



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical and genetic aspects of Marfan syndrome and familial thoracic aortic aneurysms and dissections

Hilhorst-Hofstee, Y.

Citation

Hilhorst-Hofstee, Y. (2013, June 5). *Clinical and genetic aspects of Marfan syndrome and familial thoracic aortic aneurysms and dissections*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20926>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/20926>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20926> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Hilhorst-Hofstee, Yvonne

Title: Clinical and genetic aspects of Marfan syndrome and familial thoracic aortic aneurysms and dissections

Issue Date: 2013-06-05

9

Nederlandse samenvatting

List of publications

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of abbreviations

Nederlandse samenvatting

De grote lichaamsslagader ('aorta') verloopt van het hart tot aan de liesslagaders en vervoert het zuurstofrijke bloed dat via meerdere vertakkingen geleid wordt naar alle weefsels en organen. Een scheur in de binnenbekleding van de aorta ('aortadissectie') waardoor bloed tussen de binnen- en buitenbekleding stroomt wordt meestal voorafgegaan door een verwijding ('aneurysma'). Een aneurysma van de aorta kan verschillende oorzaken hebben. Bij het ontstaan van een aneurysma van de aorta in de borstkas ('thoracale aorta-aneurysma's') spelen erfelijke factoren een belangrijke rol. In tegenstelling tot thoracale aneurysma's spelen bij buikaneurysma's vooral niet-genetische factoren een rol zoals atherosclerose. Aneurysma's en dissecties van de aorta in de borstkas leiden tot ernstige complicaties en een hoge sterfte. Vroege herkenning van mensen met een verhoogde kans op een dissectie is van groot belang, omdat tijdig herkennen van de verwijde lichaamsslagader, gevolgd door operatieve reconstructie met een prothese de kans op ernstige complicaties en overlijden kan verkleinen.

Marfan syndroom is één van de bekendste aandoeningen met een sterk verhoogde kans op aneurysma's en dissecties van de thoracale aorta op relatief jonge leeftijd. Marfan syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in *FBN1*, het *FBN1*-gen dat codeert voor fibrilline-1. Op enkele uitzonderingen na, zoals ook beschreven in Hoofdstuk 4, leidt een mutatie in één van beide kopieën van het *FBN1*-gen vrijwel altijd tot de ziekte (dominante overerving).

In dit proefschrift worden de klinische en genetische aspecten behandeld van aorta-aneurysma's en -dissecties in de borstkas, met speciale aandacht voor Marfan syndroom.

Hoofdstuk 1 is een algemene samenvatting van de stand van de kennis over Marfan syndroom, familiere thoracale aorta-aneurysma's en -dissecties (FTAAD) en andere syndromen die geassocieerd zijn met TAAD. Er wordt extra aandacht geschonken aan de ontstaanswijze van de aortaproblematiek in Marfan syndroom. **Hoofdstuk 2** is de Engelse vertaling van de Nederlandse richtlijn voor de diagnose en behandeling van Marfan syndroom. Deze richtlijn is opgesteld door verschillende specialisten die betrokken zijn bij één van de vier marfanpoliklinieken in Nederland. De richtlijn bevat praktische aanbevelingen voor verwijzers en behandelaars die betrokken zijn bij de herkenning, diagnose, controle en behandeling van patiënten met Marfan syndroom. Voor zover mogelijk is de richtlijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs, echter bij het ontbreken van voldoende bewijs, is uitgegaan van de ervaringen en inzichten van deskundigen ('expert opinion'). Door het beschikbaar komen van de richtlijn hebben huisartsen en andere verwijzers gemakkelijk de beschikking over recente en betrouwbare informatie over Marfan syndroom en verwijscriteria. De herziene Gentse criteria ('the revised Ghent nosology') voor de diagnose Marfan syndroom worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 3**. Deze criteria

zijn opgesteld door een internationaal panel van deskundigen. Een belangrijke verandering ten opzichte van de eerdere criteria (Ghent nosology, 1996) is dat er meer gewicht wordt gegeven aan de twee hoofdkenmerken van Marfan syndroom, namelijk een verwijding of scheur van de aortawortel en het los liggen van de ooglens ('lens(sub)luxatie'). In de afwezigheid van één van deze twee criteria, wordt het hebben van een eerstegraads familielid, een ziekteveroorzakende *FBN1*-mutatie óf een combinatie van bijkomende (systemische) kenmerken, verlangd. Een ander belangrijk verschil is, dat de aanwezigheid van een verwijding van de ruimte waarin zich de vloeistof van het ruggenmerg bevindt ('durale ectasieën') een belangrijk kenmerk was in de voorgaande diagnostische criteria. Nu maakt dit verschijnsel deel uit van een nieuw scoringssysteem voor marfankenmerken, de systemische score.

