

Cardiogenetica, waar het hart vol van is

LOG 19-12-2019

Middagprogramma

- Inleiding: Cardiogenetica, anders dan anders?

Imke Christiaans, klinisch geneticus UMCG & Jacco Karper, cardioloog in opleiding UMCG

- Variabele expressie en verminderde penetrantie: klinische uitdagingen en oplossingen

Peter van Tintelen, klinisch geneticus UMCU

- NGS diagnostiek in de cardiogenetica

Marjon van Slegtenhorst, laboratoriumspecialist KG ErasmusMC & Debby Hellebrekers, laboratoriumspecialist KG MUMC+

- Cascadescreening en familiecommunicatie

Lieke van den Heuvel, psycholoog en promovendus, AmsterdamUMC

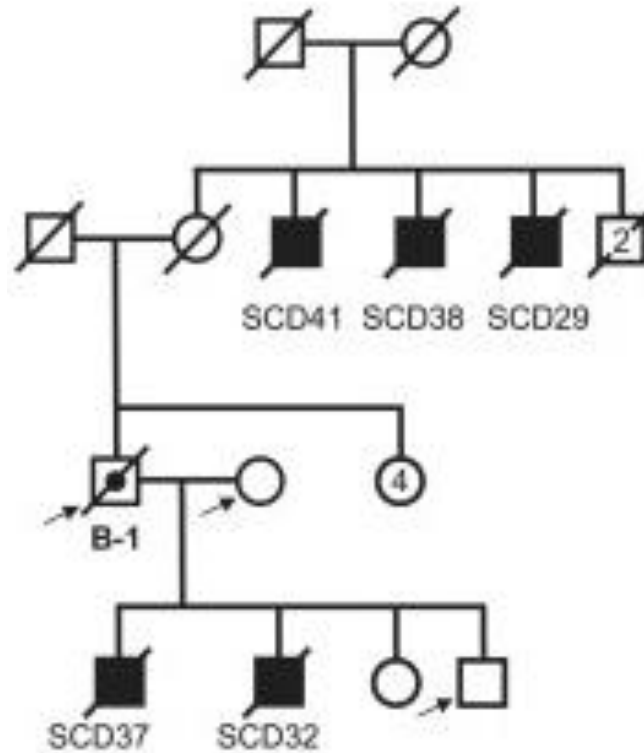
Inleiding: Cardiogenetica, anders dan anders?

Imke Christiaans, klinisch geneticus & Jacco Karper, cardioloog in opleiding



umcg

Plotse hartdood (SCD)



Hart (en vaat)ziekten, wat kan het zijn?

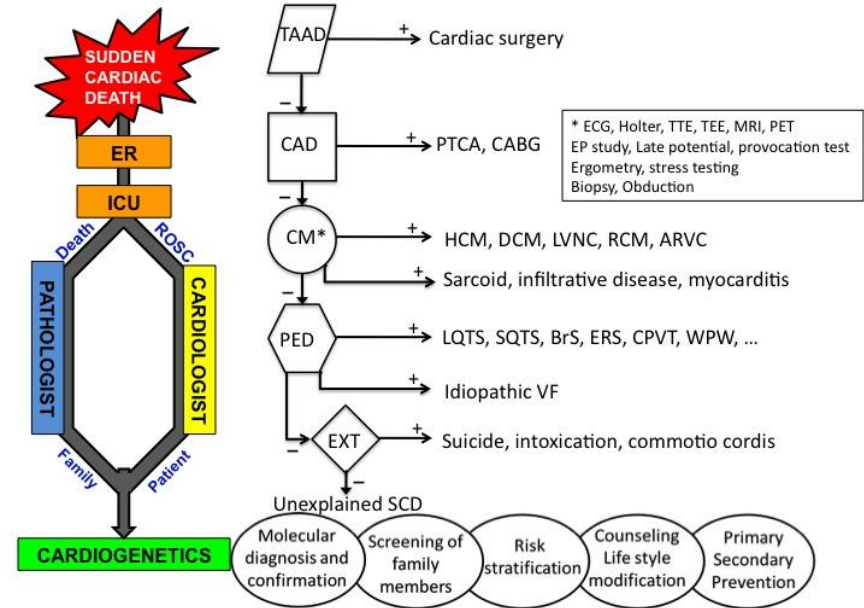
- Structurele hartziekten
 - Coronairlijden/ anomalie
 - Congenitaal
 - Kleplijden
 - Cardiomyopathie
- Elektrische hartziekten
- Ziekten van de aorta

- Meest dramatische uitkomst: sudden cardiac death

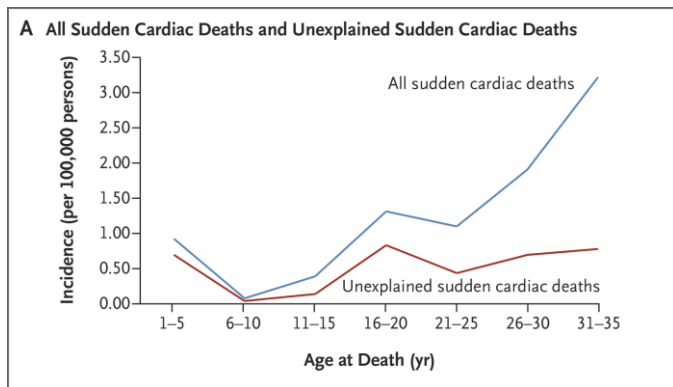


Sudden cardiac death; wat kan het zijn?

