

medgen 2019 · 31:222–229
<https://doi.org/10.1007/s11825-019-0243-5>
 Online publiziert: 16. Juli 2019
 © Der/die Autor(en) 2019



Christoph Marschall · Alexander Moscu-Gregor · Imma Rost

Abteilung Molekulargenetik, MVZ Martinsried GmbH, Martinsried, Deutschland

Herausforderung der Varianteninterpretation am Beispiel des Long-QT-Syndroms (LQTS)

Einleitung

Das Long QT-Syndrom (LQTS) tritt mit einer geschätzten Prävalenz von 1:2000 auf und ist durch eine verzögerte Repolarisation des ventrikulären Myokards, eine QT-Zeit-Verlängerung (QTc >460 ms) und ein erhöhtes Risiko von Torsade-de-pointes-Tachykardien mit plötzlichem Herztod gekennzeichnet. Es handelt sich um eine meist autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Bei ca. 70 % der Patienten kann eine ursächliche Variante nachgewiesen werden, die in 5–10 % der Fälle de novo entstanden ist [1, 2, 3]. Inzwischen wurden 18 Gene im Zusammenhang mit LQTS beschrieben (■ Tab. 1; [1]).

Molekulare Ursache des LQTS

Das LQTS ist eine meist erblich bedingte, kardiale Erregungsstörung, die durch eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) von 460 bis >500 ms im Langzeit-EKG charakterisiert ist [4]. Aufgrund von pathogenen Veränderungen der Ionenströme, welche am kardialen Aktionspotenzial beteiligt sind, kommt es zu einer verlängerten ventrikulären Repolarisation (■ Abb. 1). Auf molekularer Ebene ist das verlängerte Aktionspotenzial die Folge eines Anstiegs der Einwärtsströme (hauptsächlich INa und ICaL) oder eines Rückgangs der K⁺-Auswärtsströme (hauptsächlich IKs, IKr und IK1)

[5]. Dies ermöglicht wiederum spannungsabhängigen Kalziumkanälen ein vorzeitiges Erholen der Inaktivierung, wodurch es noch während der Repolarisation erneut zum zytoplasmatischen Eintritt von Ca²⁺-Ionen kommt. Bekanntermaßen kann dies eine neue Depolarisierung (frühe Nachdepolarisierung) erzeugen, welche die Arrhythmogenese fördert [6]. Folglich können LQTS-Patienten ventrikuläre Arrhythmien wie „Torsade de pointes“ entwickeln, welche zum plötzlichen Herztod führen können. Bislang wurden in 18 Genen pathogene Varianten nachgewiesen (■ Tab. 1). Diese Gene kodieren für Proteine, die einen Einfluss auf das kardiale Aktionspotenzial haben, wie zentrale Ionenkanäle, strukturelle Membrangerüstproteine und kanalinteragierende Proteine. Allerdings sind 90–95 % aller pathogenen Varianten in den drei Genen *KCNQ1* (Kv7.1), *KCNH2* (Kv11.1) und *SCN5A* (Na_v1.5) lokalisiert und führen zur autosomal-dominant vererbten Romano-Ward-Form des LQTS. Sehr selten ist das autosomal-rezessiv vererbte Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom mit Varianten in den Genen *KCNQ1* und *KCNE1*, das mit extrem verlängerten QTc-Intervallen und angeborener Taubheit assoziiert ist [7].

Panel-Design

Durch die Erkenntnisse des Humangenomprojekts nahm auch die Zahl der Gene, die in ursächlichem Zusammenhang mit LQTS beschrieben wurden, deutlich zu. Es entstand ein Wettlauf

der Diagnostikanbieter in Bezug auf die Größe der Genpanels nach dem Motto „je mehr, desto besser“. Weltweit kommen daher umfangreiche Panels mit teilweise mehr als 20 Genen zur Anwendung, obwohl 90–95 % der pathogenen Varianten in den drei lange bekannten Hauptgenen *KCNQ1*, *KCNH2*, und *SCN5A* zu finden sind (■ Tab. 1, ■ Abb. 2; [7]). Bei den meisten der analysierten Gene ist die Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zum LQTS jedoch unzureichend, weshalb sie auch als Gene unklarer Signifikanz (GUS) bezeichnet werden. Die Verwendung großer Panels mit relativ unspezifischen Genen hat zum erhöhten Nachweis von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) geführt [8]. Die daraus resultierende gelegentliche Fehlinterpretation einer VUS kann eine Fehldiagnose, ein überflüssiges prädiktives Kaskaden-Screening oder sogar eine nichtindizierte Implantation eines ICDs (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator) nach sich ziehen. Demzufolge wird empfohlen, zumindest einige dieser umstrittenen Gene wieder aus den diagnostischen LQTS-Panels zu entfernen [1]. In Deutschland wurde der Wettlauf um das umfangreichste Panel durch die willkürliche Begrenzung der zu analysierenden kodierenden Sequenz auf 25 Kilobasen/Jahr durch den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) zumindest für gesetzlich versicherte Patienten teilweise limitiert.

