



HART
CENTRUM

Gaëlle Vermeersch

Cardiogenetica in de dagelijkse praktijk

ZIEKENHUIS *aan*
de STROOM

Waarom cardiogenetica?

Wouter (14) zakt in elkaar op hockeyveld en overlijdt, school en club in rouw

Partner van actrice F overleden

Gary, de partner van actrice Ruth Beeckmans (39), is donderdagnacht overleden. Hij was van oorsprong Zuid-Afrikaanse brandweerman werd 54 jaar. Dat vernam de actrice op haar sociale media bevestigd door tv-zender VTM.

Beloftevolle wielrenner (20) uit Vlaanderen plots overleden



Christian Eriksen krijgt reanimatie op veld tijdens Denemarken-Finland

12 juni 2021



SPORT 07/10/2021 - 18:30

Jonge voetballer bezweken na hartfalen tijdens wedstrijd in Sombeke

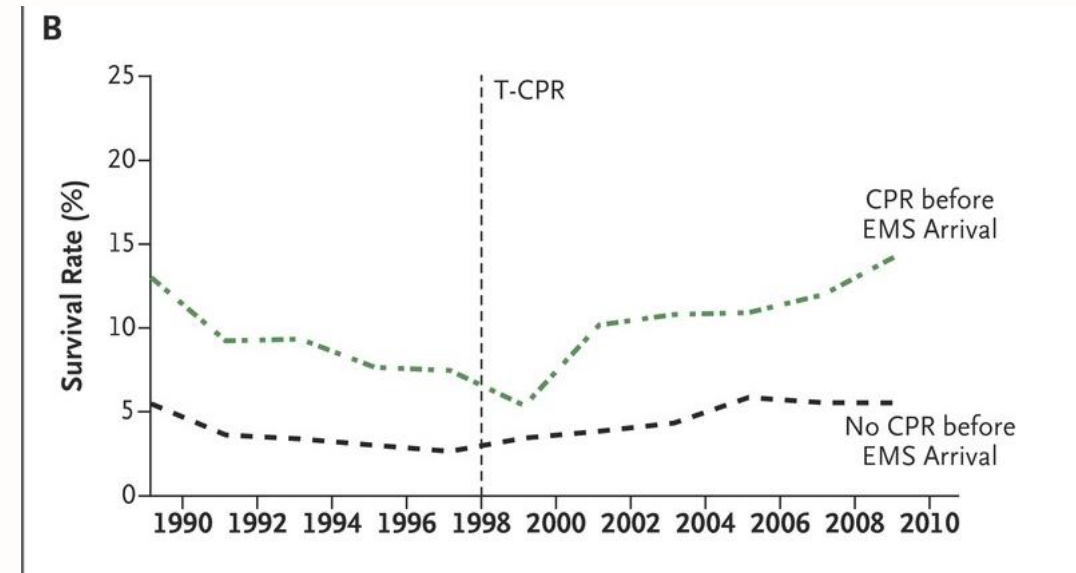
Jonge voetballer uit Waals-Brabant sterft aan hartstilstand op het veld

Een speler van voetbalclub Royal Excelsior Stéphanais, een club uit Court-Saint-Étienne in Waals-Brabant, is gisteren overleden op het veld. De jongeman stierf als gevolg van een hartstilstand tijdens een match.