Naast criteria voor het stellen van de diagnose Marfan syndroom worden ook mogelijke alternatieve diagnoses gegeven. In **Hoofdstuk 4** worden specifieke mutaties in het *FBN1*-gen beschreven, die ertoe leiden dat het eerste asparaginezuur van een 'calcium-binding Epidermal Growth Factor-like' (cbEGF) domein vervangen wordt door een ander aminozuur. Een dergelijke missense mutatie werd vastgesteld in beide kopieën van het gen ('homozygoot') bij drie marfanpatiënten uit een grote familie met een hoge mate van bloedverwantschap. Uit onderzoek bij familieleden bleek dat dertien heterozygote dragers (mutatie in één van beide kopieën van het gen) geen belangrijke cardiovasculaire, oogheelkundige of skeletkenmerken van Marfan syndroom hadden. Vergelijkbare heterozygote mutaties in 14 andere gepubliceerde en geobserveerde patiënten bleken te resulteren in Marfan syndroom. De verzamelde klinische gegevens laten zien dat de uiting van de mutaties op één allel kan variëren van asymptomatisch tot een ernstig, al op de babyleeftijd optredende vorm van Marfan syndroom. Asparaginezuur op deze positie in de verschillende cbEGF-domeinen is belangrijk voor de binding van het calcium dat een rol speelt bij de stabilisatie van de eiwitstructuur, de interactie tussen eiwitten en het voorkomen van eiwitafbraak. De verwachting is dan ook dat het vervangen van een asparaginezuur op deze plek in het gen door een ander aminozuur, ziekteveroorzakend zal zijn in heterozygote vorm. Dit is in tegenspraak met het ontbreken van symptomen bij de heterozygote dragers in de consanguine familie. De recessieve overervingsvorm in deze familie suggereert dat deze specifieke mutatie een mild functioneel effect heeft en mogelijk gecombineerd met verminderde expressie van het *FBN1*-gen beneden de drempelwaarde voor een klinische uitingsvorm blijft. Deze klinische bevindingen benadrukken het belang van een zorgvuldige interpretatie van missense mutaties, omdat het effect in de patiënt niet altijd goed voorspeld kan worden.

In **Hoofdstuk 5** wordt een serie van 10 patiënten beschreven met het ontbreken (deletie) van één van de twee kopieën van het gehele *FBN1*-gen. Bij deze patiënten wordt het gehele

spectrum van marfanoïde kenmerken gezien inclusief lens(sub)luxaties en aneurysma's van de thoracale aorta waarvoor operatief ingrijpen noodzakelijk was. Hieruit blijkt dat pure haploinsufficiëntie, waarbij maar één van de twee kopieën van het gen werkzaam is, voldoende is om het gehele spectrum van Marfan syndroom tot uiting te laten komen. Hieruit is geconcludeerd dat haploinsufficiëntie in belangrijke mate bijdraagt aan het ontstaan van de ziekte. Dit komt overeen met onderzoek bij muizen, waarbij één exemplaar van het *FBN1*-gen is uitgeschakeld.

Hoofdstuk 6 beschrijft een familie van 3 generaties met een genetische aanleg voor aorta-aneurysma's en -dissecties doordat een klein stukje van chromosoom 15 mist ('interstitiële deletie') met betrokkenheid van het *SMAD3*-gen. De deletie werd ontdekt tijdens chromosomenonderzoek door middel van een SNP-array, die uitgevoerd werd vanwege een verstandelijke beperking bij één familielid. De deletie houdt geen verband met de verstandelijke beperking en was een toevalsbevinding. Mutaties in *SMAD3* zijn recent geassocieerd met een syndromale vorm van aorta aneurysma's en dissecties geassocieerd met skeletafwijkingen ('AOS, aneurysms-osteoarthritis syndrome'). De familie was zich niet bewust van een verhoogde kans op aortaproblematiek. Meerdere dragers van de deletie bleken een verwijding van de thoracale aorta te hebben en skeletafwijkingen zoals beschreven bij AOS. Eén familielid was overleden aan de gevolgen van een dissectie van het eerste deel van de aorta. Hij kon niet meer onderzocht worden op dragerschap van de deletie, maar was per definitie drager vanwege zijn positie in de stamboom. Deze familie laat zien dat haploinsufficiëntie van *SMAD3* waarschijnlijk ook een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van AOS.

Twee ongerelateerde kinderen met Marfan syndroom en herhaalde verhoogde hersendruk ('intracraniale drukverhoging') worden beschreven in **Hoofdstuk 7**. Voor zover bekend is intracraniale drukverhoging niet eerder beschreven in associatie met Marfan syndroom. Beide kinderen hadden durale ectasieën, en één van beiden had daarbij een uitstulping van de spinale ruimte vóór het heiligbeen ('anterieure sacrale meningeocèle'). Durale ectasieën zijn geassocieerd met verlaagde hersendruk (in tegenstelling tot hersendruk), veroorzaakt door lekkage van hersenvocht.

Eén van de kinderen maakte deel uit van de grote familie beschreven in Hoofdstuk 4 en heeft in beide kopieën van het gen een mutatie die leidt tot de substitutie van het eerste asparaginezuur van een cbEGF-domein. Het tweede kind had een klassieke mutatie van een cysteine in een cbEGF-domein in *FBN1*. Hoewel er geen duidelijke verklaring is voor de intracraniale hypertensie bij deze twee patiënten met Marfan syndroom, is het van belang te weten dat er mogelijk een relatie is tussen intracraniale hypertensie en bindweefselaandoeningen, zodat bij onbegrepen hoofdpijn en braken snel de correcte diagnose gesteld kan worden.

In **Hoofdstuk 8** wordt een samenvatting van dit proefschrift gegeven. Aansluitend wordt de inhoud bediscussieerd. Er wordt behandeld wat het praktisch belang is van de richtlijn voor de diagnose en behandeling van Marfan syndroom. Enkele tekortkomingen van de herziene Gentse criteria worden bediscussieerd zoals het gebruik van normaalwaardes voor de aortawortel op basis van het lichaamsoppervlak en de lengte ('Z-scores').

Tenslotte wordt in dit laatste hoofdstuk besproken welke implicaties de bevindingen in eerdere hoofdstukken hebben voor de diagnostiek, voorlichting, klinische zorg en het wetenschappelijk onderzoek gericht op patiënten met Marfan syndroom of een erfelijke vorm van thoracale aorta- aneurysma's.

List of publications

Almomani R, Sun Y, Aten E, **Hilhorst-Hofstee Y**, Peeters-Scholte CM, van HA, Hendriks YM, den Dunnen JT, Breuning MH, Kriek M, Santen GW. GPM2 and Chudley-McCullough syndrome: A Dutch founder variant brought to North America. *Am J Med Genet A* 2013. [Epub ahead of print]

Hilhorst-Hofstee Y, Scholte AJHA, Rijlaarsdam MEB, van Haeringen A, Kroft LJ, Reijnierse M, Ruivenkamp CAL, Versteegh MIM, Pals G, Breuning MH. An unanticipated copy number variant of chromosome 15 disrupting SMAD3 reveals a three-generation family at serious risk for aortic dissection. *Clin Genet* 2013;83(4):337-344.

DeScipio C, Conlin L, Rosenfeld J, Tepperberg J, Pasion R, Patel A, McDonald MT, Aradhya S, Ho D, Goldstein J, McGuire M, Mulchandani S, Medne L, Rupp R, Serrano AH, Thorland EC, Tsai AC, **Hilhorst-Hofstee Y**, Ruivenkamp CA, Van Esch H, Addor MC, Martinet D, Mason TB, Clark D, Spinner NB, Krantz ID. Subtelomeric deletion of chromosome 10p15.3: clinical findings and molecular cytogenetic characterization. *Am J Med Genet A* 2012;158A(9):2152-2161.

Klaassens M, Reinstein E, **Hilhorst-Hofstee Y**, Schrandt JJ, Malfait F, Staal H, ten Have LC, Blaauw J, Roggeveen HC, Krakow D, De Paepe A, van Steensel MA, Pals G, Graham JM, Jr., Schrandt-Stumpel CT. Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B)--expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet* 2012;82(2):121-130.

Kroner ES, van der Geest RJ, Scholte AJ, Kroft LJ, van den Boogaard PJ, Hendriksen D, Lamb HJ, Siebelink HM, Mulder BJ, Groenink M, Radonic T, **Hilhorst-Hofstee Y**, Bax JJ, van der Wall EE, de Roos A, Reiber JH, Westenberg JJ. Evaluation of sampling density on the accuracy of aortic pulse wave velocity from velocity-encoded MRI in patients with Marfan syndrome. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(6):1470-1476.

Kroner ES, Scholte AJ, de Koning PJ, van den Boogaard PJ, Kroft LJ, van der Geest RJ, **Hilhorst-Hofstee Y**, Lamb HJ, Siebelink HM, Mulder BJ, Groenink M, Radonic T, van der Wall EE, de RA, Reiber JH, Westenberg JJ. MRI-assessed regional pulse wave velocity for predicting absence of regional aorta luminal growth in marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2012. [Epub ahead of print]

Radonic T, de WP, Groenink M, de Waard V, Lutter R, van EM, Jansen M, Timmermans J, Kempers M, Scholte AJ, **Hilhorst-Hofstee Y**, van den Berg MP, van Tintelen JP, Pals G, Baars MJ, Mulder BJ, Zwinderman AH. Inflammation aggravates disease severity in Marfan syndrome patients. *PLoS One* 2012;7(3):e32963

Santen GW, Aten E, Sun Y, Almomani R, Gilissen C, Nielsen M, Kant SG, Snoeck IN, Peeters EA, **Hilhorst-Hofstee Y**, Wessels MW, Den Hollander NS, Ruivenkamp CA, van Ommen GJ, Breuning MH, den Dunnen JT, van Haeringen A, Kriek M. Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 2012;44(4):379-380.

Scholte AJ, **Hilhorst-Hofstee Y**, Versteegh MI, Kroft LJ. Rapid aortic aneurysm formation in Marfan patient with dissection of the entire aorta. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012. [Epub ahead of print]

van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, Bos PK, Bessems JH, Bierma-Zeinstra SM, van Meer BL, Pals G, Oldenburg RA, Bekkers JA, Moelker A, de Graaf BM, Matyas G, Frohn-Mulder IM, Timmermans J, **Hilhorst-Hofstee Y**, Cobben JM, Bruggenwirth HT, van Laer L, Loeys B, De Backer J, Coucke PJ, Dietz HC, Willems PJ, Oostra BA, De Paepe A, Roos-Hesselink JW, Bertoli-Avella AM, Wessels MW. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet* 2012;49(1):47-57.

van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM, Oldenburg RA, Bekkers JA, Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Moelker A, van Kooten F, Frohn-Mulder IM, Timmermans J, Moltzer E, Cobben JM, van Laer L, Loeys B, De Backer J, Coucke PJ, De Paepe A, **Hilhorst-Hofstee Y**, Wessels MW, Roos-Hesselink JW. Aggressive cardiovascular phenotype of aneurysms-osteoarthritis syndrome caused by pathogenic SMAD3 variants. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):397-403.

Hilhorst-Hofstee Y, Hamel BC, Verheij JB, Rijlaarsdam ME, Mancini GM, Cobben JM, Giroth C, Ruivenkamp CA, Hansson KB, Timmermans J, Moll HA, Breuning MH, Pals G. The clinical spectrum of complete FBN1 allele deletions. *Eur J Hum Genet* 2011;19(3):247-252.

Rozendaal L, Blom NA, **Hilhorst-Hofstee Y**, Ten Harkel AD. Dilatation of the great arteries in an infant with marfan syndrome and ventricular septal defect. *Case Rep Med* 2011;2011:172109.

Scherptong RW, Vliegen HW, van der Wall EE, **Hilhorst-Hofstee Y**, Bax JJ, Scholte AJ, Delgado V. Biventricular performance in patients with marfan syndrome without significant valvular disease: comparison to normal subjects and longitudinal follow-up. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(12):1392-1399.

Stoepker C, Hain K, Schuster B, **Hilhorst-Hofstee Y**, Rooimans MA, Steltenpool J, Oostra AB, Eirich K, Korthof ET, Nieuwint AW, Jaspers NG, Bettecken T, Joenje H, Schindler D, Rouse J, de Winter JP. SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet* 2011;43(2):138-141.

van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, Hoedemaekers YM, Willemsen R, Severijnen LA, Venselaar H, Vriend G, Pattynama PM, Collee M, Majoor-Krakauer D, Poldermans D, Frohn-Mulder IM, Micha D, Timmermans J, **Hilhorst-Hofstee Y**, Bierma-Zeinstra SM, Willems PJ, Kros JM, Oei EH, Oostra BA, Wessels MW, Bertoli-Avella AM. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43(2):121-126.

Westenberg JJ, Scholte AJ, Vaskova Z, van der Geest RJ, Groenink M, Labadie G, van den Boogaard PJ, Radonic T, **Hilhorst-Hofstee Y**, Mulder BJ, Kroft LJ, Reiber JH, de Roos A. Age-related and regional changes of aortic stiffness in the Marfan syndrome: assessment with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(3):526-531.

Aalberts JJ, Schuurman AG, Pals G, Hamel BJ, Bosman G, **Hilhorst-Hofstee Y**, Barge-Schaapveld DQ, Mulder BJ, van den Berg MP, van Tintelen JP. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: Extensive clinical variability in Marfan syndrome patients with a single novel recurrent fibrillin-1 missense mutation. *Neth Heart J* 2010;18(2):85-89.

Dauwese JG, Ruivenkamp CA, Hansson K, Marijnissen GM, Peters DJ, Breuning MH, **Hilhorst-Hofstee Y**. A complex chromosome 7q rearrangement identified in a patient with mental retardation, anxiety disorder, and autistic features. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):427-433.

Gijsbers AC, Bosch CA, Dauwese JG, Giromus O, Hansson K, **Hilhorst-Hofstee Y**, Kriek M, van HA, Bijlsma EK, Bakker E, Breuning MH, Ruivenkamp CA. Additional cryptic CNVs in mentally retarded patients with apparently balanced karyotypes. *Eur J Med Genet* 2010;53(5):227-233.

Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam ME, Scholte AJ, Swart-van den Berg M, Versteegh MI, van der Schoot-van Velzen I, Schabitz HJ, Bijlsma EK, Baars MJ, Kerstjens-Frederikse WS, Giltay JC, Hamel BC, Breuning MH, Pals G. The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family. *Hum Mutat* 2010;31(12):E1915-E1927.

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, **Hilhorst-Hofstee Y**, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):476-485.

Radonic T, de Witte P, Baars MJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M, Baars MJ, Timmermans J, Hamel BC, van den Berg MP, van Tintelen PJ, Scholte AJ, **Hilhorst-Hofstee Y**. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010;11:3.

Doornbos M, Sikkema-Raddatz B, Ruijvenkamp CA, Dijkhuizen T, Bijlsma EK, Gijbers AC, **Hilhorst-Hofstee Y**, Hordijk R, Verbruggen KT, Kerstjens-Frederikse WS, van Essen T, Kok K, van Silfhout AT, Breuning MH, van Ravenswaaij-Arts CM. Nine patients with a microdeletion 15q11.2 between breakpoints 1 and 2 of the Prader-Willi critical region, possibly associated with behavioural disturbances. *Eur J Med Genet* 2009;52(2-3):108-115.

Hilhorst-Hofstee Y, Tumer Z, Born P, Knijnenburg J, Hansson K, Yatawara V, Steensberg J, Ullmann R, Arkesteijn G, Tommerup N, Larsen LA. Molecular characterization of two patients with de novo interstitial deletions in 4q22-q24. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1830-1833.

Van Dijk FS, Nesbitt IM, Nikkels PG, Dalton A, Bongers EM, van de Kamp JM, **Hilhorst-Hofstee Y**, Den Hollander NS, Lachmeijer AM, Marcelis CL, Tan-Sindhunata GM, van Rijn RR, Meijers-Heijboer H, Cobben JM, Pals G. CRTAP mutations in lethal and severe osteogenesis imperfecta: the importance of combining biochemical and molecular genetic analysis. *Eur J Hum Genet* 2009;17(12):1560-1569.

Van Dijk FS, Hamel BC, **Hilhorst-Hofstee Y**, Mulder BJ, Timmermans J, Pals G, Cobben JM. Compound-heterozygous Marfan syndrome. *Eur J Med Genet* 2009;52(1):1-5.

Gijsbers AC, D'haene B, **Hilhorst-Hofstee Y**, Mannens M, Albrecht B, Seidel J, Witt DR, Maisenbacher MK, Loeyts B, van Essen T, Bakker E, Hennekam R, Breuning MH, De Baere E, Ruivenkamp CA. Identification of copy number variants associated with BPES-like phenotypes. *Hum Genet* 2008;124(5):489-498.

Menko FH, Kneepkens CM, de LN, Peeters EA, Van Maldergem L, Kamsteeg EJ, Davidson R, Rozendaal L, Lasham CA, Peeters-Scholte CM, Jansweijer MC, **Hilhorst-Hofstee Y**, Gille JJ, Heins YM, Nieuwint AW, Siermans EA. Variable phenotypes associated with 10q23 microdeletions involving the PTEN and BMPR1A genes. *Clin Genet* 2008;74(2):145-154.

Hilhorst-Hofstee Y, Kroft LJ, Pals G, van Vugt JP, Overweg-Plandsoen WC. Intracranial hypertension in 2 children with marfan syndrome. *J Child Neurol* 2008;23(8):954-955.

Hoffer MJ, **Hilhorst-Hofstee Y**, Knijnenburg J, Hansson KB, Engelberts AC, Laan LA, Bakker E, Rosenberg C. A 6Mb deletion in band 2q22 due to a complex chromosome rearrangement associated with severe psychomotor retardation, microcephaly and distinctive dysmorphic facial features. *Eur J Med Genet* 2007;50(2):149-154.

Claassen AT, Mourad-Baars PE, Mearin ML, **Hilhorst-Hofstee Y**, Gerritsen van der Hoop A. Two siblings below the age of 20 years with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):190-191.

Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, **Hilhorst-Hofstee Y**, van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MH, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2855-2864.

Hendriks YM, Verhallen JT, van der Smagt JJ, Kant SG, **Hilhorst Y**, Hoefsloot L, Hansson KB, van der Straaten PJ, Boutkan H, Breuning MH, Vasen HF, Brocker-Vriends AH. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer* 2003;2(2):79-85.

Bezrookove V, Hansson K, van der Burg M, van der Smagt JJ, **Hilhorst-Hofstee Y**, Wiegant J, Beverstock GC, Raap AK, Tanke H, Breuning MH, Rosenberg C. Individuals with abnormal phenotype and normal G-banding karyotype: improvement and limitations in the diagnosis by the use of 24-colour FISH. *Hum Genet* 2000;106(4):392-398.

Hilhorst-Hofstee Y, Shah N, Atherton D, Harper JI, Milla P, Winter RM. Radial aplasia, poikiloderma and auto-immune enterocolitis--new syndrome or severe form of Rothmund-Thomson syndrome? *Clin Dysmorphol* 2000;9(2):79-85.

Willemsen R, Anar B, De Diego Otero Y, de Vries BB, **Hilhorst-Hofstee Y**, Smits A, van Looveren E, Willems PJ, Galjaard H, Oostra BA. Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am J Hum Genet* 1999;65(1):98-103.

Hilhorst-Hofstee Y, Watkin PM, Hall CM, Baraitser M. The autosomal dominant syndrome with congenital stapes ankylosis, broad thumbs and hyperopia. *Clin Dysmorphol* 1997;6(3):195-203.

Arts WF, **Hofstee Y**, Drejer GF, Beverstock GC, Oosterwijk JC. Cerebellar and brainstem hypoplasia in a child with a partial monosomy for the short arm of chromosome 5 and partial trisomy for the short arm of chromosome 10. *Neuropediatrics* 1995;26(1):41-44.

Hofstee Y, Arinami T, Hamaguchi H. Comparison between the cytogenetic test for fragile X and the molecular analysis of the FMR-1 gene in Japanese mentally retarded individuals. *Am J Med Genet* 1994;51(4):466-470.

Hofstee Y, Kors N, Hennekam RC. Genetic survey of a group of children with clefting: implications for genetic counseling. *Cleft Palate Craniofac J* 1993;30(5):447-451.

Hofstee Y, van der Wagen A. [The effect of rooming-in care on breast feeding and infant care at home following a lengthy hospitalization]. *Tijdschr Kindergeneesk* 1992;60(6):236.

Dankwoord

Eindelijk, het is af. Als iemand vraagt wanneer ik met dit project begonnen ben dan kan ik daar geen exact antwoord op geven. Het is langzaam ontstaan en als Prof.dr. M.H. Breuning en Prof.dr. C.J. Van Asperen daarin geen sturende rol hadden gespeeld dan was het waarschijnlijk nog steeds in het “ontstaansstadium”. Martijn, ik ben je zeer erkentelijk voor de begeleiding en je geloof in een goede afloop. Christi, je enthousiasme, positieve woorden en het creëren van schrijftijd hebben in belangrijke mate bijgedragen aan de afronding.

Dr. G. Pals, beste Gerard, zonder jou geen boekje. Jouw kennis van de bindweefseleiwitten en de tijd die je er op al die vrijdagen ingestoken hebt om mij te laten snappen hoe het zit, waren onmisbaar. Bedankt voor je geduld en je kritische beoordelingen van de artikelen.

Sarina en Nicolette, wat ben ik blij dat jullie mij als paranimfen op het “moment suprême” bij willen staan. Sarina, al weer 20 jaar geleden samen met de opleiding begonnen in gebouw 33 met lekkend plafond en elektrische kacheltjes, en nog steeds een geweldige samenwerking. Ik hoop nog lang met je te mogen werken. Nicolette, jij bent in de afgelopen jaren uitgegroeid tot een zeer dierbare collega bij wie ik altijd even binnen kan wippen om lief en leed te delen

Emilia, heerlijk dat jij altijd naast mij staat bij het runnen van de marfan- en bindweefselpoli. Samen komen we er altijd uit! Jij was altijd de eerste die mijn manuscripten van bruikbaar commentaar voorzag, zelfs als je geen mede-auteur was.

Iris en Nandy, jullie ondersteuning van de bindweefselpoli is (en was) onmisbaar. De bindweefselpoli is geen gemakkelijke poli, bedankt voor jullie geduld en toewijding. Iris, ons tripje naar Duitsland om een bijzondere familie met Marfan syndroom in kaart te brengen, was een heel bijzondere ervaring.

Alle andere fijne collega's: Aad, Annette, Arie, Daniëla, Emmelien, Dietje, Frederik, Gijs, Luciënne, Maartje, Marjolein, Marije, Saskia en Thomas. En natuurlijk de genetisch consulenten: Anneke, Bernadette, en Pia. Bedankt voor jullie ondersteuning en de mogelijkheid die ik kreeg om een tijdje thuis te schrijven terwijl iedereen het al zo druk had. Speciale dank voor het secretariaat: Hilda, Corina, Maaïke, Jolanda, Jane, Cynthia, Gita en Ank. Bedankt voor jullie ondersteuning en gezelligheid. Corina, jou ben ik extra dank verschuldigd voor jouw geduld en inventiviteit om altijd maar weer die multidisciplinaire poli te vullen.

Zonder “marfanteam” geen marfanpoli en geen proefschrift. Bedankt Arthur, Marry, Marietta, Michel en Rám, voor jullie toewijding aan deze patiëntengroep. Dankzij jullie is de zorg voor de marfanpatiënten in het LUMC optimaal. Zo jammer dat jij er niet meer bij bent Harriet, ik mis onze dinsdagochtendbespreking samen met Marry, laten we binnenkort weer wat afspreken met z’n drieën!

Een dankbaar woord ook voor de werkgroepleden van de richtlijn Marfan syndroom. Deze heeft een prominente plek in mijn proefschrift gekregen wat mijns inziens recht doet aan het werk wat wij er met z’n allen in hebben gestoken. Barbara, Gerard, Jan, Jan Maarten, Margreet, Marlies, Marietta, Marry, Marije, Michel, Peter en Thijs, bedankt voor jullie medewerking, enorme tijdsinvestering, jullie geduldige reacties op mijn “gestalk” en bijdrage aan het geslaagde symposium.

Beste vrienden, burens, kennissen en tena-ladies, die mij beschouwen als de eeuwig met promoveren bezig zijnde erfelijkheidsdokter uit het LUMC. Bedankt voor jullie belangstelling en de mogelijkheden tot afleiding die jullie me boden.

Beste schoonfamilie, lieve ma, ik voel me altijd erg welkom in Hoogland, bedankt daarvoor. De familieperikelen leiden me prima af van mijn drukke werk.

Lieve heit en mem. Jullie zijn op de achtergrond altijd erg belangrijk voor me. Bedankt voor alle mogelijkheden die jullie me hebben geboden waardoor ik ben wie ik nu ben! En dat geldt ook voor jullie, Marcel en Ingrid, broer en schoonzus.

En dan het middelpunt van mijn bestaan, mijn lieve kanjers Rixt, Jelle en Sjoerd. Door jullie kan ik mijn werkbeslommeringen gemakkelijk achter me laten.

Bedankt voor jullie suggesties voor de voorkant van mijn proefschrift. Jelle, bedankt voor de moeite die je gedaan hebt om van alle ideeën een bruikbaar ontwerp te maken, het is prachtig geworden. Het grappige hart van Rixt en de sneaker van Sjoerd met aorta hebben het net niet gehaald, maar stonden wel model voor het eindresultaat.

Last, but not least, lieve Ries, mijn lief. Je hebt me altijd gesteund en met raad en daad naast me gestaan. Bedankt voor je liefde, steun en tomeloze energie.

Curriculum Vitae

Yvonne Hilhorst-Hofstee werd geboren op 23 juni 1964 in Drachten. Ze behaalde haar VWO diploma in 1982. Na 1 jaar op de school voor Hoger Laboratorium Onderwijs (HLO), startte zij haar studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen in 1983. Haar co-schappen deed zij in het Medisch Spectrum Twente te Enschede van 1988-1990 en zij werkte daarna ruim 1 jaar als arts-assistent kindergeneeskunde in het Streektziekenhuis Midden Twente te Hengelo (Ov). Daar werd haar interesse in de klinische genetica gewekt door het doen van een inventariserend genetisch onderzoek bij kinderen met gespleten lip- en/of gehemelte onder leiding van Drs. N. Kors en Prof. Dr. R.C.M. Hennekam. In 1992-1993 verrichtte zij wetenschappelijk onderzoek naar het fragiele X syndroom aan de Universiteit van Tsukuba (Japan) onder leiding van Prof. H. Hamaguchi. In 1993 startte zij haar opleiding in Leiden en sinds november 1996 werkt zij als klinisch geneticus in het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van Prof. Dr. M.H. Breuning en sinds kort onder Prof. Dr. C.A. van Asperen. Zij houdt zich met name bezig met bindweefselaandoeningen in het bijzonder Marfan syndroom en familiale thoracale aorta aneurysma's en dissecties. Haar klinische werk aan dit onderwerp onder leiding van Prof. Dr. M.H. Breuning als promotor en Dr. G. Pals als copromotor heeft geresulteerd in dit proefschrift. Daarnaast heeft zij speciale belangstelling voor de genetische aspecten van ontwikkelingsachterstand en/of aangeboren afwijkingen. Zij is getrouwd met Richard Hilhorst en heeft 3 kinderen, Rixt van 14 jaar, Jelle en Sjoerd van 13 jaar.

List of abbreviations

AAA	Abdominal Aortic Aneurysm
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADCL	Autosomal Dominant Cutis Laxa
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity disorder
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney disease
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AOS	Aneurysms-Osteoarthritis syndrome
ARCL	Autosomal Recessive Cutis Laxa
AT1	Angiotensin II type 1
AT2	Angiotensin II type 2
ATS	Arterial Tortuosity syndrome
BAV	Bicuspid Aortic Valve
BSA	Body Surface Area
cbEGF	calcium-binding Epidermal Growth Factor-like
CCA	Congenital Contractural Arachnodactyly
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CMC	Carpometacarpal
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
CNV	Copy Number Variant
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computed Tomography
DE	Dural Ectasia
DHPLC	Denaturing High Performance Liquid Chromatography
EBRO	Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (evidence based development of guidelines)
ECG	Electrocardiography
ECM	Extracellular matrix
EDS	Ehlers-Danlos syndrome
EDS-CT	Ehlers-Danlos syndrome, classic type
EDS-HT	Ehlers-Danlos syndrome, hypermobile type
EDS-KST	Ehlers-Danlos syndrome, kyphoscoliosis type
EDS-VT	Ehlers-Danlos syndrome, vascular type
EL	Ectopia Lentis
ELS	Ectopia Lentis syndrome
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization

FraX	Fragile-X syndrome
FTAAD	Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections
HHC	Hyperhomocysteinuria
HHT	Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
IAA	Iliac Arterial Aneurysm
ICA	Intracranial Aneurysm
IH	Intracranial Hypertension
IHD	Ischemic Heart disease
IVF	In Vitro Fertilization
LAP	Latency Associated Peptide
LDS	Loeys-Dietz syndrome
LLC	Large Latent Complex
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
LS	Lower Segment
LTBP	Large Latent TGF β -binding Protein
MASS	Myopia-Mitral valve prolapse-borderline and non-progressive Aortic root dilatation-Skeletal findings-Striae
MFS	Marfan syndrome
MLCK	Myosin Light Chain Kinase
MLPA	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
MR	Mental Retardation
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MVPS	Mitral Valve Prolapse syndrome
NF1	Neurofibromatosis type 1
NGS	Next Generation Sequencing
NMD	Nonsense Mediated Decay
OA	Osteoarthritis
OAC	Oral Anticoagulants
OI	Osteogenesis Imperfecta
PA	Pulmonary Artery
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDA	Patent Ductus Arteriosus
PGD	Preimplantation Genetic Diagnosis
PH	Periventricular Heterotopia
PND	Prenatal Diagnosis
PTC	Premature Termination Codon

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone system
RCT	Randomised Controlled Trial
SGS	Shprintzen-Goldberg syndrome
SMC	Smooth Muscle Cell
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
ST	Sinotubular
STT	Scaphotrapezotrapezoidal
TAAD	Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections
TGF	Transforming Growth Factor
TGFBR1	Transforming Growth Factor, β Receptor 1
TGFBR2	Transforming Growth Factor, β Receptor 2
TTE	Transthoracic Echocardiography
UMD	Universal Marfan Database
US	Upper Segment
WMS	Weill-Marchesani syndrome