

Geneetika rakendused kardioloogias

Kai Muru

Meditsiinigeneetik-pediaater


Kliinilise geneetika keskus, Ühendlabor

Tartu Ülikooli kliinikum

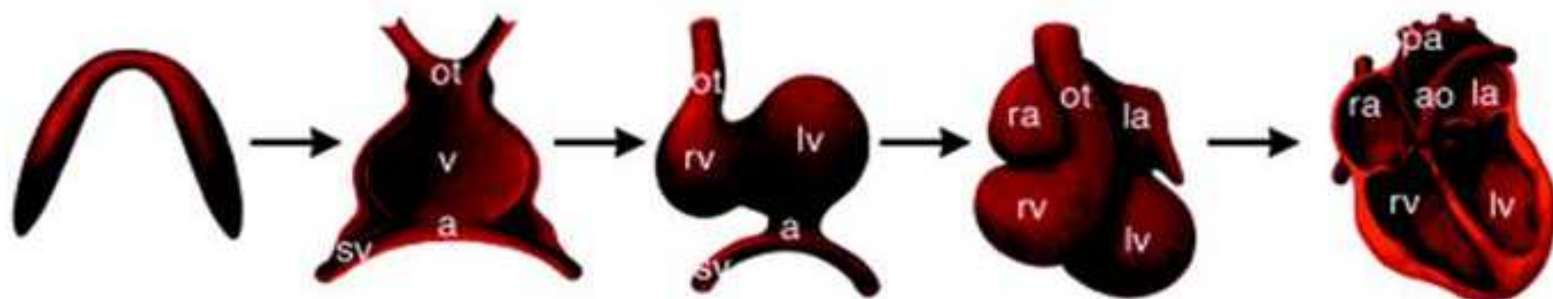
Geneetilise konsultatsiooni ja uuringute eesmärk

JÕUDA HAIGUSE DIAGNOOSINI

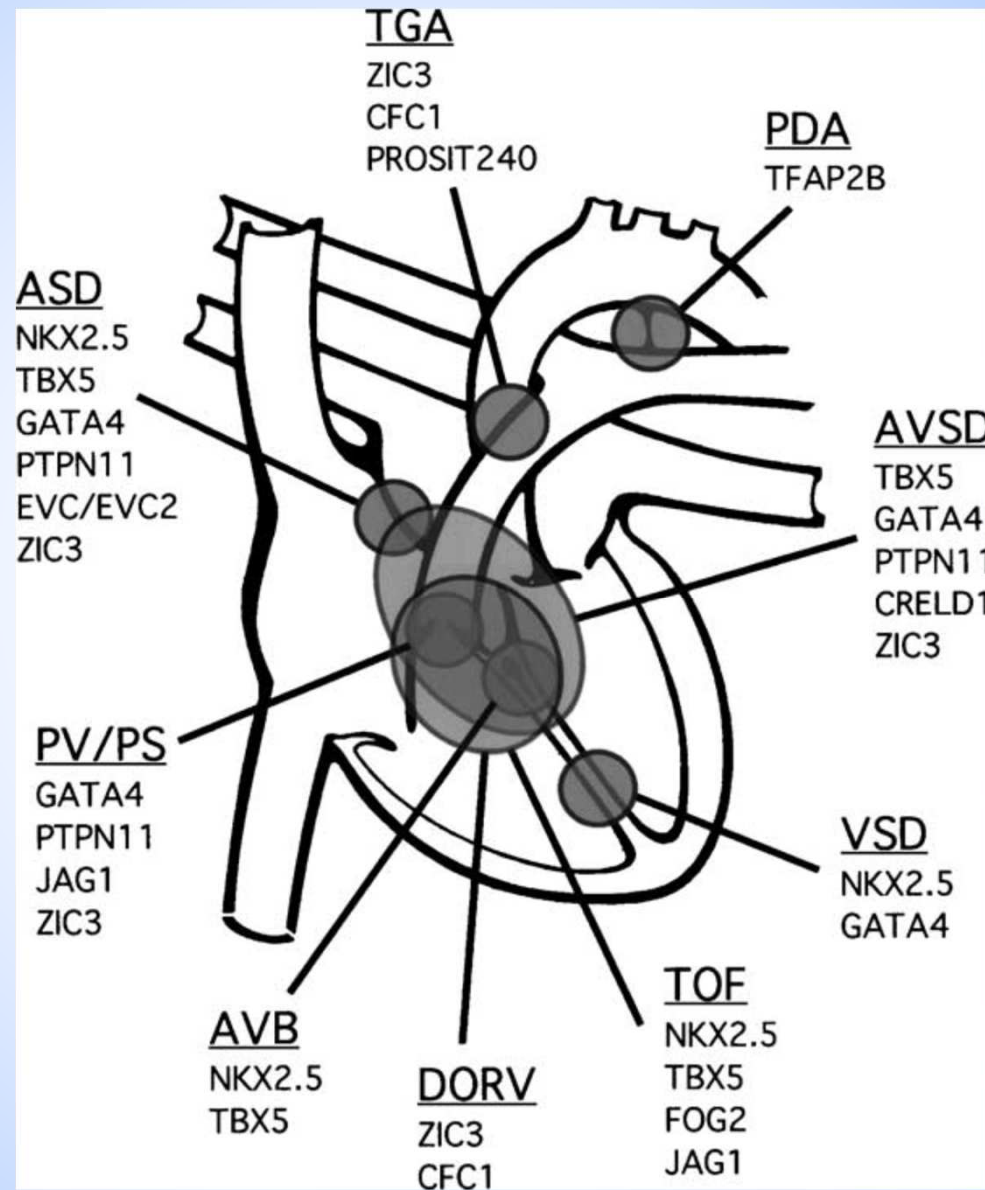
- Annab selgust ning selgitab probleemi põhjust
- Võimaldab
 - planeerida jälgimist
 - Ravi
 - Üle 200 pärilikul haigusel on olemas ravi
 - Sümptomaatiline ravi
 - Anda perele kordusrisk
 - Planeerida sünnieelset diagnostikat