Die Autoren C. Marschall und A. Moscu-Gregor haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Tab. 1 Übersicht der LQTS-Gene, Funktionsweise, Erbgang, diagnostische Sensitivität und Evidenz der Kausalität [1]								
LQT-Typ	Gen	Protein	Funktion	Strom	Effekt pathogener LQTS-Varianten	Vererbung	Sensitivität (%)	Evidenz, Kausalität
LQT1/JLNS1	KCNQ1	K _v 7.1 (α-Untereinheit eines K ⁺ -Kanals)	Langsam verzögerter Gleichrichter-Kaliumstrom	IKs	Funktionsverlust (reduzierter IKs)	AD, AR	30–40	Definitiv
LQT2	KCNH2	K _v 11.1 (α-Untereinheit eines K ⁺ -Kanals)	Schnell verzögerter Gleichrichter-Kaliumstrom	IKr	Funktionsverlust (reduzierter IKr)	AD	25–30	Definitiv
LQT3	SCN5A	Na _v 1.5 (α-Untereinheit eines Na ⁺ -Kanals)	Depolarisierender Einwärts-Natriumstrom	INa	Funktionszugewinn (gesteigerter INa)	AD	5–10	Definitiv
LQT4	ANK2	Ankyrin B	Gerüstprotein zur Assemblierung des Na/K- und Na/Ca-Austa-uscher sowie IP3-Rezeptor	ICaL	Funktionsverlust (gesteigerter ICaL) durch gestörte Na/K; Na/Ca; IP3-Interaktion	AD	<1	Limitiert
LQT5/JLNS2	KCNE1	MinK (β1-Untereinheit des K _v 7.1 K ⁺ -Kanals)	Hilfsprotein von K _v 7.1	IKs	Funktionsverlust (reduzierter IKs)	AD, AR	1–2	Moderat
LQT6	KCNE2	MiRP1 (β2-Untereinheit des K _v 11.1 K ⁺ -Kanals)	Hilfsprotein von K _v 11.1	IKr	Funktionsverlust (reduzierter IKr)	AD	<1	Umstritten
LQT7/Andersen-Tawil-Syndrom	KCNJ2	Kir2.1 (Einwärts-Gleichrichter K ⁺ -Kanal)	Einwärts-Gleichrichter IK1-Strom	IK1	Funktionsverlust (reduzierter IK1)	AD	1	N/A
LQT8/Timothy-Syndrom	CACNA1C	Ca _v 1.2 (α1C-Untereinheit des L-type Ca ²⁺ -Kanals)	Einwärts-Kalziumstrom	ICaL	Funktionszugewinn (gesteigerter ICaL)	AD	1–2	Moderat
LQT9	CAV3	Caveolin-3	Gerüstprotein, Regulation von Ionenkanälen in Caveolen	INa/IK1?	Funktionszugewinn (erhöhte Na _v 1.5 Membranexpression)	AD	<1	Moderat
LQT10	SCN4B	α4-Untereinheit eines Na ⁺ -Kanals	Hilfsprotein von Na _v 1.5	INa	Funktionszugewinn (gesteigerter INa)	AD	<1	Limitiert
LQT11	AKAP9	A-Kinase-Ankerprotein 9	Gerüstprotein zur Assemblierung von PKA und K _v 7.1	IKs	Funktionsverlust (reduzierter IKs)	AD	<1	Limitiert
LQT12	SNTA1	α1-Syntrophin	Gerüstprotein zur Assemblierung von Na _v 1.5 und NOS-PMCA4b	INa	Funktionszugewinn (gesteigerter INa)	AD	<1	Limitiert
LQT13	KCNJ5	Kir3.4 (Einwärts-Gleichrichter K ⁺ -Kanal 4)	Acetylcholin/Adenosin induzierter Kaliumstrom	IK, Ach	Funktionsverlust (reduzierter IK,Ach)	AD	<1	Umstritten
LQT14	CALM1	Calmodulin 1	Ca ²⁺ -Sensor, Ca _v 1.2-Modulator	ICaL	Funktionsverlust (gesteigerter ICaL)	AD	1	N/A
LQT15	CALM2	Calmodulin 2	Ca ²⁺ -Sensor, Ca _v 1.2-Modulator	ICaL	Funktionsverlust (gesteigerter ICaL)	AD	<1	N/A
LQT16	CALM3	Calmodulin 3	Ca ²⁺ -Sensor, Ca _v 1.2-Modulator	ICaL	Funktionsverlust (gesteigerter ICaL)	AD	<1	N/A
KCNE3-LQTS	KCNE3	MiRP2 (β-Untereinheit des K _v 7.1 und K _v 11.1 K ⁺ -Kanals)	Hilfsprotein von K _v 7.1/K _v 11.1	IKs/IKr	Funktionsverlust (reduzierter IKs/IKr)	AD	<1	Umstritten
CPVT3	TECL	Trans-2,3-enoyl-CoA Reduktase-ähnlich	Regulation des Ryanodin-Rezeptors	ICaL	Funktionsverlust (gesteigerter ICaL)	AR	1	N/A

medgen 2019 · 31:222–229 <https://doi.org/10.1007/s11825-019-0243-5>
© Der/die Autor(en) 2019

C. Marschall · A. Moscu-Gregor · I. Rost

Herausforderung der Varianteninterpretation am Beispiel des Long-QT-Syndroms (LQTS)