- Zoeken naar de oorzaak
 - Coronairlijden (incl familiale hypercholesterolemie)/ anomalie
 - Cardiomyopathie
 - Aritmie
 - Aorta dissectie/ aneurysma
 - Externe factoren
- Acute behandeling vs latere diagnostiek
- Meerwaarde cardiogenetica



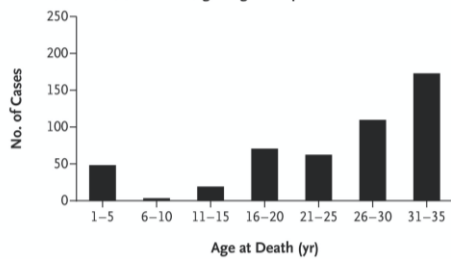
Onverklaarde plotse dood bij jongeren



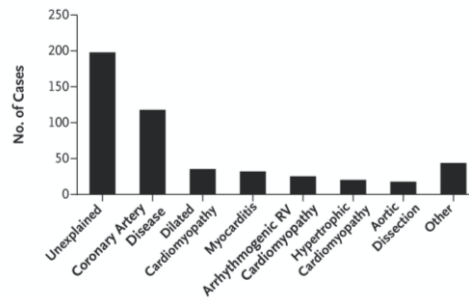
Prospectieve studie naar SCD in jongeren tussen 2010 en 2012 in Australië en Nieuw-Zeeland

- Inclusie lft 1-35 jaar
- 40% onverklaarde dood tot 31jr
- Relevante mutatie in 27%
- Hoogste incidentie tijdens slaap en in rust
- Tijdens follow-up in 13% families alsnog klinisch een erfelijke hartziekte vastgesteld

Sudden Cardiac Death According to Age Group



Causes of Sudden Cardiac Death



umcg

Cardiomyopathie



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

European Heart Journal (2008) 29, 270–276
doi:10.1093/eurheartj/ehm342

ESC REPORT

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases

Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, Uwe Kühl, Bernhard Maisch, William J. McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Claudio Rapezzi, Petar Seferovic, Luigi Tavazzi, and Andre Keren*

= ‘a myocardial disorder in which the heart is **structurally and functionally abnormal**, in the **absence** of coronary artery disease, hypertension, valvular disease and congenital heart disease sufficient to cause the observed myocardial abnormality’