- 
- ▶ Kaasasündinud südamerikked
 - ▶ Kardiomüopaatiad:
 - ▶ Hüpertroofiline kardiomüopaatia
 - ▶ Dilatatiivne kardiomüopaatia
 - ▶ Kardiomüopaatia <10 aastasel lapsel
 - ▶ Südame rütmihäired
 - ▶ Pika QT sündroom
 - ▶

Stadium:	Südame kaar	Lineaarse südame toru	Südame kaardumine ehk <i>looping</i>	Kambrite formeerumine	Maturatsioon/septatsioon
Häär (embrüo vanus päevades)	7,5	8,5	9	10	12
Irimene (loote vanus päevades)	15	20	28	32	50 – sünd



Arengetapid	Südame kaar	Lineaarse südame toru	Südame kaardumine ehk <i>looping</i>	Kambrite formeerumine	Maturatsioon/septatsioon
<ul style="list-style-type: none"> südame diferentseerumine 	<ul style="list-style-type: none"> migratsioon keskjoonele südame toru formeerumine AP muster südalõõb 	<ul style="list-style-type: none"> kambrite formeerumise algus kaardumine ehk <i>looping</i> paremale 	<ul style="list-style-type: none"> kambrite formeeruvad trabekulatsioon klapihõlmade moodustumine väljavoolutrakti moodustumine varajane juhtesüsteem 	<ul style="list-style-type: none"> klappide formeerumine septatsioon areneb juhtesüsteem suured veresooneid 	
Potentsiaalne rike	<ul style="list-style-type: none"> ? 	<ul style="list-style-type: none"> <i>cardia bifida</i> lateraalsuse defektid 	<ul style="list-style-type: none"> lateraalsuse defektid hüoplastiline vasak pool hüoplastiline parem pool 	<ul style="list-style-type: none"> konotrunkaalsed defektid klapi defektid DORV AV-kanali defektid Fallot' tetraad 	<ul style="list-style-type: none"> ASD/VSD DORV AV-kanali defektid Fallot' tetraad Juhtehäired



Isoleeritud kaasasündinud südamerike

- Multifaktoriaalne
- Polügeenne
- Monogeenne
- Välisfaktorite poolt põhjustatud
- Ema haigustest põhjustatud
- Ebaselge põhjus

Kaasasündinud südamerike, millele kaasneb teisi probleeme/arengurikkeid

- Kromosoomipatoloogia
- Geneetiline sündroom
- Ebaselge etioloogiaga arengurikked/probleemid

Format: Abstract

Send to

Prenat Diagn. 2016 Apr;36(4):321-7. doi: 10.1002/pd.4782. Epub 2016 Mar 8.

Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing.

Zhu X¹, Li J¹, Ru T¹, Wang Y², Xu Y¹, Yang Y¹, Wu X¹, Cram DS³, Hu Y¹.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To determine the type and frequency of pathogenic chromosomal abnormalities in fetuses diagnosed with congenital heart disease (CHD) using chromosomal microarray analysis (CMA) and validate next-generation sequencing as an alternative diagnostic method.

METHOD: Chromosomal aneuploidies and submicroscopic copy number variations (CNVs) were identified in amniocytes DNA samples from CHD fetuses using high-resolution CMA and copy number variation sequencing (CNV-Seq).

RESULT: Overall, 21 of 115 CHD fetuses (18.3%) referred for CMA had a pathogenic chromosomal anomaly. In six of 73 fetuses (8.2%) with an isolated CHD, CMA identified two cases of DiGeorge syndrome, and one case each of 1q21.1 microdeletion, 16p11.2 microdeletion and Angelman/Prader Willi syndromes, and 22q11.21 microduplication syndrome. In 12 of 42 fetuses (28.6%) with CHD and additional structural abnormalities, CMA identified eight whole or partial trisomies (19.0%), five CNVs (11.9%) associated with DiGeorge, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, Cri du Chat and Blepharophimosis, Ptosis, and Epicanthus Inversus syndromes and four other rare pathogenic CNVs (9.5%). Overall, there was a 100% diagnostic concordance between CMA and CNV-Seq for detecting all 21 pathogenic chromosomal abnormalities associated with CHD.

CONCLUSION: CMA and CNV-Seq are reliable and accurate prenatal techniques for identifying pathogenic fetal chromosomal abnormalities associated with cardiac defects. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

© 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Clin Genet.](#) 2019 Mar 14. doi: 10.1111/cge.13536. [Epub ahead of print]

Lessons from exome sequencing in prenatally diagnosed heart defects: A basis for prenatal testing.

[Westphal DS](#)^{1,2}, [Leszinski GS](#)¹, [Rieger-Fackeldey E](#)³, [Graf E](#)², [Weirich G](#)⁴, [Meitinger T](#)^{1,2}, [Ostermayer E](#)⁵, [Oberhoffer R](#)⁶, [Wagner M](#)^{1,7}.

⊕ Author information

Abstract

Congenital heart defects (CHDs) are the most common birth defect with 30%-40% being explained by genetic aberrations. With next generation sequencing becoming widely available, we sought to evaluate the clinical utility of exome sequencing (ES) in prenatally diagnosed CHD. We retrospectively analyzed the diagnostic yield as well as non-conclusive and incidental findings in 30 cases with prenatally diagnosed CHDs using ES, mostly as parent-child trios. A genetic diagnosis was established in 20% (6/30). Non-conclusive results were found in 13% (4/30) and incidental findings in 10% (3/30). There was a phenotypic discrepancy between reported prenatal and postnatal extracardiac findings in 40% (8/20). However, none of these additional, postnatal findings altered the genetic diagnosis. Herein, ES in prenatally diagnosed CHDs results in a comparably high diagnostic yield. There was a significant proportion of incidental findings and variants of unknown significance as well as potentially pathogenic variants in novel disease genes. Such findings can bedevil genetic counseling and decision making for pregnancy termination. Despite the small cohort size, our data serve as a first basis to evaluate the value of prenatal ES in CHD for further studies emerging in the near future.

© 2019 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS: clinical genetics; congenital heart disease; exome sequencing; genetics; prenatal

PMID: 30868567 DOI: [10.1111/cge.13536](#)

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Clin Genet.](#) 2019 Mar 14. doi: 10.1111/cge.13536. [Epub ahead of print]

Lessons from exome sequencing in prenatally diagnosed heart defects: A basis for prenatal testing.

[Westphal DS](#)^{1,2}, [Leszinski GS](#)¹, [Rieger-Fackeldev E](#)³, [Graf E](#)², [Weirich G](#)⁴, [Meitinger T](#)^{1,2}, [Ostermayer E](#)⁵, [Oberhoffer R](#)⁶, [Wagner M](#)^{1,7}.

