

Genetische diagnose bij DCM: belang voor patient en familie

Job A.J. Verdonschot, MD, PhD
AIOS Klinische Genetica, Maastricht UMC+
Ass. Professor, CARIM, Maastricht University

3-6-2024



**European
Reference
Network**

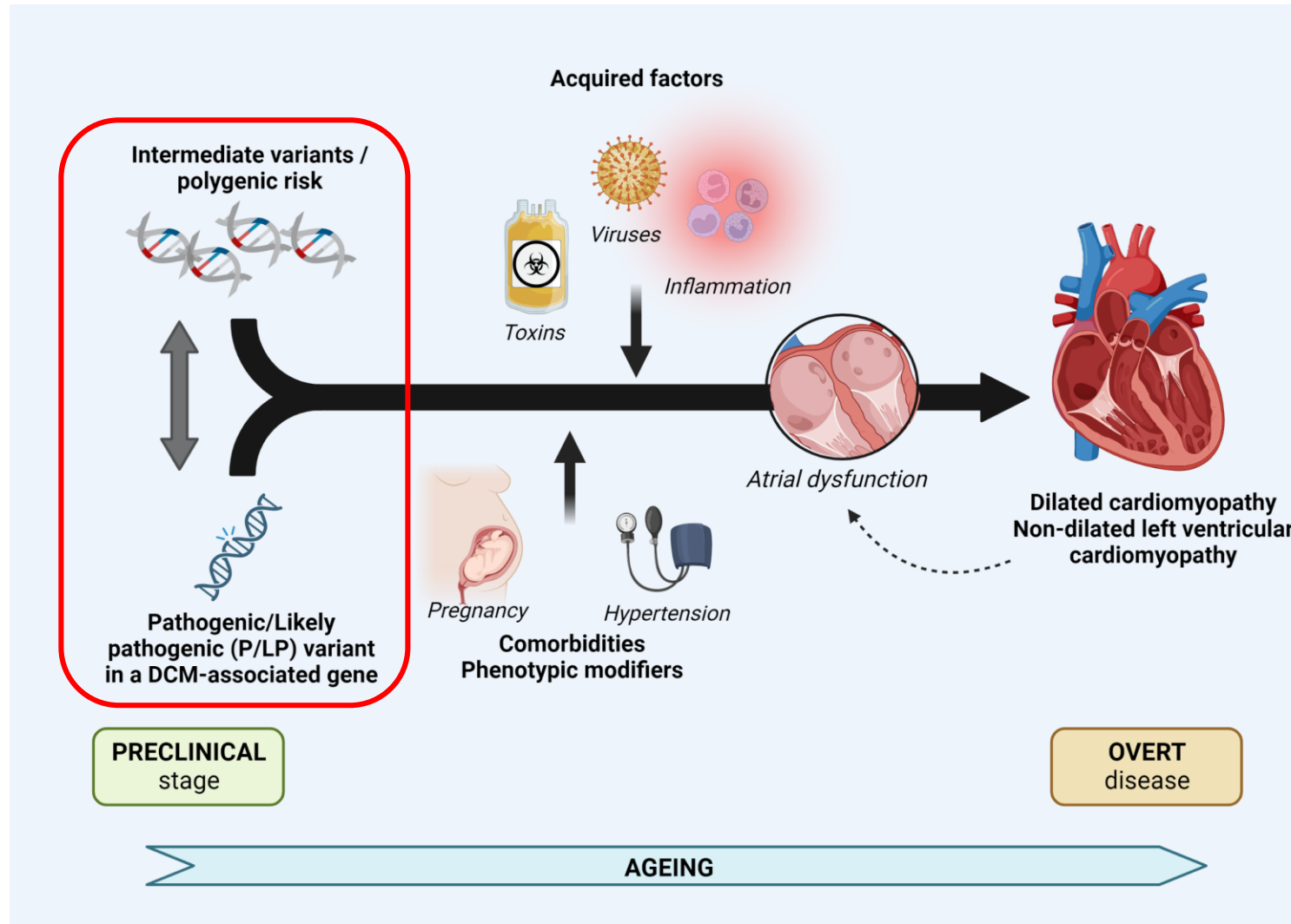
for rare or low prevalence
complex diseases

• **Network**
Heart Diseases
(ERN GUARD-HEART)

• **Member**
Maastricht University
Medical Center+,
Cardiogenetics —
The Netherlands



Dilaterende cardiomyopathie: heterogene aandoening



Casus

- 32-jarige man, blanco voorgeschiedenis
- EHH met dyspnoe
- Echo: LVEF 46%, geen dilatatie
- Telemetrie: regelmatig PVCs
- CT-coronairen: geen ischemie

- Alcohol, drugs: negatief
- Familie-anamnese: negatief

Vraag 1

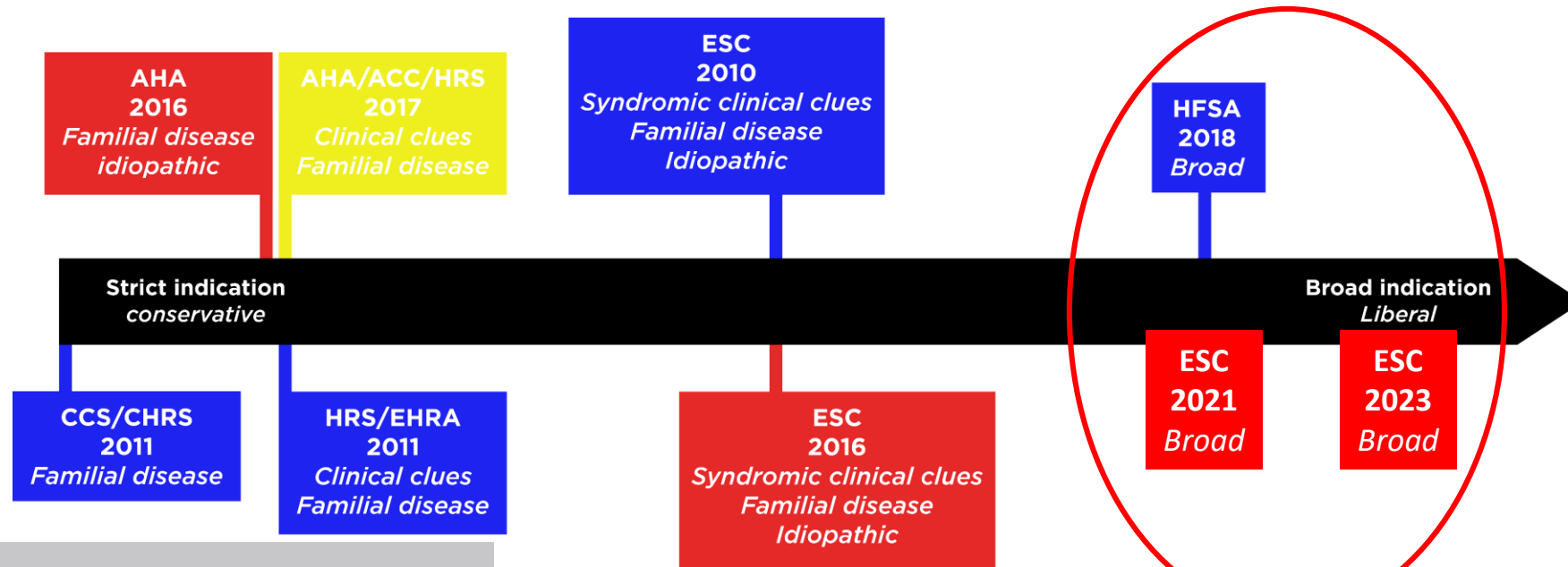
Is er een indicatie voor genetisch onderzoek?

