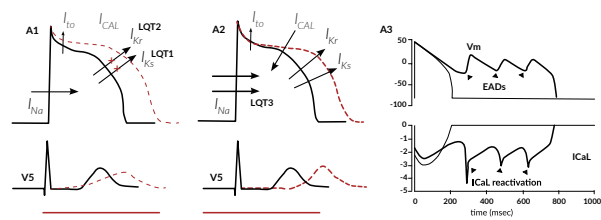


Personalisierte Medizin am Beispiel des Long-QT-Syndroms:



Erniedrigter Kaliumausstrom bei der Repolarisation führt zum LQT1 oder LQT2

Erhöhter Natriumeinstrom führt zum LQT3

Aufgrund der verlängerten QTc kann es zur Reaktivierung von Kalziumkanälen während der Repolarisationsphase und folglich zu Nachdepolarisationen (und Tachykardien) kommen.

LQT1 (KCNQ1-Gen)

Therapie

- β -Blocker (\emptyset Metoprolol)

ICD

- QTc >500 ms
- Therapierefraktäre β -Blocker
- überlebter SCD

Risikogeschlecht: ♂

Trigger für kardiale Ereignisse

- Kompetitiver Sport
- Insbesondere Schwimmen

LQT2 (KCNH2-Gen)

Therapie

- β -Blocker (\emptyset Metoprolol)
- Aufrechterhaltung des Serum-K⁺-Spiegels

ICD

- QTc >500 ms
- Therapierefraktäre β -Blocker
- überlebter SCD

Risikogeschlecht: ♀

Trigger für kardiale Ereignisse

- Akustische Stimuli
- Emotionaler Stress

LQT3 (SCN5A-Gen)

Therapie

- β -Blocker (Propranolol)
- +/- Mexiletine, Anolazine
- Flecainid bei Val411Met-Träger

ICD

- QTc >500 ms
- Therapierefraktäre β -Blocker
- überlebter SCD

gemäß den internationalen Leitlinien der „European Society of Cardiology“

— Fallbeispiel

Patient

- Weiblich, *05.12.2021
- Anomalien des Herzmuskels mit Nischenbildung; linksventrikuläre Ejektionsfraktion: 50%; Familienanamnese leer
- V.a. Linksventrikuläre Noncompaction Kardiomyopathie (early onset)

Genetik

- KEIN Nachweis einer klinisch signifikanten NCCM-Variante
- ABER: Differenzialdiagnose durch Genetik
- Nachweis von zwei pathogenen Varianten im GAA-Gen
 - NM_000152.5:c.1655T>C p.(Leu552Pro)
 - NM_000152.5:c.2242G>T p.(Glu748*)
- Das GAA-Gen kodiert für die 1,4- α -Glucosidase, welche in Lysosomen langkettige Polysaccharide zu Glucose abbaut.

Die Molekulargenetik bestätigt das Vorliegen der autosomal-rezessiven Glykogenspeicherkrankheit Typ II (Morbus Pompe; juvenile).

Morbus Pompe

- Fortschreitende systemische Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen; Muskelschwäche ins. des Herzens; Atemversagen; Entwicklungsverzögerung
- Unbehandelt sterben die meisten Säuglinge innerhalb des ersten Lebensjahres an Herzversagen.

Nachuntersuchung und Behandlung

- 1,4- α -Glucosidase-Aktivität gemäß Enzymtest nahezu nicht vorhanden.
- Kardialer Phänotyp ist auf den Morbus Pompe zurückzuführen.
- Dank der genetischen Diagnose konnte die Patientin schnell mit einer Enzyersatztherapie beginnen.