⊕ Author information

Abstract

Congenital heart defects (CHDs) are the most common birth defect with 30%-40% being explained by genetic aberrations. With next generation sequencing becoming widely available, we sought to evaluate the clinical utility of exome sequencing (ES) in prenatally diagnosed CHD. We retrospectively analyzed the diagnostic yield as well as non-conclusive and incidental findings in 30 cases with prenatally diagnosed CHDs using ES, mostly as parent-child trios. A genetic diagnosis was established in 20% (6/30). Non-conclusive results were found in 13% (4/30) and incidental findings in 10% (3/30). There was a phenotypic discrepancy between reported prenatal and postnatal extracardiac findings in 40% (6/20). However, none of these additional, postnatal findings altered the genetic diagnosis. Herein, ES in prenatally diagnosed CHDs results in a comparably high diagnostic yield. There was a significant proportion of incidental findings and variants of unknown significance as well as potentially pathogenic variants in novel disease genes. Such findings can bedevil genetic counseling and decision making for pregnancy termination. Despite the small cohort size, our data serve as a first basis to evaluate the value of prenatal ES in CHD for further studies emerging in the near future.

© 2019 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS: clinical genetics; congenital heart disease; exome sequencing; genetics; prenatal

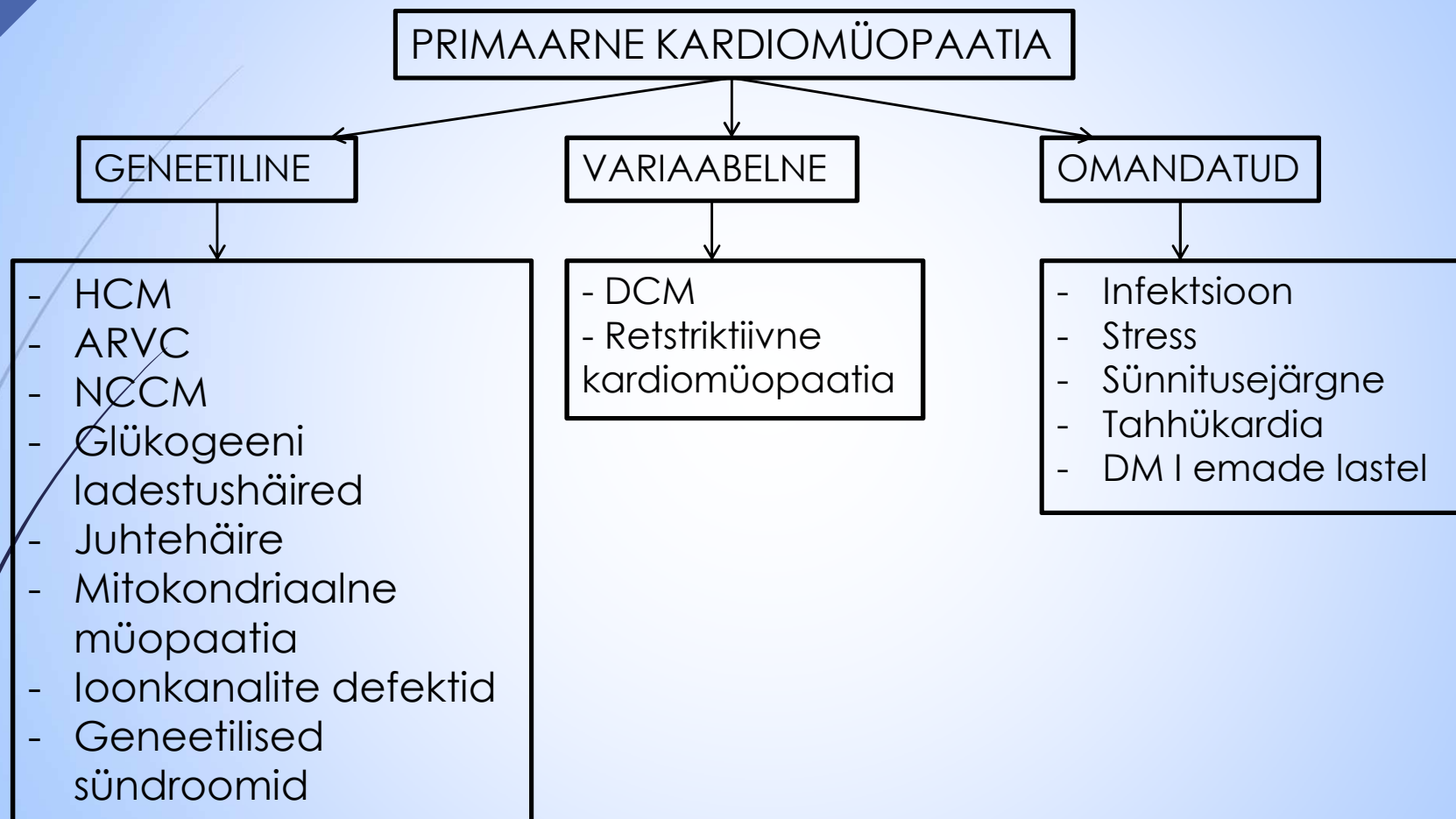
PMID: 30868567 DOI: [10.1111/cge.13536](https://doi.org/10.1111/cge.13536)

