

Oorzaken, incidentie en kenmerken

Aangeboren hartafwijkingen en syndromen

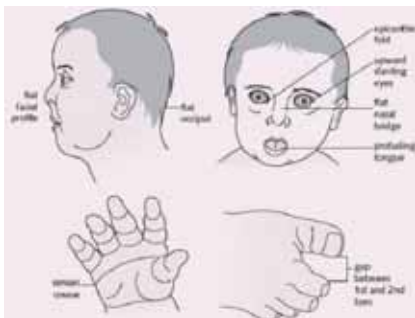
De oorzaken van een aangeboren hartafwijking zijn vaak niet goed bekend. Sommige afwijkingen passen bij een bepaald syndroom, bij andere afwijkingen speelt erfelijke aanleg een rol. In dit artikel komen de meest voorkomende syndromen, in volgorde van incidentie, systematisch aan de orde met de hartafwijkingen die erbij voorkomen.

Elsmere Visser, research nurse kindercardiologie LUMC/WKZ

E-mail: M.E.Visser-Solognier@lumc.nl

Een syndroom is een ziektebeeld: een verzameling van steeds tezamen voorkomende klinische verschijnselen/symptomen. Aan een groot aantal syndromen is een eigenaam verbonden, meestal die van degene(n) die het syndroom het eerst beschreven heeft (hebben), zoals het Syndroom van Noonan. Deze naam is veelal gegeven op een moment dat de oorzaak, en dus de samenhang van de diverse ziekteverschijnselen, nog niet duidelijk was. Een dergelijke verzameling klinische tekenen kan meerdere oorzaken hebben. Soms is de oorzaak niet bekend, maar is het geregeld samengaan van deze tekenen dusdanig opvallend dat men ze groepeerd tot een syndroom.

Syndroom van Down



Oorzaak

In 95% van de gevallen is er sprake van trisomie-21. Bij 4% van de Down-patiënten is er sprake van een (ongebalanceerde) translocatie van chromosoom 21. In elke cel is hierbij ook een derde chromosoom 21 aanwezig, die niet los in de celkern ligt, maar vast zit aan chromosoom 14. Ook kunnen twee chromosomen 21 aan elkaar vastzitten. In 1% van de gevallen is er sprake van mozaïcisme

voor chromosoom 21, dit betekent dat slechts een deel van de cellen een derde chromosoom 21 heeft.

Incidentie

4,6 op de 10.000 geboortes.

Kenmerken

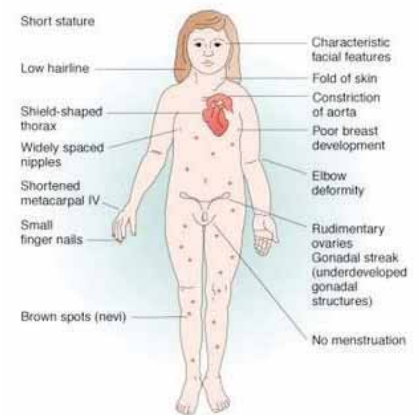
- verstandelijke handicap
- epicanthusplooi van de ogen (ronde ooghoek)
- amandelvormige, ietwat scheefstaande ogen
- atypische gelaatsvorm
- vlak achterhoofd
- slappe, groot lijkende tong en open mond
- één dwarse, doorlopende handplooï
- vaak een ontbrekend kootje van de ringvinger
- vaak een grotere ruimte tussen de grote en naastgelegen teen
- in ongeveer 40 tot 50% van de gevallen een congenitale hartafwijking
- in 60 tot 70% van de gevallen bij prenatale screening een kleiner/geen neusbeentje zichtbaar op de echo
- hyperlaxiteit (slappe banden, spieren en gewrichten)
- vaak een kleine gestalte
- vaak sluiik, dun haar
- kortere levensverwachting (70 jaar en ouder is redelijk zeldzaam)

Hartafwijking

Ongeveer 40 tot 50% van de Down-patiënten heeft een congenitale hartafwijking. Meestal gaat het om een:

- Ventrikelseptumdefect: opening in het tussenschot tussen de hartkamers.
- Atriumseptumdefect: opening in het tussenschot tussen de hartboezems.
- Atrioventriculair septumdefect: opening in het tussenschot op de grens van boezems en kamers.

Syndroom van Turner



Oorzaak

Onder normale omstandigheden wordt het menselijk geslacht bepaald door een combinatie van twee chromosomen: XX voor vrouwen, XY voor mannen. Bij het Syndroom van Turner ontbreekt een van de twee X-chromosomen gedeeltelijk of geheel (X0). In de 'klassieke' variant ontbreekt een van de twee X-chromosomen volledig, in de mozaïek-variant beschikken sommige cellen wel en andere cellen niet over een tweede X-chromosoom. Bij deze laatste variant zijn de symptomen vaak minder hevig.

