

Genetisch bedingte Herzerkrankungen
Molekulargenetische Diagnostik

ÄRZTLICHE INFORMATION



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

amedes genetics hat über Jahrzehnte eine Spitzenposition bei der Analyse von Erbmaterial erlangt.

Dieses Know-how kommt heute allen medizinischen und wissenschaftlichen Bereichen zugute und führt diese interdisziplinär zusammen. Nur im gemeinsamen Austausch können zum Wohle der Patienten Synergien genutzt und Wissen optimal weitergegeben werden.

Um Sie bei molekulargenetischen Fragestellungen besser unterstützen zu können, bieten wir Ihnen auf unserer Webseite www.amedes-genetics.de aktuelle Gen-Panels zur Diagnostik von fast 1.000 erblichen Erkrankungen an.

Indikationen zur kardiogenetischen Diagnostik

Kein Gebiet der Medizin hat in den letzten Jahren einen größeren genetischen Wissenszuwachs erfahren als die Kardiologie. Die genetischen Grundlagen der erblichen Herzerkrankungen sind weitgehend aufgeklärt.

Allerdings: Die Umsetzung dieser Erkenntnisse im ärztlichen Alltag ist unzureichend. Die genetische Diagnostik kann die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen oder ändern, die Prognose des Krankheitsfalls präzisieren, therapieentscheidend sein, Grundlage für die genetische Beratung und ggf. Untersuchung von Familienmitgliedern bilden, präventive Optionen für Anlage-träger eröffnen und Nicht-Anlage-träger von Sorge befreien.

Indikationsgruppen für eine genetische Diagnostik sind:

- Kardiomyopathien
- Arrhythmien
- Herz- und Gefäßfehler
- Stoffwechselerkrankungen
- Plötzlicher Herztod

Die diagnostische Herangehensweise besteht heute überwiegend aus zielgerichteten Next-Generation-Sequencing (NGS) Gen-Panels.



Ihr Kompetenzteam



Dr. med. Ralf Glaubitz
 Ärztlicher Leiter amedes genetics
 Facharzt für Laboratoriumsmedizin
 Medizinische Genetik
 Diplom-Biochemiker
 amedes genetics Hannover



Prof. em. Dr. med. Jörg Schmidtke
 Facharzt für Humangenetik
 amedes genetics Hannover



Dr. rer. nat. Anna Teubert
 Abteilungsleitung
 wissenschaftliche Mitarbeiter
 Molekulare Diagnostik
 amedes genetics Hannover

Genetisch bedingte Herzerkrankungen – molekulargenetische Diagnostik

Nachfolgend werden Herzerkrankungen gezeigt, die durch molekulargenetische Diagnostik bestätigt und diagnostiziert werden können. Zur molekulargenetischen Diagnostik können **Hauptgene (core genes und core candidate genes)** und **zusätzliche Gene (additional genes)** untersucht werden. Erläuterungen zu den Gen-Kategorien Core-/Core candidate-Gene und Additional Gene finden Sie hier: www.amedes-genetics.de/genkat.

Genetisch bedingte Kardiomyopathien

» Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Bei Verdacht auf eine HCM ist eine genetische Abklärung beim Betroffenen unter diagnostischen/prognostischen und therapeutischen Aspekten stets medizinisch indiziert.

Core-/Core candidate-Genes: *ACTC1, CSRP3, JPH2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1*

Additional genes: *ANKRD1, CALR3, FHL1, GLA, KLF10, LAMP2, MYH6, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEXN, OBSCN, PDLIM3, PLN, PRKAG2, RYR2, TCAP, TRIM63, TTN, TTR, VCL*

» Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Insbesondere bei familiären Fällen und bei DCM-Formen mit gleichzeitiger Erregungsleitungsstörung ist eine genetische Abklärung indiziert.