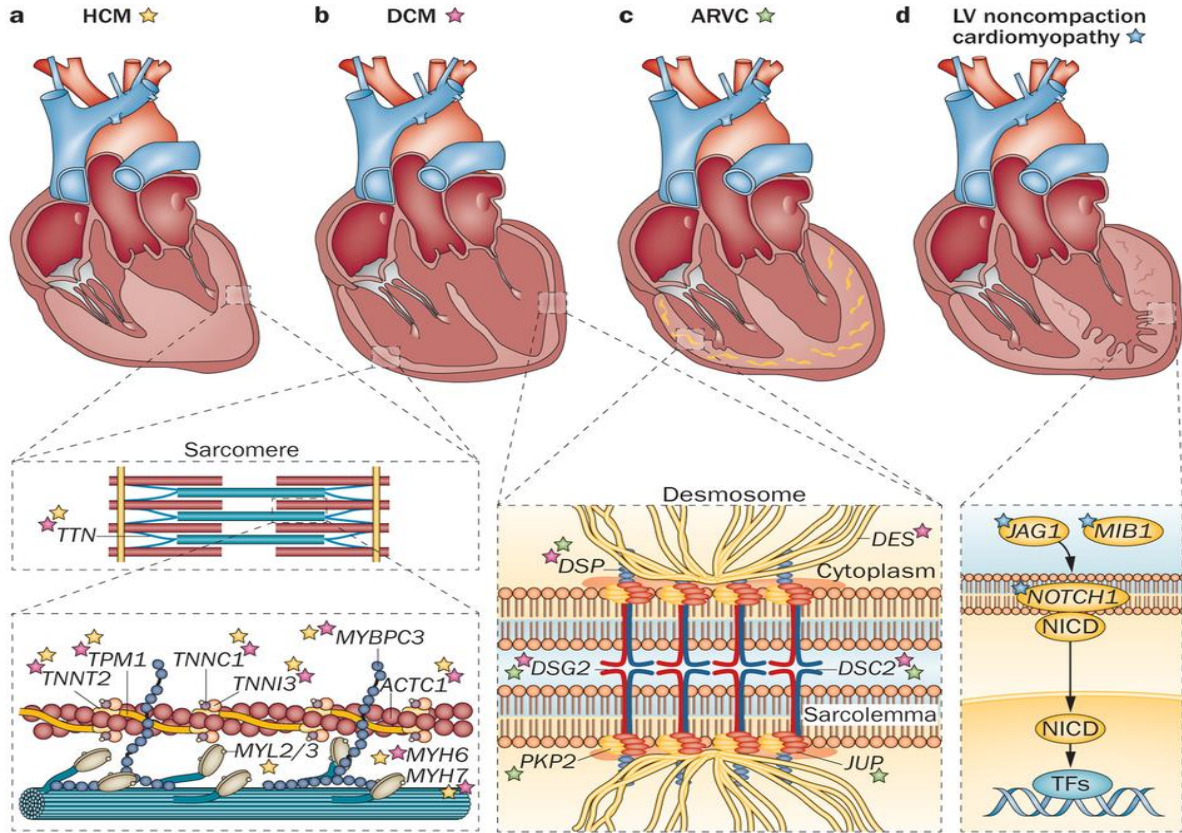


umcg

Cardiomyopathieën

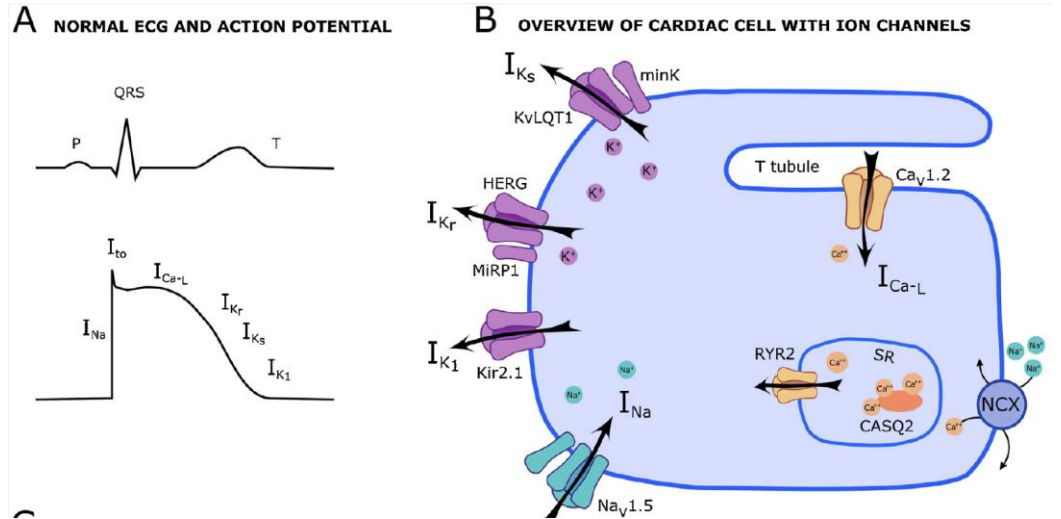
- Dilaterende cardiomyopathie (DCM)
- Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)
- Aritmogene cardiomyopathie (ACM/ARVC)
- Restrictieve cardiomyopathie (RCM)
- Non-compaction cardiomyopathie (NCCM)





Erfelijke primaire aritmie syndromen

- QT syndromen
 - LQTS
 - SQTS
- J-punt syndromen
 - Brugada
 - ERS
- CPVT



Hoe komen we achter de oorzaak?

- Obductie?
 - cardiomyopathie opsporen, aritmiesyndroom niet
 - indien weefsel, dan soms ook DNA-o mogelijk



Hoe komen we achter de oorzaak?

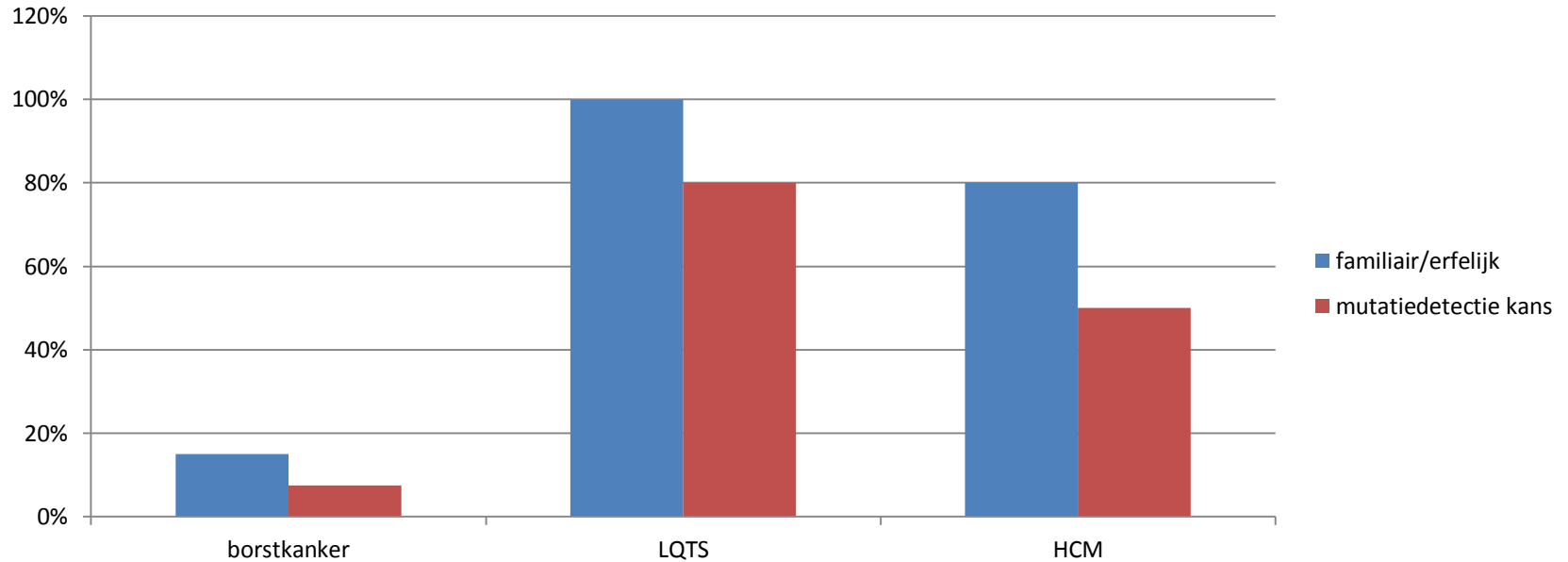
- Obductie
 - cardiomyopathie opsporen, aritmiesyndroom niet
 - indien weefsel, dan soms ook DNA-o mogelijk
- Geen obductie/normale obductie en geen DNA
 - cardiologisch onderzoek familieleden

Anders dan anders?

- ⇒ Waarom geen DNA-o bij gezond familielid?
- heritability en kans op vinden van causale mutatie
 - non-penetrantie



