

Vragen over genetica in de preconceptiezorg

M.C. CORNEL

INLEIDING

In 2007 adviseerde de Gezondheidsraad over preconceptiezorg.¹ De minister van VWS is van plan werk te maken van preconceptiezorg, en wil daarin de bestaande partijen (verloskundige, huisarts, gynaecoloog) een plaats geven. Hoewel veel aspecten van de implementatie nog zullen worden uitgewerkt, lijkt het duidelijk dat er de komende jaren meer paren het spreekuur van de gynaecoloog zullen bezoeken met vragen vóór de conceptie. Ook momenteel is preconceptiezorg aan de orde op het spreekuur van de gynaecoloog, bijvoorbeeld bij fertiliteitsproblemen en bij mensen die voor controle komen na een zwangerschap. De nacontrole van een zwangerschap kan het preconceptieconsult voor de volgende zwangerschap zijn. Preconceptiezorg omvat een breed terrein van leefstijladvies (roken, alcohol, drugs, obesitas), vaccinatiestatus, ziekten (zoals diabetes en epilepsie), blootstelling aan stoffen (oplosmiddelen in beroepsituaties, medicatie met mogelijk teratogene effecten) tot en met het genetisch profiel.² In dit artikel bespreken we twee soorten vragen over erfelijkheid: in de eerste plaats vragen naar aanleiding van het vóórkomen van aandoeningen in de familie, in de tweede plaats vragen rond genetische screening, met name vragen rond de identificatie van dragers als neveneffect van de hiepprik en vragen rond herkomst van voorouders.

HET ZIT IN MIJN FAMILIE

Paren die voor preconceptiezorg komen, kunnen allerlei ziektes in de familie hebben. Soms zouden paren prenataal onderzoek willen om te weten of hun kind de aandoening in de familie heeft. In andere gevallen willen ze vooral weten of er een ver-

hoogd risico is. Wanneer er mogelijk een hoog risico voor herhaling van een ernstige aandoening is, zou u verwijzing voor genetic counseling kunnen voorstellen. De adressen van afdelingen klinische genetica zijn te vinden via www.vkgn.org. De werkwijze van een klinisch geneticus omvat het nauwkeurig vaststellen van de diagnose, waarbij een diagnose als 'mentale retardatie' nader gespecificeerd dient te worden tot bijvoorbeeld 'downsyndroom door een translocatie', 'een mutatie in het gen voor fragile X-syndroom', of 'maternale PKU'. In het eerste geval behoort een vlokentest met aansluitend karyotypering (chromosomenonderzoek) tot de mogelijkheden, in het tweede geval een vlokentest met aansluitend DNA-onderzoek naar de specifieke mutatie, en in het derde geval is er alleen een verhoogd risico voor patiënten met PKU die zich niet strikt aan het dieet houden; gezonde vrouwelijke familieleden hebben echter geen verhoogd risico op deze vorm van mentale retardatie. Een klinisch geneticus is niet tevreden met een diagnose die de symptomen beschrijft, maar werkt toe naar een diagnose die de oorzaak van de aandoening beschrijft. Na het vaststellen van de etiologische diagnose kan het herhalingsrisico voor de adviesvragers worden vastgesteld, waarna de eventuele reproductieve keuzemogelijkheden (zoals prenataal onderzoek) kunnen worden besproken.

Soms is er een aandoening in de familie die frequent voorkomt, minder ernstig is, en een laag herhalingsrisico heeft, en waarvan de gynaecoloog zelf voldoende kennis heeft om de gevolgen van de aandoening voor een volgende zwangerschap met de (toekomstige) ouders te bespreken. Ook kan het voorkomen dat een paar liever niet verwezen wordt voor genetic counseling. Een lastige vraag is de afbakening van

de eigen competenties ten opzichte van die van de klinisch geneticus. In het algemeen is de vraag relevant of het om een aandoening gaat met een chromosomale, monogene of multifactoriële etiologie. Bij een chromosomale aandoening zal de uitslagbrief vaak vermelden wat de consequenties zijn van de uitslag. Een standaardtrisomie 21 bij een kind of foetus zal slechts voor de moeder leiden tot een ander beleid (indicatie chromosomenonderzoek bij een volgende zwangerschap) en bij familieleden die verderop in de stamboom zitten (zoals broer of zus van de ouders) geen gevolgen hebben. Het opvragen van de uitslag van het chromosomenonderzoek kan dus nuttig zijn.

