyšetrenia nepriniesli jednoznačné výsledky. Genetika môže v patogenéze prejavov poškodenia myokardu zohrávať kľúčovú úlohu. Jednotlivé genetické poruchy sa môžu spájať s rozličnými fenotypmi, ale aj rôznym klinickým priebehom, rýchlosťou progresie a prognózou. Znalosť základnej génovej poruchy môže preto zásadným spôsobom ovplyvniť praktický klinický manažment pacienta. Môže prispieť k spresneniu odhadu prognózy (maligny vs. benigny priebeh ochorenia) či ovplyvniť plánovanie rodiny. V súčasnosti tiež existuje možnosť zaradenia do vysoko špecifických medzinárodných klinických štúdií zameraných na liečbu. Vývoj smeruje k vytvoreniu personalizovaných terapeutických možností pre jednotlivých pacientov.

Literatúra

1. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, December 16, 1999, (zobrazené 9.10.2019)
2. Rodwell Ch, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015;1815(10 Pt B):2329-2335.
3. Akhtar MM, Elliott PM. Rare disease in cardiovascular medicine I. Are rare diseases myth or reality? *Eur Heart J* 2017;38:1625-1628.
4. Nicod E, Annemans L, Bucsics A, et al. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries *Health Policy* 2019;123:140-151.
5. Podolec P, Kopeć G, Rubiś P, et al. Clinical classification of rare cardiovascular diseases and disorders: 2018 Update. *Journal of Rare Cardiovascular Diseases* 2018;3:230-235.

Kalendár podujatí

2020

12. – 14. 3. 2020, Bratislava, Slovak Republic
XXXV. kongres Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti a Konferencia PS Preventívnej kardiológie SKS
Information: FARMÍ-PROFI, s.r.o., tel: +421 2 6446 1555, e-mail: hypertenzia35@farmi-profi.sk, www.farmi-profi.sk

27. – 28. 3. 2020, Wien, Austria
Clinical anatomy of the heart for successful arrhythmia treatment. Program of the EHRA educational course with hands-on anatomical workshop with live video-demonstration
Information: e-mail: info@clinicalanatomy.com

2. – 4. 4. 2020, Malaga, Spain
ESC Preventive Cardiology
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

5. – 7. 4. 2020, Štrbské Pleso, Vysoké Tatry, Slovak Republic
10. tatranské kardiologické dni
Information: Sekretariát SKS, tel: +421-2-5479 1210, e-mail: info@sks.sk, www.sks.sk

16. – 18. 4. 2020, Zagreb, Croatia
EHRA Collaborative Course Zagreb. 3rd Clinical cardiac electrophysiology and interventional treatment of tachyarrhythmias
Information: e-mail: zagreb-ehra@bizztravel.biz

17. – 18. 4. 2020, Leuven, Belgium
EuroGUCH 2020. The 11th European Meeting on Adult Congenital Heart Diseases
Information: e-mail: euroguch@kuleuven.be

21. – 22. 4. 2020, Liège, Belgium
EuroValve 2020
Information: divine [id] agency, 17, rue Venture – 13001 Marseille, France, tel: +33(0) 4 91 57 19 60, fax: +33(0) 4 91 57 19 61, www.divine-id.com

24. – 25. 4. 2020, Žilina, Slovak Republic
VII. vedecká konferencia sestier pracujúcich v kardiológii
Information: PhDr. Monika Labudová, PhD., MBA, Kardiologická ambulancia, Centrum Medicus, Javorová 25, 921 01 Piešťany tel.: 0905 911 857, e-mail: labudovamonika@azet.sk

2. – 5. 5. 2020, Vilnius, Lithuania
7th International Conference on Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Disease
Information: tel: +41 22 5330 948, e-mail: secretariat@prehypertension.org

2. – 3. 5. 2020, Mumbai, India
EHRA ACE Meeting 2020. 1. edition Advanced Course in electrophysiology
Information: ace202@centrixhealthcare.com

7. – 9. 5. 2020, Nice, France
EACVI Echo Nice Course
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

14. – 16. 5. 2020, Prague, Czech Republic
EHRA Advanced EP with Focus on AF Ablation course. Presentation of advanced ablation techniques and technologies
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

17. – 20. 5. 2020, Veletrhy Brno, Czech Republic
XXVIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti
Information: Sekretariát ČKS, tel: +420 543 213 825, e-mail: cks@kardio-cz.cz

23. – 26. 5. 2020, Barcelona, Spain
Heart Failure 2020
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

4. – 6. 6. 2020, Seville, Spain
EuroHeartCare 2020
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

11. – 13. 6. 2020, Horný Smokovec, Vysoké Tatry, Slovak Republic
XIII. kongres Internej medicíny
Information: www.interna2020.sk, www.progress.eu.sk

26. – 27. 6. 2020, Prague, Czech Republic
6th European Update Congress in Cardiology
Information: www.cardio-update-europe.eu

22. – 23. 7. 2020, Rome, Italy
Cardiology Summit 2020. 28th International Conference on Cardiology
Information: tel: +447 480 790 143, e-mail: heart@scimeetings.com, www.worldheartmeeting.blogspot.com

29. 8. – 2. 9. 2020, Amsterdam, Netherlands
ESC Congress 2020
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

8. – 9. 9. 2020, Bangkok, Thailand
2020 World Heart and Cardiothoracic Surgery Conference (2020WHCS)
Information: e-mail: heart@episurus.org, heart@episurus.net, www.heart.episurus.org

10. – 12. 9. 2020, London, UK
EACVI Teaching Course on CMR in Congenital and Paediatric Heart Disease
Information: ESC, European Heart House, Les Templiers, 2035 Route des Colles, CS 80179 Biot, 06903 Sophia Antipolis, France, tel: +33.4.92.94.76.00, fax: +33.4.92.94.76.01

8. – 10. 10. 2020, Šamorín, Slovak Republic
XXV. kongres Slovenskej kardiologickej spoločnosti
Information: Sekretariát SKS, tel: +421-2-5479 1210, e-mail: info@sks.sk, www.sks.sk