

CYSTIC FIBROSIS IN DE FAMILIE

WETENSCHAP

Erfelijke aandoening

Erfelijke aandoeningen komen regelmatig voor. Op dit moment zijn bijna 6000 verschillende erfelijke aandoeningen beschreven, waarvan bij ongeveer 2100 aandoeningen de erfelijke aanleg (het gen) bekend is^[1]. Navraag naar erfelijke aandoeningen bij een zwangere, haar partner en hun familie is standaard bij het eerste intakegesprek door de verloskundige. Regelmatig bereikt ons de vraag tot welke generatie de familieanamnese zou moeten worden afgenomen. Een eenduidig antwoord hierop is niet te geven, het hangt af van de aandoening en de manier van overerven. Aan de hand van een casus in de derde kolom willen wij dit graag illustreren.

*Katelijne Bouman, Jorrit Gerritsen,
Bart Rotttler*

Cystic Fibrosis

In Nederland komt Cystic Fibrosis (CF) bij ongeveer 1:3600 pasgeborenen voor. CF is een aandoening waarbij de symptomen in de aangedane organen worden veroorzaakt door een zout- en watertransportstoornis over de celmembranen. Dit transport vindt plaats over een chloorkanaal ofwel Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR). Bij CF bestaat een defect in de werking van dit chloorkanaal. Onder meer is het zweet dat in de huid wordt geproduceerd anders van samenstelling en bevat met name een hoge concentratie aan zout: door de samenstelling van het zweet door middel van een zogenaamde zweettest te bestuderen kan CF worden gediagnosticeerd. Het zweet bevat meer dan 60 mmol/l chloor een belangrijk bestanddeel van zout. Bij CF ligt het genetisch defect op de lange arm van chromosoom 7. De meest voorkomende mutatie in Nederland is de $\Delta F508$, daarnaast zijn ongeveer 1100 andere mutaties bekend.

Bij pasgeborenen is het meest voorkomende symptoom: onvoldoende groei. Dit wordt veroorzaakt door onvoldoende voedingsopname in de darm (malabsorptie) ten gevolge van onvoldoende spijsverteringsenzymen en met name het vet

splitsende enzym lipase. De ontlasting stinkt dan veel meer dan gebruikelijk; dat valt ouders niet altijd op, maar wel bijvoorbeeld een begeleidster op de crèche of peuterspeelzaal. Kinderen met een normale pancreasfunctie (ongeveer 20% van de kinderen met CF) hebben deze vette ontlasting en groeiachterstand niet. Bij wat oudere baby's of peuters kan opvallen dat er niet alleen erg veel en stinkende ontlasting is, maar dat ze ook klachten hebben aan de luchtwegen. Vaak worden de symptomen van de luchtwegen eerst gebagatelliseerd of geduid als horend bij astma of terugkerende virale luchtweginfecties. Luchtwegklachten bij CF zijn vanaf de eerste weken aanwezig en eigenlijk nooit helemaal weg. CF is een progressieve aandoening, waarbij met name de luchtwegklachten in de loop van het leven verergeren. Mannen met CF zijn meestal infertiel. Vrouwen zijn over het algemeen wel vruchtbaar en moederschap is voor hen goed mogelijk, maar heeft wel vaak een verslechtering van hun eigen

*Katelijne Bouman is klinisch geneticus,
afdeling klinische genetica,
Jorrit Gerritsen en Bart Rotttler zijn
als kinderarts-kinderpneumoloog
verbonden aan de Beatrix kinderkliniek.
Gedrieën maken zij deel uit van het
Universitair Medisch Centrum Groningen,
Rijks Universiteit Groningen.*

Casus

Een zwangere komt op het spreekuur van de verloskundige. Zij is 12 weken zwanger en vertelt dat haar nicht bekend is met Cystic Fibrosis (CF). De verloskundige besluit dat een nicht "te ver weg in de familie zit" om erfelijkheidsonderzoek te starten. Na 40 weken wordt een ogenschijnlijk gezonde dochter geboren.

