Genetische Abklärungen von Rhythmusstörungen

Klinischer Nutzen bei strukturell normalem Herz

Die genetische Basis für die erste bekannte Ionenkanalerkrankung, dem Long QT Syndrome (LQTS), wurde im Jahr 1995 entdeckt. Seither wurde eine Vielzahl an weiteren Krankheiten mit entsprechend assoziierten Genen beschrieben. Daher stellt bei Herzrhythmusstörungen die Genanalyse heutzutage ein wichtiges Instrument in der Behandlung der Patienten und Beratung der Angehörigen dar. Gegenwärtig entwickelt sich dieser Bereich von der reinen Diagnostik immer mehr zu Genspezifischer Therapie für individuelle rhythmologische Erkrankungen (1). Auch andere genetisch bedingte strukturelle Herzerkrankungen wie hypertrophe Kardiomyopathie, noncompaction Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und auch dilatative Kardiomoypathien gehen mit Rhythmusstörungen einher. Dieser Artikel fokussiert sich jedoch auf die Indikationen und den Nutzen der genetischen Analyse bei den wichtigsten vererbbaren rein rhythmologischen Erkrankungen mit strukturell normalen Herzen.

La base génétique de la première maladie connue des canaux ioniques, le syndrome du QT long (LQTS), a été découverte en 1995. Depuis lors, un grand nombre d'autres maladies avec des gènes associés de manière correspondante ont été décrites. Par conséquent, en ce qui concerne les arythmies cardiaques, l'analyse génétique est aujourd'hui un instrument important dans le traitement des patients et les conseils des proches. Actuellement, le diagnostic pur se transforme de plus en plus en thérapie génique pour les maladies rythmiques individuelles Les maladies héréditaires telles que la cardiomyopathie hypertrophique, la cardiomyopathie de noncompactage, la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène et les cardiomyopathies dilatées sont associées à des troubles du rythme. Cet article se concentre cependant sur les indications et les avantages de l'analyse génétique dans les maladies héréditaires purement rhythmologiques les plus importantes avec des coeurs structuralement normaux.

Dr. med. Dr. sc.
Argelia Medeiros Domingo
Bern

Long QT Syndrom (LQTS)

LQTS wird durch eine Verlängerung des QT Intervalls (Grafik 1a) im 12-Kanal EKG definiert. Es besteht eine erhöhte Neigung zu wiederholten Synkopen, Krampfanfällen und Kammertachykardien vom Typ Torsades de pointes (TdP Grafik 1b). Dies ist die Ursache für ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod (SCD) bei ansonsten strukturell normalem Herz (2). Die Prävalenz beträgt 1:2000. Die Diagnose beruht auf einer QT Verlängerung, Symptomen, der Familienanamnese und der genetischen Analyse (3,4). Ein QTc Intervall von >470 ms bei Männern und >480 ms bei Frauen gilt als verlängert, falls keine sekundären Ursachen für eine Verlängerung vorliegen.

Genetische Basis des LQTS

Bis jetzt wurden 16 Gene mit LQTS assoziiert. Die wichtigsten Gene sind *KCNQ1* (LQTS1), *KCNH2* (LQTS2), und *SCN5A* (LQTS3). Diese machen zusammen ~90% aller Genotyp-positiven Fälle aus (5).

Indikationen zur Genanalyse bei LQTS

Das aktuelle HRS/EHRA Expert Consensus Statement empfiehlt ein Screening der 3 wichtigsten LQTS Gene (6) für Mutationen. Wird dabei eine eindeutige LQTS-assoziierte Mutation gefunden, ist Diagnose eines LQTS unabhängig von der QTc Dauer gesichert. In 70–80% der Fälle von LQTS fällt der genetische Test positiv aus (7). Verwandten ersten Grades sollten ebenfalls getestet werden.