Akkreditiert nach DIN EN ISO 15189



— Kontakt

MVZ Martinsried GmbH
Lochamer Str. 29
82152 Martinsried
DEUTSCHLAND
Tel: +49.89.895578-0
Fax: +49.89.895578-780
www.medizinische-genetik.de
info@medizinische-genetik.de

Unsere aktuellen Untersuchungsaufträge für Arrhythmogene Herzerkrankungen finden sie unter der Adresse:
https://www.medizinische-genetik.de/fileadmin/untersuchungsauftraege/B6_Arrhythmogene_Erkrankungen.pdf

ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK UND
LABORATORIUMSDIAGNOSTIK (MVZ)
Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen



DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE RELEVANZ DER KARDIOGENETIK



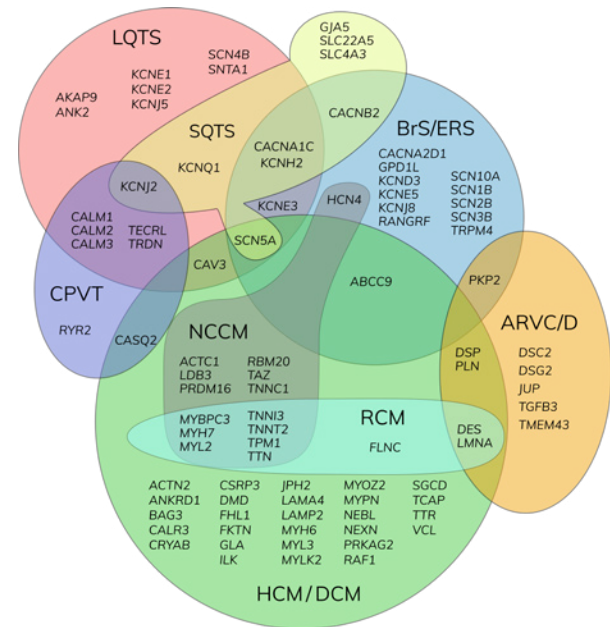
Einführung

- Plötzliche Herztode treten weltweit ca. 1 Million mal pro Jahr auf
- Pathophysiologie: 95 % ventrikuläre Tachykardien