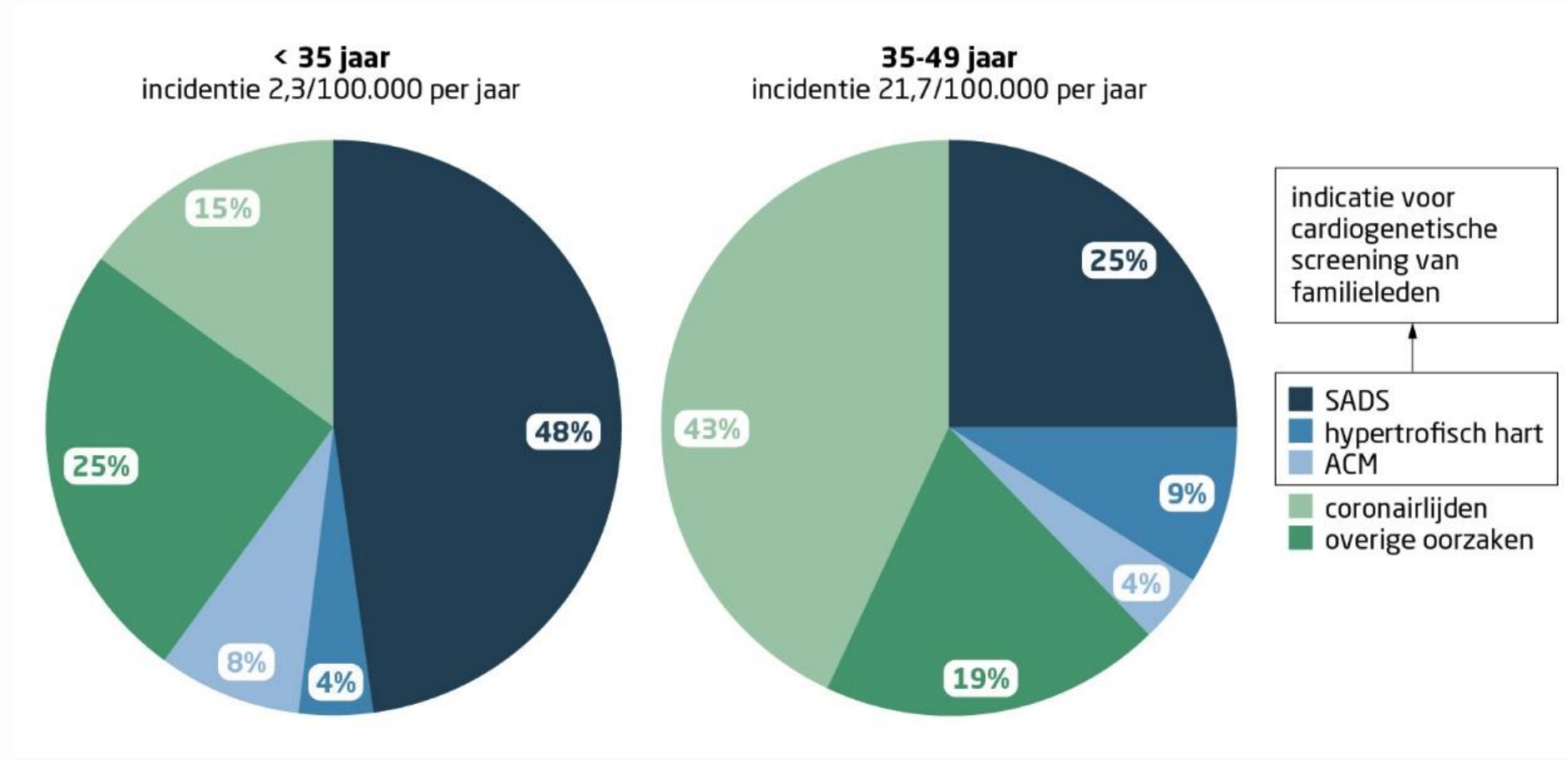
SVM 16-10-22, 16:19 Bron: Belga

Plotse hartdood

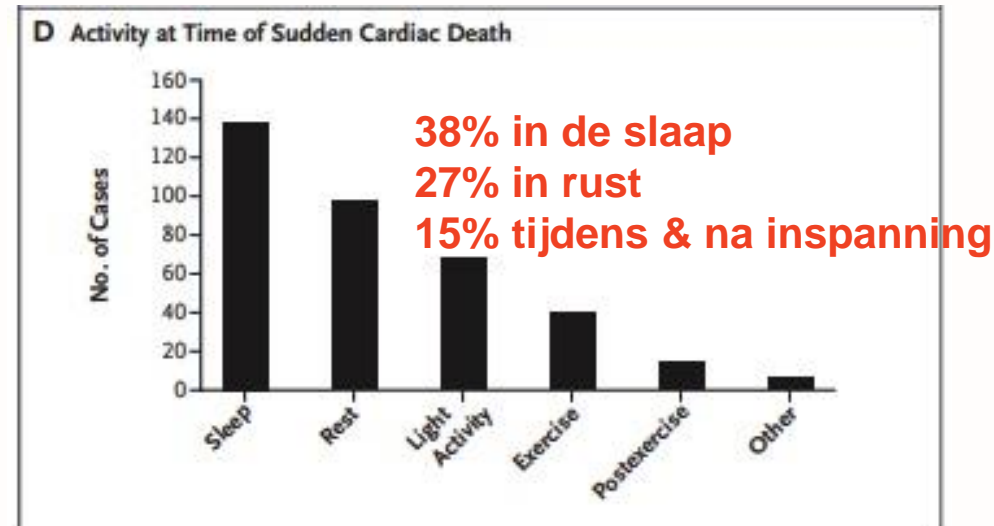
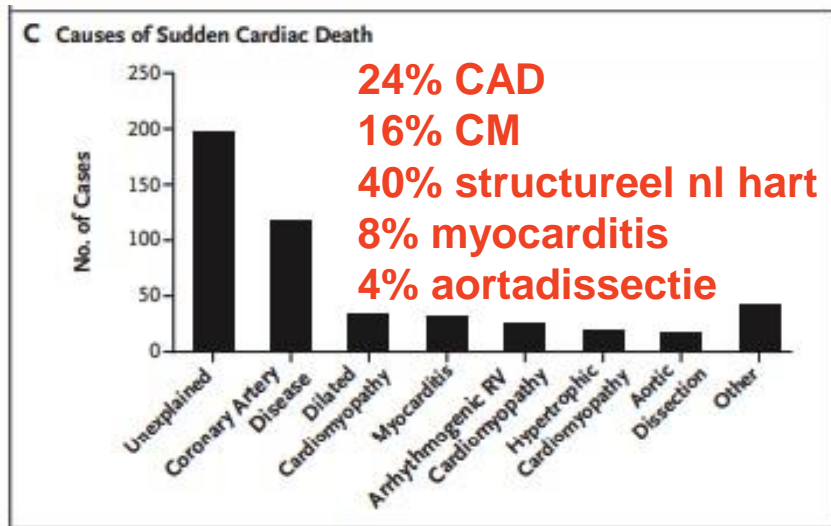
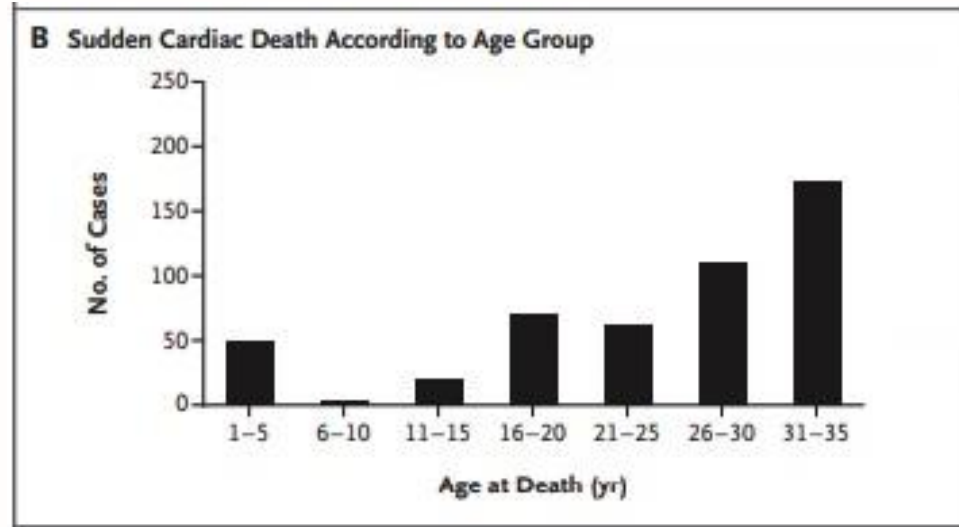
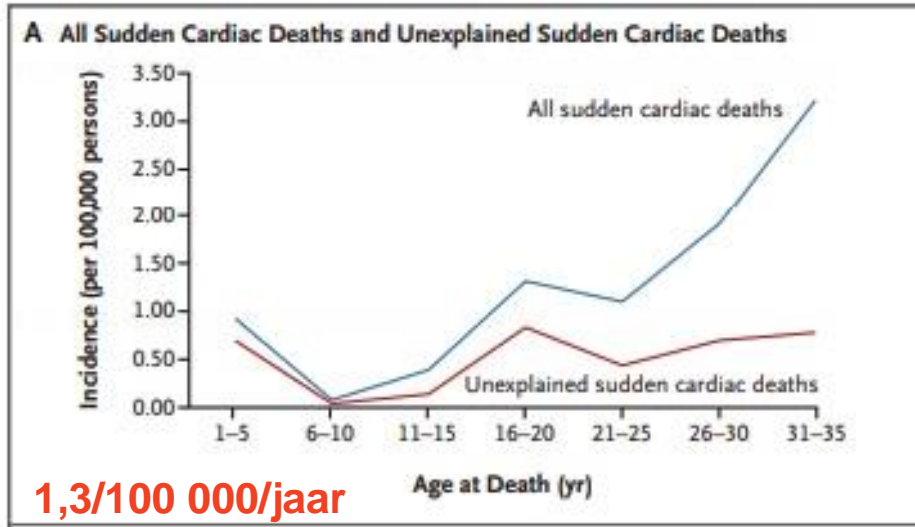
- Plotseling en onverwachts overlijden binnen 1 uur na het ontstaan van eventuele klachten
- Incidentie neemt toe met leeftijd
 - 50/100 000 personen/jaar rond 50 jarige leeftijd
- 50% van alle cardiovasculaire overlijdens
- Iste symptoom in tot 50% van de gevallen
- Overleving OHCA-CPR \pm 10%
- Normale autopsie