Bedeutung des Gentests für das Patientenmanagement

Für Mutationsträger besteht eine Class IIa Indikation für Betablocker, unabhängig vom QTc Intervall. Von allen Betablockern stellt Nadolol (1 mg/kg) die beste Behandlungsoption (8) dar. Ausserdem sollten alle Patienten mit einer Mutation, unabhängig vom Phänotyp, QT-verlängernde Medikamente vermeiden (www.crediblemeds.org). Je nach spezifischem Genotyp gelten unterschiedliche Empfehlungen: Patienten mit LQTS1 sollten emotionalen Stress und übermässig belastende sportliche Aktivität meiden, vor allem Schwimmen; bei Patienten mit LQTS2 and LQTS3 besteht hingegen kein erhöhtes Risiko für Arrhythmien während körperlicher Anstrengung. Patienten mit LQTS2 sollten Weckreaktionen vor allem während Ruhephasen vermeiden, z.B. Weckuhren oder laute Klingeltöne im Schlafzimmer.

Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardien (CPVT)

CPVT ist eine durch Adrenalin induzierte polymorphe Kammertachykardie (Grafik 2), welche in Kammerflimmern degenerieren und einen plötzlichen Herztod in Patienten mit strukturell normalen Herzen verursachen kann (9,10) Die Prävalenz dieser Erkrankung wird auf 1:10:000 geschätzt. Patienten mit CPVT präsentieren sich typischerweise mit durch körperliche Anstrengung oder Emotionen provozierte Palpitationen, Schwindel oder Synkopen, oft während der Kindheit oder Adoleszenz. Ein plötzlicher Herzstillstand kann in bis zu 30% der Patienten die Erstmanifestation sein (9) und in jedem Alter auftreten (11).

Indikationen zur Genanalyse bei CPVT

Eine genetische Analyse ist in allen Patienten mit Verdacht auf CPVT indiziert. In 65% der Fälle von CPVT fällt der genetische Test positiv aus (6). Die Mutationen betreffen dabei Gene der kardialen Kalzium-Homöostase, meist *RyR2* und *CASQ2* (12, 13), es wurden jedoch auch 6 weitere Gene beschrieben.

Bedeutung des Gentests für das Patientenmanagement

Bei Familienmitgliedern mit einer CPVT Mutation besteht eine Indikation für eine Betablockade (Class IIa) (8). Der Gentest kann auch zwischen einer CPVT und anderen Pathologien mit ähnlichem Phänotyp unterscheiden, z.B. Andersen Tawil Syndrom (ATS), bei welchem eine bidirectionale Kammertachykardie auftritt (14).

ABB. 1 a. EKG eines Patienten mit LQTS, das QTc Intervall beträgt 600ms. 1b. Torsades de Pointes während einer Holter Aufzeichnung bei einem Patienten mit LQTS

Brugada syndrome (BrS)

Das BrS ist durch eine typische gewölbte ST-Streckenerhöhung (Abb. 3) mit nachfolgender negativer T-Welle in den Brustwandableitungen charakterisiert (V1–V3). Weiters besteht eine hohe Prävalenz von Überleitungsstörungen auf verschiedenen Ebenen und eine Tendenz zu polymorphen ventrikulären Tachykardien mit plötzlichem Herztod (15, 16). Die Prävalenz von BrS wird auf 1:5000 geschätzt und ist deutlich höher bei Männern (Männer: Frauen = 8:1) mit einem 3.3-fach höherem Risiko für kardiale Ereignisse (Synkope, plötzlicher Herztod, ICD Schock) (17). Die Erstmanifestation von BrS findet oft in der dritten oder vierten Lebensdekade mit ventrikulären Arrhythmien oder einem plötzlichen Herztod, typischerweise im Schlaf, statt (17).

Genetische Basis des Brugada Syndroms

Genetische Ursachen für BrS wurden in 30-35% gefunden. Dabei wurden Mutationen in mindestens 20 Genen beschrieben.(18) Loss-of-function Mutationen im *SCN5A* Gen sind für ungefähr 30% der Fälle verantwortlich, alle übrigen Mutationen zusammen erklären weitere 5%.(19, 20) Die restlichen Fälle von BrS stellen vermutlich keine monogene Erkrankung dar, sondern den gemeinsamen Phänotyp multipler pathophysiologischer Mechanismen. Die niedrige Penetranz und der hohe Anteil genetisch negativer Fälle stützen diese Hypothese.

