

Familiair Thoracaal Aorta-aneurysma en Dissectie (Familiair TAAD of FTAA)

Wat is familiale TAAD?

De aorta is het belangrijkste bloedvat dat bloed wegvoert van het hart naar de rest van het lichaam (**figuur 1**). Een aorta-aneurysma is een vergroting van de aorta. Wanneer het aorta-aneurysma zich in de borstkas bevindt, wordt het een aneurysma van de thoracale aorta genoemd (**figuur 2**). Aorta-aneurysmata groeien doorgaans zeer langzaam en veroorzaken geen symptomen, tenzij een complicatie van het aneurysma optreedt. Wanneer een aneurysma van de thoracale aorta een onveilige grootte bereikt, kan een dissectie van de aorta optreden (**figuur 3**). Een aortadissectie is een scheur in de binnenbekleding van de wand van de aorta die kan leiden tot een verminderde bloedstroom naar het lichaam of een aortabreuk. Een aortadissectie is een zeer ernstige complicatie van een aneurysma en kan dodelijk zijn.

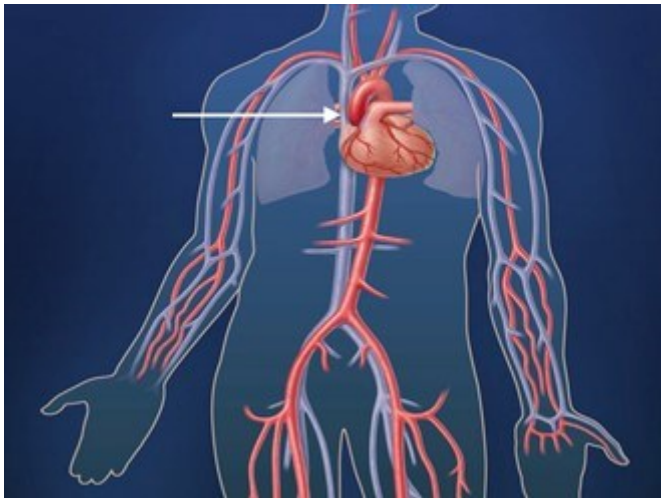


Fig.1, aorta

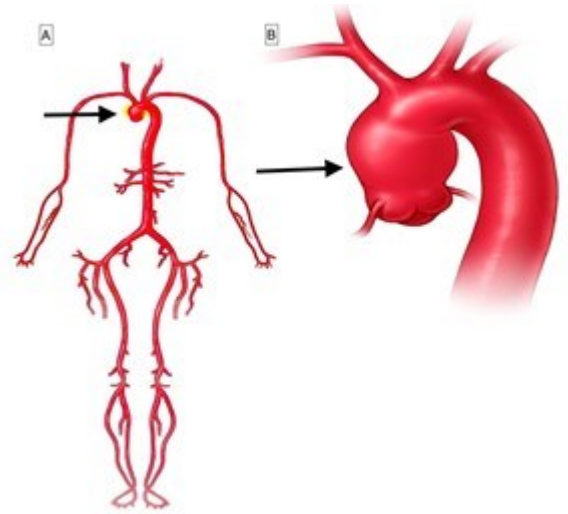


Fig.2, thoracale aorta (in de borstkas)

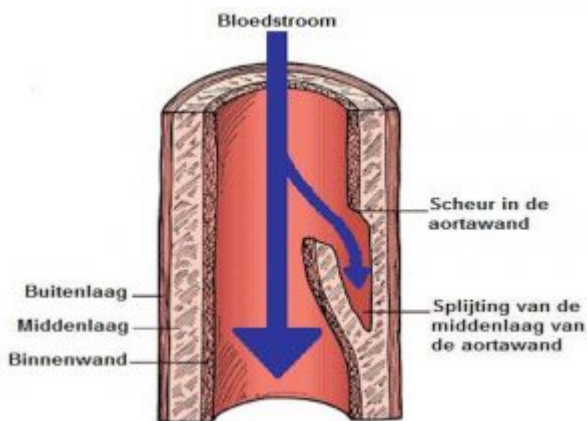
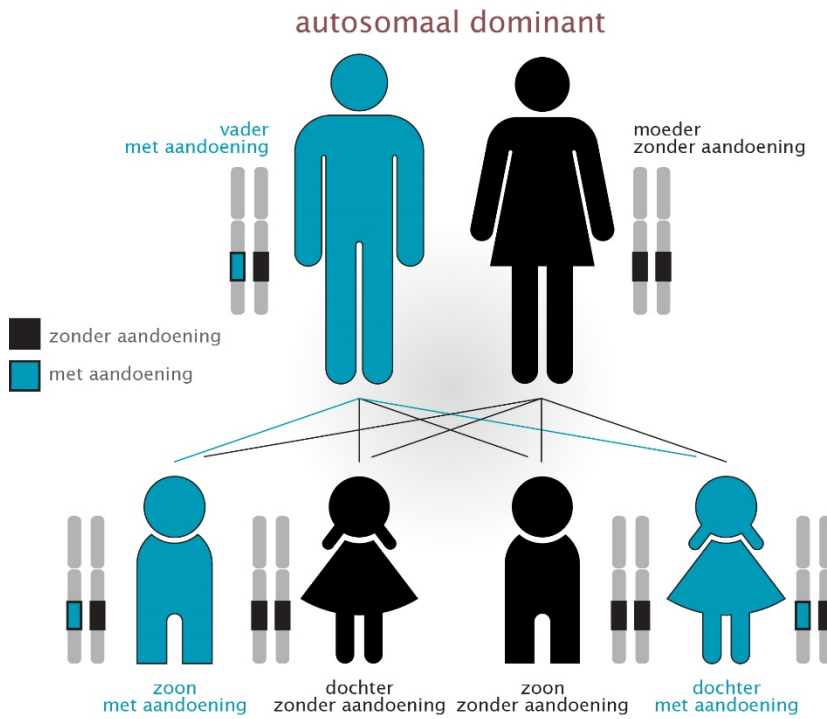


