

Uitwerking tekst van de presentatie “Ernstige Hypertrofische cardiomyopathie” door Dr. Jos Draaisma, Radboudumc.

26 maart 2022, Contactdag Stichting Noonan Syndroom, Putten

Speciaal voor deze dag waren schrijftolken aanwezig zodat een slechthorende deelneemster het goed kon volgen. Wij zijn hen er zeer erkentelijk voor dat zij hun (ruwe) tekst beschikbaar hebben gesteld zodat de workshop uitgebreid kon worden uitgewerkt.

Deze tekst moet worden gelezen samen met de power point presentatie.

Dr. Jos Draaisma sprak over de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van Ernstige Hypertrofische cardiomyopathie.

Eerst plaatst Dr. Draaisma het geheel in tijdsperspectief: In de 60-er jaren beschreef de Amerikaanse cardiologe Dr. Noonan kinderen met een hartafwijking en een opvallend uiterlijk. Dit werd uiteindelijk het Noonan Syndroom. Momenteel zijn er zoveel varianten bekend dat we spreken over de Noonan syndroom spectrum aandoeningen. (inclusief CFC en Costello syndroom)

Het komt vaak voor. Tot voor kort dacht men dat het dominant erfelijk was; Als een ouder het heeft, heeft een kind 50% kans het ook te krijgen. Nu blijkt uit onderzoek dat ouders drager kunnen zijn, zij hebben het niet maar hun kind wel. Kans is 25% als beide ouders drager zijn. Dit geldt alleen voor LZTRN1 variant.

Sinds 2001 kennen we van het PPTN11 gen. Verder werd het op basis van eigenschappen (schema Ineke van der Burgt) klinisch vastgesteld. Er worden steeds meer betrokken genen gevonden maar 20 % kan nog niet genetisch worden bewezen.

Ras/MAPK pathway. En er komen prikkels van buiten, die groeifactoren in de cel bevorderen. Er is geen uitval van functie maar versterking van functie. Dr. Draaisma legt uit hoe de “weg” normaal verloopt en hoe dit bij Noonan gaat

Het is een hele pathway, een weg, die behandeld wordt om het systeem te stimuleren.

Wat we ook steeds meer weten is de weg die we normaal bewandelen we op de RAS MAP K pathway.

De weg langs de linker kant wordt soms ook bewandeld, maar dat is moeilijk als we een medicijn hebben dat aan de rechterkant kan ingrijpen. Als hij dan ingrijpt en dan net als in de file, je denkt: “ik wil de file niet in” dan neemt je een andere weg. We denken dat het vaker gebeurt dan we dachten dat de andere weg wordt gekozen. Sinds kort weten we ook dat er nog andere vormen zijn. Leopardsyndroom (nu: NMNL), ook een variant op Noonan, kiest bv de andere weg.

Bij een aantal van deze gen afwijkingen, als die niet bij alle cellen in het lichaam zitten, dan kan het ergens in het leven kanker geven, en het komt veel bij de ras/mapk pathway.

Bij 60% van alle tumoren is deze pathway betrokken dat is vervelend maar voor Noonan Syndroom ook gunstig.

Fabrikanten willen graag medicijn te ontwikkelen voor kanker, en er zijn genoeg patiënten. Dat betekent dat de laatste jaren deze pathway in trek is en dat fabrikanten zoeken naar medicijnen die behandelen bij kankers. Hier kan voor, een klein deel van de Noonan patiënten een mogelijkheid in zitten. (bij het schema over soorten kankers: JMML kan bij Noonan syndroom voorkomen)

Op dia 10 zie je de hartafwijkingen die bij Noonan Syndroom Spectrum Aandoeningen voorkomen.

Dr. Draaisma heeft het nu specifiek over hypertrofische cardiomyopathie.

Hypertrofische Cardiomyopathie is de verdikking van de hartspier. Het komt veel voor, vaak is het niet zo ernstig. (zie dia 11 en 12) Het kan zijn dat de linker of rechter of beide kanten verdikt zijn.

Normaal is het altijd de linkerkant, maar bij Noonan kan het links of rechts of beide zijn en vervelend is dat je ook lymfe afwijkingen erbij kunt hebben die de interactie aangaan.

Doordat de hartspier verdikt is, kan het bloed er niet goed in en uit. Vooral natuurlijk als het ernstig verdikt is.

Tot nu toe, waren er nog niet zoveel oplossingen voor, de oplossing was omdat de kinderen moeite hadden met zelf drinken: sondevoeding, een Beta blokker zodat het hart minder klopt en er rust kwam, en operatie, waar je een stuk spier eruit haalt. Het grote probleem is dat in sommige gevallen de spier weer aangroeit, en de kans op sterfte daarmee groter is. De hartoperatie is een mogelijkheid maar doen we liever niet.

En nu de medicijnen komen die de pathway kunnen beïnvloeden, kijken we hoe we de snelheid van die weg kunnen remmen. Het blijkt dat het kan, bij muizen, bij sommige genafwijkingen. Er zijn ook gevalbeschrijvingen van mensen die het hebben gebruikt. Het middel staat nog niet geregistreerd, wordt niet vergoed voor deze aandoening maar de fabrikant is bereid om het middel (trametinib) te geven voor de patiënt. Het is een zeer kostbare behandeling.

En bij de ene variant hebben we het 2 jaar nodig, en bij de andere nog langer. Een nadeel is dat de werking niet alleen op de hartspier van invloed is maar overal iets kan veroorzaken. En één van de cellen in ons lichaam die hard groeit is de huid, dus mensen die het medicijn krijgen, krijgen vaak huidafwijkingen.

Er is ook nog een ander middel dat de RASk map pathway kan remmen maar dit remt in veel meer delen van het lichaam.

Er is nu alleen veel ervaring met dit middel bij huidkanker patiënten.

Sinds vorig jaar mogen we experimenteren met 25 kinderen en jongvolwassenen in de Wereld! Het artikel is nog niet gepubliceerd, u krijgt nu data van nog niet gepubliceerde gegevens van 17 instituten uit de hele wereld. (dia 25-33)

Het zijn allemaal rijke landen waar het mogelijk is dit soort therapieën toe te passen.

Hoe oud waren de kinderen, meeste jonge zuigelingen.

Een aantal waar de 2e helft van het eerste jaar, en een aantal ouder, en ook kinderen die al aan het hart geopereerd werden, die hadden een operatie gehad en de spier was weer gaan groeien, en was het: wat gaan we nu doen?

En bij één zijn beide wegen te gebruiken. Dat is spannend als je alle vlucht wegen die het lichaam heeft afsluit? Wat gebeurt er met de cellen die geen aandoening hebben daar weten we weinig van.

Hoe dik waren die hart spierweefsel? vier komma 7 keer zo dik! Dus heel erg veel! Zowel aan linker en rechter kant 60% linker, 30% rechter en 70% beide kamer. Dat is heel bijzonder als de dat bekijkt. Een aantal van de kinderen waren al geholpen met een ballon. Om dat open te krijgen. Of al een operatie van de hartspier. Bij 8 patiënten. Als je een operatie hebt gehad is er littekenweefsel. Dat

maakt het extra spannend of het medicijn werkt en voldoende helpt. Duidelijk is dat alle patiënten heel ernstig ziek waren en niet zouden overleven zonder het medicijn.

Dia 28 en 29 gaan over hartfalen. Dat betekent dat het niet goed werkt.

Op de grafiek ziet u de resultaten Dus in een half jaar ernstige hartafwijking genormaliseerd bij een aantal kinderen.

De kinderen die gestopt zijn, zijn nu 8 maanden zonder medicatie en de verdikking is niet teruggekomen. Het lijkt dus erg positief te zijn.

Tot slot concludeert Dr. Draaisma dat er voorzichtige hoop is op verbetering van ernstige klachten. Het mooie is dat dit het systeem aanpakt en niet de symptomen. De bijwerkingen moet je uiteraard goed afwegen: hoeveel last hebben ze ervan.

Vragen die gesteld werden:

- ik heb zelf Noonan Syndroom en 8 jaar geleden bleek dat ik hartproblemen heb aan de kranssladers. Komt dit vaker voor?

Dat is een probleem, weten niet hoe groot het is. Er zijn verschillende patiënten, kinderen en volwassenen. Verwijding en vernauwing. En wat er gaat komen is dat eraan gedacht moet worden. Maar niet dat er echo, maar MRI moet gemaakt worden. Dat staat er niet standaard in.

Het komt voor en lijkt vaker voor de komen. Er zijn nieuwe Europese richtlijnen in de maak. Daar staat het nog niet in, maar de discussie is nog niet klaar dus het is nog mogelijk dat het erin komt.

Maar veel meer dan denk eraan ernaar te kijken via een MRI zal het nog niet worden.

-Weet je al meer voor volwassenen met betrekking tot dit middel?

Nee, er is discussie over, Ernstige hypertrofische cardiomyopathie komt meestal bij zuigelingen voor.

Wel bij volwassenen, maar dan is het stabiel en neemt meestal niet toe, er is tot nu toe geen volwassene behandeld, maar het kan komen dat het gaat gebeuren.

Er zijn ook andere redenen om het middel te gaan gebruiken, verdikte zenuwen, dat wordt niet gedaan nog, maar wordt wel over nagedacht, en dat is een probleem wat met name bij volwassenen voorkomt. Maar dit is een ander uitgebreid onderwerp.

Het is nog niet zover, maar we staan aan het begin van het gebruik met dit middel.

-Kan het middel ook bij andere problemen van Noonan worden ingezet?

Ja, maar dat weten we nu nog niet, bij kanker richt het op die cellen, want de normale cellen hebben die snelheid niet, die rijden 50 en hoeven niet gestopt, maar bij Noonan rijden allemaal 120 en maar dat betekent dat alle cellen naar 50 gaan, ook bij cellen die dat niet nodig hebben.

- Mijn dochter had JMML. Valt iets te zeggen over het leven wanneer de kanker zich kan openbaren.

JMML komt bij sommige gen typen veel voor, vooral op jonge leeftijd.

Bij ander typen is het dat het over gaat, maar daar ben je niet zeker van, maar het heeft geen relatie met ander typen kankers later.

- Kan het terug komen?

Voor zover we weten niet!

Er is pas vanaf 2010 informatie over bewaard. Als iemand het eerder gehad heeft maar dat is niet gedocumenteerd weten we niet wat er bij die persoon op latere leeftijd is gebeurd. Dat maakt het lastig.