Heritability en mutatiedetectie kans



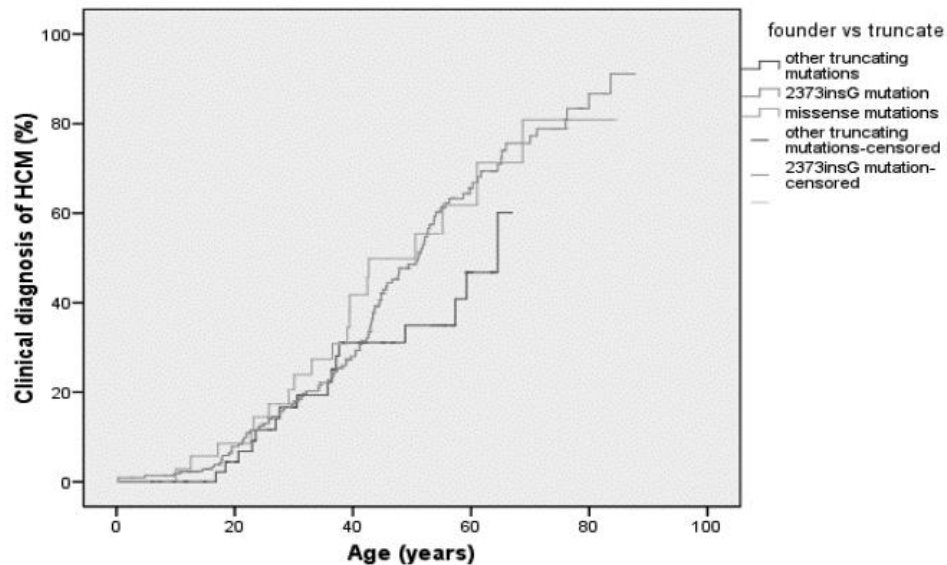
Heritability en mutatiedetectie kans

- ⇒ Betekent dat er nog best wat genen onbekend zijn
- 2012: PLN gen -> 12% ACM, 15% DCM
 - 2012: TTN gen -> 27% DCM
 - 2018: FLNC gen -> 1-3% HCM, DCM en NCCM, 8% RCM