Core-/Core candidate-Genes: *ACTN2, BAG3, DES, LMNA, MYBPC3, MYH7, PLN, RBM20, SCN5A, TAZ, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN*

Additional genes: *ABCC9, ACTC1, ANKRD1, CALR3, CASQ2, CAV3, CRYAB, CSRP3, DMD, DSP, FKTN, ILK, JPH2, LAMA4, LAMP2, LDB3, MYH6, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NEXN, PRDM16, PRKAG2, RAF1, SGCD, TCAP, VCL*

» Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die genetische Diagnosesicherung dieser zumeist autosomal-dominant vererbten Erkrankung hat einen hohen Stellenwert und ist regelmäßig medizinisch indiziert.

Core-/Core candidate-Genes: *DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, LMNA, PKP2, PLN, RYR2, SCN5A, TMEM43, TTN*

Additional genes: *CALM1, CASQ2, CDH2, CTNNA3, FLNC, KCNJ2, TGFB3, TRDN*

» Linksventrikuläre Noncompaction-Kardiomyopathie

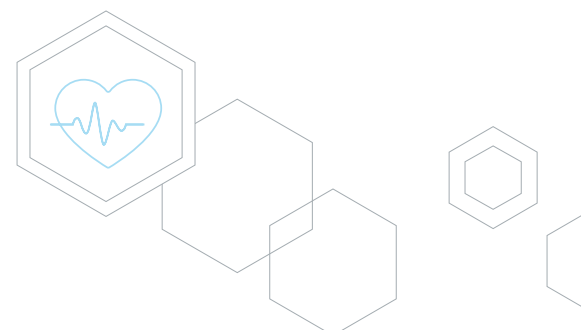
Die genetische Abklärung dieser in der Regel autosomal-dominant vererbten Störung kann diagnostisch relevant sein und folgt dem kardiomyopathischen Phänotyp (HCM oder DCM). Eine Sonderform ist das X-chromosomal-rezessiv vererbte Barth-Syndrom.

Familiäre TAAD

Thorakale Aortenaneurysmen können isoliert oder als Symptom einer syndromalen Erkrankung auftreten. Auch eine isolierte TAAD ist in 20% der Fälle familiär. Eine isolierte TAAD kann durch Mutationen in 30 verschiedenen Genen verursacht sein. Zudem gibt es mehrere Syndrome (z.B. Marfan-, Loey-Dietz-, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom), deren Abortivformen leicht mit der isolierten TAAD verwechselt werden können. Man tendiert heute dazu, bei Mutationen mit einem hohen Rupturrisiko, die Aneurysmen unterhalb der generell als kritisch gültigen Grenze von 5,5 cm operativ zu korrigieren.

Core-/Core candidate-Genes: *ACTA2, COL3A1, FBN1, LOX, MYH11, MYLK, PRKG1, SMAD3, TGFB2, TGFB1, TGFB2*

Additional genes: *ABL1, ADAMTSL4, BGN, CBS, COL1A1, COL1A2, COL5A1, COL5A2, EFEMP2, ELN, FBN2, FKBP14, FLCN, FLNA, MAT2A, MED12, MFAP5, NOTCH1, PKD2, PLOD1, SKI, SLC2A10, SMAD2, SMAD4, SMAD6, TGFB3*



Genetisch bedingte Arrhythmien

» Long QT-Syndrom

Kennzeichnend für das Long QT-Syndrom (LQTS) ist ein verlängertes QT-Intervall im Ruhe-EKG und das hohe Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien. Das klinische Hauptsymptom des LQTS sind Synkopen, die zu Herzstillstand und plötzlichem Herztod führen können. Das LQTS ist genetisch und klinisch heterogen. Genetische Untersuchungen haben eine große Bedeutung für das Fallmanagement, da genotypspezifische Therapien zur Verfügung stehen und unterschiedliche Ratschläge für das Verhalten im Alltag nach sich ziehen können. Das LQTS wird meist autosomal-dominant vererbt.