Zusammenfassung

Die „Next-generation Sequencing (NGS)“-Technologie ermöglicht es, alle bekannten LQTS-Gene in der Diagnostik parallel zu analysieren. Dies führt dazu, dass in zunehmendem Maße Varianten nachgewiesen werden, deren klinische Bedeutung unklar ist. Erschwerend macht sich hierbei bemerkbar, dass abgesehen von den drei gut beschriebenen Hauptgenen *KCNQ1*, *KCNH2* und *SCN5A*, deren Varianten für ca. 70 % der Erkrankungsfälle verantwortlich sind, die Evidenz für eine ursächliche Beteiligung einiger „Nebengene“ nur mäßig oder umstritten ist. Um eine Flut unklarer Befunde zu vermeiden und die Notwendigkeit ausgedehnter familiärer Segregationsstudien zu begrenzen sowie Fehlinterpretationen

vorzubeugen, sind eine fundierte Auswahl der zu analysierenden Gene sowie ein transparentes und allgemein anerkanntes System der Variantenklassifikation essenziell. Die ACMG-Richtlinien sind der derzeitige Konsens zur Klassifikation von Varianten. Allerdings zeigen sich bei der Anwendung Limitationen, sodass diese Richtlinien nur eine Basis darstellen, die durch differenziertere Systeme verbessert werden kann. Bei den Bestrebungen nach einer personalisierten Medizin werden große Hoffnungen auf Genotyp-Phänotyp-Zusammenhänge gesetzt. In LQTS-Proteinen wurden einige funktionell relevante Regionen wie die Poren der Kalium- und Natriumkanäle, in denen

Varianten tendenziell schwerwiegende Phänotypen hervorrufen, beschrieben. Darüber hinaus zeigen dominant-negative Varianten in der Regel stärkere Effekte als „loss-of-function“ (LoF)-Varianten. Dennoch ist eine differenzielle Therapie nur eingeschränkt möglich. Während Patienten mit Kaliumkanaldefekten mit β -Blockern behandelt werden, profitieren Patienten mit „gain-of-function“ (GoF)-Varianten in *SCN5A* von Natriumkanalblockern.

Schlüsselwörter

Herzrhythmusstörung · Plötzlicher Herztod · NGS-Diagnostik · Variantenklassifikation · ACMG-Richtlinien

Challenge of variant classification: The example of long QT syndrome

Abstract

In diagnostics, next-generation sequencing technology has made it possible to analyze all long QT syndrome (LQTS) genes in parallel. As a result, variants whose clinical significance is unclear are increasingly being detected. The situation is aggravated by the fact that apart from the three well-described main genes, *KCNQ1*, *KCNH2*, and *SCN5A*, whose variants are responsible for about 70% of cases diagnosed, the evidence for a causal involvement of some secondary genes is only moderate or controversial. To avoid a flood of unclear findings, to restrict extensive family segregation studies, and to prevent misinterpretations, a well-founded selection of the analyzed genes in addition

to a transparent and generally accepted system of variant classification, is essential. The American College of Medical Genetics and Genomics guidelines are the current consensus on the classification of variants. However, there are some limitations to their application; thus, these guidelines are only a basis that can be improved upon by more sophisticated systems. In efforts regarding personalized medicine, great hope is being placed on genotype/phenotype correlations. In LQTS proteins, some functionally relevant regions such as the pores of the potassium and sodium channels, in which variants tend to produce severe phenotypes, have been described.

Moreover, dominant-negative variants usually elicit stronger effects than loss-of-function variants. Nevertheless, differential therapy is only possible to a limited extent. Although patients with potassium channel defects are treated with β -blockers, patients with gain-of-function variants in *SCN5A* benefit from sodium channel blockers.

Keywords

Heart arrhythmia · Sudden cardiac death · Next-generation sequencing diagnostics · Variant classification · American College of Medical Genetics and Genomics guideline

Klassifikation der Varianten

Als Ergebnis einer heterogenen Variantenklassifikation hat das „American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)“ im Jahr 2015 aktualisierte Klassifikationsstandards veröffentlicht [9]. Mittlerweile haben die meisten der kommerziellen genetischen Labore diese ACMG-Richtlinien zumindest teilweise implementiert.

Da die weitverbreiteten Begriffe Mutation und Polymorphismus häufig zu Verwirrung geführt haben, wird von den ACMG-Richtlinien empfohlen, bei-

de Begriffe durch „Variante“ mit den folgenden Zusätzen zu ersetzen: (i) benigne, (ii) wahrscheinlich benigne, (iii) unklare Signifikanz, (iv) wahrscheinlich pathogen oder (v) pathogen. Um eine Variante zu klassifizieren, müssen gemäß den ACMG-Richtlinien umfangreiche Informationen zusammengetragen und bewertet werden. Jedes Kriterium wird dabei nach einem bestimmten Grad gewichtet: (i) stark benigne, (ii) unterstützend benigne, (iii) unterstützend pathogen, (iv) moderat pathogen, (v) stark pathogen und (vi) sehr stark pathogen. Ein wesentlicher Aspekt ist die Frequenz

der Varianten in der Gesamtbevölkerung. Varianten, die in großen Bevölkerungsdatenbanken wie der „genome aggregation database (gnomAD)“ nicht oder nur bei einzelnen heterozygoten Trägern nachgewiesen wurden, erhalten ein moderat pathogenes Kriterium. Varianten mit einer Allelfrequenz von über 5 % werden als benigne klassifiziert. Tritt die Variante bei mehr als 1:2500 Personen auf und ist demnach häufiger als die Prävalenz des LQTS, wird dies als starker Hinweis für ihre Benignität gewertet. Die Analyse großer Kontrollkohorten hat dazu geführt, dass im

