



UMC Utrecht

Cardiovasculaire genetica

Annette Baas, Klinisch Geneticus
27-9-2019



Disclosure belangen spreker

Potentiële Belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnaam
Sponsoring of onderzoeksgeld	X.....
Honorarium of andere (financiële vergoeding)	X.....
Aandeelhouder	X.....
Andere relatie, namelijk....	X.....

Cardiovasculaire genetica: ziektebeelden

- Cardiomyopathieën
- Aritmieën
- Thoracale aorta aneurysmata met kans op dissectie (TAAD),
Bicuspide aortaklep
- Familiaire hypercholesterolemie
- Congenitale structurele hartafwijkingen



Cardiovasculaire genetica: groei

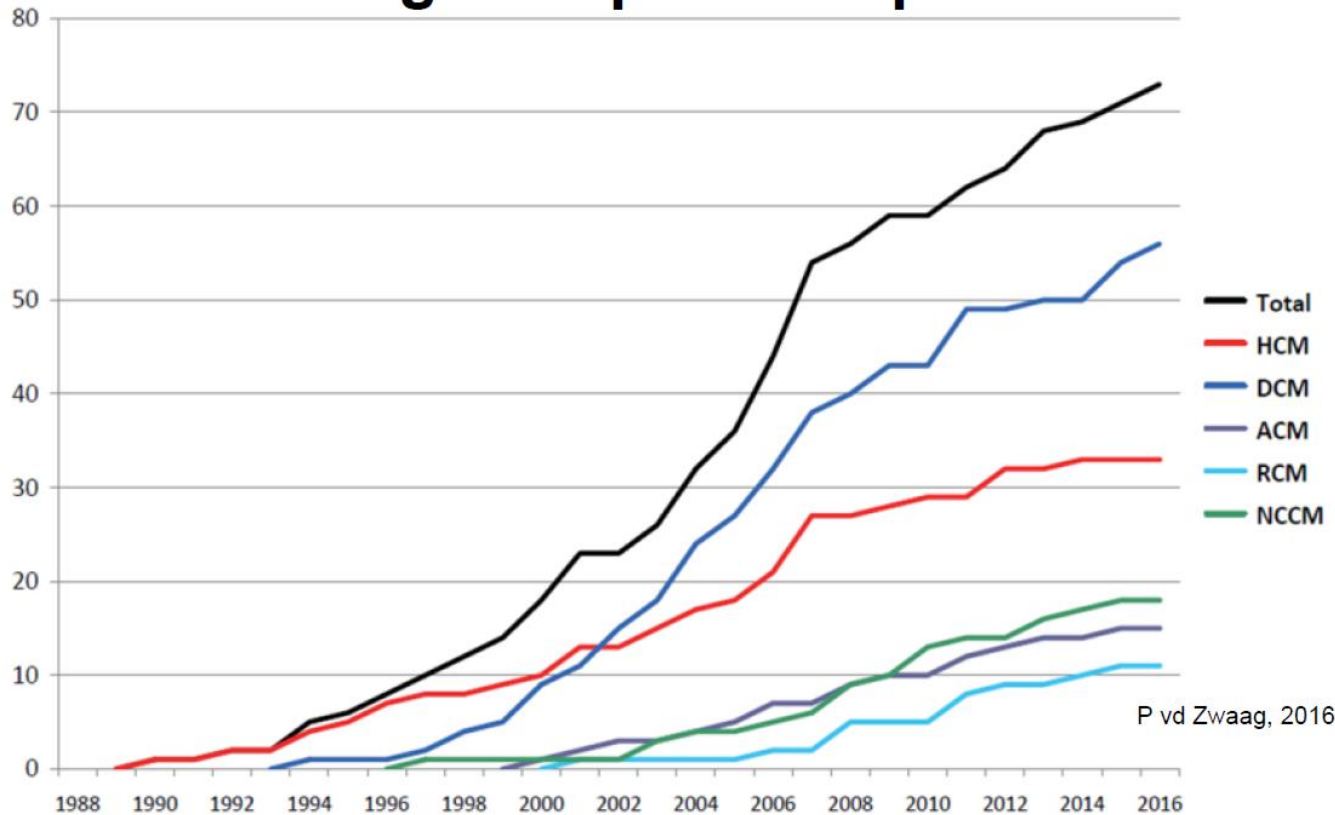


rijksuniversiteit
groningen



umcg

Aantal genen per hartspierziekte



P vd Zwaag, 2016



Expertisecentrum cardiogenetica UMCG



Cardiovasculaire ziektebeelden

- Cardiomyopathieën

- * HCM
- * DCM
- * ARVC
- * NCCM

- Aritmieën

- * LQT syndroom
- * Brugada syndroom
- * CPVT
- * iVF / SCD (o.a. DPP6)

- TAAD/ BAV

☐ Cardiomyopathie (63 genen)

- ☐ Hypertrofische (HCM)
- ☐ Dilaterende (DCM) + ☐ Geleidingsstoornis
- ☐ Arrhythmogene rechter ventrikel (ARVD/C)
- ☐ Linker ventrikel non compactie (LVNC)
- ☐ Restrictieve (RCM)

ABCC9, ACTC1, ACTN2, ANKRD1, BAG3, CALR3, CASQ2, CAV3, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FHL1, FLNC, FKTN, GATAD1, GLA, ILK, JPH2, JUP, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOT, MYOZ1, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, PDLIM3, PKP2, PLN, PRKAG2, RBM20, RYR2, SCN5A, SGCD, TAZ, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTR, VCL

Deletietest ☐MYBPC3 ☐PKP2

☐ Geleidingsstoornissen (33 genen)

- ☐ Plotse hartstilstand
- ☐ Plotse onverklaarde dood
- ☐ Arrhythmogeen rechter ventrikel (ARVD/C)
- ☐ Brugada syndroom (BrS)
- ☐ Sick Sinus syndroom (SSS)
- ☐ Atrial standstill
- ☐ Catecholaminerge polymorfe VT's (CPVT)
- ☐ Korte QT syndroom (SQT)
- ☐ Lange QT syndroom (LQT)

AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CASQ2, CAV3, DES, DSC2, DSG2, DSP, GPD1L, HCN4, JUP, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, LMNA, PKP2, PLN, RYR2, SCN1B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SNTA1, TGFB3, TMEM43

Deletietest ☐PKP2 ☐KCNQ1/KCNH2

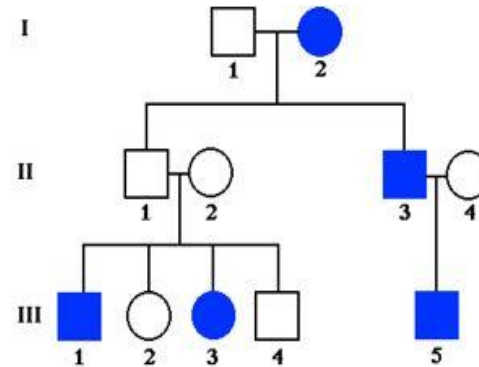
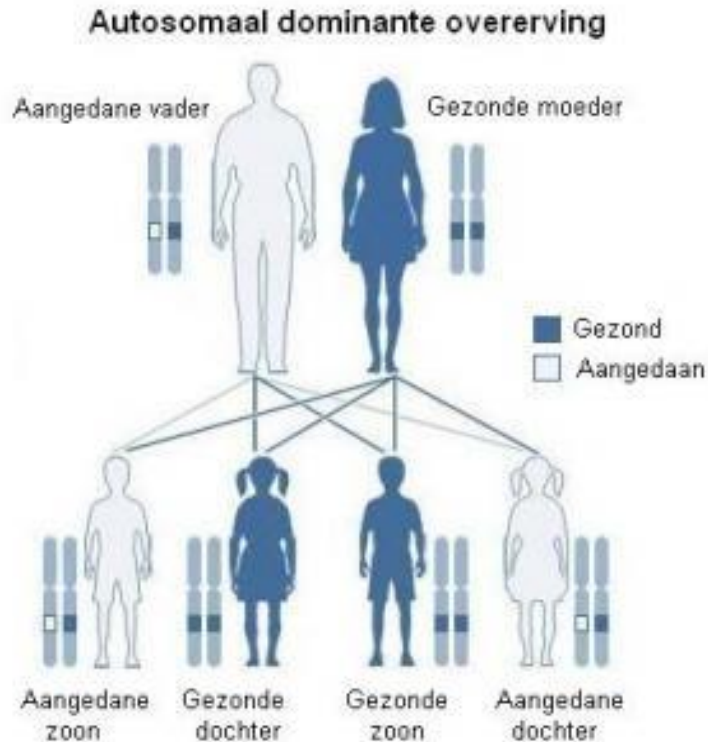
☐ Vasculaire aandoeningen (18 genen)

- ☐ Familiare Thoracale Aneurismata (TAAD)
- ☐ Marfan (MFS)
- ☐ Loeys-Dietz (LDS)

ACTA2, CBS, COL3A1, COL5A1, COL5A2, ELN, FBN1, FBN2, MYH11, MYLK, NOTCH1, SLC2A10, SLC8A1, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2



Autosomaal dominante overerving



- Incomplete penetrantie
- Leeftijdsafhankelijke penetrantie
- Variabele expressie



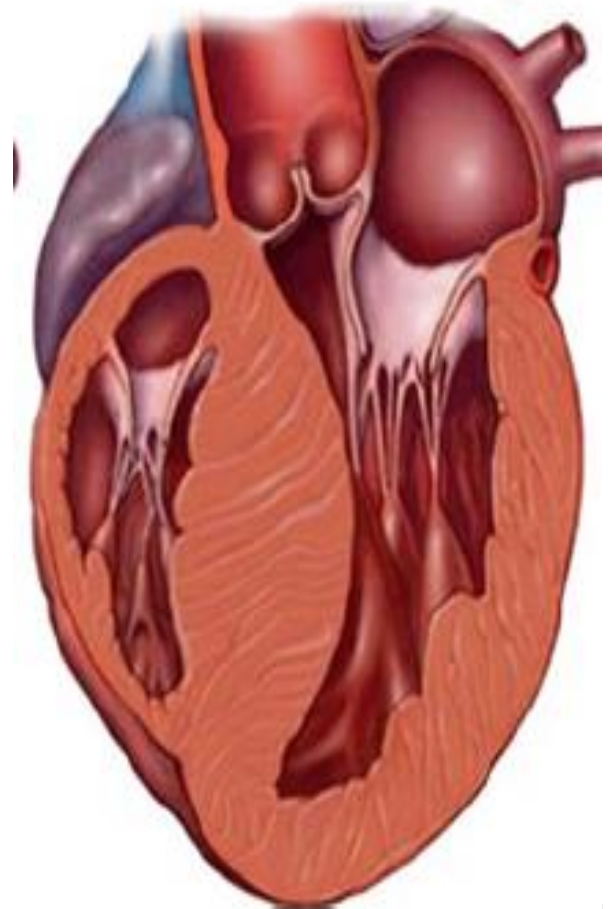
Cardiomyopathieën

- Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)
- Dilaterende cardiomyopathie (DCM)
- Aritmogene cardiomyopathie (ACM)



Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)

- Verdikt linker ventrikel, vaak asymmetrisch (septum > 15 mm)
- Hypertrofie niet veroorzaakt door andere aandoening (HT, klepstenose)
- Prevalentie ~1:500
- Voornamelijk AD overerving
- Incomplete penetrantie
- Grote variabiliteit fenotype, ook binnen families
- Risico op hartfalen en plotse dood
- ~30-65% mutatie in sarcomeer gen



MYBPC3 founder mutations

MYBPC3 most frequent gene defect of HCM in the Netherlands

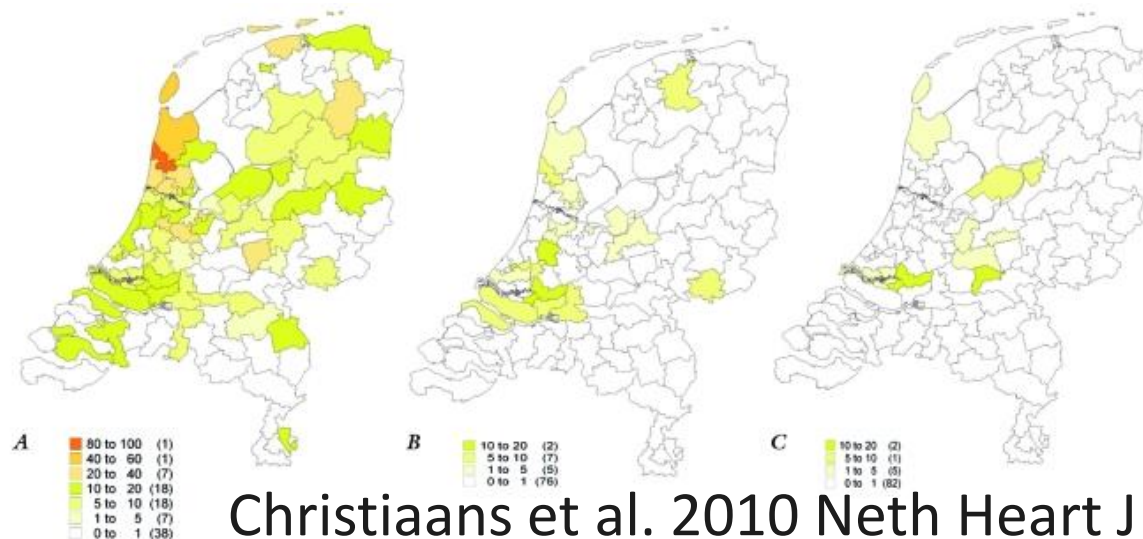
Three founder mutations:

c.2373dupG (17 %)

p.Arg943* (2.6 %)

c.2864_2865delCT (1.6 %)

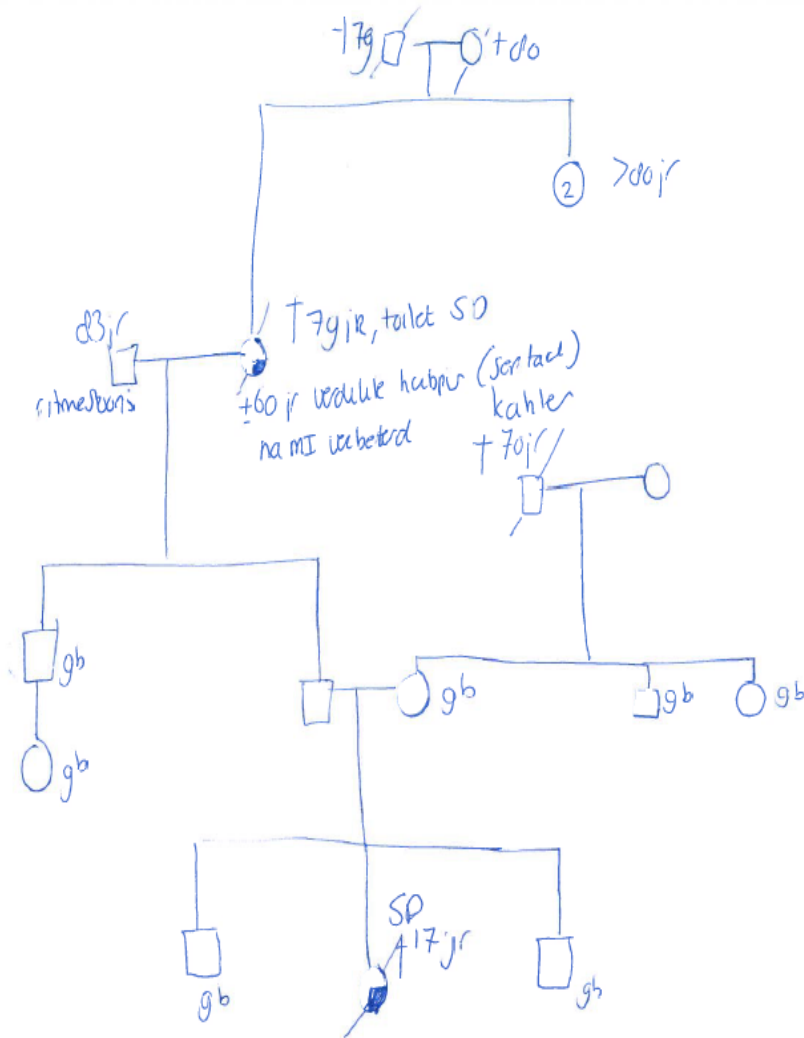
→ More than 10.000 carriers in NL



Christiaans et al. 2010 Neth Heart J



Casus HCM



- Meisje 17 jaar
- OHCA in hotel. 5 jr eerder kort weggeraakt op hockeyveld, was erg warm
- PA: forse apicale hypertrofie (ruim 25 mm) met septum infarct

Oma: zou vanaf 60^e bekend zijn met verdikte hartspier

Vader: MRI zeer focaal septum hypertrofie (tot 18 mm), fibrose mid-basaal inferoseptaal, met echo niet goed zichtbaar.



Uitslag

Genotype: MYBPC3 (NM_000256.3) c.[2373dup];[=] p.[(Trp792fs)];[=] (Chr11(GRCh37):g.[47359281dup];[=])

Conclusie

██████ toont heterozygotie voor de pathogene c.2373dup (Trp792fs) mutatie in het MYBPC3 gen. In de overige fragmenten van de 64 onderzochte met cardiomyopathie geassocieerde genen werd geen pathogene mutatie gezien. Het huidige resultaat bevestigt de klinische diagnose bij ██████. Nu het genetisch gedefect is aangetoond is verder familieonderzoek mogelijk. Verwijzing naar een klinisch geneticus is hierdoor geïndiceerd. Risico op overerving van deze pathogene mutatie is 50%.

BIO FOR CARe



Identification of **BIO**markers for hypertrophic cardiomyopathy development in *MYBPC3* **FO**under mutation **CAR**riers – proteomics/metabolomics





HCM Risk-SCD Calculator

Age		Years	Age at evaluation
Maximum LV wall thickness		mm	Transthoracic Echocardiographic measurement
Left atrial size		mm	Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation
Max LVOT gradient		mmHg	The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: $\text{Gradient} = 4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity
Family History of SCD	☐ No ☐ Yes		History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).
Non-sustained VT	☐ No ☐ Yes		3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.
Unexplained syncope	☐ No ☐ Yes		History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy (Eur Heart J 2014 – doi:10.1093/eurheartj/ehu284)

O'Mahony C et al Eur Heart J (2014) 35 (30): 2010-2020

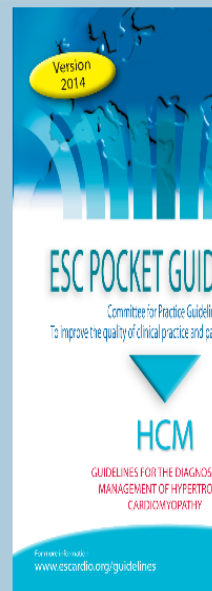
HCM Risk-SCD should not be used in:

- Paediatric patients (<16 years)
- Elite/competitive athletes
- HCM associated with metabolic diseases (e.g. Anderson-Fabry disease), and syndromes (e.g. Noonan syndrome).
- Patients with a previous history of aborted SCD or sustained ventricular arrhythmia who should be treated with an ICD for secondary prevention.

Caution should be exercised when assessing the SCD in patients following invasive reduction in left ventricular outflow tract obstruction with myectomy or alcohol septal ablation.

Pending further studies, HCM-RISK should be used cautiously in patients with a maximum left ventricular wall thickness ≥ 35 mm.

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; NSVT = non-sustained ventricular tachycardia; SCD = sudden cardiac death; VT = ventricular tachycardia

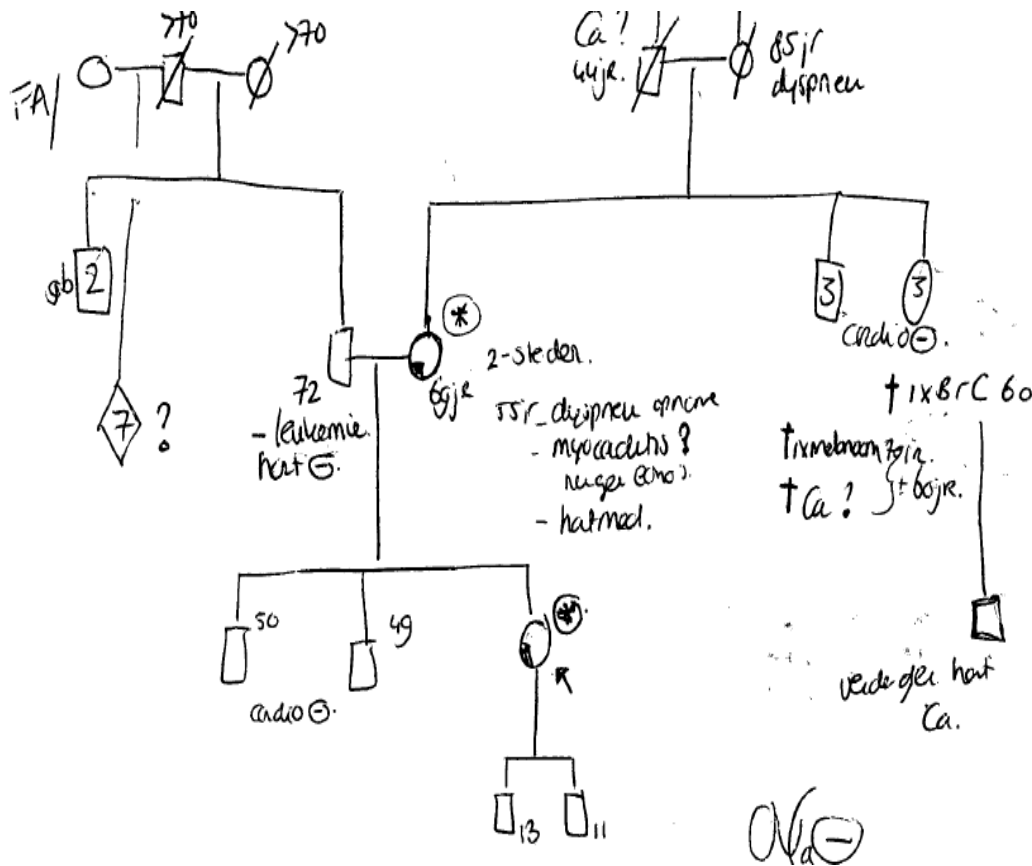


Dilaterende cardiomyopathie (DCM)

- Verwijde LV en verminderde pompfunctie
- Prevalentie ~1:250
- Vaak niet erfelijk (ischemie, infectieus, toxisch)
- Voornamelijk AD overerving
- Incomplete penetrantie
- Grote variabiliteit van fenotype, ook binnen families
- Risico op hartfalen en plotse dood
- Indien geen externe factor: ~ in 30-50% genetisch bepaald



Casus DCM



- Vrouw 43 jaar. Status na chemotherapie (TAC) bij T4N1M0 mammacarcinoom
- Na OK kortademig, DCM vastgesteld (dec 2014). MRI: dunwandig forse dilatatie linker en rechter ventrikel. Slechte ejectiefractie links tot 12% → LVAD (april 2015)
- Juli 2015 toenemend benauwd rechter hartkamer falen. Abstinerend beleid.
- Obductie: tumorembolieën in arteria pulmonalis, meta's lever.



Uitslag

Genotype:

TTN (NM_133432.3): c.[27098del];[=] p.[(Gly9033fs)];[=] (Chr2(GRCh37):g.[179469986del];[=])

Conclusie

██████████ toont heterozygotie voor de hoogstwaarschijnlijk pathogene truncerende c.27098del p.(Gly9033fs) frameshift mutatie in het titine gen (TTN). In de overige fragmenten van het TTN gen werd geen pathogene mutatie gezien. Het huidige resultaat kan passen bij de klinische diagnose van DCM.

Moeder (1945):

- 2000 decompensatie bij DCM, CAG niet afwijkend
- 2001: normale EF (blijft hartfalen medicatie gebruiken)
- 2015: TTN dragerschap aangetoond. Echo: LVEF 45-50%

Case Report

Truncating Titin (*TTN*) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy

M. LINSCHOTEN, BSc,¹ A. J. TESKE, MD, PhD,¹ A. F. BAAS, MD, PhD,² A. VINK, MD, PhD,³ D. DOOIJES, PhD,²
H. F. BAARS, MD,⁴ AND F. W. ASSELBERGS, MD, PhD^{1,5,6,7}

Utrecht and Tilburg, The Netherlands; and London, United Kingdom



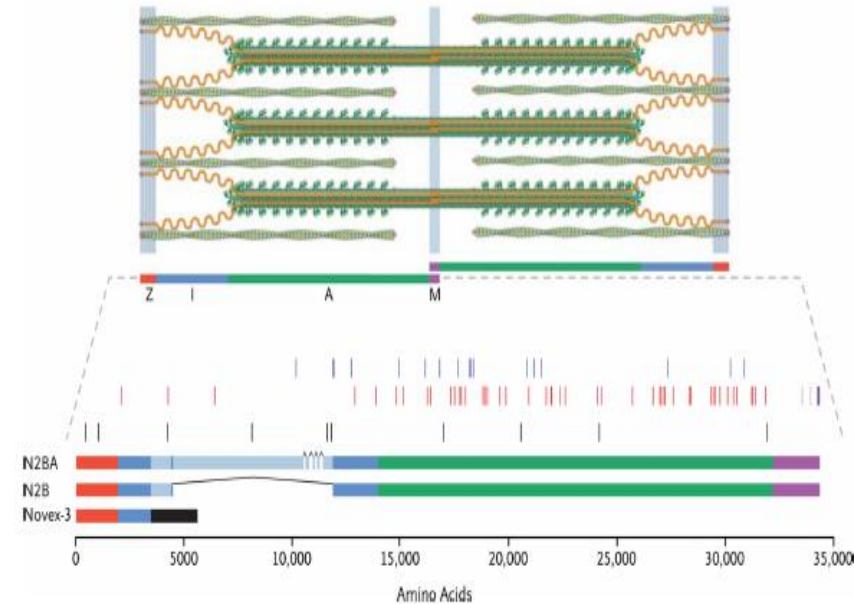
Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy

Daniel S. Herman, Ph.D., Lien Lam, Ph.D., Matthew R.G. Taylor, M.D., Ph.D., Libin Wang, M.D., Ph.D., Polakit Teekakirikul, M.D., Danos Christodoulou, B.S., Lauren Conner, B.S., Steven R. DePalma, Ph.D., Barbara McDonough, R.N., Elizabeth Sparks, R.N.P., Debbie L. Teodorescu, M.A., Allison L. Cirino, C.G.C., Nicholas R. Banner, F.R.C.P., Dudley J. Pennell, M.D., Sharon Graw, Ph.D., Marco Merlo, M.D., Andrea Di Lenarda, M.D., Gianfranco Sinagra, M.D., J. Martijn Bos, M.D., Ph.D., Michael J. Ackerman, M.D., Ph.D., Richard N.

Subjects with *TTN* Truncating Variants, According to Cohort.

Type of Mutation	Subjects with Dilated Cardiomyopathy (N = 312)	Subjects with Hypertrophic Cardiomyopathy (N = 231)	Controls (N = 249)	P Value *	
				All Subjects	Selected Subjects
number of subjects					
Nonsense †	28	0	0	1×10 ⁻¹⁰	5×10 ⁻¹¹
Frameshift	19	2	2	0.0004	1×10 ⁻⁵
Splicing †	19	1	5	0.001	4×10 ⁻⁶
Copy number	1	0	0	NA	NA
Any mutation	67	3	7	<2×10 ⁻¹⁶	<2×10 ⁻¹⁶

*



- Truncerende *TTN* varianten bij 15-20% iDCM patienten, vs <1% controles (Exac).
- Relatief vaak goede respons op hartfalen medicatie



Primaire aritmieën

- Lange QT syndroom (LQTS)
- Brugada syndroom (BrS)
- Catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie (CPVT)
- Idiopathisch ventrikelfibrilleren
(iVF – **DPP6 founder, Gouda/Woerden**)



Sudden Death in the Young

What Do We Know About It and How to Prevent?

Christian van der Werf, MD; Irene M. van Langen, MD, PhD; Arthur A.M. Wilde, MD, PhD

- Incidentie 1-40 yr: 5/100.000/jaar, ongeveer 800 in NL

Etiologie:

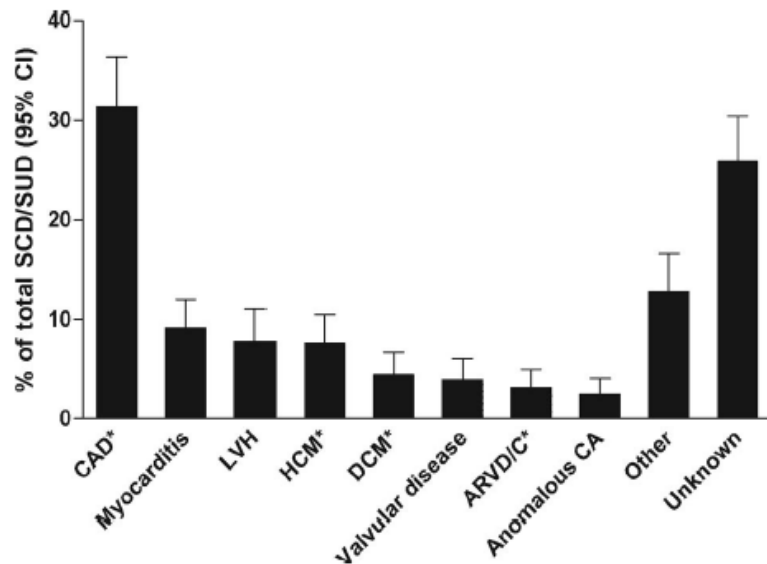


Figure 2. Distribution of causes of SCD ≤ 40 years in the general population in clinicopathological series published between 1990 and mid-2009 (n=1573 to 2286).^{5,9,17,19-21,23-26} Displayed

- Oudere groep: meer CAD
- Tussenliggende groep: meer CM
- Jongere groep: meer primaire elektrische hartziekte

LQTS, BrS, CPVT, iVF



DNA-ONDERZOEK NA ACUTE (HART)DOOD

Geschat wordt dat in Nederland jaarlijks 800 jonge volwassenen (18-45 jaar) plots overlijden. Dit wordt vaak veroorzaakt door een erfelijke hart- of vaatziekte. Daarom is het voor naaste familieleden van groot belang om bij een plots overleden persoon onder de 45 jaar de doodsoorzaak te onderzoeken.



Voorbeelden van erfelijke hart- en vaatziekten waarbij iemand plots kan overlijden zijn een erfelijk verhoogd cholesterol, een erfelijke hartspierziekte of een erfelijke geleidingsstoornis. Mensen met zo'n aandoening hebben voor hun overlijden soms geen klachten. Als er sprake is van een dergelijke erfelijke hart- of vaatziekte lopen achtergebleven broers, zussen, kinderen en soms nog ouders, mogelijk ook risico op een plotse dood.

Studies laten zien dat ongeveer 25 tot 33 procent van de familieleden van een jong en acuut overledene een erfelijke en potentieel dodelijke hart- of vaatziekte heeft. Niet alle familieleden willen echter altijd cardiologisch onderzoek (hartonderzoek) laten verrichten. Ook kan een erfelijke aandoening hierbij worden gemist, omdat deze zich (nog) niet heeft geopenbaard. Daarom is het van groot belang om bij een plots overleden persoon onder de 45 jaar de doodsoorzaak te onderzoeken.

Onderzoek doodsoorzaak

Het heeft absoluut de voorkeur om na plots overlijden door een patholoog obductie te laten verrichten. Tijdens de obductie wordt weefsel afgenomen. Dat kan later ook worden gebruikt voor aanvullend DNA-onderzoek. Meer informatie over obductie vindt u op de webpagina van de [afdeling Pathologie](#) van het UMC Utrecht.

DNA-opslag zonder obductie

Wanneer er geen toestemming voor obductie is, biedt de [afdeling Genetica](#) van het UMC Utrecht de mogelijkheid tot opslag van het DNA van de plots overledene voor toekomstig DNA-onderzoek. Dit DNA-onderzoek vindt alleen plaats als hiervoor toestemming is gegeven door naaste familieleden en na een voorlichtingsgesprek met een klinisch geneticus. De huisarts of de betrokken specialist kan u hiervoor doorverwijzen.

DNA kan verkregen worden uit bloed of een huidbiopsie. Een enkele keer zal DNA-isolatie kunnen mislukken en zal er dus geen DNA-onderzoek mogelijk zijn.

Kosten



Lange QT syndroom (LQTS)

- Prevalentie geschat 1:2000
- > 15 genen, coderen voor Na/K/Ca kanalen, Na-kanaal bindende eiwitten
- LQT1 (KCNQ1), LQT2 (KCNH2) en LQT3 (SCN5A): 75% van de cases.
- Asymptomatische dragers: QTc < 440 ms, totaal: 20-25%
 - Met name verlengde QTc in herstelfase na inspanning
 - Provocatie test: QTc meting van liggend → staan
 - variabele expressie / penetrantie
- Triggers:
 - LQTS1: inspanning
 - LQTS2: hard geluid, schrik
 - LQTS3: rust (pacemaker)



Diagnose LQTS

- **QTc** (Defined as QT interval / square root of RR interval)
 - ≥ 480 ms - 3 points
 - 460-470 ms - 2 points
 - 450 ms and male gender - 1 point
 - **Torsades de pointes ventricular tachycardia** - 2 points
 - T wave alternans - 1 point
 - Notched T wave in at least 3 leads - 1 point
 - Low heart rate for age (children) - 0.5 points
 - **Syncope** (one cannot receive points both for syncope and torsades de pointes)
 - With stress - 2 points
 - Without stress - 1 point
 - Congenital deafness - 0.5 points
 - **Family history** (the same family member cannot be counted for LQTS and sudden death)
 - Other family members with definite LQTS - 1 point
 - Sudden death in immediate family members (before age 30) - 0.5 points
- Bij 3.5 punten + afwezigheid secundaire oorzaak (*medicatie, electrolytstoornis*)
- QTc > 500 ms + afwezigheid secundaire oorzaak



Casus LQTS

- Vrouw 39 jaar
- 's nachts in bed raar snurkend geluid, reageert niet op partner
- Ogen weggedraaid, trekkingen armen/benen
- 112, na 6 minuten ter plaatse
- AED: normaal sinusritme, verdenking CVA
- Komt in ambulance bij
- CT-hersenen gb
- ECG: QTc 516 ms, verhoogd troponine
- Echo-cor en coronair angiogram: gb
- Later normalisatie QTc tijd
- X-ECG: normale inkorting QT-tijd
- Familie-anamnese niet bijdragend



Uitslag

Heterozygote variant c.2692+1G>T aangetoond in het KCNH2 gen (referentie sequentie NM_000238.3). Er zijn verder in de geanalyseerde genen geen andere pathogene afwijkingen gevonden met NextGen sequentie en CNV analyse.

Conclusie

Patiënte is heterozygoot voor de variant c.2692+1G>T in het KCNH2 gen. De klinische relevantie van deze variant is onbekend. Op grond van de in de toelichting aangegeven bevindingen en eigenschappen wordt deze variant ingedeeld als een klasse 4 mutatie.

Klasse indeling:

Klasse 1: niet pathogeen; Klasse 2: waarschijnlijk niet pathogeen; Klasse 3: pathogeniciteit is onduidelijk; Klasse 4: waarschijnlijk pathogeen en Klasse 5: pathogeen. Alleen klasse 3, 4 en 5 varianten worden gerapporteerd.

Toelichting

De nucleotide verandering c.2692+1G>T in het KCNH2 gen verandert een van de twee essentiële nucleotiden van de splice-donor site waardoor er mogelijk incorrecte splicing zal optreden. Volgens alle splicesite voorspellingsprogramma's in AlaMut verdwijnt de normale splice-donor site (of wordt minder waarschijnlijk) waardoor mogelijk een frameshift zal optreden. Om meer inzicht te krijgen over het effect op RNA niveau zou RNA analyse kunnen worden gedaan. Hiervoor hebben we bloed nodig dat is opgevangen in PAX buizen. Indien dit gewenst is kunt U PAX buizen aanvragen bij ons secretariaat (020-5667899).

Deze variant is niet eerder beschreven, werd niet teruggevonden in index patiënten in ons laboratorium en ook niet in ongeveer 236000 allelen in de gnomAD browser (<http://gnomAD.broadinstitute.org>). Andere deleties, duplicaties, splice en nonsense mutaties in het KCNH2 gen worden echter vaak gevonden bij patiënten met het LQTSyndrom type 2.

→ Moeder drager: ook lange QT-tijd



Uitgevoerd onderzoek en resultaat

Conclusie

Op 30-11-2017 heeft U van ons een uitslagbrief ontvangen waarin wij rapporteerden dat bij patiente de variant c.2692+1G>T is aangetoond in het KCNH2 gen (referentie sequentie NM_000238.3). Deze variant is toen als klasse 4 (waarschijnlijk pathogeen) afgegeven. Inmiddels hebben we meer informatie met RNA analyse en co-segregatie in de familie. RNA analyse lijkt problemen met splicing te laten zien maar wat er precies gebeurd is is niet te beoordelen en de variant wordt ook teruggevonden bij de moeder van mevrouw. De moeder van mevrouw heeft ook een LQTS fenotype (QTc 500 ms 4 minuten na inspanning, rust ECG 440 ms). Bovendien worden in dit gen regelmatig stop en splice site varianten gevonden bij LQT patienten.

Op grond van deze informatie zullen we de variant nu als een klasse 5 (pathogeen) beoordelen. Zou U dit ook willen bespreken met de andere geteste personen uit de familie.

Genetische analyse van de variant in relevante familieleden is nu mogelijk

→ Beide kinderen drager

Cardiologische controle, beta-blokker, QT-verlengende medicatie mijden, leefstijladvies (m.n. sport)



Thoracale aorta aneurysmata met kans op dissectie (TAAD)

Syndromaal:

- Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos

Geïsoleerd

- Familiair TAAD



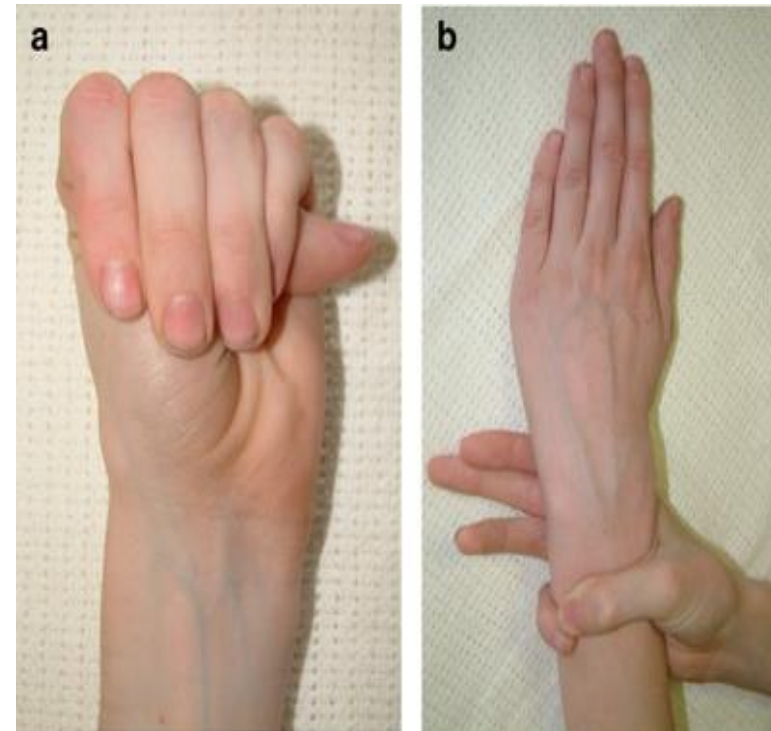
Marfan syndroom

Aortic root enlargement (Z-score ≥ 2.0) and one of the following:

- Ectopia lentis
- A pathogenic *FBN1* mutation
- A systemic score ≥ 7

Table 1. Calculation of the Systemic Score

Feature	Value	Enter Value if Present
Wrist AND thumb sign	3	
Wrist OR thumb sign	1	
Pectus carinatum deformity	2	
Pectus excavatum or chest asymmetry	1	
Hindfoot deformity	2	
Plain flat foot (pes planus)	1	
Pneumothorax	2	
Dural ectasia	2	
Protrusio acetabulae	2	
Reduced upper segment / lower segment AND increased arm span/height ratios	1	
Scoliosis or thoracolumbar kyphosis	1	
Reduced elbow extension	1	
3 of 5 facial features	1	
Skin striae	1	
Myopia	1	
Mitral valve prolapse	1	
Total		



Lang/smal gelaat, diepliggende ogen,
downslant, midface hypoplasie,
retrognathie



- Geboorteprevalentie geschat op 1/10.000.
- In Nederland ongeveer 1200-1300 ptn
- In studie van 52 jonge patiënten (3-28 jr) 83% aortawortel dilatatie
- Incidentie ectopia lentis 50-87%
- Myopie 34-44% (4.8% algemene bevolking)
- Ook vlak hoornvlies, irishypoplasie, cataract, ablatio retinae beschreven
- In studie 166 ptn > 13 jr: 4,8% pneumothorax
- 62% scoliose