- A. Nee, er is geen familie verhaal van hartfalen/cardiomyopathie
- B. Ja, elke patient met een LVEF onder de 50% waarbij ischemie is uitgesloten heeft een indicatie
- C. Nee, er zijn geen klinische kenmerken voor een genetische cardiomyopathie
- D. Ja, omdat de patient jonger is dan 40 jaar
- E. Nee, er zitten geen klinische consequenties aan genetisch onderzoek bij deze patient

Indicatiestelling genetisch onderzoek

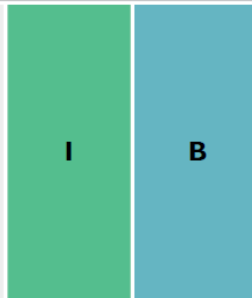
B. Ja, elke patient met een LVEF onder de 50% waarbij ischemie is uitgesloten heeft een indicatie

Indication for genetic testing in dilated cardiomyopathy



Index patients

Genetic testing is recommended in patients fulfilling diagnostic criteria for cardiomyopathy in cases where it enables diagnosis, prognostication, therapeutic stratification, or reproductive management of the patient, or where it enables cascade genetic evaluation of their relatives who would otherwise be enrolled into long-term surveillance. [227-231,237,238](#)



Opbrengst
DCM algemeen: 20%

Sporadisch: 15%
Familiaal: 35%
Idiopathisch: 20%
Environmental: 20%

<https://madriddcmscore.com/>

Casus

Whole exome sequencing (WES)

DNA geïsoleerd uit bloed

(uitslagtermijn 60 dagen)

ACM/ARVC core panel (9 genen)

DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, PKP2, PLN, TMEM43

DCM core panel (21 genen)

ACTC1, ACTN2, BAG3, DES, DMD, DSP, FLNC, HCN4, JPH2, LMNA, MYH7, NEXN, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL

HCM core panel (21 genen)

ACTC1, ACTN2, ALPK3, CSRP3, DES, FHL1, FLNC, GLA, JPH2, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR

Hartpanel

(alleen na core panel, of anders na overleg)

Congenitale hartziekten (CHD) panel

LQT core panel (10 genen)

CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNQ1, SCN5A, TRDN

Brugada syndroom core panel (1 gen)

SCN5A

Ritme core panel (26 genen)

CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, GNB2, HCN4, JUP, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, LMNA, PKP2, PLN, RYR2, SCN5A, TMEM43, TNNT2, TRDN

Klasse 5 – Pathogeen

Klasse 4 – Waarschijnlijk pathogeen

Klasse 3 – VUS

Klasse 2 – Polymorfisme

Klasse 1 – Benigne

Uitslag

Middels whole exome sequencing (WES) werd er een pathogene variant (klasse 5) in het **FLNC** gen ontdekt (c.3380_3402dup23; p.(Phe1135Alafs*62)). In de overige 20 genen werden geen varianten ontdekt.

- 32-jarige man, blanco voorgeschiedenis
- EHH met dyspnoe
- Echo: LVEF 46%, geen dilatatie
- Telemetrie: regelmatig PVCs
- CT-coronairen: geen ischemie

Vraag 2

Heeft deze genetische uitslag klinische consequenties?

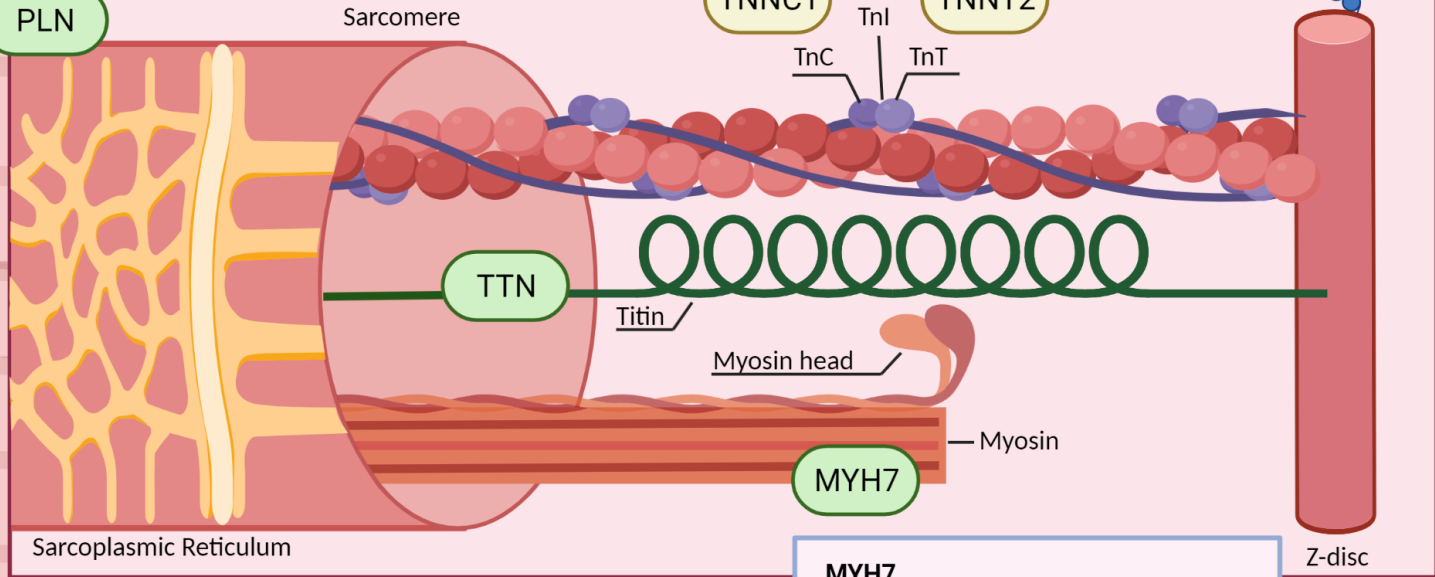
- A. Ja, familieleden kunnen zich nu laten testen op deze genetische variant
- B. Nee, de patient wordt behandeld zoals iedere andere hartfalenpatient maar blijft wel onder strikte controle
- C. Ja, een preventieve ICD implantatie moet nu overwogen worden
- D. Nee, er zijn bij deze patient geen tekenen van een *FLNC* cardiomyopathie

Genotype-fenotype correlaties

- A. Ja, familieleden kunnen zich nu laten testen op deze genetische variant
- C. Ja, een preventieve ICD implantatie moet nu overwogen worden

PLN
 Mean age of onset 40-50 years.
 Prevalent NSVT (51%), PVCs (68%) [holter].
 Aggressive clinical course, both
 arrhythmic and HF-related events.

PLN



TTN
 Disease penetrance male>female.
 Penetrance 80% at age of 60 years.
 Mean age of onset 40-50 years.
 Prevalent AF (31%), NSVT (56%)
 [holter] and LGE (47%) [MRI].