De tweede zwangerschap, drie jaar later, komt dezelfde mevrouw opnieuw op het spreekuur van dezelfde verloskundige. Opnieuw bespreekt zij de nicht met CF in de familie maar op basis van de eerdere overwegingen wordt ook nu niet tot erfelijkheidsonderzoek besloten. Na 40 weken zwangerschapsduur wordt een ogenschijnlijk gezonde zoon geboren. In de eerste twee maanden blijkt hij onvoldoende te groeien ondanks adequate voeding; tevens heeft hij frequente, stinkende ontlasting. Verwijzing naar de kinderarts volgt en deze zet diagnostiek in naar CF door middel van de zogenaamde zweettest. Een hoog chloridegehalte (114 mmol/l normaal < 30 mmol/l Chloor) wordt in het zweet gevonden. De diagnose CF wordt bevestigd door middel van DNA onderzoek waarbij twee deltaF508 mutaties worden vastgesteld. Bij het oudere zusje wordt met dezelfde methoden eveneens CF vastgesteld. Zij heeft dezelfde maagdarm verschijnselen als haar broer en tevens meer luchtwegklachten dan kinderen normaal hebben. Kortom: binnen één week vernemen de ouders dat hun beide kinderen CF hebben. Zij blijken inderdaad beide drager van een deltaF508 mutatie.

conditie tot gevolg. De levensverwachting van een patiënt met CF is sterk toegenomen. Op dit moment is de gemiddelde levensverwachting 33 jaar. De oudste mensen met CF in Nederland zijn ouder dan 50 jaar. Behandeling bestaat uit zorgen voor een goede voedingstoestand (goede voeding, eventueel sondevoeding, slikken van pancreasenzymen en vetoplosbare vitamine preparaten), een goede conditie en bestrijden van luchtweginfecties (antibiotica, fysiotherapie, vernevelen) Een longtransplantatie kan het leven verlengen^[3].

Overerving bij CF

CF erft op een autosomaal recessieve manier over. Een kind met een autosomaal recessief erfelijke aandoening heeft de aanleg voor die aandoening in tweevoud gekregen. De ouders hebben naast de aanleg voor de aandoening op één chromosoom een sterkere normale aanleg op het andere chromosoom, waardoor ze er geen last van hebben. Zij zijn dragers van de aanleg voor die aandoening. Er zijn veel aandoeningen die autosomaal recessief overerven. Bijna ieder mens is wel drager van de aanleg voor één of meer autosomaal recessief erfelijke aandoeningen. Meestal heeft dat geen gevolgen voor de kinderen. Pas als de ouders beiden drager zijn van dezelfde aanleg hebben zij een kans van 1 op 4 (25%) op een kind met de aandoening. Zij hebben echter eveneens een kans van 75% (3 op 4) op een kind dat de aandoening niet heeft. Deze kansen gelden voor elk kind opnieuw. We kunnen dit als volgt samenvatten in figuur 1.

Gezonde broers en zusters van een CF patiënt hebben een kans van 2 uit 3 (67%) om drager te zijn. Gezonde broers en zusters van

ouders van een CF patiënt hebben een kans van 50% om drager te zijn. De kans dat hun partner ook drager is, is ongeveer 1:30, als de partner geen familie van hen is en de aandoening niet in de familie van de partner voorkomt. In Nederland is ongeveer 1:30 mensen drager van een mutatie in het CFTR gen. Dragerschaponderzoek wordt bij voorkeur niet verricht bij kinderen onder 18 jaar, zodat zij zelf op de volwassen leeftijd de keuze kunnen maken over het wel of niet willen weten of zij drager zijn. Dragerschap van één mutatie heeft geen consequenties voor de gezondheid.

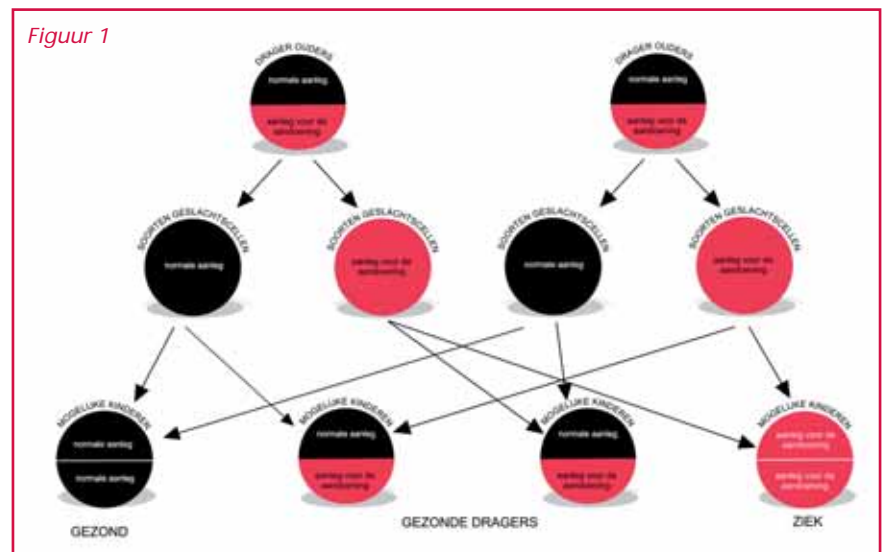
Dragerschaponderzoek is mogelijk via de klinisch genetisch centra, verbonden aan alle universitair medische centra en academische ziekenhuizen in Nederland.