Isoleeritud kaasasündinud
südamerike

- Multifaktoriaalne
- Polügeenne
- Monogeenne
- Välisfaktorite poolt põhjustatud
- Ema haigustest põhjustatud
- Ebaselge põhjus

Kaasasündinud
südamerike, millele
kaasneb teisi
probleeme/arengurikkeid

- Kromosoomipatoloogia
- Geneetiline sündroom
- Ebaselge etioloogiaga
arengurikked/probleemid



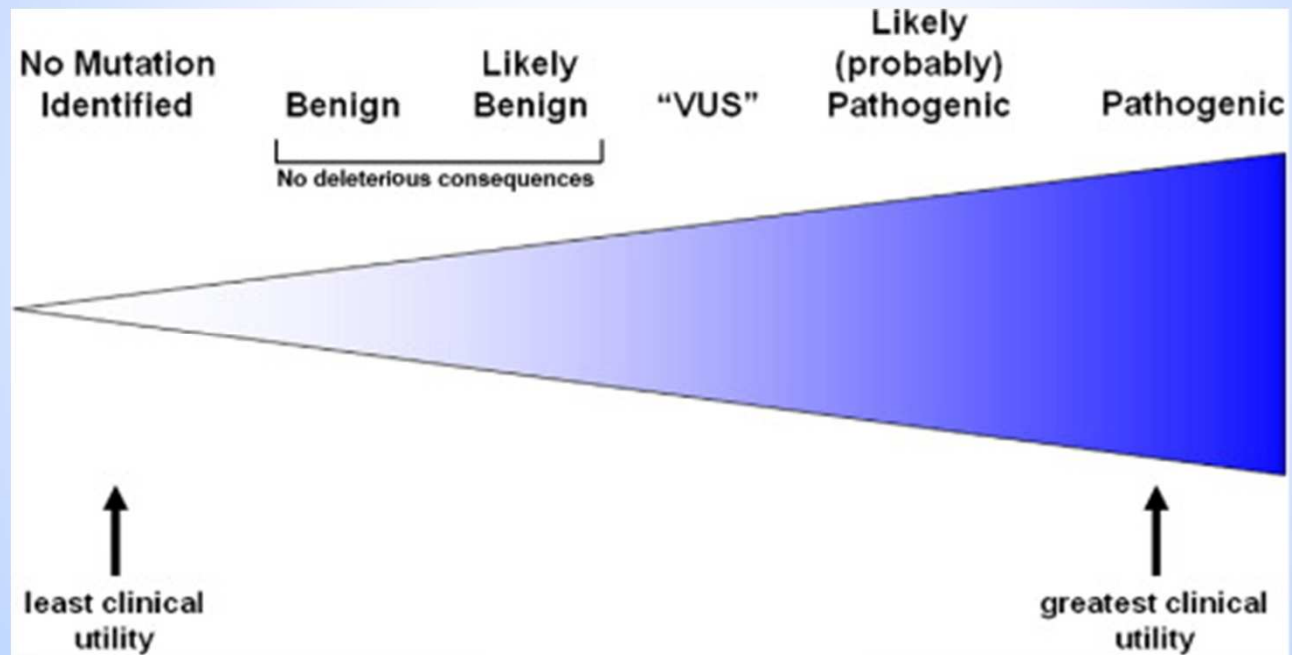
Hüpertroofiline kardiomüopaatia (HCM)