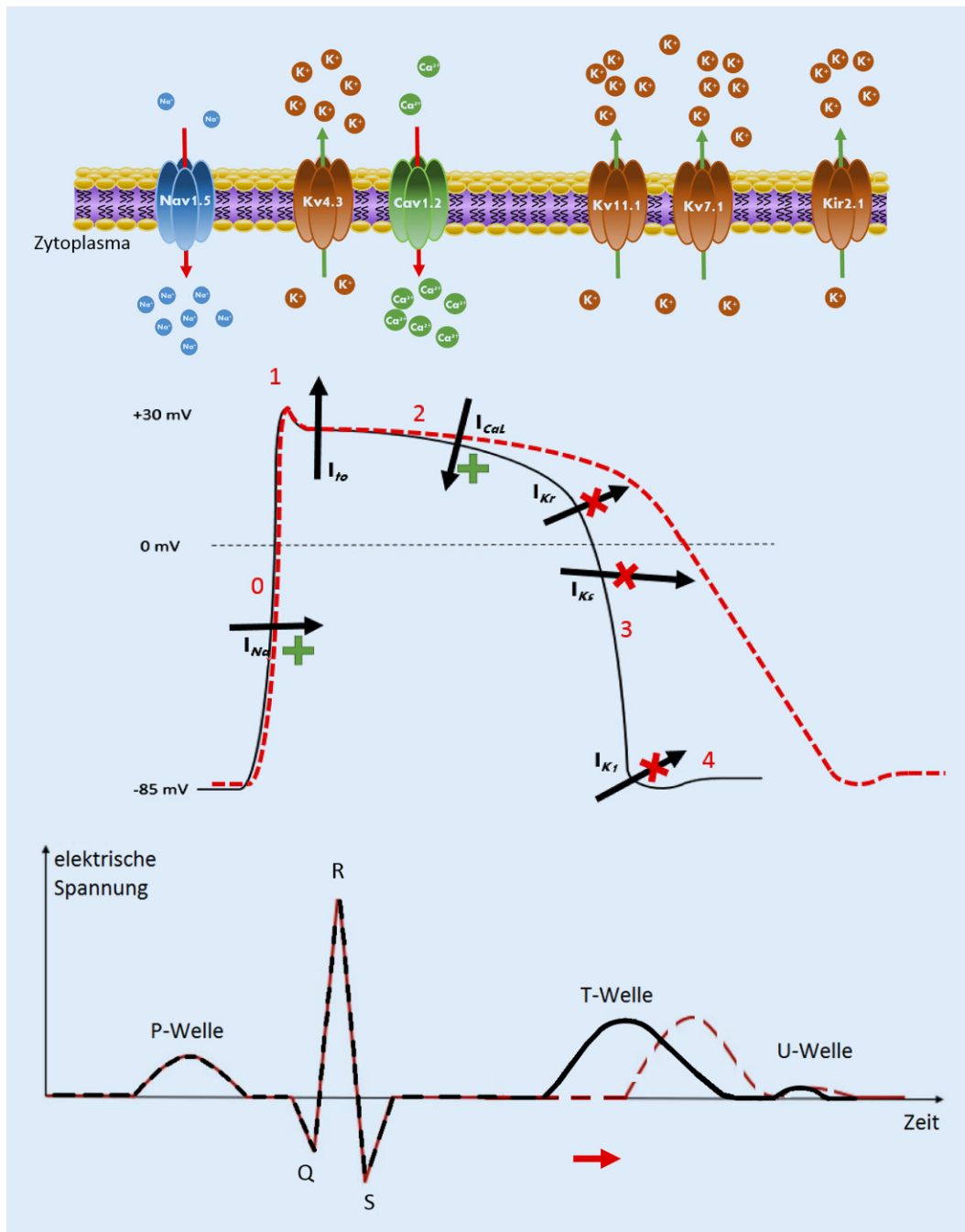


Abb. 1 ▲ Elektrophysiologie des LQTS (oben und Mitte): Varianten in den repolarisierenden Kaliumkanalgen *KCNQ1* (Kv7.1) und *KCNH2* (Kv11.1), die einen Funktionsverlust zur Folge haben, sowie Varianten im Natriumkanalgen *SCN5A* (Nav1.5) oder im Kalziumkanalgen *CACNA1C* (Cav1.2), die eine gesteigerte Kanalaktivität bewirken, führen zur Verlängerung der QT-Zeit und somit zum LQTS. Ionenströme, die sich an den verschiedenen Phasen des kardialen Aktionspotenzials beteiligen: (0) Depolarisation, (1) frühe Repolarisation (2) Plateauphase (3), Ende der Repolarisation (3), Ruhepotenzial (4). Phasen des EKGs (unten)

Laufe der letzten Jahre zahlreiche LQTS-Genvarianten nachträglich als benigne klassifiziert werden mussten [10].

