

Genetik in der Kardiologie



Dr. med. Christian Grebmer
 Herzzentrum
 Kantonsspital Luzern

Kompetenz, die lächelt.

1

Wann sollte eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen

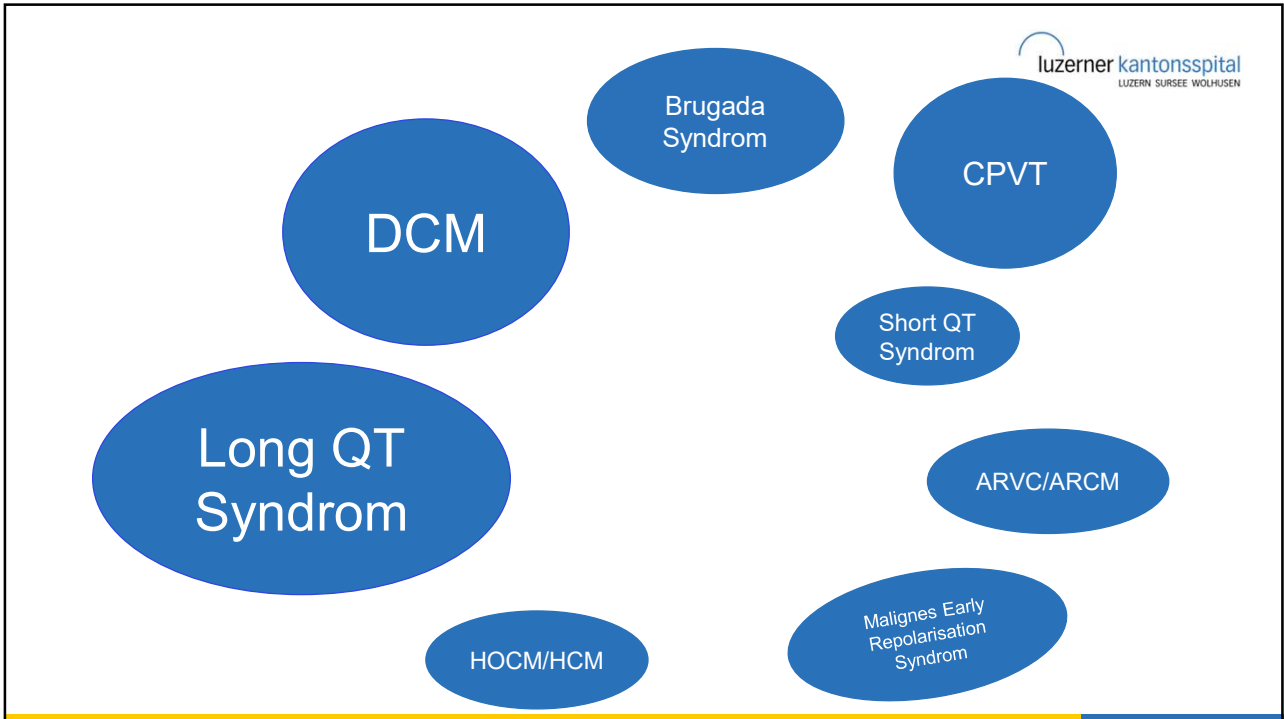
→ wenn eine genetische Ursache vermutet wird