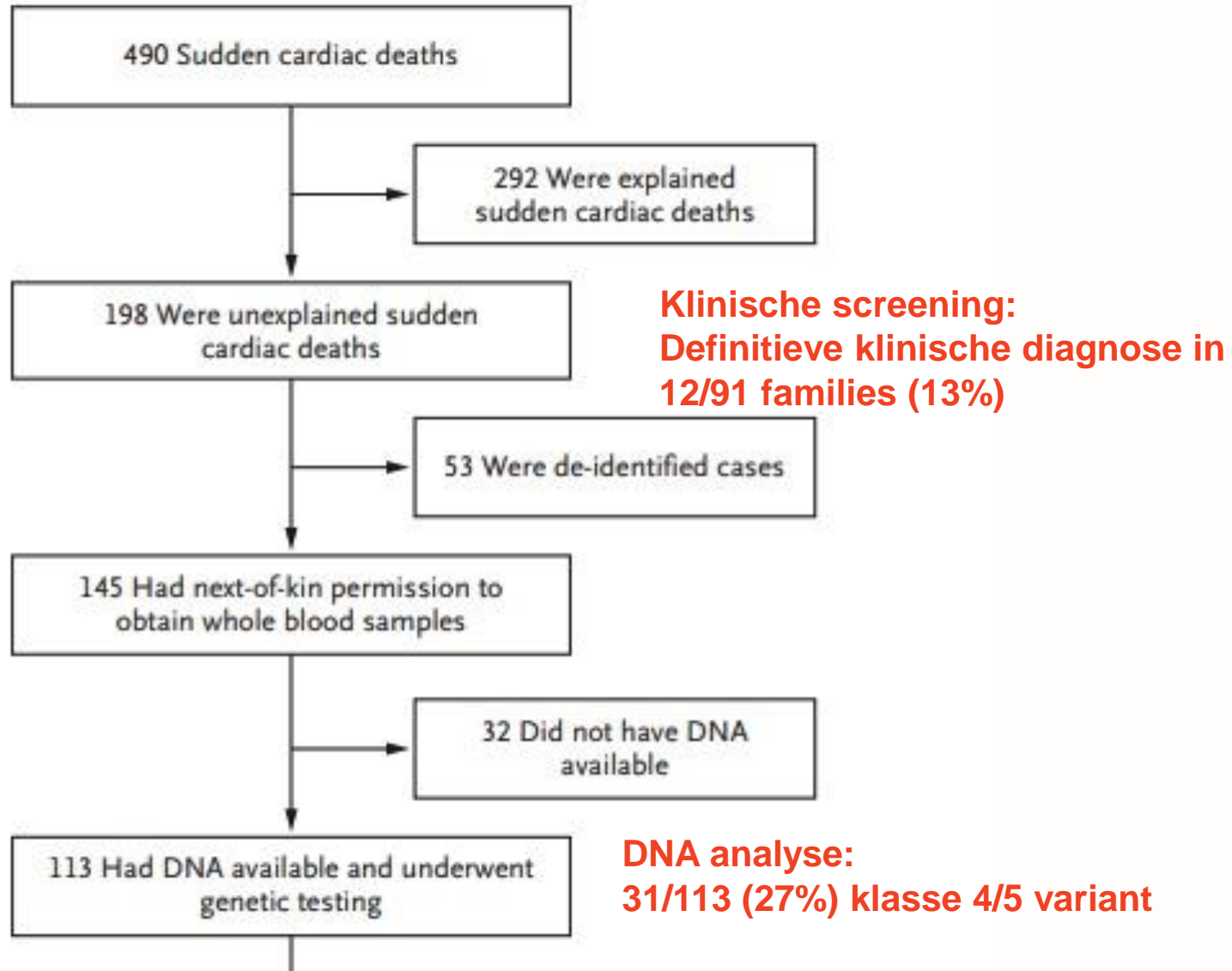


Plotse hartdood

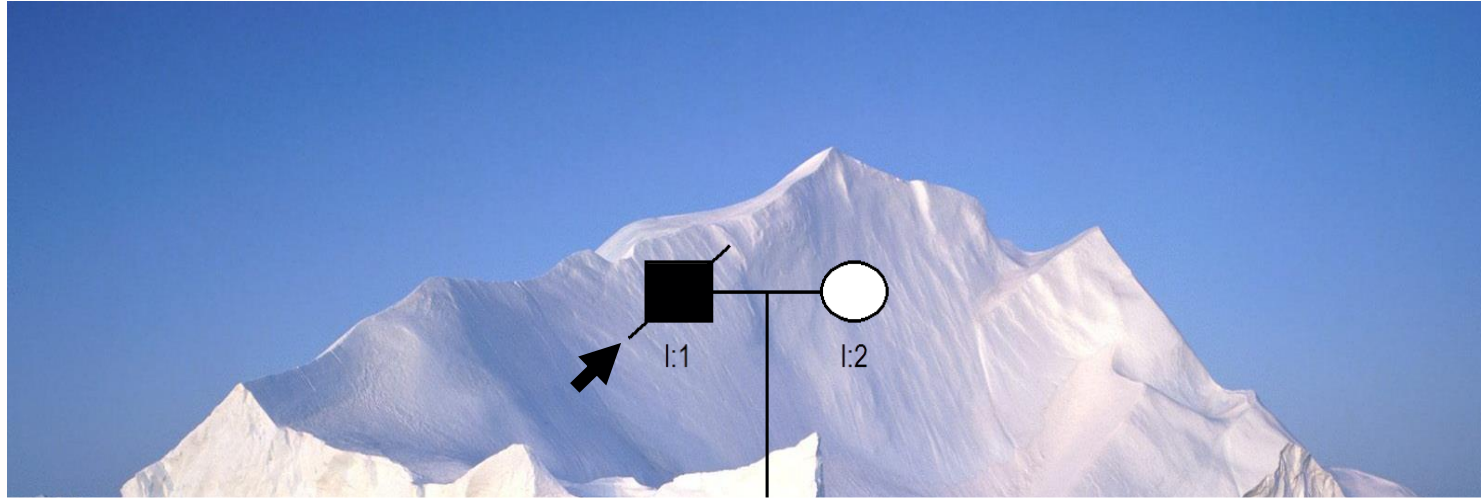


Plotse hartdood

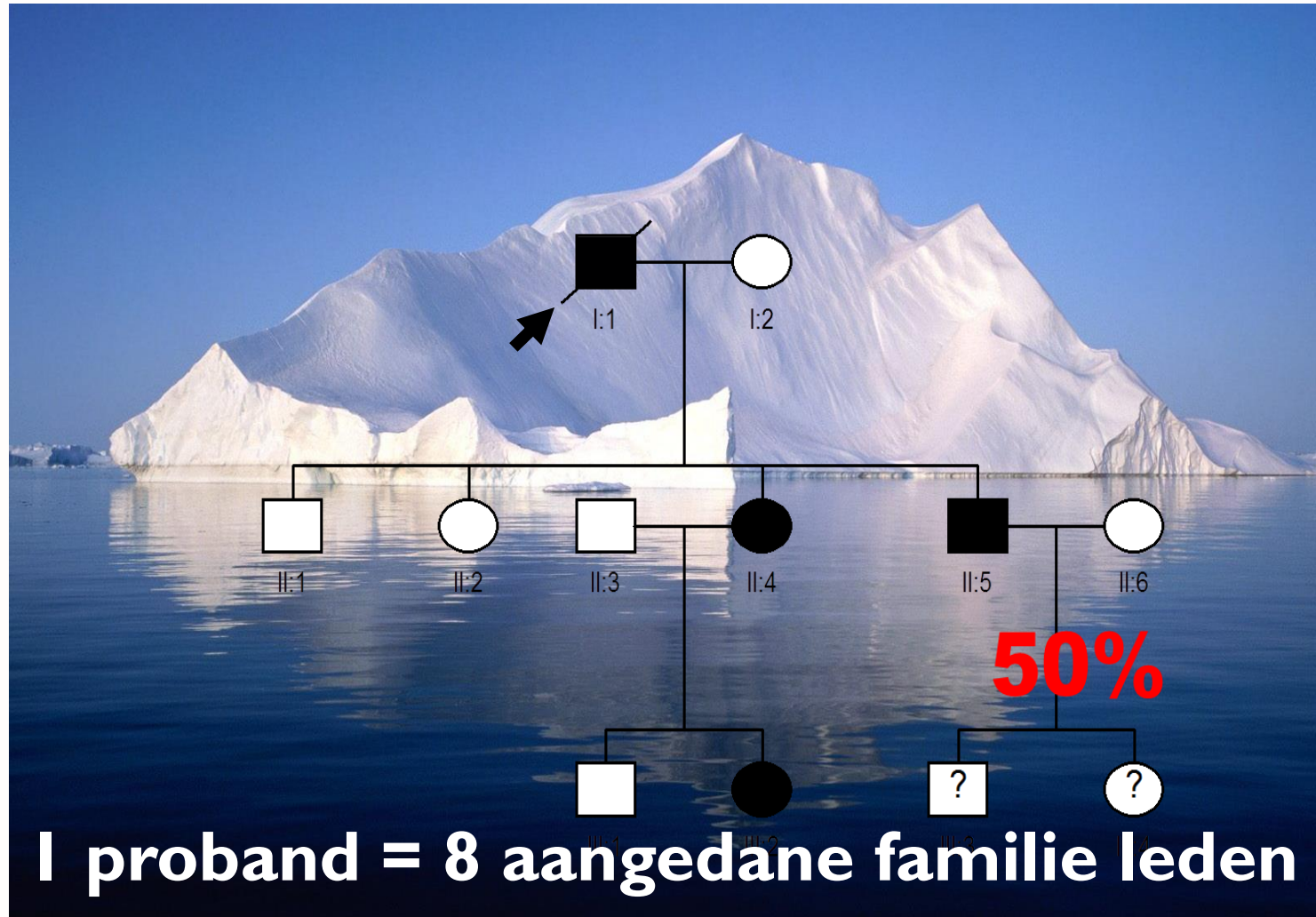




Plotse hartdood



Plotse hartdood

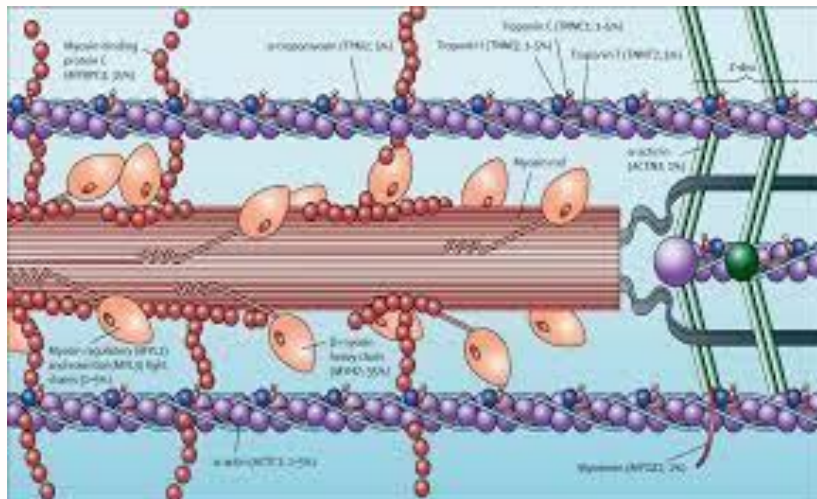


Waarom cardiogenetica?

- Cascade genetische screening - hoogrisico familieleden identificeren
 - Vroeg opsporen