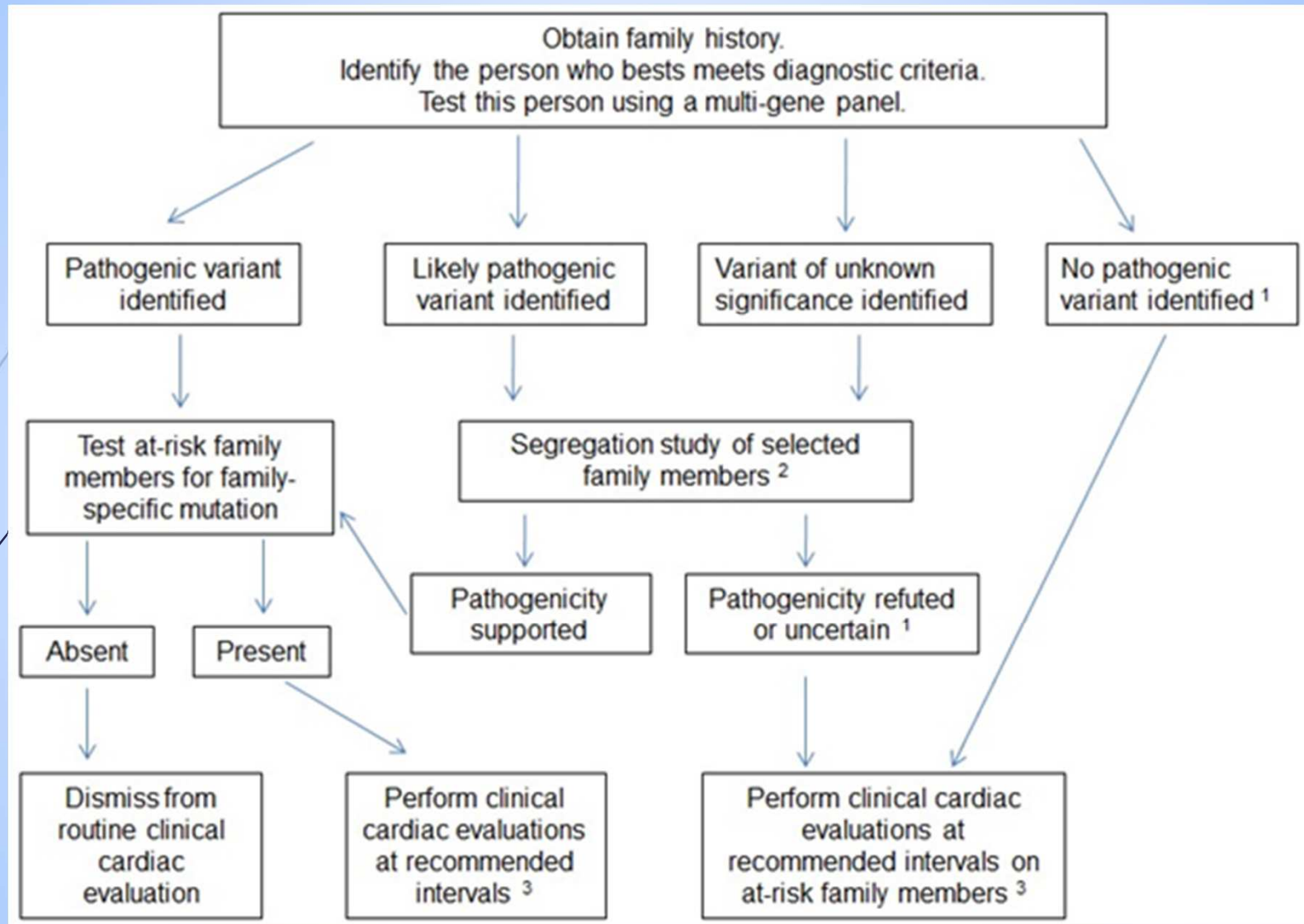
Peamised geenid: *MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, AVTV1, ACTN2, CSRP3, PLN, TTR, PRKAG2, LAMP2, GLA*