Was sind die Vorteile einer molekulargenetischen Untersuchung

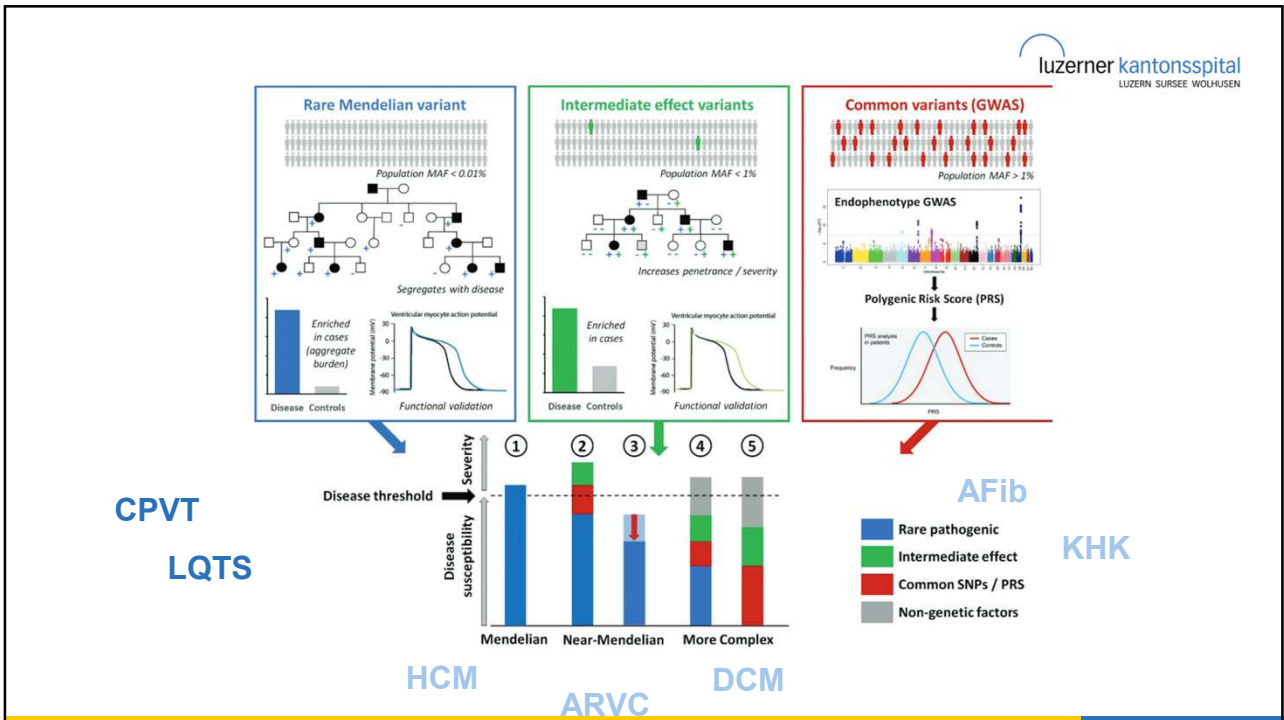
- präzise Diagnose
- sind Angehörige betroffen, wenn ja spezifische Testung möglich
- Prognose
- therapeutische Konsequenzen

Kompetenz, die lächelt.

2



3



4

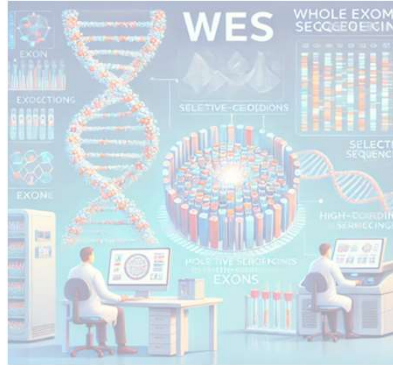
Molekulargenetische Untersuchung

Whole genome sequencing



gesamtes Genom, kodierende (Gene) und nicht-kodierenden Regionen

Whole exome sequencing



nur kodierenden Regionen (Exons), die Proteine codieren

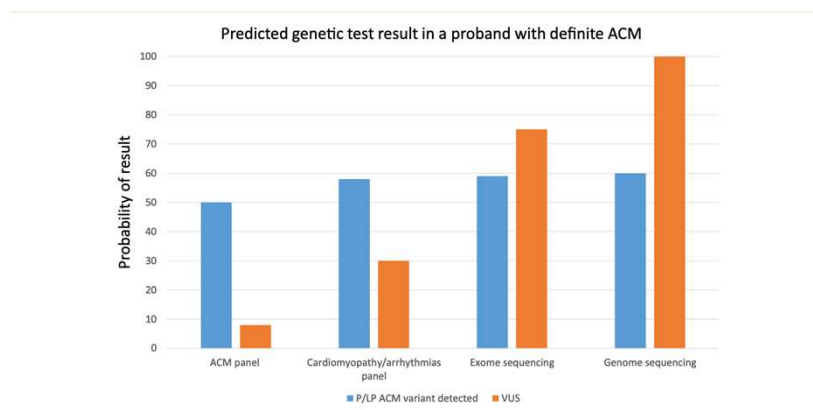
Targeted sequencing



Panels

5

Je spezifischer gesucht wird, desto eher wird man fündig



The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy
C. James et al, Eur Heart J 2020 Apr 7;41(14):1393-1400. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa141.