Es kann eine medizinische Indikation für die genetische Untersuchung von Familienangehörigen bestehen. Sonderformen sind das autosomal-rezessiv vererbte Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom (LQT mit beidseitigem Hörverlust) und die Multisystemerkrankungen Andersen-Tawil-Syndrom und Timothy-Syndrom.

Core-/Core candidate-Genes: *KCNH2, KCNQ1, SCN5A*

Additional genes: *AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1, TRDN*

» Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie

Bei der Katecholaminergen polymorphen Kammertachykardie (CPVT) sind synkopale Anfälle nach körperlicher Belastung oder plötzlicher Emotion häufig das erste Symptom. In 10-20% der Fälle ist plötzlicher Herztod das Erstsymptom. Typische Arrhythmieformen sind die bidirektionale ventrikuläre Tachykardie und, seltener, die supraventrikuläre Tachykardie mit Vorhofflimmern.

Bei allen Patienten mit Verdacht auf diese Erkrankung besteht eine medizinische Indikation für eine genetische Untersuchung, da sich daraus diagnostische, prognostische und therapeutische Konsequenzen ergeben. Es kann eine medizinische Indikation für die genetische Untersuchung von Familienangehörigen bestehen.

Core-/Core candidate-Genes: *CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, RYR2, TRDN*

Additional genes: *KCNJ2*

» Brugada-Syndrom (Differentialdiagnose)

Das Brugada-Syndrom (BrS) ist durch ein angehobenes ST-Segment in den rechts-präkordialen Ableitungen (V1-V3), durch inkompletten oder kompletten Rechtsschenkelblock und Suszeptibilität zu ventrikulären Tachyarrhythmien und plötzlichem Herztod charakterisiert. Die ersten Symptome treten am häufigsten im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt auf. Ein häufiges Symptom des BrS ist die Synkope, die typischerweise in Ruhe oder im Schlaf auftritt.

Auslöser der Arrhythmien sind: Fieber, ausgiebige Mahlzeiten und einige Medikamente (Antiarrhythmika, Antidepressiva). Eine genetische Untersuchung des Betroffenen kann zur Diagnosesicherung und zum Fallmanagement (Ratschläge für das Verhalten im Alltag wie frühzeitige Fiebersenkung, Vermeidung von bestimmten Medikamenten) beitragen. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Es kann eine medizinische Indikation für die genetische Untersuchung von Familienangehörigen bestehen.

Core-/Core candidate-Genes: *SCN5A, CACNA1C, CACNB2, GPD1L, KCNE3, SCN1B, TRPM4*

Additional genes: *ABCC9, CACNA2D1, KCND3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, RANGRF, SCN10A, SCN2B, SCN3B, SLMAP*

» Short-QT-Syndrom

Core-/Core candidate-Genes: *CACNA1C, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1*

Additional genes: *CACNA2D1, CACNB2, SCN5A, SLC22A5, SLC4A3*

» Familiäres Vorhofflimmern

Core-/Core candidate-Genes: *ABCC9, GJA5, KCNA5, KCNE2, KCNJ2, KCNJ8, KCNQ1, NPPA, NUP155, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A*

Additional genes: *ACE, AGT, CETP, GATA4, GATA5, GATA6, GNB3, HCN4, IL10, IL6, JPH2, KCND3, KCNE1, KCNE3, KCNE4, KCNE5, KCNH2, KCNJ5, KCNN3, LMNA, MMP2, MYH6, NKX2-5, PITX2, RYR2, SCN10A, SYNE2, ZFHX3*

» Familiäres paroxysmales Kammerflimmern

Core-/Core candidate-Genes: *RYR2*

Additional genes: *CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, LMNA, PKP2, PLN, SCN5A, TMEM43, TRDN, TTN*

» Frühes Repolarisierungssyndrom (ERS)

Core-/Core candidate-Genes: *KCNJ8*

Additional genes: *ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, SCN5A*

» Idiopathische Erregungsleitungsstörungen

Core-/Core candidate-Genes: *DES, EMD, GLA, HCN4, LAMP2, LMNA, NKX2-5, PRKAG2, SCN5A, TNNI3K, TTR*

Additional genes: *CLCA2, SCN1B, TBX5, TRPM4*

Bei einem klinischen Verdacht auf diese Erkrankungen kann eine genetische Untersuchung des Patienten insbesondere bei besonderen Verläufen und bei familiärer Häufung der Erkrankung medizinisch indiziert sein. Es kann eine medizinische Indikation für die genetische Untersuchung von Familienangehörigen bestehen.

Genetische Untersuchungen bei Patient und Angehörigen

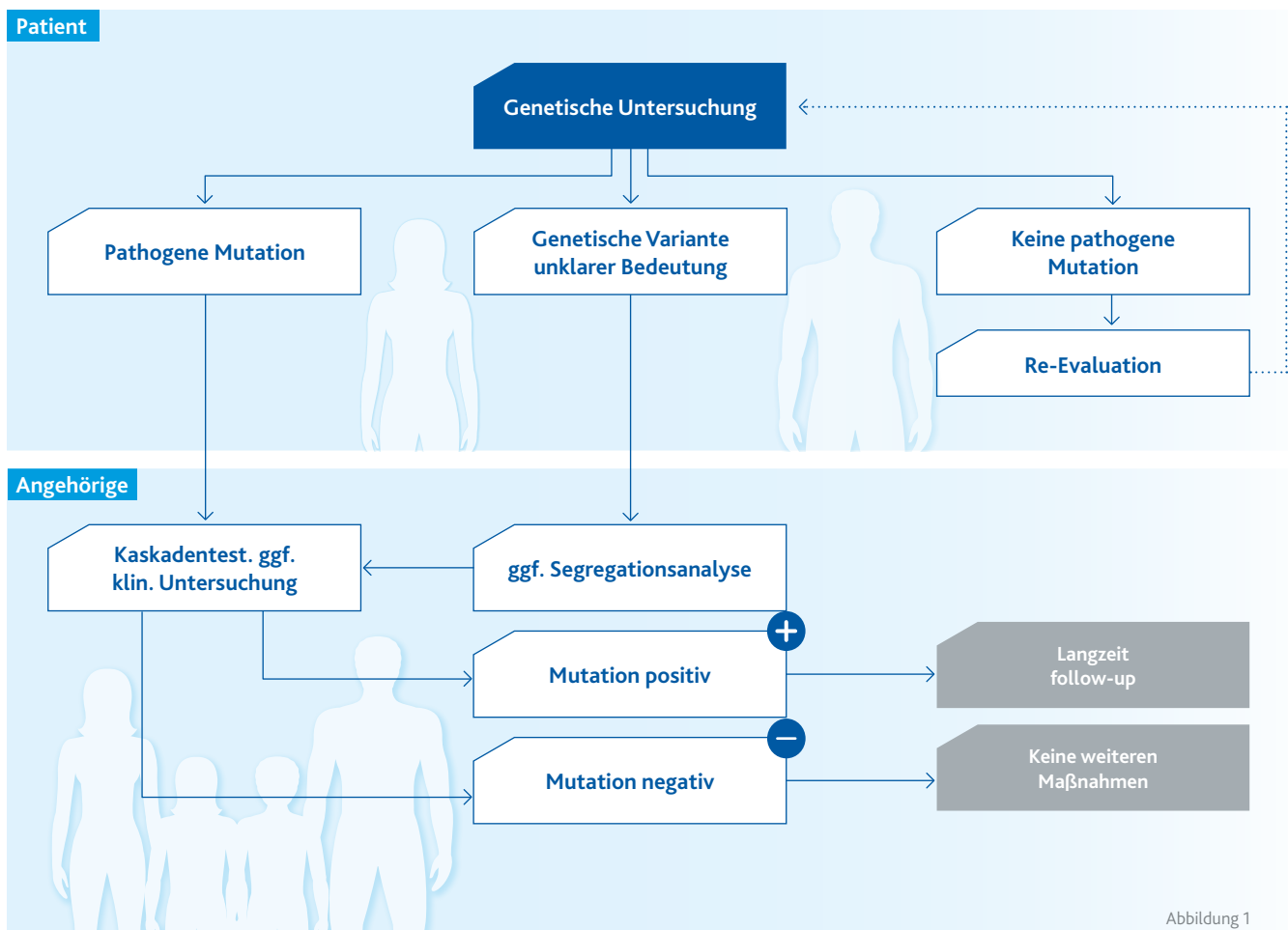


Abbildung 1

[Abbildung 1 modifiziert nach den ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy, European Heart Journal 2014, 35, 2733]

- » Genetische Untersuchungen sind oft in der Lage, eine Krankheit schlagartig abzuklären, nämlich dann, wenn eine eindeutig kausative Mutation bei der klinisch betroffenen Person gefunden wird.
 - › Dann kann es sinnvoll sein, auch anscheinend gesunde Angehörige einem „prädiktiven Gentest“ zu unterziehen, um frühzeitig präventive Maßnahmen ergreifen zu können.
- » Eine Familienuntersuchung ist manchmal auch bei genetisch unklaren Fällen sinnvoll. Es werden gelegentlich Genvarianten gefunden, die sich nicht eindeutig als pathogen oder nicht-pathogen klassifizieren lassen (VUS, Varianten unklarer Signifikanz).
 - › Dann kann eine „Segregationsanalyse“ weiterhelfen, bei der geprüft wird, ob gleichartig klinisch Betroffene einer Familie die gleiche Genvariante tragen, die sich dadurch gegebenenfalls als pathogen herausstellt.