Indikationen zur Genanalyse bei Brugada Syndrom

Gemäss dem HRS/EHRA/APHRS Konsenspapier, ist eine genetische Analyse des *SCN5A* Gens bei allen Patienten mit Verdacht auf BrS sinnvoll. Mutationsspezifische genetische Analysen bei Familienmitgliedern sind indiziert (Class I), sobald bei einem Index Patienten eine pathologische Mutation identifiziert wurde (21).

Bedeutung des Gentests für das Patientenmanagement

Neben der Bestätigung der Diagnose liegt die Hauptbedeutung der genetischen Analyse bei BrS im familiären Screening. Dabei werden Verwandte identifiziert, welche klinische Verlaufskontrol-

ABB. 2 a. Ruhe-EKG eines Patienten mit CPVT. 2b. EKG desselben Patienten unter Belastung zeigt eine polymorphe Kammertachykardie

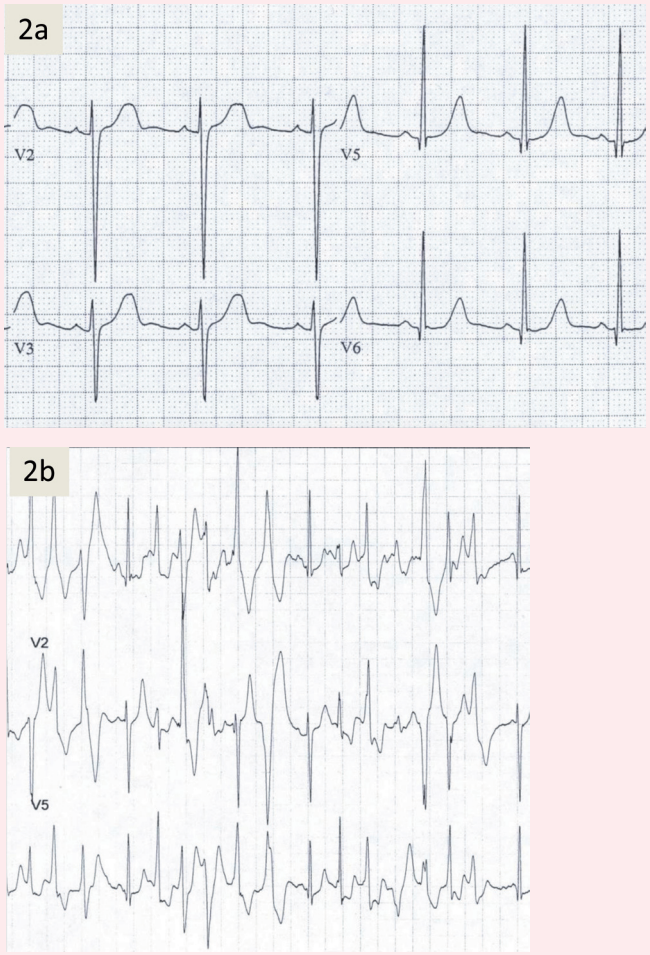


ABB. 3 Typisches EKG eines Patienten mit Brugada Syndrom

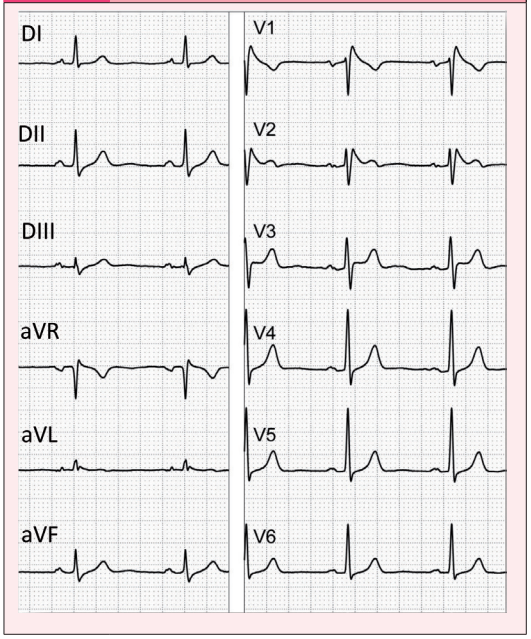


ABB. 4 EKG eines Patienten mit short QT Syndrom

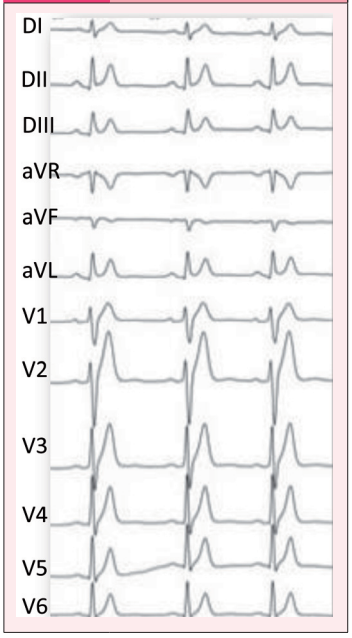
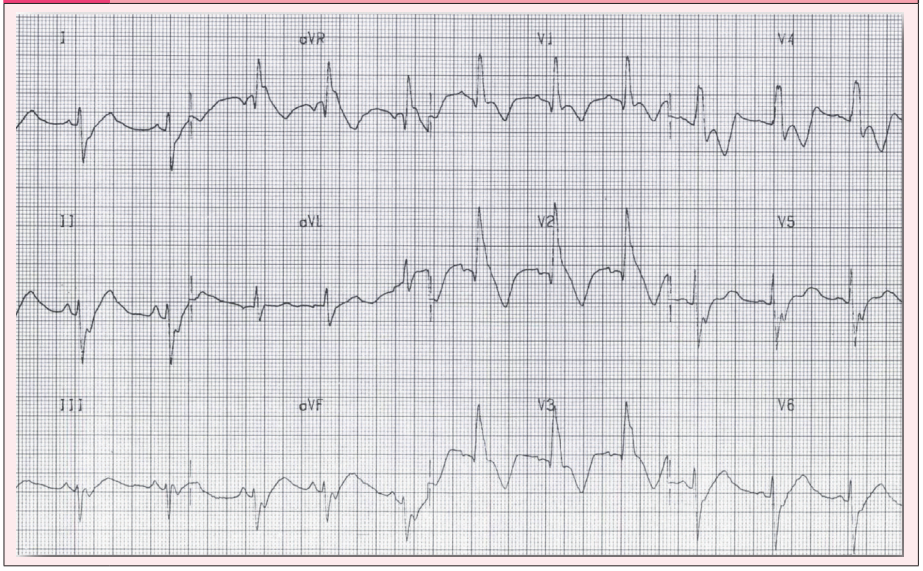


ABB. 5 EKG eines 12 Jahre alten Patienten mit progressiver Reizleitungsstörungserkrankung und Mutation im Natriumkanal



