

### **Cos'è l'arresto cardiaco improvviso?**

L'**arresto cardiaco improvviso (SCA)** si manifesta con una repentina assenza di "polso" e uno stato di incoscienza causati da una incapacità del cuore di pompare il sangue al cervello, e nel resto del corpo, in maniera efficace. In genere l'arresto cardiaco improvviso è causato da aritmie potenzialmente mortali e da anomalie del sistema elettrico cardiaco. E' definito "**improvviso**" perché, data la sua natura, può colpire qualsiasi individuo, in qualunque luogo senza alcun preavviso, anche soggetti che non hanno mai avuto in precedenza diagnosi di malattie cardiache o condizioni cliniche critiche.

Se l'arresto cardiaco improvviso non viene trattato immediatamente nel giro di pochi secondi la persona perdi i sensi e per ogni minuto che passa, senza ricevere alcun intervento, la percentuale di sopravvivenza si riduce del 10 per cento.

Per salvare la vita di un paziente colpito da arresto cardiaco improvviso è necessario procedere con una rianimazione cardiopolmonare (RCP) e con una defibrillazione che ristabilisca il ritmo cardiaco, prima che il cervello subisca danni irreversibili in seguito al mancato afflusso di sangue e ossigeno, eventi che si verificano tra i 4 e i 6 minuti.

### **L'arresto cardiaco improvviso ha componenti ereditarie?**

Nei paesi sviluppati, la morte cardiaca improvvisa è responsabile di oltre il **5%** delle morti totali e di oltre il **50%** della mortalità per malattie cardiovascolari. In Italia, si può stimare con buona approssimazione che l'incidenza di questo fenomeno sia intorno a 0.7/1000 abitanti/anno. La morte improvvisa si verifica nel **20-25%** dei casi in soggetti apparentemente sani, come prima manifestazione di una patologia sottostante misconosciuta. Il 5-10% dei casi di morte improvvisa si verifica in assenza di anomalie cardiache strutturali evidenti in cuori strutturalmente normali (morte improvvisa *sine materia*), in presenza di disordini elettrofisiologici che determinano un'instabilità elettrica responsabile dell'insorgenza di aritmie ventricolari, come nel caso della sindrome del QT lungo (LQTS), della sindrome di Brugada (BS), della tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT). In uno studio condotto dallo Steering Group britannico in 32 casi consecutivi di morte improvvisa aritmica *sine materia*, non selezionati per età, lo screening cardiologico dei parenti di primo grado ha svelato la presenza di una malattia cardiaca ereditaria nel 22% delle famiglie esaminate e in circa la metà dei casi si trattava di LQTS.

In un'analisi di Tan et al. condotta su 43 famiglie in cui si era verificato almeno un caso di morte improvvisa in età <40 anni, nel 40% dei casi lo screening cardiologico ha permesso di identificare una cardiopatia ereditaria (LQTS, CPVT, BS e cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra ARVC). Uno studio più recente condotto in Inghilterra su 262 parenti (di cui il 70% di primo grado) appartenenti a 57 famiglie con almeno un caso di morte improvvisa, ha documentato una cardiopatia ereditaria nel 53% delle famiglie esaminate: nel 17% dei casi si trattava di una cardiopatia strutturale (ARVC, cardiomiopatia ipertrofica HCM, cardiomiopatia dilatativa e ventricolo sinistro non compatto); nel restante 26% la diagnosi è stata di LQTS o di BS.

## Il test CardioScreen<sup>®</sup>- Prevenzione arresto cardiaco improvviso

**CardioScreen<sup>®</sup>- Prevenzione arresto cardiaco improvviso** è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire un'analisi genetica multipla **per valutare la presenza di mutazioni associate alla morte cardiaca improvvisa *sine materia***. Il test, quindi, permette di identificare i pazienti a rischio genetico di eventi cardiaci potenzialmente mortali attraverso l'analisi del loro DNA.