Einbettung genetischer Untersuchungen in die Diagnosestellung

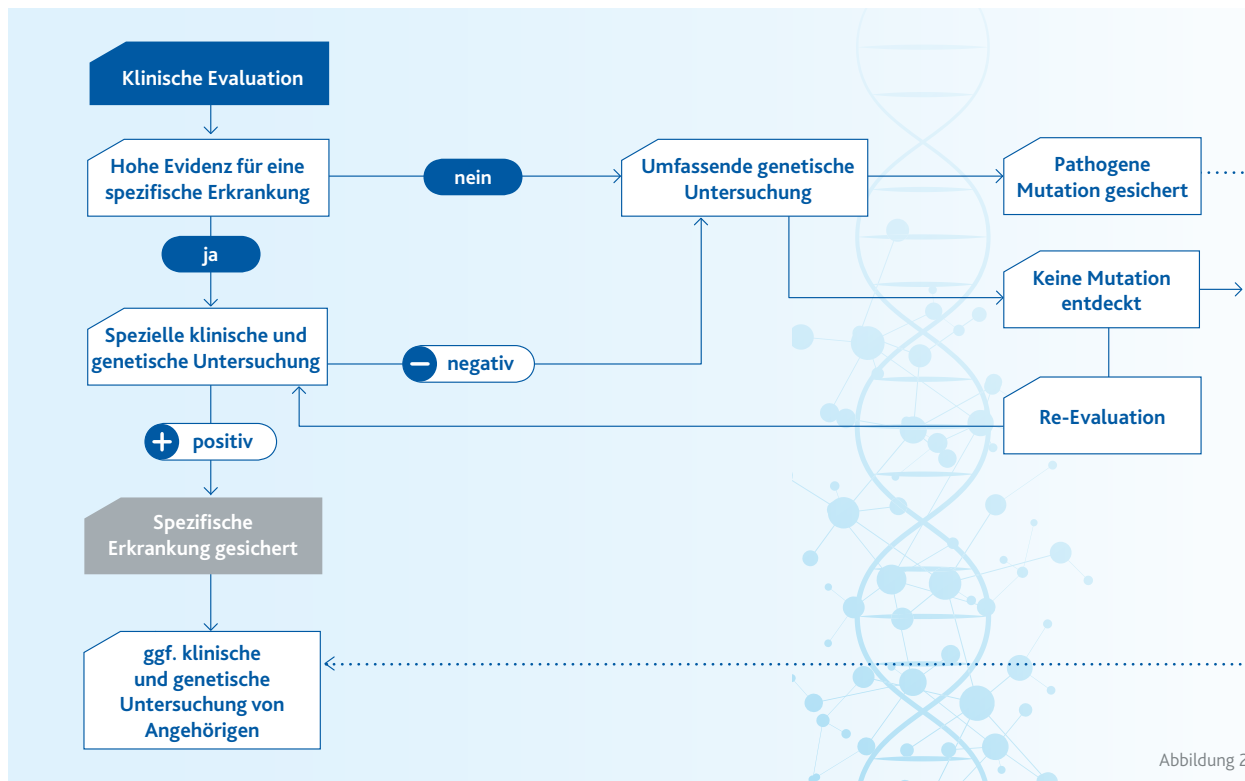


Abbildung 2

[Abbildung 2 modifiziert nach den ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy, European Heart Journal 2014, 35, 2733]

- » Wenn sich bei klinisch und genetisch heterogenen Erkrankungen eine spezifische Verdachtsdiagnose stellen lässt, kann eine spezielle genetische Untersuchung die Diagnose sichern.
- » Oft lässt sich eine Störung jedoch klinisch, elektrophysiologisch und bildgebend nicht exakt zuordnen.
- » Wird eine solche Mutation nicht gefunden, muss der Fall neu überdacht werden. Es könnte sich um eine nicht genetisch bedingte Erkrankung handeln (Phänokopie), oder etwaige Genvarianten müssen anders interpretiert werden, z.B. über eine Familienuntersuchung (Segregationsanalyse, s. Abb. 1).

Voraussetzungen für die genetische Diagnostik

- Klinisch betroffene, gesetzlich versicherte Personen können auf Überweisung genetisch untersucht werden (diagnostische Untersuchung). Bei prädiktiven Untersuchungen (nicht bzw. noch nicht Betroffene) sind die Kenntnis der familiären Mutation und eine genetische Beratung obligatorische Voraussetzungen für die genetische Untersuchung.
- Selbstverständlich können wir auf Wunsch auch bei diagnostischen Fragestellungen eine genetische Beratung anbieten. Bei privatversicherten Patienten empfehlen wir immer eine Klärung der Kostenübernahme durch den Versicherer vor Veranlassung einer genetischen Untersuchung.
- Wir können Ihnen einen Kostenvoranschlag bereitstellen.