len und vorbeugende Massnahmen benötigen. Dazu gehören die Vermeidung spezifischer Medikamente (www.brugadadrugs.org) und exzessiven Alkoholkonsums sowie die prompte anitypretische Behandlung bei Fieber.

Short-QT Syndrom (SQTS)

SQTS ist eine erbliche Kanalopathie mit abnormal kurzem QT Intervall im EKG (Abb. 4) und hoher Letalität. Es besteht eine erhöhte Anfälligkeit für atriale und ventrikuläre Arrhythmien sowie plötzlichen Herztod (22). Die Prävalenz des SQTS ist nicht genau bekannt, es wurden bisher knapp 100 Fälle in der Literatur beschrieben. Ein asymptomatisches kurzes QT Intervall hingegen ist relativ häufig mit einer Prävalenz von 1:200.(23) Gemäss dem HRS/EHRA/APHRS Konsenspapier liegt die Diagnose eines SQTS bei einem QTc ≤330 ms vor (3). Alternativ besteht ein SQTS auch bei einem QTc <360ms, falls mindestens eines der folgenden weiteren Kriterien zutrifft: eine pathogene Mutation, positive Familienanamnese für SQTS oder plötzlichen Herztod ≤ 40 Jahren, überlebte Episode von Kammerflimmern/Kammertachykardie ohne andere kardiale Erkrankung.(3)