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die funktionelle Relevanz. Hierzu sind experimentelle Daten zu bewerten, wobei Studien am Tiermodell höher zu bewer-

ten sind als In-vitro-Studien [11]. Auch die Lokalisation der Variante in funktionellen Domänen oder Hot-Spot-Regionen spielt bei der Bewertung eine Rolle. Dabei können diese Regionen im gleichen Gen für unterschiedliche Indikationen differieren (Abb. 3). Gelegentlich

sind auch Segregationsanalysen hilfreich. Dabei muss, ausgehend vom Indexpatienten, die Anzahl der Meiosen (m) zu den betroffenen Anlageträgern bestimmt werden ($N = (1/2)^m$) [12]. Bei einer singulären Familie sind mindestens drei Meiosen mit Ko-Segregation nötig, um ein

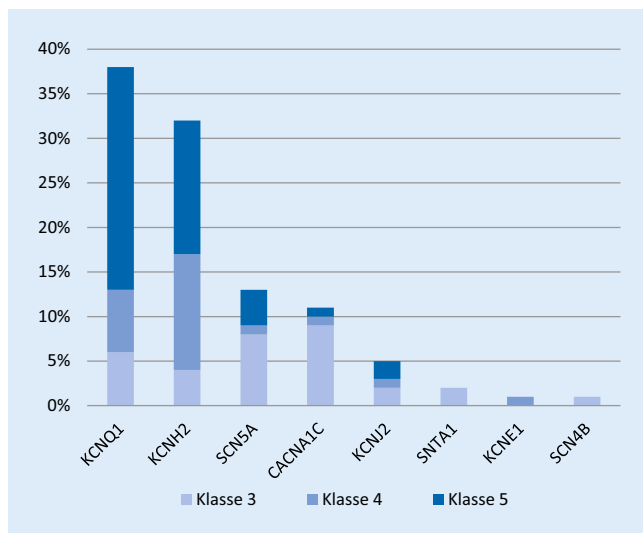


Abb. 2 ▲ Relative Variantenverteilung aus ca. 650 „Next-generation Sequencing (NGS)“-Analysen im eigenen LQTS-Kollektiv

unterstützendes Argument für eine angenommene Pathogenität zu erzielen. In einer Familie mit nachgewiesener CACNA1C-Variante (p.[Arg860Pro]) konnte diese unter anderem wegen ihrer Ko-Segregation mit dem Phänotyp (8/12 Anlageträgern waren bereits klinisch symptomatisch) als pathogen vorgenommen werden (■ **Abb. 4**). Aufgrund der acht Meiosen, ausgehend vom Indexpatienten, errechnet sich $N = 1/256$ und somit $< 1/32$, ein starkes Argument für Pathogenität. Charakteristisch war eine nur mäßig verlängerte QTc in Kombination mit Bradykardie und einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod. Die gleiche Variante wurde in unserem Kollektiv noch in einer weiteren Familie mit vergleichbarer Symptomatik nachgewiesen. Sie ist im Bereich der PEST-Domäne lokalisiert, die eine Erkennungssequenz für die Degradierung des Kanalproteins darstellt. Varianten in dieser Region führen zur Stabilisierung mit GoF durch vermehrten Kalziumeinstrom und konsekutiv zum LQT8.

Limitationen der ACMG-Richtlinien

Bei der Klassifikation gemäß den ACMG-Richtlinien stoßen Anwender immer wieder auf Unzulänglichkeiten. Spezifische Charakteristika bestimmter Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt. So ist beim LQTS bekannt, dass

selbst schwerwiegend pathogene Varianten eine unvollständige Penetranz aufweisen, also nicht bei jedem Träger zum LQTS führen [13]. Auch können einzelne Varianten, wie p.(Asp85Asn) in *KCNE1*, p.(Arg176Trp) *KCNH2* oder p.(Ser1103Tyr) in *SCN5A*, trotz positiver Segregationsanalysen und nachweislichem Funktionsdefizit häufiger als die Prävalenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung auftreten. Nach den ACMG-Richtlinien wäre eine Klassifizierung dieser Varianten als VUS angemessen. Nach unserer Auffassung wäre es jedoch vorzuziehen, solche Varianten nicht als VUS, sondern als „pathogene Varianten mit unvollständiger Penetranz“ oder als „funktionelle Risikoallele“ zu bezeichnen, da sie zwar vermutlich nicht alleinig, aber im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren (z. B. Lebensstil, Kaliumspiegel, hormoneller Status, fiebrige Infekte, individuelle Disposition und Repolarisationsreserve) durchaus zum LQTS führen können [8]. Sie werden oft mit milden Krankheitsverläufen in Zusammenhang gebracht, aber auch bei Kindern mit Torsaden als einzige Ursache nachgewiesen, sodass die Erkrankung bei Trägern solcher Varianten nicht per se als „milde Form des LQTS“ eingeordnet werden sollte [14, 15]. Darüber hinaus führt die unvollständige Penetranz dazu, dass bei umfangreichen familiären Analysen klinisch unauffällige Anlageträger identifiziert

