

University of Groningen

## Inherited Cardiomyopathies

Spaendonck-Zwarts, Karin Yvon van

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Spaendonck-Zwarts, K. Y. V. (2014). *Inherited Cardiomyopathies: Genetics and Gene-Environment Interactions*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

In de laatste twee decennia zijn er belangrijke doorbraken geweest die hebben geleid tot het bekend worden van genetische factoren betrokken bij het ontstaan van erfelijke cardiomyopathieën. Dit maakt genetische cascade screening mogelijk en geeft inzicht in de pathomechanismen. Erfelijke cardiomyopathieën zijn genetisch sterk heterogeen. Dit proefschrift gaat met name over gedilateerde cardiomyopathie (DCM). In enkele hoofdstukken rapporteren we echter casus met genetische en klinische overlap tussen verschillende typen cardiomyopathie.

Het eerste deel van dit proefschrift gaat over genetische oorzaken en fenotype karakterisering van erfelijke cardiomyopathieën, met name DCM, waarbij een deel van de patiënten geassocieerde neuromusculaire ziekte heeft. Enkele Nederlandse founder mutaties passeren de revue. **Hoofdstuk 2** is een overzicht van 10 jaar ervaring met genetisch onderzoek in index patiënten met idiopathische DCM. Gegevens van cardiologische en neurologische evaluaties, familie screening en genetisch onderzoek van 418 index patiënten met idiopathische DCM zijn verzameld. Vijfendertig (waarschijnlijk) pathogene mutaties zijn geïdentificeerd bij 82 index patiënten (20%). De opbrengst was afhankelijk van het type DCM: mutaties werden gevonden in 25% van de familiale DCM gevallen, vergeleken met 8% van de sporadische DCM gevallen en 62% van de gevallen waarbij DCM gepaard ging met neuromusculaire ziekte. Een *PLN* founder mutatie en *LMNA* mutaties kwamen het meest voor en gingen vaak gepaard met een specifiek fenotype.

**Hoofdstukken 3 en 4** gaan over desmine-gerelateerde myopathie. Dit is een erfelijke myopathie van skeletspieren en de hartspeer, welke meestal wordt veroorzaakt door *DES* mutaties. In **Hoofdstuk 3** wordt een meta-analyse beschreven van alle gepubliceerde *DES* mutatie dragers tot April 2010 (n=159 met 40 verschillende mutaties). Het merendeel van de *DES* mutatie dragers had cardiale verschijnselen (74%), met name geleidingsstoornissen en DCM. Alhoewel neurologische verschijnselen in veel dragers aanwezig waren (74%), had bijna een kwart van de dragers een geïsoleerd cardiaal fenotype. Meer dan de helft van de mutaties waren gelokaliseerd in het 2B domein. Deze 2B mutaties kwamen overwegend voor bij patiënten met een geïsoleerd neurologisch fenotype, terwijl “head” en “tail” domein mutaties vaker voorkwamen bij patiënten met een geïsoleerd cardiaal fenotype. In **Hoofdstuk 4** wordt het cardiale fenotype van twee Nederlandse founder mutaties in het *DES* gen (p.S13F en p.N342D) beschreven. De klinische details van 39 p.S13F dragers (acht index patiënten) en van 21 p.N342D dragers (drie index patiënten) zijn samengevat. Het cardiale fenotype van p.S13F dragers was volledig penetrant en van ernstig aard, gekarakteriseerd door geleidingsstoornissen en cardiomyopathie, vaak met betrokkenheid van de rechter ventrikel. Ook al was musculaire zwakte het meest opvallende symptoom bij p.N342D dragers, hun cardiale fenotype was vergelijkbaar met het fenotype van p.S13F dragers. Herkenning van het *DES*-gerelateerde fenotype kan moeilijk zijn vanwege de klinische variabiliteit, maar herkenning is belangrijk omdat vroege detectie van het

cardiale fenotype en de daarop volgende behandeling levens kan redden.

In **Hoofdstuk 5** wordt de ontdekking van de genetische oorzaak van “infantile type I muscle fiber disease and cardiomyopathy” beschreven, een autosomaal recessieve, lethale aandoening. Koppelingsonderzoek bij zes Nederlandse patiënten en sequentie-analyse van het gedeelde gebied heeft tot de identificatie van een founder mutatie geleid: een homozygote splice site mutatie in *MYL2*. Met sequentie-analyse van het gehele exoom bij een Italiaanse patiënt met hetzelfde klinische beeld zijn twee andere mutaties (compound heterozygoot) gevonden, die hetzelfde exon van *MYL2* beïnvloeden. We kennen momenteel acht Nederlandse families met één of meerdere patiënten als gevolg van de geïdentificeerde *MYL2* founder mutatie. Alle patiënten overleden tijdens het eerste levensjaar ten gevolge van hartfalen door cardiomyopathie, met name DCM, sommige patiënten hadden kenmerken van andere vormen van cardiomyopathie (hypertrofie, restrictieve component of non-compactie). Er zijn enkele heterozygote missense mutaties in *MYL2* gerapporteerd die dominante hypertrofische cardiomyopathie veroorzaken. De ouders van de patiënten uit onze studie, die allen drager zijn van de geïdentificeerde founder mutation, hadden echter geen tekenen van cardiomyopathie op het moment van evaluatie (op de leeftijden van 30-69 jaar).

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over twee tot nog toe onbekende gen-omgeving interacties bij erfelijke cardiomyopathiën: zwangerschap en chemotherapie.

In **Hoofdstukken 6 en 7** wordt aangetoond dat peripartum cardiomyopathie (PPCM) deel kan uitmaken van familiale DCM. Ondanks het feit dat PPCM geclassificeerd was als een niet-familiaire, niet-genetische vorm van DCM, was onze hypothese dat sommige PPCM gevallen deel uitmaken van het spectrum van familiale DCM presenterend tijdens de peripartum periode. In **Hoofdstuk 6** wordt de identificatie van een relatief groot aantal (5/90, 6%) DCM families met PPCM patiënten beschreven. Tevens zijn met cardiologische screening bij eerstegraads familieleden van drie niet herstelde PPCM patiënten DCM gevallen aan het licht gebracht in alle drie families. Ten slotte is met genetisch onderzoek een mutatie in het *TNNC1* gevonden, welke segregiert met ziekte in een DCM familie met een persoon met PPCM, hetgeen het genetische karakter van de ziekte in deze familie ondersteunt. Deze resultaten wijzen er sterk op dat een deel van PPCM inderdaad een initiële manifestatie van familiale DCM is. Daarom is cardiologische screening gericht op DCM bij eerstegraads familieleden van PPCM patiënten van belang. Tevens dient cardiologische screening tijdens de zwangerschap en het kraambed bij eerstegraads familieleden (of bij familieleden die drager zijn van een onderliggende mutatie) van familiale DCM patiënten te worden overwogen. In **Hoofdstuk 7** wordt aangetoond dat mutaties in cardiomyopathie-gerelateerde genen, in het bijzonder in *TTN*, vaak aanwezig zijn in families met zowel PPCM als DCM. In 10/18 onderzochte families zijn potentieel onderliggende mutaties gevonden (4 pathogene mutaties (22%) en 6 varianten die waarschijnlijk pathogeen zijn (33%)): 7 in *TTN* (39%), 1 in *BAG3*, 1 in *TNNC1*, en 1 in *MYH7*. Bepalingen van passieve stijfheid in cardiomyocyten en samenstelling van titine isoformen ondersteunen

potentieel een opwaardering van één van de varianten die waarschijnlijk pathogeen zijn in *TTN* naar een pathogene mutatie. Slechts 2/20 PPCM gevallen in deze families zijn hersteld. Dit is weinig vergeleken met gerapporteerde getallen in de orde van 25 tot 50% herstel bij PPCM groepen die niet geselecteerd zijn op basis van familiale karakter. Dus aanwezigheid van een onderliggende mutatie of positieve familie-anamnese voor cardiomyopathie in een PPCM patiënt is mogelijk een prognostische factor, wijzend op lage kans op herstel.

In **Hoofdstuk 8** wordt een overzicht gegeven van de literatuur over zwangerschap bij vrouwen met erfelijke cardiomyopathieën. Zwangerschap wordt over het algemeen goed getolereerd door asymptomatische patiënten met erfelijke cardiomyopathieën. Maar verergering van de klinische conditie kan optreden tijdens zwangerschap, zelfs bij intensieve medische behandeling. Het risico op cardiale complicaties tijdens een zwangerschap is duidelijk verhoogd als er sprake is van eerdere cardiale problemen, lage functionele klasse (New York Heart Association class III of IV), of duidelijke systolische dysfunctie van de linker ventrikel. De postpartum conditie is vaak niet ernstiger dan de antepartum conditie, maar er zijn geen data over het beloop op de lange termijn gerapporteerd. Preconceptie-evaluatie en (genetische) counseling zijn belangrijke aspecten bij de begeleiding van vrouwen met erfelijke cardiomyopathieën.

In **Hoofdstukken 9 en 10** wordt beschreven dat een genetische/familiaire predispositie voor DCM een risicofactor kan zijn voor anthracycline-geassocieerde cardiomyopathie (AACM). Vijf DCM families met één AACM patiënt en één AACM patiënt met een familielid met een mogelijk vroeg kenmerk van milde DCM werden geïdentificeerd. Bovendien is bij twee van deze zes families het genetische karakter van de ziekte bevestigd door de identificatie van pathogene *MYH7* mutaties. Het is verstandig om voor het starten van behandeling met anthracyclines na te gaan of er cardiomyopathie in de familie voorkomt. Indien dit het geval is dient men rekening te houden met een verhoogde vatbaarheid voor AACM. Intensieve cardiovasculaire controle voor en tijdens behandeling met anthracyclines of alternatieve niet-cardiotoxische behandeling tegen kanker kan dan overwogen worden.