## Per chi è indicato il test CardioScreen<sup>®</sup>- Prevenzione arresto cardiaco improvviso?

Il test di screening genetico per la predisposizione all'arresto cardiaco improvviso è indicato per coloro che hanno almeno un caso in famiglia di morte cardiaca improvvisa (compresa morte infantile improvvisa), scompenso cardiaco o trapianto, suggestivi di substrato patologico cardiaco ereditario. E' utile indagare, inoltre, i parenti delle vittime di morte accidentale in seguito a malori, ad esempio durante la guida di un veicolo, per valutare se l'evento è riconducibile a un episodio sincopale o a morte cardiaca improvvisa. L'analisi dell'albero genealogico incrociata allo screening genetico può fornire informazioni sulla modalità di trasmissione delle mutazioni e del loro grado di penetranza nei diversi membri della famiglia. Lo screening genetico delle mutazioni associate alla morte cardiaca improvvisa è utile per predisporre strategie di prevenzione affinché eventi simili non si verifichino e non colpiscano altri membri della stessa famiglia.

E' inoltre di particolare utilità come strumento di prevenzione in caso di:

- Attività agonistica dilettantistica o professionistica, anche per soggetti che non hanno familiarità
- Soggetti giovani (minori di 40 anni) con sintomatologia cardiaca idiopatica
- Bambini e adolescenti con quadro clinico sospetto per anomalie del QT o del ritmo cardiaco

Il genetista, in accordo con il cardiologo, previo consenso informato dell'interessato, suggerirà se procedere o meno con lo screening genetico.

## Quali sono i benefici del test CardioScreen<sup>®</sup>- Prevenzione arresto cardiaco improvviso?

La possibilità di individuare i soggetti a rischio per arresto cardiaco improvviso rappresenta oggi il miglior metodo per giungere alla diagnosi precoce di una eventuale patologia e quindi per ridurre la mortalità e la morbilità relative. I membri di famiglie ad alto rischio ereditario, e in particolare chi è colpito da sintomatologia cardiaca idiopatica, può richiedere una consulenza genetica e discutere con il genetista circa la propria situazione clinico-genetica. Tale valutazione potrà promuovere il test genetico per accertare se la persona è portatrice di una mutazione associata ad arresto cardiaco improvviso. In caso di positività del test, l'accertamento potrà essere esteso ai familiari del paziente al fine di individuare i soggetti a rischio all'interno del nucleo familiare.

L'informazione ottenuta dal test genetico può apportare notevoli **benefici**, quali:

- L'identificazione dei membri di una famiglia che sono ad **alto rischio genetico per arresto**

### cardiaco improvviso;

- L'organizzazione di un adeguato **programma di controllo medico** riservato ai soggetti ad alto rischio, in maniera tale da facilitare l'adozione delle **più efficaci misure preventive** (ad esempio defibrillatori impiantabili o terapie farmacologiche antiaritmiche);
- La conoscenza della possibilità di **trasmissione delle mutazioni geniche** alla progenie e l'individuazione dei soggetti figli, con mutazioni geniche germinali, ad alto rischio;

### Come viene effettuato il test **CardioScreen**<sup>®</sup>- Prevenzione arresto cardiaco improvviso?

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il DNA viene isolato dalle cellule nucleate ed **amplificato mediante tecnica PCR**. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)**, che impiega tecniche di **Next Generation Sequencing (NGS)** utilizzando sequenziatori **ILLUMINA**, si sequenziano completamente, ad elevata profondità di lettura, **160 geni** (esoni e regioni introniche adiacenti,  $\pm 5$  nucleotidi) associati a patologie cardiache ereditarie correlate ad arresto cardiaco improvviso (Tabella 1).

Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'**avanzata analisi bioinformatica**, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

