



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Congenital heart defects: from a prenatal perspective

Nisselrooij, A.E.L. van

Citation

Nisselrooij, A. E. L. van. (2024, June 20). *Congenital heart defects: from a prenatal perspective*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3764455>

Version: 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/1887/3764455>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Aangeboren hartafwijkingen (CHD) zijn de meest voorkomende aangeboren afwijking met een incidentie van 6-10 per 1000 pasgeborenen. In een kwart van de patiënten betreft dit ernstige hartafwijkingen, die een operatie of ingreep behoeven binnen het eerste levensjaar. De meerderheid van de neonaten met een ernstige CHD is symptomatisch na de geboorte en wordt hierdoor snel geïdentificeerd. Echter, tijdens routineonderzoek na de geboorte worden in 30% van de neonaten met een ernstige CHD geen afwijkingen waargenomen en worden zij ontslagen uit het ziekenhuis zonder diagnose. In de literatuur wordt een mortaliteitsrisico beschreven tot 30% bij neonaten die onopgemerkt blijven tijdens de ziekenhuisopname. Een langere tijd tot diagnose verhoogt het risico op zowel mortaliteit als morbiditeit in deze gevallen. De timing van klinische presentatie kan aanzienlijk verschillen tussen ernstige hartafwijkingen. Vooral hartafwijkingen die niet afhankelijk zijn van een open ductus arteriosus zullen asymptomatisch blijven na de eerste 72 uur. Cyanose wordt niet vaak klinisch herkend bij milde desaturatie (>80% saturatie), bloedarmoede of donker gepigmenteerde zuigelingen. Tijdige herkenning van CHD is derhalve noodzakelijk om potentieel levensbedreigende situaties of blijvende schade te voorkomen.

Antenatale screening voor CHD

Een prenatale diagnose maakt een geplande bevalling in een tertiaire zorginstelling met optimale behandelingsopties mogelijk. Daarnaast biedt het de mogelijkheid aanvullend genetisch onderzoek te doen om de prenatale counseling te optimaliseren en ouders voor te bereiden. Voorts biedt een prenatale diagnose reproductieve autonomie, en kan het leiden tot het besluit van ouders om de zwangerschap te beëindigen.

Tegenwoordig heeft de meerderheid van de westerse landen een screeningsprogramma om congenitale (hart-)afwijkingen in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap te detecteren. Het structureel echografisch onderzoek (SEO), voor alle zwangeren tussen 18-21 weken zwangerschap, werd in Nederland geïntroduceerd als onderdeel van het bevolkingsonderzoek in 2007. Tijdens dit onderzoek worden alle cardiale doorsnedes systematisch beoordeeld om foetus te identificeren met een (risico op) aangeboren afwijking(en) in een laag-risico populatie en prenatale detectie te optimaliseren. Ondanks gestandaardiseerde richtlijnen en protocollen blijven structurele cardiale afwijkingen de meest gemiste aangeboren afwijkingen. Screeningprogramma's in laag-risico populaties rapporteren detectiepercentages tussen de 30-75% in westerse landen. Daarentegen worden detectiepercentages tot 80-90% beschreven, wanneer vanuit één of enkele centra wordt gerapporteerd. Dit detectie percentage is haalbaar, indien overal in de regio deze omstandigheden

gecreëerd zouden kunnen worden. Het identificeren van aanpasbare factoren die prenatale detectie belemmeren, is derhalve noodzakelijk om de opbrengst van regionale en nationale screeningsprogramma's toe te laten nemen.

Prenatale counseling

Een belangrijk voordeel van een prenatale diagnose is de mogelijkheid om ouders al voor de geboorte te informeren en voor te bereiden. De kwaliteit van prenatale counseling is afhankelijk van de zekerheid van een diagnose en wetenschappelijk bewijs over de te verwachte prognose. Deze kennis is belangrijk voor het optimaliseren van postnatale zorg, en cruciaal voor geïnformeerde besluitvorming in de gevallen waarbij ouders overwegen de zwangerschap te beëindigen.

Beschikbare literatuur richt zich vaak op de prognose van neonaten met een bepaalde hartafwijking na een (succesvolle) chirurgische correctie of ingreep. Foetussen gediagnosticeerd met een aangeboren hartafwijking vormen een significant andere populatie, aangezien degenen die voor de geboorte of in de eerste dagen van hun leven overlijden en om die reden niet aan een operatie toe komen, niet worden geïnccludeerd. Aangeboren hartafwijkingen zijn tevens geassocieerd met de aanwezigheid van comorbiditeiten, waaronder genetische aandoeningen, additionele extra-cardiale afwijkingen of neurologische ontwikkelingsachterstand. Literatuur naar de incidentie van genetische diagnoses onder *foetussen* met een CHD is echter beperkt en relatief verouderd. Recentere technieken als micro-array onderzoek en exoomsequencing zijn in staat ook kleinere duplicaties, deleties en genetische mutaties te diagnosticeren. Beschikbare literatuur beschrijft tot op heden vooral de incidentie van numerieke chromosoomafwijkingen, waaronder trisomieën, triploïdie of specifieke diagnostiek naar het 22q11.2-deletiesyndroom. Om accurate en patiënt-specifieke counseling ten tijde van een prenatale diagnose mogelijk te maken, inclusief het risico op comorbiditeiten, zijn studies naar de prognose van CHD vanuit een foetaal perspectief essentieel, waarbij de kans op genetische oorzaken meegenomen dient te worden.

Dit proefschrift beschrijft factoren, die van invloed zijn op het vermogen om aangeboren hartafwijkingen voor de geboorte op te sporen. Daarnaast wordt de prognose van (verschillende) aangeboren hartafwijkingen vanuit een foetaal perspectief beschreven om prenatale counseling en postnatale zorg te verbeteren.

Prenatale detectie

Deel I van dit proefschrift richt zich op het evalueren van factoren en identificeren van oorzaken voor het niet detecteren van aangeboren hartafwijkingen ten tijde van de SEO (ook wel '20 weken echo' genoemd). In **hoofdstuk 2** beschrijven we een case-

control studie waarbij patiënt-specifieke karakteristieken en omstandigheden, de ervaring van de echoscopist en kwaliteit van de beelden van de '20-weeken echo' wordt vergeleken tussen prenataal gedetecteerde en niet-gedetecteerde foetussen met een aangeboren hartafwijking. Twee experts op het gebied van foetale echocardiografie scoorden de technische kwaliteit van de cardiale doorsnedes, geblyndeerd voor de diagnose en wetenschap of de diagnose voor de geboorte was gesteld. De resultaten van deze studie tonen aan dat omstandigheden, zoals maternaal BMI of foetale positie, nauwelijks verschilden tussen prenataal gedetecteerde en niet-gedetecteerde foetus. De groep zonder prenatale diagnose scoorde echter significant lager dan de gedetecteerde groep op de kwaliteit van alle verkregen cardiale afbeeldingen. Een gebrek aan aanpassingsvermogen, bij het uitvoeren van een cardiale scan in gevallen met afwijkende anatomie, leek de belangrijkste oorzaak voor een gemiste prenatale diagnose (49%), gevolgd door een onvermogen om de hartafwijking te herkennen (31% van de onopgemerkte foetus). Prenatale detectie bleek niet haalbaar bij 20% van de niet-gedetecteerde foetus, omdat de hartafwijking niet zichtbaar was ten tijde van de SEO ondanks *adequate* cardiale scans. Bovendien lijkt de ervaring van de echoscopist en het centrum ook bijdragend aan een betere kwaliteit van de cardiale echo en daarmee de prenatale detectie van CHD.

Prognose

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de prognose van verschillende aangeboren hartafwijkingen vanuit een foetaal perspectief. In **hoofdstuk 3** onderzochten we in een cohort studie de incidentie van genetische diagnoses onder aangeboren hartafwijkingen, zowel geïsoleerd als niet-geïsoleerd, en evalueerden we de impact van deze diagnoses op mortaliteit en morbiditeit. Na exclusie van casus met een aneuploidie, werd een andere genetische diagnose gevonden in 16%. Dit betrof een copynombervariatie (CNV) in 10% en een genetische mutatie of variatie in 6% van euploïde foetus. Genetische diagnoses bleken sterk geassocieerd met de aanwezigheid van additionele structurele afwijkingen, dysmorphieën en kwamen het vaakst voor bij foetus met een interruptie van de aortaboog, pulmonalis atresie en een ventrikel- of atrioventriculair septumdefect. De aanwezigheid van een genetische diagnose bij CHD foetus bleek het risico op mortaliteit te vergroten, alsmede de kans op morbiditeit en ontwikkelingsachterstand postnataal. Gezien de incidentie en impact van genetische variaties, niet detecteerbaar met conventionele technieken, concluderen wij dat exoom sequencing aangeboden dient te worden bij foetussen met een normale micro-array analyse, en zeker bij patiënten met een niet-geïsoleerde CHD.

Naar aanleiding van een 'Letter-to-the-Editor', verstrekken we in **hoofdstuk 4** in het bijzonder het percentage genetische syndromen, die *niet* detecteerbaar zijn met

chromosoom micro-array analyse, onder congenitale hartafwijkingen afzonderlijk en uitgesplitst naar geïsoleerde en niet-geïsoleerde casus. Hieruit bleek dat exoom sequencing een bijzonder hoog rendement heeft bij foetus met conotruncale afwijkingen, links-isomerisme en rhabdomyomen.

Neurologische ontwikkelingsachterstand komt vaak voor bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen. In **hoofdstuk 5** rapporteren we een retrospectieve cohortstudie die de impact van extra-cardiale pathologie op de hoofdontwikkeling van de foetus, als marker voor hersenontwikkeling, evalueert in relatie tot de foetale groei in het algemeen. Foetus met een CHD werden verdeeld in een geïsoleerde en niet-geïsoleerde groep. De niet-geïsoleerde groep werd verder onderverdeeld in 3 groepen: genetische syndromen (1), extra-cardiale (2) of placentaire afwijkingen (3). Een mixed-lineaire regressie analyse werd gebruikt om de foetale groei in de loop van de tijd te bestuderen. De foetale hoofdontwikkeling van niet-geïsoleerde CHD foetus was significant kleiner ten opzichte van geïsoleerde foetus bij 20-weeken zwangerschap, wat significant verder afnam met het vorderen van de zwangerschap. Placenta-gerelateerde afwijkingen en genetische syndromen lijken een belangrijke verklaring voor de beperkte (hoofd)groei onder foetus met een CHD. Dit effect lijkt onafhankelijk van de impact van de CHD op flow of oxygenatie naar het foetale brein.

De laatste hoofdstukken van dit proefschrift richten zich op prenatale diagnoses die moeilijk antenataal te counselen zijn door het ontbreken van informatie over de prognose vanuit een prenataal perspectief. **Hoofdstuk 6** beschrijft een case-control studie naar de postnatale uitkomsten van foetus met een geïsoleerde ventriculaire disproportie als antenatale marker voor de ontwikkeling van een coarctatio aortae. In dit cohort ontwikkelden 60% van deze foetus postnataal echter géén coarctatio van de aorta, maar presenteerden zich met andere (prenataal niet-gedetectede) structurele afwijkingen of pulmonale of transitie-problemen. Postnatale monitoring is derhalve aangewezen en prenatale counseling dient zowel het risico's van een coarctatio aortae alsmede andere afwijkingen en neonatale complicaties te bespreken.

Hoofdstuk 7 beschrijft een cohortstudie en systematisch literatuuronderzoek naar de neonatale uitkomsten en het risico op genetische diagnoses, extra-cardiale afwijkingen en ontwikkelingsachterstand onder foetus met truncus arteriosus (CAT). Ouders kozen in bijna de helft van de gevallen voor beëindiging van de zwangerschap. Na exclusie van deze casus, betrof het risico op intra-uterien overlijden of neonatale sterfte 40% onder doorgaande zwangerschappen. Verder was er sprake van significante morbiditeit bij helft van de overlevenden, waaronder het 22q11-deletiesyndroom, het Adams-Oliver-syndroom, intestinale atresie en neurologische ontwikkelingsachterstand. In de andere

helft van de overlevenden (of 30% van doorgaande zwangerschappen) kwam de CAT geïsoleerd voor en werd een normale ontwikkeling gezien.

In **hoofdstuk 8** presenteren we een internationale case serie van foetussen gediagnosticeerd met een aorto-linkerventriculaire tunnel (AVLT) om informatie te vergaren over de uitkomst van deze zeldzame hartafwijking vanaf de antenatale diagnose. Echocardiografische kenmerken van een AVLT betreffen een vergrote cardiothoracale ratio (95%), linkerventrikel eind-diastolische diameter (90%) en een dysplastische aortaklep (90%). Extra-cardiale afwijkingen komen zelden voor (5%). Alle casus die resulteerden in foetale sterfte, vertoonden tekenen van hydrops vóór 24 weken zwangerschap of ten tijde van autopsie. In afwezigheid van foetale hydrops lijkt een ALVT echter een goede prognose te hebben.

Conclusie en toekomstperspectief

Kennis over de volledige ontwikkeling, beginnend in de foetus, is essentieel om de zorg voor kinderen met een CHD te kunnen verbeteren. Vanwege de zeldzaamheid van individuele cardiale afwijkingen en de snelle innovaties op gebied van diagnostiek en behandeling is financiële ondersteuning essentieel om een groot nationaal CHD-register te ontwikkelen en te behouden. Zo'n register levert over een paar jaar essentiële gegevens om de prestaties van de nationale screening te monitoren en betrouwbaar over de uitkomsten te kunnen rapporteren en counsellen.

Vroege identificatie van casus kan optimale zorg voor foetus en pasgeborenen met een CHD bevorderen. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de effectiviteit van nieuwe strategieën om prenatale detectie van CHD te verbeteren, waaronder training in abnormale casus of psychologische interventies om verwijzingen naar gespecialiseerde centra te optimaliseren. Evaluatie van de toepasselijkheid van kunstmatige intelligentie is wenselijk, aangezien dit echoscopisten kan helpen bij het herkennen van foetale cardiale afwijkingen, zowel in westerse als niet-westerse gebieden wereldwijd.

Prenatale counseling voor CHD vereist voldoende kennis vanuit een foetaal perspectief, aangezien de prognose van foetus met een CHD significant kan verschillen van de prognose van pasgeboren of post-chirurgische neonaten. Toekomstige studies dienen de prognose van een (cardiale) diagnose derhalve altijd te relateren aan het tijdstip van diagnose. Indien beschikbare literatuur wordt geëvalueerd, dienen counsellors zich hiervan bewust te zijn.

Tot slot dienen ouders al in een vroeg stadium voorgelicht te worden over de impact van (aanvullende) genetische diagnoses bij foetus met een CHD, gezien de snel evoluerende

technieken en mogelijkheden voor prenataal genetisch onderzoek. Toekomstig onderzoek is gewenst om een balans na te streven tussen het optimaliseren van snelle en complete genetische tests voor alle varianten, het beperken van de potentieel negatieve gevolgen en mogelijkserwijs het ontwikkelen van functionele testen om de vertaling van genetische resultaten naar hun bijbehorende fenotype te kunnen maken.