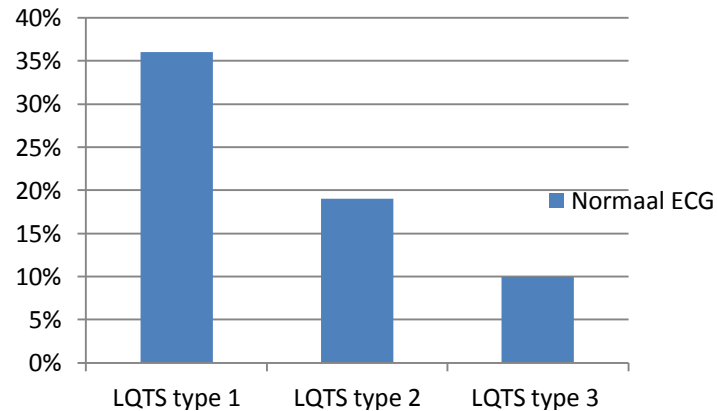
Non-penetrantie

HCM families met MYBPC3 mutatie



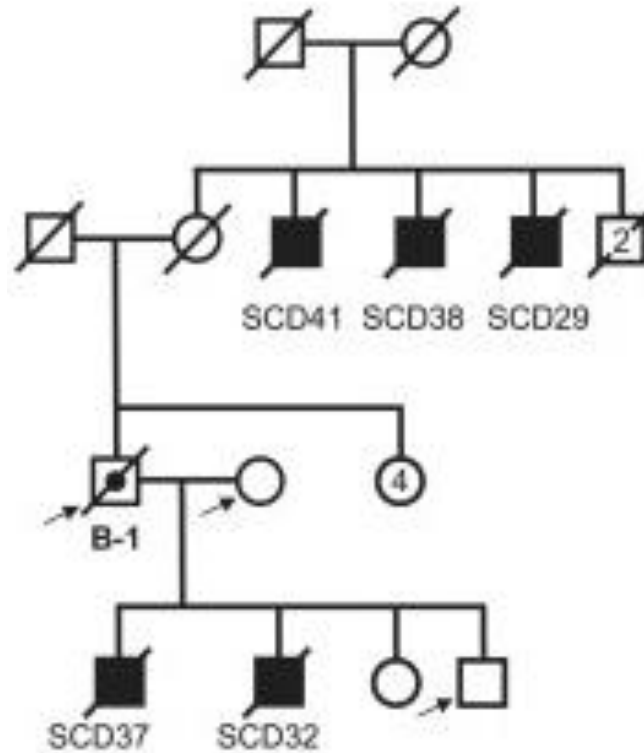
LQTS families

Normaal ECG

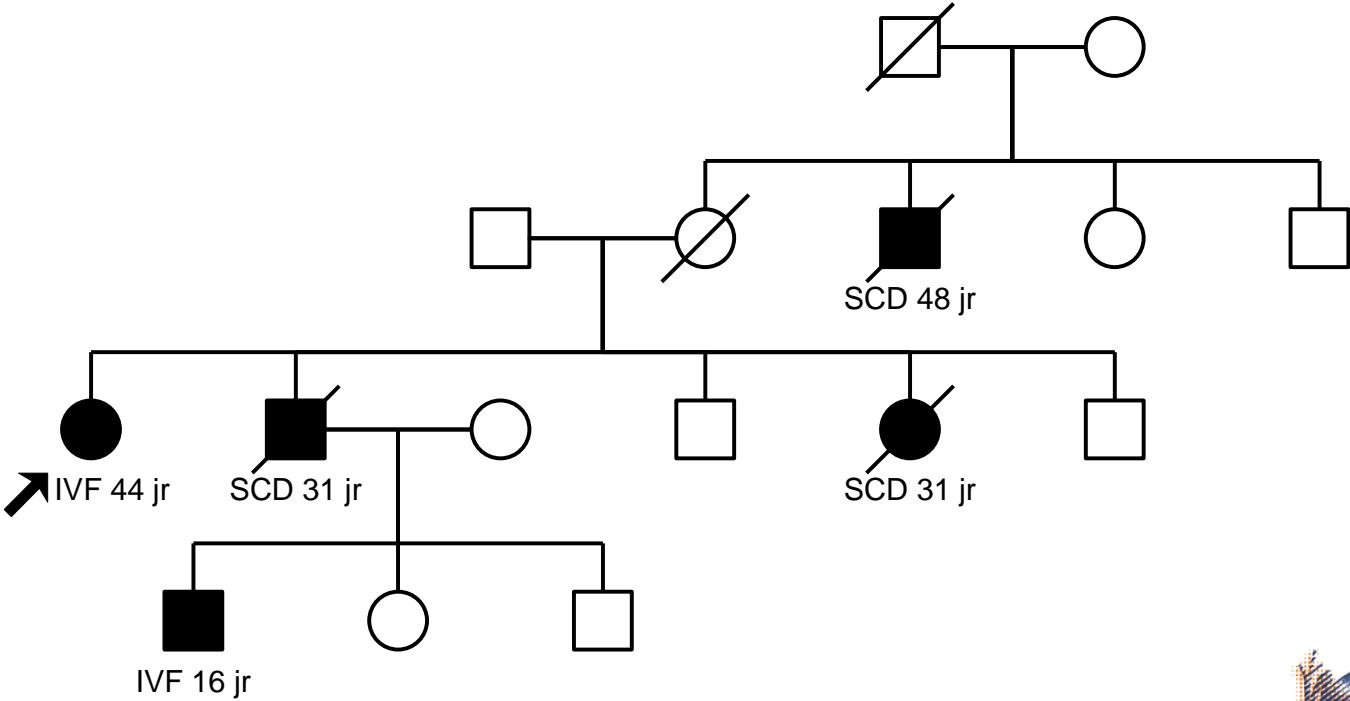


umcg

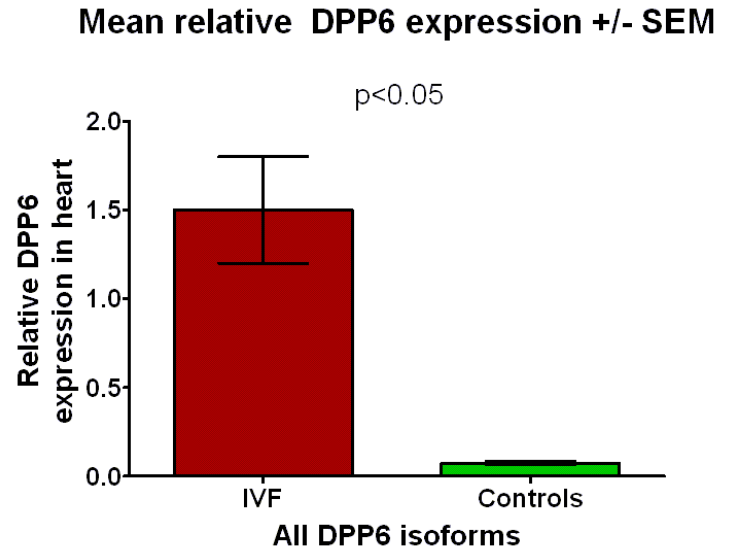
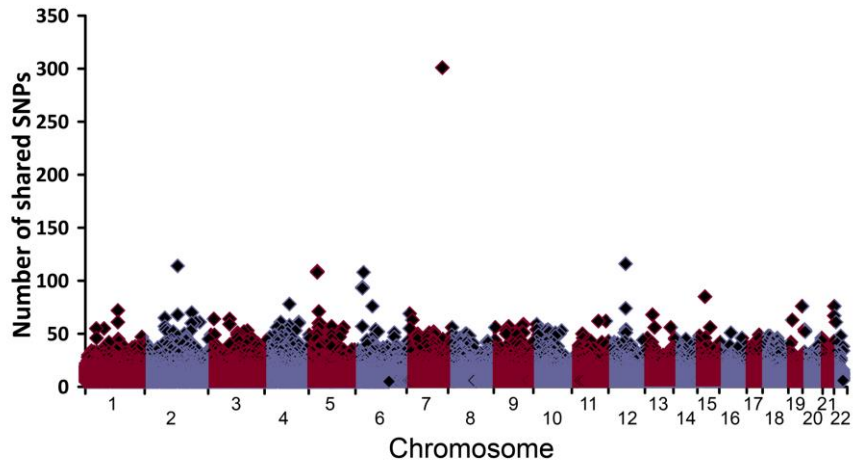
Plotse hartdood (SCD)



Plotse hartdood (SCD)



Plotse hartdood (SCD)



Plotse hartdood (SCD)

- 10/45 families met idiopathisch V bleek DPP6 gen betrokken
 - > DPP6 gen verklaarde 22% van idiopathisch VF



Wat doe je vervolgens met familieleden?

- Algemeen:
 - Bij mutatie: genetisch testen conform cascade methode
 - dragers: cardiologische controle
 - niet-dragers: geen cardiologische controle
 - Geen mutatie: gezien hoge heritability cardiologische controles bij eerstegraads familieleden



Waar controleer je op en wat doe je ermee?

- Structureel;

- ECG
- Echo/ CMR
- Op indicatie
 - Holter
 - Ergometrie

Behandeling;

- Leefregels
- Medicamenteus
 - Oa ACEi, BB, MRA (ARNI, SGLT2i)
- ICD obv risico inschatting
 - HCM risk score
 - ARVC risk score
- LVAD/ harttransplantatie

- Elektrisch

- ECG Holter
- Ergometrie
- Op indicatie
 - SA-ECG
 - ajmaline test
 - EFO

Behandeling;