 - Niet-dragers geen controle
- Diagnostisch/bevestiging
- Risico-stratificatie / genmutatie specifieke behandeling
- Preimplantatie genetische diagnostiek

Cardiomyopathie

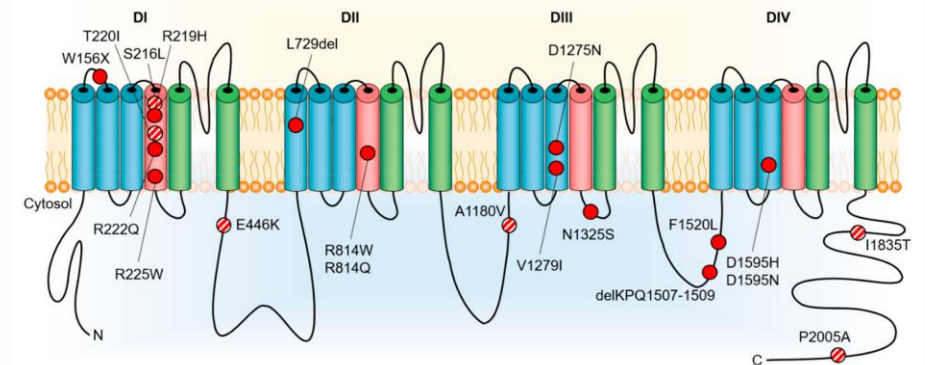
- HCM
- DCM
- RCM
- A(R)VC



Elektrische hartziekten

- Brugada syndroom/J wave syndroom
- Lang/kort QT syndroom
- CPVT

Welke hartziekten?