Diferentsiaaldiagnostiliselt mõtleb geneetik

- ▶ Ainevahetushaigused:
 - ▶ Glükogeeni ladestushäired: Danon haigus (*LAMP2* geeni mutatsioonid); Pompe haigus, *PRKAG2* geeni mutatsioonidega seotud; amüloidoos; Fabry haigus; mukopolüsahharidoosid; mitokondriaalsed haigused; rasvhapete oksüdatsioonidefektid
- ▶ Geneetilised sündroomid:
 - ▶ RAS-opaatiaid (Noonani sündroom, LEOPARD sündroom jt)
 - ▶ Beckwith-Wiedemanni sündroom, Pallister-Killiani sündroom
- ▶ Friedreich'i ataksia

Geneetilise leiu tõlgendamine





Cardiomyopathy Phenotype	Interval if genetic testing is negative and/or if clinical family screening is negative	Screening interval if a mutation is present	Level of Evidence
Hypertrophic	Every 3 years until 30 years of age, except yearly during puberty; after 30 years, if symptoms develop	Every 3 years until 30 years of age, except yearly during puberty; every 5 years thereafter.	B
Dilated	Every 3–5 years beginning in childhood	Yearly in childhood; every 1–3 years in adults.	B
ARVD/C	Every 3–5 years after age 10	Yearly after age 10 to 50 years of age.	C
LVNC	Every 3 years beginning in childhood	Yearly in childhood; every 1–3 years in adults.	C
Restrictive	Every 3–5 years beginning in adulthood	Yearly in childhood; every 1–3 years in adults.	C

Hersberger, et al.,
2009

Dilatatiivne kardiomüopaatia (DCM)

- ▶ Peamised geenid: *TTN*, *LMNA*, *MYH7*, *TNNT2*, *BAG3*, *RBM20*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TPM1*, *SCNA5A*, *PLN*
- ▶ Diferentsiaaldiagnostiliselt mõtleb geneetik:
 - ▶ Neurolmuskulaarne haigus: DMD/BMD; LGMD; MD; Laing distaalne müopaatia (*MYH7*)
 - ▶ Ainevahetushaigus: mitokondriaalne müopaatia; rasvhapete oksüdatsioonidefektid; Fabry haigus; mukopolüsahharidoosid; Hemokromatoos
 - ▶ Carvajal sündroom / Naxos haigus
 - ▶ Fanconi aneemia /Blackfani-Diamondi aneemia
- ▶ Geneetilisel testimisel leitakse põhjus 10-40% juhtudel

Kadiomüopaatiad ja geneetiline testimine

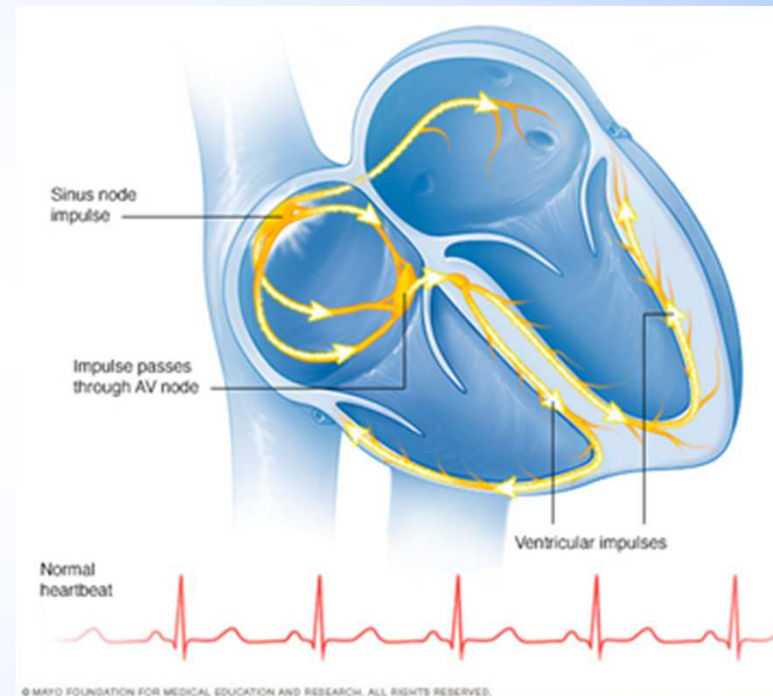
- ▶ 2008 aastal koostati Heart Failure Society of America (HFSA) poolt esimene juhend/ seisukohavõtt kadiomüopaatiate korral geneetilise testimise suhtes (Hershberger et al., 2009)
- ▶ 2018 aastal uuendati antud juhendit America College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ja HFSA poolt ning toimib kui praktiline juhend ja hetkeseisu hindamine (Hershberger et al., 2018)