MYH7
 Disease penetrance male>female.
 Penetrance 80% at age 50 years.
 Mean age of onset 30-40 years.
 Prevalent noncompaction phenotype.
 Low rate of LVRR and predominant
 HF related events.

FLNC
 Mean age of onset 40-50 years.
 Prevalent NSVT (50%), PVCs (40%)
 [holter], and LGE (55%) [MRI].
 Aggressive clinical course,
 predominance of arrhythmic events.

FLNC

LMNA
 Penetrance 100% at age 60 years.
 Mean age of onset 30-40 years.
 Prevalent AF (85%), NSVT (44%), AVB
 (85%) [holter], and LGE (88%) [MRI].
 High requirement of heart
 transplantation (20%).

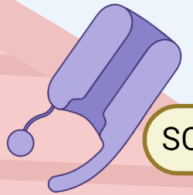
LMNA

BAG3
 Penetrance 80% at age 40 years.
 Mean age of onset 30-40 years.
 Aggressive clinical course,
 predominant of HF related events.
 Worse prognosis in males.

BAG3

Desmosome

DES

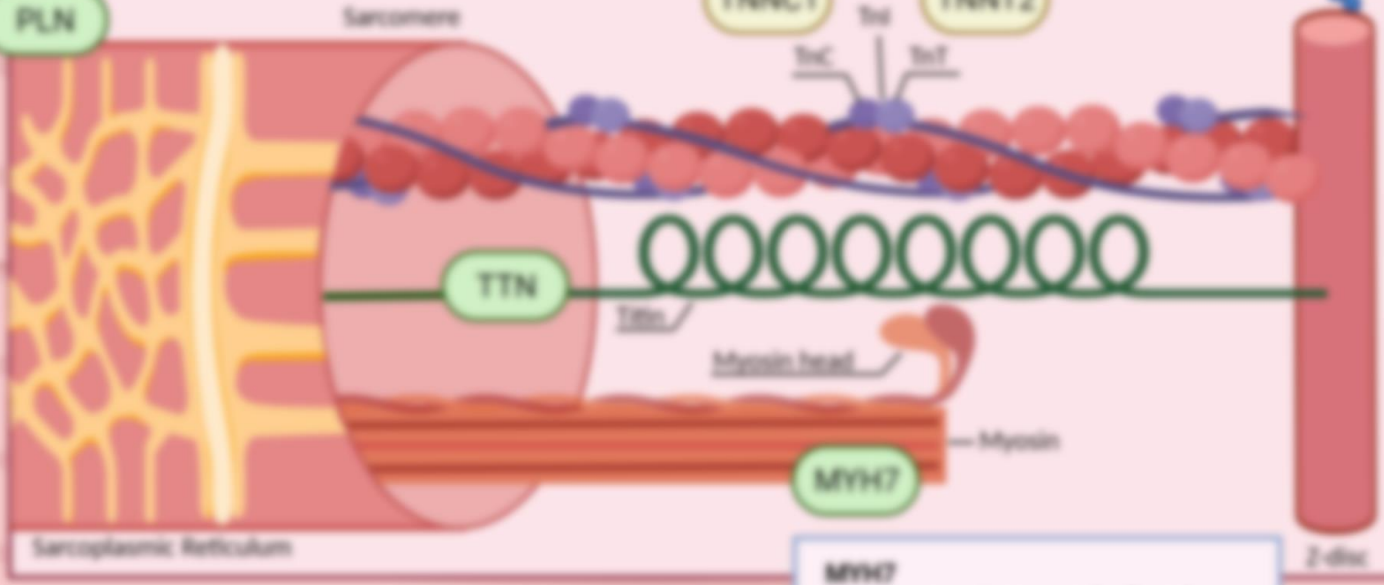


SCN5A

RBM20

PLN
 Mean age of onset 40-50 years.
 Prevalent NSVT (51%), PVCs (56%) [holter].
 Aggressive clinical course, both
 arrhythmic and HF-related events.

PLN



TTN
 Disease penetrance male-female.
 Penetrance 80% at age of 60 years.
 Mean age of onset 40-50 years.
 Prevalent AF (31%), NSVT (56%)
 [holter] and LGE (47%) [MRI]

MYH7
 Disease penetrance male-female.
 Penetrance 80% at age 50 years.
 Mean age of onset 30-40 years.
 Prevalent noncompaction phenotype.
 Low rate of LVRR and predominant
 HF related events.

FLNC
 Mean age of onset 40-50 years.
 Prevalent NSVT (50%), PVCs (40%)
 [holter], and LGE (55%) [MRI].
 Aggressive clinical course,
 predominance of arrhythmic events.

FLNC

LMNA
 Penetrance 100% at age 60 years.
 Mean age of onset 30-40 years.
 Prevalent AF (85%), NSVT (44%), AVB
 (81%) [holter], and LGE (88%) [MR].
 High requirement of heart
 transplantation (20%).

LMNA

BAG3
 Penetrance 80% at age 40 years.
 Mean age of onset 30-40 years.
 Aggressive clinical course,
 predominant of HF related events.
 Worse prognosis in males.