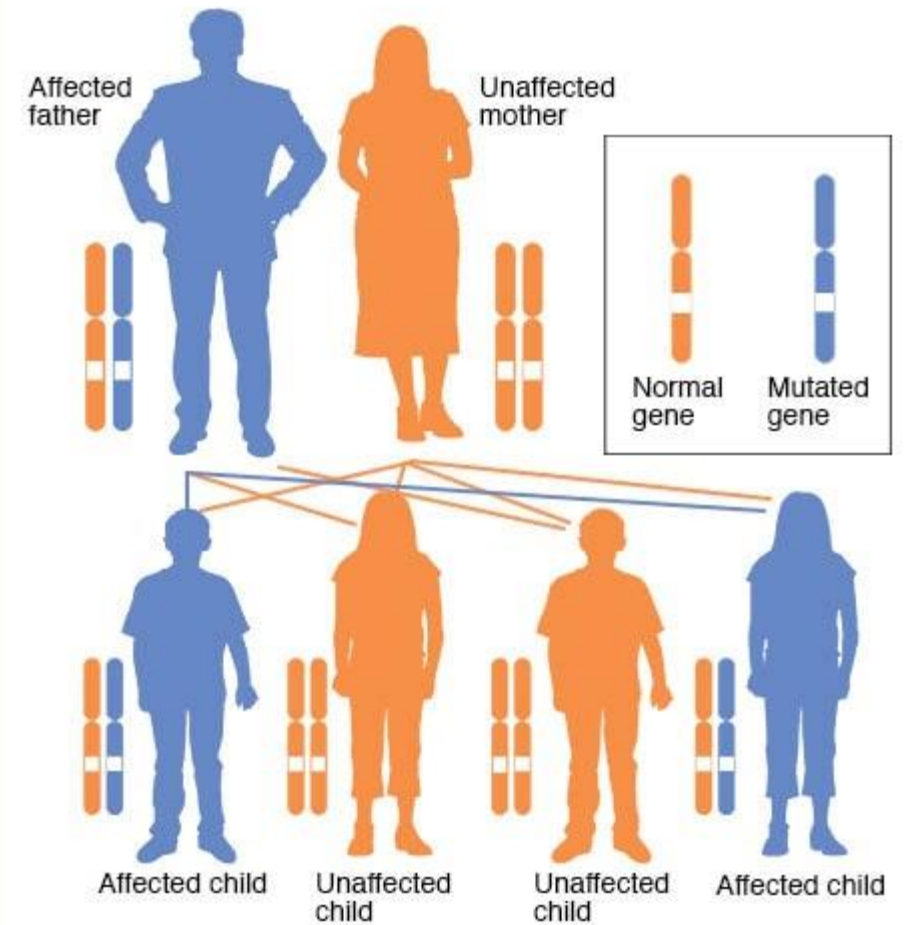
Aortapathologie



Dyslipidemie

Overerving

- Meestal autosomaal dominant
 - Variabele penetrantie
 - Omgevingsfactoren/triggers
 - Leeftijd



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

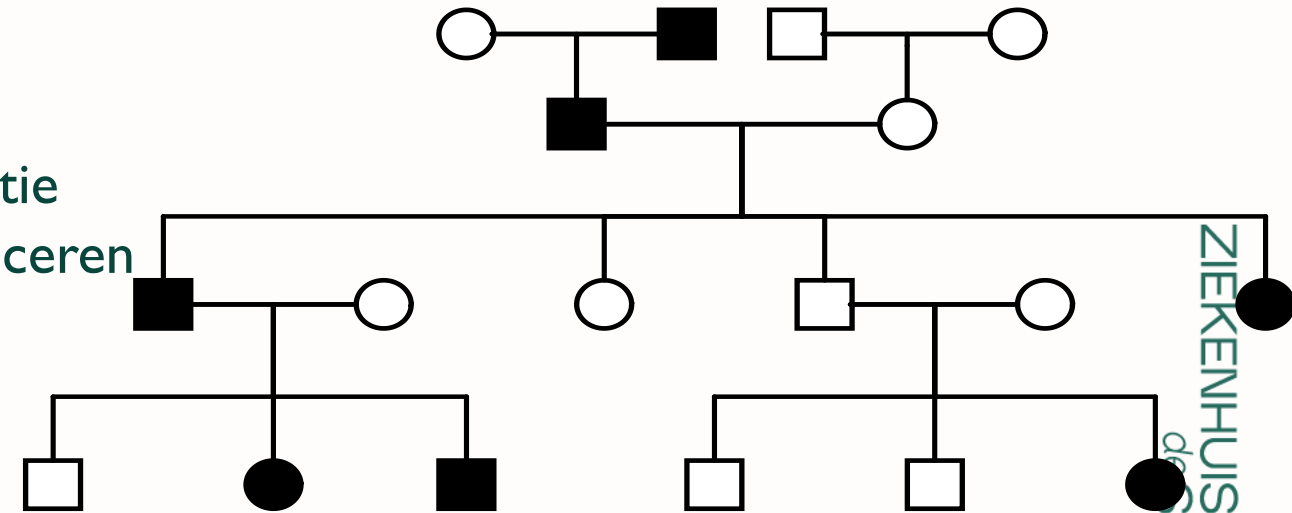
Cascade screening

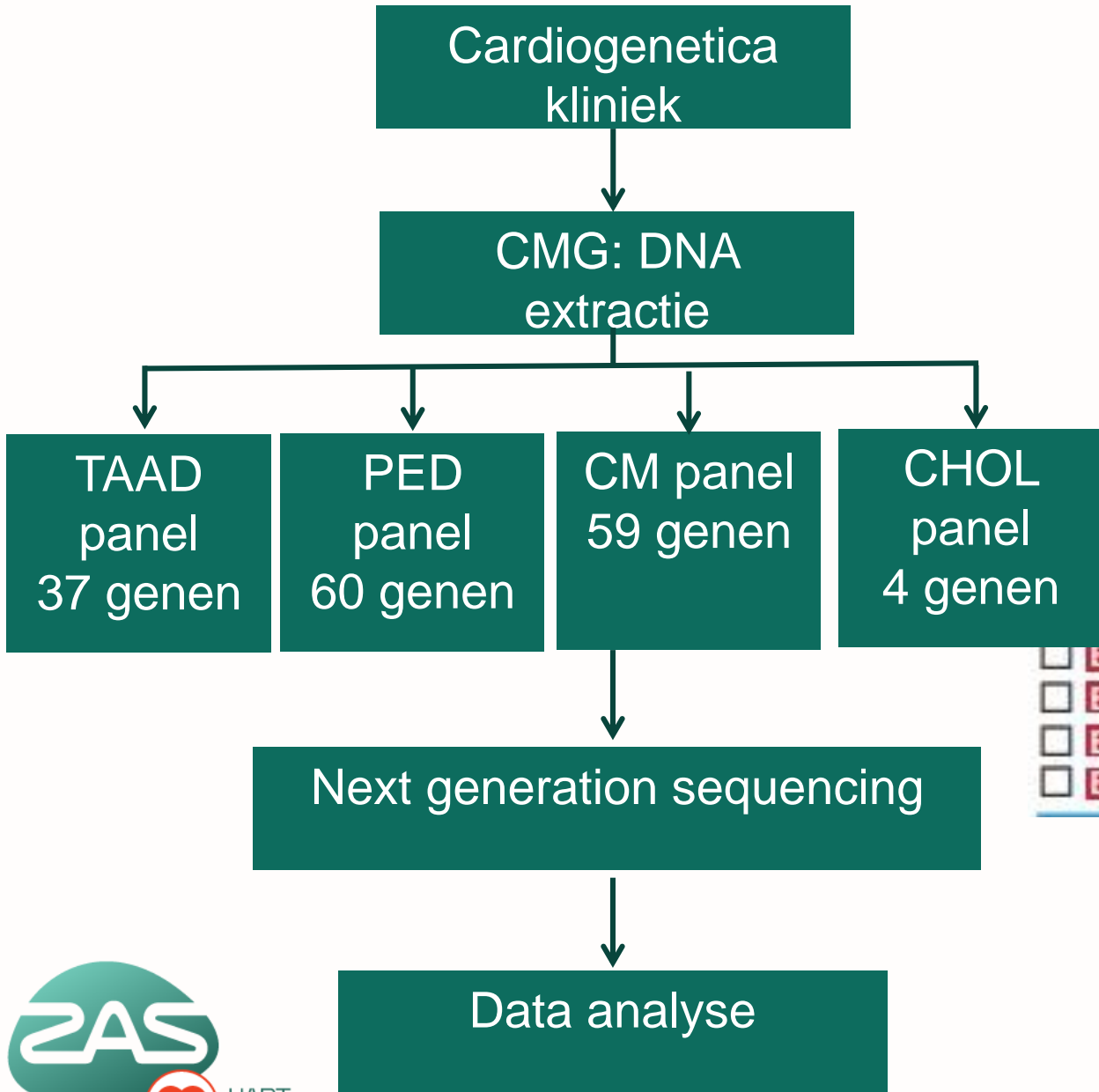
Proband/indexpatiënt eerst!