Rütmihäired

- ▶ Tahhükardia
- ▶ Bradükardia
- ▶ Ebaregulaarne rütm

Pärilikud rütmihäired

- ▶ Pika QT sündroom (LQTS)
- ▶ Lühikese QT sündroom (SQTS)
- ▶ Brugada sündroom
- ▶ Katehoolamiinergiline polümorfne ventrikulaarne tahhükardia (CPVT)



Pika QT sündroom (LQTS)

- ▶ Sagedus 1:2000
- ▶ Sümptomiteta - - sünkoop - - *torsades de pointes* - - äkksurm (1-3%)
- ▶ Esimene episood on sageli puberteedieas (13-16 aasta vanuses)
- ▶ 13 alavormi (LQTS1- LQTS13)
- ▶ Geene 15
- ▶ Sagedasemad:
 - ▶ Romano-Ward sündroom – AD (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*)
 - ▶ Jervell/Lange-Nielsen sündroom (kaasuvana kuulmislanguus) - AR, geenid (*KCNQ1, KCNE1* homosügootne või liitheterosügootne leid)
- ▶ Geenipaneelil testimisel leitakse haigusseoseline muutus u. 70-75% juhtudel

LQTS1

■ Soovitav:

- mitte osaleda võistlusspordis;
- LQTS1 korral tuleks eriti ettevaatlik ujumisega (ujumine järelevalve all);
- peab vältima QT-aega pikendavate ravimite tarbimist ning samuti ei tohi võtta magneesiumi ja kaaliumi taset veres alandavaid ravimeid.
- kardioloogiga peaks arutlema β -blokaatorite ravi näidustuste ja vajalikkuse üle. Kirjanduses on soovitatud vajadusel ka rütmiregulaatorite kasutamist.

■ Prognoos:

- Kõige suurema riskiga sümptomite tekkeks (sünkoobist kuni kardialese äkksurmani) on patsientide LQTS1, LQTS2 haigusvormiga, kellel on QTc >500 ms;
- β -blokaatoreid peetakse efektiivseteks LQTS1 korral.
- Kui QTc aeg on >500 ms, on esimese sünkoobi tekke risk pika QT sündroomi korral 20. eluaastaks 75%, korduva sünkoobi tekke risk on 75%;
- Kumulatiivne äkksurma risk 70. eluaastaks molekulaarse diagnoosi ja pikenenud QT ajaga isikutel on 24%, normaalse QT ajaga 10% (samas vastavalt tervetel pereliikmetel 1%);
- sünnitusjärgne periood tõstab riski arütmiate tekkele, seetõttu on oluline 9 kuu peale sünnitust jälgimine ja ravi kardioloogi poolt.

■ Pärandumine:

LQTS1 pärandub AD

Patsiendile on vajalik pidev jälgimine ja ravi planeerimine kardioloogi poolt, kogu elu jooksul.

kokkuvõte

- ▶ Kardiomüopaatiaid ning rütmihäired on
 - ▶ sageli pärilikud haigused (30-75%),
 - ▶ väga varieeruva kliinilise pildiga
 - ▶ mittetäieliku penentrantsusega
- ▶ Kui geneetilisel testimisel leiame haigusseoselise muutuse, siis on võimalik kinnitada kliinilist diagnoosi, kuid kui geneetilisel testil ei ole võimalik tuvastada haigusseoselist muutust, siis geneetilise testi alusel ei ole võimalik välistada kliinilist diagnoosi
- ▶ Prediktivne pereliikmete geneetiline testimine
 - ▶ põhjustab stressi ja ärevust
 - ▶ annab võimaluse riskigrupi leidmiseks, varasemaks interventsiooniks
 - ▶ annab võimaluse riskigrupist väljaarvamiseks