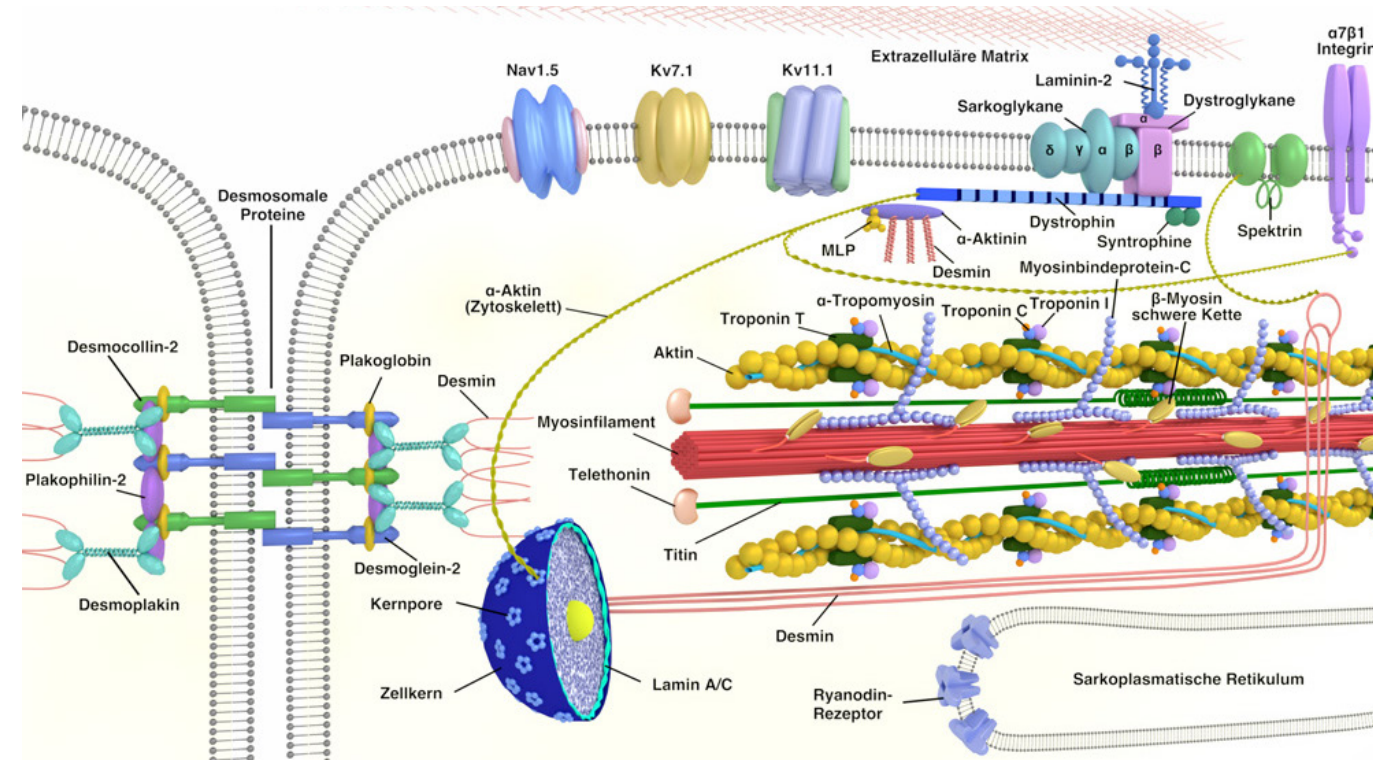


Ursachen

- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Herzinfarkt
- (hereditäre) Kardiomyopathien (DCM, HCM, ARVC, NCCM)
- (hereditäre) Kanalopathien (LQTS, BrS, CPVT, SQTS)



Schematische Darstellung der phänotypischen und genetischen Heterogenität bei arrhythmogenen Erkrankungen. Die einzelnen Subpanels sind farblich voneinander abgegrenzt.



Exemplarische Darstellung der Proteinkomplexe und deren Aufbau in Kardiomyozyten, die an der Erregungsleitung und Kontraktion beteiligt sind.

1. Diagnosesicherung

Die molekulargenetische Untersuchung dient insbesondere zur Sicherung der Verdachtsdiagnose. Dadurch können weitere überflüssige diagnostische Untersuchungen vermieden werden.

Differenzial-Diagnose bei komplexen Fällen:

Starke Überschneidung klinischer Merkmale bei kardialen Arrhythmie-Syndromen:

- Idiopathisches Kammerflimmern oder ein plötzlicher Herztod können das Ergebnis verschiedener hereditärer Herzerkrankungen mit oder ohne strukturelle Beteiligung sein.

Paralleles Screening aller krankheitsrelevanten Arrhythmie-Gene (LQTS, BrS, SQTS, CPVT, HCM, DCM, RCM, ARVD und NCCM):

- Identifikation der klinisch relevanten Variante und der zugrundeliegenden Erkrankung
- ggfs. Optimierung der Therapie

2. Familien-Screening

In der Regel sind pathogene Varianten im Zusammenhang mit kardialen Arrhythmie-Syndromen unvollständig penetrant:

- Träger pathogener Varianten, die ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse haben, können klinisch unauffällig sein.
- Die molekulargenetische Untersuchung auf familiär bekannte Varianten hilft Risikopersonen zu identifizieren.
- Frühzeitige Anpassung des Lebensstils und prophylaktische Therapie

Plötzliche Herztode vermeiden:



Diagnostische Timeline

1. Indexpatientin mit LQTS QTc >480 ms; pathogene Variante in KCNQ1 c.785T>G p.(Leu262Arg)
2. QTc >480 ms; familiäre Variante 6 Jahre nach Indexuntersuchung nachgewiesen
3. Familiäre Variante 6 Jahre nach Indexuntersuchung nachgewiesen
4. 2-jährige Patientin mit SCD; SCD 7 Jahre nach Detektion der pathogenen Variante bei der Indexpatientin; postmortale Untersuchung wies die Trägerschaft der Variante nach
5. Formalgenetischer Träger der Variante

3. Therapieoptimierung

Mittels Genetik kann oft die molekularbiologische Ursache der Erkrankung ermittelt werden.

Diese basiert auf:

- dem betroffenen Gen/Protein
- der nachgewiesenen pathogenen Variante

→ Personalisierte Therapie und Patientenmanagement möglich