- 1^{ste} graads familieleden
- 2^e graads familieleden

Raadpleging cardiogenetica

- Indexpatiënt – fenotype
- Stamboom
 - Familiale fenotype
 - Overervingspatroon, penetrantie
 - Hoog risico verwanten identificeren
- Informeren patiënt
- DNA sample – 5 maand





Aanvraagformulier voor genetisch onderzoek
 > Per patiënt een afzonderlijk aanvraagformulier volledig invullen.
 > Voor 'genetisch onderzoek naar verworven aandoeningen', 'prentaai onderzoek op maternasiaal bloed' en 'preimplantatie genetische testing (PGT)' zijn specifieke aanvraagformulieren voorhanden.

GEGEVENS PATIËNT (volledig invullen of sticker)		GEGEVENS ARTS (volledig invullen of stempel)	
Naam:	_____	Naam:	_____
Voornaam:	_____	Voornaam:	_____
Geboortedatum:	_____	Ziekenhuis / instelling:	_____
Adres:	_____	Adres:	_____
Mutualiteit:	_____	Telefoon:	_____
Rijksregisternr. (INSZ):	_____	RIZIV nr.:	_____
Hospitalisatie: JA / NEE	_____	DATUM AANVRAAG:	____/____/____
GEGEVENS PARTNER (volledig invullen of sticker)		HANDTEKENING:	
Naam:	_____	Uw Ref. Nr.:	_____
Voornaam:	_____	Uitslag ook naar:	_____
Geboortedatum:	_____		

Cardiogenetische aandoeningen

<input checked="" type="checkbox"/>	ICV	Thoracale aorta aneurysma en dissectie (panel ¹)	TAAD
<input type="checkbox"/>	EIC	Primaire elektrische aandoeningen (panel ¹)	PED
<input type="checkbox"/>	EIC	Cardiomyopathie (panel ¹)	CMP
<input type="checkbox"/>	E	Familiale hypercholesterolemie (panel ¹)	CHOL
<input type="checkbox"/>	E	Cardiale amyloïdose (TTR; enkel indien botscan positief)	TTR

Asymptotisch
 Klinische status (nog) niet gekend
 Dragerschapsonderzoek (recessief/X-gebonden)
 Preconceptionele screening (geen familiale mutatie gekend)
 Gericht onderzoek naar familiale mutatie
 Bij partner van gekende drager
 Predictief/presymptotisch onderzoek (neuro/onco enkel via genetica!)

Aanleggen EBV cellijn
 Fibroblastenkweek (bloot in fysiologisch water)
 Research
 DRINGEND omwille van _____

2 grote EDTA tubes

KLINISCHE GEGEVENS EN FAMILIEGEGEVENS (VERPLICHT INVULLEN)

Klinische gegevens patiënt: _____ Stamboom - vermeld naam/geboortedatum; † bij te onderzoeken persoon;
 Aangestane familieleden met ● ■ aandoelen

klasse 1

Niet pathogeen

< 5%

klasse 2

Wrsch niet pathogeen

5 - 10%

klasse 3

Variant van ongekende betekenis

10-90%

klasse 4

Wrsch pathogeen

> 90%

klasse 5

Pathogeen

> 95%

Dynamisch proces

Geen mutatie

Geen klinische toepasbaarheid



Grootste klinische toepasbaarheid




Vraagstelling: Bevestigen/uitsluiten klinische diagnose

Indicatie: Hypertrofe cardiomyopathie, 15 mm concentrisch

Cardiomyopathieën omvatten een heterogene groep aandoeningen die worden gekenmerkt door structurele veranderingen van de hartspier. Deze structurele abnormaliteiten leiden tot een progressief verlies van de elektrische stabiliteit van het hartweefsel en eveneens tot een minder efficiënte systolische en/of diastolische functie, hetgeen hartfalen kan teweeg brengen. De cardiomyopathieën omvatten de volgende groepen aandoeningen: hypertrofe cardiomyopathie, gedilateerde cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie, niet-compactie cardiomyopathie en aritmogene rechter ventriculaire cardiomyopathie/displasie.

