



Alleen een AVSD of is er meer?

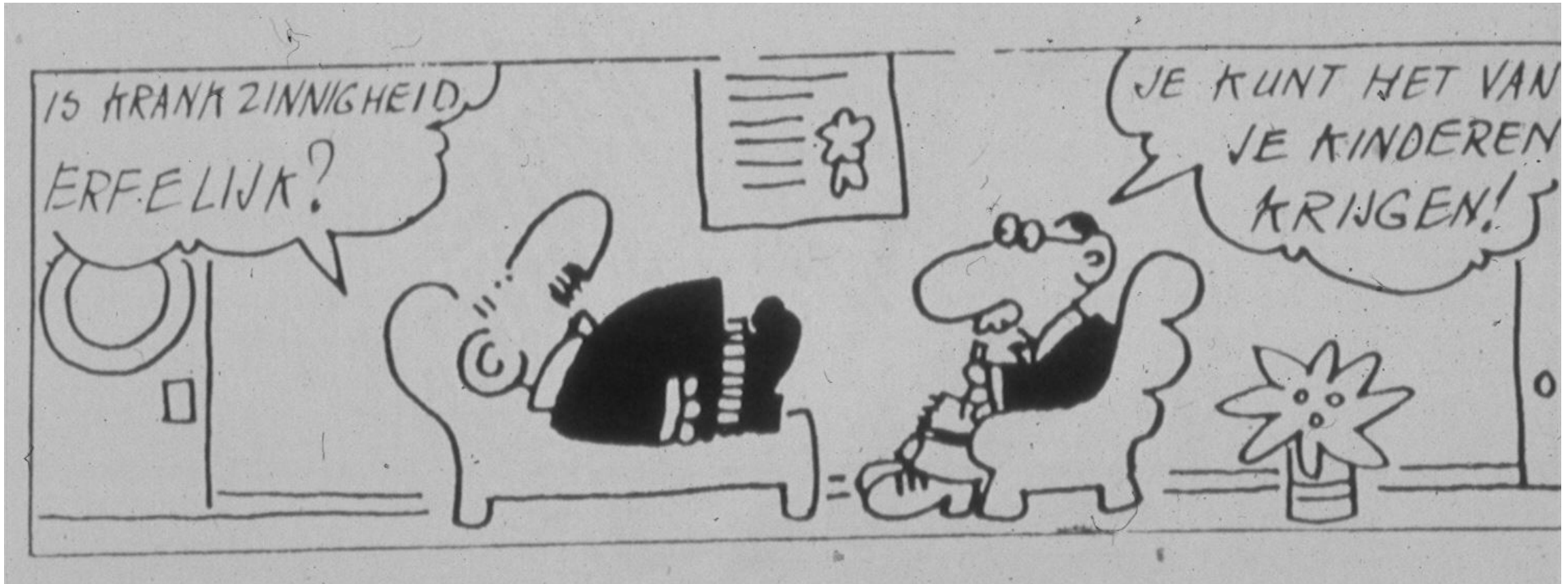
Utrecht Sessies over Congenitale Hartziekten

1 februari 2024, Peter van Tintelen, *klinisch geneticus*

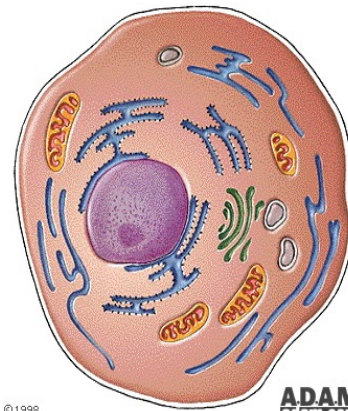


UMC Utrecht

erfelijkheid moeilijk?

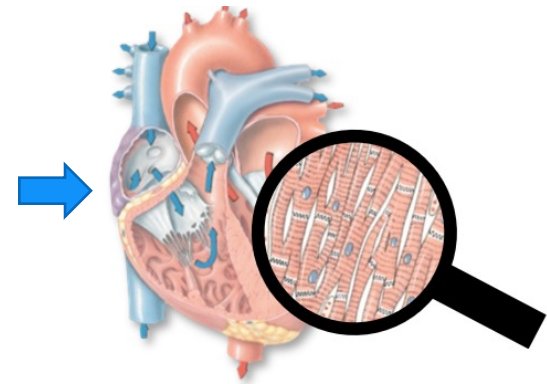


cellen

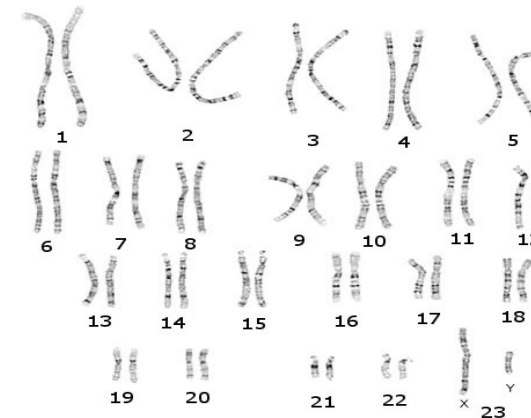
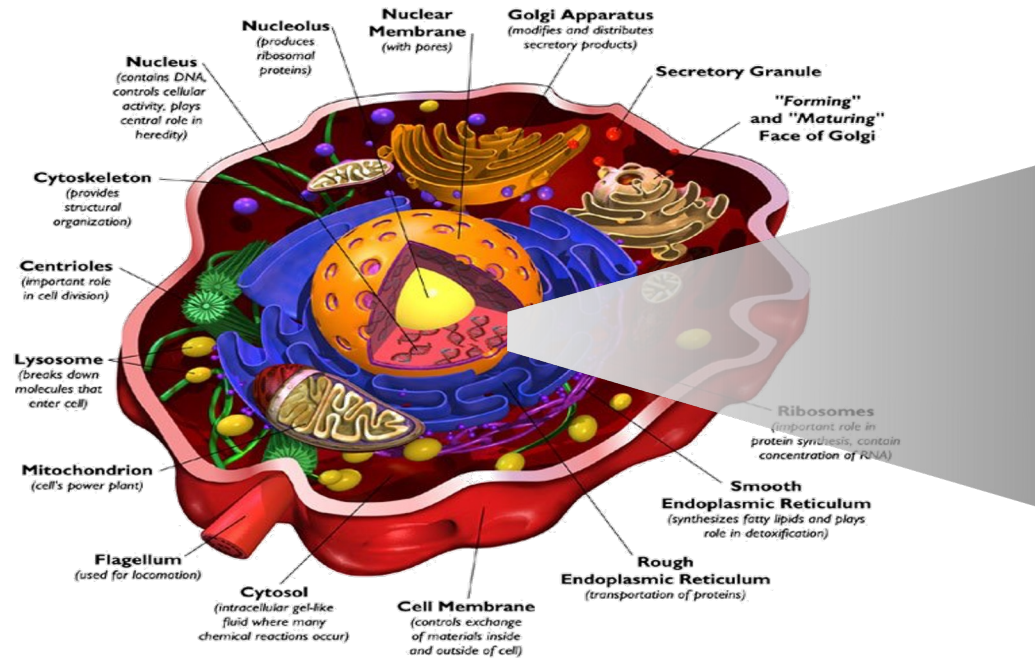


© 1998
AD.A.H. Software, Inc.

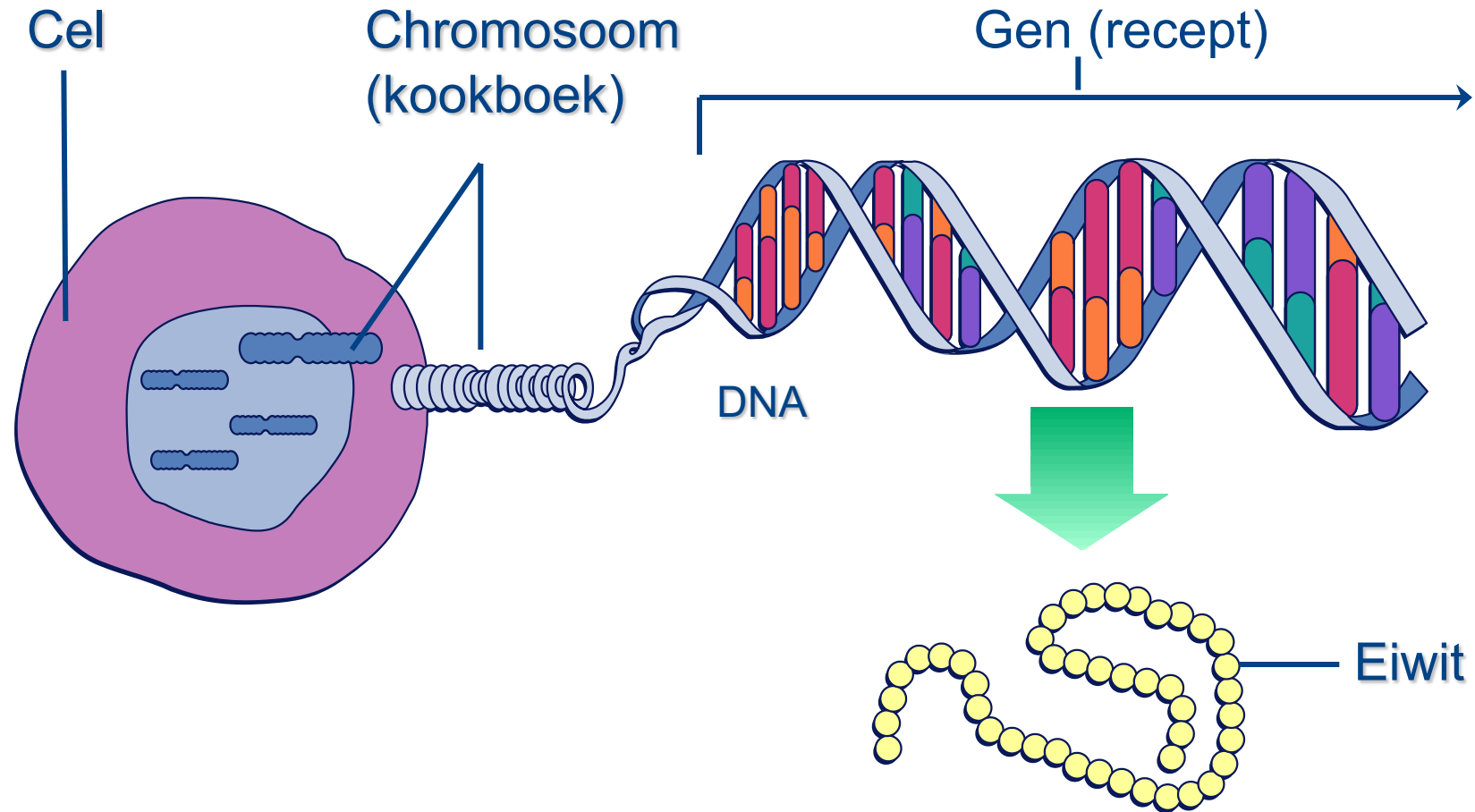
ADAM
adam.com



DNA (DeoxyriboNucleic Acid)



Erfelijkheid -uitgangspunten-

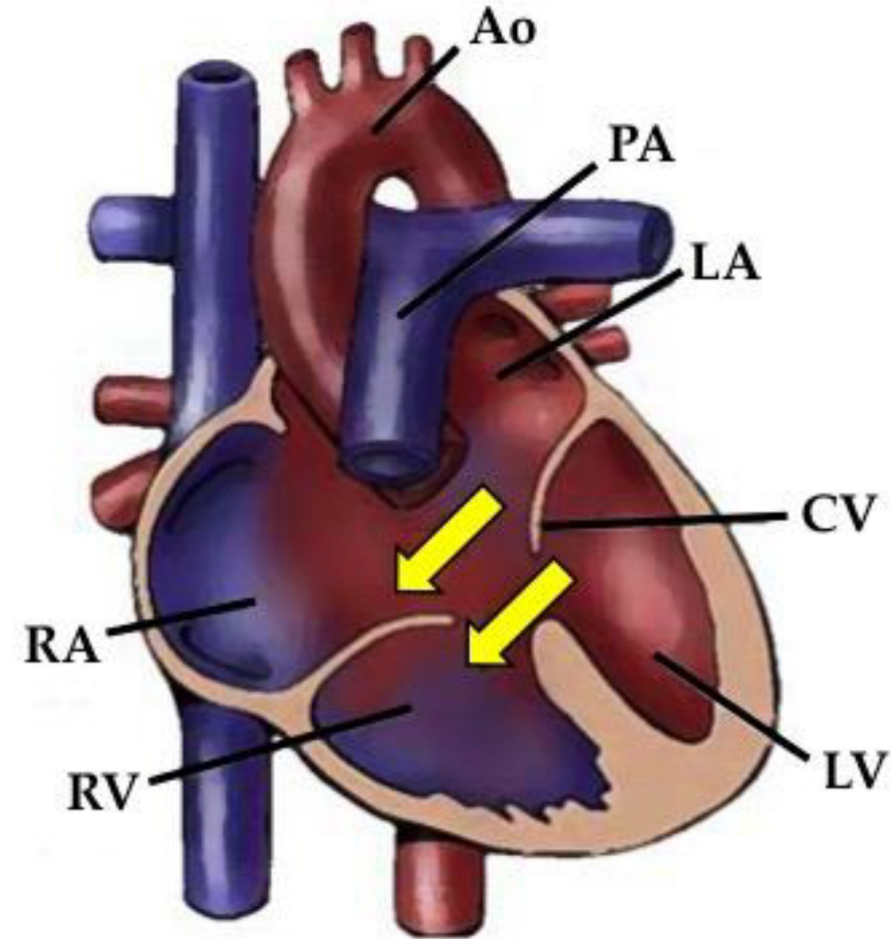


AVSD?

1 op 3000
pasgeborenen

5-10% aangeboren
hartafwijkingen

75% kenmerken buiten
het hart



Versacci et al JCD 2018

waar letten wij op?

extra kenmerken (kenmerken buiten het hart)
soms subtiel!

waarom?

diagnose

- oorzaak/ verklaring?
- meer dan alleen een hartafwijking?
- prognose, herhalingskans?



oorzaak? wat helpt?

deel van een groter geheel (syndroom)

op zichzelfstaand (geïsoleerd)

familieverhaal (ja: meer kans op erfelijkheid)

groepen oorzaken

hele chromosomen teveel (downsyndroom)

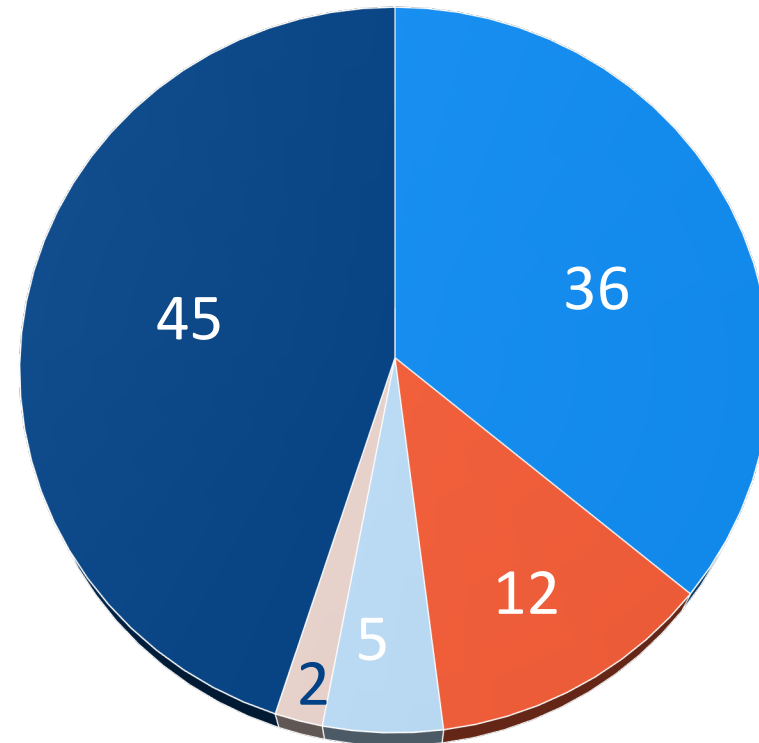
“op zichzelf” (geïsoleerd)

extra kenmerken & foutje in 1 gen

extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom)

andere chromosoomafwijking (stukjes teveel, te weinig)

AVSD



■ geïsoleerd niet syndroomaal ■ mendeliaans ■ extra dingen, geen syndr
■ chr stukjes teveel weinig ■ downsyndroom

Pugnaloni 2020/ Digilio AM J Med Genet 1999

groepen oorzaken

hele chromosomen teveel (downsyndroom) 45%

“op zichzelf” (geïsoleerd)

extra kenmerken & foutje in 1 gen

extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom)

andere chromosoomafwijking (stukjes teveel, te weinig)



tijdschrift Linda 2 mei 2023

AVSD: downsyndroom

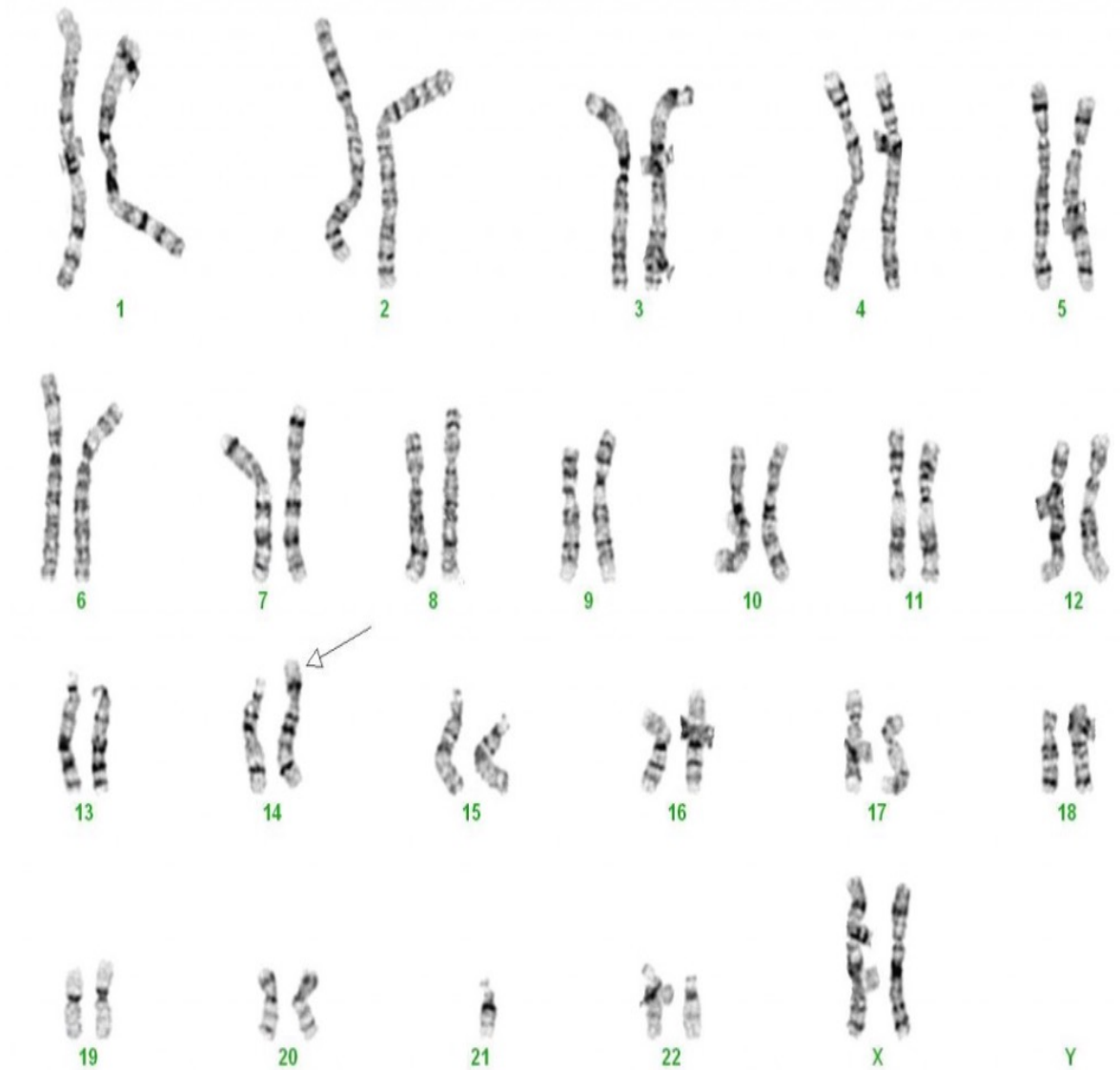
meestal niet erfelijk (96%) “los extra chromosoom 21”

-leeftijd moeder-

herhalingskans: 1%-2%

-soms (4%) extra chromosoom 21 op een ander chromosoom: deel erfelijk (van vader/moeder)

dan herhalingskans ca 10%



groepen oorzaken

hele chromosomen teveel (downsyndroom)

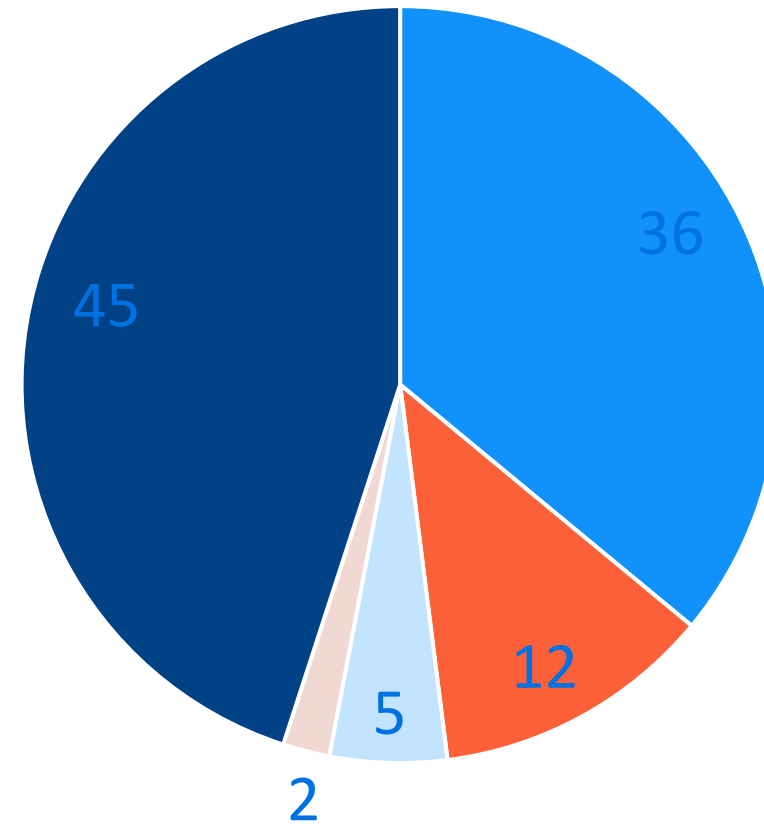
“op zichzelf” (geïsoleerd)

foutje in 1 gen

extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom)

andere chromosoomafwijking (stukjes teveel, te weinig)

AVSD



■ geïsoleerd niet syndroomaal ■ mendeliaans ■ extra dingen, geen syndr
■ chr stukjes teveel weinig ■ downsyndroom

Pugnaloni 2020/ Digilio AM J Med Genet 1999

AVSD: op zichzelf (geïsoleerd)

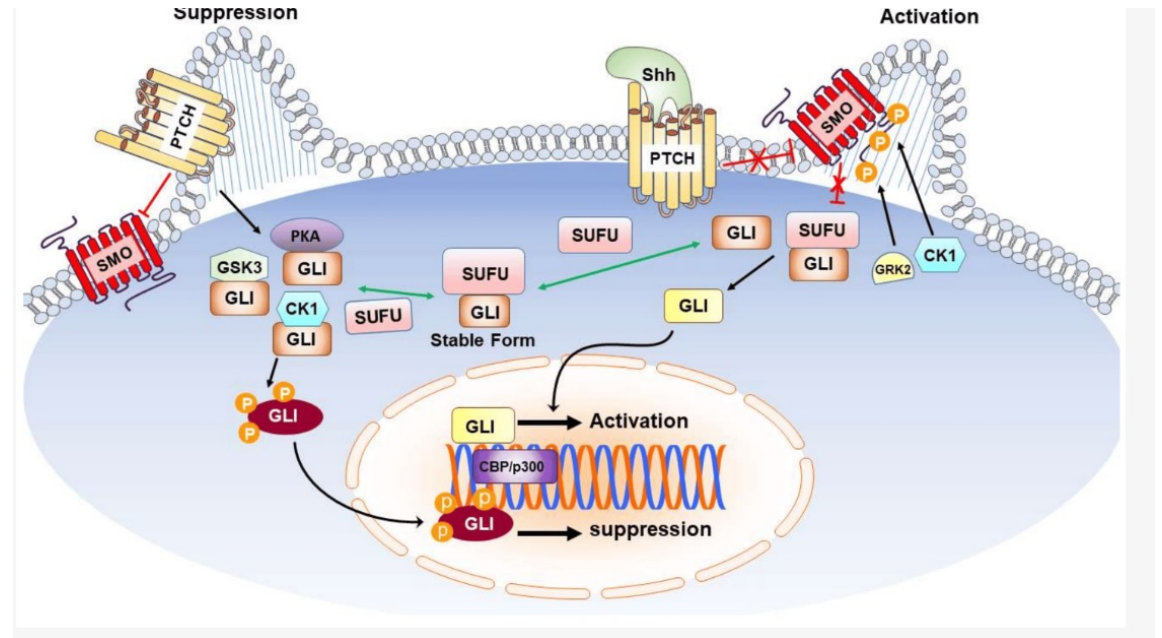
kan erfelijk zijn

familieverhaal (3-5%)

toch genetisch onderzoek

CRELD1-gen (5%)

vele 10-tallen genen; ook combinaties.....



reeks eiwitten die elkaar aanzetten/uitzetten "SHH pathway"

en dan een effect hebben (of niet)

groepen oorzaken

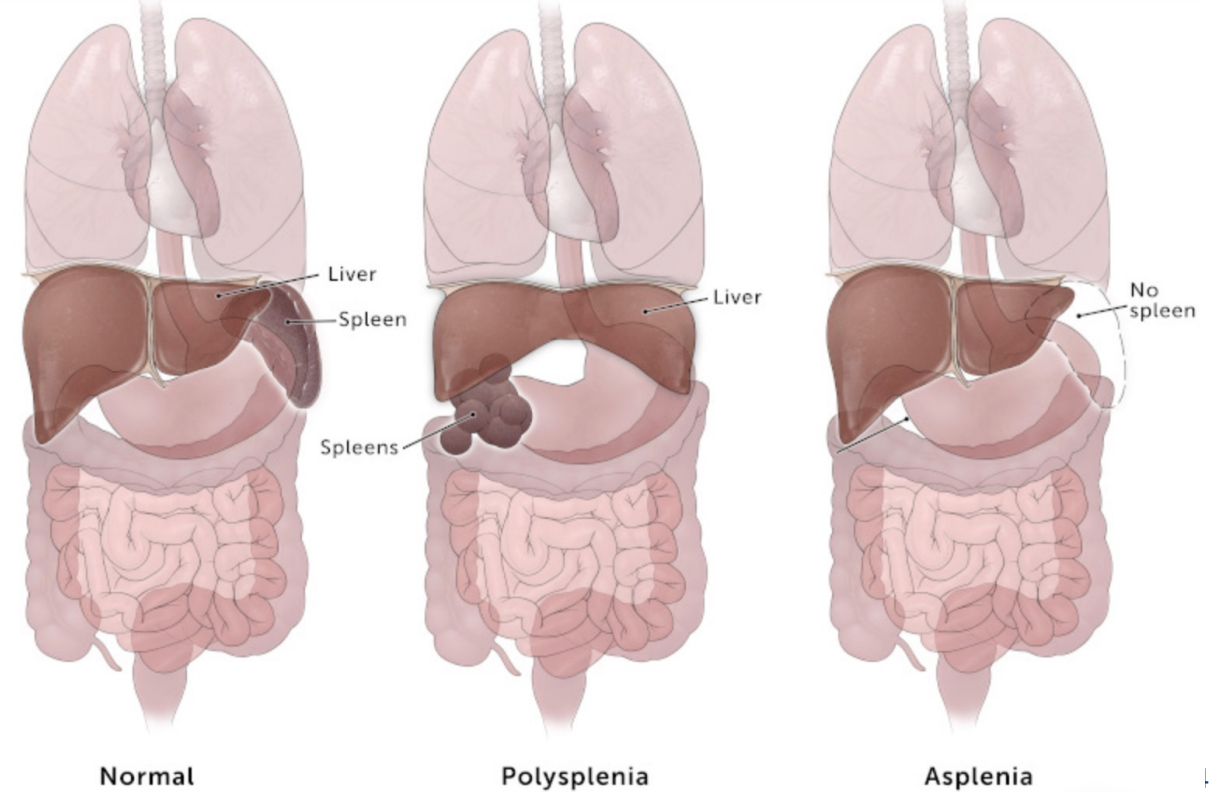
hele chromosomen teveel (downsyndroom)

“op zichzelf” (geïsoleerd)

kenmerken & foutje in 1 gen

extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom)

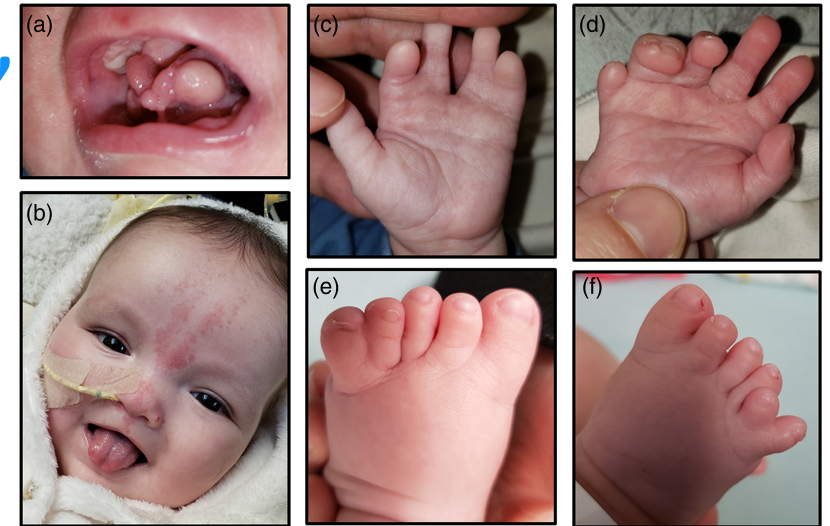
andere chromosoomafwijking (stukjes teveel, te weinig)



AVSD, kenmerken & “foutje in 1 gen”

syndromen

vaak: extra vingers/tenen (polydactylie)
vaak: links/rechts draaiing organen (heterotaxie)



OFD Am J of Med Genet 2021;185;8: 2409-2416

Noonan:
Ellis van Creveld:
VACTERL:
Oro Facio Digital II:
Smith Lemli Opitz:
Bardet Biedl: AR
CHARGE:
Joubert:



CMAJ 1999 SLO

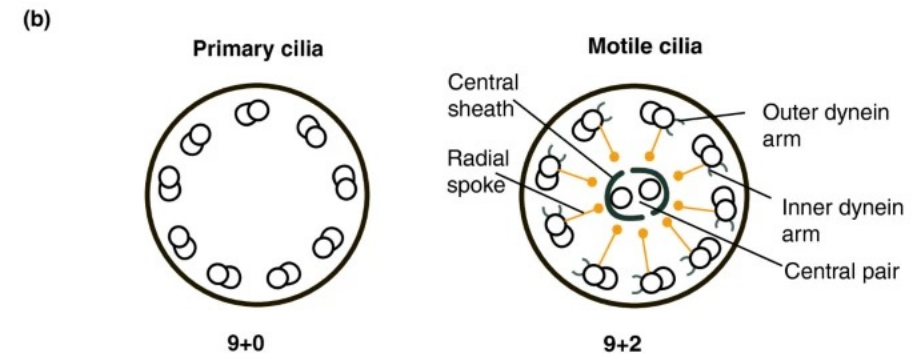
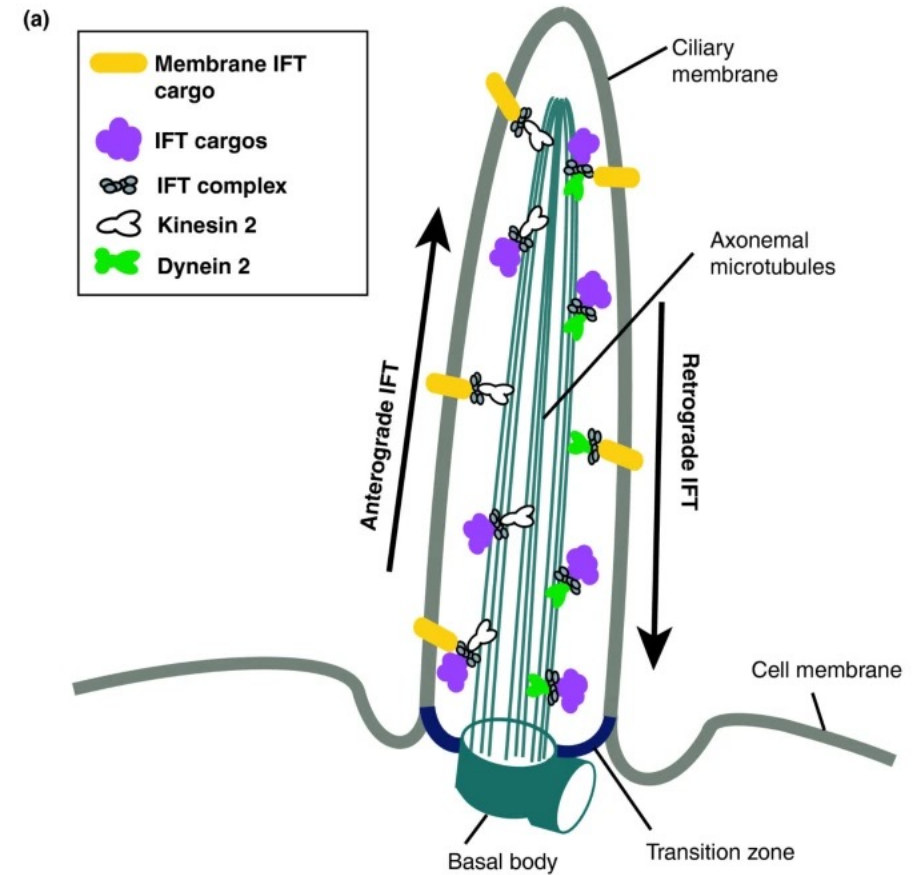


Ellis van Creveld Rev Gauch Odont 2021

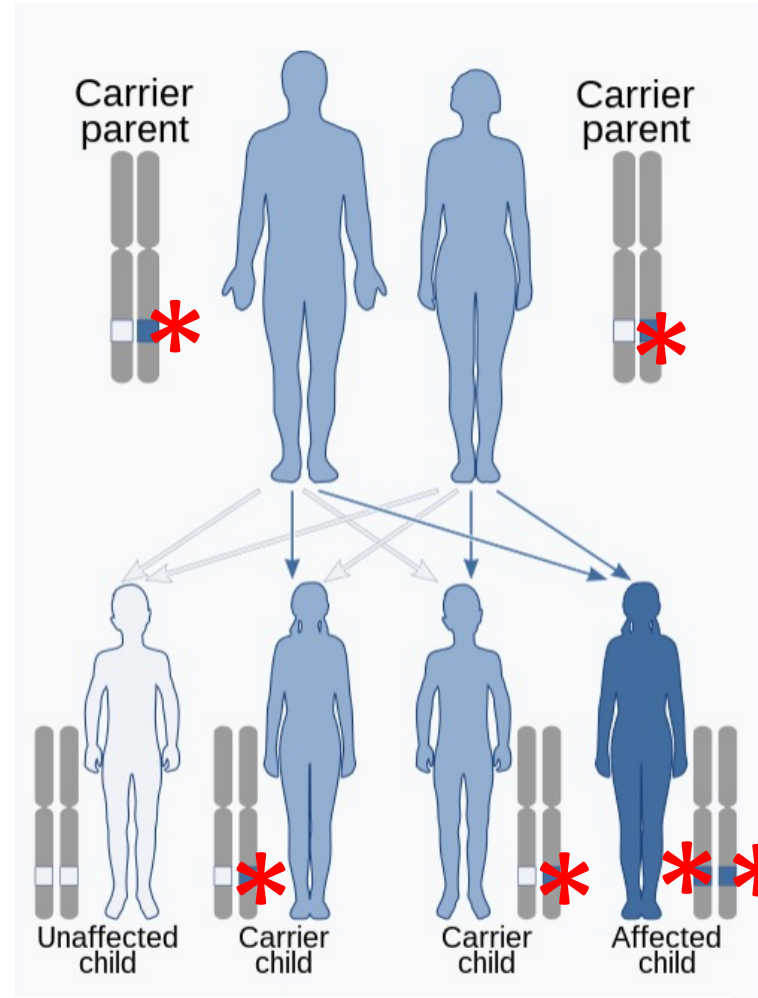
veel van de syndromen zijn cilia (trilhaar)-ziekten

steken buiten de cel

doorgeven van signalen
doorwapperen van vocht



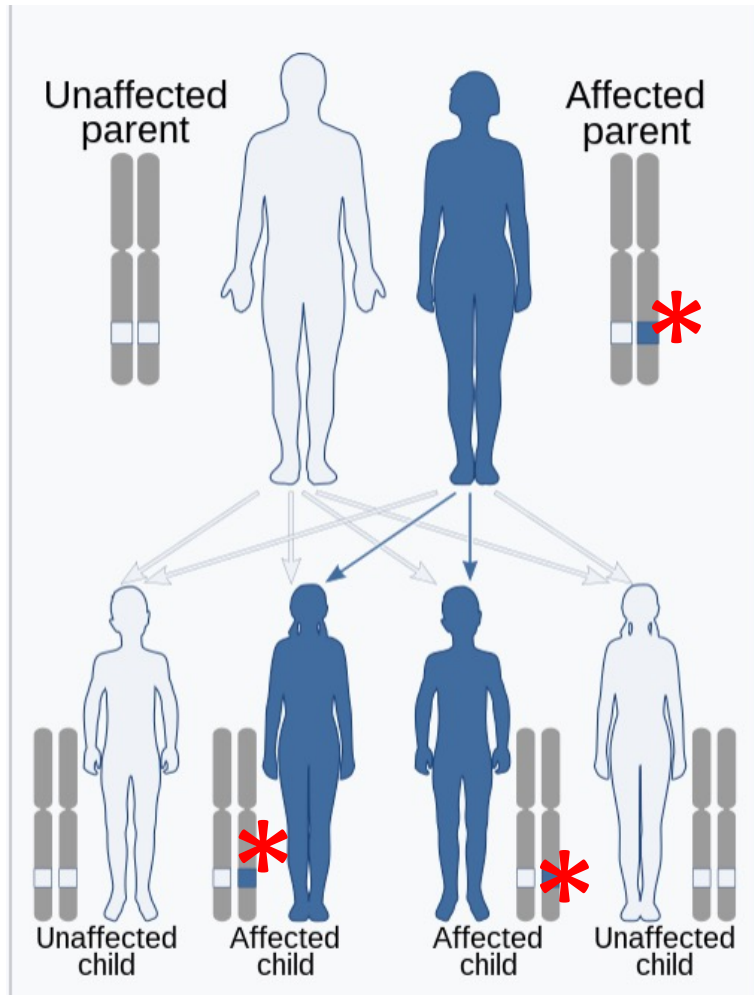
foutje in 1 gen-syndromen: overerving:



dragers: niet ziek

RECESSIEF: 25% (1 uit 4)

foutje in 1 gen-syndromen: overerving:



DOMINANT : 50% (1 uit 2)

groepen oorzaken

hele chromosomen teveel (downsyndroom)

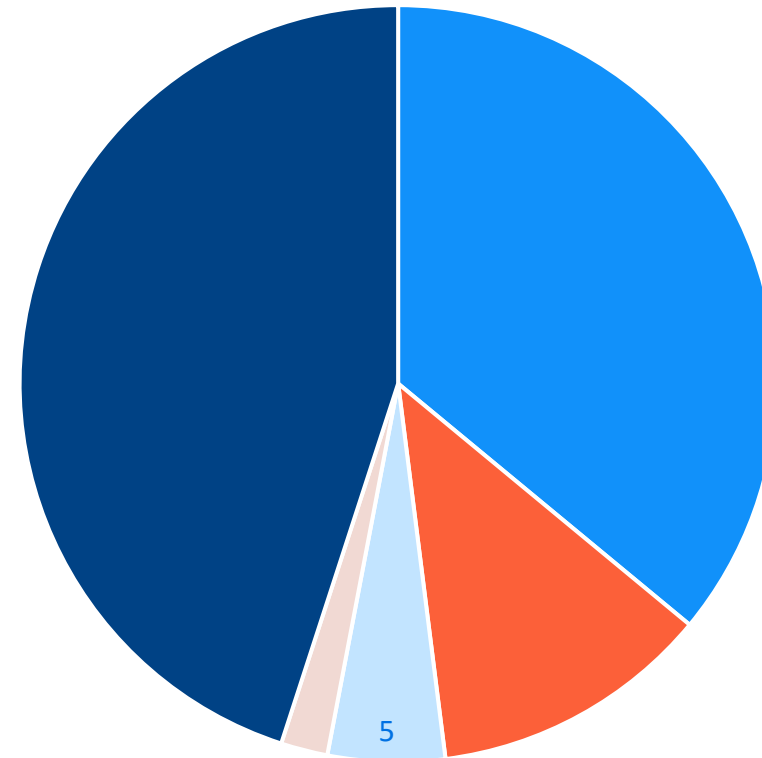
“op zichzelf” (geïsoleerd)

foutje in 1 gen

extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom)

andere chromosoomafwijking (stukjes teveel, te weinig)

AVSD



■ geïsoleerd niet syndroomaal ■ mendeliaans ■ extra dingen, geen syndr
■ chr stukjes teveel weinig ■ downsyndroom

Pugnaloni 2020/ Digilio AM J Med Genet 1999

groepen oorzaken

hele chromosomen teveel (downsyndroom)

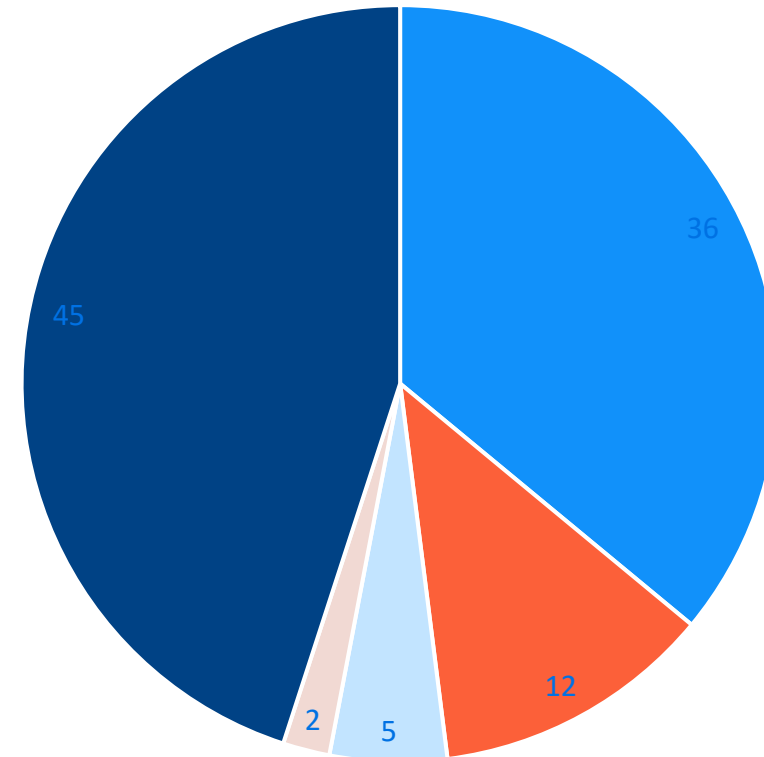
“op zichzelf” (geïsoleerd)

foutje in 1 gen

extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom)

andere chromosoomafwijking (stukjes teveel, te weinig)

AVSD



■ geïsoleerd niet syndroomaal ■ mendeliaans ■ extra dingen, geen syndr
■ chr stukjes teveel weinig ■ downsyndroom

Pugnaloni 2020/ Digilio AM J Med Genet 1999

AVSD: stukken chromosoom teveel/ te weinig

deletie 8p23

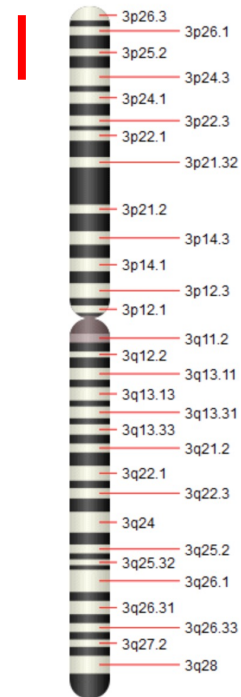
40% heeft een AVSD

gen: GATA4 ontwikkeling hart!