6

Genetik in der Kardiologie

- Nur Erkrankungen mit monogenem Erbgang testen
- Polygene Risiken sind noch nicht erfassbar
- Fast nie eine exakte Diagnose möglich
- So wenig Gene testen wie möglich zur exakten Diagnose
- Interpretation manchmal schwierig
- Ein negatives Ergebnis schliesst eine genetische Ursache nie hundertprozentig aus

7

Molekulargenetische Testung bei Long QT Syndrom

KCNQ1, KCNH2, SCN5A

Diagnostischer Wert (hohes SCD Risiko)

- Jervell Lange Nielsen Syndrom
- LQTS 8
- Na Kanal Mutation bei LQT3 > 500ms

Pognostischer Wert

- ja

Therapeutische Konsequenz

- ja

Familie Untersuchen

- ja

8

Molekulargenetische Testung bei Brugada Syndrom SCN5A

Diagnostischer Wert:

→ klinische Diagnose (EKG etc)

Prognostischer Wert

→ fraglich

Therapeutische Konsequenz

→ jein

Familie Untersuchen

→ ja

9

Molekulargenetische Testung bei CPVTs Autosomal-dominant (RYR2) oder rezessiv (CASQ2))

Prognostischer Wert

→ nein

Therapeutische Konsequenz

→ ja

Familie Untersuchen

→ ja

10

Molekulargenetische Testung bei H(O)CM

MYH7, MYBPC3, TNNT2, ACTC1, TPM1

Diagnostischer Wert:

→ relevant, vor allem vor etwaiger Symptomatik

Prognostischer Wert

→ keinen

Therapeutische Konsequenz

→ Ja, Life Style, Mavacampten

Familie Untersuchen

→ ja

11

CL1

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVC/ARCM)

PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43

Diagnostischer Wert:

→ vor allem im Anfangsstadium

Prognostischer Wert

→ Risikostratifizierung je nach Mutation (Arrhythmien)

Therapeutische Konsequenz

→ Ja, Life Style, klinisch/kardiologische Kontrollen

Familie Untersuchen

→ ja

12

Molekulargenetische Testung bei ARVC/ARCM

Diagnostischer Wert:

→ hoch, vor allem im frühen Stadium

Prognostischer Wert

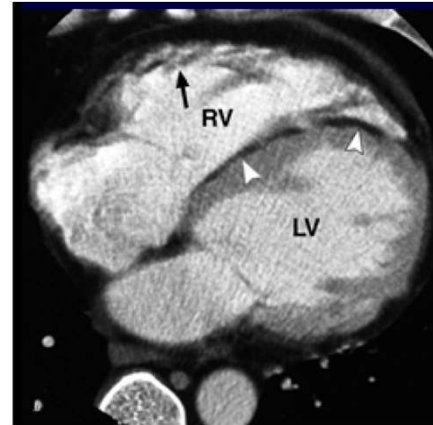
→ hoch (Arrhythmierisiko)

Therapeutische Konsequenz

→ hoch, Life Style und Medikation

Familie Untersuchen

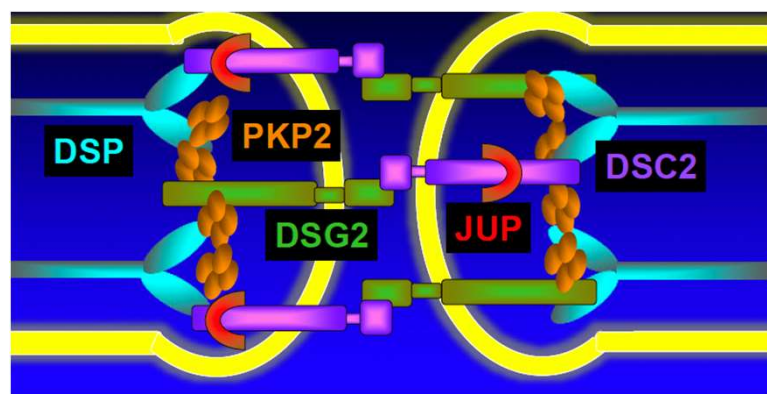
→ ja



EHJ 2010;31,806-814; EHJ 2015,36:3227-37

13

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVC/ARCM)