### Risultati ottenibili con il test **CardioScreen**<sup>®</sup>- Prevenzione arresto cardiaco improvviso?

**“POSITIVO“ – Presenza di una o più mutazioni:** indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni associati all'arresto cardiaco improvviso. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test. Un risultato positivo non significa che il paziente ai cui è stata riscontrata una mutazione andrà incontro necessariamente a un evento cardiaco patologico grave, ma solamente che quel paziente presenta una variante associata ai casi di morte cardiaca improvvisa, cioè possiede un **rischio maggiore** rispetto ad una persona che non presenta la specifica mutazione e, in una situazione incerta, è utile a confermare la diagnosi. Infatti, non tutte le persone che sono portatrici di mutazione vanno incontro a eventi cardiaci potenzialmente letali; sebbene queste mutazioni aumentino notevolmente il rischio che un evento cardiaco improvviso si manifesti nel corso della vita o durante una sollecitazione cardiaca come ad esempio una performance sportiva. L'identificazione di una mutazione predisponente permette di stabilire un protocollo di controlli clinici e di valutare l'opportunità di interventi preventivi quali ad esempio defibrillatori impiantabili o terapie farmacologiche antiaritmiche. L'esito positivo al test permette inoltre di estendere lo screening ad altri familiari a rischio che desiderino eseguirlo. In questi ultimi l'analisi ha valore di test predittivo, perché consente di distinguere, all'interno di queste famiglie, i soggetti portatori di mutazioni potenzialmente pericolose dai non portatori, identificando con precisione gli individui che presentano un elevato rischio e coloro il cui rischio è paragonabile a quello della popolazione generale. In questo modo, i primi potranno essere avviati in maniera mirata a specifici programmi di sorveglianza o di profilassi, mentre i secondi potranno essere indirizzati ai controlli previsti per la popolazione generale.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **CardioScreen®-Prevenzione arresto cardiaco improvviso** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

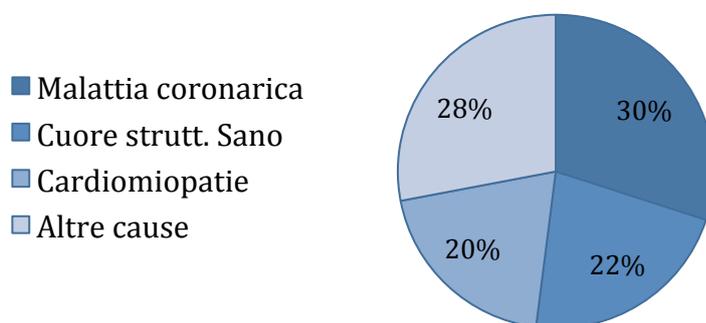
- **significato patologico noto;**
- **significato benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico
- **significato patologico incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico- scientifica. In questo caso possono essere necessari ulteriori indagini per chiarire il significato della variante.

**“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni:** indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che il paziente presenta rischio uguale a zero di incorrere in un evento cardiaco potenzialmente grave o di sviluppare una cardiomiopatia nel corso della vita; queste persone possiedono lo stesso rischio riportato per la popolazione generale, ciò perché non tutte le forma di cardiomiopatia e arresto cardiaco improvviso sono da ricondursi a cause genetiche.

## CASISTICA IN LETTERATURA

In uno studio effettuato su 100 casi consecutivi di morti improvvise giovanili (fino a 40 anni), verificatesi nella Regione Lazio tra il 2001 e 2005, l'autopsia ha consentito di identificare nel 30% dei casi una malattia coronarica (per la maggior parte di natura aterosclerotica) e nel 22% dei casi una cardiomiopatia. Tra le cardiomiopatie, la più frequente è risultata la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC, 12%) seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica (HCM, 4%). La miocardite è stata riscontrata nel 2% dei casi e il prolasso della valvola mitrale nel 3%. Infine, nel 20% dei casi il cuore è risultato strutturalmente normale all'autopsia, mentre nel rimanente 28% le cause di morte non erano strettamente legate a patologia cardiaca.

**Regione Lazio 2001-2005**  
**100 casi consecutivi di MCI**



In uno studio prospettico inglese condotto da Behr et al. in Inghilterra su soggetti adulti, focalizzato solo sulle morti cardiache inaspettate con autopsia negativa (definite sindromi della morte improvvisa aritmica, SADS), una parte delle quali può essere attribuita a sindromi aritmiche

ereditarie, è stata rilevata un'incidenza annuale di SADS di 0.16 casi su 100 000 per anno (500 casi per anno), con una prevalenza maggiore nei giovani maschi. In assenza di anomalie cardiache strutturali, il substrato fisiopatologico della morte improvvisa è rappresentato da disordini elettrofisiologici primitivi ereditari, rappresentati dalle malattie dei canali ionici, prevalentemente LQTS, BS e CPVT. Lo studio identifica inoltre una prevalenza del 18% di una storia familiare positiva per altri casi di morte improvvisa o di morti accidentali inspiegate, suggerendo la possibilità di una causa cardiaca ereditaria sottostante.

