

Siv Fokstuen¹

Kardiogenetik

Seit der Entdeckung der ersten Kardiomyopathie und Arrhythmie verursachenden Gene in der 1990er-Jahren [1, 2] hat sich die Genetik der monogen vererbten kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere aufgrund der neuen Hochdurchsatzsequenzierungs-Technologien rasant weiterentwickelt und ist zum festen Bestandteil der klinischen Patientenversorgung geworden. Eine molekulargenetische Analyse wird bei Patienten mit monogen vererbter Kardiomyopathie, Arrhythmie und/oder Gefässerkrankung in den internationalen Richtlinien empfohlen [3, 4]. Aufgrund der Komplexität der Vererbung und der Interpretation der molekulargenetischen Resultate ist die genetische Beratung von grosser Bedeutung.

Da die monogen vererbten kardiovaskulären Erkrankungen durch eine ausgeprägte genetische und allelische Heterogenität charakterisiert sind, hat die Einführung der Hochdurchsatzsequenzierung (HDS), die es erlaubt, mehrere Gene gleichzeitig zu

HDS identifizierten Varianten nahezu proportional zur Gesamtzahl der sequenzierten DNA-Basen ist, werden bei der Multi-Gen-Paneldiagnostik zahlreiche Varianten identifiziert, die als pathogen, harmlos oder als Varianten unklarer klinischer Konsequenz (VUS) klassifiziert werden müssen. Um solche Unterscheidungen treffen zu können, Fehlklassifizierungen zu vermeiden und somit eine korrekte Beratung sicherzustellen, ist ein strikter Interpretationsprozess erforderlich [5]. Gemäss dem Gesetz für genetische Untersuchungen am Menschen (GUMG) wird die Veranlassung genetischer Untersuchungen und die genetische Beratung als ärztliche Verantwortung definiert [6]. Das BAG hat in der Analysenliste die mögliche Kostenübernahme von ausgedehnten Multi-Gen-Panels zunächst an eine Verordnung durch einen Facharzt für Medizinische Genetik geknüpft. Resultate in der genetischen Medizin müssen insbesondere auch bezüglich ihrer Bedeutung für andere Familienmitglieder und Nachkommen beurteilt werden. Bei den erblichen kardiovaskulären Erkrankungen kommen alle drei Erbgänge vor: autosomal

dominant, autosomal rezessiv wie auch geschlechtsgebunden. Die meisten Kardiomyopathien, Arrhythmien und Gefässerkrankungen folgen dem autosomal dominanten Erbgang mit entsprechendem 50%-Transmissionsrisiko für alle Nachkommen unabhängig vom Geschlecht. Bei den autosomal dominant vererbten kardiogenetischen Erkrankungen ist die genetische Beratung umso mehr von Bedeutung, da die Penetranz (Prozentsatz von Personen mit einer Mutation, die die Erkrankung entwickeln) unvollständig ist und die Expressivität (der Ausprägungsgrad der Erkrankung) sehr variabel sein kann, sowohl inter- wie auch intrafamiliär.

Das optimale Management betroffener Patienten und ihrer Familien erfordert eine multidisziplinäre Betreuung und entsprechende Expertise.

analysieren, die diagnostischen Möglichkeiten in der klinischen Kardiogenetik radikal verändert. Heute wird die molekulargenetische Multi-Gen-Paneldiagnostik für die häufigsten Kardiomyopathien, Arrhythmien und Gefässerkrankungen kommerziell angeboten. Eine molekulargenetische Testung ist jedoch nur nach vorheriger kompetenter genetischer Beratung sinnvoll. Die Untersuchung vieler Gene gleichzeitig birgt neben den unbestrittenen Vorteilen viele Herausforderungen. Da die Anzahl der mittels

Erläuterndes Beispiel: hypertrophe Kardiomyopathie

Die wichtigsten Mendel'schen kardialen Erkrankungen, für die heute eine Multi-Gen-Paneldiagnostik zur Verfügung steht, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Mit einer Prävalenz von 1:500 gehört die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) zu den häufigsten monogen vererbten kardialen Erkrankungen. Sie zählt zudem zu den häufigsten Ursachen des plötzlichen

Suite de la page 17

risque de FA incidente par rapport aux facteurs de risque de FA connus [37].

