

Long-QT-Syndrom

Genetische Diagnostik

Klinische Bedeutung

Das Long-QT-Syndrom (LQTS) ist eine klinisch und genetisch heterogene Herzerkrankung, die durch eine Störung der Erregungsbildung im Herzmuskel hervorgerufen wird und durch eine verlängerte ventrikuläre Repolarisation charakterisiert ist. Das typischerweise vorliegende verlängerte QT-Intervall geht mit dem Auftreten bestimmter Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien in Form von Torsade de Pointes) einher. Symptome können durch zusätzliche Trigger wie erhöhte körperliche Anstrengung oder psychische Belastung ausgelöst werden. Betroffene Patienten sind ansonsten unauffällig.

Die Prävalenz des LQTS in der kaukasischen Bevölkerung liegt bei etwa 1:2.500.

Anlageträger eines Long-QT-Syndroms bleiben oftmals bis zum Auftreten von schwerwiegenden Symptomen unerkannt. Die genetische Diagnostik ermöglicht eine frühzeitige Erkennung von Merkmalsträgern in einer Familie. Wird bei einem Indexpatienten eine ursächliche Mutation identifiziert, ergibt sich für alle weiteren Familienmitglieder die Möglichkeit einer präsymptomatischen, prädiktiven Testung. Durch eine geeignete prophylaktische Behandlung und Vermeidung von triggernden Risikosituationen (z.B. Leistungssport, körperliche Belastung oder besondere psychische Stress-Situationen) wird es möglich, kardiale Ereignisse drastisch zu reduzieren oder auch schwere

Krankheitsverläufe zu verhindern. Einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung kommt demzufolge eine besondere Bedeutung zu.

Hintergrund

In über 70 % der klinisch gesicherten Fälle sind Mutationen in fünf Genen (Tabelle 1) nachweisbar. Darüber hinaus können etwa 10 weitere Gene ursächlich für seltene Formen eines Long-QT-Syndroms sein. Diese Formen sind jedoch meist durch zusätzliche phänotypische Merkmale gekennzeichnet.

Bei etwa 85 % der genetisch bedingten Fälle wird die Mutation von einem Elternteil vererbt. In etwa 15 % der Fälle handelt es sich um *de novo* entstandene Mutationen.

Indikation

Die molekulargenetische Diagnostik wird empfohlen bei einem klinischen Verdacht auf ein LQTS:

- verlängerte frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) von > 450 ms (Männer), > 470 ms (Frauen)
- seriell verlängerte QT-Zeit ohne zusätzliche Symptomatik von > 460 ms präpubertär; > 480 ms bei Erwachsenen
- auffällige Anamnese mit Synkopen oder Torsade-de-pointe Tachykardien
- positive Familienanamnese mit gesichertem Long-QT-Syndrom
- plötzliche unklare Todesfälle (< 30 Jahre) in der Familie

Tabelle 1: Übersicht der häufigsten Genmutationen

Gen	Typ	Anteil der Mutation	Kardiale Symptome / Funktion
KCNQ1	LQT1	30 % - 35 %	vermehrt in Zusammenhang mit emotionalem Stress sowie bei körperlicher Anstrengung, typischerweise auch beim Schwimmen / Kaliumkanal
KCNH2	LQT2	25 % - 40 %	plötzliche akustische Reize (Alarmglocken, Wecker), emotionaler Stress, die postpartale Phase gilt als kritisch für das Auftreten von Arrhythmien / Kaliumkanal
SCN5A	LQT3	5 % - 10 %	bevorzugt während Ruhephasen oder in der Nacht, weist die höchste Mortalitätsrate auf / Natriumkanal
KCNE1	LQT5	etwa 3 %	β-Untereinheit des Kaliumkanals
KCNE2	LQT6	etwa 3 %	β-Untereinheit des Kaliumkanals



Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung			
Probenmaterial	2-4 ml EDTA-Blut		
Methode	Next Generation Sequencing (NGS)		
Probentransport	Raumtemperatur		
	EBM-Ziffer	GOÄ-Ziffer	1,0-fach
NGS-Analyse bei V.a. Long-QT-Syndrom*	11512, 11513**	3920, 3922, 3926	4.126,34 €

* Je nach aktuellem Stand der Wissenschaft kann die Zusammensetzung der jeweiligen Gene variiert werden.

** Genetische Leistungen führen zu keiner Belastung des Laborbudgets für den überweisenden Arzt.

Autorin:
Dipl.-biol. Tanja Trosch, MVZ Humangenetik Ulm

Stand: Februar 2022

Ihr Ansprechpartner:
Dipl.-biol. Tanja Trosch
Leitung Molekulargenetik
Telefon: +49 731 850773-0