In uno studio condotto dallo Steering Group britannico sulla SADS in 32 casi consecutivi di morte improvvisa aritmica sine materia, non selezionati per età, lo screening cardiologico dei parenti di primo grado ha svelato la presenza di una malattia cardiaca ereditaria nel 22% delle famiglie esaminate; in circa la metà dei casi si trattava di LQTS.

### **Parametri utilizzati per la refertazione delle varianti genetiche**

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati in Tabella 1. Verranno refertate solo le mutazioni classificate come a significato patogenetico noto o con significato incerto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e della classificazione presente nel database di riferimento Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornato alla data del prelievo. Inoltre, seguendo le indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG), sono state considerate come patogenetiche o presunte patogenetiche solo le mutazioni con un valore di Minor Allele Frequency (MAF) <5% (1000 Genomes Project), riferibile come la frequenza di ricorrenza dell'allele meno comune all'interno della popolazione.

### **Target Coverage**

Si intende per *Target Coverage*, il numero medio di letture (*reads*) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Le varianti con una profondità di lettura (numero di reads) inferiore a 30X non vengono evidenziate dall'algoritmo di analisi bioinformatica.

### **Accuratezza del test CardioScreen®- Prevenzione arresto cardiaco improvviso**

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al 99%. Benché questo test sia molto accurato bisogna sempre considerare i limiti dell'esame, di seguito descritti.

### **Limiti del test CardioScreen®- Prevenzione arresto cardiaco improvviso**

Questo esame valuta solo i geni elencati in Tabella 1, e non è in grado di evidenziare:

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre  $\pm 5$  nucleotidi dai breakpoints;
- delezioni, inversioni o duplicazioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi della linea germinale (cioè mutazioni presenti solo nei gameti).

Un risultato “**NEGATIVO**” - **Assenza di mutazioni** per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall’esame.

E’ possibile che alcune zone del proprio DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati dagli esperti di GENOMA Group per garantire un’analisi accurata delle varianti. Queste regioni non saranno quindi comprese nell’analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un’analisi genomica può rivelare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L’interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell’analisi. Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l’acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni. Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell’analisi.

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di *coverage* per ciascuna regione genica analizzata. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

## Riferimenti Bibliografici

1. Zipes et al. Sudden Cardiac death. *Circulation* 1998;98(21): 2334-2351.
2. Deo et al. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012; 125(4):620-637.
3. Roberts et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med.* 2015 Jan 14;7(270):270ra6.
4. Ackerman 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). *Europace.* 2012 Feb;14(2):277.
5. Ashley et al. Genetics and cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Jul 3;126(1):142-57.
6. Del Vecchio M, Padeletti L. La morte cardiaca improvvisa in Italia. Dimensioni, percezioni, politiche ed impatto economi- co-finanziario. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1-11): S5-S23.
7. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593-601.
8. Di Gioia CR, Autore C, Romeo DM, et al. Sudden cardiac death in younger adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine. *Hum Pathol* 2006; 37: 794-801. L'importanza dell'indagine autoptica nello studio della morte improvvisa giovanile. L'esperienza nella Regione Lazio.
9. Behr ER, Casey A, Sheppard M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007; 93: 601-5.
10. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112: 207-13.
11. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008; 29: 1670-80. Una rassegna sul ruolo dello screening cardiologico familiare nei casi di morte improvvisa sine materia.
12. Heart Rhythm UK Familial Sudden Death Syndrome Statement Development Group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HUK position statement. *Heart* 2008; 94: 502
13. Raccomandazioni sull'indagine genetica nel Regno Unito: costo-efficacia, counseling e autopsia molecolare nelle singole patologie aritmiche genetiche.
14. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
15. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1813-21.
16. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008; 452: 11-8.
17. Chugh SS, Senashova O, Watts A, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1625-9.
18. Priori SG, Napolitano C, Vicentini A. Inherited arrhythmia syndromes: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 93-101.
19. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 1039-44.
20. D'Amati G, Di Gioia CR, Silenzi PS, Gallo P. Tre buoni motivi per richiedere sempre un'autopsia nei casi di

morte improvvisa giovanile. G Ital Cardiol 2009; 10: 209-15.

21. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden death in young athletes. Lancet 2005; 366 (Suppl 1): S47-S48.
22. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. Cardiovasc Res 2001; 50: 399-408.

## Tabella 1: CardioScreen<sup>®</sup> - Prevenzione arresto cardiaco improvviso.

### Elenco dei geni analizzati e della malattie genetiche investigate

	DISEASE NAME	PhenoMIM	GENE
1	Atrial fibrillation, familial, 12	<u>614050</u>	<b>ABCC9</b>
2	Sitosterolemia	<u>210250</u>	<b>ABCG5</b>
3	Sitosterolemia	<u>210250</u>	<b>ABCG8</b>
4	Myopathy, actin, congenital, with cores	<u>161800</u>	<b>ACTA1</b>
5	Aortic aneurysm, familial thoracic 6	<u>611788</u>	<b>ACTA2</b>
6	Atrial septal defect 5	<u>612794</u>	<b>ACTC1</b>
7	Cardiomyopathy, dilated, 1AA, with or without LVNC	<u>612158</u>	<b>ACTN2</b>
8	Long QT syndrome-11	<u>611820</u>	<b>AKAP9</b>
9	Alstrom syndrome	<u>203800</u>	<b>ALMS1</b>
10	Cardiac arrhythmia, ankyrin-B-related	<u>600919</u>	<b>ANK2</b>
11	Cardiomyopathy, hypertrophic/Cardiomyopathy, dilated	<u>609599</u>	<b>ANKRD1</b>
11	Hyperchylomicronemia, late-onset	<u>144650</u>	<b>APOA5</b>
12	Hypercholesterolemia, due to ligand-defective apo B	<u>144010</u>	<b>APOB</b>
13	Hyperlipoproteinemia, type Ib	<u>207750</u>	<b>APOC2</b>
14	Lipoprotein glomerulopathy	<u>611771</u>	<b>APOE</b>
15	Cardiomyopathy, dilated, 1HH	<u>613881</u>	<b>BAG3</b>
16	Cardiofaciocutaneous syndrome	<u>115150</u>	<b>BRAF</b>
17	Brugada syndrome 3	<u>611875</u>	<b>CACNA1C</b>
18	Brugada syndrome 4	<u>611876</u>	<b>CACNB2</b>
19	Long QT syndrome 14	<u>616247</u>	<b>CALM1</b>
	Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, 4	<u>614916</u>	
20	Cardiomyopathy, hypertrophic, 19	<u>613875</u>	<b>CALR3</b>
21	Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, 2	<u>611938</u>	<b>CASQ2</b>
22	Cardiomyopathy, familial hypertrophic	<u>192600</u>	<b>CAV3</b>
	Long QT syndrome 9	<u>611818</u>	
23	Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia	<u>613563</u>	<b>CBL</b>
24	Homocystinuria, B6-responsive and nonresponsive types	<u>236200</u>	<b>CBS</b>
25	Hyperalphalipoproteinemia	<u>143470</u>	<b>CETP</b>
26	Ehlers-Danlos syndrome, type III	<u>130020</u>	<b>COL3A1</b>
27	Ehlers-Danlos syndrome, classic type	<u>130000</u>	<b>COL5A1</b>
28	Ehlers-Danlos syndrome, classic type	<u>130000</u>	<b>COL5A2</b>
29	Cardioencephalomyopathy, fatal infantile, due to cytochrome c oxidase deficiency 2	<u>615119</u>	<b>COX15</b>