Fig.3, dissectie

Wanneer een aneurysma van de thoracale aorta wordt veroorzaakt door aderverkalking (degeneratieve of atherosclerotische aneurysmata) of ontstekings- of infectieuze aandoeningen (aortitis genoemd), worden ze verworven aneurysmata genoemd. Aneurysmata van de aorta in de borstkas kunnen echter ook worden veroorzaakt door genetische mutaties, dat zijn ongewone verschillen of veranderingen in iemands genetische code. Familiaire TAAD volgt een autosomaal dominant overervingspatroon. Dit betekent dat wanneer een ouder de aandoening heeft, er een kans van 50% is om dezelfde eigenschap door te geven aan elk kind (**figuur 4**). Bij familiale TAAD kan de aanvangsleeftijd van thoracale aorta-aneurysmata in een familie variëren.

Wanneer aneurysmata van de thoracale aorta worden geërfd van een ouder met een genetische mutatie, kunnen ze voorkomen als onderdeel van een syndroom. Een syndroom is een ziektebeeld waarbij meerdere lichamelijke veranderingen in een herkenbaar patroon voorkomen. Het Marfan syndroom en het Loey-Dietz Syndroom zijn twee voorbeelden van syndromen die het thoracale aorta aneurysma als belangrijk kenmerk hebben.



(c) CMG, UZ Brussel, België

Fig.4, autosomaal dominant overervingspatroon

Wanneer meerdere familieleden een thoracaal aorta-aneurysma hebben (d.w.z. een familiair patroon), maar niet de fysieke kenmerken van een syndroom hebben, wordt het klinisch geclassificeerd als Familiair Thoracaal Aorta-aneurysma (FTAA). Sommigen noemen dit ook Familiair Thoracaal Aorta Aneurysma en Dissectie (FTAAD) om het risico van een aortadissectie te benadrukken. Dezelfde aandoening kan ook worden aangeduid als niet-syndromische erfelijke thoracale aorta aneurysma aandoening (HTAD).

Wanneer mensen met FTAA genetisch worden getest, kan een mutatie (pathogene variant), of schadelijke verandering in een gen, worden gevonden. Echter, een mutatie wordt niet altijd geïdentificeerd in deze families - zelfs wanneer er een duidelijk patroon van overerving in de familie is. Dit komt waarschijnlijk omdat de genetische testen die vandaag gedaan worden niet in staat zijn om elke mogelijke genetische verandering te identificeren die tot aneurysma aandoening leidt. Nieuwe mutaties die FTAA verklaren worden nog steeds door onderzoekers ontdekt.

Hoe vaak komt Familiaire TAAD voor?

Familiaire TAAD is naar schatting de oorzaak van ten minste 1 op de 5 aneurysmata en dissecties van de thoracale aorta. Het is moeilijk om te weten hoe vaak deze aandoening voorkomt in de bevolking omdat aneurysmata meestal geen merkbare symptomen veroorzaken tot de dissectie optreedt en omdat het familiale patroon misschien niet wordt herkend. Bijna 30.000 sterfgevallen in de Verenigde Staten worden elk jaar veroorzaakt door aorta-aandoeningen (inclusief rupturen en dissecties), en het is niet bekend hoeveel van deze gevallen familiale TAAD zijn.

Wat zijn de kenmerken van familiale TAAD?

Bij de evaluatie van een persoon die wordt verdacht van familiair TAAD is het belangrijk om een zorgvuldige familieanamnese op te stellen. Er moet worden gevraagd naar aneurysma-aandoeningen (cerebraal, thoracaal en abdominaal) of onverklaard plotseling overlijden bij ouders, broers en zussen en kinderen, alsmede bij verder weg gelegen familieleden (zoals tantes, ooms, grootouders, enz.). Zoals hierboven beschreven, komt Familiaire TAAD meestal voor zonder een consistent patroon van bijkomende lichamelijke veranderingen die bij lichamelijk onderzoek herkenbaar zijn. Mensen met Familiaire TAAD kunnen echter milde kenmerken hebben die vaak bij andere bindweefsel-aandoeningen worden aangetroffen. Deze kenmerken kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, soepele gewrichten en een lichte kromming van de wervelkolom (scoliose). Sommige mensen met specifieke vormen van Familiaire TAAD, zoals die ten gevolge van ACTA2 mutaties, kunnen een bevinding op de huid hebben die livedo reticularis wordt genoemd (een gerimpeld patroon van de aderen op de huid) of een speciale oog-aandoening die iris flocculi wordt genoemd (waarvoor een spleetlamp oogonderzoek nodig is om het te herkennen). Aangezien veel mensen geen duidelijke kenmerken hebben, wordt de diagnose vaak niet vroeg in het leven ontdekt. Familiaire TAAD wordt vaak gediagnosticeerd na een aortadissectie, wanneer een aneurysma van de thoracale aorta wordt ontdekt tijdens beeldvorming (zoals een echocardiogram, CT-scan of MRI) die om andere redenen wordt uitgevoerd, of wanneer familieleden van een familielid met een aortadissectie of aneurysma worden gescreend.

Sommige van de genen die familiale TAAD veroorzaken zijn geïdentificeerd en in sommige gevallen kunnen er bij onderzoek van de persoon of op vasculaire beeldvorming patronen te zien zijn die aanwijzingen zijn voor een specifieke genmutatie.

Onderzoekers werken aan nieuwe manieren om kenmerken te bepalen die relevant zijn voor de verschillende genen die Familiaire TAAD veroorzaken.

Wat voor soort testen zal ik nodig hebben?