Indikationen zur Genanalyse bei Short QT Syndrom

Eine genetische Analyse ist bei diagnostiziertem SQTS sowohl beim Patienten (IIb) als auch bei Familienmitgliedern (IIa) eines Patienten mit positivem Gentest indiziert. Bis dato wurden sechs Gene mit SQTS assoziiert (24,25). Die wichtigsten Subtypen SQTS1, SQTS2 and SQTS3 betreffen gain-of-function Mutationen der für Kaliumkanäle verantwortlichen Gene *KCNQ1*, *KCNH2*, und *KCNJ2* (26–28).

Bedeutung des Gentests für das Patientenmanagement

Die Bedeutung des Gentestes liegt neben der Diagnosestellung bei einem QTc zwischen 330 ms und 360ms vor allem im familiären Screening und damit Indikation zur ICD-Implantation oder Therapie mit Quinidin.

Reizleitungsstörungen

Eine progressive Reizleitungsstörungserkrankung (PCCD) ist ein langsamer degenerativer Prozess, welcher das gesamte Reizleitungssystem auf jeder Ebene betrifft (Abb. 5). PCCD tritt in einer relativ jungen Patientengruppe mit oder ohne begleitende strukturelle Herzerkankung auf.(29) Es gibt vermehrte Hinweise für eine genetische Ursache (30,31). Die Prävalenz genetisch bedingter frühzeitiger PCCD beträgt 1:1000. Klinische Manifestationen inkludieren Bradykardie, verlängerte P Welle, verlängerte PR und/oder QRS Intervalle, Schenkelblock und/oder atrioventrikulärer Block verschiedenen Schweregrads, Synkope, und selten plötzlichen Herztod.

Indikationen zur Genanalyse bei PCCD

Bei frühzeitigem Auftreten von PCCD mit oder ohne strukturelle Herzerkrankung sollte eine genetische Analyse erwogen werden. Damit können Mutationen mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod oder das Entwickeln einer dilatativen Kardiomyopathie ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitig vorliegender Skelettmuskelerkrankung liegt die Wahrscheinlichkeit dafür höher. Asymptomatische PCCD bei älteren Patienten hingegen hat üblicherweise keinen genetischen Hintergrund.

Bedeutung des Gentests für das Patientenmanagement

Bei Patienten mit PCCD und linksventrikulärer Dysfunktion können Mutationen in *LMNA* Gen (Laminin) und damit ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod vorliegen. In diesen Fällen

besteht eine Indikation für einen ICD trotz einer Ejektionsfraktion > 35%. In Patienten mit einer begleitenden Skelettmuskelerkrankung liegt oft eine *DES* (Desmin) Mutation vor, wobei die genaue molekulare Diagnose prognostische Implikationen für den Patienten und Familienmitglieder hat (32). Junge Patienten mit Natriumkanal Mutationen *(SCN5A)* und erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod können als einzigen Phänotyp eine PCCD aufweisen.

Dr. med. Dr. sc. Argelia Medeiros-Domingo
Oberärztin Rhythmologie und Kardiogenetik
Inselspital, Freiburgstrasse 10, 3010 Bern
argelia.medeiros@insel.ch

Interessenskonflikt: XX
XX

Take-Home Message

- Genetische Analysen bei vererbbaren kardialen Arrhythmien haben wichtige Implikationen für die Diagnose, Prognosebeurteilung und Behandlung
- Gewisse Ionenkanalerkrankungen benötigen sehr spezifische Therapien, weswegen die genetische Identifikation essentiell ist
- Sobald bei Patienten eine Mutation identifiziert wurde, erlaubt dies ein rasches und effizientes Kaskadenscreening asymptomatischer Familienmitglieder, um über das weitere Follow-up oder eine Therapie zu entscheiden
- Zusätzlich werden erst dadurch eine pränatale genetische Beratung und zukünftig auch eine massgeschneiderte genetische Therapie möglich