30	Atrioventricular septal defect, partial, with heterotaxy syndrome	<u>606217</u>	<b>CRELD1</b>
31	Cardiomyopathy, dilated, 1I1	<u>615184</u>	<b>CRYAB</b>
32	Cardiomyopathy, dilated, 1M	<u>607482</u>	<b>CSRP3</b>
33	Cardiomyopathy, dilated	600435	<b>CTF1</b>
34	Cardiomyopathy, dilated, 1I	<u>604765</u>	<b>DES</b>
35	Cardiomyopathy, dilated, 3B	<u>302045</u>	<b>DMD</b>
36	3-methylglutaconic aciduria, type V	<u>610198</u>	<b>DNAJC19</b>
37	Congenital disorder of glycosylation, type 1m	<u>610768</u>	<b>DOLK</b>
38	Ventricular fibrillation, paroxysmal familial, 2	<u>612956</u>	<b>DPP6</b>
39	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 11	<u>610476</u>	<b>DSC2</b>
40	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 10	<u>610193</u>	<b>DSG2</b>
41	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 8	<u>607450</u>	<b>DSP</b>
42	Left ventricular noncompaction 1, with or without congenital heart defects	<u>604169</u>	<b>DTNA</b>
43	Cutis laxa, autosomal recessive, type 1B	<u>614437</u>	<b>EFEMP2</b>
44	Supravalvar aortic stenosis	<u>185500</u>	<b>ELN</b>
45	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 1, X-linked	<u>310300</u>	<b>EMD</b>
46	Cardiomyopathy, dilated, 1J	<u>605362</u>	<b>EYA4</b>
47	Marfan syndrome	<u>154700</u>	<b>FBN1</b>
48	Contractural arachnodactyly, congenital	<u>121050</u>	<b>FBN2</b>
49	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 6, X-linked	<u>300696</u>	<b>FHL1</b>
50	Cardiomyopathy, dilated	602633	<b>FHL2</b>
51	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 5	<u>613153</u>	<b>FKRP</b>
52	Cardiomyopathy, dilated, 1X	<u>611615</u>	<b>FKTN</b>
53	Friedreich ataxia	<u>229300</u>	<b>FXN</b>
54	Glycogen storage disease II	<u>232300</u>	<b>GAA</b>
55	Cardiomyopathy, dilated, 2B	<u>614672</u>	<b>GATAD1</b>
56	Fasting plasma glucose level QTL 5	<u>613463</u>	<b>GCKR</b>
57	Atrial fibrillation, familial, 11	<u>614049</u>	<b>GJA5</b>
58	Fabry disease, cardiac variant	<u>301500</u>	<b>GLA</b>
59	Pseudohypoparathyroidism	<u>612463</u>	<b>GNAS</b>
60	Brugada syndrome 2	<u>611777</u>	<b>GPD1L</b>
61	Hyperlipoproteinemia, type 1D	<u>615947</u>	<b>GPIHBP1</b>
62	LCHAD deficiency	<u>609016</u>	<b>HADHA</b>
63	Brugada syndrome 8	<u>613123</u>	<b>HCN4</b>
64	Hemochromatosis	<u>235200</u>	<b>HFE</b>
65	Congenital myopathy with excess of muscle spindles	<u>218040</u>	<b>HRAS</b>

