

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

## РЕВОЛЮЦИЯ, КОТОРУЮ МЫ ПОЧТИ ПРОСПАЛИ

Затейщиков Д. А.<sup>1,2,3</sup>, Монсеррат Л.<sup>4</sup>

Расшифровка генома человека и появление относительно простых методов секвенирования сделало возможным расшифровку генетической природы значительного числа заболеваний, в том числе и в кардиологии. Каналопатии, кардиомиопатии, семейные формы гиперлипидемии, легочная артериальная гипертензия — эти заболевания за рубежом являются показанием для углубленного генетического исследования. Статья посвящена описанию показаний для рутинного применения секвенирования нового поколения.

**Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 7–11**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-7-11>

**Ключевые слова:** генетические заболевания, синдром удлиненного QT, синдром Бругада, синдром укороченного QT, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, легочная артериальная гипертензия, дилатационные кардиомиопатии, гипертрофическая кардиомиопатия, семейная гиперлипидемия, секвенирование нового поколения.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ,

Москва; <sup>3</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия; <sup>4</sup>University Hospital A Coruña, Spain.

Затейщиков Д. А.\* — д.м.н., руководитель первичного сосудистого отделения, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, в.н.с. лаборатории генетики, Монсеррат Л. — Researcher, Galician Health Service, Coordinator of the National Reference Unit for Inherited Cardiovascular Diseases, Cardiology Consultant, Internal Medical Resident, Research Fellow, St George's Hospital Medical School.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dz@bk.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Рукопись получена 30.07.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

## THE REVOLUTION, WE HAVE ALMOST OVERSLEPT

Zateyshchikov D. A.<sup>1,2,3</sup>, Monserrat L.<sup>4</sup>

Human genome decoding and the development of relatively simple methods of sequencing made it possible to unveil genetic origin of various diseases, including cardiologic. Canalopathies, cardiomyopathies, family forms of hyperlipidemia, pulmonary arterial hypertension — these diseases abroad are the indications for more profound genetic test. The article focuses on the indications for routine sequencing of new generation.

**Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 7–11**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-7-11>

**Key words:** genetic disease, long QT syndrome, Brugada syndrome, shortened QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, arrhythmogenic right

ventricular dysplasia, pulmonary hypertension, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, familial hyperlipidemia, next generation sequencing.

<sup>1</sup>SBHI City Clinical Hospital №51 HD of Moscow, Moscow; <sup>2</sup>FSBI APE Central state medical Academy of the administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow; <sup>3</sup>FSBI Federal scientific-clinical center of specialized types of clinical care and medical technologies of FMBA of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>University Hospital A Coruña, Spain.

После того, как окончание проекта “Геном человека” не привело к немедленной расшифровке персональной “книги судеб”, человечество впало в скептическое уныние: потрачены миллиарды без яркого и очевидного для всех результата. Между тем, генетические исследования из фантастически дорогого удовольствия превращались в рутину. Накапливались данные, и вдруг стали понятными механизмы развития многих заболеваний. Взрывообразное накопление информации принесло плоды и в 2010г в рекомендациях по лечению сердечной недостаточности одноименной американской ассоциации впервые появилась глава, посвященная генетическому тестированию [1]. Сложный инструмент научного поиска стал частью обычной клинической практики.

Особое значение генотипирование имеет для тех, у кого в семейном анамнезе имеются указания на внезапную смерть. Внезапная сердечная смерть (ВСС), произошедшая в возрасте до 40 лет в большинстве

своем — следствие генетически обусловленной патологии сердечно-сосудистой системы [2].

К сожалению, для абсолютного большинства отечественных кардиологов применение генетических методик остается чем — то ненужным, не имеющим практического смысла или, если и имеющим смысл, то в очень редких случаях.

Цель данной статьи — привлечь внимание к проблеме генетически обусловленных редких заболеваний в кардиологии, которые встречаются, как это не парадоксально звучит, достаточно часто.

## Каналопатии

Каналопатии или, так называемые, первичные электрические заболевания сердца считаются одной из основных причин ВСС у детей и лиц молодого возраста без органических и структурных заболеваний сердца. Неизвестна точная частота их встречаемости.

Сегодня их условно разделяют в соответствии с “электрокардиографическим фенотипом” на 5 групп:

1. Синдром удлинённого интервала QT (LQT);
2. Синдром укороченного интервала QT (SQT);
3. Синдром Бругада (BrS);
4. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT);
5. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Иногда выделяют еще и идиопатическую фибрилляцию желудочков, которая диагностируется на основании выявления опасных для жизни желудочковых аритмий при исключении других заболеваний с высоким риском ВСС, имеющих четкие фенотипические признаки желудочковой тахикардии.