Incidentie

Ongeveer 1 op de 2500 meisjes (4 op de 10.000 meisjes).

Kenmerken

De symptomen wisselen van persoon tot persoon, maar de meest voorkomende zijn:

- klein zijn van gestalte (korter dan 1,50 meter)
- lymfoedeem of zwelling van handen en voeten

- een brede borstkas en ver uit elkaar staande tepels
- een lage haarlijn
- laaggeplaatste oren
- nierproblemen
- de puberteit komt niet spontaan op gang
- andere bekende symptomen zijn een kleinere onderkaak, cubitus valgus (uitstaande ellebogen), huidplooiën in de nek en zachte, opstaande nagels

Hartafwijking

Bij 20 tot 50% van de meisjes met het Syndroom van Turner wordt bij de geboorte een afwijking in de bouw van het hart vastgesteld. De hartaandoening die het meest voorkomt is:

- Coarctatio Aortae: een vernauwing van de aorta, vlak na de grote bocht van de aorta.
- Daarnaast kan er een afwijking van de hartkleppen bestaan.

Syndroom van Noonan



Oorzaak

De oorzaak is een verandering in het erfelijk materiaal. Ongeveer de helft van de mensen met het Syndroom van Noonan heeft een mutatie in het gen PTPN11.

Incidentie

Ongeveer 1 op de 1000-2500 geboortes (4 op de 4000-10.000 geboortes).

Kenmerken

Syndroom van Noonan heeft vaak gevolgen voor het skelet, het hart en het gezicht. De kenmerken verschillen per persoon, maar het meest voorkomende zijn:

- vaak klein van stuk
- borstkas staat meer naar buiten of naar binnen en/of er is scoliose
- ogen staan verder uit elkaar
- oren staan wat lager
- soms problemen met horen en zien
- blauwe plekken
- makkelijker bloeden

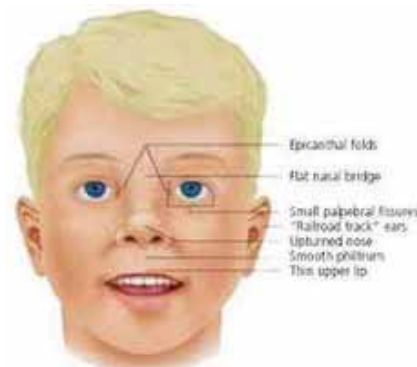
- het syndroom kan lijken op het Syndroom van Turner en het syndroom van Costello

Hartafwijking

Meestal is er een aangeboren hartafwijking, zoals:

- Pulmonaalklepstenose: vernauwing van de longslagader ter hoogte van de kleppen.
- Hypertrofische cardiomyopathie: verdikking van de hartspier met slecht functionerend spierweefsel.
- Atriumseptumdefect.
- Ventrikelseptumdefect.

Velocardiofaciaal syndroom (VCFS)



Dit syndroom staat ook bekend als het 22q11.2 Deletie Syndroom, het DiGeorge Syndroom of het Shprintzen Syndroom.

Oorzaak

De oorzaak is een verandering op chromosoom 22. Bij personen met VCFS ontbreekt een klein stukje van de erfelijke informatie op de lange arm van een van de twee chromosomen 22. Zo'n klein ontbrekend stukje van een chromosoom noemt men een deletie.

Incidentie

1 op de 4.000 tot 5.000 geboortes (2 op de 8.000 tot 10.000 geboortes). Dat wil zeggen dat in Nederland jaarlijks ongeveer 50 kinderen worden geboren bij wie vroeg of laat deze diagnose wordt gesteld. Het komt evenveel voor bij jongens als bij meisjes.

Kenmerken

De variatie in ernst van de afzonderlijke kenmerken is zeer groot en het aantal aanwezige kenmerken kan per kind sterk verschillen. Het is daardoor

soms moeilijk het syndroom al op jonge leeftijd te herkennen.

In de naam 'velocardiofaciaal' komen drie veel voorkomende kenmerken terug. Het syndroom kan onder andere herkend worden aan moeilijkheden bij het functioneren van het zachte gehemelte (het velum), aan hartproblemen (cardia) en aan gemeenschappelijke gelaatskenmerken (facies).

Kenmerken zijn:

- karakteristiek gezicht
- afweerstoornissen
- laag calciumgehalte in het bloed
- een sterk verminderde afweer, waardoor gevoeligheid voor infecties, die soms niet te behandelen zijn
- Bij sommige kinderen is er een lip-pleet of gehemeltepleet.

Andere typerende kenmerken zijn:

- een lage spierspanning
- veel voorkomende luchtweginfecties
- een moeizame spraakontwikkeling
- leermoeilijkheden

Hartafwijking

Ruim de helft (60%) van de kinderen heeft - soms ernstige - conotruncale hartafwijkingen zoals:

- Double Outlet Right Ventricle Fallot-type.
- DORV Taussig Bing type (met transpositie van de grote arteriën).
- Fallot met afwezige pulmonaalklep.
- Tetralogie van Fallot (4 afwijkingen van Fallot: VSD, PS, overrijdende aorta, rechterventrikel hypertrofie).
- Transpositie Grote Arteriën.
- Truncus Arteriosus.

Syndroom van Marfan



Oorzaak

Het is een aangeboren en erfelijke (autosomaal dominante) afwijking van het bindweefsel die wordt veroorzaakt door een verstoring in bouw of functie van fibrillines. Het syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het fibrilline-1-gen.

Incidentie

1 op de 10.000 geboortes. Het komt even vaak voor bij jongens als bij meisjes.

Kenmerken

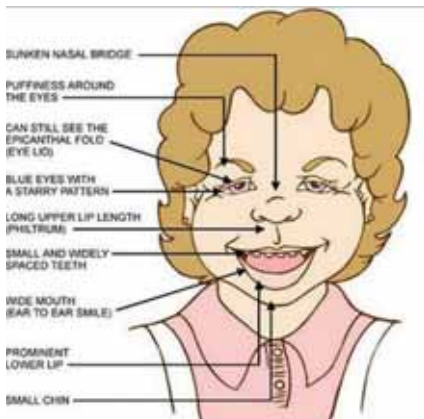
De symptomen verschillen van persoon tot persoon. Soms zijn bij baby's al symptomen te zien, soms zijn die pas op volwassen leeftijd zichtbaar. Soms hebben mensen geen klachten. De volgende kenmerken komen voor:

- lange mensen met lange armen en benen, lange en dunne vingers en tenen
- borstbeen is naar buiten of juist naar binnen gekeerd
- skeletafwijkingen: afwijkende kaak, schedel, platvoeten, kromming van de wervelkolom
- hartklepafwijkingen
- vaatproblemen: verwijding of dissectie van de aorta
- oogproblemen: verplaatsing van de lens en bijziendheid
- longproblemen

Hartafwijking

- Mitralisinsufficiëntie als gevolg van mitralisklepprolaps.
- Aortadilatatie.
- Aorta-Insufficiëntie.
- Tricuspidalis Insufficiëntie met of zonder tricuspidalisklepprolaps.
- Atriumseptumdefect.

Syndroom van Williams



Oorzaak

Dit syndroom ontstaat doordat er een bepaald stukje erfelijk materiaal ontbreekt. Het gaat om een stukje van de lange arm van chromosoom 7, namelijk 7q11-23.

Incidentie

Ongeveer 1 op de 10.000 geboortes.

Kenmerken

Het Syndroom van Williams is een aangeboren aandoening waarbij veel delen van het lichaam betrokken zijn. Of en de mate waarin de kenmerken voorkomen, verschilt per persoon:

- na de geboorte vaak voedingsproblemen
- specifieke gezichtskenmerken, zoals een kleine neus met een bolle punt, volle wangen, een wijde mond met volle lippen, kleine tanden
- hart- en vaataandoeningen
- hoge bloeddruk
- aanvankelijke achterstand in de groei en in de ontwikkeling van de taal en het praten, die later meestal wordt ingehaald.
- achterstand in de ontwikkeling van het bewegen
- achterstand in de verstandelijke ontwikkeling
- later kunnen er leer- en concentratieproblemen zijn
- overgevoeligheid voor geluid
- te veel calcium in het bloed
- meestal een toegewijd karakter

Hartafwijking

De meeste patiënten met het Syndroom van Williams hebben:

- Supravalvulaire Aortastenose.
- Pulmonalisstenose of nierarteriostenose.

Syndroom van Alagille



Ook bekend onder de afkorting AGS, niet te verwarren met een andere ziekte onder deze afkorting: het adrenogenitale syndroom. Daarnaast komen de benamingen Arteriohepatische dysplasia, Alagille-Watson syndroom, Syndromic Bile Duct Paucity en Arteriohepatic Dysplasia voor.

Oorzaak

De ziekte is autosomaal dominant erfelijk. Bij circa 70% van de patiënten zijn afwijkingen in het gen JAG1 aantoonbaar. Dit gen ligt op chromosoom 20, locatie 20p12.

Incidentie

Ongeveer 1 op de 100.000 geboortes.

Kenmerken

Het syndroom van Alagille is een erfelijke aandoening, waar meerdere organen bij betrokken kunnen zijn. Of en de mate waarin de kenmerken optreden, verschilt per persoon.

Gal is een vloeistof die door de lever wordt gemaakt. Gal is belangrijk voor het afvoeren van afvalstoffen uit het lichaam. Ook helpt gal bij het verteren van vetten en verschillende vitamines.

De lever geeft gal af aan het lichaam. Maar bij het syndroom van Alagille zitten er in de lever te weinig kanalen die gal af kunnen geven. Hierdoor blijft er te veel gal in de lever zitten, wat schadelijk is voor dit orgaan. Gevolgen hiervan kunnen zijn:

- geelzucht na de geboorte
- na een tijdje jeuk
- ontstaan (vaak) van vetknobbeltjes
- diarree en groei problemen
- het gezicht vaak bepaalde kenmerken, zoals diepliggende ogen, een puntige kin en een breed voorhoofd. Dit wordt vaak pas na de kinderleeftijd herkend.
- ook kan in de ogen een ondoorzichtige ring op het hoornvlies zitten; dit heeft meestal geen gevolgen voor het kunnen zien.
- de ruggenwervels hebbenvaak een andere vorm.
- er kunnen aandoeningen ontstaan van de bloedvaten en de nieren
- er kunnen problemen met de milt ontstaan. De milt is een orgaan dat het bloed zuivert en tegen infecties beschermt.

Hartafwijking

Ongeveer 90% van de patiënten met het Syndroom van Alagille heeft een aangeboren hartafwijking. Bij het merendeel van de patiënten betreft het een milde hartafwijking, zoals een afwijking van de klep van de longslagader:

- Pulmonalisatresie.
- Pulmonalisstenose.

Het Costello syndroom



Oorzaak

Het Costello syndroom wordt veroorzaakt door een verandering in het HRAS-gen. Bij veranderingen in het gen wordt een specifiek eiwit niet, niet-werkend of minder aangemaakt. Bijna alle mensen met het Costello syndroom zijn de enige in de familie; de verandering in het gen is bij hen ontstaan. Als geen van de ouders het Costello syndroom heeft, is de kans op een volgend kind met Costello syndroom in het algemeen zeer laag (kleiner dan 1%). Het Costello syndroom is een dominant overervende aandoening; dit betekent dat als een van de ouders het Costello syndroom heeft, er bij elke zwangerschap 50% kans is op een kind met dit syndroom. Tot op heden komt het zeer zelden voor dat een volwassene met Costello syndroom een kind krijgt met dezelfde aandoening.

Incidentie

Het Costello syndroom is wereldwijd bij ongeveer 200 tot 300 mensen vastgesteld. Schattingen over het voorkomen lopen uiteen van 1 op de 300.000 tot 1 op de 1,25 miljoen.

Kenmerken

Het Costello syndroom wordt door artsen vaak herkend door de combinatie van uiterlijke kenmerken, voedingsproblemen en hartafwijking.

De meest specifieke kenmerken zijn:

Algemeen

- polyhydramnion (veel vruchtwater)
- hoog geboortegewicht
- absolute of relatieve macrocephalie (grote schedelomtrek)
- failure to thrive (onvoldoende gewichts- en lengtetoeename)
- ernstige voedingsproblemen
- hypotonie (lage spierspanning) en hyperlaxiteit (slapte) handen en voeten
- trage ontwikkeling of ontwikkelingsachterstand
- gedragsproblemen waaronder autisme
- epilepsie

Gelaat

- grove gelaatstrekken met volle wangen en dikke lippen
- spaarzaam, krullend haar met dikke wenkbrauwen
- ogen: epicantusplooiën (huidplooi over binnenste ooghoek), downslanting palpebral fissures (buitenste ooghoek is lager dan binnenste ooghoek), scheelzien
- neus: kort met een volle neuspunt
- oren: laagstaand met grote, vlezige oorlelletjes
- mond: grote, brede mond met dikke lippen, grote tong, tandafwijkingen

Huid

- losse huid aan handen en voeten met diepe plooiën, kleine en snelgroeïende nagels, acanthosis nigricans (verheven huid met hyperpigmentatie)
- papillomata (wratten) rond neus en mond, gehele lichaam en op de stembanden, waardoor heesheid
- hyperkeratose (verdikte huid, vooral op drukplekken van handen en voeten)

Hartafwijking

- Pulmonalisklepstenose.
- Atriumseptumdefect.
- Hypertrofische cardiomyopathie.
- Ritmestoornissen.

Een complicatie van het Costello syndroom is de toegenomen kans op kwaadaardige nieuwvorming (10–15% van de mensen). Verschillende soorten kanker komen vaker en op jongere leeftijd voor. Vooral het rhabdomyosaroom, een maligne verandering van spierweefsel die voorkomt in de buik en het bekken, wordt vaker beschreven. Kinderen met het Costello syndroom kunnen een ontregeling in hun hormonen hebben, vooral een tekort aan groei- en stresshormoon en een veranderde afgifte van insuline. Bij baby's kan dit leiden tot lage bloedsuikers. 