66	Neuropathy, distal hereditary motor, type IIA	<u>158590</u>	<b>HSPB8</b>
67	Alagille syndrome	<u>118450</u>	<b>JAG1</b>
68	Cardiomyopathy, hypertrophic, 17	<u>613873</u>	<b>JPH2</b>
69	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 12	<u>611528</u>	<b>JUP</b>
70	Atrial fibrillation, familial, 7	<u>612240</u>	<b>KCNA5</b>
71	Brugada syndrome 9	<u>616399</u>	<b>KCND3</b>
72	Long QT syndrome 5	<u>613695</u>	<b>KCNE1</b>
73	Long QT syndrome 6	<u>613693</u>	<b>KCNE2</b>
74	Brugada syndrome 6	<u>613119</u>	<b>KCNE3</b>
75	Long QT syndrome 2	<u>613688</u>	<b>KCNH2</b>
	Short QT syndrome 1	<u>609620</u>	
	Long QT syndrome 2, acquired, susceptibility to	<u>613688</u>	
76	Atrial fibrillation, familial, 9	<u>613980</u>	<b>KCNJ2</b>
77	Long QT syndrome 13	<u>613485</u>	<b>KCNJ5</b>
78	Atrial fibrillation, familial, 3	<u>607554</u>	<b>KCNQ1</b>
	Long QT syndrome 1	<u>609621</u>	
	Short QT syndrome 2	<u>192500</u>	
79	Cardiofaciocutaneous syndrome 2	<u>615278</u>	<b>KRAS</b>
80	Muscular dystrophy, congenital merosin-deficient	<u>607855</u>	<b>LAMA2</b>
81	Cardiomyopathy, dilated, 1JJ	<u>615235</u>	<b>LAMA4</b>
82	Danon disease	<u>300257</u>	<b>LAMP2</b>
83	Cardiomyopathy, dilated, 1C, with or without LVNC	<u>601493</u>	<b>LDB3</b>
	Cardiomyopathy, hypertrophic, 24	<u>601493</u>	
	Left ventricular noncompaction 3	<u>601493</u>	
84	Hypercholesterolemia, familial	<u>143890</u>	<b>LDLR</b>
85	Hypercholesterolemia, familial, autosomal recessive	<u>603813</u>	<b>LDLRAP1</b>
86	Lipase deficiency, combined	<u>246650</u>	<b>LMF1</b>
87	Cardiomyopathy, dilated, 1A	<u>115200</u>	<b>LMNA</b>
88	Combined hyperlipidemia, familial	<u>144250</u>	<b>LPL</b>
89	Weill-Marchesani syndrome 3, recessive	<u>614819</u>	<b>LTBP2</b>
90	Cardiofaciocutaneous syndrome 3	<u>615279</u>	<b>MAP2K1</b>
91	Cardiofaciocutaneous syndrome 4	<u>615280</u>	<b>MAP2K2</b>
92	Left ventricular noncompaction 7	<u>615092</u>	<b>MIB1</b>
93	Cardiomyopathy, dilated, 1MM	<u>615396</u>	<b>MYBPC3</b>
94	Aortic aneurysm, familial thoracic 4	<u>132900</u>	<b>MYH11</b>
95	Atrial septal defect 3	<u>614089</u>	<b>MYH6</b>
96	Cardiomyopathy, dilated, 1S	<u>613426</u>	<b>MYH7</b>
97	Cardiomyopathy, hypertrophic, 10	<u>608758</u>	<b>MYL2</b>
98	Cardiomyopathy, hypertrophic, 8	<u>608751</u>	<b>MYL3</b>

99	Aortic aneurysm, familial thoracic 7	<u>613780</u>	<b>MYLK</b>
100	Cardiomyopathy, hypertrophic, 1, digenic	<u>192600</u>	<b>MYLK2</b>
101	Deafness, autosomal dominant 22, with hypertrophic cardiomyopathy	<u>606346</u>	<b>MYO6</b>
102	Cardiomyopathy, hypertrophic, 16	<u>613838</u>	<b>MYOZ2</b>
103	Cardiomyopathy, dilated, 1KK	<u>615248</u>	<b>MYPN</b>
104	Cardiomyopathy, dilated, 1CC	<u>613122</u>	<b>NEXN</b>
105	Atrial septal defect 7, with or without AV conduction defects	<u>108900</u>	<b>NKX2-5</b>
106	Heterotaxy, visceral, 5	<u>270100</u>	<b>NODAL</b>
107	Aortic valve disease 1	<u>109730</u>	<b>NOTCH1</b>
108	Atrial fibrillation, familial, 6	<u>612201</u>	<b>NPPA</b>
109	Autoimmune lymphoproliferative syndrome type IV	<u>614470</u>	<b>NRAS</b>
110	Hypercholesterolemia, familial, 3	<u>603776</u>	<b>PCSK9</b>
111	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 9	<u>609040</u>	<b>PKP2</b>
112	Cardiomyopathy, dilated, 1P	<u>609909</u>	<b>PLN</b>
113	Cardiomyopathy, dilated, 1LL	<u>615373</u>	<b>PRDM16</b>
114	Cardiomyopathy, hypertrophic 6	<u>600858</u>	<b>PRKAG2</b>
115	Myxoma, intracardiac	<u>255960</u>	<b>PRKAR1A</b>
116	LEOPARD syndrome 1	<u>151100</u>	<b>PTPN11</b>
117	Cardiomyopathy, dilated, 1NN	<u>615916</u>	<b>RAF1</b>
118	Cardiomyopathy, dilated, 1DD	<u>613172</u>	<b>RBM20</b>
119	Central core disease	<u>117000</u>	<b>RYR1</b>
120	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 2	<u>600996</u>	<b>RYR2</b>
121	IVIC syndrome	<u>147750</u>	<b>SALL4</b>
122	Atrial fibrillation, familial, 13	<u>615377</u>	<b>SCN1B</b>
	Brugada syndrome 5	<u>612838</u>	
	Cardiac conduction defect, nonspecific	<u>612838</u>	
123	Atrial fibrillation, familial, 14	<u>615378</u>	<b>SCN2B</b>
124	Atrial fibrillation, familial, 16	<u>613120</u>	<b>SCN3B</b>
125	Atrial fibrillation, familial, 17	<u>611819</u>	<b>SCN4B</b>
126	Atrial fibrillation, familial, 10	<u>614022</u>	<b>SCN5A</b>
127	Cardioencephalomyopathy, fatal infantile, due to cytochrome c oxidase deficiency 1	<u>604377</u>	<b>SCO2</b>
128	Cardiomyopathy, dilated, 1GG	<u>613642</u>	<b>SDHA</b>
129	Myopathy, congenital, with fiber-type disproportion	<u>255310</u>	<b>SEPN1</b>
130	Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2E	<u>604286</u>	<b>SGCB</b>
131	Cardiomyopathy, dilated, 1L	<u>606685</u>	<b>SGCD</b>
132	Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2C	<u>253700</u>	<b>SGCG</b>
133	Noonan-like syndrome with loose anagen hair	<u>607721</u>	<b>SHOC2</b>
134	Mitochondrial DNA depletion syndrome 12 (cardiomyopathic type)	<u>615418</u>	<b>SLC25A4</b>