werden, was zur Abwertung der Pathogenität von Varianten führt. Demzufolge entstehen aufgrund der ACMG-Richtlinien spezifische Einschränkungen, die sich negativ auf die molekulargenetische Befundung auswirken. Eine LQTS-spezifische Version der ACMG-Richtlinien wäre wünschenswert. Varianten in Genen, deren Kausalität nicht erwiesen oder zweifelhaft ist, sollten in der Regel als VUS bewertet werden. Eine sehr differenzierte Weiterentwicklung der ACMG-Richtlinien findet sich im System Sherloc [16]. Dabei werden zum Beispiel in Abhängigkeit vom Erbgang und der Frequenz in der Gesamtbevölkerung 0–5 Punkte für Pathogenität oder Benignität vergeben. Es können auch differenziert 0–2,5 Punkte für die Beeinträchtigung der Proteinfunktion sowie für Spleißeffekte vergeben werden. Dies ist sinnvoll, da auch Spleißvarianten, wie z. B. an Position +5G>A/C/T, bekanntermaßen relevant sind, in den ACMG-Richtlinien aber bisher nicht berücksichtigt werden. Außerdem werden klinische Informationen wesentlich stärker gewichtet. Auch die britischen Richtlinien können die ACMG-Richtlinien sinnvoll ergänzen [17]. Falls keine Weiterentwicklung der ACMG-Richtlinien erfolgt, besteht die Gefahr, dass jedes Labor wieder ein individuelles Klassifizierungssystem verwendet.

Genotyp-Phänotyp-Beziehung

Seit vielen Jahren wird auch beim LQTS versucht, eindeutige Genotyp-Phänotyp-Beziehungen zu ermitteln, die spezifische oder gar personalisierte Therapien ermöglichen würden. Das jeweils betroffene Gen, der Variantentyp und die Lokalisation der Variante sind kritische Faktoren für die Risikostratifizierung. Varianten in der Transmembran- und der Porenregion der Gene *KCNQ1* und *KCNH2* führen zu einem signifikant höheren Risiko als Varianten in den Bereichen zwischen den Transmembrandomänen von *SCN5A* [18]. Die Wahrscheinlichkeit der Pathogenität wurde in Abhängigkeit von der Domäne für Missense-Varianten mit 0–100 % angegeben, wobei LoF-Varianten der Gene *KCNQ1* und *KCNH2* unabhängig von der