Messages à retenir

- L'analyse génétique des arythmies cardiaques héréditaires a des implications importantes pour le diagnostic, le pronostic et le traitement
- Certaines maladies des canaux ioniques nécessitent des thérapies très spécifiques, c'est pourquoi l'identification génétique est essentielle
- Une fois qu'une mutation a été identifiée chez les patients, cela permet un dépistage en cascade rapide et efficace des membres asymptomatiques de la famille pour décider de poursuivre ou de poursuivre le traitement
- De plus, un conseil génétique prénatal et, à l'avenir, une thérapie génétique sur mesure sont possibles

Literatur:

1. Bongianino R & Priori SG (2015) Gene therapy to treat cardiac arrhythmias. Nature reviews. Cardiology 12(9):531-546.
2. Schwartz PJ, Crotti L, & Insolia R (2012) Long-QT syndrome: from genetics to management. Circulation. Arrhythmia and electrophysiology 5(4):868-877.
3. Priori SG, et al. (2013) HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 10(12):1932-1963.
4. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, & Crampton RS (1993) Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation 88(2):782-784.
5. Kapplinger JD, et al. (2009) Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 6(9):1297-1303.
6. Ackerman MJ, et al. (2011) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 8(8):1308-1339.
7. Hofman N, et al. (2013) Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: report of 15 years' experience. Circulation 128(14):1513-1521.
8. Priori SG, et al. (2013) Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 10(12):e85-108.
9. Priori SG, et al. (2002) Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 106(1):69-74.
10. Medeiros-Domingo A, et al. (2009) The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. Journal of the American College of Cardiology 54(22):2065-2074.
11. Wilde AA, et al. (2008) Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. The New England journal of medicine 358(19):2024-2029.
12. Priori SG, et al. (2001) Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 103(2):196-200.
13. Lahat H, et al. (2001) A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. American journal of human genetics 69(6):1378-1384.
14. Tester DJ, et al. (2006) Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 3(7):800-805.
15. Brugada P & Brugada J (1992) Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. Journal of the American College of Cardiology 20(6):1391-1396.
16. Antzelevitch C, et al. (2005) Brugada syndrome: report of the second consensus conference. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 2(4):429-440.
17. Benito B, et al. (2008) Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. Journal of the American College of Cardiology 52(19):1567-1573.
18. Watanabe H & Minamino T (2016) Genetics of Brugada syndrome. J Hum Genet 61(1):57-60.
19. Crotti L, et al. (2012) Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. Journal of the American College of Cardiology 60(15):1410-1418.
20. Kapplinger JD, et al. (2010) An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 7(1):33-46.
21. Ackerman MJ, et al. (2011) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 13(8):1077-1109.
22. Gussak I, et al. (2000) Idiopathic Short QT Interval:A New Clinical Syndrome? Cardiology 94(2):99-102.
23. Mazzanti A, et al. (2014) Novel insight into the natural history of short QT syndrome. Journal of the American College of Cardiology 63(13):1300-1308.
24. Priori SG, et al. (2013) Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 15(10):1389-1406.
25. Templin C, et al. (2011) Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). European heart journal 32(9):1077-1088.
26. Brugada R, et al. (2004) Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. Circulation 109(1):30-35.
27. Bellocq C, et al. (2004) Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. Circulation 109(20):2394-2397.
28. Priori SG, et al. (2005) A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. Circulation research 96(7):800-807.
29. Lynch HT, et al. (1973) Hereditary progressive atrioventricular conduction defect: A new syndrome? Jama 225(12):1465-1470.
30. Baruteau AE, et al. (2012) Parental electrocardiographic screening identifies a high degree of inheritance for congenital and childhood nonimmune isolated atrioventricular block. Circulation 126(12):1469-1477.
31. Lee H-C, Huang KTL, Wang X-L, & Shen W-K (2011) Autoantibodies and Cardiac Arrhythmias. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 8(11):1788-1795.
32. Ripoll-Vera T, et al. (2015) Phenotypic Patterns of Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. A Clinical and Genetic Study in Two Inherited Heart Disease Units. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 68(11):1027-1029.