14

Leitlinien 2015

Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement

Domenico Corrado^{1*}, Thomas Wichter², Mark S. Link³, Richard Hauer⁴, Frank Marchlinski⁵, Aris Anastasakis⁶, Barbara Bauce¹, Cristina Basso¹, Corinna Brunchhorst⁷, Adalena Tsatsopoulou⁸, Harikrishna Tandri⁹, Matthias Paul¹⁰, Christian Schmied⁷, Antonio Pelliccia¹¹, Firat Duru⁷, Nikos Protonotarios⁸, NA Mark Estes III³, William J. McKenna¹², Gaetano Thiene¹, Frank I. Marcus¹³, and Hugh Calkins⁹

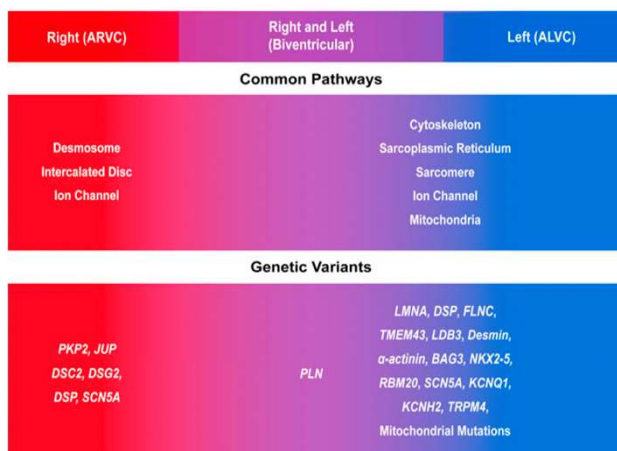
¹Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padova Medical School, Via N. Giustiniani 2, Padova 35121, Italy; ²Heart Center Osnabrück-Bad Rothenfelde, Marienhospital Osnabrück, Osnabrück, Germany; ³New England Cardiac Arrhythmia Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA; ⁴CIN-Netherlands Heart Institute, Utrecht, The Netherlands; ⁵University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, PA, USA; ⁶First Cardiology Department, University of Athens, Medical School, Athens, Greece; ⁷Cardiovascular Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; ⁸Yannis Protonotarios Medical Centre, Hora Naxos, Greece; ⁹Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA; ¹⁰University Hospital of Münster, Münster, Germany; ¹¹Center of Sports Sciences, Rome, Italy; ¹²The Heart Hospital, London, UK; and ¹³University of Arizona, Tucson, USA

Received 8 July 2014; revised 26 March 2015; accepted 21 April 2015; online publish-ahead-of-print 27 July 2015

15

Arrhythmogene Kardiomyopathie

Ventricular Dysfunction in ACM
(not due to systemic disorders)

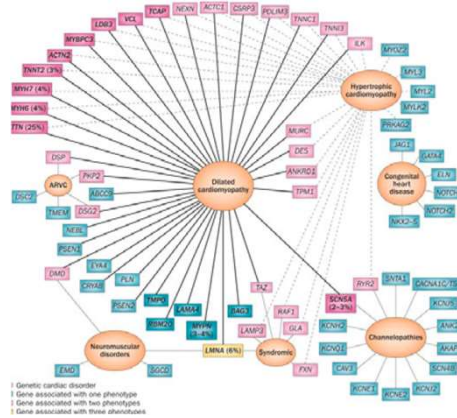


Je nachdem welcher Ventrikel betroffen ist sind unterschiedliche Gene relevant für die Untersuchung