Familiaire TAAD wordt vermoed wanneer er een patroon van thoracale aorta-aneurysma in uw familie voorkomt. Familiaire TAAD wordt ook vaak vermoed wanneer een persoon in de familie een aneurysma van de thoracale aorta of een aortadissectie heeft, vooral op jonge leeftijd, en er geen aanwijzingen zijn voor een syndroom of een andere duidelijke oorzaak. Hoewel dit redenen zijn waarom u FTAA kunt vermoeden, is het belangrijk dat u naar een arts gaat voor evaluatie. Cardiovasculaire beeldvorming (zoals een echocardiogram (**figuur 6**), CT-scan (**figuur 7**) of MRI) en genetische tests (indien van toepassing) zijn belangrijke hulpmiddelen bij de evaluatie.

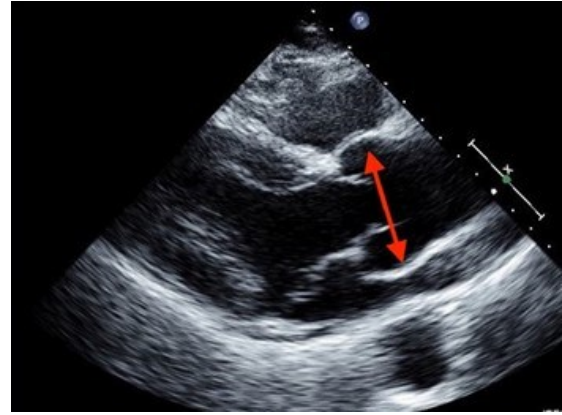


Fig.6, echocardiogram

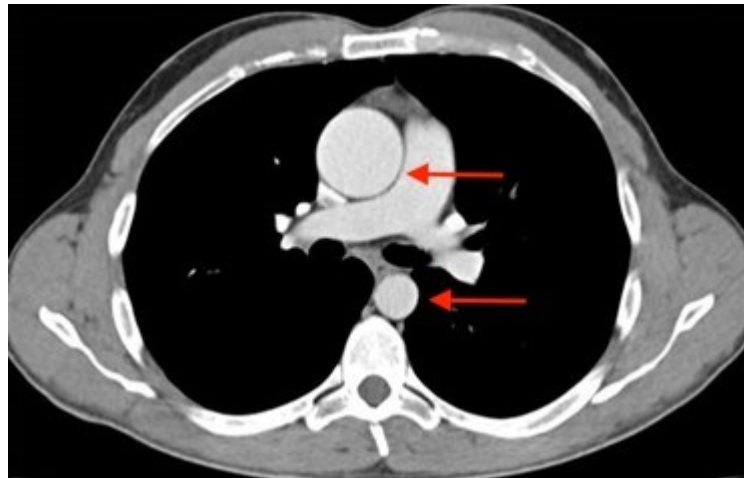


Fig.7, ct-scan

Echocardiogrammen of CT-scans worden uitgevoerd bij de eerstegraads familieleden (ouders, broers en zussen en kinderen) van de persoon met een aneurysma van de thoracale aorta om na te gaan of er sprake is van aortavergroting. Genetische tests kunnen worden uitgevoerd, maar het is belangrijk om genetisch advies te krijgen om de resultaten volledig te begrijpen. U wordt voorafgaand aan het onderzoek geïnformeerd over de mogelijkheden, gevolgen en nadelen van genetische testen. U moet ook de juiste informatie krijgen over de interpretatie van het resultaat van de genetische test na afloop.

Zelfs als uw genetische test negatief is, wat betekent dat er geen veranderingen zijn gevonden in de genen die geassocieerd worden met Familiaire TAAD, kunt u nog steeds de aandoening hebben. Onderzoekers zijn nog steeds bezig om meer genen te identificeren die Familiaire TAAD veroorzaken. Daarom, zelfs als u geen genmutatie blijkt te hebben waarvan bekend is dat die uw thoracale aorta-aneurysma veroorzaakt, is het raadzaam voor uw eerstegraads familieleden om beeldvormend onderzoek te laten doen om te bepalen of iemand anders in de familie ook een thoracale aorta-aneurysma heeft. Wanneer Familiaire TAAD duidelijk in een familie voorkomt, maar er geen genmutatie is gevonden, moeten familieleden van de getroffen persoon ook gedurende hun hele leven periodieke screening op aneurysmata ondergaan.

Naast beeldvorming van de thoracale aorta, moeten mensen met Familiaire TAAD periodieke screening van andere slagaders ondergaan, waaronder die in de hersenen, buik en bekken. Dit komt omdat genmutaties die FTAA veroorzaken soms kunnen leiden tot aneurysmata in andere bloedvaten.

Hoe zal ik worden behandeld voor Familiaire TAAD?

Uw behandeling voor Familiaire TAAD zal worden gebaseerd op de meest recente informatie die beschikbaar is. Deze zal bestaan uit belangrijke strategieën:

- Medische therapie om mogelijk de snelheid van aortavergroting te verminderen. Dit kan een bètablokker (zoals atenolol of metoprolol) en/of een angiotensine-receptorblokker (zoals losartan of irbesartan) omvatten. Als de bloeddruk verhoogd is, is het belangrijk de bloeddruk te verlagen tot normaal.
- Preventieve aortachirurgie om het aorta-aneurysma te vervangen door een synthetisch vaattransplantaat dat op zijn plaats wordt genaaid of wellicht via de PEARS-procedure.

Uw artsen zullen beslissen of u geopereerd moet worden op basis van uw symptomen, de specifieke genetische mutatie die de familiale TAAD veroorzaakt, de groeisnelheid van de aorta, uw familiegeschiedenis en, het belangrijkste, de diameter van uw aorta. Zodra de aorta een kritieke grootte bereikt, wordt een aortawortel- en/of ascenderende aortavervangende operatie aanbevolen. Dit is een openhartoperatie. Een hartchirurg vervangt de aortawortel en/of de opstijgende aorta door een synthetisch transplantaat. Bij deze operatie kan uw eigen aortaklep in het transplantaat worden genaaid (dit wordt een klepsparende wortelvervangende operatie genoemd) (**afbeelding 8**), of u kunt samen met het transplantaat een kunsthartklep krijgen (dit wordt een composietkleptransplantaat of Bentall-procedure genoemd) (**afbeelding 9**). Als u een nieuwe klep krijgt, zal dit waarschijnlijk een mechanische klep zijn. Een mechanische hartklep vereist behandeling met een bloedverdunner (antistollingsmiddel) genaamd warfarine.

