
Rol van Klinische Genetica in de praktijk:

Cystic Fibrosis

Klinische genetica is een belangrijk en nog steeds groeiend medisch specialisme. Vragen gesteld aan klinisch genetici hebben onder andere betrekking op 'hoeveel kans heb ik op een bepaalde erfelijke aandoening', zoals borstkanker. Ook bij een kinderwens kan het belangrijk zijn om vooraf te weten wat de kans is op een kind met een erfelijk aandoening, zoals Cystic Fibrosis. Genetic counseling ofwel het zorgvuldig beantwoorden van dergelijke vragen en begeleiden van de betrokkenen is van groot belang.

DOOR PROF. DR. CONNIE SCHRANDER-STUMPEL

Klinische Genetica heeft veel raakvlakken met andere medische specialismen. Dit komt doordat heel veel aandoeningen al of niet geheel genetisch bepaald zijn. Elk universitair medisch centrum heeft anno 2011 een polikliniek klinische genetica. Van daaruit worden er in toenemende mate ook spreekuren in perifere ziekenhuizen gehouden.

De klinisch geneticus heeft expertise in het diagnosticeren van zeldzame aandoeningen. Daarnaast behandelt de klinisch geneticus allerlei erfelijkheidsvragen. Deze kunnen betrekking hebben op allerlei aandoeningen bij een persoon zelf, maar ook over het voorkomen van een bepaalde mogelijk erfelijke aandoening bij een kind of bij

iemand in de familie. Een goede en liefst vroegtijdige diagnose is dan essentieel om goed erfelijkheidsadvies te kunnen geven.

Erfelijkheidsvragen worden in het algemeen gesteld met een bepaald doel. Dit doel is vaak gerelateerd aan kinderwens: 'hoe hoog is het risico om een kind met een bepaalde aandoening te krijgen?' Ook het eigen risico kan een doel zijn: bijvoorbeeld 'hoe groot is de kans dat ik borstkanker krijg', want dat is bij mijn moeder en tante voorgekomen.

Cliënten komen met hun vragen op de polikliniek klinische genetica. Tijdens het intake gesprek worden de vragen zorgvuldig in kaart gebracht. Er wordt een stamboomtekening gemaakt en, als dat nodig is, wordt er lichamelijk onderzoek verricht. Gaat het om aangedane



Prof. dr. Connie T.R.M. Schrander-Stumpel is hoofd van de Polikliniek Klinische Genetica van het Maastricht UMC+. Na haar opleiding tot kinderarts in Amsterdam werd zij klinisch geneticus in Maastricht. In 1995 promoveerde zij op een proef-

schrift over X-gebonden hydrocephalus. Sinds 2002 is zij Hoogleraar Klinische Genetica, in het bijzonder voor de syndroomdiagnostiek en specifieke ontwikkelingsstoornissen. Zij is bijzonder staflid in diverse regionale ziekenhuizen zoals Atrium Medisch Centrum in Heerlen, Maxima Medisch Centrum Veldhoven en Orbis Concern in Sittard. Ze is lid van het ild care team van het MUMC+. Momenteel heeft zij 3 promovendi. Ze is de (co)auteur van meer dan 160 peer review artikelen. e-mail: c.schrander@mumc.nl

familieleden, dan worden de relevante medische gegevens bij andere specialisten en/of huisarts opgevraagd. Dat kan alleen met toestemming van de betrokkenen. Genoomanalyse (chromosomenonderzoek en/of DNA onderzoek) wordt aanvullend verricht als dat aan de orde is; voor stofwisselingsonderzoek geldt hetzelfde. De klinisch geneticus werkt daarvoor dus nauw samen met de klinisch genetische laboratoria.

Genetic counseling

Na een uitgebreide inventarisatie en analyse volgt er een conclusie over het mogelijke herhalingsrisico. Het kan gaan om het risico voor een volgend kind, maar ook om het risico voor de persoon zelf. Als het herhalingsrisico verhoogd is, dan worden de verschillende handelingsopties uitvoerig besproken. De klinisch geneticus probeert daarbij de cliënten zo goed mogelijk te begeleiden naar een keuze die het best bij de adviesvragers past. Er wordt daarbij in generaties gedacht. De klinisch geneticus is zo zowel een begeleider voor de individuele cliënt, als ook voor de betrokken familie.