Heart Rhythm 2019; 16:e301–e372; DOI: (10.1016/j.hrthm.2019.0

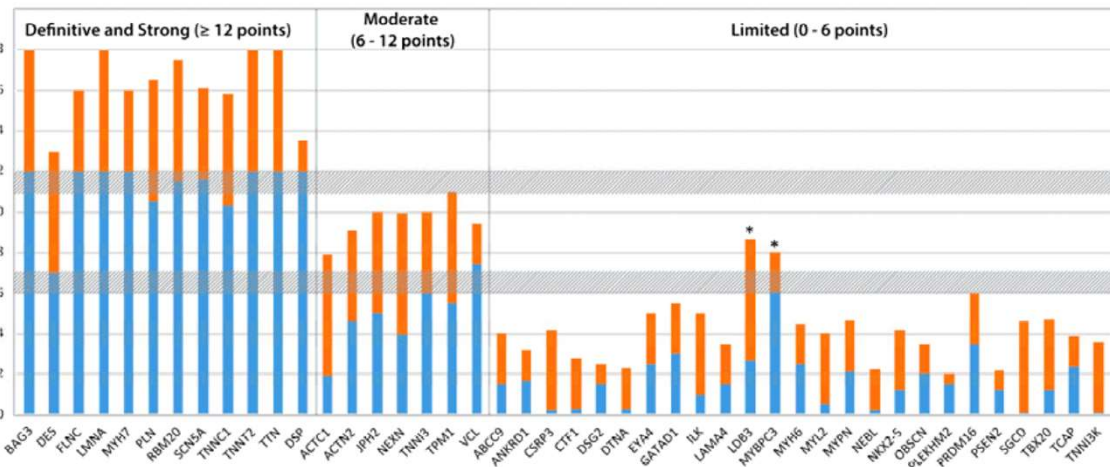
16

Dilatative Kardiomyopathien



17

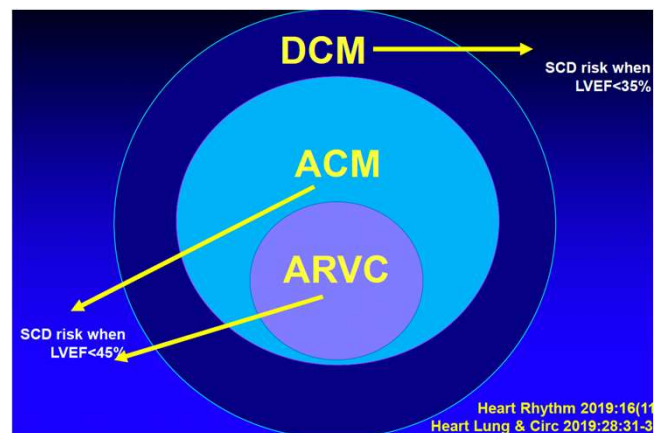
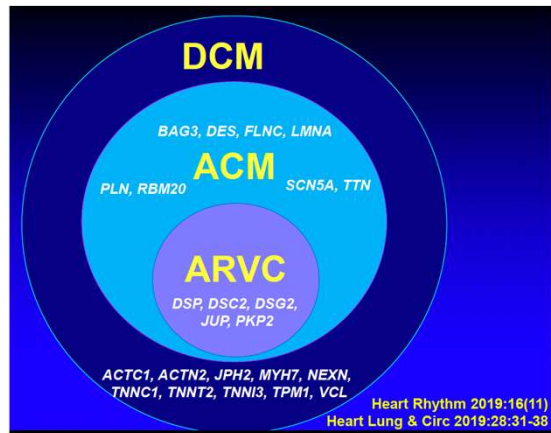
Relevante Gene für DCM



Circulation 2021 PMID:33947203

18

Relevante Gene für DCM



19

Molekulargenetische Testung bei DCM

Diagnostischer Wert:

→ relevant, definitive Diagnose

Prognostischer Wert

→ LMNA, FLNC, DSP, RBM20, PLN, SNC5A (erhöhtes Arrhythmierisiko)

Therapeutische Konsequenz

→ Ja je nach EF ICD

Familie Untersuchen

→ ja

20

Lamin A/C DCM

- < 10% aller DCMs
- Assoziiert mit Reizleitungsstörungen
- Erstmanifestation zwischen 20-40a
- Hohe Inzidenz von PHT
- Männer haben schlechtere Prognose
- Assoziiert mit muskuloskeletalen Erkrankungen