Zeer in het algemeen gesproken gaan monogene aandoeningen gepaard met de hoogste herhalingsrisico's. In de catalogus *Online Mendelian Inheritance in Man* (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/) is snel na te zoeken welke aandoeningen bijvoorbeeld autosomaal dominant of geslachtsgebonden kunnen overerven. Een autosomaal recessieve aandoening ver weg in de familie zal wanneer er geen sprake is van consanguïniteit, in het algemeen tot minder risico's leiden dan een geslachtsgebonden of autosomaal dominante aandoening. Wanneer een geslachtsgebonden aandoening (zoals duchennespierdystrofie of hemofilie) in een familie voorkomt, en tussen uw patiënte en de aangedane zoon zitten alleen maar vrouwen, dient u bedacht te zijn op draagsterschap en is verwijzing naar een klinisch genetisch centrum geïndiceerd. Bij meer en meer aandoeningen wordt bekend dat het typische patroon van een monogene overerving niet helemaal klopt, maar dat er bijvoorbeeld verminderde penetrantie kan zijn (iemand draagt wel de aanleg, maar kreeg de ziekte niet). Dat kan met name bij het fragile X-syndroom en erfelijke

tumoren regelmatig optreden. Multifactoriële aandoeningen zullen vaak tot relatief lage herhalingsrisico's leiden (bijvoorbeeld enkele procenten bij een eerder kind met een neuraalbuiscdefect of aangeboren hartafwijking), maar kunnen nog steeds een indicatie voor prenataal onderzoek zijn wanneer de aandoening bij eerste- of tweedegraadsverwanten van het toekomstige kind voorkomt. Soms kan verwijzing voor klinisch genetisch onderzoek ten slotte raadzaam zijn wanneer er meerdere symptomen zijn, en een syndroom uitgesloten moet worden (bijvoorbeeld een kind met een hartaandoening dat daarnaast een psychomotorische retardatie heeft).

IS PGD MOGELIJK?

Er is enkele jaren geleden discussie geweest over de vraag wanneer preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD, embryoselectie) aangeboden kan worden. In Nederland is er momenteel één UMC dat embryoselectie uitvoert: Maastricht. Wel kan de voor PGD noodzakelijke ivf-behandeling in het UMC Groningen of Utrecht worden uitgevoerd, zodat patiënten minder ver hoeven te reizen. Ook de voorbereidende gynaecologische onderzoeken kunnen in Utrecht en Groningen plaatsvinden.

Zeer in het algemeen is PGD mogelijk, wanneer prenatale diagnostiek en selectieve abortus mogelijk zijn. Te denken valt aan de ziekte van Huntington, taaislijmziekte (cystic fibrosis, CF), de ziekte van Steinert (myotone dystrofie), spinale spieratrofie, fragiele X-syndroom, thalassaemie en sikkelcelziekte. Het betreft dus zowel ernstige aandoeningen van de kinderleeftijd als aandoeningen die pas op volwassen leeftijd tot symptomen leiden (zoals de ziekte van Huntington).

Staatssecretaris Ross nam in 2006 de adviezen uit het rapport van de Gezondheidsraad *Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening* slechts gedeeltelijk over. Met name over erfelijke kanker besloot zij anders: PGD mocht niet worden toegepast als een positieve testuitslag geen zekerheid, maar slechts een kans op ziekte betekent (ook al kan die kans bij de hier bedoelde vormen van kanker in ernstig belaste families oplopen tot 80% of

meer). Haar opvolgster Bussemaker pakte deze discussie in 2008 weer op, en nadat het kabinet bijna over deze kwestie gevallen was, werd besloten dat erfelijke tumoren wel degelijk een indicatie voor PGD kunnen zijn.

Voor vragen over de (on)mogelijkheden van PGD is het raadzaam direct contact op te nemen met de klinisch geneticus die verantwoordelijk is voor de embryoselectie in het UMC Maastricht.

DRAGERSCHAP EN DE HIELPRIK

Sinds 1 januari 2007 is het neonatale screeningsprogramma (de hielpriek) uitgebreid van drie naar zo'n zeventien ziekten (www.rivm.nl/hielprik/). Eén van de aandoeningen die sindsdien in de hielpriek zitten, is sikkelcelziekte, een afwijking van het hemoglobine (Hb) of hemoglobinopathie (HbP). Om pasgeborenen met de ernstige vorm van sikkelcelziekte te diagnosticeren, wordt *high pressure liquid chromatography* (HPLC) uitgevoerd. In het resulterende patroon van pieken is naast HbF (foetaal hemoglobine; normaal) en HbA (volwassen vorm van normaal hemoglobine) soms ook HbS te zien. Deze techniek levert naast informatie over de ernstige vorm van de ziekte, ook informatie over dragerschap van het kind op. Een ernstig ziek kind kan bijvoorbeeld homozygoot zijn voor het S-allel, en een HbF- en HbS-piek vertonen. Een kind dat drager is, zal een HbF-, HbA- én een HbS-piek hebben. Aangezien dragerschap relevante informatie is voor de ouders, wordt ook dragerschap teruggerapporteerd. Een kind met één sikkelcelallel (S), heeft tenminste één ouder die ook een S-allel heeft. Als het kind drager is, moet de andere ouder in elk geval één normaal allel hebben, maar hij of zij kan op het andere locus eveneens een afwijkende hemoglobineaanleg hebben. Aangezien HbP's veel voorkomen onder bepaalde etnische groepen, en mensen vaak hun partner zoeken binnen deze groepen, is er een aanzienlijke kans dat een volgend kind van het ouderpaar een ernstige vorm van HbP krijgt.

Daar de rapportage over dragerschap in 2007 gestart is, zullen

in toenemende mate paren op het preconceptiesprekeuur en ook zwangeren vertellen dat hun eerdere kind (of familielid) drager is. Wanneer het paar dat wenst, kan direct HPLC van beide ouders worden gedaan. Een reden voor aarzeling zou kunnen zijn dat er twijfel bestaat over het vaderschap. In dat geval lijkt het raadzaam als eerste stap een HPLC van het hemoglobine van de vrouw aan te vragen, aangezien dragerschap soms ook tot milde anemie tijdens een zwangerschap kan leiden. Anemie bij een hemoglobineafwijking dient soms niet met ijzer maar met foliumzuur behandeld te worden. Is de vrouw geen drager, dan moet het dragerschap van het kind uit de familie van de biologische vader komen, maar is er geen verhoogd risico op een ernstige vorm van een HbP voor volgende zwangerschappen van uw patiënte.

DRAGERSCHAP EN HERKOMST VOORoudERS

In het rapport van de Gezondheidsraad over preconceptiezorg wordt aanbevolen een grootschalig proefonderzoek uit te gaan voeren naar dragerschap op cystic fibrosis (CF) en/of HbP's.¹ Paren die allebei voorouders uit West-Europa hebben, zouden zich kunnen laten screenen op CF-dragerschap, paren met voorouders uit Afrika en/of Azië op HbP's. Ongeacht het vervolg van deze aanbeveling zou in de praktijk al rekening gehouden kunnen worden met de herkomst van voorouders. Met name een test op dragerschap van HbP's is goedkoop en gemakkelijk aan te vragen. In tegenstelling tot de situatie die in de vorige paragraaf werd besproken, kan dan al vóór de geboorte van een eerste kind duidelijk zijn of er sprake is van een dragerpaar. Op de internetsite van het hemoglobinepathieënlabo- ratorium van het LUMC is uitgebreide informatie te vinden, ook ten behoeve van patiënten (www.hbpinfo.com). Wanneer beide partners een afwijkende piek in hun HPLC vertonen, is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum raadzaam om de gevolgen van de specifieke Hb-afwijkingen alsmede de reproductieve keuzemogelijkheden met het paar te bespreken.

Overigens zal de erfelijkheidsvoorlichting niet slechts op basis van HPLC-uitslagen plaatsvinden, maar zal dan tevens DNA-onderzoek gedaan worden om zekerheid te verkrijgen over de aard van het afwijkende hemoglobine.

Literatuur

1. Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/19.
2. Stuurgroep zwangerschap en

geboorte. *Een goed begin. Veilige zorg rond zwangerschap en geboorte*. Utrecht, 2009.

SAMENVATTING

Omdat er landelijk meer werk wordt gemaakt van preconceptiezorg, zullen ook gynaecologen hier meer vragen over krijgen. Wanneer er mogelijk een hoog risico op een ernstige aandoening bij het toekomstige kind is, is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum te overwegen. Op grond van symptomen zoekt een klinisch geneticus allereerst een etiologische diagnose. In de catalogus *Online Mendelian Inheritance in Man* is op te zoeken welke aandoeningen een monogene overerving kennen, wat doorgaans tot hoge herhalingsrisico's leidt. Preïmplantatie genetische diagnostiek is in het algemeen beschikbaar voor indicaties waarvoor prenatale diagnostiek beschikbaar is, en wordt in één Nederlands UMC uitgevoerd (Maastricht). De uitbreiding van de hielprik in 2007 heeft, naast de diagnose van ernstige ziekten bij pasgeborenen, ook geleid tot de identificatie van dragers van hemoglobinopathieën. Wanneer één kind drager is, is er een verhoogd risico dat een volgend kind een ernstige vorm van erfelijke bloedarmoede heeft. *High performance liquid chromatography* (HPLC) van de ouders is geïndiceerd. Op grond van de herkomst van de voorouders zou onderzoek naar dragerschap van hemoglobinopathieën vóór een eerste zwangerschap eenvoudig te implementeren zijn voor onze grootste migrantengroepen

door een goedkoop en eenvoudig laboratoriumonderzoek. Alleen dragersparen zouden verwezen moeten worden voor genetic counseling.

TREFWOORDEN

erfelijkheid, genetica, preconceptiezorg, embryoselectie, dragerschap

SUMMARY

The increasing attention for pre-conception care in the Netherlands will lead to an increase of questions to gynaecologists. When there is a potentially high risk for a severe disorder in the infant-to-be, referral to a clinical genetic centre may be considered. Based on symptoms the clinical geneticist will look for an etiological diagnosis. In the catalogue *Online Mendelian Inheritance in Man* disorders with a monogenic pattern of inheritance can be found, which generally have a high recurrence risk. Preimplantation genetic diagnosis is usually available for the same indications as prenatal diagnosis, and is offered in one university medical centre in the Netherlands (Maastricht). The extended newborn screening program (from 2007 onwards) led to the identification of newborns with severe treatable conditions, but also to the identification of newborns who are carriers of hemoglobinopathies. If one child is a carrier, the risk that the next child has a severe hemoglobinopathy is increased. Therefore, HPLC of

the parents is indicated. Based on ancestry, carrier screening for hemoglobinopathies can be implemented relatively easy before the first pregnancy, by offering a simple and cheap laboratory test to our large migrant population. Only carrier couples need to be referred for genetic counseling.

KEYWORDS

heredity, genetics, pre-conception care, preimplantation genetic diagnosis, carrier status

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

AUTEUR

Mevrouw prof. dr. Martina C. Cornel, Hoogleraar Community Genetics & Public Health Genomics, Klinische Genetica/EMGO instituut, VU medisch centrum, Amsterdam en Principal investigator Center for Society and Genomics, Nijmegen

CORRESPONDENTIEADRES

Mevrouw prof. dr. Martina C. Cornel
Klinische Genetica/EMGO instituut
VU medisch centrum
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Telefoon: 020 4448910 (direct) of 4448914 (secre)
E-mail: mc.cornel@vumc.nl