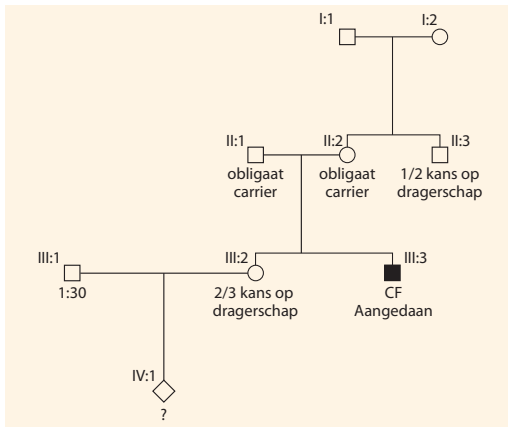
Anno 2011 zijn er veel ontwikkelingen binnen de klinische genetica. De genetische laboratorium diagnostiek heeft een enorme vlucht genomen. Het 'persoonlijk ge-

noom' gaat er aan komen. Het gaat niet alleen meer om zuiver erfelijk bepaalde aandoeningen, die volgens de wetten van Mendel overerven. Het gaat in toenemende mate om complexere mechanismen, waarbij een samenspel van allerlei factoren, waaronder genetische, tot een bepaalde aandoening leidt.

Praktijkvoorbeeld

Hier volgt de rol van de klinisch geneticus bij Cystic Fibrosis (taaislijm ziekte). Cystic fibrose (CF) is een autosomaal-recessief erfelijke aandoening (zie figuur 1) die zich meestal op de kindereleeftijd manifesteert.^{1,2}

Het is een chronische en multi-systeem ziekte. De aandoening uit zich door klachten in het maag-darm kanaal met alveesklier (pancreas) insufficiënte en door luchtwegklachten met herhaalde en ernstige longontstekingen. Ongeveer 1 op de 3600 pasgeborenen in Nederland heeft CF. Rond de 1 op de 30 Nederlanders is drager van deze aandoening. CF wordt veroorzaakt door mutaties in het Cystic Fibrosis Transmembraan conductor Regulator (CFTR gen). Het gen ligt op chromosoom nummer 7. Of er sprake is van deze mutaties is te bepalen met DNA onderzoek. Hiervoor is het gebruikelijk dat 2 buisjes bloed wordt afgenomen.



Figuur 1. Schematische uitleg van de autosomaal recessieve manier van overerving. Met dank aan Vera Hovers, genetisch consulent MUMC+.

Een CF patiënt is te herkennen aan de aanwezigheid van twee mutaties, dus op beide chromosomen nummers 7. Delta-F508 is de meest voorkomende mutatie. In Nederland wordt CF mutatie-onderzoek verricht in twee Academische Centra te weten in Rotterdam en in Groningen (zie www.dnadiagnostiek.nl).³

CF screening in de hielprik

Bij pasgeborenen wordt na enkele dagen bloed afgenomen middels een zogenaamde hielprik. In het bloed wordt onderzoek verricht naar een aantal aandoeningen waarbij een vroege diagnose een meerwaarde voor het kind en de familie heeft. Met krachtige stimulans van de ouder- en patiëntenvereniging voor CF, de NCFs (www.ncfs.nl)⁴, wordt CF hopelijk binnenkort opgenomen in de hielprik voor alle pasgeborenen in Nederland. Op dit moment gebeurt dat in een aantal proefregio's in het kader van wetenschappelijk onderzoek (de CHOPIN studie).

Als we naar de genetic counseling kijken in geval van CF, dan kan het bijvoorbeeld gaan om iemand met CF in de familie (zie casus 1).

Casus 1 Kinderwens bij paar met CF in de familie

Anneke en Peter hebben kinderwens. De broer van Anneke heeft cystic fibrose. Hij is 25 jaar en maakt het redelijk. Wel moet hij veel medicatie innemen voor zijn pancreasinsufficiëntie en luchtwegproblemen. Anneke is nu dertig en heeft vragen over de erfelijkheid van de aandoening. Zij is opgegroeid met haar broer die, hoewel het nu redelijk goed gaat, als kind toch vaak opgenomen is geweest en nog steeds een behoorlijke ziektelast ervaart. Anneke en Peter worden voor genetic counseling naar de polikliniek Klinische Genetica van het academisch ziekenhuis verwezen.

Daar wordt tijdens de intake besproken wat de vragen van het paar zijn. Zij bespreken hun zorgen om zelf een kind met CF te krijgen. De theoretische (a priori) kansen worden besproken, maar het paar wil DNA-onderzoek bij zichzelf laten verrichten om het risico zeker te weten.

Bij de broer van Anneke was vroeger DNA-onderzoek verricht en hij heeft tweemaal de delta-F508 mutatie. De ouders van Anneke en Paul zijn drager.

Anneke heeft 2/3 (66%) kans om ook drager te zijn, zie figuur 1. Peter, die geen familie van Anneke is, heeft het bevolkingsrisico van ongeveer 1 op 30. DNA-onderzoek leert dat Anneke draagster is van de delta-F508 mutatie. Peter is geen drager van het CF mutatiepaneel dat door het DNA-laboratorium in Rotterdam onderzocht is.³

De conclusie is dat zij een zeer lage restkans hebben om een kind met CF te krijgen.

Met deze informatie zijn zij voldoende gerustgesteld en durven een spontane zwangerschap aan.

Het kan ook gaan om een aangedaan kind met CF en verdere kinderwens bij de ouders (casus 2).

Casus 2

Kinderwens echtpaar met kind met CF

Op grond van recidiverende luchtweginfecties en een afwijkende zweetest werd bij Mike de diagnose CF gesteld toen hij zes maanden oud was. Hij is het eerste kind van gezonde ouders, die geen familie van elkaar zijn. Zijn ouders, Maria en Frans, zijn beide drager van de aandoening. Mike heeft een homozygote delta-F508 mutatie en Maria en Hans zijn allebei drager van een enkel delta-F508 mutatie. Mike is hun eerste kind en ze willen graag een gezond volgend kind krijgen. Met hun vragen rondom kinderwens worden zij door de huisarts verwezen naar de polikliniek Klinische Genetica voor genetic counseling. Voor hun situatie geldt 25 procent kans op herhaling bij elke baby. Zij willen alle handelingsopties bespreken die er zijn om een volgend kind zonder CF te krijgen (zie kader tekst). De optie van een donorzaadcel dan wel een donoreicel is voor hun geen geschikte optie. Ook prenatale diagnostiek en dan een afbreking van de zwangerschap valt voor hen meteen af. Zij willen verder geïnformeerd worden over de mogelijkheden van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Een vervolgesprek op het PGD spreekuur wordt gepland, om daar specifiek verder over te praten.

Bij de intake voor PGD krijgen Maria en Hans alle informatie over de mogelijkheden en praktische consequenties die met een PGD samen hangen. Het betekent

een reageerbuisbevruchting (IVF), waarbij in het laboratorium, op een eencellig niveau en na grondige voorbereiding voor hun specifieke situatie, vastgesteld zal worden of de komende baby weer homozygoot is voor de delta-F508 mutatie of niet.

Na rijp beraad besluiten Maria en Frans om PGD aan te vragen. De voorbereiding gaat van start en het blijkt voor hun individuele situatie technisch mogelijk om deze techniek toe te passen. In de eerste cyclus wordt Maria niet zwanger, in de tweede cyclus wel. Inmiddels is een gezonde zoon geboren zonder CF.

Als een persoon met CF zelf opgroeit en aan kinderwens toekomt, dan wordt besproken dat elke toekomstige zoon of dochter per definitie zelf drager is. Iemand met CF heeft immers 2 mutaties, zie figuur 1. De kans om een kind met CF te krijgen hangt af van de partner. Deze partner kan op CF mutaties onderzocht worden. Als de partner ook drager is van een CF mutatie, dan bestaat er een risico van 50% om een kind met CF te krijgen en 50% kans op dragerschap.

De kans voor iemand met CF om een kleinkind met CF te krijgen hangt af van de partner van het kind. Deze partner kan op CF mutaties onderzocht worden. Als er bij de partner geen mutatie gevonden wordt, daalt de kans op een kind met CF tot lager dan 1:500. Mocht de partner wel drager van CF zijn, dan bestaat er 25% risico op een kind met CF, 50% kans op dragerschap en 25% kans op een kind zonder mutatie.

Handelingsopties voor paren met een 25% kans op een kind met CF

Als beide personen van een paar drager voor CF zijn, is er 25 procent kans om een kind met CF te krijgen. De handelingsopties lopen dan uiteen van het afzien van kinderen tot het accepteren van een kind met CF. Het kiezen voor een donor eicel dan wel een donor zaadcel wordt ook besproken. Dan is er de optie van prenatale diagnostiek.

Hierbij wordt mutatieonderzoek in een vlokentest verricht. Als de foetus CF blijkt te hebben, kan een afbreking van de zwangerschap worden overwogen. Maar ook pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) na een reageerbuisbevruchting (IVF) behoort voor deze paren tot de te bespreken mogelijkheden. PGD is een laboratorium test in een enkele cel die van het pre-embryo (6-8 cellig stadium in de reageerbuis situatie) afgenomen is. In die ene cel wordt

dan onderzocht of het pre-embryo CF heeft of niet. PGD wordt in Nederland alleen in Maastricht verricht. De IVF zelf kan ook in enkele andere centra (Groningen en Utrecht) verricht worden; via een koerierfunctie wordt dan de daadwerkelijke pre-implantatie genetische diagnostiek in Maastricht verricht (zie ook www.pgdnederland.nl).⁵

Paren die familie van elkaar zijn, bijvoorbeeld een neef-nicht relatie, hebben een verhoogd risico op een kind met een autosomaal recessief erfelijke aandoening. Er kan immers een zelfde mutatie van een gezamenlijke voorouder bij man en vrouw gekomen zijn. Als een dergelijk paar om CF mutatie onderzoek vraagt, dan kan dat.

Maar ook aanstaande ouders, die geen familie van elkaar zijn en ook waar geen CF in de familie voor komt, kunnen een dragerschapstest op CF aanvragen bij een klinisch geneticus. Dit dragerschaponderzoek wordt per 2011 aangeboden en verricht bij de afdeling Klinische Genetica van VU Medisch Centrum te Amsterdam (zie www.vumc.nl/afdelingen/cf-dragerschapstest/).⁶

Als dit in een preconceptionele (voor de zwangerschap) fase gebeurt, kunnen paren die allebei drager zijn zich rustig voorbereiden en alle handelingsopties overwegen (zie ook www.zwangerwijzer.nl).⁷



Voor de praktijk

Voor erfelijkheidsvragen op alle terreinen kunnen cliënten terecht bij de klinisch geneticus. In de meeste gevallen is de huisarts de verwijzer, maar dat kan ook een andere specialist zijn. Mensen kunnen ook zichzelf aanmelden met hun erfelijkheidsvragen. Ook het diagnosticeren van zeldzame genetische aandoeningen hoort bij het werkterrein van de klinisch geneticus. Dit gebeurt in de regel op verwijzing van een andere specialist, die hulp vraagt bij de diagnostiek. De diverse aspecten van genetic counseling bij Cystic Fibrosis bevatten informatieverstrekking over kansen en begeleiding bij het zoeken naar de beste handelingsoptie als er een verhoogd risico bestaat. Aangezien de overerving van CF bekend is, is het mogelijk om een advies op maat te geven. Erfelijkheidsvoorlichting en genetisch laboratoriumonderzoek wordt in principe door de zorgverzekeraars vergoed. Bij twijfel wordt geadviseerd de polis goed na te kijken.

Referenties

1. Bulling B, Ogle R. Genetic Counselling Issues in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2010; 11:75-79.
2. Schrandt-Stumpel CTRM, Hendriks JJE, De Nijs Bik H. Cystic fibrosis in: *Klinische Genetica*, eerste editie (2005). Bohn Stafleu Van Loghum. Hoofdstuk 11, pagina 113-120.
3. www.dnadiagnostiek.nl
4. www.ncfs.nl
5. www.pgdnederland.nl
6. www.vumc.nl/afdelingen/cf-dragerschapstest/
7. www.zwangerwijzer.nl