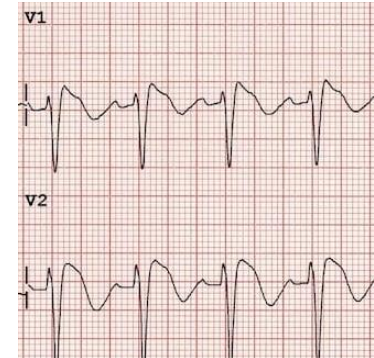
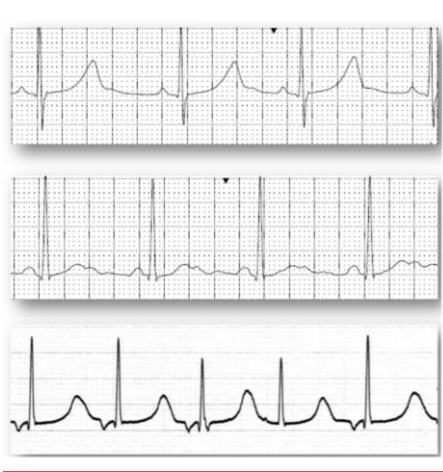
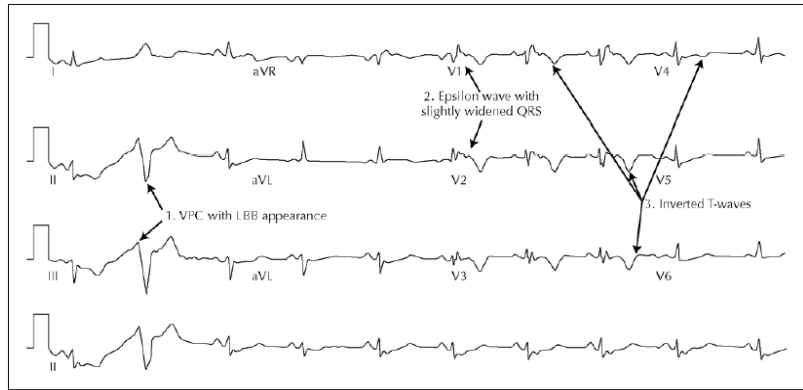
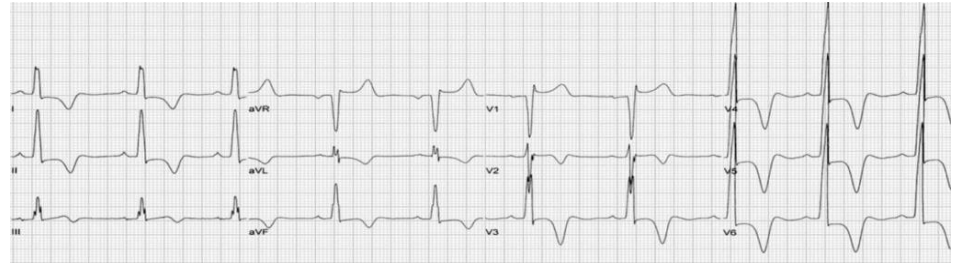
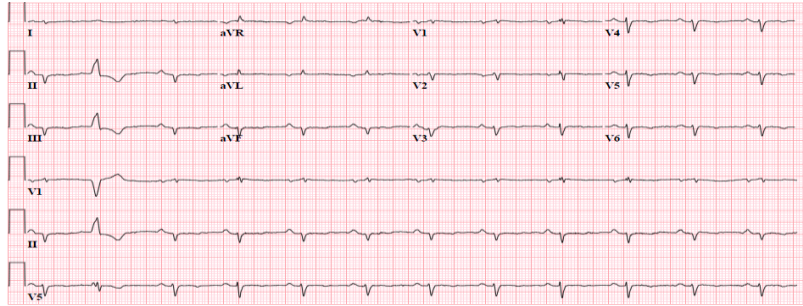
- Leefregels
- Medicamenteus
- ICD obv risico en bewezen effectiviteit

Doel: reductie morbiditeit en preventie mortaliteit

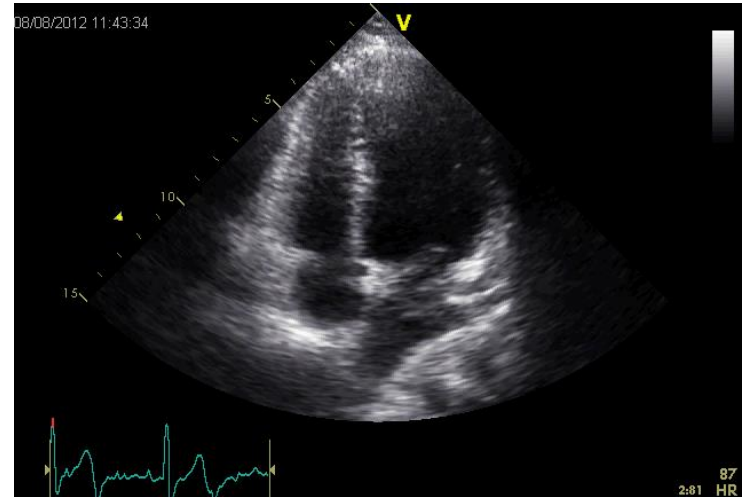
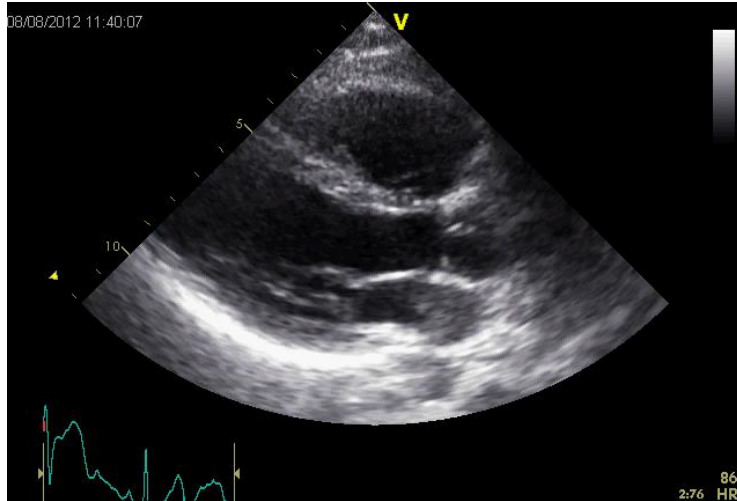