21

Lamin Mutationen bei DCM

Genetic Disorders

Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers

A European Cohort Study

Ingrid A. W. van Rijsingen, MD,[†] Eloisa Arbustini, MD,^{||} Perry M. Elliott, MD,[¶]
 Jens Mogensen, MD, PhD,[#] Johanna F. Hermans-van Ast, MS, PhD,^{*}
 Anneke J. van der Kooi, MD, PhD,[‡] J. Peter van Tintelen, MD, PhD,^{**}
 Maarten P. van den Berg, MD, PhD,^{††} Andrea Pilotto, BS,^{||} Michele Pasotti, MD, PhD,^{||}
 Sharon Jenkins, MS,[¶] Camilla Rowland, MD,[¶] Uzma Aslam, MS,^{‡‡}
 Arthur A. M. Wilde, MD, PhD,^{††} Andreas Perrot, MS,^{§§} Sabine Pankuweit, PhD,^{|||}
 Aeilko H. Zwinderman, MS, PhD,[§] Philippe Charron, MD, PhD,^{‡‡} Yigal M. Pinto, MD, PhD^{††}
*Amsterdam, Utrecht, and Groningen, the Netherlands; Pavia, Italy; London, United Kingdom;
 Aarhus, Denmark; Paris, France; Berlin and Marburg, Germany*

JACC 2012;59(5)

22

2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy

Jeffrey A. Towbin, MS, MD • William J. McKenna, MD, DSc • Dominic J. Abrams, MD, MRCP, MBA • ...

J. Peter van Tintelen, MD, PhD • Arthur A.M. Wilde, MD, PhD • Wojciech Zareba, MD, PhD • Show all authors •

Show footnotes

Published: May 09, 2019 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007> •  Check for updates

Klasse IIa ICD Indikation wenn EF < 45% & NS VTs

Genauso bei **Filamin C (FLNC)** Mutation und **phospholamban (PLN)** Mutationen

23

Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen

Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

E. Schulze-Bahr^{1,2} · S. Klaassen³ · B. Gerull⁴ · Y. von Kodolitsch⁵ · U. Landmesser^{6,10} · O. Rieβ⁷ · B. Meder⁸ · H. Schunkert⁹

European Heart Rhythm Association (EHRA)/ Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases

Arthur A. M. Wilde (EHRA Chair)^{1,*†,§,¶}, Christopher Semsarian (APHRS Co-Chair)^{2,*†}, Manlio F. Márquez (LAHRS Co-Chair)^{3,*†}, Alireza Sepehri Shamloo⁴, Michael J. Ackerman⁵, Euan A. Ashley⁶, Eduardo Back Sternick⁷, Héctor Barajas-Martínez⁸, Elijah R. Behr^{9,§}, Connie R. Bezzina^{11,§}, Jeroen Breckpot^{12,‡}, Philippe Charron^{13,‡}, Priya Chockalingam¹⁴, Lia Crotti^{15,16,17,‡,¶}, Michael H. Gollob¹⁸, Steven Lubitz¹⁹, Naomasa Makita²⁰, Seiko Ohno²¹, Martín Ortiz-Genga²², Luciana Sacilotto²³, Eric Schulze-Bahr^{24,‡,¶}, Wataru Shimizu²⁵, Nona Sotoodehnia²⁶, Rafik Tadros²⁷, James S. Ware^{28,29}, David S. Winlaw³⁰, and Elizabeth S. Kaufman (HRS Co-Chair)^{31,*†}

Document Reviewers: Takeshi Aiba³², Andreas Bollmann^{33,34}, Jong-Il Choi³⁵, Aarti Dalal³⁶, Francisco Darrieux³⁷, John Giudicessi³⁸, Mariana Guerchicoff³⁹, Kui Hong⁴⁰, Andrew D. Krahn⁴¹, Ciorsti MacIntyre⁴², Judith A. Mackall⁴³, Luís Mont⁴⁴, Carlo Napolitano^{45,46}, Juan Pablo Ochoa^{47,48,49}, Petr Peichl⁵⁰, Alexandre C. Pereira^{51,52}, Peter J. Schwartz¹⁴, Jon Skinner⁵³, Christoph Stellbrink⁵⁴, Jacob Tfelt-Hansen⁵⁵, and Thomas Deneke (Reviewer Coordinator)⁵⁶

24

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit