

Multidisciplinaire richtlijn

Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM)

ICIN werkgroep Erfelijke Hartziekten, lijn 27

Betrokken beroepsgroepen: cardiologen, kindercardiologen, klinisch genetici, klinisch moleculair genetici, genetisch consultants, psychosociaal medewerkers, gelieerd aan of samenwerkend met de academische poliklinieken cardiogenetica

Goedgekeurd door NVVC, VKGN en NVK (sectie kindercardiologie)

Auteurs: I.M. van Langen (klinisch geneticus, AMC), m.m.v. Y. Arens (klinisch geneticus, Maastricht), H. Baars (cardioloog, Tilburg), R. Bokenkamp (kindercardioloog, LUMC), T. Delhaas, (kindercardioloog, UMC Maastricht), D. Dooijes (klinisch moleculair geneticus, Erasmus MC), R. Lekanne (klinisch moleculair geneticus, AMC), D. Majoor-Krakauer (klinisch geneticus, Erasmus MC), F.J. ten Cate (cardioloog, Erasmus MC), M. Michels (cardioloog, Erasmus MC), A. van Mil (genetisch consultant, LUMC), Y. Pinto (cardioloog, AMC), A. Schiphorst (psychosociaal medewerker, AMC), J. van der Smagt (klinisch geneticus, UMCU), J.P. van Tintelen (klinisch geneticus, UMCG)

Juni 2009

Doel van deze richtlijn: Beschrijven van de op dit moment gewenste uitvoering van genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij hypertrofische cardiomyopathie in Nederland; wat, hoe en door wie.

Gebruikte bronnen (zie ook literatuurlijst):

1. Bestaande richtlijnen:
 - NVVC-richtlijn in zakformaat: Hypertrofische cardiomyopathie
 - VKGN-richtlijn: Voorspellend DNA-onderzoek
2. Genetica handboek: Oxford Desk Reference Clinical Genetics by J.A Hurst, H.V. Firth, J.G Hall, Oxford University Press, USA, 2005: blz 360-2: Hypertrophic cardiomyopathy
3. Literatuur met betrekking tot 'Diagnostic, predictive or prenatal genetic testing in HCM'
4. Notulen vergaderingen ICIN-werkgroep Erfelijke Hartziekten
5. Websites: www.dnadiagnostiek.nl, www.nvvc.nl, www.vkgn.org, www.cardiogenetica.nl

Inhoudsopgave

1. Inleiding
2. Genetica HCM
3. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing in Nederland
4. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing bij de volwassen HCM patiënt
5. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing bij HCM op kinderleeftijd
6. Genetische diagnostiek bij de overleden HCM patiënt
7. Werkwijze bij aanvragen DNA-diagnostiek HCM door niet-klinisch genetici
8. Familieonderzoek (voorspellende DNA-diagnostiek) voor HCM bij volwassenen
9. Voorspellende (DNA-)diagnostiek voor HCM bij kinderen
10. Zwangerschap en prenatale diagnostiek bij HCM
11. Literatuur
12. Bijlagen: - Anamneseformulier HCM, afkomstig uit ESCAPE-HCM studie
- Genetische en cardiologische diagnostiek bij HCM, uitgaande van indexpatiënt met verdikte hartspier.

1. Introductie

Epidemiologie

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een relatief frequent voorkomende erfelijke ziekte (prevalentie fenotypisch 1: 500, genotypisch hoger), die gedefinieerd wordt door de aanwezigheid van verdikking van de hartspier in afwezigheid van ladingscondities (hypertensie, kleplijden), die de verdikking kunnen verklaren. De afwijking wordt bij alle rassen gevonden en komt even vaak voor bij vrouwen als bij mannen (1, 2).

Klinische presentatie

HCM kan op elke leeftijd optreden. Veel patiënten zijn asymptomatisch en worden bij toeval geïdentificeerd. Ook plotse hartdood kan de eerste uiting zijn van HCM. De meest voorkomende symptomen zijn dyspnoe, thoracale pijn, (pre)syncope en palpaties (1). Ook een herseninfarct ten gevolge van embolievorming bij boezemfibrilleren kan een complicatie van HCM zijn.

Op een ECG kunnen aanwijzingen voor HCM gezien worden, de diagnose wordt echter gesteld op basis van het echocardiogram en/of MRI (1).

Follow up en therapie

HCM patiënten worden levenslang door de cardioloog gecontroleerd. De behandeling (medicamenteus, operatieve –of percutane septumreductie en/of interne cardioverter-defibrillator (ICD) implantatie) wordt ingesteld op geleide van de symptomen en de risicofraterificatie voor plotse hartdood (1).

Leefregels

Patiënten met HCM worden uitgesloten van competitie sport. Intensieve lichamelijke inspanning met piekactiviteit of isometrische inspanning moet worden afgeraden, zoals beschreven in de NVVC-richtlijn HCM (1).

Differentiaal diagnose

HCM wordt meestal veroorzaakt door mutaties in sarcomeergenen. Hiernaast zijn er er metabole of neurologische aandoeningen en syndromen, zoals de ziekte van Fabry, de ziekte van Pompe, amyloidose, carnitine deficiëntie, mitochondriële ziekten, Friedreichse ataxie, Noonan syndroom en LEOPARD syndroom, die HCM kunnen veroorzaken (3). Op kinderleeftijd is de kans op het vinden van een dergelijke aandoening groter dan bij volwassenen.

Onderscheid tussen HCM en deze aandoeningen is onder meer mogelijk op grond van dysmorfologisch onderzoek, neuromusculair onderzoek, metabole screening, familiegegevens en DNA-diagnostiek.

Genetische Diagnostiek

Genetische diagnostiek is alle diagnostiek die kan leiden tot het stellen van een diagnose 'erfelijke aandoening'. Bij HCM valt cardiologisch onderzoek daarom ook onder genetische diagnostiek. Er wordt onderscheid gemaakt tussen genetische diagnostiek bij aangedane personen en 'voorspellende of predictieve' diagnostiek, bij mensen die geen klachten hebben en die op grond van een genetisch risico worden onderzocht.

Het maken van een echo of ECG bij een asymptomatisch familielid van een HCM-patiënt is dus een vorm van predictieve diagnostiek. Hierbij moet aan dezelfde

zorgvuldigheidseisen op het gebied van informed consent en counselling worden voldaan als bij presymptomatische DNA-diagnostiek (zie verder hoofdstukken 8 en 9), ook als het familieonderzoek geheel in handen is van een cardioloog. Inschakelen van een klinisch geneticus voorafgaand aan presymptomatisch cardiologisch familieonderzoek verdient de voorkeur. Op termijn zullen alle HCM-indexpatiënten gengenotypeerd worden via de poliklinieken cardiogenetica, zodat een multidisciplinaire benadering van patiënt en familie gewaarborgd is

Familieonderzoek volgens cascade methode (afgekort: cascadeonderzoek)

Tegenwoordig kan in Nederland bij 65% van de HCM patiënten de pathogene mutatie gevonden worden. Dit betekent dat in de familie van deze patiënten systematische presymptomatische diagnostiek door middel van DNA-onderzoek, zogeheten cascadeonderzoek, technisch mogelijk is. Er is nog geen duidelijkheid over de (kosten)effectiviteit van het toepassen van cascadeonderzoek in HCM families. Zolang het nog niet mogelijk is om op voorhand diegenen of die families aan te wijzen waarbij de gezondheidswinst het grootst is bij vroegtijdige diagnose, wordt aan alle indexpatiënten bij wie een mutatie is aangetoond cascadeonderzoek bij de familie aangeboden (zie verder hoofdstukken 8 en 9).

Psychosociale aspecten van (voorspellende) genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij HCM

Er is nog weinig bekend over de psychosociale effecten van erfelijkheidsadvisering en DNA-diagnostiek bij HCM. In Frankrijk wordt bij voorspellend onderzoek een protocol gevolgd dat veel lijkt op het protocol dat wordt gebruikt bij het testen voor de ziekte van Huntington (zie ook hoofdstuk 3) (4). Hierbij worden dezelfde problemen op psychosociaal gebied gerapporteerd als in de neuro- en oncogenetica. In Nederland wordt een, primair ethische, NWO-studie naar voorspellend testen van kinderen voor cardiologische aandoeningen (HCM, LQTS, FH) verricht. Een kwalitatieve psychologische studie is hieraan vooraf gegaan. Hierbij blijkt dat het concept 'dragerschap' juist bij HCM voor kinderen moeilijk te begrijpen is, waardoor onzekerheid ontstaat over al dan niet toegestane activiteiten, zoals sport. Dit zou tot ongewenste (zelf)discriminatie kunnen leiden. De kwaliteit van leven van deze kinderen blijkt echter niet minder dan van leeftijdsgenoten (5).

Bij volwassenen blijkt de manier van coping een predictor voor het ervaren van distress rondom het predictief testen voor cardiogenetische aandoeningen (6). Er is ook psychosociaal onderzoek gerapporteerd in families met het lange QT syndroom (7). Hierbij is gebleken dat psychosociale effecten op de lange termijn meevallen, maar dat er kwetsbare groepen bestaan die op voorhand herkend kunnen worden (plotse dood in de familie, laag opgeleid, weinig sociale steun, psychologische problemen, passieve copingstijl). Daarnaast is het krijgen van een 'onzekere' uitslag van het cardiologisch onderzoek bij het eerste consult een extra risicofactor voor lang aanhoudende distress bij dragers, evenals het geïdentificeerd worden als drager op zich. Het testen van kinderen (zie ook hoofdstuk 9) leidt tot grote psychosociale stress bij de ouders (de kinderen zijn hier niet onderzocht) (8,9). Aanbevolen wordt om personen uit vooraf te herkennen kwetsbare groepen met meer psychosociale zorg te omgeven.

2. Genetica Hypertrofische Cardiomyopathie

Erfmodus

HCM erft meestal over als een autosomaal dominante aandoening, waarbij de penetrantie leeftijdsafhankelijk is en de expressie wisselt binnen en tussen families. De kans dat een kind de erfelijke aanleg voor HCM erft is dus 50%, de kans dat het kind HCM ontwikkelt is lager. Veel minder dan (in de internationale literatuur gerapporteerde) 10% van de Nederlandse indexpatiënten met HCM heeft een de novo mutatie. In alle andere gevallen hebben ouders en broers en zusters van deze patiënt eveneens 50% kans op het hebben van de aanleg voor HCM.

Congenitale en juveniele HCM is zeldzaam en kan onder meer berusten op meer dan 1 mutatie in een of meer HCM genen (10,11). Als dit met DNA onderzoek wordt bevestigd, is meestal elk van de ouders drager van één van de mutaties en worden de betreffende mutaties op een autosomaal dominante manier doorgegeven.

Genen

HCM wordt meestal veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor onderdelen van het sarcomeer van de hartspier (12,13,14). Op dit moment zijn 14 genen bekend (Tabel 1). Veruit de meeste mutaties worden gevonden in het cardiale myosine-bindend proteïne C gen (MYBPC3) en het beta-myosine zware keten gen (MYH7). MYH7 mutaties leiden gemiddeld tot een vroeger debuterend fenotype vergeleken met MYBPC3 mutaties, de mortaliteit verschilt niet. Mutaties in het cardiale troponine T gen (TNNT2) leiden meestal tot opvallend weinig hypertrofie in combinatie met een verhoogde kans op plotse hartdood.

In de betrokken genen zijn honderden verschillende mutaties gerapporteerd, waarbij de meeste mutaties in slechts 1 of enkele families voorkomen. In Nederland is sprake van een bijzondere situatie; er blijken enkele MYBPC3 mutaties te bestaan die regionaal in opvallend hoge frequentie voorkomen. Dit komt door founder-effecten: patiënten met een dergelijke mutatie hebben een gezamenlijke voorouder bij wie de betreffende mutatie is ontstaan. De c.2373dupG- mutatie komt hierdoor bij 19% van de Nederlandse HCM-populatie voor, de p.Arg943X mutatie in 9% en de c.2864-2865delCT mutatie in 7% (15). Van sommige mutaties in de sarcomeer genen is de pathogeniciteit (nog) niet bewezen; deze worden 'unclassified variant' (UV's) genoemd.

Mutaties in HCM-genen, zoals hierboven beschreven, leiden tot geïsoleerde verdikking van het hart, in zeldzame gevallen gepaard gaand met (klinisch herkenbare) zwakte van de skeletspieren.

Mutaties in niet-sarcomeergenomen leiden meestal tot niet-geïsoleerde (syndromale, metabole, neuromusculaire) vormen van HCM. Hierbij wordt onder andere gerekend het optreden van HCM in het kader van een syndroom (bijvoorbeeld Noonan of Costello syndroom), HCM ten gevolge van glycogeen stapeling (bij de lysosomale ziekte van Pompe, M. Fabry, M. Danon en bij HCM/WPW), andere stapelings- en metabole ziekten (zoals carnitine deficiëntie), defecten in de mitochondriële ademhalingsketen en neuromusculaire en neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Duchenne/Becker en Friedreichse ataxie, die op verschillende manieren overerven (Tabel 2).

Tabel 1 Genen betrokken bij, autosomaal dominant overervende, HCM

Gen	Afkorting	Locus	Frequentie (Ned:elders)	Fenotype
Beta-myosine zware keten	MYH7	14q11.2	~15%: 15%	Vroege hypertrofie (<30jr)
Cardiaal myosine bindend Proteïne C	MYBPC3	11q11.2	~40%: 20%	Grote spreiding in ernst, onvolledige penetrantie
Cardiaal troponine T	TNNT2	1q32.1	~2%: 2.6%	Weinig hypertrofie, plotse dood
Cardiaal troponine I	TNNI3	19q13.4	1-2%: 2%	
Alpha-tropomyosine	TPM1	15q22.2	1-2: 0.2%	
Alpha-myosine zware keten	MYH6	14q11.2	?: zeldzaam	
Cardiaal troponine C	TNNC1	3p21.1	0%: zeldzaam	
Myosine essentieel lichte keten	MYL3	3p21.3	0%: 0.1%	Myopathie
Myosine regulator lichte keten	MYL2	12q24.1	2%: 1.6%	Myopathie
Actine	ACTC	15q11.1	0%: zeldzaam	
Titine	TTN	2q31.2	?: zeldzaam	
Muscle Lim	CSRP3	11p15.1	2%: zeldzaam	
Myozenine 2	MYOZ2	4q26-27	?: zeldzaam	
Telethonine	TCAP	17q12	1%:zeldzaam	

Bewerking van refs 13 en 14, in combinatie met gegevens van de Nederlandse cardiogenetische DNA-laboratoria

Tabel 2 Andere genen betrokken bij HCM (LVH=linker ventrikel hypertrofie)

Gen	Afkorting	Locus	Overerving	Fenotype
Gamma subunit AMP kinase	PRKAG2	7q36.1	Aut. Dom.	LVH/pre-excitatie (WPW)/geleidingsstoornis
Lysozym geassocieerd membraan proteïne	LAMP2	Xq24	X-gebonden	Danon disease : LVH/pre-excitatie/ myopathie/mentale retardatie
nonreceptor proteïne tyrosine fosfatase SHP2	PTPN11	12q24	Aut. Dom.	Noonan, Leopard , CFC syndroom
V-KI-RAS2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	KRAS2	12p12.1	Aut. Dom.	Noonan, Costello, CFC syndroom
Son of sevenless, Drosophila, homolog 1	SOS1	2p22-p21	Aut.Dom.	Noonan syndroom
V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog	BRAF1	7q34	Aut.Dom.	CFC syndroom
Mitogen-activated protein kinase1	MAP2K1	15q21	Aut.Dom.	CFC syndroom
Mitogen-activated protein kinase2	MAP2K2	7q32	Aut.Dom.	CFC syndroom
V-HA-RAS Harvey rat sarcoma viral oncogene	HRAS	11p15.5	Aut.Dom.	Costello syndroom
Alpha-glucosidase	GAA	17q25	Aut. Rec.	Ziekte van Pompe
Glycogeen debranching enzyme	GDE	1p21	Aut Rec	Glycogen stapelingsziekte IIIa; Ziekte van Cori/ Forbes
Alpha-galactosidase	GLA	Xq22	X-gebonden	Ziekte van Fabry
Frataxine	FRDA	9q	Aut. Rec.	Friedreich's ataxie
Transthyretine	TTR	18q11	Aut. Dom.	Amyloidose I
Mitochondrieel DNA	OXPPOS	mtDNA/nucleair	Maternaal/ Aut. Dom., Aut. Rec.	LVH 'plus'

3. Genetische (DNA-) diagnostiek en erfelijkheidsadvisering in Nederland

Genetische Diagnostiek

Zoals genoemd in de inleiding is genetische diagnostiek alle diagnostiek die kan leiden tot het stellen van een diagnose 'erfelijke aandoening'. Dit hoofdstuk beperkt zich tot de DNA-diagnostiek.

DNA-diagnostiek

DNA-diagnostiek naar kiemlijnmutaties mag in Nederland alleen worden verricht in (of in samenwerking met) de DNA-laboratoria verbonden aan de afdelingen Klinische Genetica van de academische ziekenhuizen (artikel 2 verrichting WBMV). Deze DNA-diagnostiek wordt vergoed door de ziektekostenverzekeraars. DNA-diagnostiek naar HCM kan alleen worden aangevraagd door, of in nauw overleg met, klinisch genetici. De uitslag wordt altijd door de klinisch geneticus* met de patiënt besproken. Hierdoor is de erfelijkheidsadvisering rondom deze diagnostiek in ons land gewaarborgd. De diagnostiek wordt verricht in daartoe door het Landelijk Overleg DNA-diagnostiek (LOD) aangewezen centra (www.dnadiagnostiek.nl). Op dit moment zijn dit Amsterdam (AMC), Maastricht en Rotterdam. Het diagnostisch screenen van 1 gen duurt gemiddeld 3 tot 6 maanden. Als de mutatie in de familie bekend is, duurt onderzoek bij familieleden (voorspellende DNA-diagnostiek) maximaal 6 weken. Achtereenvolgende DNA-diagnostiek van een aantal HCM genen kan 6 –12 maanden in beslag nemen. Als geen mutatie wordt gevonden, wordt het DNA bewaard voor uitbreiding van de diagnostiek in de toekomst.

* Overal waar 'klinisch geneticus' wordt vermeld kan ook 'genetisch consulent onder supervisie van klinisch geneticus' worden gelezen.

Erfelijkheidsadvisering

Complexe erfelijkheidsadvisering (genetische counselling) is eveneens een artikel 2 verrichting die alleen in of vanuit de academische centra (afdelingen klinische genetica) wordt aangeboden en als zodanig ook wordt vergoed. De definitie van erfelijkheidsadvisering is: "Een communicatieproces betreffende de menselijke problemen die ontstaan door het optreden of mogelijk optreden van een erfelijke aandoening in de familie". De doelstelling van erfelijkheidsadvisering is: individuen of ouderparen die zich met de mogelijkheid van een erfelijke of aangeboren aandoening geconfronteerd zien in de gelegenheid stellen een bewuste, weloverwogen keuze te maken met betrekking tot het eigen levensplan en de gezinsvorming.

Erfelijkheidsadvisering wordt gegeven door klinisch genetici en genetisch consulenten. Voor de psychosociale ondersteuning zijn op de afdelingen klinische genetica gespecialiseerde psychosociaal medewerkers, zoals maatschappelijk werkers en psychologen, beschikbaar.

Erfelijkheidsadvisering rondom voorspellende diagnostiek is een speciale vorm van genetische counselling die op veel gebieden (neurologie, oncogenetica) protocollair is vastgelegd en die meer risico's met zich meebrengt dan counselling van symptomatische patiënten. Het internationale protocol bij voorspellende diagnostiek bij de ziekte van Huntington, al meer dan 20 jaar in gebruik, wordt als paradigma gezien. Onlangs is een algemene richtlijn 'voorspellend DNA-onderzoek' van de VKGN geaccordeerd, gericht op de Nederlandse situatie (16). Cascadeonderzoek is een bijzondere vorm van familieonderzoek met als doel zoveel mogelijk familieleden

at risk voorspellende diagnostiek aan te bieden. Bij het cascadeonderzoek worden met medewerking van de adviesvrager (meestal indexpatiënt), systematisch hele families onderzocht op de mutatie die in hun familie tot ziekte heeft geleid. Screenen volgens de cascade methode wordt uitsluitend aangeboden bij aandoeningen waarvoor preventie of verlichting van de klachten mogelijk zijn, zoals bij HCM.

Erfelijkheidadvisering en DNA-diagnostiek, inclusief cascadeonderzoek, bij HCM wordt aangeboden op de poliklinieken cardiogenetica in de academische centra. Vanuit deze centra worden ook poliklinieken in perifere centra georganiseerd. Hierbij zijn de klinisch genetici en genetisch consultants, in samenwerking met de psychosociaal medewerkers, primair verantwoordelijk voor het proces van erfelijkheidadvisering, inclusief de DNA-diagnostiek (16). De cardiologen zijn verantwoordelijk voor de cardiale fenotypering en voorlichting met betrekking tot het ziektebeeld HCM gericht op de betreffende patiënt of adviesvrager.

Wetenschappelijk onderzoek: GENCOR database

Geanonimiseerde klinische en genetische gegevens van alle bij de poliklinieken cardiogenetica bekende HCM-patiënten en van andere patiënten met en dragers van erfelijke hartziekten, worden geregistreerd in de landelijke GENCOR database, primair ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Toegang tot deze database is mogelijk voor geregistreerde gebruikers (klinisch genetici en cardiologen), waarbij de eigen gegevens onbeperkt kunnen worden ingezien en gebruikt en toegang tot externe gegevens mogelijk is na bespreking van het onderzoeksvoorstel in de stuurgroep (17) (www.gencor.nl).

4. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing bij de HCM patiënt > 10 jaar

Indeling

- a.** Verwijzing
- b.** Informatieverstrekking voorafgaand aan afspraak
- c.** Eerste consult
- d.** DNA-diagnostiek
- e.** Uitslag
- f.** Informatie aan verwijzer/huisarts
- g.** Follow-up
- h.** Initiëren familieonderzoek volgens de cascade methode

a. Verwijzing

Verwijzing voor erfelijkheidsadviesing en DNA-diagnostiek kan gebeuren door huisarts of betrokken specialist. Aanmelding gebeurt schriftelijk of telefonisch bij het secretariaat van de betreffende afdeling klinische genetica of cardiogenetica (telefoonnummers op www.vkgn.org). Een verwijsbrief met relevante klinische informatie wordt door de verwijzer verstrekt, bij voorkeur voorafgaand aan de afspraak. De patiënt, desgewenst met zijn/haar partner of verwanten, wordt uitgenodigd op het cardiogenetica spreekuur. De gewenste maximale toegangstijd voor HCM patiënten is 2 maanden.

b. Informatieverstrekking voorafgaand aan afspraak

De patiënt kan zich oriënteren op de erfelijke aspecten van HCM en de gang van zaken op de polikliniek cardiogenetica o.a. via de website www.cardiogenetica.nl en de websites van verschillende betrokken ziekenhuizen. De betreffende afdeling klinische genetica stuurt tevens dit soort informatie, samen met uitleg over logistiek en financiering van het spreekuur, naar de patiënt.

c. Eerste consult

Hiervoor wordt aanbevolen voldoende tijd (30 tot 45 minuten) uit te trekken. Voorafgaand aan het consult worden de aanwezige gegevens met de bij de polikliniek cardiogenetica betrokken cardioloog besproken. Bij patiënt (en andere aanwezigen) wordt nagegaan wat de verwachtingen van het consult zijn, wat al bekend is met betrekking tot (de erfelijkheid van) HCM en wat de vragen zijn.

Hierna worden de cardiologische gegevens in kaart gebracht (anamnese in principe volgens ESCAPE-HCM formulier, zie bijlage, hoofdstuk 12).

Vervolgens wordt een stamboom van minimaal drie-generaties getekend, waarbij met name aandacht is voor (symptomen van) HCM, metabole of neuromusculaire aandoeningen en plotse dood in de familie. Van overleden verwanten wordt nagegaan of obductie is verricht. Ook worden de familieverhoudingen nagegaan (met wie is wel of geen contact, wie is al op de hoogte van het erfelijkheidsonderzoek), in verband met toekomstig cascadeonderzoek.

De patiënt wordt geïnformeerd over de erfelijke aspecten van HCM en de consequenties voor zijn of haar verwanten. Desgewenst worden klinische aspecten van HCM besproken, inclusief consequenties voor het dagelijks leven.

De DNA-diagnostiek wordt besproken, inclusief de duur, de financiële aspecten en de consequenties van het wel of niet vinden van een mutatie.

Als een pathogene mutatie gevonden wordt, zal cascadeonderzoek worden aangeboden. Het vinden van een pathogene mutatie heeft meestal geen consequenties voor het beleid of de prognose bij de indexpatiënt.

Als een mutatie gevonden wordt waarvan de pathogeniciteit niet duidelijk is (unclassified variant, UV), wordt individueel vervolgbeleid bepaald (aanvullende DNA-diagnostiek, cardiologisch familieonderzoek of een combinatie daarvan)

Als (nog) geen mutatie gevonden wordt, is de erfmodus hoogstwaarschijnlijk toch autosomaal dominant, maar is genetisch cascadeonderzoek niet mogelijk. Cardiologisch onderzoek van familieleden moet in deze families wel worden aangeboden.

Het verrichten van DNA-diagnostiek bij een HCM patiënt heeft geen consequenties voor het afsluiten van (levens)verzekeringen. Informed consent wordt aangetekend in de status, of er wordt een consentformulier getekend.

Als sprake is van een ernstig beeld, bij patiënt en/of in de familie en er heeft nog geen cardiologisch familieonderzoek plaatsgevonden, kan overwogen worden dit vast aan te bieden voordat de uitslag van de DNA-diagnostiek bekend wordt. In elk geval komen familieleden met klachten direct in aanmerking voor cardiologisch onderzoek.

De patiënt krijgt een informatiebrief over HCM mee naar huis, waarop het beleid kan worden aangegeven, evenals degenen die betrokken zijn bij de erfelijkheidsadviesing. Zie ook www.cardiogenetica.nl

Als tijdens het counsellingsgesprek blijkt dat de ziekte en/of het erfelijkheidsonderzoek tot psychosociale problemen dreigt te leiden of al heeft geleid, en/of dat sprake is van een patiënt die op grond van persoonlijke of groepskenmerken kwetsbaar is (zie ook blz. 5), wordt actief verwezen naar de psychosociale medewerkers, die bij voorkeur stand-by zijn tijdens het spreekuur.

Indien zinvol worden, na hun schriftelijke toestemming, medische gegevens van verwanten opgevraagd.

d. DNA-diagnostiek

Hierna volgt bloedafname: 2x10 cc EDTA bloed, te verzenden naar een van de betreffende DNA-diagnostiek laboratoria, voorzien van een ingevuld aanvraagformulier (te downloaden op www.dnadiagnostiek.nl). De uitslag wordt gestuurd naar de aanvragend klinisch geneticus, met een kopie naar de bij de polikliniek cardiogenetica betrokken cardioloog. De huisarts en verwijzend cardioloog worden in tweede instantie door het team van de polikliniek cardiogenetica, geïnformeerd.

Volgorde te screenen genen:

1. MYBPC3, MYH7 (simultaan)
2. TNNT2, TPM1, TNNT3, MYL2, MYL3, ACTC1, CSRP3, TCAP; simultaan, met high throughput technieken (zoals array/chiptechnologie)
3. LAMP2, PRKAG2, GLA (afhankelijk van fenotype en/of familieanamnese).

Indien er geen mutaties gevonden worden, moet op grond van kliniek nagegaan worden of nog andere genen in aanmerking komen, anders stoppen in afwachting van wetenschappelijke ontwikkelingen. DNA blijft opgeslagen en patiënt wordt geïnformeerd over mogelijk toekomstige diagnostiek (en dus uitslag).

Als sprake is van een ernstig fenotype wordt doorgezocht bij het vinden van een mutatie doorgezocht in de andere genen, omdat sprake kan zijn van compound heterozygotie, of dubbele heterozygotie. De verwijzer en/of huisarts worden door middel van een voorlopig bericht geïnformeerd over het gevolgde beleid. Lopende de counselling (en dus de DNA-diagnostiek) en daarna blijft de patiënt onder behandeling van de eigen cardioloog.

e. Uitslag van de DNA-diagnostiek

Als een, al dan niet zeker pathogene, mutatie gevonden is, wordt de patiënt uitgenodigd op de polikliniek cardiogenetica ter bespreking van de implicaties voor hem/haarzelf en de familieleden. De uitslag wordt besproken door de klinisch geneticus*al dan niet in samenspraak met de cardioloog.

Bij een zeker pathogene mutatie wordt cascadeonderzoek aangeboden.

Bij onzekerheid over pathogeniciteit wordt zo mogelijk aanvullend onderzoek bij patiënt of familieleden verricht.

Ook als geen mutatie wordt gevonden, verdient het aanbeveling de patiënt voor een afrondend gesprek uit te nodigen, zodat er de gelegenheid is om -vaak toch nog onbeantwoorde -vragen te bespreken. De adviesvragers wordt duidelijk gemaakt dat het DNA van de patiënt opgeslagen blijft en dat aanvullende DNA-diagnostiek zal volgen, zodra dit technisch mogelijk wordt, tenzij de patient hiervoor geen toestemming geeft.

f. Informatie aan verwijzer/huisarts

De huisarts en verwijzer worden per brief geïnformeerd over de bevindingen en krijgen een verslag van de counselling. Dit verslag wordt ook aan de patiënt gestuurd..

g. Follow-up

De cardiologische follow-up van patiënten, asymptomatische en at risk familieleden verloopt via de eigen cardioloog. Indien nodig wordt vanuit de klinische genetica psychosociale follow-up aangeboden, wat ook kan betekenen dat steun gegeven wordt bij het op gang brengen van het cascadeonderzoek of bij het informeren van (minderjarige) kinderen van de patiënt.

Indien gewenst worden vervolggesprekken op de polikliniek cardiogenetica aangeboden, bijvoorbeeld bij kinderwens.

Als er bij het eerste consult aanwijzingen waren voor een metabole, syndromale of neurologische oorzaak van de verdikking van de hartspier, wordt het onderzoek hierop gericht. Ter bespreking, lichamelijk onderzoek en/of (verwijzing voor) verder onderzoek, wordt patiënt uitgenodigd voor een vervolgconsult.

***h. Initiëren familieonderzoek volgens de cascade methode
(afgekort: cascadeonderzoek)***

De indexpatiënt heeft een belangrijke rol bij het informeren van familieleden en het overbrengen van het aanbod voor voorspellende DNA-diagnostiek. Het is begrijpelijk dat dit belastend is voor de patiënt, zowel in psychologisch als vanuit intellectueel oogpunt, waardoor vaak familieleden niet of onvoldoende geïnformeerd worden. Omdat uit preventief oogpunt het onderzoek van zoveel mogelijk familieleden zinvol is, wordt de patiënt actief steun geboden bij het stimuleren van cascadeonderzoek door het verstrekken van ‘familiebrieven’ en door het desgewenst (eventueel in tweede instantie, uiteraard met instemming van de indexpatiënt) door de klinisch geneticus zelf benaderen van de familieleden die door de indexpatiënt worden aangemeld.

Samenvatting gang van zaken bij genetische diagnostiek bij HCM patiënt >10 jaar

a.	Verwijzing	Door huisarts of specialist, bij polikliniek cardiogenetica (telefoonnummers op www.vkgn.org) Maximale toegangstijd 2 maanden
b.	Informatie voorafgaand aan afspraak	HCM en erfelijkheid (www.cardiogenetica.nl en websites ziekenhuizen), logistiek, financiering consult en DNA-diagnostiek
c.	Eerste consult	Duur 30-45 minuten Bespreken verwachtingen patiënt, partner, familie Inventarisatie cardiologische gegevens Stamboom, inventarisatie familieverhoudingen Bespreking HCM en erfelijkheid Bespreking DNA-diagnostiek Zo nodig aankaarten cardiologisch onderzoek bij verwanten Zo nodig opvragen familiegegevens Zo nodig verwijzing naar psychosociaal medewerker Meegeven schriftelijke informatie over bovenstaande
d.	DNA-diagnostiek	Bloedafname 2x10 cc EDTA Aanvraagformulier op www.dnadiagnostiek.nl Uitslag naar klinisch geneticus, kopie naar cardioloog Genen screenen in volgorde van prevalentie, 6 maanden per gen, zo nodig simultaan Cave meerdere mutaties bij 1 patiënt
e.	Uitslag	Op polikliniek cardiogenetica, door klinisch geneticus* Pathogene mutatie: uitleg, initiatie cascadeonderzoek UV: uitleg, zo mogelijk aanvullend onderzoek Geen mutatie: DNA in opslag voor toekomstige diagnostiek, cardiologisch familieonderzoek Samenvattende brief aan patiënt
F	Informatie aan verwijzer en huisarts	Kopie van brief aan patiënt.
g.	Follow up	Cardiologisch: door eigen cardioloog Psychosociaal: op indicatie door psychosociaal medewerker Klinische Genetica Vervolggesprekken plannen bij noodzaak testen kinderen, kinderwens etc. Zo nodig aanvullend onderzoek gericht op metabole of syndromale oorzaak
h.	Initiëren cascadeonderzoek	In samenwerking met of door indexpatiënt Verstrekking familiebriefen aan indexpatiënt of Versturen familiebriefen aan geselecteerde verwanten

5. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij de HCM patiënt <10 jaar.

De prevalentie van HCM onder het 10e jaar is veel lager dan op hogere leeftijd. De etiologie van juveniele HCM is genetisch meer heterogeen en de presentatie verschilt meestal ook. Tot nu toe kan bij ongeveer 30% tot 50% van de kinderen met HCM door specifiek biochemisch, dysmorfologisch, neuromusculair en moleculair onderzoek een erfelijke oorzaak worden vastgesteld (18,19). Genetische diagnostiek van juveniele HCM verlangt dan ook een multidisciplinaire samenwerking tussen de kindercardiologie, genetica, neurologie en metabole specialisten.

HCM bij kinderen op basis van mutatie in een van de sarcomeer genen

Familiaire HCM is de meest frequente diagnose bij verdikking van de hartspier op kinderleeftijd. Het optreden van juveniele HCM kan onder meer berusten op compound of dubbele heterozygotie of homozygotie, maar komt ook voor bij 'gewone' heterozygotie voor mutaties in de sarcomeergenen (20,21).

Syndromen met HCM (Tabel 3)

Bij ongeveer 20% van de kinderen met HCM kan op grond van de combinatie van aangeboren afwijkingen en/of dysmorfologische kenmerken een syndroom diagnose worden gesteld, waarna een groeiend aantal diagnoses met DNA-diagnostiek kunnen worden bevestigd.

De meest voorkomende dysmorfologische diagnose bij HCM zijn:

1. Noonan syndroom (hypertelorisme, downslant van de lidspleten, epicanthusplooi, laagstaande en naar achter gekantelde oorschelpen, groeiachterstand, pulmonaal stenose, en ontwikkelingsachterstand).
2. Costello syndroom (groeiachterstand, huidplooien in nek, vingers, handpalmen en voetzolen, papillomata rond mond en neus, krulhaar en ontwikkelingsachterstand).
3. Leopard syndroom (multiële lentigenes, geleidingsstoornissen, oculair hypertelorisme, pulmonaal stenose, abnormale genitalia, groei retardatie, sensorineurale doofheid).

De bovenstaande drie syndromen berusten op defecten in het RAS pathway.

4. Beckwith Wiedemann syndroom (overgroei, hemihypertrofie, omphalocèle en macroglossie).
5. Chromosoom afwijkingen

Metabole oorzaken voor HCM

Ongeveer 25% van de genetische diagnoses bij kinderen met een cardiomyopathie (waaronder HCM) betreffen stofwisselingsziekten, waarbij men kan onderscheiden de stapelingsziekten en de ziekten die berusten op een defect in de energiehuishouding.

Sommige stapelingsziekten zijn postnataal herkenbaar door de dysmorfologische kenmerken (zoals eengrof gelaat, ontwikkelings- en/of groeiachterstand, skelet afwijkingen) of omdat hierbij een verminderde visus of gehoor, spierzwakte of epilepsie optreden.

Neuromusculaire oorzaken HCM

Ongeveer 16-18% van de kinderen met HCM hebben ataxie of spierzwakte. Cellulaire en moleculaire defecten waaronder die van het dystrofine-sarcoglycaan complex, de nucleaire envelop, de mitochondriën, en van de filamenten van het sarcomeer zijn betrokken zowel bij het optreden van HCM op kinderleeftijd. Ook bij de hierboven beschreven metabole ziekten kunnen neuromusculaire symptomen optreden.

Omdat HCM ook als eerste symptoom kan optreden bij deze ziekten is altijd kinderneurologisch onderzoek nodig naar leeftijdsafhankelijke symptomen van hypotonie/ gelokaliseerde spierzwakte, ataxie, myotonie en encephalopathie. Ook zijn aanvullend bloed- en urineonderzoek (zie bijlage) en een spierbiopt voor histologisch, immunohistochemisch en EM onderzoek en voor analyse van defecten in de mitochondriële ademhalingsketen zinvol.

Bij deze vormen van HCM komt vaker een autosomaal recessieve, X-chromosoom gebonden of maternale overerving voor dan bij geïsoleerde familiäre vormen van HCM.

Overzicht van diagnostiek bij kinderen met HCM

- Onderzoek naar infectie, intoxicatie.
- Bloedonderzoek (bloedbeeld, elektrolyten, CKP, leverfuncties, carnitine, acylcarnitine, glucose, lactaat, pyruvaat, ammoniak, urinezuur, metabool en chromosomen onderzoek)
- Urine onderzoek (pH, glucose, eiwit, reductie, sulfiet, ketonen, metabool)
- Consult klinische genetica: dysmorfologie en familieanamnese, DNA-diagnostiek sarcomeergenen
- Echo en ECG van de ouders, eventueel sibs
- Metabool onderzoek inclusief fibroblasten in overleg met metabool team en neuromusculair (kinder)neuroloog
- Consult (kinder)neurologie
- Spierbiopt voor histologie, immunohistochemie en mitochondriële diagnostiek
- Zo nodig: Endomyocardiobiopt (histologie, EM en mitochondriële diagnostiek)

Orgaan Systeem	Kenmerk	Syndroom
Groei	Klein	Noonan syndroom Multiple lentigines Mucopolysaccharidosen
	Macrosomie/overgroei	Beckwith-Wiedemann syndroom Costello syndroom
Skelet	Pectus Kyphoscoliose	Noonan syndroom Mucopolysaccharidosen
Huid/Haar	Draadachtig haar	Cardio-facio-cutaan syndroom
	Palmaire keratose	Cardio-facio-cutaan syndroom
	Lentigines	Multiple lentigines
	Cafe au lait spots	Neurofibromatose, type 1 Noonan syndrome
	Neurofibromen	Neurofibromatose, type 1
	Cutis laxa/losse huid	Costello syndroom
	Diepe plantaire groeven	Costello syndroom
Gelaat	Lineaire huiddefecten	Microphthalmie met lineaire huiddefecten
	Lipodystrofie	Lipodystrofie, insuline resistentie, leprechaunisme
	Kenmerkend	Noonan syndroom Cardio-facio-cutaan syndroom
Overig craniofaciaal	Grof	Mucopolysaccharidosen Ziekte van Pompe
	Nonspecifieke hypotonie	Stofwisselingsziekte
	Telecanthus Cataract	Telecanthus, MCA syndroom Sengers syndrome Leber congenital amaurosis
CZS	Nystagmus	Leber congenital amaurosis
	Macroglossie	Beckwith-Wiedemann syndroom Pompe disease
	Oorgroeven	Beckwith-Wiedemann syndroom
Externe genitalia	Nekwebbing	Noonan syndroom
	Microcephalie Contracturen	Microcephalie, MR syndroom Marden-Walker syndroom
Externe genitalia	Hypogonadisme	Hypogonadisme, MCA, MR syndroom Hypogonadisme, collagenoom syndroom Alstrom-like syndroom met hypogonadisme
	Cryptorchisme	Noonan syndroom

Tabel 3: Dysmorfologie en syndromen bij HCM bij kinderen (naar Schwartz 1996, ref 21)

6. Genetische diagnostiek bij overleden HCM patiënt

Wanneer de familie van een overleden HCM-patiënt wordt verwezen voor erfelijkheidsadviesing en (voorspellende) DNA-diagnostiek, terwijl de familiale mutatie niet bekend is, is het van groot belang om te beschikken over medische gegevens (inclusief obductierapport) en DNA van de overleden patiënt.

Opvragen medische gegevens en DNA

Medische gegevens en DNA, of weefsel van de overleden patiënt (meestal in de vorm van paraffineblokjes opgeslagen na obductie, soms ingevroren PA-materiaal) kunnen worden opgevraagd door de behandelend klinisch geneticus van het verwezen familielid. De arts die over de gegevens en eventueel het DNA beschikt, bepaalt of dit verstrekt wordt. Dit zal gebeuren zolang postuum het belang van de overledene niet wordt geschaad, dit ter beoordeling van deze arts. Formeel juridisch is hiervoor geen toestemming van naaste verwanten nodig. In de praktijk wordt deze, schriftelijke, toestemming altijd wel gevraagd en meegestuurd met de aanvraag van het materiaal. Omdat er hiervoor geen regels bestaan, bepaalt degene die de erfelijkheidsadviesing verzorgt, wie het meest in aanmerking komt om toestemming te geven.

DNA-diagnostiek

Paraffineblokjes die voor DNA-diagnostiek worden gebruikt, zijn bij voorkeur *niet* afkomstig uit het hart vanwege de mogelijke aanwezigheid van somatische mutaties. Om technische redenen worden bij voorkeur geen blokjes leverweefsel gebruikt. In het DNA-laboratorium zal getracht worden DNA te verkrijgen uit deze blokjes. De hoeveelheid DNA is meestal beperkt en van matige kwaliteit, zodat hiermee kritisch moet worden omgegaan. In de praktijk is vaak alleen screening van bekende (familiaire of founder) mutaties mogelijk.

Als voor het overlijden reeds DNA van de overledene werd opgeslagen, kan alsnog de gehele DNA-diagnostiek, zoals bij levende indexpatiënt, worden verricht.

Bij onverwacht overlijden wordt vaak weefsel ingevroren (voor toxicologisch onderzoek). Dit is beter te gebruiken voor DNA-isolatie dan paraffine weefsel. Ingevroren weefsel wordt meestal tot 6 maanden na overlijden bewaard.

Financiering DNA-diagnostiek bij overledene

Sommige verzekeringen vergoeden DNA diagnostiek tot 1 jaar na het overlijden, zodat het verstandig is om alle genen simultaan te screenen. Andere verzekeringen vergoeden geen onderzoek bij overledenen. In dat geval moet de vergoeding via de ziektekostenverzekering van een adviesvragend familielid gebeuren. Als dit wordt geweigerd, moeten de familieleden de diagnostiek zelf betalen, of kan met het laboratorium worden overlegd of de diagnostiek niet-declarabel kan worden verricht. In geen geval moet, om financiële redenen, het DNA van het familielid geregistreerd worden *op naam* van een familielid!

De uitslag

De uitslag van de DNA-diagnostiek wordt besproken met de familieleden die de adviesvragers zijn bij het genetisch consult, waarbij de richtlijnen uit hoofdstuk 8 gevolgd worden.

DNA-diagnostiek in families waarin geen DNA van HCM patiënt(en) beschikbaar is.

Als er geen DNA van een patiënt beschikbaar is, en bij cardiologisch onderzoek van familieleden geen andere patiënt in de familie wordt ontdekt, dan is het mogelijk de familieleden die een 50%-risico hebben drager te zijn, te testen op HCM-mutaties.

Als een mutatie gevonden wordt, is de familiale mutatie bekend en is tegelijkertijd de status van de overleden patiënt bekend. Als geen mutatie gevonden wordt, is theoretisch de kans op dragerschap voor HCM bij het familielid, dat geen cardiologische kenmerken van HCM heeft, lager geworden, maar kan geen zekere uitspraak worden gedaan. Als meerdere familieleden met een hoog a priori risico getest kunnen worden, is de kans groot dat alsnog de mutatie gevonden wordt.

Bij deze werkwijze wordt de erfelijkheidsadvisering aan de verwanten gegeven op de manier zoals beschreven in hoofdstuk 8, aangezien sprake kan zijn van voorspellende DNA-diagnostiek bij asymptomatische familieleden.

Samenvatting genetische diagnostiek naar HCM bij overleden indexpatiënt

a.	Opvragen medische gegevens en DNA-materiaal van overledene	Behandelend arts is verantwoordelijk, toestemming familie formeel niet nodig, wel gewenst
b.	DNA-isolatie uit paraffineblokjes	Meestal slechte kwaliteit, alleen bekende (founder) mutaties screenen
c.	DNA-isolatie uit postmortem ingevroren weefsel	DNA-diagnostiek meestal goed mogelijk
d.	DNA uit opslag (voor overlijden opgeslagen)	Idem
e.	Financiering DNA-diagnostiek bij overledene	Soms door eigen ziektekostenverzekeraar Anders declareren op adviesvrager
f.	Uitslag	De DNA-uitslag wordt besproken met het adviesvragend familielid
g.	Als geen DNA van overledene beschikbaar is	Overwegen: DNA-diagnostiek bij asymptomatische 50% risicodragers= presymptomatische diagnostiek

7. Aanbevolen werkwijze van de laboratoria bij ontvangen van aanvragen DNA-diagnostiek voor HCM door niet aan de poliklinieken cardiogenetica verbonden cardiologen

Aanvraag DNA-diagnostiek door cardioloog bij HCM indexpatiënt

De drie betrokken DNA-laboratoria ontvangen regelmatig aanvragen voor DNA-diagnostiek bij HCM patiënten van niet bij de poliklinieken cardiogenetica betrokken cardiologen. Zoals beschreven in hoofdstuk 3, is het deze specialisten formeel niet toegestaan deze diagnostiek aan te vragen. Uit onderzoek en ervaring blijkt ook dat de meeste cardiologen in Nederland nog niet goed in staat zijn om op een verantwoorde manier informed consent te verzorgen voorafgaande aan de diagnostiek en een DNA-uitslag te interpreteren en te bespreken en vervolgens cascadeonderzoek te waarborgen (22). Daarom zijn er voorlopig goede argumenten om de bestaande regelgeving te volgen.

Het is waarschijnlijk dat op termijn cardiologen veel beter in staat zullen zijn de DNA-diagnostiek bij indexpatiënten te begeleiden. Het streven is dan ook dat op den duur de standaard moleculaire diagnostiek van HCM kan worden aangevraagd door de cardioloog, waarna de patiënt voor de uitslag en het opnemen van de familieanamnese, counselling en eventueel familieonderzoek naar een polikliniek cardiogenetica wordt verwezen.

Beleid betrokken laboratoria

Zodra de aanvraag wordt ontvangen, wordt contact opgenomen met de aanvragend cardioloog. Nagegaan wordt of al een klinisch geneticus betrokken is. Wanneer dat het geval is, wordt zijn/haar naam als aanvrager vermeld en die van de cardioloog als kopiehouder, waarna de diagnostiek kan worden ingezet.

Als er nog geen klinisch geneticus betrokken is, wordt aangeraden dit te doen. De aanvraag wordt dan in kopie naar de verkozen klinisch geneticus c.q. polikliniek cardiogenetica gestuurd, met het verzoek de patiënt op te roepen voor erfelijkheidsadviesing. Het DNA wordt opgeslagen totdat de klinisch geneticus groen licht geeft voor diagnostiek.

Aanvraag door cardioloog voor voorspellende DNA-diagnostiek naar HCM

Ook in de toekomst blijft de klinisch geneticus verantwoordelijk voor voorspellende DNA diagnostiek en het cascadeonderzoek.

Samenvatting aanbevolen werkwijze laboratoria bij ontvangen van aanvraag DNA-diagnostiek van niet bij polikliniek cardiogenetica betrokken cardioloog

a.	Aanvraag DNA-diagnostiek bij HCM indexpatiënt	Lab neemt contact op met cardioloog
b.	Klinisch geneticus blijkt betrokken bij aanvraag	Klinisch geneticus wordt aanvrager, cardioloog kopiehouder, DNA wordt ingezet
c.	Er is nog geen klinisch geneticus betrokken	Cardioloog wordt verzocht klinisch geneticus te benaderen Klinisch geneticus roept indexpatiënt op voor counselling Als klinisch geneticus instemt, wordt DNA ingezet
d.	Aanvraag <i>voorspellende</i> DNA-diagnostiek bij familielid van indexpatiënt door cardioloog (niet toegestaan)	Cardioloog wordt verzocht klinisch geneticus te benaderen Klinisch geneticus roept familielid op voor presymptomatische counselling Als klinisch geneticus groen licht geeft, wordt DNA ingezet

8. Familieonderzoek (voorspellende DNA- en cardiologische diagnostiek) bij HCM

I. Cardiologisch familieonderzoek

Omdat bij ongeveer 35% van de HCM patiënten/families geen mutatie gevonden wordt, is cardiologisch familieonderzoek soms de manier om risicodragers in de familie te identificeren.

Hoewel voorspellende diagnostiek bij HCM ook mogelijk is door middel van cardiologisch onderzoek, geeft dit alleen duidelijkheid over genetische status bij de *aanwezigheid* van cardiologische afwijkingen bij het onderzochte familielid. Voor dit familieonderzoek zijn er specifieke ECG en echocriteria om de diagnose HCM te stellen (23). Bij *afwezigheid* van klinische kenmerken van HCM, is dragerschap van de aanleg voor HCM nooit uit te sluiten, zodat follow-up nodig blijft.

Op grond van de bekende klinische kenmerken in HCM-families is cardiologisch onderzoek bij at risk kinderen geïndiceerd vanaf 10-jarige leeftijd. Hiervan kan na counselling van de ouders worden afgeweken bij klachten, bij jong debuut in de betreffende familie of op psychosociale gronden.

Sommige verwanten staan, al dan niet tijdelijk, negatief tegenover voorspellende DNA-diagnostiek, maar positief tegenover cardiologisch onderzoek en follow-up. In dat geval wordt dit aangeboden.

II. Familieonderzoek volgens de cascade methode door middel van voorspellende DNA-diagnostiek.

Zodra een pathogene mutatie is gevonden bij de indexpatiënt, is genetisch cascadeonderzoek mogelijk. Hierbij worden in eerste instantie de eerste graads verwanten van deze patiënt uitgenodigd voor onderzoek. Als hierbij mutatiedragers worden geïdentificeerd, worden vervolgens de eerste graads verwanten van deze persoon uitgenodigd et cetera. Zo nodig worden ook tweede graads verwanten onderzocht. Op deze manier kan systematisch een hele familie worden onderzocht, waarbij uiteindelijk gemiddeld de helft zal worden geïdentificeerd als mutatiedrager en de andere helft wordt gerustgesteld omdat zij de familiale genetische aanleg voor HCM niet dragen.

De mutatiedragers worden verwezen voor uitgebreid cardiologisch onderzoek en follow up, op dit moment elke 1 tot 2 jaar (24). De nationale ESCAPE-HCM studie zal hopelijk over enkele jaren meer inzicht geven in de risicostratificatie bij mutatiedragers

Ook cascadeonderzoek wordt in principe pas aangeboden vanaf 10-jarige leeftijd.

Indeling

- a. Verwijzing
- b. Informatieverstrekking voorafgaand aan afspraak
- c. Eerste consult
- d. DNA-diagnostiek
- e. Cardiologisch onderzoek
- f. Uitslag
- g. Informatie aan verwijzer/huisarts
- h. Follow-up
- i. Initiëren verder familieonderzoek volgens de cascade methode.

a. Verwijzing

Verwijzing van familieleden voor erfelijkheidsadvies en voorspellende DNA-diagnostiek kan gebeuren door huisarts of betrokken specialist. Aanmelding gebeurt schriftelijk of telefonisch bij het secretariaat van de betreffende afdeling klinische genetica (telefoonnummers op www.VKGN.nl of via www.cardiogenetica.nl). De patiënt wordt uitgenodigd op het spreekuur cardiogenetica. Bij het testen van kinderen kunnen alle kinderen uit een gezin tegelijkertijd worden uitgenodigd. Ook volwassen broers en zusters willen vaak tegelijkertijd worden uitgenodigd. Dit moet mogelijk zijn, hoewel aan de privacy apart aandacht besteed moet worden.

De gewenste maximale toegangstijd voor voorspellende diagnostiek bij HCM is 2 maanden. Als familieleden bij aanmelding spontaan aangeven klachten te hebben, wordt eventueel contact opgenomen met de huisarts en nagegaan in hoeverre spoedconsultatie nodig is. De medische verantwoordelijkheid voor dit familielid ligt bij de huisarts totdat de patiënt voor het eerste consult gezien wordt.

b. Informatieverstrekking voorafgaand aan afspraak

Familieleden zijn meestal geïnformeerd door een familiebrief, verstrekt door de indexpatiënt of door een ander familielid. Verwijzer en familielid kunnen zich nader oriënteren op de erfelijke aspecten van HCM en de gang van zaken op de polikliniek cardiogenetica via de website www.cardiogenetica.nl. De betreffende afdeling klinische genetica stuurt hiernaast specifieke informatie over logistiek en financiering naar het betreffende familielid.

c. Eerste consult

Hiervoor wordt aanbevolen voldoende tijd (30-45 minuten) uit te trekken.

Bij het familielid (en andere aanwezigen) wordt nagegaan wat de verwachtingen van het consult zijn, wat al bekend is met betrekking tot (de erfelijkheid van) HCM en wat de vragen zijn.

Hierna worden de cardiologische gegevens in kaart gebracht (anamnese bij voorkeur volgens ESCAPE-HCM formulier, zie bijlage).

Vervolgens wordt de al bekende drie-generatie stamboom aangevuld. Indien zinvol worden, na hun schriftelijke toestemming, medische gegevens van verwanten opgevraagd.

Het familielid wordt (verder) geïnformeerd over de erfelijke aspecten van HCM, zijn of haar risico op dragerschap van de mutatie en de eventuele consequenties voor zijn of haar naaste verwanten. De klinische aspecten van HCM worden besproken, inclusief consequenties voor het dagelijks leven en de beroepsuitoefening.

De voorspellende DNA- en cardiologische diagnostiek worden besproken, inclusief de duur, de financiële aspecten en de consequenties van het wel of niet vinden van de mutatie bij het familielid: geen drager betekent geen verhoogde kans op HCM voor hem/haarzelf en zijn/haar kinderen. Wel drager betekent verhoogde kans op HCM en dus verwijzing voor cardiologisch onderzoek en follow-up. Ook betekent het 50% kans op dragerschap voor (toekomstige) kinderen. Op welke manier wil het

familielid de uitslag vernemen? In principe gebeurt dit op de polikliniek, desgewenst telefonisch of schriftelijk met altijd mogelijkheid van vervolgesprekken.

Het aantonen van dragerschap voor HCM kan leiden tot verhoging van premies voor levensverzekeringen en voor particuliere arbeidsongeschiktheidsverzekeringen. Deze consequenties moeten besproken worden voorafgaand aan het cardiologisch onderzoek en/of voor bloedafname voor DNA-diagnostiek. Ook kan dragerschap leiden tot uitsluiting voor bepaalde beroepen en competitiesport. Volgens de richtlijnen mogen mutatedragers zonder fenotypische tekenen van HCM bij cardiologisch onderzoek wel competitiesport verrichten, op voorwaarde van minimaal jaarlijkse cardiologische controle.

De patiënt krijgt een informatiebrief over HCM mee naar huis, waarop het beleid kan worden aangegeven, evenals de namen van degenen die betrokken zijn bij de erfelijkheidsadviesing.

Psychosociale begeleiding wordt altijd aangeboden. Als tijdens het gesprek blijkt dat de ziekte en/of het erfelijkheidsonderzoek tot psychosociale problemen dreigt te leiden of al heeft geleid, en/of dat sprake is van een patiënt die op grond van persoonlijke of groepskenmerken kwetsbaar is wordt actief verwezen naar de psychosociale medewerkers, die bij voorkeur stand-by zijn tijdens het spreekuur.

Aan het eind van de intake fase moet de klinisch geneticus ervan overtuigd zijn dat de adviesvrager een weloverwogen verzoek tot voorspellende DNA-diagnostiek doet en de draagkracht van de adviesvrager voldoende is om het onderzoek te kunnen ondergaan. Deze fase wordt afgesloten met formeel verkrijgen van toestemming (informed consent) voor het doen van onderzoek. Hiervan wordt een aantekening in de status gemaakt. Lokaal kan afgesproken zijn dat de adviesvrager hiervoor dient te tekenen. Een wachttijd, ter overdenking, tussen eerste gesprek en bloedafname is niet verplicht, maar kan wel als optie worden besproken.

d. DNA-diagnostiek

Vervolgens vindt bloedafname plaats: 2x 10cc EDTA bloed, te verzenden naar een van de DNA-diagnostiek laboratoria, voorzien van een ingevuld aanvraagformulier (te downloaden op www.dnadiagnostiek.nl). Hierbij moeten altijd de gegevens van het familielid met mutatie vermeld worden! De uitslag wordt gestuurd naar de aanvragend klinisch geneticus, met een kopie naar de betrokken cardioloog. De huisarts en verwijzend cardioloog worden door het team van de polikliniek cardiogenetica, geïnformeerd. De uitslagtermijn is maximaal 6 weken.

Bij kinderen tot 12 jaar beslissen ouders/voogd over het laten doen van voorspellende DNA-diagnostiek. Tussen 12 en 16 jaar beslissen ouders en kind samen en boven de 16 jaar beslist het kind, dit alles op grond van de WGBO, zie verder hoofdstuk 9.

Wilsonbekwamen kunnen alleen worden getest als dit in hun medisch belang is.

e. Uitslag van de voorspellende DNA-diagnostiek

De uitslag wordt bij voorkeur op de polikliniek cardiogenetica gegeven, desgewenst per telefoon of (alleen) schriftelijk. In elk geval ontvangt elke adviesvrager een

samenvattende brief. In deze brief staan bij mutatie dragers ook de adviezen ten aanzien van de follow-up en de uitbreiding van de cascadeonderzoek.

f. Informatie aan verwijzer/huisarts

De huisarts en verwijzer worden per brief geïnformeerd over de bevindingen en krijgen een verslag van de counselling. Dit is meestal een kopie van de brief aan de adviesvrager. Als de adviesvrager uitdrukkelijk heeft aangegeven dat hij/zij niet wil dat huisarts en/of verwijzer worden geïnformeerd over eventueel dragerschap, wordt dit gerespecteerd (op grond van richtlijn voorspellend DNA-onderzoek VKGN). De betrokken beroepsgroepen zijn van mening dat het zelden in het belang van adviesvrager zal zijn om de huisarts niet in te lichten. Dit zal in voorkomende gevallen ook op deze manier met de adviesvrager worden besproken.

g. Follow-up

Cardiologisch onderzoek en follow-up worden georganiseerd in geval van dragerschap. Het is hierbij, met name psychologisch, van belang dat de wachttijd voor het eerste onderzoek kort is. Zolang geen verschijnselen van HCM worden ontdekt, wordt het cardiologisch onderzoek eens in het jaar tot eens in de twee jaar herhaald. In sommige centra wordt ook MRI-onderzoek verricht (met gadolineum), omdat het vinden van fibrose gerelateerd kan zijn met een verhoogde kans op VT's (25). De exacte waarde hiervan is nog niet bekend.

Indien nodig wordt psychosociale follow-up aangeboden, wat ook kan betekenen dat steun gegeven wordt bij het op gang brengen van de cascadeonderzoek of bij het informeren van (minderjarige) kinderen van de patiënt.

Indien gewenst worden vervolggesprekken op de polikliniek cardiogenetica aangeboden, bijvoorbeeld bij kindervens.

h. Initiëren van verder familieonderzoek volgens de cascade methode

De mutatie drager wordt steun geboden bij het stimuleren van verdere cascadeonderzoek door het verstrekken van 'familiebrieven' en door het desgewenst (eventueel in tweede instantie) zelf benaderen van de familieleden die door deze mutatie drager worden aangemeld. Uiteraard wordt de genetische status van (andere) familieleden hierbij nooit zonder hun toestemming bekendgemaakt.

Als de mutatie drager kinderen heeft, wordt eerst een gesprek met de psychosociaal werkende over voorspellende diagnostiek bij hen aan de ouders aangeboden. Pas hierna worden de kinderen uitgenodigd voor counselling en voorspellende diagnostiek.

Het verdient aanbeveling de familiestamboom centraal op te slaan, zodat door de verschillende betrokkenen kan worden nagegaan hoe de stand van zaken bij het familieonderzoek. Deze betrokkenen voeren de uitslagen van het familieonderzoek op de stamboom in.

Weigering tot testen bij 50% risicodragers en wens tot testen bij zijn/haar kinderen

Bij de afweging binnen een familie over het wel/niet laten doen van voorspellende DNA-diagnostiek prevaleert, volgens internationale consensus, de wens van de adviesvrager, ook al zou dit tot ongewenste informatie aan derden kunnen leiden. Dit betekent dat iemand met een 25% risico van wie de ouder (met 50% risico) niet getest wil worden in aanmerking komt voor DNA-diagnostiek. Uiteraard zal de

familiedynamiek onderwerp van gesprek zijn en zal de psychosociaal medewerker standaard worden betrokken. Praktisch gezien is het in grotere gezinnen echter te verkiezen enige druk op ouder met het 50% risico uit te oefenen, aangezien in de helft van de gevallen dan geen DNA-diagnostiek bij de kinderen meer nodig zal zijn. Omdat er ook een medisch belang voor deze ouder bestaat, is dit ethisch verdedigbaar.

Samenvatting familieonderzoek bij HCM

I.	Cardiologisch familieonderzoek	Bij (nog) onbekende mutatie bij indexpatiënt met HCM of bij familieleden die (nog) geen voorspellende DNA-diagnostiek wensen Geeft alleen zekerheid bij <i>aanwezigheid</i> van HCM Vanaf 10-jarige leeftijd
II.	Cascadeonderzoek d.m.v. voorspellende DNA-diagnostiek	In families met bekende, pathogene, HCM-mutatie bij de indexpatiënt Vanaf 10-jarige leeftijd Maximale toegangstijd 2 maanden
a.	Verwijzing	Op verzoek van familielid, na ontvangst familiebrief Door huisarts of specialist, bij polikliniek Klinische Genetica (telefoonnummers op www.vkgn.org)
b.	Informatie voorafgaand aan afspraak	Familiebrief over HCM en erfelijkheid, logistiek, financiering consult en presymptomatische DNA-diagnostiek Zie ook: www.cardiogenetica.nl en websites ziekenhuizen
c.	Eerste consult	Duur 30-45 minuten Bespreken verwachtingen patiënt, partner, familie Inventarisatie cardiale en andere klachten familielid Stamboom aanvullen, inventarisatie familieverbanden Bespreking HCM en erfelijkheid Bespreking presymptomatische DNA-diagnostiek Zo nodig aankaarten cardiologisch onderzoek verwanten Zo nodig opvragen medische gegevens Zo nodig verwijzing naar psychosociaal medewerker Meegeven schriftelijke informatie over bovenstaande
d.	DNA-diagnostiek	Bedenkijdtijd mag, hoeft niet Bloedafname 2x10 cc EDTA, screenen op familiale mutatie Aanvraagformulier op www.dnadiagnostiek.nl Uitslag naar klinisch geneticus, cc naar cardioloog
e.	Uitslag	Op polikliniek cardiogenetica, door klinisch geneticus. Desgewenst telefonisch of schriftelijk. Samenvattende brief aan patiënt
f.	Informatie aan verwijzer en huisarts	Kopie van brief aan patiënt, zo nodig aangevuld met adviezen t.a.v. behandeling en follow up.
g.	Follow up	Cardiologisch: bij dragerschap, desgewenst bij perifeer cardioloog Psychosociaal: op indicatie door psychosociaal medewerker Klinische Genetica Vervolggesprekken plannen bij noodzaak testen kinderen, kindwens etc. Zo nodig aanvullend onderzoek gericht op metabole of syndromale oorzaak
h.	Initiëren verdere cascadeonderzoek	In samenwerking met of door familielid Verstrekking familiebriefen aan getest familielid of Versturen familiebriefen aan geselecteerde verwanten

9. Voorspellende (DNA-)diagnostiek bij kinderen

Inleiding

Als (internationale) regel wordt geen voorspellende DNA-diagnostiek bij kinderen verricht tenzij dit directe medische en/of sociale consequenties heeft.

Dit kan bij HCM bij kinderen onder de 10 jaar het geval zijn bij klachten, sport/school/beroepskeuze, familieanamnese of gezinssamenstelling (zie ook hoofdstuk 8). Alternatief voor het doen van voorspellende DNA-diagnostiek bij kinderen ouder dan 10 jaar is het aanbieden van cardiologisch onderzoek en follow-up tot het 18e jaar; ook dit kan uiteraard een voorspellend karakter hebben en is niet per definitie minder ingrijpend dan het doen van DNA-diagnostiek.

Bij testen van kinderen bepaalt de leeftijd van het kind in hoeverre hij/zij betrokken kan en moet worden bij de beslissing tot testen en de keuze van het soort test (WGBO wetgeving, zie eerder). In alle gevallen is het belangrijk dat het kind geïnformeerd wordt op een manier die past bij zijn/haar leeftijd. Daarom is het aan te raden kinderen van zeer uiteenlopende leeftijden niet tegelijk te informeren over voorspellend onderzoek en de (impact van) de aandoening.

Informed consent wordt door ouders en/of kind gegeven, afhankelijk van de leeftijd, volgens de WGBO regels.

De puberteit en adolescentie zijn belangrijke ontwikkelingsfasen m.b.t. het gevoelsleven. Dit kan soms heftig verlopen en de impact van een mogelijke erfelijke aanleg kan daardoor óf belastend binnen komen óf afgeweerd worden. Bij voorkeur dienen kinderen daarom voor de puberteit begint, enigszins op de hoogte te zijn van de erfelijkheid van HCM binnen de familie.

Indien ouders bij hun kinderen voorspellende diagnostiek in eerder genoemde situaties overwegen of indien deze diagnostiek medisch gezien relevant is, zullen ouders hun kinderen tijdig en passend moeten informeren. Gezien het abstractieniveau van de thema's erfelijkheid en voorspellende diagnostiek, kan dat voor ouders een lastige taak zijn. De neiging tot vermijden van het onderwerp is vaak aanwezig; soms nog versterkt als de psychologische impact van HCM voor ouders groot is.

Om kinderen en jongeren, die drager blijken, op latere leeftijd zo verantwoord en ontspannen mogelijk de gevolgen van dragerschap te helpen implementeren in hun leven, is vanaf het begin een open communicatie te adviseren.

Bij het opstarten van de voorspellende diagnostiek ten behoeve van kinderen en jongeren is het daarom relevant op de hoogte te zijn hoe ouders het informeren van hun kinderen op zich hebben genomen. Tijdens de counselling met hun kinderen kan dan daarvan gebruik gemaakt worden om zo passend mogelijk kinderen te informeren.

Psychosociale begeleiding door een op dit gebied deskundige dient in de voorbereidende fase in elk geval aangeboden te worden. Hierbij kan ook gebruik gemaakt worden van de informatiebrochures voor ouders die door de psychosociaal medewerkers van de centra in Amsterdam (AMC) en Utrecht/Nijmegen geschreven zijn.

Op www.ikhebd.nl en www.bogi.nl is voor kinderen informatie over erfelijkheid in het algemeen en over HCM te vinden.

Gang van zaken bij presymptomatisch testen van kinderen op een bekende HCM-mutatie

- 1.** Bij aanmelding worden ouders en / of jongere geïnformeerd over protocollaire betrokkenheid van een psychosociaal medewerker.
- 2.** In periode na aanmelding en voorafgaand aan presymptomatisch testen gaat de psychosociaal medewerker bij ouders na (telefonisch of poliklinisch) wat de bijzonderheden zijn van het gezin.
- 3.** De counsellor en psychosociaal medewerker stemmen af met betrekking tot verkregen informatie i.v.m. verdere counsellingtraject.
- 4.** Ouders en kind(eren) worden uitgenodigd voor gesprek met counsellor en cardioloog. Hierbij gaat de aandacht vooral uit naar het kind/de kinderen en wordt de informatie gegeven op het niveau van de kinderen.
De logistiek van anamnese / onderzoek / DNA-diagnostiek / uitslag is verder gelijk aan die bij volwassenen (hoofdstuk 8). Voor het eerste gesprek wordt aanbevolen minstens 30 minuten uit te trekken wanneer 1 kind getest wordt en minstens 45 minuten wanneer meerdere kinderen getest worden.
- 5.** De psychosociaal medewerker wordt bij of aansluitend aan dit consult ingeschakeld ter verdere kennismaking met het gezin.
- 6.** Tenzij alsnog contra-indicaties aan het licht komen (medisch of psychosociaal) wordt dezelfde dag bloed afgenomen voor DNA- diagnostiek.
- 7.** Als de leeftijden van de kinderen in een gezin sterk uiteenlopen, kan de oudere kinderen de gelegenheid geboden worden hun eigen vragen stellen na afloop van het gezinsconsult, op het moment dat ouders met de jongere kinderen alvast bloed laten afnemen.
- 8.** Als een jongere vanaf 16 jaar zelf een afspraak maakt, wordt zij/hij eerst uitgenodigd voor een informatief gesprek bij counselor en psychosociaal medewerker en wordt toegewerkt naar betrokkenheid van ouders in traject.
- 9.** In principe wordt de DNA-uitslag op de polikliniek gegeven, desgewenst telefonisch of schriftelijk. Vooraf is de procedure van de uitslag besproken (kinderen al dan niet tegelijk, op vooraf afgesproken datum of zo snel mogelijk nadat de uitslag binnen is)
- 10.** Bij dragerschap van een (van de) kind(eren) vindt (telefonische) follow-up contact plaats met ouders door de psychosociaal medewerker en indien gewenst met kinderen; meestal binnen twee weken en/ of na uitslag van vervolgonderzoek.
- 11.** Tot 16 jaar worden kinderen, die mutatiedrager zijn verwezen naar de kindercardioloog. Boven de 16 jaar wordt verwezen naar de cardioloog voor volwassenen.

Overleden ouder

Kinderen worden soms als 'index' verwezen, terwijl de ouder met HCM is overleden zonder dat de mutatie bekend was (zie ook hoofdstuk 6). In deze gevallen hebben de kinderen 50% kans op dragerschap. Als er geen levende verwanten met HCM zijn, bij wie alsnog DNA-diagnostiek kan worden verricht, kan het in overweging genomen worden DNA-diagnostiek bij de kinderen in te zetten. De kans op het vinden van een mutatie neemt toe met het aantal kinderen dat getest kan worden. Omdat hier ook sprake is van presymptomatische diagnostiek, geldt het hierboven beschreven protocol.

Op www.achterderegenboog.nl is informatie voor hulpverleners en betrokkenen (kinderen 0-18 jaar) te vinden over dood en rouwverwerking.

10. Zwangerschap en prenatale diagnostiek bij HCM

Zwangerschap wordt door de meeste vrouwen met HCM goed verdragen, tenzij vooraf sprake is van ernstige symptomatologie of een hoog risicoprofiel (1). Als voorafgaand aan een zwangerschap informatie gevraagd wordt over de te verwachten symptomen van HCM bij een (ongeboren of jong) kind, moet de (familie)anamnese van de partner ook in ogenschouw genomen worden. Als HCM voorkomt, is er mogelijk een kans op een kind met een dubbele, compound heterozygote of homozygote mutatie. Deze kinderen kunnen op jonge leeftijd HCM ontwikkelen. Zoals eerder gezegd (hoofdstuk 5) is de kans op verschijnselen van HCM bij heterozygote kinderen zeer klein.

Prenatale diagnostiek bij HCM is technisch alleen betrouwbaar mogelijk door middel van DNA-diagnostiek. Hiervoor moet dus de familiale, pathogene, mutatie bekend zijn. De diagnostiek zal dan bij voorkeur gebeuren uit weefsel verkregen uit een vlokkentest bij 11 weken zwangerschapsduur. De uitslag is na 2 tot 3 weken bekend. Bij een afwijkende uitslag kan de zwangerschap worden afgebroken, dit is echter geen voorwaarde voor het doen van dit onderzoek.

Bij de erfelijkheidsadviesing bij HCM wordt (bij paren met kinderwens en jonge mensen) aandacht besteed aan de technische mogelijkheid tot het door middel van DNA-diagnostiek prenataal diagnosticeren van HCM. De prenatale diagnostiek wordt echter niet actief 'aangeboden', conform de situatie in de oncogenetica (26). In de praktijk blijkt dat tot nu toe bijna nooit om prenatale diagnostiek gevraagd wordt, zodra duidelijk is gemaakt dat er geen preventieve opties behalve abortus provocatus zijn. In Nederland wordt sporadisch prenatale diagnostiek voor HCM verricht, in families met een zeer ernstige vorm van HCM. Ook in het buitenland is dit, voor zover bekend, het geval (27).

Omdat HCM normaal gesproken niet voor het 10^e jaar tot expressie komt, heeft het geen zin om ouders met deze vorm van HCM in de zwangerschap een gerichte screeningsecho aan te bieden. Overigens komt elke zwangere op dit moment in aanmerking voor een algemene screeningsecho bij 20 weken.

Als tijdens een screeningsecho een verdikking van de hartspier wordt gezien, zal soms sprake zijn van geïsoleerde HCM, meestal is er sprake van HCM in het kader van een syndroom of metabole aandoening of van zwangerschapcomplicaties als maternale diabetes, infectie, auto-immuunziekten en placentaire afwijkingen.

11. Literatuur

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases Eur Heart J. 2008 Jan;29(2):270-6
2. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, Levy D, Corey D, Seidman CE, Seidman JG, Benjamin EJ. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2006 Jun 13;113(23):2697-705
3. Oxford Desk Reference Clinical Genetics by J.A Hurst, H.V. Firth, J.G Hall, Oxford University Press, USA, 2005: blz 360-2: Hypertrophic cardiomyopathy
4. Charron P, Heron D, Gargiulo M, Richard P, Dubourg O, Desnos M, Bouhour JB, Feingold J, Carrier L, Hainque B, Schwartz K. Genetic testing and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the French experience. J Med Genet. 2002;39(10):741-6
5. Smets EMA, Stam MMH, Meulenkamp TM, van Langen IM, Wilde AAM, Wiegman A, de Wert GM, Tibben A. Health-related quality of life of children with a positive carrier status for inherited cardiovascular diseases. Am J Med Genet A 2008;146:700-07.
6. Hoedemaekers E, Jaspers JP, Van Tintelen JP. The influence of coping styles and perceived control on emotional distress in persons at risk for a hereditary heart disease. Am J Med Genet A. 2007;143(17):1997-2005.
7. Familial disease with a risk on sudden death: A longitudinal study of the psychological consequences of predictive testing for Long QT Syndrome. Karin S.W.H. Hendriks, I.M. van Langen, M.M.W.B. Hendriks, E. Birnie, F.J.M. Grosfeld, A.A.M. Wilde, J. van den Bout, J.P. van Tintelen and H.F.J. ten Kroode, submitted
8. Hendriks KS, Grosfeld FJ, Wilde AA, van den Bout J, van Langen IM, van Tintelen JP, ten Kroode HF. High distress in parents whose children undergo predictive testing for long QT syndrome. Community Genet. 2005;8(2):103-13
9. Hendriks KS, Grosfeld FJ, van Tintelen JP, van Langen IM, Wilde AA, van den Bout J, ten Kroode HF. Can parents adjust to the idea that their child is at risk for a sudden death?: Psychological impact of risk for long QT syndrome. Am J Med Genet A. 2005;138(2):107-12
10. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2004 Nov 2;44(9):1903-10
11. Lekanne Deprez RH, Muurling-Vlietman JJ, Hruda J, Baars MJ, Wijnaendts LC, Stolte-Dijkstra I, Alders M, van Hagen JM. Two cases of severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by compound heterozygous mutations in the MYBPC3 gene. J Med Genet. 2006;43(10):829-32
12. Richard P, Villard E, Charron P, Isnard R. The genetic bases of cardiomyopathies. JACC 2006; 48 (9), supp A: 79-89
13. Ho CY and Seidman CE. Contemporary approach to HCM. Circulation 2006;113:e858-62
14. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersch BJ, Ackerman MJ. Sarcomeric genotyping in Hypertrophic Cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 2005; 80: 463-9.
15. Alders M, Jongbloed R, Deelen W, van den Wijngaard A, Doevendans P, Ten Cate F, Regitz-Zagrosek V, Vosberg HP, van Langen I, Wilde A, Dooijes D, Mannens M. The 2373insG mutation in the MYBPC3 gene is a founder mutation, which accounts for nearly one-fourth of the HCM cases in the Netherlands. Eur Heart J. 2003;24(20):1848-53
16. Richtlijn voorspellend DNA-onderzoek, Vereniging Klinische Genetica Nederland, januari 2007
17. JF Hermans, I Christiaans, JP van Tintelen, AAM Wilde, YM Pinto Neth Heart J 2006;14(8):272 GENCOR: a national registry for patients and families suffering from a familial heart disease in the Netherlands [ICIN]
18. Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. Pediatrics 2006; 118 (94) 1519-31
19. Colan SD, Lipschutz E, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Circulation 2007; 115:773-781

20. Nugent AW, Daubeney PEF, Chaondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003;348(17):16399-46
21. Schwartz ML, Cox, GF, Lin AE, et al. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation* 1996;94:2121-38
22. van Langen IM, Birnie E, Schuurman E, Tan HL, Hofman N, Bonsel GJ, Wilde AA. Preferences of cardiologists and clinical geneticists for the future organization of genetic care in hypertrophic cardiomyopathy: a survey. *Clin Genet.* 2005;68(4):360-8
23. McKenna WJ. Diagnostic criteria for hypertrophic cardiomyopathy in adult members of affected families. *Heart* 1997;77(2):130-2
24. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1965-91
25. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, Abe Y, Yamashina A. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy, *Magn Reson Imaging.* 2004 Jul;22(6):901
26. Cobben JM, Brocker-Vriends AH, Leschot NJ. Prenatal diagnosis for hereditary predisposition to mammary and ovarian carcinoma--defining a position, *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2002; 146(31):1461-5
27. Charron P, Heron D, Gargiulo M, Feingold J, Oury JF, Richard P, Komajda M. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn.* 2004;24(9):701-3
28. Michels M, Hoedemakers YM, Kofflard MJ, Frohn-Mulder I, Dooijes D, Majoor-Krakauer D, Ten Cate FJ. Familial screening and genetic counseling in hypertrophic cardiomyopathy: the Rotterdam experience. *Neth. Heart J* 2007; 15: 184-90.

12. Bijlagen:

I-Anamneseformulier HCM, afkomstig uit ESCAPE-HCM studie

Datum:

Arts:

Naam patiënt: dhr/mw

Geboortedatum patiënt:

Dragerschaponderzoek HCM naar familiale mutatie in:

MyBPC3: MYH7: Overig:.....

Etnische herkomst (zelf beoordelen):

Nederlands

Mediterraan (Turks, Marokkaans)

Ander Europees (ander Europees land, VS, Canada)

Creools (Afrikaans, Surinaams/Antilliaans van negroïde afkomst)

Hindoestaans (Pakistaans, Indiaas, Surinaams/Antilliaans van Hindoestaanse afkomst)

Aziatisch (Chinees, Japans, Indonesisch, Ambonnees, Vietnamees)

Overig (o.a. Zuid-Amerikaans):

Anamnese

Lengte:

Gewicht:

Medicatie:

Algemene medische voorgeschiedenis:

- operaties

- ziekten

-ziekenhuisopnames

Inspanning: - werk:

- sport:

♀: Aantal zwangerschappen:

Aantal kinderen:

Cardiologisch anamnese

	Nee	Ja	Aanvullende informatie, indien ja
- p.o.b.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	angina pectoris?, bij inspanning?
- dyspnoe d'effort	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
- dyspnoe in rust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
- duizeligheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	uitlokkende factor(en)?, bij hartkloppingen?
- hartkloppingen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	snel bonzen?, onregelmatig?, uitlokkende factor(en)/situatie(s)?
- wegrakingen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	debuutleeftijd?, uitlokkende factor(en)/situatie(s)?
- spierzwakte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	welke spieren?, debuutleeftijd?
- bekend bij cardioloog	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	naam?, ziekenhuis?, sinds wanneer?
- hoge bloeddruk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	waarde voor start therapie?, wanneer ontdekt?
- verhoogd cholesterol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	waarde(n)?
- roken/gerookt hebben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	sigaretten/pakjes per dag?, hoeveel jaar?
- diabetes mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	debuutleeftijd?, type?
- aangeboren afwijkingen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	welke?

Familieanamnese (ook eigen kinderen), kan ook ingevuld worden n.a.v. stamboom

	Nee	Ja	Aanvullende informatie, indien ja
- sudden cardiac death	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	aantal familieleden?, hoeveelste graad?, leeftijd overlijden (<40 of >40 jr)?
- ICD plaatsing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	aantal familieleden?, hoeveelste graad?
- reanimatie met succes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	aantal familieleden?, hoeveelste graad?
- collaps	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	aantal familieleden?, hoeveelste graad?, debuutleeftijd?, triggers?
- aangeboren afwijkingen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	aantal familieleden?, hoeveelste graad?, welke afwijkingen?

II Genetische en cardiologische diagnostiek bij HCM, uitgaande van indexpatiënt met verdikte hartspier. Figuur 1 overgenomen uit: Michels M et al, ref 28.