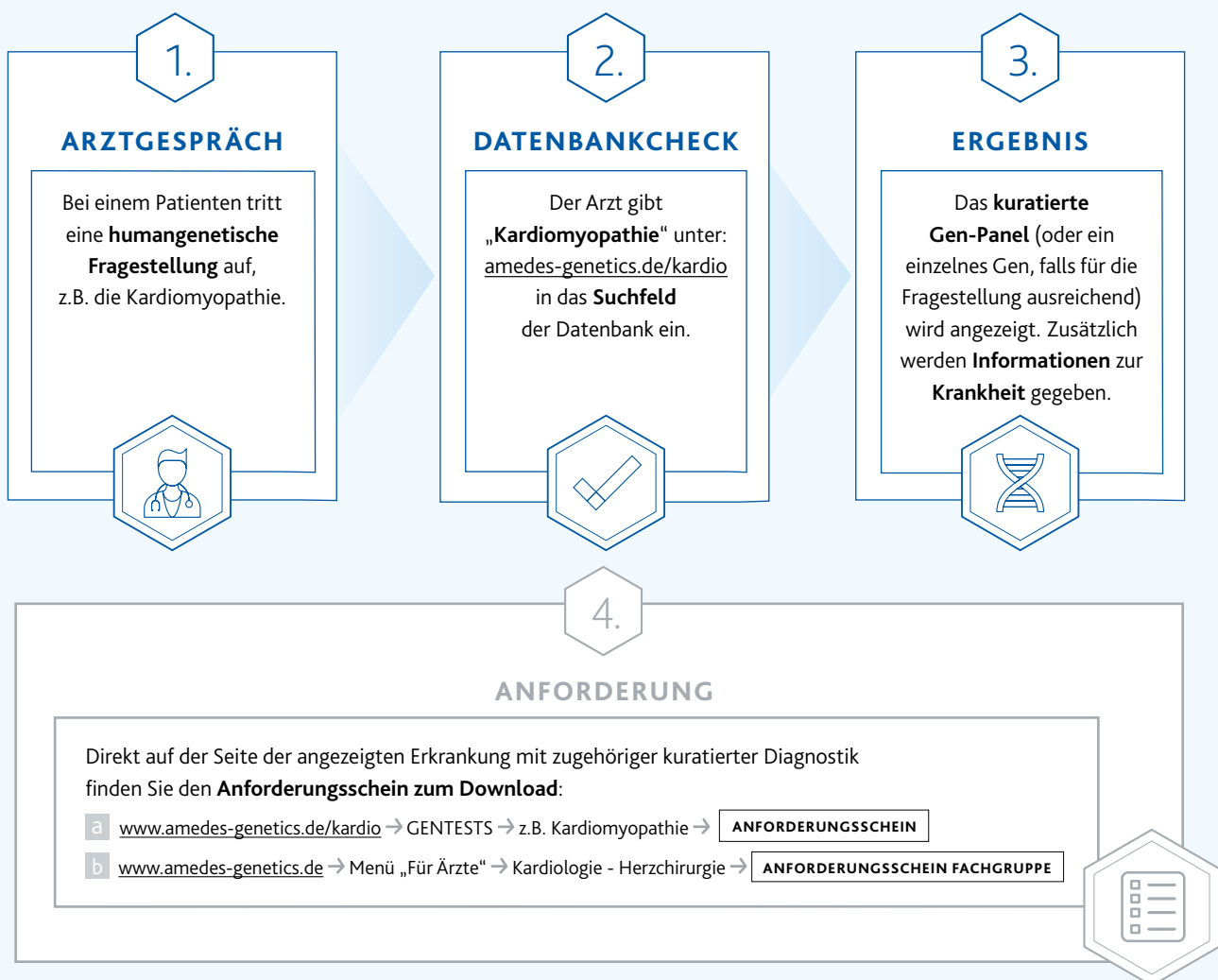


Bei Fragen kontaktieren Sie unseren GenService unter genservice@amedes-group.com oder 0511.30 17 95 185.

Mit wenigen Klicks zu den Gen-Panels von fast 1.000 Erkrankungen

Das geeignete Gen-Panel zu Ihrer klinischen Fragestellung finden Sie auf unserer Webseite www.amedes-genetics.de in kurzer Zeit, diese basiert auf einer **kuratierten genetischen Datenbank**. Für jede der Erkrankungen ist das **aktuelle Gen-Panel** hinterlegt, welches durch ein hochspezialisiertes Team von Medizinern und Wissenschaftlern regelmäßig gepflegt und ggf. aktualisiert wird.

Die Website wird **alle 24 Stunden aktualisiert**, so dass Ärzte stets von der jeweils aktuellsten diagnostischen Erkenntnis profitieren können. Lange Literaturrecherche oder eigenes Heraussuchen der relevanten Gene entfällt. Der **Anforderungsschein** zur kardiogenetischen Diagnostik steht Ihnen zum **Download online** bereit.



Den aktuellsten Stand der Gen-Panels für genetisch bedingte Herzerkrankungen finden Sie auf unserer Webseite: www.amedes-genetics.de/kardio



Kontakt

**Bei Fragen wenden Sie sich gerne an
unseren GenService:**

Telefonsprechzeiten: 8.30 – 19.00 Uhr

Telefon 0511.30 17 95 185 · Fax 0511.30 17 95 196

E-Mail: genservice@amedes-group.com