BAG3

RBM20

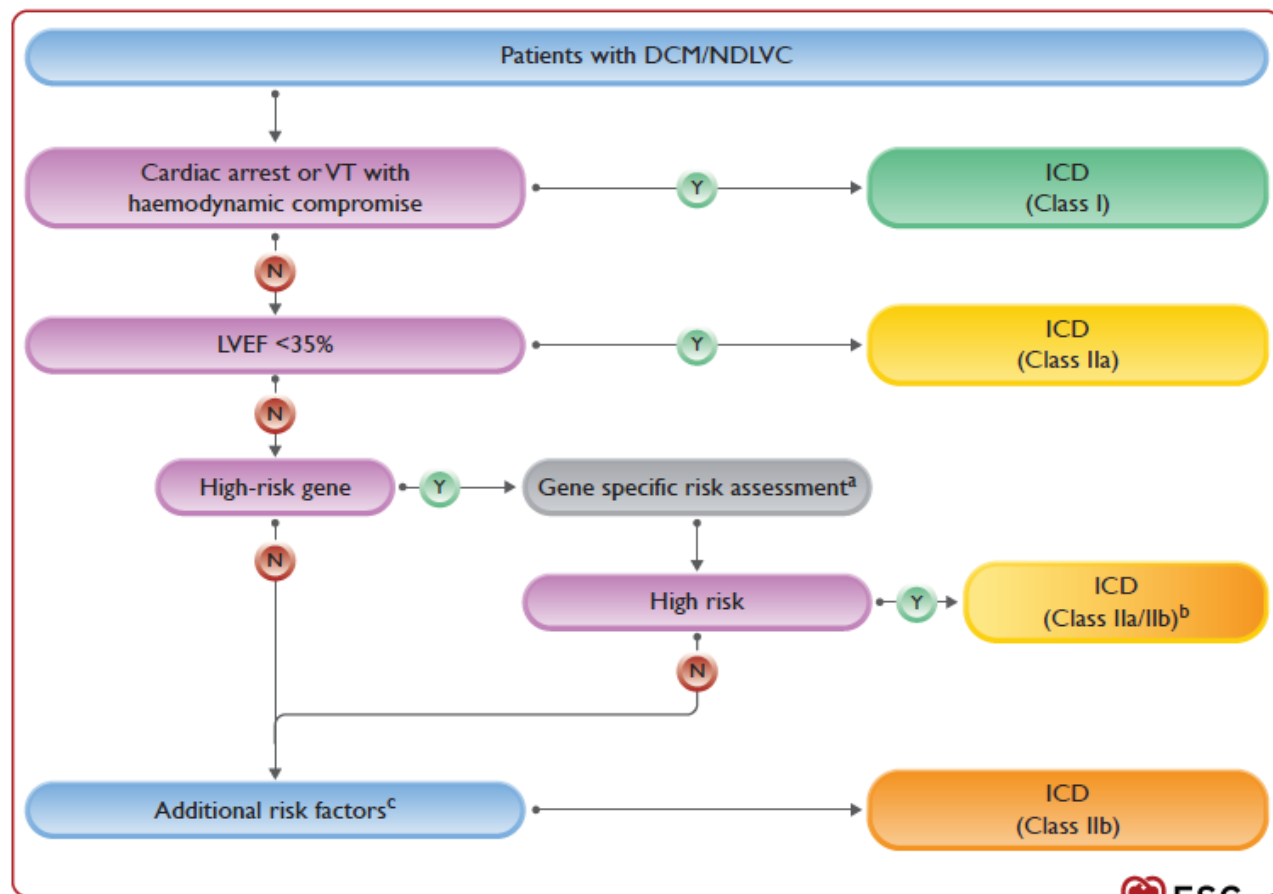
Indicatiestelling ICD bij DCM

- 32-jarige man, blanco voorgeschiedenis
- EHH met dyspnoe
- Echo: LVEF 46%, geen dilatatie
- Telemetrie: regelmatig PVCs
- CT-coronairen: geen ischemie

C. Ja, een preventieve ICD implantatie moet nu overwogen worden

Table 21 High-risk genotypes and associated predictors of sudden cardiac death

| Gene | Annual SCD rate | Predictors of SCD |
|---|-----------------|---|
| LMNA ^{185,186,438,541,865,878,879} | 5–10% | Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using LMNA risk score (https://lmna-risk-vta.fr) |
| FLNC-truncating variants ^{866,867,880} | 5–10% | LGE on CMR LVEF < 45% |
| TMEM43 ^{868,881} | 5–10% | Male Female and any of the following: LVEF < 45%, NSVT, LGE on CMR, >200 VE on 24h Holter ECG |
| PLN ^{542,882,883} | 3–5% | Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using PLN risk score (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) LVEF < 45% LGE on CMR NSVT |
| DSP ^{185,186} | 3–5% | LGE on CMR LVEF < 45% |
| RBM20 ⁸⁶⁹ | 3–5% | LGE on CMR LVEF < 45% |



c. Syncope, LGE presence on CMR

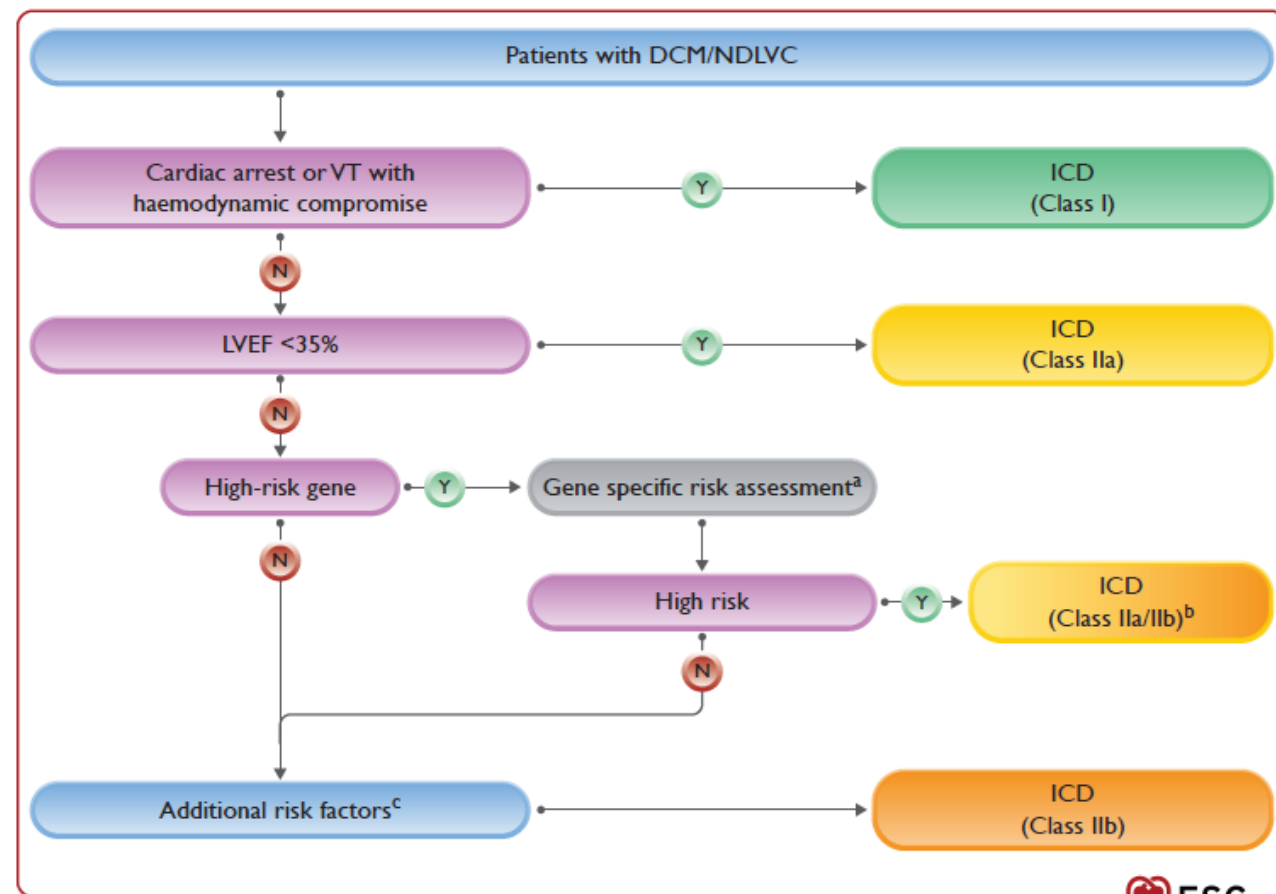
Indicatiestelling ICD bij DCM

C. Ja, een preventieve ICD implantatie moet nu overwogen worden

| | | |
|--|------------|----------|
| The patient's genotype should be considered in the estimation of SCD risk in DCM. ^{185,186,869,886} | IIa | B |
| An ICD should be considered in patients with DCM with a genotype associated with high SCD risk and LVEF >35% in the presence of additional risk factors (see <i>Table 21</i>). ^{541,542,867,869,873,878,881,886} | IIa | C |
| An ICD may be considered in selected patients with DCM with a genotype associated with high SCD risk and LVEF >35% without additional risk factors (see <i>Table 21</i>). ^{869,873,881,886} | IIb | C |