**Синдром удлинённого интервала QT (LQTS).** Этот синдром является, по некоторым оценкам, одной из самых частых причин ВСС в молодом возрасте [2]. В консенсусном документе 2013г [3] место генетического тестирования при LQTS описано в качестве одного из способов установления точного диагноза. Вышедшие в Канаде рекомендации по генетическому тестированию при врожденных аритмиях [4] рекомендуют включить в рутинный анализ лишь исследование мутаций в основных генах — *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1* и *KCNE*. Рутинное исследование редких генетических вариантов канадские эксперты посчитали нецелесообразным. Европейские эксперты в аналогичном документе вообще упоминают лишь три основных генотипа (LQT1, 2 и 3) [5]. Однако такое тестирование, по мнению экспертов, должно проводиться всем имеющим удлинение QT (как при наличии симптомов, так и лицам без клинических проявлений), а также всем родственникам. Российские национальные рекомендации по профилактике ВСС [6] также содержат заключение о целесообразности проведения генетического обследования. Следует иметь в виду, что для современных способов секвенирования с точки зрения стоимости и сложности анализа нет большой разницы — сколько генов включать в соответствующую панель исследования.

**Синдром укороченного интервала QT.** Синдром укороченного интервала QT (SQTS) — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся укорочением, как абсолютного ( $QT \leq 300-340$  мс), так и корригированного ( $QTc < 320$  мс) интервала QT, высоким, симметричным, остроконечным зубцом Т и большим спектром нарушений сердечного ритма от фибрилляции предсердий до желудочковых аритмий.

Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но преимущественно это происходит в первый год жизни. Характерно наличие в анамнезе синкопальных состояний. Периодически может регистрироваться учащенное сердцебиение. Характерны:

- ВСС в молодом возрасте от желудочковых аритмий.
- Семейный анамнез ВСС в молодом возрасте.
- Семейный анамнез нарушений ритма (учащенное сердцебиение, фибрилляция предсердий).
- Отсутствие структурных заболеваний сердца.

Несмотря на то, что семейный характер заболевания очевиден, следует иметь в виду возможность возникновения новых мутаций.

Генетическое тестирование помогает уточнить диагноз и выявить среди родственников носителей патогенной мутации [5].

**Синдром Бругада.** Это генетически обусловленное заболевание, развивающееся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта.

Именно электрическая гетерогенность эпикарда (не эндокарда) правого желудочка приводит к возникновению тесно сцепленных желудочковых сокращений по механизму ре-энтри, провоцирующих, в свою очередь, желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков.

Проявления синдрома Бругада могут отличаться — от полного отсутствия клинической симптоматики до ВСС в раннем возрасте. Возраст манифестации синдрома также различен. Самый молодой пациент имел всего лишь двухдневный возраст, а самый старший был в возрасте 84 лет. Поскольку синдром Бругада — электрокардиографический синдром, правильная оценка ЭКГ имеет ключевое значение. Изменения на ЭКГ при синдроме Бругада могут носить преходящий характер, что требует поиска дополнительных методов верификации. Иногда для улучшения диагностики синдрома Бругада предлагают использовать высокие (на 1-2 межреберья выше) правые грудные отведения.

Нет данных, касающихся рутинного применения генотипирования для оценки риска ВСС при синдроме Бругада. В одной из работ было показано, что наличие мутаций в гене *SCN5A*, сопровождающихся потерей функции этого ионного канала, может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе [7]. Генотипирование может быть использовано для подтверждения диагноза и для выявления родственников — носителей соответствующей патологической мутации.

**Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия** — еще один наследственный синдром, характеризующийся электрической нестабильностью кардиомиоцитов, возникающей вследствие острой активации симпатической нервной системы (на фоне физической или эмоциональной нагрузки) и приводящий к внезапной смерти. Дефект при этом синдроме локализуется в генах, отвечающих за реализацию ионов Са из внутриклеточного депо в ответ на катехоламиную стимуляцию. Это заболевание, никак себя, не проявляя до момента гибели больного, по некоторым оценкам является причиной 10-15% ВСС в молодом возрасте среди лиц, у которых при аутопсии не удалось обнаружить морфологические изменения сердца [2]. В связи с этим считается целесообразным включение в генетическую панель генов, ответственных за развитие этого синдрома, при обследовании родственников внезапно умерших больных. Носительство патологиче-

ской мутации приравнивается к установлению заболевания, поскольку его первым клиническим проявлением может быть ВСС [3].