Casus Marfan syndroom

Vrouw 58 jr

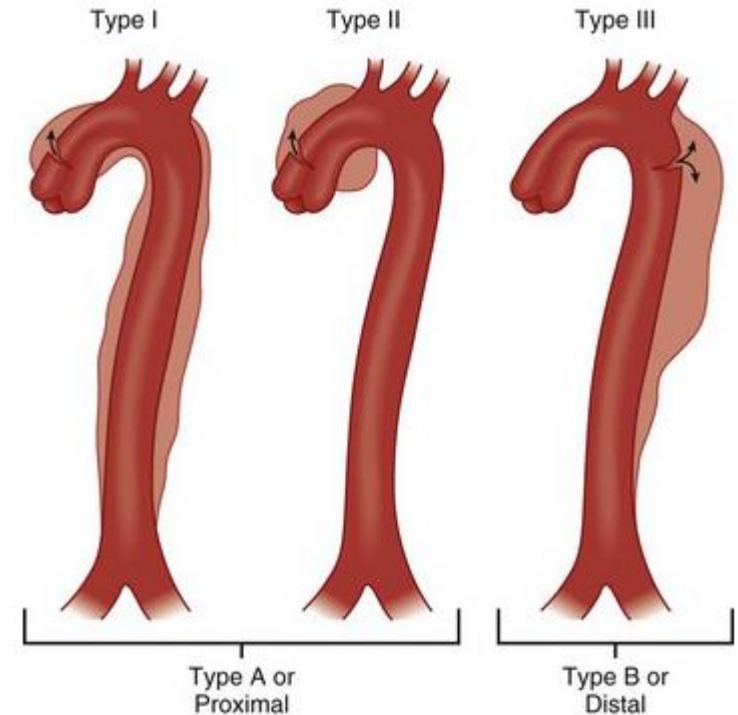
acute type B dissectie, conservatief beleid

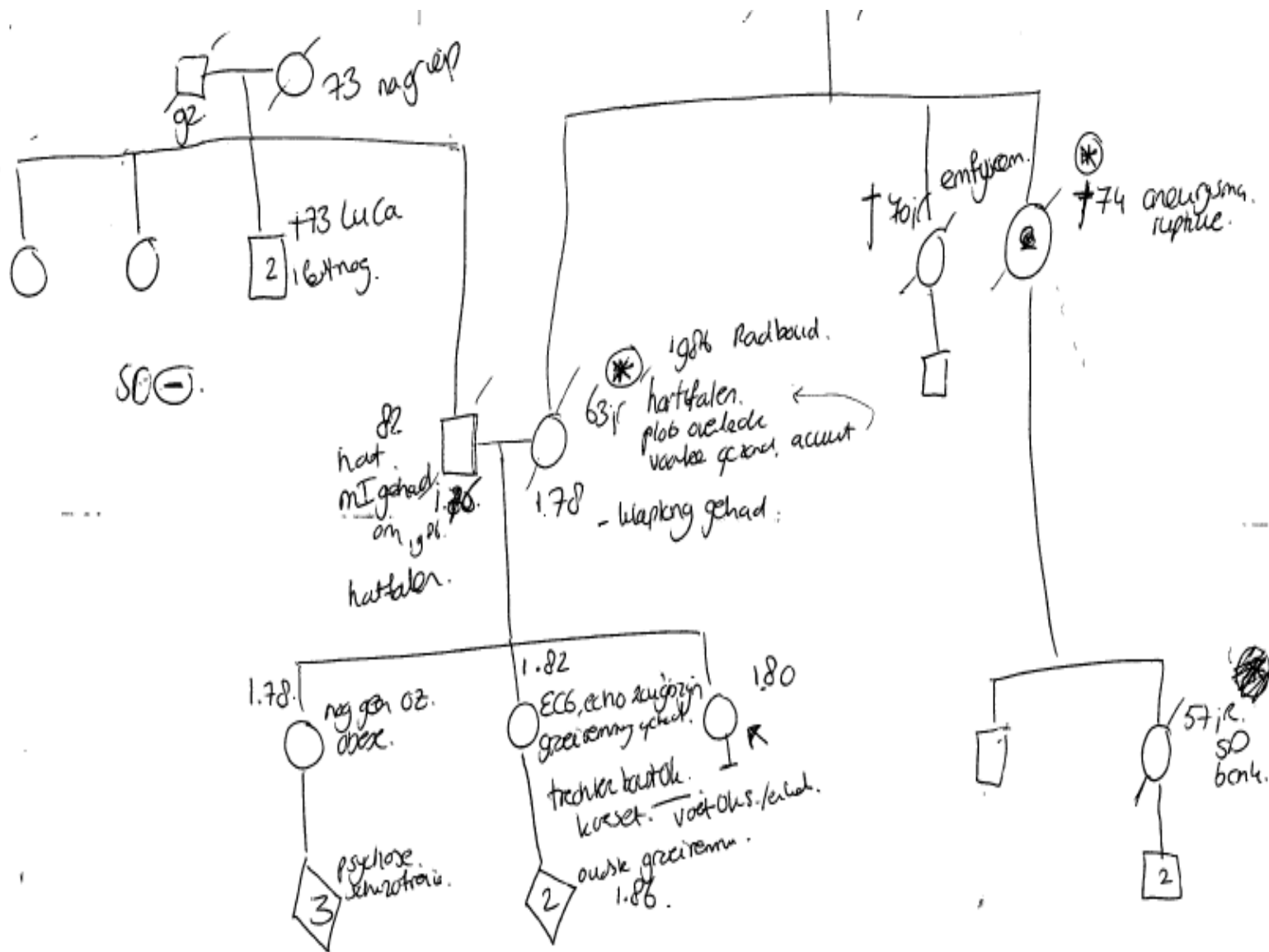
VG: HT ww medicatie (tot 180 mmHg geweest),
rookte tot voor kort pakje/dag

30 kilo afgevallen na biatrische chirurgie

Voet-OK ivm platvoeten

Groeiremmende medicatie gehad





Uitslag

Genotype: FBN1 (NM_000138.4): c.[7754T>C];[=] p.[(Ile2585Thr)];[=] (Chr15(GRCh37):g.[48712949A>G];[=])

Conclusie

toont heterozygotie voor de waarschijnlijk pathogene c.7754T>C p.(Ile2585Thr) mutatie in het FBN1 gen. In de overige fragmenten van de 18 onderzochte met vasculaire aandoeningen geassocieerde genen werd geen pathogene mutatie gezien.

De c.7754T>C p.(Ile2585Thr) VUS werd niet eerder gezien in ~123.000 allelen van uiteenlopende etnische herkomst (<http://exac.broadinstitute.org/>). Analyses m.b.v. predictiealgoritmen ondersteunen een mogelijk pathogeen karakter van deze variant. De c.7754T>C p.(Ile2585Thr) variant werd eerder geassocieerd met het syndroom van Marfan (1. Li (1997) Genet Test 1: 237 PubMed: 10464652, 2. Haller (2015) J Bone Joint Surg Am 97: 1411 PubMed: 26333736, 3. Poninska (2016) J Transl Med 14: 115 PubMed: 27146836, 4. Yang (2016) Sci Rep 6: 33002 PubMed: 27611364). In het artikel van Poninska et al. wordt segregatie met ziekte getoond in een 3 generatie familie. Wij concluderen dat het hier een waarschijnlijk pathogene mutatie betreft die past bij de klinische diagnose van adviesvraagster. Mogelijk kan verder onderzoek bij relevante familieleden aanvullend inzicht geven in het karakter van de FBN1 variant. Verwijzing naar een klinisch geneticus is geïndiceerd. Risico op overerving van deze waarschijnlijk pathogene mutatie is 50%.