Mutatie analyse werd uitgevoerd door middel van sequentie analyse van alle coderende exonen, inclusief intron/exon overgangen (maximaal 15 nucleotiden intronisch) aan de hand van een *next generation sequencing* genen panel. Het geanalyseerde CM panel bevat 59 genen. Deze worden opgelijst in de tabel achteraan deze resultaat brief samen met hun respectievelijke transcriptnummers. Sequentie vergelijking en nummering zijn gebaseerd op de respectievelijke transcriptnummers, waarbij het A-nucleotide van het startcodon ATG wordt aangeduid als positie +1. Minimaal rapporteringscriterium: 30x coverage voor ten minste 99% van de vooropgestelde basen. Een gedetailleerd coverage rapport is voor elke patiënt te bekomen op aanvraag. De identiteit van het staal wordt gecontroleerd op basis van 49 polymorfismes. De gerapporteerde varianten worden enkel bevestigd met Sanger sequencing indien zij niet voldoen aan vastgelegde kwaliteitscriteria (coverage, allelische ratio en aantal probes).

 Test uitgevoerd onder BELAC accreditatie (ISO 15189:2012) certificaat Nr 419-MED.

Resultaat:

Sequentie analyse van het *FLNC* gen toont de **aanwezigheid** van een heterozygote **c.4708G>T p.(Gly1570Cys)** variant in exon 27. Deze variant werd bevestigd met Sanger sequencing. Momenteel zijn de volgende gegevens beschikbaar voor deze variant:

- 1) De variant betreft een **hoog geconserveerd** nucleotide en een hoog geconserveerd aminozuur (tot in zebrafis).
- 2) **Predictie programma's** (Polyphen, Mutation Taster, SIFT, Align GVD) beschouwen de variant als ziekteveroorzakend.
- 3) De variant is niet aanwezig in de SNP- en 1000 Genomes databank en werd niet teruggevonden in de Exome Variant Server of in de GnomAD databank..
- 4) De variant is gekend in de **ClinVar mutatie databank** als *variant of uncertain significance*.
- 5) De variant is vrij hoog geconserveerd in de filamine repeats van het FLNC eiwit; op die locatie zit bij 19 van de 24 filamine repeats een glycine residu (en nooit een cysteine residu).

Deze variant wordt voorlopig als een **variant met ongekende pathogeniciteit geklasseerd (klasse 3 in een 5-klassen systeem)**.

Conclusie:

Bij bovengenoemde patiënt werd een heterozygote **c.4708G>T p.(Gly1570Cys)** variant in *FLNC* aangetoond. **De klinische betekenis van deze variant is op dit ogenblik nog onduidelijk.** Bijgevolg kan de aanwezigheid van deze variant de klinische diagnose momenteel niet moleculair bevestigen, doch evenmin uitsluiten.

Indien mogelijk zouden we graag DNA stalen van eventueel andere familieleden ontvangen om de segregatie van de variant in de familie te bestuderen.

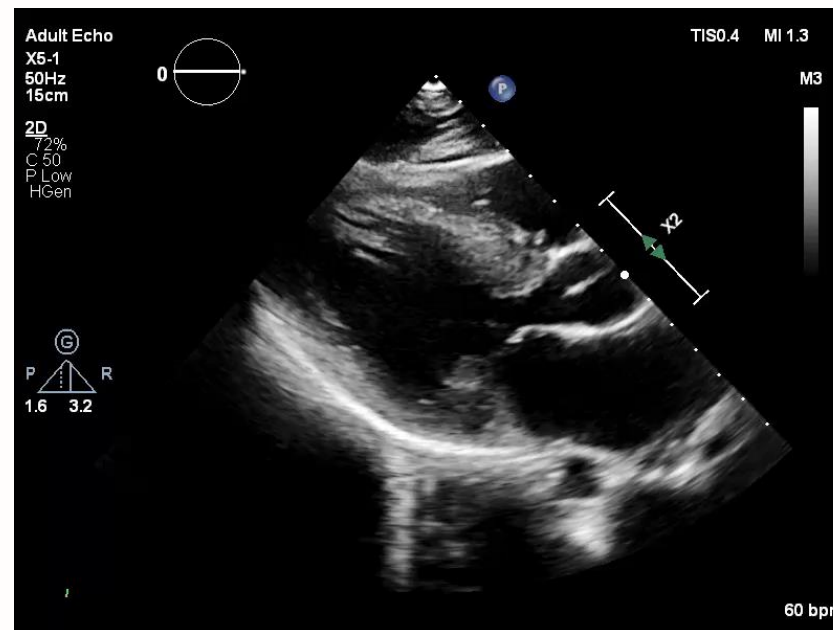
Indien gewenst is een genetische consultatie en klinische opvolging mogelijk.

Raadpleging cardiogenetica

- Bespreking genetisch resultaat
 - Verdere risicostratificatie
 - Preventieve maatregelen: ICD, medicatie, sportadvies, ...
- **Psychosociale ondersteuning**
- Planning van cascadescreening 1^{ste} graads verwanten
 - **Familiebrieven**
 - Presymptomatische testing (8 weken)
 - Preimplantatie genetische diagnostiek

Casus

- 16 jarig meisje
 - Tijdens dansen nausea, syncope
 - Normaal ECG
 - Echocardiografie: **hypertrofe CMP**
 - MRI hart, holter, ligfietsecho
 - R/ s ICD
-
- **HCM** = erfelijk, 1:500
 - CM panel: **pathogene variant** in exon 14 van het **MYH7** gen
 - **presymptomatische testing** ouders en siblings



Bezwaren van presymptomatische testing

Belang van een multidisciplinair team



Praktisch

- Prijs
 - 9 €
 - Cave nederlandse ziekteverzekering
- In België formeel verbod op doorgegeven van genetische gegevens of het afnemen van genetische tests door bijv. een verzekeraar.

Take home messages

- Waarom cardiogenetica? Preventie!
- Alarmsymptomen
- Familiale anamnese