### Кардиомиопатии

Кардиомиопатии — не связанные с последствиями коронарного атеросклероза, гипертонии или пороков сердца заболевания миокарда, вызывающие структурные или функциональные его нарушения. Очевидная гетерогенность группы в настоящее время описывается одобренной ВОЗ в 2013г номенклатурой кардиомиопатий. По своей сути эта номенклатура весьма похожа на классификацию TNM, используемую в онкологии. Предполагается все подобные заболевания классифицировать по морфологическому фенотипу, вовлечению других органов, наличию семейного анамнеза и типу наследования, этиологии и стадии заболевания. Другими словами, генетический диагноз в настоящее время, по мнению ВОЗ, является обязательным этапом обследования больных с заболеваниями миокарда. По первым буквам соответствующих английских терминов номенклатура названа MOGE(S). Латинская буква S, заключенная в скобки, означает, что использование стадий или функциональных классов не является обязательным [8]. Правильно сформулированный диагноз кардиомиопатии должен содержать в себе все пункты номенклатуры. Например, диагноз больного в терминальной стадии дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с расшифрованным генетическим дефектом в гене ламина в виде мутации p.Glu372Asp, не имеющем семейного анамнеза заболевания, должен звучать следующим образом:

*ДКМП с изолированным поражением сердца, спорadicкая обусловленная мутацией p.Glu372Asp в гене LMNA, ХСН IV ф.к.*

Механизмы аритмогенеза при кардиомиопатиях различны. Изменения структуры миокарда может быть основанием для аритмий. У части больных аритмии являются первым признаком заболевания, т.е. имеют причину для развития, отличную от изменения структуры миокарда.

**Гипертрофическая кардиомиопатия** — группа заболеваний преимущественно генетического характера. Это заболевание, характеризующееся наличием утолщения  $\geq 15$ мм одного или более сегментов левого желудочка, определенного визуальными методами (ЭхоКГ, МРТ, КТ), которое не может быть объяснено только нарушением пред- или постнагрузки. До настоящего времени не удается выявить мутации, которые бы указывали на больший риск ВСС, за исключением тех случаев, когда таких мутаций больше, чем одна.

Главная цель тестирования при этом заболевании — выявление причинной мутации для последующего обследования родственников [5].

Генетическое тестирование также показано, если обнаружение мутации означает постановку правиль-

ного диагноза и последующую коррекцию ведения больного. Это относится к тем, кто профессионально занимается спортом при выраженной гипертрофии в сочетании с артериальной гипертензией и т.п.

**Дилатационные кардиомиопатии** являются финальным фенотипом развития значительного числа разнородных заболеваний, при этом поражено может быть только сердце, однако в значительном числе генетически обусловленных случаев наблюдается вовлечение и других органов и систем. Генетическое тестирование показано больным ДКМП и нарушениями проводимости [5] при наличии в роду внезапно умерших родственников, для последующего поиска мутаций у родственников, при планировании семьи. В некоторых случаях генетическое тестирование помогает в установлении диагноза.

**Аритмогенная дисплазия правого желудочка** — наследственное заболевание, при котором преимущественно в миокарде правого желудочка происходит частичное замещение миокардиальной ткани фиброзно-жировой тканью, что, в свою очередь, служит субстратом для аритмогенеза. Наследуется заболевание по аутосомно-доминантному типу, в значительном числе случаев носит спорадический характер, связано с поражением десмосомальных белков. Генетическое тестирование, несмотря на наличие некоторых ассоциаций между локализацией мутации и клиническим течением заболевания, а также степенью вовлеченности левых отделов сердца в патологический процесс [9], пока не дает прогностической информации, которая бы дополняла клинические факторы риска [10, 11]. Исключением является выявление носительства более чем одной мутации [12]. Генотипирование, однако, позволяет установить правильный диагноз, а также выбрать для дальнейшего наблюдения родственников — носителей патологических мутаций [5]. Особенно важным становится установление правильного диагноза и выявление носительства неблагоприятных мутаций у лиц, профессионально занимающихся спортом. На сегодняшний день не только наличие клинически подтвержденной аритмогенной дисплазии правого желудочка, но и носительство мутации является противопоказанием к занятиям профессиональным спортом. Это связано с тем, что высокая физическая активность может способствовать началу заболевания, увеличивая и ускоряя пенетрантность [13].

### Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

В последние десятилетия существенно поменялось отношение к повышению давления в системе легочной артерии. Если раньше термин, чаще всего описывающий подобное состояние, звучал как “легочное сердце”, то в настоящее время выделяют 5 типов повышения давления в зависимости от патогенеза этого состояния. Важно, что для некоторых категорий больных разработано специфическое лечение, увеличивающее продолжительность жизни. В этой связи, правильная постановка диагноза особенно важна. В диагностике целесо-

Таблица 1

**Факторы, влияющие на пенетрантность каналопатий [16]**

Фактор	Влияние на ЭКГ	Влияние на риск ВСС
Эстрогены	Удлинение QT	Снижение (у больных с синдромом Бругада) Увеличение (у больных LQTS)
Прогестерон	Укорочение QT	Снижение (у больных LQTS)
Тестостерон	Укорочение QT	Увеличение (у больных с синдромом Бругада) Снижение (у больных LQTS)
Гипотермия или лихорадка	Способствует элевации сегмента ST и удлинению QT	Увеличение (у больных с синдромом Бругада) Увеличение (у больных LQTS)
Гипокалиемия	Удлинение QT	Увеличение (у больных LQTS)
Блокаторы натриевых каналов	Способствуют элевации ST	Увеличение (у больных с синдромом Бругада)

образно использовать методики генетического тестирования.

Цели генетического тестирования у больного ЛАГ следующие:

- подтвердить клинический диагноз у больных, имеющих симптомы ЛАГ.
- осуществить дифференциальный диагноз с другими формами ЛАГ.
- установить генетическую причину идиопатической ЛАГ.
- отобрать бессимптомных носителей мутации для клинического мониторинга.

Последнее особенно важно, поскольку потенциально означает значительно более раннее начало лечения специфическими лекарствами, наиболее эффективными на ранних стадиях заболевания.

Если у больного с легочной гипертензией найдена “причинная” мутация, это означает выявление причины гипертонии и позволяет отнести заболевание в группу ЛАГ (1-я по классификации ВОЗ), дает неоспоримые доказательства потенциальной целесообразности применения лекарств, специфических для этого заболевания, позволяет выявить родственников, имеющих риск развития заболевания.

Если “причинная” мутация не обнаружена, этот факт не исключает генетической причины заболевания, может быть следствием некачественной аналитической процедуры, следствием исследования неправильного или недостаточного набора генов. Однако это также в большом числе случаев может указывать на другую (негенетическую) природу ЛАГ.

Следует отметить, что генотипирование является, по мнению экспертов, создававших Европейские рекомендации по лечению ЛАГ, обязательным диагностическим тестом у таких больных [14].

**Семейная гиперлипидемия**

При кажущейся редкости в гетерозиготном состоянии эта группа заболеваний встречается с достаточной частотой [15]. По некоторым данным в разных популяциях частота встречаемости колеблется от 1:500 до 1:200 случаев. Значительное количество инфарктов миокарда у относительно молодых больных (до 55 лет у мужчин

и до 60 лет у женщин) может быть следствием гетерозиготной семейной гиперлипидемии. Генетическое тестирование показано для выяснения происхождения повышенного уровня липидов и выявления родственников — носителей патогенной мутации. В случае, если уровень холестерина у них повышен, наличие генетического дефекта дает основания для существенно более раннего начала агрессивного гиполипидемического лечения. Появление нового класса гиполипидемических препаратов, блокаторов PCSK9, делает такое тестирование еще более актуальным.

**Секвенирование нового поколения**

Развитие технологий секвенирования привело к тому, что сегодня от изучения выбранных мутаций и их поиска в отдельных генах можно перейти к исследованию значительного числа потенциально вовлеченных генов. Причем стоимость такого исследования становится экономически переносимой как для системы здравоохранения, так и для больного. Эти методики имеют собирательное название “секвенирование следующего поколения”. Однако, несмотря на относительную простоту выполнения анализа, работа с генетическим материалом требует создания специального мультидисциплинарного коллектива, состоящего из грамотных молекулярных биологов, биоинформатиков и врачей — специалистов в данных заболеваниях, одновременно обладающих и генетическими познаниями. За рубежом подобный подход постепенно приносит свои плоды, в России же таких мультидисциплинарных лабораторий пока нет.