Als uit DNA onderzoek blijkt dat beide ouders drager zijn van een mutatie in het CF gen, hebben zij een kans van 25% op CF bij hun kinderen. Er is voor hen een aantal opties ten aanzien van het krijgen van kinderen:

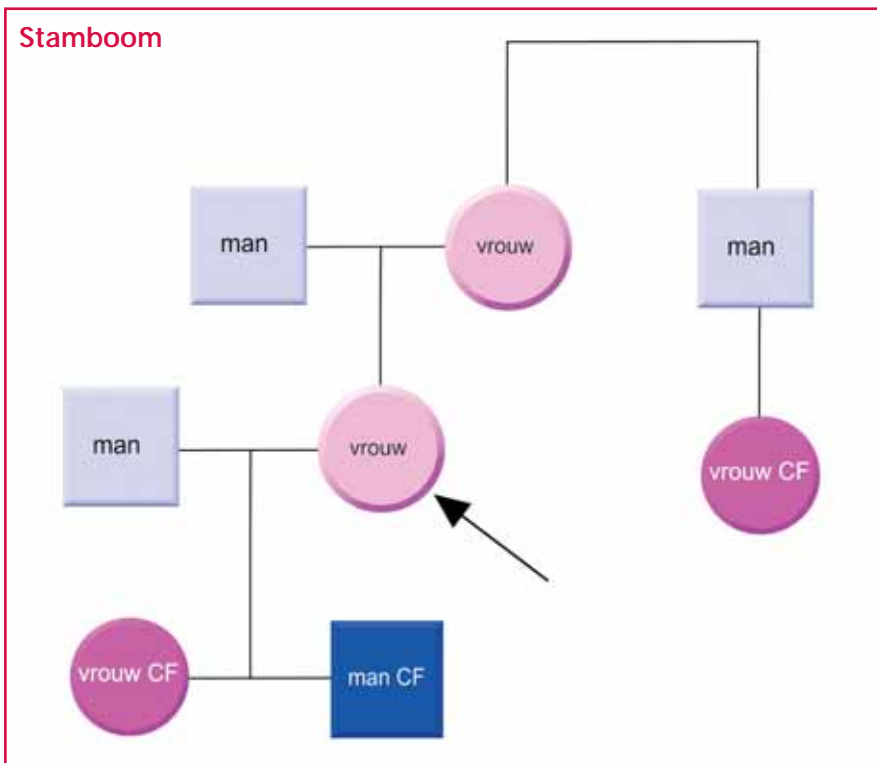
- Geen onderzoek in de zwangerschap. De kans is immers 75% dat het kind geen CF zal krijgen.

- Onderzoek in de zwangerschap. Cellen van het ongeboren kind kunnen verkregen worden door middel van een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie. Beide procedures hebben een miskraamrisico van ca. 0,5-1% door de ingreep. De voorkeur gaat uit naar een vlokkentest, omdat bij de vlokkentest meer cellen van het kind verkregen worden. Hieruit is gemakkelijker voldoende DNA te isoleren. Op dit moment is er geen genezende therapie voor CF bij het ongeboren kind. Als blijkt dat het ongeboren kind CF heeft, dan kan de keuze worden gemaakt om de zwangerschap af te breken.
- Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Hierbij komt de zwangerschap tot stand door middel van in vitro fertilisatie (IVF). In het embryo wordt onderzoek gedaan in twee cellen naar de mutaties, waarna alleen embryo's worden teruggeplaatst die geen CF hebben. Vrouwen moeten hiervoor een IVF behandeling met hormonen ondergaan en de kans op een zwangerschap is ca 20%. Op dit moment is deze behandeling alleen mogelijk in het kader van wetenschappelijk

Figuur 1



Stamboom



onderzoek in Maastricht. Niet alle mutaties kunnen met deze methode onderzocht worden.

- Het verlagen van de herhalingskans door middel van donorinseminatie, met zaadcellen van een donor die van te voren is getest op dragerschap.
- Adoptie

Discussie

De casus illustreert dat een erfelijke aandoening bij een familielid met een ogenschijnlijk verre graad van verwantschap vergaande consequenties kan hebben.

Op basis van bovenstaande had mevrouw een kans van 25% om draagster te zijn. De ouders van haar nicht zijn immers per definitie drager, haar moeder had een kans van 50% om drager te zijn en zij 50% van 50% = 25%. De *a priori* kans op een kind met CF voor dit paar was $\frac{1}{4} \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{4} = 1:480$. Bij deze familie anamnese is er een sterke indicatie voor een verwijzing naar een klinisch genetisch centrum of tenminste overleg. Als beide ouders drager blijken te zijn, zijn er opties voor onderzoek in de zwangerschap, als het paar dat wenst.