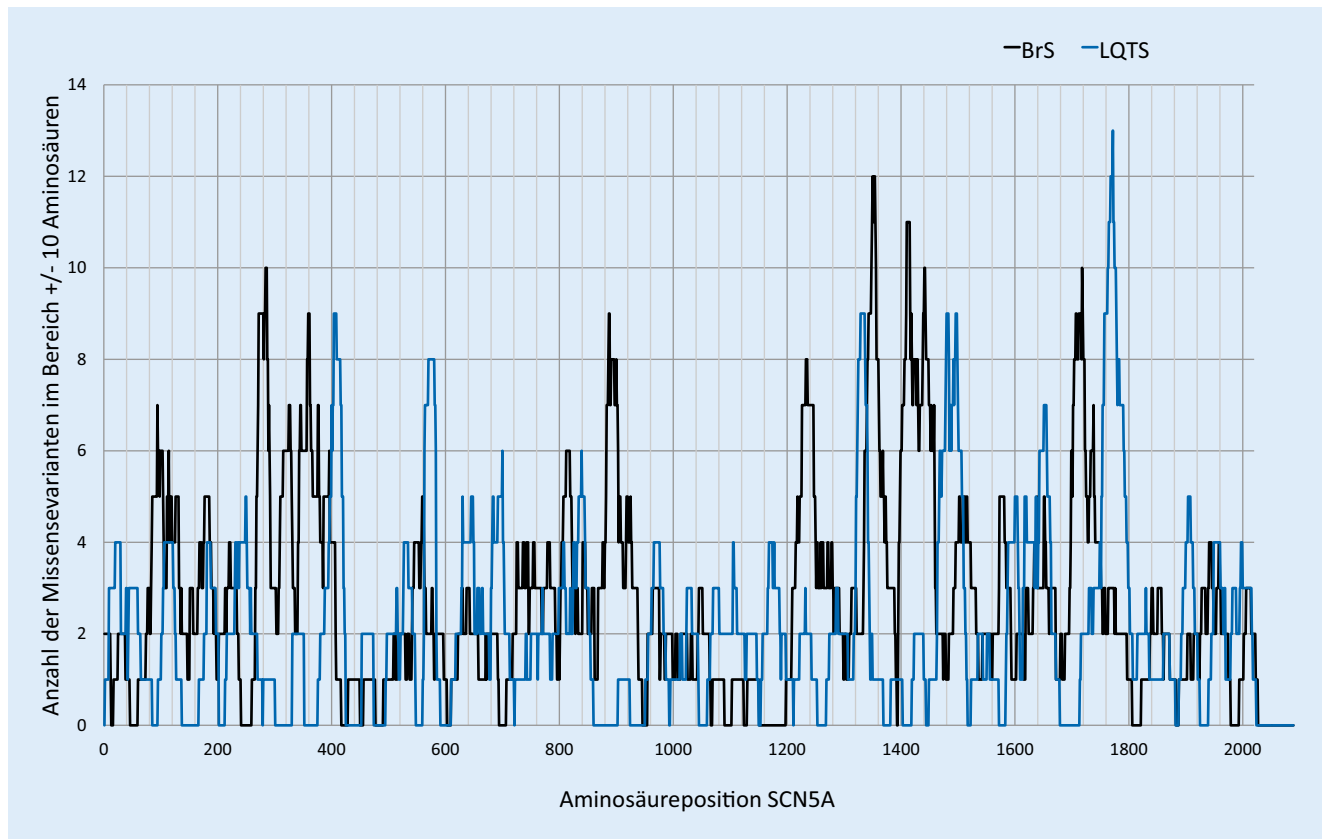


Abb. 3 ▲ SCN5A-Hotspots bei Brugada-Syndrom (BrS)/Long QT-Syndrom (LQTS): Summe der Human Gene Mutation Database (HGMD®)-Varianten für jede Aminosäureposition im Bereich von +/- 10 Codons, BrS (schwarz), LQTS (blau)

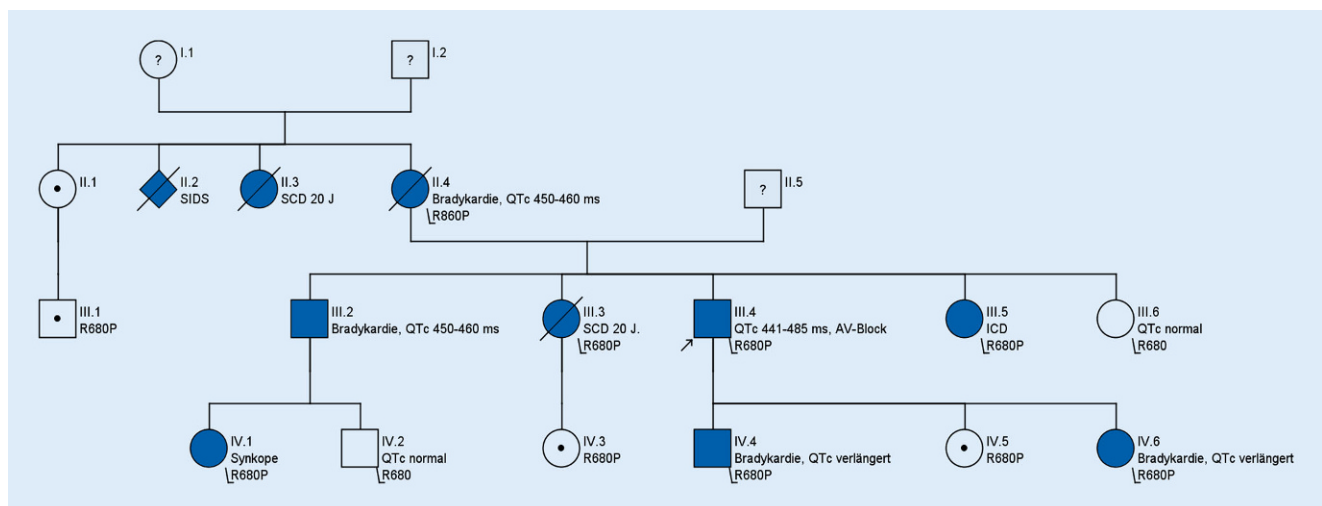


Abb. 4 ▲ LQT8-Familie. Der Stammbaum wurde mit dem Pedigree Chart Designer der Firma CeGaT (Firma CeGaT GmbH, Tübingen, Deutschland) erstellt

Lokalisation mit 99% Wahrscheinlichkeit pathogen waren. Allerdings wurde ein hohes Risiko für *KCNQ1*-Varianten im zytoplasmatischen Loop ermittelt [19]. Patienten mit diesen Varianten sprachen besonders gut auf β -Blocker-Therapie an. Obwohl das Risiko für kar-

diale Ereignisse primär stark von der QTc abhängt [20], haben auch Anlageträger von pathogenen Varianten mit normaler QTc ein erhöhtes Risiko, insbesondere, wenn sie Missense-Varianten in Transmembranregionen aufweisen [21]. LoF-Varianten im *KCNQ1*-Gen führen in der

Regel zu mildereren Krankheitsverläufen als dominant-negativ wirkende Varianten [22]. Dies hängt damit zusammen, dass die Pore in Form eines Homo-Tetramers gebildet wird. Das höchste (auch retrospektive) Risiko wurde für Anlageträger von mehreren oder ho-

Tab. 2 Fälle aus unserem Kollektiv mit mehreren Varianten und schwerwiegendem Phänotyp