**Основы генетического консультирования больных с потенциально наследственными кардиологическими заболеваниями**

Естественно, что использование современных лабораторных методик генотипирования не исключает, а дополняет комплекс действий, называемых генетическим консультированием. При его проведении следует учитывать наличие факторов, влияющих на пенетрантность соответствующей мутации и на то, как эти факторы могут изменять риск развития фатальных эпизодов. Надо иметь в виду, что один и тот же фактор может по-разному себя проявлять при различных заболева-

ниях. Хотя окончательного понимания, каким образом реализуются эти закономерности до сих пор нет, все же накопленные наблюдения (табл. 1) могут дать полезную информацию [16], по крайней мере в отношении некоторых каналопатий.

На первом этапе для каждого консультируемого следует обозначить конкретные цели, они могут отличаться у самого пробанда и его родственников.

Генетическое консультирование начинается со сбора семейного анамнеза. Принципиальным моментом является сбор информации в отношении минимум трех поколений. Сбор семейного анамнеза имеет множество ограничений, связанных с отсутствием достоверной медицинской информации, с тем, что в России на протяжении XX века разрушена связь между поколениями, с тем, что уменьшается число детей в семье. Кроме того, суждение о причинах смерти всего несколько лет назад кардинальным образом отличалось от нынешнего. Современные представления о наследственных кардиологических заболеваниях, как существенной причины внезапной смерти, вообще сложились в последнее десятилетие. ВСС чаще всего расценивалась как проявление острой коронарной недостаточности, поэтому родственники чаще всего считали такую гибель проявлением инфаркта миокарда либо следствием мифического “отрыва тромба”. Сбор анамнеза, в связи с этим, обязательно должен включать в себя вопросы, направленные на получение информации по всем случаям преждевременной смерти в семье независимо от их причины.

Генетическое консультирование может выявить тип наследования, однако в значительном числе случаев семейная история может оказаться неинформативной или вообще неизвестной. В случае, если история известна и хорошо документирована, уже на этом этапе можно сделать заключение о том, что имеет место спорadicкий случай.

Сбор семейного анамнеза должен охватывать не менее 3-х поколений. Выясняется наличие в семейном анамнезе кардиомиопатий, сердечной недостаточности (или симптомов — одышки, отеки, необычная утомляемость), выясняется наличие в семье случаев внезапной смерти (остановки сердца), проблемы со стороны мышечной системы (судороги, ригидность, анамнез мышечных дистрофий), расстройства сердечного ритма или проводимости, включая необходимость имплантации пейсмекера или кардиовертера-дефибриллятора, наличие у родственников эпизодов сердцебиения, синкопальных состояний, учитывается возраст появления всех симптомов.

Крайне желательно проведение обследования родственников — иногда можно выявить доклинические формы заболевания.

### Обследование членов семьи, не имеющих симптомов заболевания

Бессимптомным членам семьи пробанда должно быть обязательно проведено молекулярно-генетическое тестирование. Несмотря на то, что оно не используется для прогнозирования возраста начала, тяжести или специфичности симптомов, что наблюдается у бессимптомных индивидов, оно необходимо для дальнейшего наблюдения и выбора тактики лечения.

### Заключение

Таким образом, сегодня для значительного числа кардиологических пациентов и их родственников имеется настоятельная необходимость включения в обследование молекулярно-генетических методов диагностики, что, в свою очередь, требует неотложного создания специализированных центров, способных осуществлять весь комплекс мероприятий, связанный с ведением таких больных.

### Литература

- Heart Failure Society of A. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure* 2010, 16(6): 475-539.
- Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *European Heart Journal* 2015, 36(21): 1290-6.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2013, 10(12): 1932-63.
- Gollob MH, Blier L, Brugada R, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *The Canadian journal of cardiology* 2011, 27(2): 232-45.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011, 8(8): 1308-39.
- National guidelines for the definition of risk and prevention of sudden cardiac death. *Clinical practice* 2012(4):6-75. Russian (Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Клиническая практика* 2012 (4): 6-75).
- Meregalli PG, Tan HL, Probst V, et al. Type of *SCN5A* mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2009, 6(3): 341-8.
- Kim JJ, Nemej J, Li Q, et al. Synchronous Systolic Subcellular Ca<sup>2+</sup>-Elevations Underlie Ventricular Arrhythmia in Drug-Induced Long QT Type 2. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2015:CIRCEP.114.002214.
- Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015, 36(14): 847-55.
- Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, et al. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015:euv061.
- 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. *Circulation Cardiovascular genetics* 2015, 8(3): 437-46.
- Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circ Res* 2015, 116(12): 1919-36.
- Corrado D, Zorzi A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sports activity. *Eur Heart J* 2015:ehv183.
- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, vol. 30; 2009.
- Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, vol. 32; 2011.
- Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res* 2013, 161(1): 1-14.