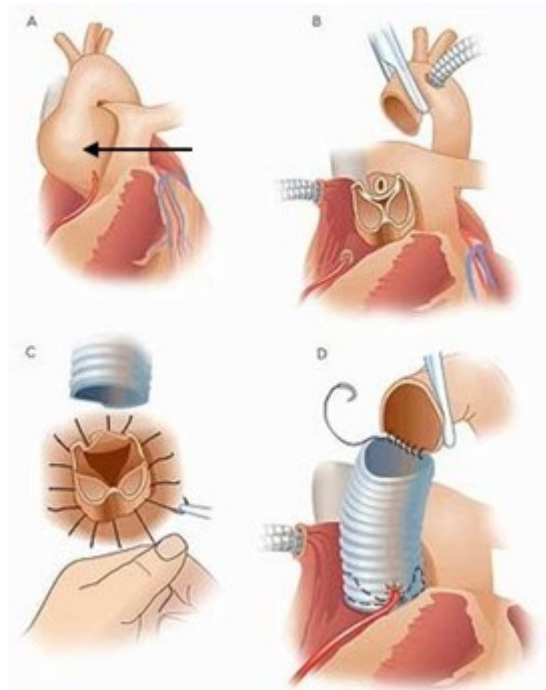


Fig.8, klepsparende aortawortelvervangende

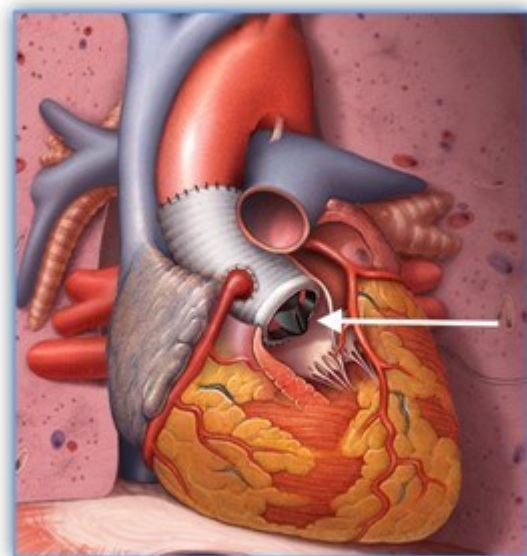


Fig.9, aortawortelvervangende met kunstklep

Zijn er beperkingen aan de lichaamsbeweging die ik mag doen?

Op dit moment zijn de richtlijnen voor lichaamsbeweging gebaseerd op onderzoek dat is gedaan naar syndromale en verworven thoracale aorta-aneurysmata. We hebben geen gegevens om specifieke richtlijnen voor lichaamsbeweging aan te bevelen voor mensen die een mutatie hebben in elk van de specifieke genen waarvan bekend is dat ze familiale TAAD veroorzaken.

U moet lichamelijke activiteiten en activiteitsniveaus met uw arts bespreken, zodat u veilig kunt sporten. Als u ouder wordt, moet u met uw arts blijven praten over lichaamsbeweging, omdat uw gezondheid kan veranderen.

Algemene richtlijnen voor lichamelijke activiteit zijn echter de aanbevelingen voor lage tot matige aerobe oefeningen, afhankelijk van uw specifieke omstandigheden. Het wordt aanbevolen om wedstrijd- en contactsporten te vermijden en te beseffen dat de verhoogde bloeddruk de aorta extra kan belasten.

Er zijn verschillende dingen die u moet overwegen wanneer u beslist of een sport of activiteit veilig voor u is:

- o Geef de voorkeur aan niet-competitieve activiteiten.
- o Voer activiteiten uit in een niet te inspannend tempo.
- o Kies een activiteit die u leuk vindt en die u 4-5 keer per week gedurende 30 minuten per keer kunt doen.
- o Uitputting door inspanning waardoor u niet meer op adem kunt komen en niet meer kunt praten.

Welke invloed heeft familiale TAAD op mijn vermogen om een gezin te stichten?

Op dit moment zijn de zwangerschapsrichtlijnen gebaseerd op onderzoek dat is gedaan naar syndromale en verworven thoracale aorta aneurysmata. We hebben geen gegevens om specifieke zwangerschapsrichtlijnen aan te bevelen voor mensen die een mutatie hebben in elk van de specifieke genen waarvan bekend is dat ze Familiaire TAAD veroorzaken. Wanneer de aorta echter verwijd is, loopt een vrouw met Familiaire TAAD een nog groter risico op aortacomplicaties tijdens de zwangerschap. U moet dit met uw cardioloog en geneticus bespreken voordat u zwanger wordt. Zwangerschap bij vrouwen met Familiaire TAAD wordt beschouwd als een hoog risico en u moet tijdens de zwangerschap worden geëvalueerd door een specialist in maternale-fetale geneeskunde of een hoog-risico verloskundige en cardioloog. Als u zwanger wordt, kan een bètablokker zoals metoprolol worden gebruikt om de druk op de aorta tijdens de zwangerschap te verminderen. Echocardiografieën worden aanbevolen tijdens de zwangerschap en methoden om de bloeddruk tijdens de bevalling te verlagen, zoals epidurale anesthesie, het vermijden van persen en het overwegen van een keizersnede (afhankelijk van de omstandigheden), kunnen worden aanbevolen.

Naast een zorgvuldige beoordeling van het risico voor vrouwen die een zwangerschap overwegen, kunnen paren bij wie de onderliggende genetische afwijking bekend is, prenatale of pre-implantatiediagnostiek overwegen.

Prenataal onderzoek

o Prenataal onderzoek is een techniek die wordt gebruikt in het kader van een natuurlijk ontstane zwangerschap. Vroeg in de zwangerschap (11-12 weken) wordt de aanwezigheid van het genetisch defect nagegaan door middel van een zogenaamde vlokentest. Hierbij wordt de placenta (die van foetale oorsprong is) doorgeprikt en wordt een stukje als monster genomen. Omdat de bemonstering een klein risico op een miskraam inhoudt, wordt dit onderzoek niet aanbevolen, tenzij het gezin van plan is de zwangerschap af te breken in geval van een abnormaal resultaat.

Pre-gestationele diagnostiek (PGD)

o PGD is een techniek die meer recent werd ontwikkeld. Het vereist het gebruik van kunstmatige inseminatie technologie. Embryo's worden ontwikkeld via een in vitro bevruchtingsprocedure. Daartoe worden eicellen uit de eierstokken verwijderd en in een reageerbuis met sperma bevrucht. In een vroeg stadium van de ontwikkeling van het embryo wordt vervolgens één cel verwijderd om te testen op de aanwezigheid van het genetisch defect. Alleen niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder geplaatst.

[Wat zijn de tekenen van een acuut aorta-incident? Wat moet ik doen als ik er een ervaar?](#)

Aortadissectie (een scheur in de wand van de aorta) (**figuur 3, hierboven**) is zeer gevaarlijk en moet zo snel mogelijk worden behandeld.

Het vermoeden bestaat dat er in de Verenigde Staten waarschijnlijk 5.000-10.000 dissecties per jaar zijn. Het is echter waarschijnlijk dat veel dissecties worden gemeld als een "hartaanval" of "plotselinge dood", terwijl de oorzaak eigenlijk een dissectie is.

Het is belangrijk om de tekenen van een aortadissectie te kennen en te weten wat u moet doen.

Tekenen en symptomen van een acute dissectie van de aorta kunnen zijn:

- Plotseling optredende, hevige of scherpe pijn op de borst, in de rug, in de nek/hoofd of in de buik
- Pijn beschreven als "scheurend"
- Pijn die uitstraalt (zich verplaatst) van de borst naar de rug, hoofd en nek, buik of benen
- Pijn op de borst die gepaard gaat met flauwvallen (syncope)
- Acute kortademigheid
- Acute beroerte symptomen of onvermogen om een arm of been te gebruiken
- Onverklaarbare pijn en het gevoel dat "er iets heel erg mis is" of een "gevoel van onheil".

Een medische waarschuwingsarmband kan de hulpverleners meteen waarschuwen dat u het risico loopt op een levensbedreigende dissectie. Het is ook gunstig om uw medische gegevens snel beschikbaar te hebben, bijvoorbeeld via een app voor uw smartphone.

Genetische tests voor erfelijke Thoracale Aorta Aneurysma Ziekte

Wat is Hereditary Thoracic Aortic Aneurysm Disease (HTAD)?

Hereditary Thoracic Aortic Aneurysm Disease (HTAD) is een groep genetische aandoeningen waarbij afwijkingen in de aorta optreden, het grote bloedvat in de borstkas (thoracaal) dat bloed van het hart naar het lichaam transporteert (figuur 1). Als u HTAD heeft, loopt u een verhoogd risico op het ontwikkelen van een progressieve vergroting van de aorta, een zogeheten aneurysma (figuur 2), en op een aortadissectie (een scheur in de aortawand) (figuur 3), die dodelijk kan zijn. HTAD komt vaak in families voor en treft zowel mannen als vrouwen. HTAD kan in meerdere generaties in uw familie voorkomen, omdat de genen die met HTAD in verband worden gebracht, kunnen worden doorgegeven (geërfd) van uw ouders of van u op uw kinderen.

Deze aandoeningen worden erfelijke TAD genoemd omdat de genen die ze veroorzaken van de ene generatie op de andere kunnen worden doorgegeven (**figuur 4, hierboven**).

Wat zijn de verschillende soorten HTAD's?

HTAD kan syndromaal of niet-syndromaal zijn. Een syndroom is een verzameling van afwijkingen bij dezelfde persoon. Sommige syndromale HTAD vallen ook onder de erfelijke bindweefsel-aandoeningen. Bindweefsel ondersteunt huid, botten, bloedvaten, en vele andere organen en weefsels in het lichaam.

Mensen met een syndromale HTAD lopen risico op aneurysmata van de thoracale aorta (het deel van de aorta bij het hart), en kunnen ook andere medische complicaties hebben, waaronder afwijkingen van andere delen van de aorta (abdominale aorta en de takken daarvan) of andere hart/bloedvatproblemen, evenals complicaties zoals afwijkingen van het gezichtsvermogen, gewrichten, botten en huid. Voorbeelden van syndromale HTAD's zijn het syndroom van Marfan, het syndroom van Loeys-Dietz, het vasculaire syndroom van Ehlers Danlos en het syndroom van Shprintzen-Goldberg.

Personen met niet-syndromische HTAD hebben mogelijk geen risico op complicaties buiten de aorta. In families wordt dit vaak aangeduid als "Familiair Thoracaal Aorta-aneurysma (FTAA)" of "Familiair Thoracaal Aorta-aneurysma Dissectie (FTAAD)". Sommige FTAAD's worden ook geassocieerd met aortaklepafwijkingen (bicuspide aortaklep), aangeboren hartaandoeningen (atriumseptumdefect, patent ductus arteriosus), hersenaandoeningen (hersenaneurysmata) en/of veranderingen in de huid met een gerimpeld patroon van de bloedvaten, livedo reticularis genaamd (zoals aanwezig kan zijn bij HTAD in verband met het ACTA2-gen).

Hoewel de complicaties van HTAD levensbedreigend en beangstigend kunnen zijn, is HTAD behandelbaar. Sommige van de meest ernstige complicaties van HTAD kunnen worden verminderd of voorkomen met regelmatige medische zorg die beeldvorming van hart en bloedvaten omvat, tijdige aorta- en bloedvatenoperaties en andere syndromale HTAD-zorgaanbevelingen.

Regelmatige beeldvorming van de aorta (met een echocardiogram, CT-scan of MRI) kan de grootte van de aorta in de loop van de tijd volgen. Aorta-aneurysmata veroorzaken vaak geen symptomen en worden daarom vaak niet gediagnosticeerd, tenzij er beeldvorming van de aorta heeft plaatsgevonden. Een aorta-aneurysma vertoont vaak voor het eerst symptomen nadat het is gescheurd (ontleed) en een noodsituatie van een aortadissectie wordt.

Behandeling met bepaalde medicijnen kan de uitbreiding van de aorta vertragen, en een operatie ter vervanging van de aorta kan een dissectie voorkomen door het vergrote deel van de aorta te vervangen door een graft. Hoe eerder een aneurysma of risico op een aneurysma kan worden gediagnosticeerd, hoe groter de kans dat de ernstige complicaties van HTAD worden vermeden.

Hoe veroorzaken genen HTAD?

Een gen is een specifieke set van instructies aanwezig in de cellen van het lichaam. We hebben ongeveer 20.000 genen in totaal, die allerlei soorten instructies geven voor de juiste ontwikkeling en functie van uw lichaamsorganen en -systemen. Genen werken vaak samen en werken met elkaar samen om ons lichaam goed te laten functioneren.

Genen zijn opgebouwd uit lange stroken moleculen, DNA genaamd. DNA heeft zijn eigen speciale alfabet van letters (de DNA-code), en elk gen heeft een specifieke spelling voor zijn instructies, vaak honderdduizenden of zelfs miljoenen letters lang.

Een verschil in de typische spelling van een gen, zelfs een verandering in één letter, kan de instructies van een gen veranderen en leiden tot gezondheidsproblemen. Een verschil in een gen dat een negatieve invloed heeft op de functie van dat gen wordt een "mutatie" of "pathogene variant" genoemd.

Er zijn veel genen met instructies die betrokken zijn bij de juiste creatie en werking van bindweefsel en/of bloedvaten. Deze genen werken samen om gezonde, goed functionerende weefsels te creëren en te reguleren. Een pathogene variant in één gen verstoort niet alleen de functie van dat gen, maar beïnvloedt vaak ook hoe andere genen in de groep functioneren, wat leidt tot abnormaal bindweefsel en vaten, die leiden tot de kenmerken en medische problemen bij HTADs.

Meer dan 20 genen zijn geïdentificeerd in HTADs. Typisch, bevat slechts één van de HTAD genen een pathogene variant in een specifieke persoon of familie. De genvariant die verantwoordelijk is voor HTAD in een persoon/familie is vaak uniek in die familie vergeleken met andere niet-verwante mensen met HTAD. In sommige gevallen blijken vele families dezelfde pathogene mutatie te hebben in het gen dat de ziekte veroorzaakt.

Bepaalde genen zijn geassocieerd met specifieke syndromen (bijvoorbeeld, mutaties in het FBN1 gen veroorzaken het Marfan syndroom; COL3A1 leidt tot Vasculaire EDS, mutaties in TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, en SMAD2 leiden tot het Loeys-Dietz syndroom), terwijl andere genen HTAD veroorzaken. In sommige gevallen kan hetzelfde gen echter zowel een syndromale als een niet-syndromale vorm van HTAD veroorzaken. Bijvoorbeeld, sommige mensen met een pathogene variant in TGFBR1 hebben aneurysma ziekte en de fysieke kenmerken van Loeys-Dietz syndroom (LDS), terwijl anderen met een andere TGFBR1 pathogene variant alleen thoracale aorta aneurysma ziekte hebben en geen uiterlijke kenmerken van LDS.

Enkele van de meest voorkomende HTAD en de daarmee gepaard gaande aandoeningen staan vermeld in onderstaande tabel:

Gene (protein)	Syndrome or Disease	Clinical Features
Extracellular Matrix Protein Genes		
<i>FBN1</i> (Fibrillin-1)	Marfan syndrome	Aortic root aneurysm, AD, TAA, ectopia lentis, MVP, long bone overgrowth, tall stature, scoliosis, pectus deformities, myopia, pneumothorax
<i>COL3A1</i> (Type 3 procollagen)	Vascular Ehlers-Danlos syndrome	TAA, AD, medium-sized arterial dissection and rupture, MVP, bowel and uterine rupture, pneumothorax, translucent skin, atrophic scars, small joint hypermobility, easy bruising
TGF-β Signaling Pathway Genes		
<i>TGFBR1</i> (TGF- β receptor-1)	Loeys-Dietz syndrome type 1	TAA, branch vessel aneurysms, AD, arterial tortuosity, craniosynostosis, hypertelorism, bluish sclera, bifid uvula, translucent skin, visible veins, MVP, club feet, easy bruising
<i>TGFBR2</i> (TGF- β receptor-2)	Loeys-Dietz syndrome type 2	LDS1 has more pronounced craniofacial features LDS2 has more pronounced cutaneous features
<i>SMAD3</i> (SMAD3)	Loeys-Dietz syndrome type 3 (Aneurysm-osteoarthritis syndrome)	Overlapping phenotype with LDS and Marfanoid features, TAA, arterial tortuosity, bifid uvula, premature osteoarthritis, osteoarthritis dissecans
<i>TGFB2</i> (TGF- β 2)	Loeys-Dietz syndrome type 4	TAA, arterial tortuosity, AD, MVP, PDA, overlapping features of MFS and LDS, bifid uvula,
<i>TGFB3</i> (TGF- β 3 ligand)	Loeys-Dietz syndrome type 5	TAA, AAA, AD, hypertelorism, bifid uvula, overlapping features of MFS and LDS
Vascular Smooth Muscle Contraction Components or Cytoskeleton Genes		
Nonsyndromic H-TAD		
<i>ACTA2</i> (α -smooth muscle actin)	FTAA	TAA, AD, BAV, Moya-Moya, premature CAD and CVD, livedo reticularis, iris flocculi
<i>MYH11</i> (Myosin heavy chain-11)	FTAA	TAA, AD, PDA
<i>MYLK</i> (Myosin light chain kinase)	FTAA	AD at relatively small aortic size
<i>PRKG1</i> (Protein kinase cGMP-dependent)	FTAA	Aortic root aneurysm and AD
<i>LOX</i> (lysyl oxidase)	FTAA	TAA, AD, BAV, some Marfanoid features have been described.
<i>FLNA</i> (filamin A)	Periventricular nodular heterotopia and cardiac valve dysplasia	X-linked, TAA, BAV, MV disease, seizures, joint hypermobility

AD, aortadissectie; TAA, aneurysma van de thoracale aorta; MVP, mitralisklepprolaps; LDS, Loeys-Dietz-syndroom; PDA, patent ductus arteriosus; MFS, Marfan-syndroom; CAD, coronaire hartziekte; CVD, cerebrovasculaire aandoening; MV, mitralisklep.

Waarom komen HTAD's in families voor?

De meeste HTAD-genen volgen een overervingspatroon in een familie dat "autosomaal dominante overerving" wordt genoemd. Iedereen heeft twee kopieën van de meeste genen (één van moeder, één van vader). Individuen die een dominante mutatie in een gen hebben, en een normale werkkopie van dat gen op het chromosoom van de andere ouder, zullen worden getroffen door die aandoening, ondanks de werkkopie. Dit betekent dat elk kind van een persoon met HTAD 50% kans heeft om de pathogene variant te erven, waardoor het risico loopt om HTAD te ontwikkelen.

Daarom, als u een pathogene mutatie in een HTAD gen heeft, kan het worden doorgegeven aan uw kinderen. Omdat HTAD aandoeningen een autosomaal dominant overervingspatroon volgen, is er een kans van 50% dat u het gemuteerde gen doorgeeft elke keer dat u een kind krijgt. Dit komt omdat elke keer dat u een kind krijgt, er een 50% kans is dat het kind het gemuteerde gen zal erven (en een 50% kans dat het kind het normale gen zal erven).

Wat zijn genetische tests?

Genetische tests zijn een medische test die kan worden uitgevoerd door het verzamelen van cellen uit bloed of speeksel om te kijken naar DNA. Het testen wordt gedaan om te zien of er een genetische verandering of variant in een van de HTAD genen is die het risico voor de ontwikkeling van een aorta-aneurysma en dissectie zou kunnen verhogen. Als genetische tests worden besteld door een medische provider, worden meestal alle HTAD genen samen getest op een panel. Als de genetische diagnose of variant al is geïdentificeerd in een familielid, kan uw arts genetische tests bestellen voor deze specifieke genetische variant om te zien of andere familieleden risico lopen.

Waarom genetische testen voor HTAD?

Het is vaak niet mogelijk om de diagnose van een specifieke HTAD te stellen door een lichamelijk onderzoek alleen of om de aandoening uit te sluiten door een lichamelijk onderzoek alleen. Daarom is genetisch onderzoek van groot belang om te bepalen welk gemuteerd gen aanwezig is en wat de beste behandeling is.

Er kan veel overlap zijn in de uiterlijke kenmerken van deze aandoeningen. Genetische tests kunnen het specifieke gen identificeren dat verantwoordelijk is voor de aandoening. Het identificeren van het specifieke gen dat verantwoordelijk is voor de HTAD kan uw artsen helpen beslissen over uw behandeling, met inbegrip van wanneer aorta chirurgie wordt aanbevolen. Ook, zodra een pathogene variant in een gen is geïdentificeerd als de oorzaak in een familie, kunnen alle andere familieleden worden getest om te zien of ze dezelfde pathogene variant hebben en risico lopen op thoracale aorta aneurysma en aorta dissectie.

Genetische testresultaten kunnen uw behandeling sturen

De resultaten van de tests kunnen uw arts vaak helpen bij het beslissen over de behandeling en het beheer van uw HTAD. Voorbeelden hiervan zijn het bepalen hoe vaak de aorta en de vertakkingen ervan moeten worden onderzocht, welk type beeldvorming wordt gebruikt (echo, CT, MRI), welk type medicatie en wanneer daarmee moet worden begonnen, en wanneer een aortachirurgische ingreep moet worden aanbevolen om een aneurysma te vervangen of te herstellen om een dissectie te voorkomen. Voor mensen met syndromale HTAD's levert de ontdekking van een mutatie

belangrijke informatie op over bijkomende problemen die bij het syndroom voorkomen en waarvoor de persoon in kwestie moet worden gecontroleerd en behandeld.

Genetische testresultaten kunnen van invloed zijn op aanbevelingen en zorg voor uw familieleden

Als een mutatie (pathogene variant) is geïdentificeerd, kunnen uw familieleden genetische tests ondergaan om te zien of zij ook dit gemuteerde gen hebben. Als familieleden positief testen voor de pathogene variant, wordt hen aangeraden om te beginnen met screening op aneurysmata en andere abnormale bloedvaten (evenals andere kenmerken van de aandoening) met tests zoals een echocardiogram, CT-scan, en MRI. Verwanten die negatief testen op de pathogene variant lopen geen risico op HTAD en kunnen het risico niet doorgeven aan hun kinderen. Genetische tests kunnen helpen bij het diagnosticeren van HTAD bij uzelf en uw familieleden en maken het vaak mogelijk om familieleden met een verhoogd risico, die baat kunnen hebben bij screening en behandeling, eerder te identificeren.

Het is belangrijk om te begrijpen dat genetische tests niet altijd een pathogene variant zullen identificeren om de oorzaak van de aneurysma ziekte in veel families te verklaren, zelfs wanneer er een duidelijk patroon van aorta-aneurysma ziekte in een familie voorkomt. Onderzoekers vinden steeds nieuwe genetische varianten om de aneurysmaziekte te verklaren. Wanneer genetische tests geen variant in een gen vinden om de aneurysma aandoening te verklaren, is het nog steeds belangrijk om eerstegraads familieleden (ouders, broers en zussen en kinderen) te screenen met aortabeelden (echocardiogram, CT of MRI) om te zien of iemand anders in de familie een aorta vergroting heeft.

Wie in de familie moet genetische HTAD-tests overwegen?

Over het algemeen wordt aanbevolen om als eerste in een familie een HTAD genetisch onderzoek te laten doen bij iemand met de meeste kenmerken die aanleiding geven tot bezorgdheid over de diagnose HTAD, zoals jonge mensen met een aorta-aneurysma/dissectie en/of andere sterk syndromale HTAD-gerelateerde kenmerken (bijvoorbeeld een persoon met gedislokeerde ooglenzen bij het Marfan syndroom).

Wat voor soort resultaten kan ik krijgen van HTAD genetische testen?

Er zijn over het algemeen drie soorten resultaten van HTAD testen:

Positief - wanneer een pathogene variant (mutatie) wordt geïdentificeerd, waardoor een diagnose van een specifieke HTAD wordt gesteld of bevestigd. Bij HTAD, als de pathogene variant is geïdentificeerd in een getroffen familielid, kunnen andere familieleden vervolgens worden getest om te zien of zij deze pathogene variant hebben. Iedereen die positief test op een pathogene variant van HTAD, ongeacht de symptomen, moet de richtlijnen voor screening en behandeling volgen zoals aanbevolen voor hun specifieke type HTAD.

Negatief - er wordt geen pathogene variant(en) in een van de geteste genen gerapporteerd. Het is belangrijk om te begrijpen dat een negatieve genetische test de diagnose HTAD NIET uitsluit, vooral voor de niet-syndromale HTADs. Zelfs in een familie waarin men erkent dat er meerdere familieleden met aneurysmaziekte zijn, is de kans op identificatie van de pathogene variant die een niet-syndromische HTAD veroorzaakt slechts ongeveer 25%. Belangrijk is dat in een familie met thoracale aorta-aneurysmaziekte, zelfs als de genetische testresultaten negatief zijn, eerstegraads familieleden (ouders, broers en zussen en kinderen) van een persoon met een vermoedelijke HTAD wordt aangeraden een echocardiogram, CT, of MRI te laten uitvoeren om de aorta te controleren.

Het is ook belangrijk om een geneticus, genetisch consulent, of een andere goed geïnformeerde arts te raadplegen als u in het verleden negatieve genetische HTAD-tests hebt gehad, omdat er steeds nieuwe genen worden geïdentificeerd waarop u misschien nog niet eerder bent getest.

Variant van onzekere betekenis (VUS) - Spellingsverschillen in genen komen vaak voor, en dragen bij tot variërende eigenschappen gezien bij mensen, maar zijn niet altijd schadelijk en ze veroorzaken niet altijd syndromen of andere gezondheidsproblemen. Spellingsveranderingen in een gen met effecten die we momenteel niet begrijpen worden varianten van onbekende betekenis (VUS) genoemd. VUS worden vaak geïdentificeerd in genetische tests. Over het algemeen wordt het niet aanbevolen om niet-aangedane familieleden (familieleden zonder enige fysieke tekenen van HTAD/normale aorta) te testen op VUS. De reden hiervoor is dat de resultaten van VUS-testen bij een niet-aangetast familielid niet bepalen of dat familielid al dan niet het risico loopt om HTAD te ontwikkelen, noch of dat familielid al dan niet een echocardiogram moet laten maken.

Het is echter zeer belangrijk om te onthouden dat wanneer een VUS wordt ontdekt in een gen dat geassocieerd is met aorta-aneurysma aandoeningen, medisch genetici kunnen aanbevelen dat andere familieleden worden geëvalueerd met genetische tests en aorta-beeldvorming om het belang van de VUS te helpen bepalen. VUS kunnen worden geclassificeerd als pathogeen (schadelijk of ziekte-veroorzakend) of goedaardig naarmate meer informatie in de loop van de tijd beschikbaar wordt.

Hoe word ik geëvalueerd voor HTAD?

HTAD evaluatie en genetische tests moeten worden uitgevoerd door medische specialisten die bekend zijn met deze aandoeningen. Dit omvat medische genetici (genetici, genetisch consulenten), evenals pediatrie en volwassen cardiologen en cardio thoracale en vasculaire chirurgen.

Wat zijn andere zaken die moeten worden overwogen met HTAD genetische tests?

Er zijn veel verschillende opties voor testen. Deze kunnen worden besproken met uw arts, geneticus of genetisch consulent.

Waar kan ik meer te weten komen over HTAD genetische tests?

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-thoracic-aortic-aneurysm-and-dissection>

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/02/12/52/the-genetics-of-aortic-aneurysms>

Waar kan ik meer te weten komen over Familiaire TAAD?

Genetica Home Reference: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-thoracic-aortic-aneurysm-and-dissection#sourcesforpage>

Gene Reviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>

De Marfan-foundation: <https://www.marfan.org/familial-aortic-aneurysm>

De Contactgroep Marfan of aanverwante aandoeningen Nederland: www.marfansyndroom.nl