

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)

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



Abbildung

Darstellung eines EKG mit Torsade-de-Pointes-Tachykardie

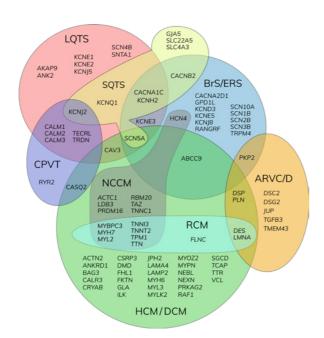


Abbildung 2

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

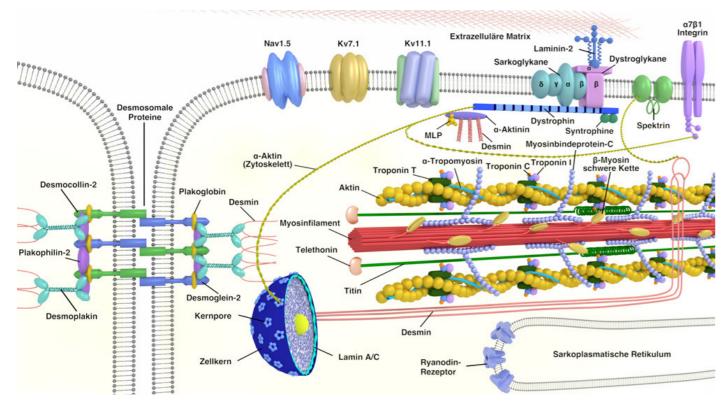


Abbildung 3

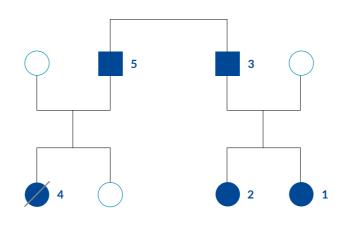
Exemplarische Darstellung der Proteinkomplexe und deren Aufbau in Kardiomyozyten, die an der Erregungsleitung und Kontraktion beteiligt sind.

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 identifizierenw
- Frühzeitige Anpassung des Lebensstils und prophylaktische Therapie

PLÖTZLICHE HERZTODE VERMEIDEN:



Diagnostische Timeline

Indexpatientin mit LQTS QTc >480 ms; pathogene Variante in KCNQ1 c.785T>G p.(Leu262Arg)

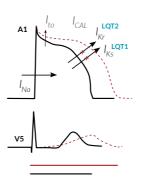
QTc >480 ms; familiäre Variante 6 Jahre nach Indexuntersuchung nachgewiesen

Familiäre Variante 6 Jahre nach Indexuntersuchung nachgewiesen

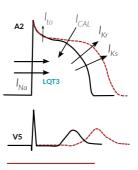
2-jährige Patientin mit SCD; SCD 7 Jahre nach Detektion der pathogenen Variante bei der Indexpatientin; postmortale Untersuchung wies die Trägerschaft der Variante nach

Formalgenetischer Träger der Variante

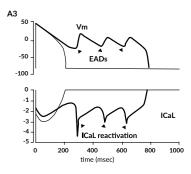
PERSONALISIERTE MEDIZIN AM BEISPIEL DES LONG-QT-SYNDROMS:



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 Repolarisationphase und folglich zu Nachdepolarisationen (und Tachykardien) kommen.

LQT1 (KCNQ1-Gen)

Therapie

• ß-Blocker (Ø Metoprolol)

ICD

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

Risikogeschlecht: ♂

Trigger für kardiale Ereignisse

- Kompetitiver Sport
- Insbesondere Schwimmen

LQT2 (KCNH2-Gen)

Therapie

- ß-Blocker (Ø Metoprolol)
- Aufrechterhaltung des Serum-K⁺-Spiegels

ICF

- QTc >500 ms
- Therapierefraktäre ß-Blockerüberlebter SCD
- abel10bt01 0 0 b

Risikogeschlecht: 🎗

- Trigger für kardiale Ereignisse
- Akkustische Stimuli
- Emotionaler Stress

LQT3 (SCN5A-Gen)

Therapie

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

ICD

- QTc >500 ms
- Therapierefraktäre ß-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 Enzymersatztherapie beginnen

ÜBER UNS

In unseren Laboren in Berlin und München bieten wir Ihnen maßgeschneiderte Diagnostik aus einer Hand. In unserem akkreditierten Stammhaus in Martinsried bei München decken wir alle großen diagnostischen Fachgebiete unter einem Dach ab: von Humangenetik über Laboratoriumsmedizin, Transfusionsmedizin, Mikrobiologie/Virologie, sowie Pathologie reicht die multidisziplinäre Expertise unseres Instituts. So können wir Ihnen direkt bei vielen Fragestellungen mit unseren erfahrenen Fachärzt:innen und Wissenschaftler:innen beratend zur Seite stehen.

Durch unsere zahlreichen Facharztpraxen bieten wir Ihnen deutschlandweit Zugang zu genetischer Beratung, sei es persönlich in unseren Facharztpraxen in Augsburg, Berlin, Hannover, Kempten, Köln, Martinsried, München sowie Potsdam oder ortsunabhängig und ganz bequem über unser telemedizinisches Angebot.

KONTAKT

Medicover Genetics GmbH

Tel: +49 89 895578-0 Fax: +49 89 895578-780 www.medicover-diagnostics.de info@medicover-diagnostics.de



Scannen Sie den QR-Code um zu unserem aktuellen Untersuchungsauftrag für Herzerkrankungen zu gelangen.