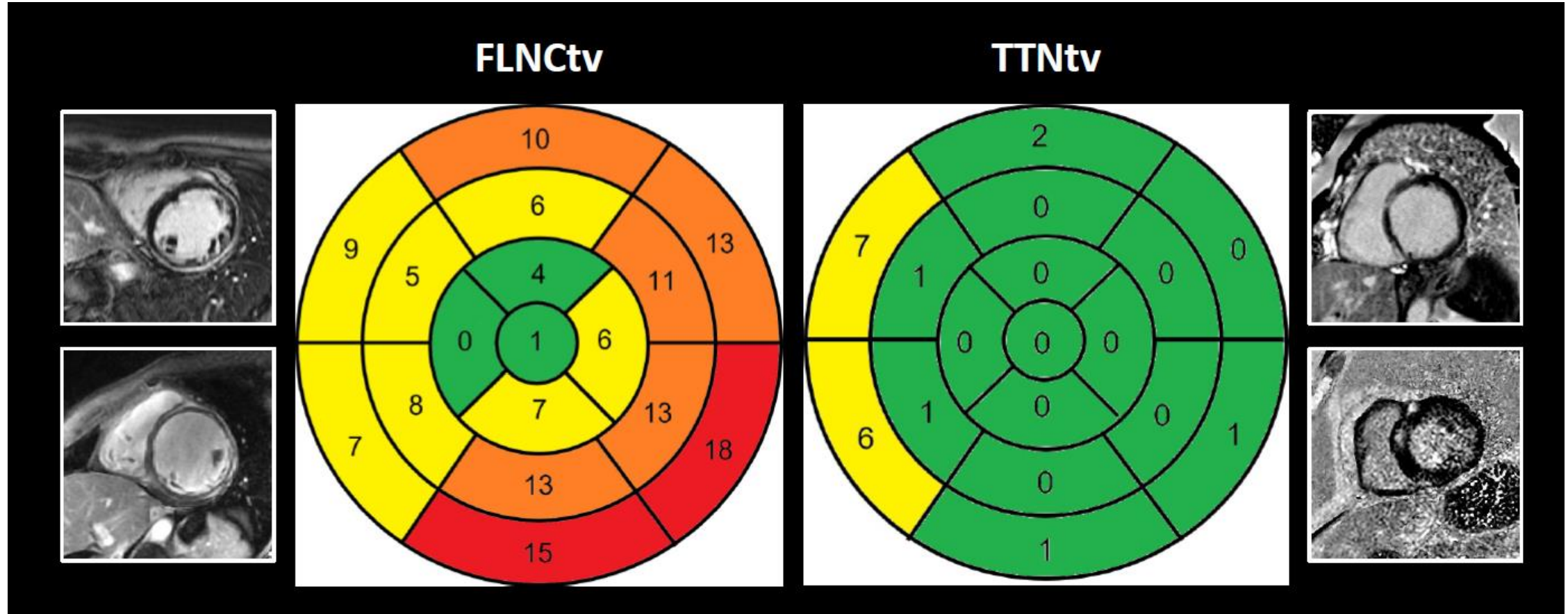
CMR!

Zeer uitgesproken LE in een ringvormig patroon



c. Syncope, LGE presence on CMR

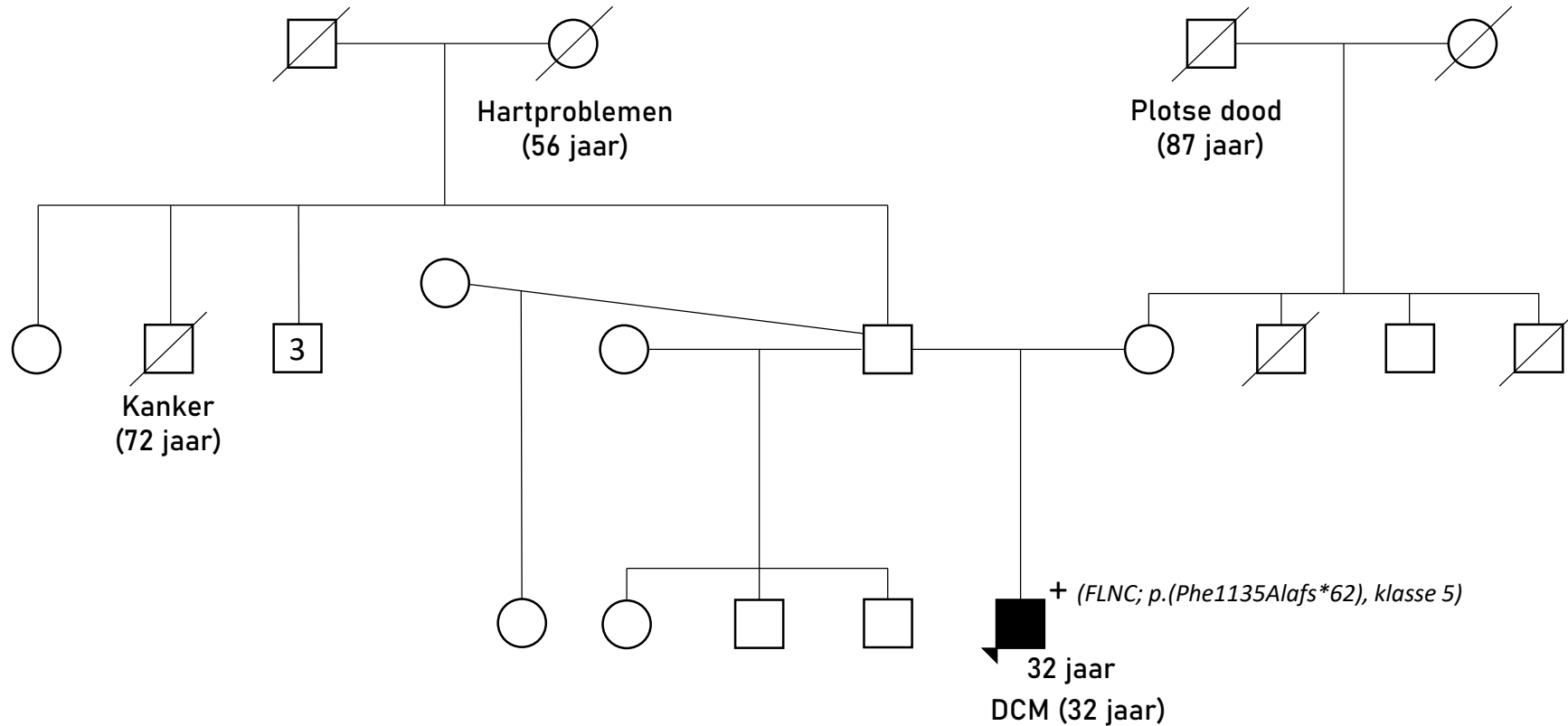
Cardiale MRI bij bij FLNC cardiomyopathie



LE patroon kan al aanwezig zijn, terwijl LVEF nog normaal is!