Conclusion

La FA étant associée à un risque de morbidité et de mortalité élevé et souvent seulement détectée après une complication telle qu'un accident vasculaire cérébral, un biomarqueur permettant d'identifier les patients à haut risque à un stade précoce de la maladie serait très précieux. Des résultats pro-

metteurs ont été enregistrés avec différents biomarqueurs, mais d'autres recherches doivent être menées pour évaluer l'amélioration globale des modèles de prédiction du risque. Néanmoins, l'intégration de biomarqueurs dans les scores de prédiction du risque jouera probablement un rôle de plus en plus important et aidera à mieux stratifier les traitements. Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de la FA, qui est associée à

des processus inflammatoires et fibrotiques, pourrait faire émerger de nouvelles options thérapeutiques qui cibleront ces voies spécifiques.

Correspondance
angelika.hammerer@ksa.ch
nicolas.vuilleumier@hcuge.ch

Références

En ligne à l'adresse www.sulm.ch/tpipette ->
Edition actuelle (n° 3-2019)

Herztodes bei jungen Athleten [7]. Die HCM ist definiert durch eine Hypertrophie insbesondere des linken Ventrikels (≥ 15 mm beim Erwachsenen), welche häufig asymmetrisch ist, vorwiegend das interventrikuläre Septum betrifft und nicht Folge einer anderen Herz-Kreislauf-Erkrankung wie zum Beispiel hoher Bluthochdruck oder eine Herzklappenanomalie sein kann. Die phänotypische Ausprägung ist sehr variabel und reicht von nur geringfügigen Veränderungen bis hin zu ausgeprägter Hypertrophie. Ebenso variabel ist der klinische Verlauf, der asymptomatisch sein kann, zur schweren Herzinsuffizienz oder zum plötzlichen Herztod führen kann. Für die Ermittlung des Risikos eines plötzlichen Herztodes in Hinblick auf eine ICD-Implantation wurde ein klinisches Scoring-System entwickelt [8]. Die molekulargenetischen Resultate sind nicht Bestandteil dieser Risikostratifizierung, da die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen für die HCM im Moment noch limitiert sind und keine prognostischen Vorhersagen erlauben [9]. Die genaue phänotypische Charakterisierung von Patienten mit einer HCM kann wichtige Hinweise für eine allfällige Phänokopie liefern. Speziell bei atypischer kardialer Präsentation, empfiehlt sich, nach weiteren Symptomen zu suchen wie nach Dysmorphiezeichen, die zum Beispiel Hinweise für

ein Noonan-Syndrom geben können. Eine HCM kann auch durch Stoffwechselkrankheiten (Morbus Fabry, Morbus Pompe oder Danon disease) verursacht sein. Hier ist die Diagnosestellung ganz entscheidend, da spezifische Therapien, wie Enzymersatztherapien eingesetzt werden können. Weiter kann auch eine ATTR-Amyloidose oder eine Mitochondriopathie vorliegen.

Genetische Aspekte der hypertrophen Kardiomyopathie

Auf molekulargenetischer Ebene sind für die HCM aktuell Mutationen in rund 30 Genen beschrieben worden (inklusive Phänokopien). Am häufigsten werden Mutationen in Genen, die für Proteine des Sarkomers kodieren, identifiziert [10]. Die Mutations-Detektionsrate für die HCM liegt bei 60 bis 70 %, wobei eine positive Familienanamnese mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Mutationsnachweis assoziiert ist. Ein unauffälliges molekulargenetisches Resultat schliesst somit eine erblich bedingte HCM nicht aus. Zwischen 60 bis 70 % der gefundenen Mutationen entfallen auf die Gene *MYH7* (beta myosin heavy chain) und *MYBPC3* (cardiac myosin binding protein C) [10]. Bei 5 bis 10 % der Patienten sind zwei oder mehr Mutationen nachweisbar, die entweder im gleichen Gen oder in zwei verschiedenen Genen liegen können. Patienten mit >1 Mutation haben in der Regel einen schwerwiegenden Verlauf.