Echo cor

LV niet gedilateerd, bij globaal goede systolische LVF. RVF en dim. normaal.

Aortadimensies: LVOT 20mm, annulus 24-25mm, **root 46mm, ascendens 45mm**, boog 30mm. Geen MV prolaps. Spoor MI/TI, RVSP ong. 21mmHg, VCI niet gedilateerd, goede collaps. Spoor PE/vet rondom.

Enkele maanden later aortaklepplastiek, een aortawortel en aorta ascendens vervanging.

Middelste zus ook Marfan, idem haar 2 dochters

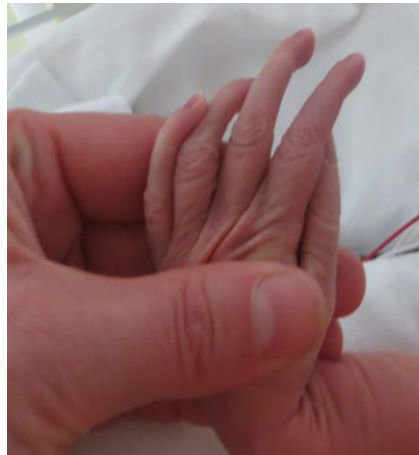


Neonataal Marfan syndroom

Ernstige vorm Marfan syndroom, vrijwel altijd de novo

Ernstige mitralis- en tricuspidalisklep insufficiëntie, vaak infantiel longemfyseem

Bijna altijd overlijden < 2^e levensjaar (hartfalen t.g.v. klepdysfunctie)



Polikliniek Cardiogenetica UMCU

- Reguliere poli afdeling cardiologie of genetica
- Combi-poli Bergmankliniek Bilthoven (one-stop-shop principe)
- Buitenpoli AZN, Gelre, Tweesteden/Elizabeth

<http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Hart-en-vaatcentrum/Ziektebeelden,-onderzoeken-en-behandelingen/Erfelijke-hartziekten>

- verwijzingen
- informatiefolders ziektebeelden voor pt en familie

- MDO cardiogenetica: tweewekelijks do. 16.45-17.30
- MDO vasculaire bindweefselaandoeningen maandelijks do. 11-12



UvA UMC Utrecht
Hart- en vaatcentrum

Wat hier uw zoekterm is

Overzichtspagina's

Hier bent u > Ziektehuizen > Centra, poliklinieken en afdelingen > Hart- en vaatcentrum > Ziektehuizen, onderzoeken en behandelingen > Erfelijke hartziekten

ERFELIJKE HARTZIEKTEN

Erfelijke hartziekten zijn hartaandoeningen waarbij erfelijkheid een rol speelt. Cardiogenetica is het medisch specialisme dat zich richt op onderzoek naar en behandeling van erfelijke hartziekten. Het specialisme ligt op het grensgebied van cardiologie en genetica.

- > Contact en afspraak maken
- > Mijn patiënt doorverwijzen



WANNEER ERFELIJKHEIDSONDERZOEK?

Soms valt er denken aan en patiënten bij hartaandoeningen aan een erfelijke hartaandoening. U en soms ook uw familieleden worden dan doorverwezen voor verder onderzoek. In het UvA UMC Utrecht werken de afdelingen cardiologie en Genetica hierin samen.

Behoort u tot een van onderstaande groepen, dan kan een erfelijkheidsonderzoek u helpen bij de vraag of u een erfelijke hartziekte hebt:

- Patiënten met een mogelijk erfelijk bepaalde hartspierziekte (bijvoorbeeld dilaterende cardiomyopathie)
- Patiënten met mogelijk een erfelijke geleidingsstoornis (bijvoorbeeld het lange QT-syndroom)
- Overleden familieleden van een plotseling overleden patiënt die jonger is dan 45 jaar (SD-TD) zonder risico op een erfelijke hartziekte). Meer informatie over de mogelijkheden van erfelijkheidsonderzoek bij een plotseling overleden patiënt en het afnemen van materiaal bij de overledene voor DNA-onderzoek vindt u op de website van het UvA UMC Utrecht.

- Patiënten met verdacht op een erfelijke kindwervelzuurziekte, zoals bij het Marfan, Loeys-Dreize en Ehlers-Danlos syndroom en hun eerstegraadsfamilieleden
- Patiënten met een verwijding (aneurysma) of scheur (dissectie) van de lichaamstegader (aorta) of de borstkas (thorax) – ook wel thoraxaorta-aneurysma ofwel dissectie (TAAD) genoemd – en hun eerstegraadsfamilieleden (50 procent familiaal)
- Patiënten met een tweevoudige aorta, ook wel bicuspide aortaklep (BAK) genoemd, en hun eerstegraadsfamilieleden
- Patiënten met een mogelijk erfelijk bepaald verhoogd cholesterol (familiaire hypercholesterolemie)

ERFELIJKE HARTZIEKTEN

In de folder vindt u meer informatie over een aantal erfelijke hartziekten.

Erfelijke hartspierziekten

- ☐ Aritmogene_Cardiomyopathie(SCD) (PDF - 42 kb)
- ☐ Dilaterende_Cardiomyopathie(SCM) (PDF - 42 kb)
- ☐ Hypertrofische_Cardiomyopathie(HCM) (PDF - 43 kb)
- ☐ NietCompacte_Cardiomyopathie(NCCM) (PDF - 43 kb)
- ☐ Cardiomyopathie_Phospholambanmutatie(PLN) (PDF - 44 kb)

Erfelijk verhoogd cholesterol

- ☐ Familiaire_hypercholesterolemie(FH) (PDF - 42 kb)

Erfelijke geleidingsstoornissen

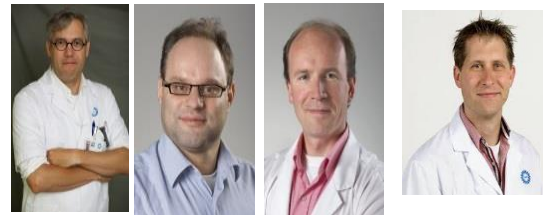
- ☐ Brugada-syndroom(BrS) (PDF - 47 kb)
- ☐ Catecholaminerge_Polyomorfe_Ventriculaire_Tachycardie(CPVT) (PDF - 44 kb)
- ☐ Lange_QT-syndroom(LQTS) (PDF - 45 kb)
- ☐ Idioopathisch_Ventriculaire_Tachycardie(VT) (PDF - 45 kb)

Erfelijke bloedvat- en hartklepafwijking

- ☐ Thoraxaorta_Aneurysma_Dissectie(TAAD) (PDF - 50 kb)
- ☐ Tweevoudige_aortaklep(BAK) (PDF - 42 kb)

WET FORST INHOUT/CONCEPT

(kinder)cardiologen



klinisch genetici



Physician assistants



radioloog



lab specialist



maatschappelijk werker