umcg

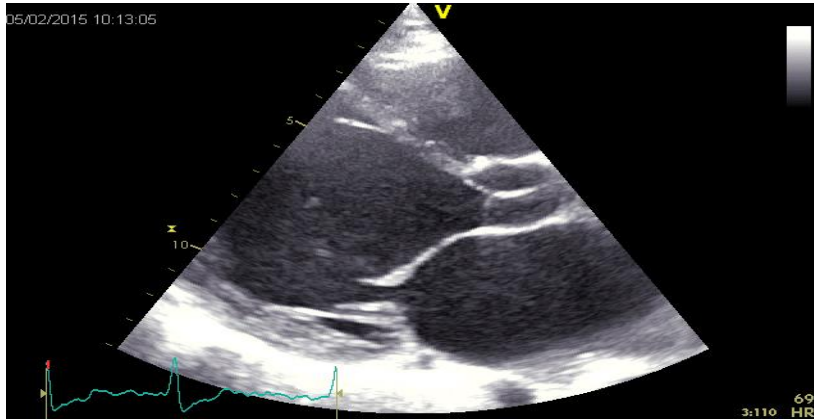
ECG



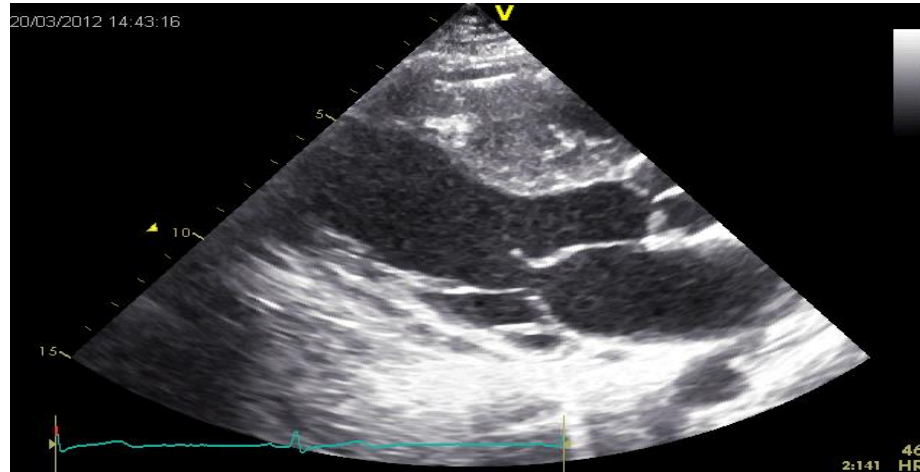
Echo normaal



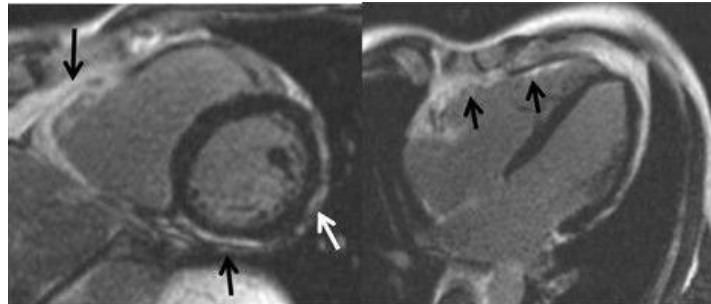
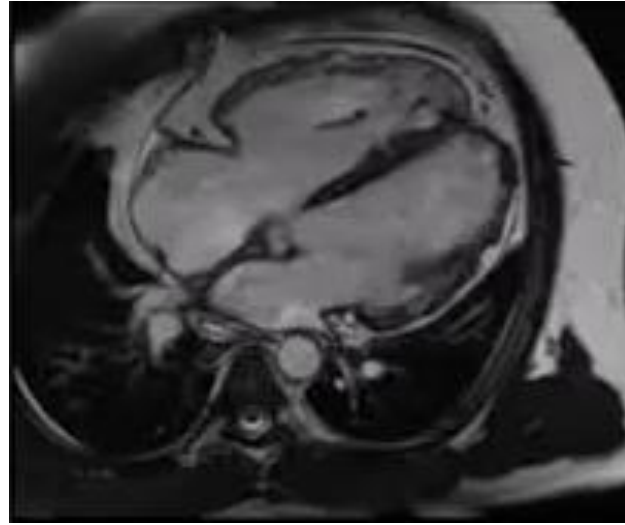
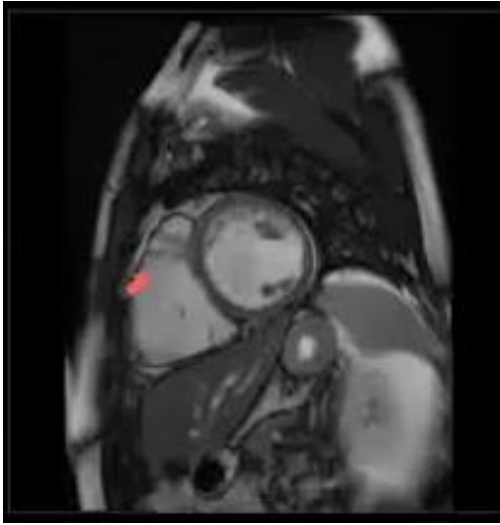
Echo DCM