deletie 3p

eenderde hartafwijking

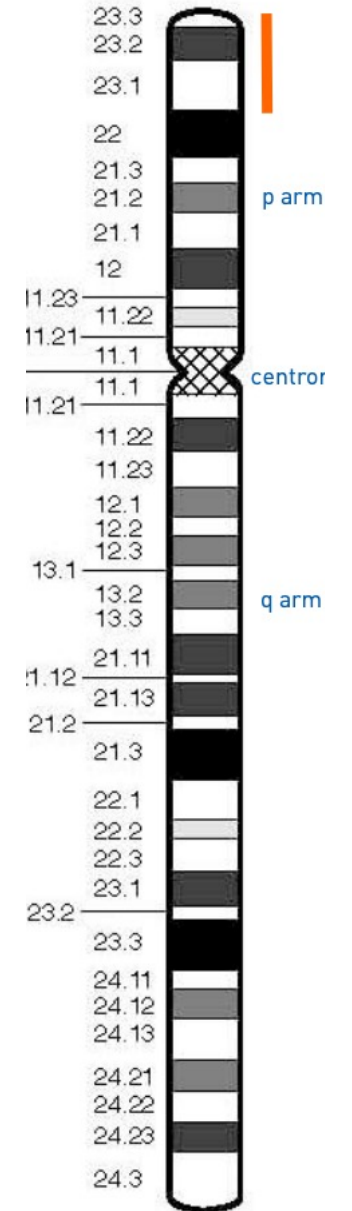
gen CRELD1



10 years



3 years



herhalingskansen



hele chromosomen teveel (downsyndroom) meestal

1-2% (uitz 10%)

“op zichzelf” (geïsoleerd).

3-5%

kenmerken & foutje in 1 gen

<1%- 25%- 50%

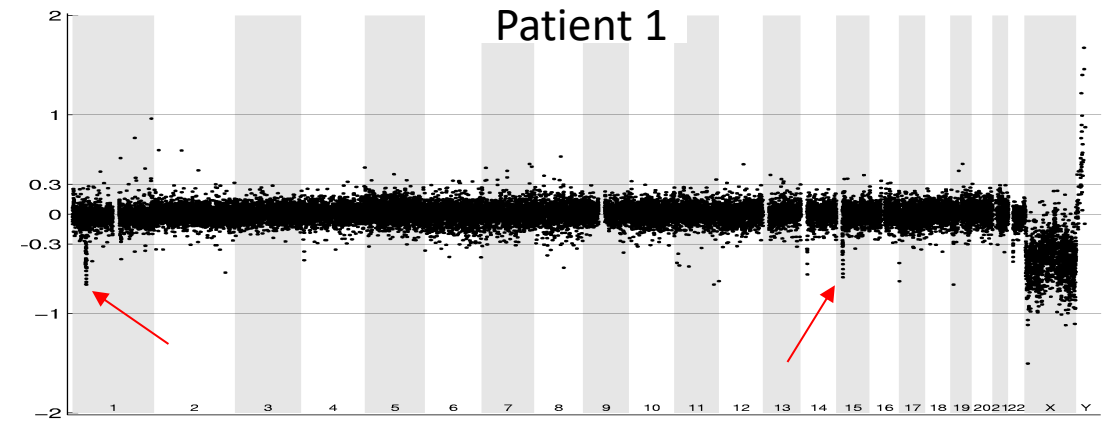
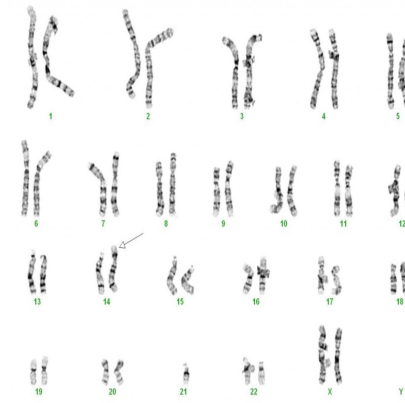
extra verschijnselen (geen –bekend- syndroom):

inschatting

genetische diagnostiek

chromosoomonderzoek

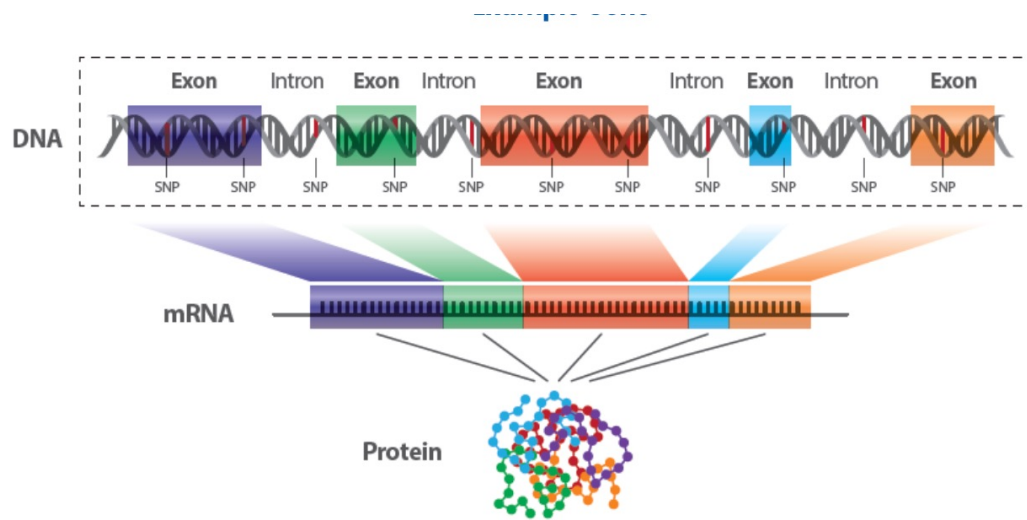
“array CGH”



genonderzoek (exome-sequencing): 20.000 genen (1% van ons DNA)

nabije toekomst

1 test: whole genome sequencing
alle 3.000.000.000 DNA bouwstenen



samenvattend

- AVSD: vaak extra kenmerken
- AVSD- + : vaak een “trilhaar-ziekte” (verstoring eiwit-signalen)
- diagnose belangrijk: prognose, herhalingskans (volgende zw schap)
- herhalingskans afhankelijk van diagnose (en uitslag genetische testen)
- genetische testen: chromosomen (of stukken ervan), veel genen
- gaat 1 test worden

dank voor jullie aandacht



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

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