Fall	Klinik	Genetik
9-jährige Patientin	Mehrfach reanimiert QTc >500 ms	Pathogene Variante p.(Tyr611His), <i>KCNH2</i> w. pathogene Variante p.(Arg883Trp), <i>KCNH2</i>
7-jähriger Patient	Reanimation QTc +++ Plötzlicher Herztod des Vaters (20 Jahre)	Pathogene Variante p.(Gly146Ser), <i>KCNJ2</i> Variante unklarer Signifikanz p.(Pro923Leu), <i>KCNH2</i> Risikofaktor Reizleitung p.(Ser100Gly), <i>PRKAG2</i>
7-jähriger Patient	QTc >520 ms Synkopen	Pathogene homozygote Variante p.(Arg632Glnfs*20), <i>KCNQ1</i>
38-jährige Patientin	QTc 560 ms Synkopen	Pathogene homozygote Variante p.(Arg632Glnfs*20), <i>KCNQ1</i>
15-jähriger Patient	QTc 520 ms polym. ventr. Tachykardie	Pathogene homozygote Variante p.(Gln139*), <i>TECRL</i>

mozygoten Varianten im gleichen oder in mehreren Genen, zu denen auch Patienten mit dem seltenen Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom zählen, ermittelt, die offensichtlich gemeinschaftlich zum Phänotyp beitragen (■ Tab. 2; [23, 24]). Dies gilt insbesondere für Patienten, die schon einen plötzlichen Herzstillstand oder Synkopen erlitten. Auch Patienten mit LQT8 haben ein sehr hohes Risiko [25]. Die meisten Patienten mit Kaliumkanaldefekten werden erfolgreich mit den β -Blockern Naldolol oder Propranolol therapiert. Bei manchen Patienten kommt es trotz β -Blocker-Therapie zu kardialen Ereignissen, sodass eine links-kardiale Sympathikus-Denervation oder eine ICD-Implantation indiziert ist. Patienten mit SCN5A-Varianten scheinen von Mexiletine zu profitieren [26].

Praktische Implikationen für die humangenetische Beratung

Auch in Zeiten von NGS mit derzeit 18 „LQTS-Genen“ bleibt eine „diagnostische Lücke“ von mindestens 25 %, was bei einer Erkrankung mit reduzierter Penetranz und variabler Expressivität, aber eindeutigen therapeutischen bzw. prophylaktischen Konsequenzen für Träger pathogener Varianten unbefriedigend ist. Für Varianten in den drei Hauptgenen sind zum Teil Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bekannt [27], auch die Tatsache, dass biallelische Varianten auch außerhalb der bekannten autosomal-rezessiv vererbten Formen einen schweren Phänotyp verursachen (s. ■ Tab. 2).

Problematisch bleiben Varianten unklarer Signifikanz sowohl für den beratenden Humangenetiker als auch für den Kliniker, da sie weder zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose beim Indexpatienten geeignet sind noch zur Identifikation weiterer potenzieller Risikopersonen in der Familie.

Korrespondenzadresse

Dr. Christoph Marschall
Abteilung Molekulargenetik,
MVZ Martinsried GmbH
Lochhamer Str. 29, 82152 Martinsried,
Deutschland
marschall@medizinische-genetik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Marschall, A. Moscu-Gregor und I. Rost geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Giudicessi J et al (2018) The genetic architecture of long QT syndrome: a critical reappraisal. *Trends Cardiovasc Med* 28:453–464
- Priori S et al (2013) Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 15:1389–1406
- Tester D et al (2014) Genetics of long QT syndrome. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 10:29–33
- Beckmann B et al (2016) Genetische Arrhythmiesyndrome ohne strukturelle Herzerkrankung. *Kardiologie Up2date*. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102278>
- Schwartz P et al (2012) Long-QT syndrome from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:868–877
- Benito B et al (2013) Sudden death in patients without structural heart disease. *Rev Española Cardiol* 13:14–23
- Priori S et al (2015) ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 36:2793–2867
- Giudicessi J et al (2018) Classification and reporting of potentially pro-Arrhythmic common genetic variation in long QT syndrome genetic testing. *Circulation* 137:619–630
- Richards S et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 17:405–524
- Refsgaard L et al (2012) High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *Eur J Hum Genet* 8:905–908
- Jou C et al (2013) An in vivo cardiac assay to determine the functional consequences of putative long QT syndrome mutations. *Circ Res* 112:826–830
- Jarvis G et al (2016) Consideration of cosegregation in the pathogenicity classification of genomic variants. *Am J Hum Genet* 98:1077–1081
- Priori S et al (1999) Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 99:529–533
- Donner B et al (2011) A presumably benign human ether-a-go-go-related gene mutation (R176W) with a malignant primary manifestation of long QT syndrome. *Cardiol Young* 22:360–363
- Marjamaa A et al (2009) High prevalence of four long QT syndrome founder mutations in the Finnish population. *Ann Med* 41:234–240
- Nykamp K et al (2017) Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. *Genet Med* 19:1105–1117
- Ellard S et al (2019) ACGS best practice guidelines for variant classification 2019. Association for Clinical Genomic Science. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>
- Kapa S (2009) Genetic testing for long-QT syndrome distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation* 120:1752–1760
- Barsheshet A et al (2012) Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. *Circulation* 125:1988–1996
- Barsheshet A et al (2013) Genotype-specific risk stratification and management of patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 18:499–509
- Goldenberg I et al (2011) Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-

- confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 57:51–59
22. Moss A et al (2007) Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 115:2481–2489
23. Hoorntje T et al (1999) Homozygous premature truncation of the HERG protein. *Circulation* 100:1264–1267
24. Giudicessi J et al (2013) Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 38:417–455
25. Splawski I et al (2004) Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 119:19–31
26. Mazzanti A et al (2016) Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol* 67:1053–1058
27. Wilde A et al (2017) Channelopathies, genetic testing and risk stratification. *Int J Cardiol* 237:53–55

Hier steht eine Anzeige.