Casus

A. Ja, familieleden kunnen zich nu laten testen op deze genetische variant



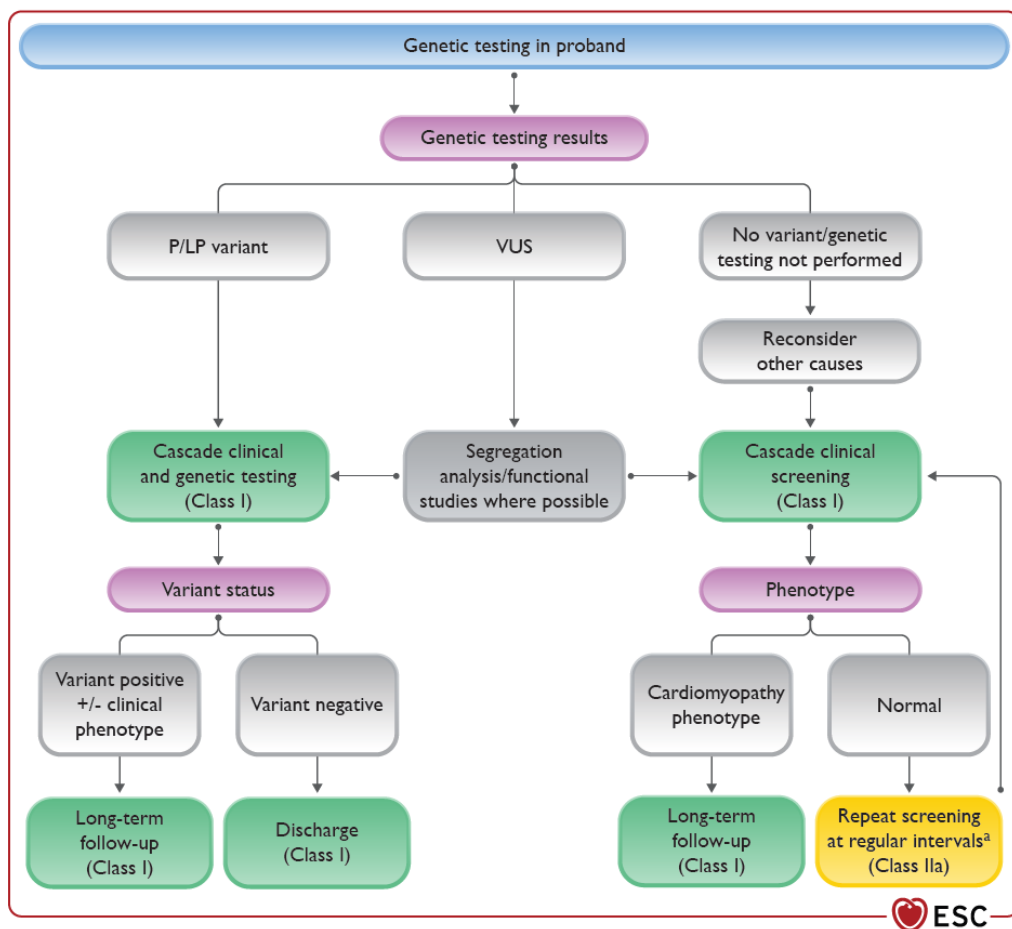
Vraag 3

Welke adviezen krijgen de eerstegraads familieleden van deze meneer?

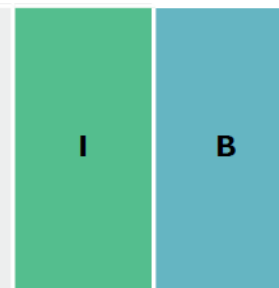
- A. Cardiologisch onderzoek: elk jaar een echo
- B. Genetisch onderzoek en bij klachten naar de cardioloog
- C. Genetisch onderzoek en wanneer ze de pathogene variant hebben cardiologisch onderzoek: elke 1-3 jaar een echo
- D. Hetzelfde als C, alleen als ze de pathogene variant NIET hebben, toch éénmalig naar de cardioloog

Familieleden screening

C. Genetisch onderzoek en wanneer ze de pathogene variant hebben cardiologisch onderzoek: elke 1-3 jaar een echo



Following cascade genetic testing, clinical evaluation using a multiparametric approach that includes ECG and cardiac imaging and long-term follow-up is recommended in first-degree relatives who have the same disease-causing variant as the proband.^{178,544,547}



Cardiac screening in: (i) carriers of genetic P/LP variants associated with cardiomyopathies; or (ii) in those with demonstration of a familial disease should be offered from childhood to old age. The proposed frequency of screening is every 1–3 years with ECG and ECHO (plus additional tests where this is considered appropriate) before the age of 60 years, and then every 3–5 years thereafter.

Familieleden screening

Penetrance of Dilated Cardiomyopathy in Genotype-Positive Relatives



Eva Cabrera-Romero, MD,^{a,b,c} Juan Pablo Ochoa, MD, PhD,^{c,d,e} Roberto Barriales-Villa, MD, Francisco José Bermúdez-Jiménez, MD, PhD,^h Vicente Climent-Payá, MD, PhD,ⁱ Esther Zori María Angeles Espinosa, MD, PhD,^{b,c,l,m,n} María Gallego-Delgado, MD, PhD,^{b,o} Marina Nava Xabier Arana-Achaga, MD, PhD,^{q,r} Jesús Piqueras-Flores, MD,^{s,t,u} Victoria Espejo-Bares, MSc José F. Rodríguez-Palomares, MD, PhD,^{b,c,x,y} Gemma Lacuey-Lecumberri, MD,^{z,aa} Javier Ló Coloma Tiron, MD,^{b,dd,ee} María Luisa Peña-Peña, MD, PhD,^{c,ff} Jose M. García-Pinilla, MD, PhD, Rebeca Lorca, MD, PhD,^{ii,jj,kk,ll} Tomas Ripoll-Vera, MD, PhD,^{mm} Carles Díez-López, MD,^{b,nn}

Family Screening in Dilated Cardiomyopathy

Prevalence, Incidence, and Potential for Limiting Follow-Up

Christoffer R. Vissing, MD,^{a,b} Kiri Espersen, MD,^a Helen L. Mills, MD,^a Emil D. Bartels, MD, PhD,^{b,c} Rebecca Jurlander, MD,^a Sofie V. Skriver,^{b,d} Jonas Ghouse, MD, PhD,^{a,b} Jens J. Thune, MD, PhD,^{b,e} Anna Axelsson Raja, MD, PhD,^a Alex H. Christensen, MD, PhD,^{a,b,f} Henning Bundgaard, MD, DMSc^{a,b}

Screening for Dilated Cardiomyopathy in At-Risk First-Degree Relatives



Hanyu Ni, PhD, MPH,^{a,b} Elizabeth Jordan, MMSc,^{a,b} Daniel D. Kinnamon, PhD,^{a,b} Jinwen Cao, MS,^{a,b} Garrie J. Haas, MD,^{b,c} Mark Hofmeyer, MD,^d Evan Kransdorf, MD, PhD,^e Gregory A. Ewald, MD,^f Alanna A. Morris, MD, MSc,^g Anjali Owens, MD,^h Brian Lowes, MD, PhD,ⁱ Douglas Stoller, MD, PhD,ⁱ

^k Barry H. Trachtenberg, MD,^l Palak Shah, MD, MS,^m ⁿ Jeffrey S. Heitner, MD, PhD,^o Matthew T. Wheeler, MD, PhD,^p Jane E. Wilcox, MD,^q Javier Jimenez, MD, PhD,^t Daniel P. Fishbein, MD,^u Frank Smart, MD,^v ^w Daniel P. Judge, MD,^y Charles K. Moore, MD,^z ^{aa} Robert M. Lang, MD,^{ab,ac} ^{ad} Study of the DCM Consortium



Research - Study Groups - Family care of Cardiomyopathy patients

Family care of Cardiomyopathy patients

Vraag 4

Zijn er verder nog klinische consequenties te bespreken met deze patient?