Echo HCM



CMR ARVC

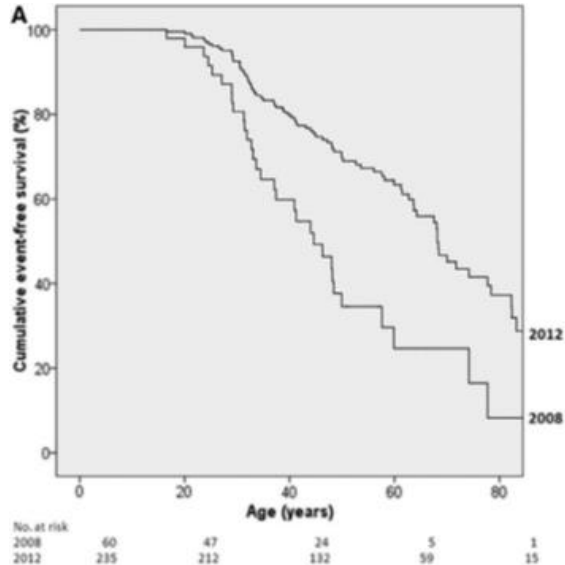
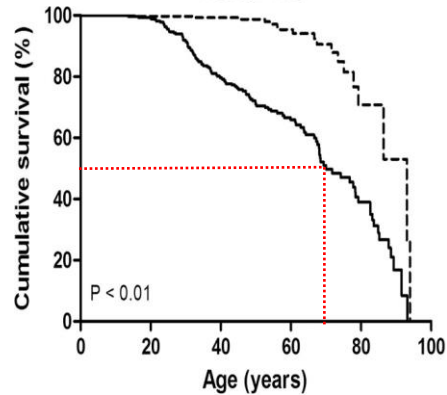
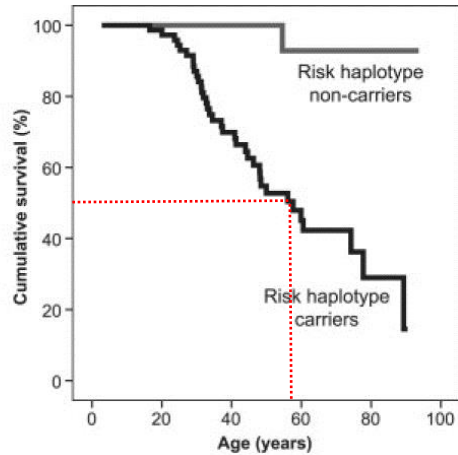


umcg

Waar controleer je op bij DPP6?

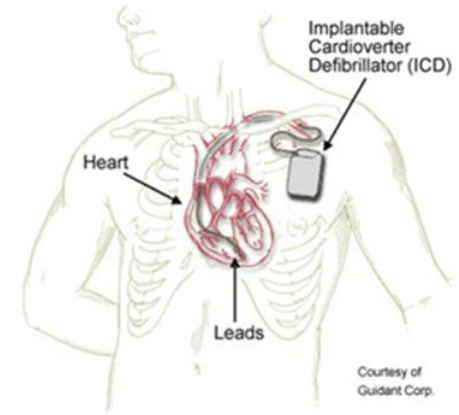
- ⇒ Geen afwijkingen bij cardiologisch onderzoek, enige uiting is VF
- Hoe groot is de kans op VF?
- Individuele factoren van invloed op kans op VF?

DPP6: Risico op VF



DPP6: factoren van invloed op VF

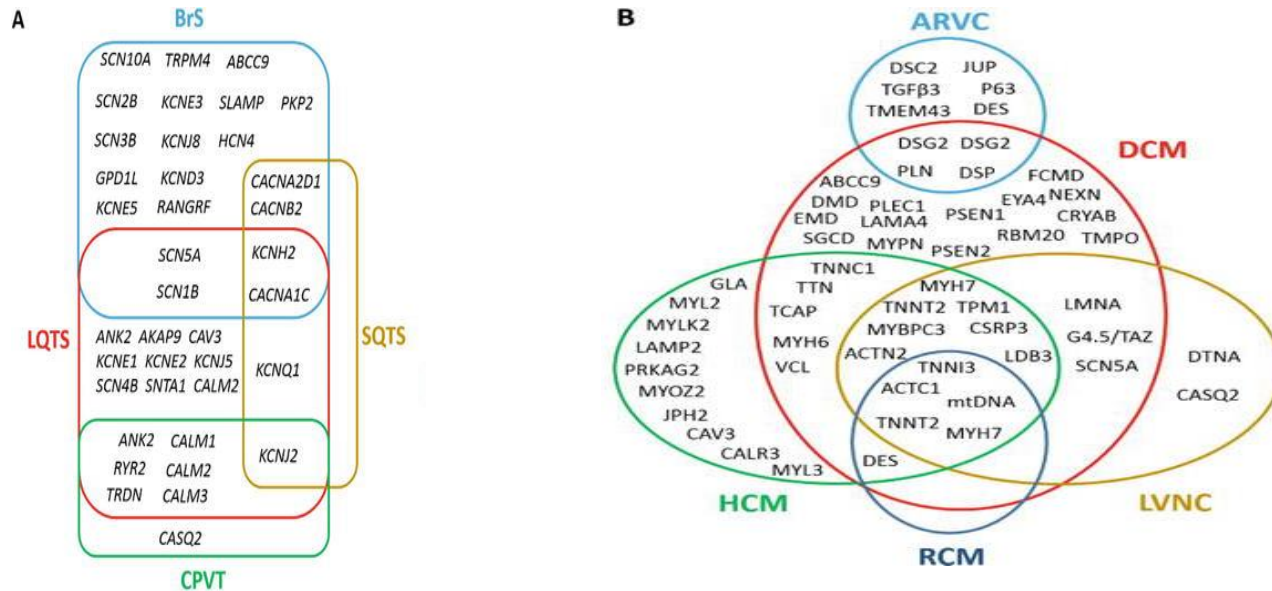
- Risico voor vrouwen lager
- Risicoleeftijd 20-55 jaar
 - Mannen 20-50 jaar
 - Vrouwen 25-55 jaar



⇒ Risico op VF duidelijk verhoogd: ICD op risicoleeftijd

Het kan nog moeilijker...

- Veel genetische heterogeniteit



Het kan nog moeilijker...

- Veel genetische heterogeniteit
- Syndromale beelden die fenokopie kunnen geven
 - M. Fabry en TTR amyloidose bij HCM
- Veel VUSsen
 - Aritmiepanel 35%
 - Cardiomyopathiepanel 41%
- Meerdere varianten per patient
 - Aritmiepanel 12%
 - Cardiomyopathiepanel 29%



Take home messages

- Plotse hartdood op jonge leeftijd vaak erfelijk
- Anders dan anders
 - hoge heritability
 - > erfelijkheid niet uit te sluiten bij negatieve DNA-test
 - > altijd adviezen voor familieleden
 - non-penetrantie en leeftijdsafhankelijk penetrantie
 - grote klinische en genetische heterogeniteit
 - hoog % VUS





umcg



www.umcg.nl



umcg