Gemäss den ESC-Guidelines [4] ist eine genetische Beratung und Testung bei jedem Patienten mit einer klinischen Diagnose einer HCM empfohlen. Die Erhebung eines Stammbaumes ist dabei integraler Bestandteil der klinisch-genetischen Evaluierung. Aufgrund des autosomal dominanten Erbganges sollen erstgradig Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder ab zehn Jahren) regelmässig mittels Echokardiographie und EKG untersucht werden. Ein initial unauffälliger klinischer Befund schliesst aufgrund der altersabhängigen Penetranz eine mögliche spätere Entwicklung einer HCM nicht aus. Ist die pathogene Mutation beim Indexpatienten nachgewiesen worden, kann eine präsymptomatische genetische Analyse der erstgradig Verwandten auf die bekannte Mutation erfolgen.

Cardiogénétique

Depuis la découverte des premiers gènes responsables de cardiomyopathie et d'arythmie dans les années 1990 [1, 2], la génétique des maladies cardiovasculaires monogéniques a connu une évolution fulgurante, notamment grâce aux nouvelles technologies de séquençage à haut débit, et fait désormais partie intégrante de la prise en charge clinique des patients. Selon les directives internationales, une analyse de génétique moléculaire est recommandée chez les patients qui présentent une cardiomyopathie, une arythmie et/ou une maladie vasculaire monogénique(s) [3, 4]. En raison de la complexité de l'hérédité et de l'interprétation des résultats de l'analyse génétique moléculaire, le conseil génétique revêt une importance cruciale.

Dieser Prozess des molekulargenetischen Kaskadenscreenings von Familienmitgliedern stellt eine angemessene klinische Überwachung von Mutationsträgern sicher und ermöglicht die Entlassung von Nichtträgern aus der klinischen Nachsorge. Die Kosteneffektivität dieses Vorgehens bei HCM konnte in einer Studie aufgezeigt werden [11]. Eine individuelle Vorhersage des Phänotyps bei den Mutationsträgern ist jedoch im Moment nicht möglich.

Schlussfolgerung

Um Patienten und deren Familien mit monogen vererbten kardiovaskulären Erkrankungen optimal zu betreuen, ist es wichtig, dass Kardiologen, klinische Genetiker, Molekularbiologen, Bioinformatiker, Pathologen und Psychologen als Team eng zusammenarbeiten, idealerweise in kardiogenetischen Expertenzentren. Dies ermöglicht eine multidisziplinäre Falldiskussion und eine ständige Überprüfung der Indikationen für Gentests, Beratungsstrategien und Interpretation der Sequenzierungsergebnisse. Durch die Bündelung der Erfahrungen solcher Teams in öffentlichen Datenbanken wird es bald möglich sein, alle von Hochdurchsatzsequenzierung generierten Daten in nutzbares Wissen zum Nutzen der Patienten und ihrer Familien umzusetzen.

Korrespondenz
Siv.Fokstuen@hcuge.ch

Referenzen

Online unter www.sulm.ch/d/pipette -> Aktuelle Ausgabe (Nr. 3-2019)

Tabelle 1: Wichtigste monogen vererbte Kardiomyopathien und Arrhythmien für die eine Multi-Gen-Paneldiagnostik zur Verfügung steht

1. Kardiomyopathien

- Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Linksventrikuläre Noncompaction (LVNC)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

2. Arrhythmien

- Long-QT-Syndrom (LQTS)
- Brugada Syndrom (BrS)
- Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (KPVT)
- Short-QT-Syndrom (SQTS)

1 PD Dr. med. Siv Fokstuen, Service de Médecine Génétique, Département diagnostique, Hôpitaux Universitaires de Genève, Co-Präsidentin SGMG