- A. Nee, familieleden screening is het belangrijkste om in gang te zetten
- B. Ja, de medicamenteuze behandeling dient ook aangepast te worden
- C. Nee, er moet eerst afgewacht worden wat de respons op OMT zal zijn
- D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer

Reproductieve mogelijkheden

D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer

reassured and cardiac follow-up is no longer required. Relatives who carry the pathogenic variant must be periodically investigated for early detection of the phenotype, to allow optimal management and prevention of the complications. A genetic diagnosis can be useful for reproductive counselling and planning, including options for prenatal or **pre-implantation genetic testing** to prev

Pre-implantation genetic testing is an early form of pre-natal genetic diagnosis. Genetic diagnoses of *in vitro* fertilized embryos are identified by biopsies, thereby allowing transfer of genetically normal embryos into the uterus. If the technique is available, it is important to provide information to patients with monogenic heart diseases in child-bearing age. The legislation for pre-implantation genetic testing

The main benefit of genetic testing in LVNC is for diagnosis in the index cases and to then use this genetic diagnosis for cascade testing in family members.³⁹⁴ The identification of a genetic cause may also be useful in guiding reproductive decisions such as **pre-implantation genetic diagnosis**.

fore be at low risk of disease complications. In all families and couples (with most conditions) where pregnancy is being planned, the above factors need to be discussed, as well as reproduction options such as prenatal genetic testing and **preimplantation genetic diagnosis**.

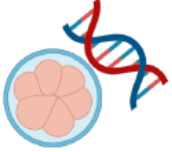
If pre-natal diagnostic testing is to be pursued by the family, it is recommended that this is performed early in pregnancy, to allow decisions regarding continuation or co-ordination of pregnancy to be made.

A discussion about reproductive genetic testing options with an appropriately trained healthcare professional should be considered for all families with a genetic diagnosis.

| | |
|-----|---|
| I | C |
| IIa | C |

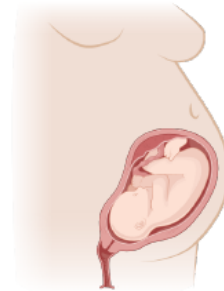
Reproductieve mogelijkheden

D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer



Preimplantation genetic testing

- PGT is followed by selective transfer of unaffected embryos
- Biological child
- PGT is accompanied by an IVF-procedure
- Availability, financial coverage and methods differ across countries
- Pathogenic variant will not be transmitted



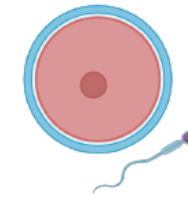
Spontaneous pregnancy

- Biological child
- Natural conception without any additional (medical) procedures
- Child has 50% a priori risk of inheriting the pathogenic variant



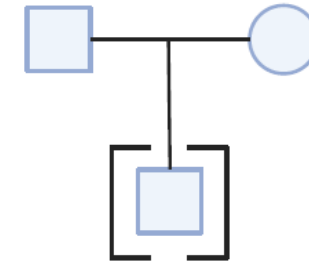
Prenatal diagnosis (amniocentesis, chorionic villus sampling)

- Biological child
- Invasive medical procedure during pregnancy with a small rate of pregnancy loss (0.1-0.2%)
- Child has 50% a priori risk of inheriting the pathogenic variant
- Genetic test result can create a difficult decision for the couple during pregnancy whether to terminate or continue



Gamete donation

- Child will be biologically related to one parent
- Can be a long and costly procedure
- Gamete donation is accompanied by an IVF- or IUI procedure
- Pathogenic variant will not be transmitted

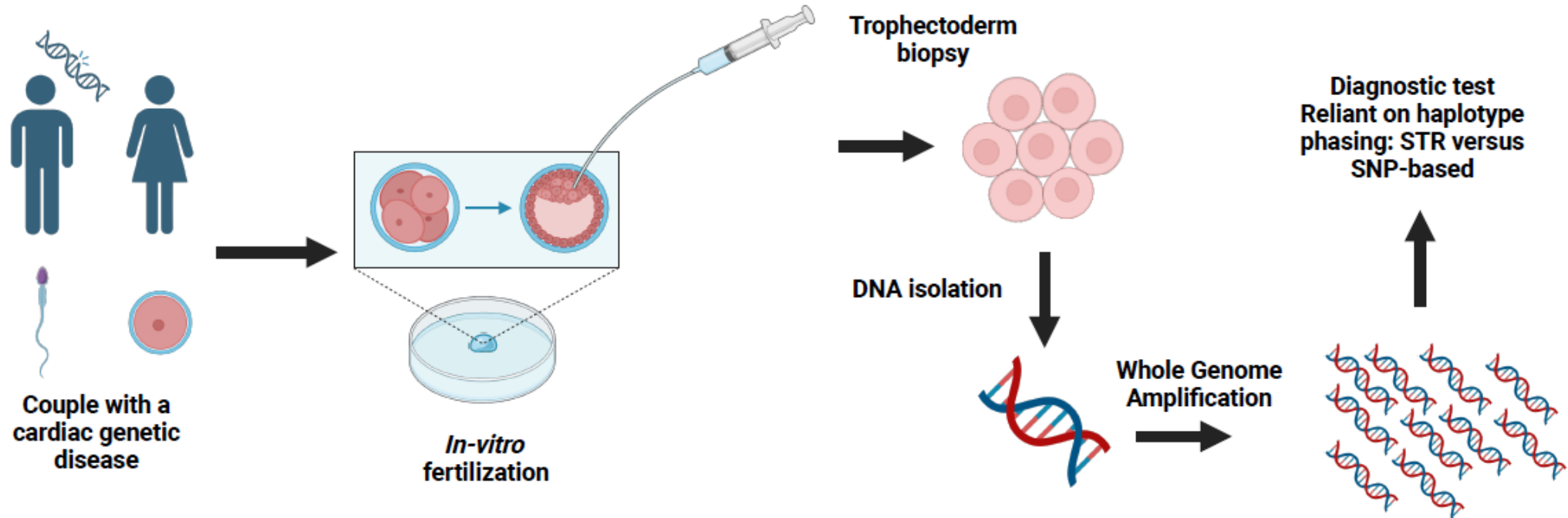


Adoption

- Not a biological child
- Can be a long and costly procedure
- Pathogenic variant will not be transmitted

Preimplantatie genetische test (PGT)

D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer



Preimplantatie genetische test (PGT)

D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer

- Voor ernstige en hoog-penetrante erfelijke aandoeningen op jonge leeftijd
- Streng gereguleerd: enkel Maastricht heeft vergunning!
- Eerste PGT-kind geboren in 1997
- 2003: kabinet NIET akkoord voor incomplete penetrante aandoeningen
- 2007 kabinetscrisis → 2008 erfelijke kanker WEL akkoord
- 2015: eerste PGT-baby van koppel met genetische hartziekte geboren!