135	Arterial tortuosity syndrome	<u>208050</u>	<b>SLC2A10</b>
136	Loeys-Dietz syndrome, type 3	<u>613795</u>	<b>SMAD3</b>
137	Myhre syndrome	<u>139210</u>	<b>SMAD4</b>
138	Long QT syndrome 12	<u>612955</u>	<b>SNTA1</b>
139	Noonan syndrome 4	<u>610733</u>	<b>SOS1</b>
140	Barth syndrome	<u>302060</u>	<b>TAZ</b>
141	Atrial septal defect 4	<u>611363</u>	<b>TBX20</b>
142	Ulnar-mammary syndrome	<u>181450</u>	<b>TBX3</b>
143	Holt-Oram syndrome	<u>142900</u>	<b>TBX5</b>
144	Cardiomyopathy, hypertrophic, 25	<u>607487</u>	<b>TCAP</b>
145	Loeys-Dietz syndrome, type 4	<u>614816</u>	<b>TGFB2</b>
146	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 1	<u>107970</u>	<b>TGFB3</b>
147	Loeys-Dietz syndrome, type 1	<u>609192</u>	<b>TGFBR1</b>
148	Loeys-Dietz syndrome, type 2	<u>610168</u>	<b>TGFBR2</b>
149	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 5	<u>604400</u>	<b>TMEM43</b>
150	Cardiomyopathy, dilated, 1T	<u>613740</u>	<b>TMPO</b>
151	Cardiomyopathy, dilated, 1Z	<u>611879</u>	<b>TNNC1</b>
152	Cardiomyopathy, dilated, 1FF	<u>613286</u>	<b>TNNI3</b>
153	Cardiomyopathy, dilated, 1D	<u>601494</u>	<b>TNNT2</b>
154	Cardiomyopathy, dilated, 1Y	<u>611878</u>	<b>TPM1</b>
155	Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, 5, with or without muscle weakness	<u>615441</u>	<b>TRDN</b>
156	Progressive familial heart block, type IB	<u>604559</u>	<b>TRPM4</b>
157	Cardiomyopathy, dilated, 1G	<u>604145</u>	<b>TTN</b>
158	Amyloidosis, hereditary, transthyretin-related	<u>105210</u>	<b>TTR</b>
159	Cardiomyopathy, dilated, 1W	<u>611407</u>	<b>VCL</b>
	Cardiomyopathy, hypertrophic, 15	<u>613255</u>	
160	Congenital heart defects, nonsyndromic, 1, X-linked	<u>306955</u>	<b>ZIC3</b>