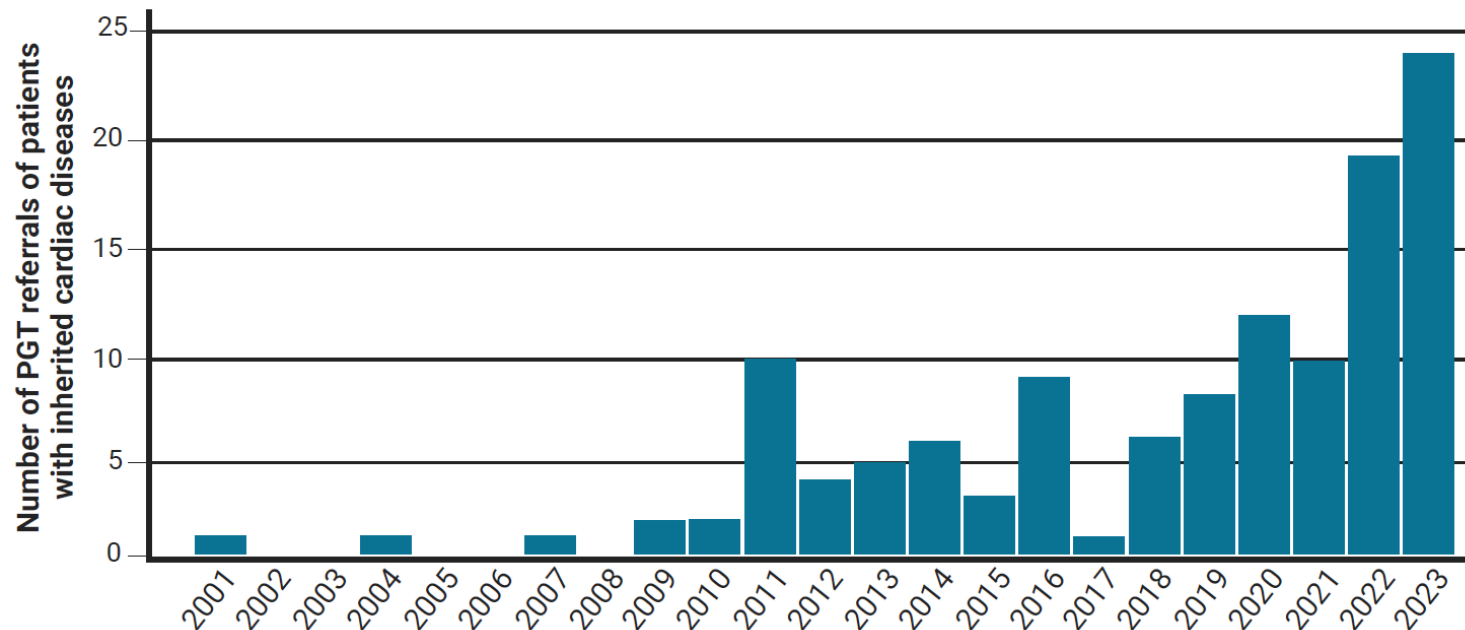
Preimplantatie genetische test (PGT)

D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer

PGT en cardiogenetica, indicatie: “Nee, tenzij...”

- Incomplete penetrantie en variabele expressie
- Elk koppel wordt besproken in een lokale en nationale indicatiecommissie
- Focus op penetrantie en expressie in familie
- Verwijzing koppel naar psycholoog

**BINNENKORT
MOGELIJK
ANDERS!**



Preimplantatie genetische test (PGT)

D. Ja, er moet nog geïnformeerd worden naar een eventuele kinderwens van meneer

Circulation: Genomic and Precision Medicine

ORIGINAL ARTICLE



Clinical Guideline for Preimplantation Genetic Testing in Inherited Cardiac Diseases

Job A.J. Verdonschot¹, MD, PhD; Debby M.E.I. Hellebrekers², PhD; Vanessa P.M. van Empel, MD, PhD; Malou Heijligers³, MD, PhD; Sonja de Munnik⁴, MD, PhD; Edith Coonen⁵, PhD; Jos C.M.F. Dreesen, MSc; Arthur van den Wijngaard, PhD; Han G. Brunner⁶, MD, PhD; Masoud Zamani Esteki⁷, PhD; Stephane R.B. Heymans⁸, MD, PhD; Christine E.M. de Die-Smulders⁹, MD, PhD; Aimée D.C. Paulussen¹⁰, PhD

Conditions



GENOTYPE

1. Complete genetic testing
2. Gene curation in relation to phenotype (ClinGen)
3. Variant classification (ACMG)
4. Segregation in family

STEP 2



PHENOTYPE

Phenotype positive (P+): determine disease expression

| | | |
|------------------------------|---------------|-----------------|
| Age of onset | <30 years (2) | 30-40 years (1) |
| Device implantation | Yes (1) | No (0) |
| Htx/LVAD/myectomy | Yes (2) | No (0) |
| Life-threatening arrhythmias | Yes (1) | No (0) |

Family history (Fx): determine disease penetrance

| | Multiplier | Phenotype positive (1) | Young-onset (1) | Device implantation (1) | Htx/LVAD/myectomy (2) | Sudden cardiac death (1) |
|------------------------|------------|------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|
| First degree relative | *1 | | | | | |
| Second degree relative | *0.5 | | | | | |
| Third degree relative | *0.25 | | | | | |

* Young-onset: <40 years
 ^ Sudden cardiac death: <50 years

STEP 1

Well-known high risk/severity gene

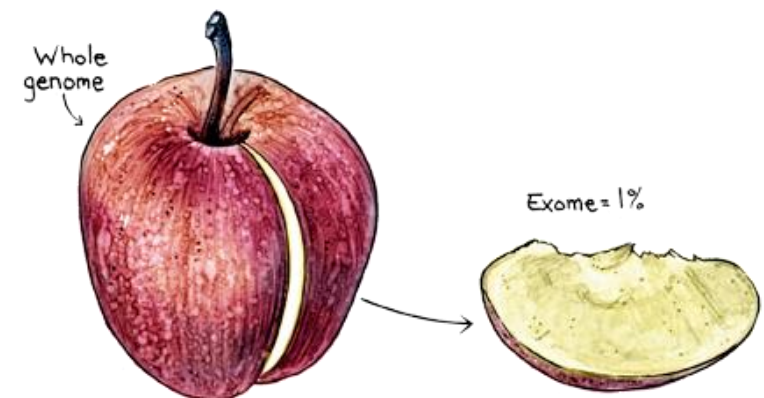
Dilated cardiomyopathy
 PLN
 LMNA
 FLNCTV
 RBM20
 BAG3

Arrhythmogenic cardiomyopathy
 PKP2

| SCORE | Interpretation |
|----------|--|
| ≥5 | High disease expression and/or penetrance |
| 3 - 4.99 | Disease expression and/or penetrance not clear |
| <3 | Low disease expression and/or penetrance |

Toekomst cardiogenetica

1. Overgang naar complexe genetica: whole genome sequencing/polygenic risk scores
2. Gen-specifieke behandelingen
3. Gen-specifieke screening
4. Farmacogenetica
5. Uitbreiding indicaties voor reproductieve mogelijkheden
6. Toename genotype-fenotype kennis → klinische consequenties
7. DNA-first approach



Samenvatting basis genetica

Genetisch onderzoek bij hartspierziektes

WIE: elke patiënt met een LVEF < 50% waarbij ischemie is uitgesloten

WANNEER: vroeg in het diagnostisch proces

WAAROM: klinische consequenties voor de patiënt EN zijn familie

Belangrijk in een genetische uitslag

PATHOGENICITEIT: klasse 4 of 5 ((waarschijnlijk) pathogeen)

GEN: belangrijk op de hoogte te zijn van genotype-fenotype correlaties

TYPE MUTATIE: truncierend versus niet-truncierend

METHODE: targeted versus untargeted