In 1994 klaagden de ouders van een kind met mentale retardatie en congenitale afwijkingen ten gevolge van een chromosoomafwijking het Leids Universitair Medisch Centrum aan voor “wrongful life”. Moeder had in de zwangerschap aangegeven dat in de familie een nicht met een chromosoomafwijking voorkwam en dat zij de zwangerschap zou willen afbreken als het kind een ongebalanceerde chromosoomafwijking zou hebben. De verloskundige vond het in deze casus niet nodig om erfelijkheidsonderzoek te starten. De Hoge Raad besliste dat het LUMC en de behandelend verloskundige volledig aansprakelijk zijn voor de materiële en immateriële schade. Het ouderpaar van bovenstaande casus staat anders in het leven, maar de casus is vergelijkbaar met de zaak Kelly.

Wanneer erfelijkheidsonderzoek?

Wanneer moet er bij een verloskundige een lampje gaan branden of er erfelijkheidsonderzoek gestart moet worden? Dat hangt af van de zekerheid van de diagnose en de manier van overerven van de aandoening. De manier van overerven is immers direct afhankelijk van de

gestelde diagnose. Vraag na of erfelijkheidsonderzoek gedaan is in een klinisch genetisch centrum. Na erfelijkheidsadviesgeving ontvangen adviesvragers een schriftelijke samenvatting van het gesprek en de conclusies.

Op www.erfelijkheid.nl zijn de meeste erfelijke aandoeningen beschreven met de manier van overerving. Hieronder volgt een beschrijving van de erfelijkheidsvormen met voorbeelden in tabel 1.

Autosomaal dominante aandoeningen erven meestal van generatie op generatie over, met een herhalingskans van 50%. Zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan en kunnen de aanleg voor de aandoening doorgeven. De meeste autosomaal dominante aandoeningen hebben een variabele expressie. Niet iedereen die deze aandoening heeft is even duidelijk ziek, waardoor het soms moeilijk kan zijn om te bepalen of een persoon aangedaan is in een familie. Erfelijkheidsonderzoek is daarom ook van belang bij de in de tabel genoemde ziektebeelden als die bij verdere familie optreden.

Autosomaal recessieve aandoeningen komen meestal alleen in één generatie voor, met een herhalingskans van 25%. Zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan. Draggers hebben over het algemeen geen klachten. Meestal is de diagnose “recessief erfelijke aandoening” totaal onverwacht en komt de aandoening verder niet in de familie voor. Consanguiniteit verhoogt de kans op een autosomaal recessieve aandoening bij het kind.

Erfelijkheidsonderzoek is daarom ook van belang bij de in de tabel genoemde ziektebeelden als die bij verdere familie optreden.

Bij **geslachtsgebonden overervende aandoeningen** kunnen vrouwen draagster zijn, zonder hier klachten van te hebben. Zonen van draagsters

hebben een kans van 50% om de aandoening te krijgen. Het hebben van gezonde zonen sluit dragerschap niet uit. Geslachtsgebonden overervende aandoeningen erven niet van man op man over. Dochters van aangedane mannen zijn obligaat draagster. Erfelijkheidsonderzoek is daarom van belang als een geslachtsgebonden overervende aandoening in de familie voorkomt van de zwangere. De zwangere zou draagster kunnen zijn omdat haar vader de aandoening heeft, of omdat de aandoening voorkomt in een tak van de familie, waarvan te beredeneren is dat zij via de vrouwelijke lijn daar draagster van kan zijn. Ook als de partner een geslachtsgebonden overervende aandoening heeft, kan erfelijkheidsonderzoek geïndiceerd zijn, hoewel het meestal geen consequenties heeft voor zijn dochters. Een **chromosoomafwijking in de familie** (translocatie, inversie) brengt meestal een verhoogde kans op miskramen met zich mee en een licht verhoogde kans op een kind met een multipole congenitale afwijkingen en/of mentale retardatie. Dit is de reden dat bij twee of meer miskramen chromosomenonderzoek bij beide a.s. ouders is geïndiceerd.^[2] Bij **multifactorieel overervende aandoeningen** spelen zowel erfelijke als niet erfelijke factoren een rol. Een bekende niet erfelijke factor is het gebruik van foliumzuur ter verlaging van de kans op een open rug hiervan een goed voorbeeld. De herhalingskans op een multifactoriële aandoening wordt dan ook bepaald door de graad van verwantschap. Het hebben van een eerste- of tweede-graads verwant brengt in het algemeen een verhoogd risico met zich mee. Een derdegraads verwant en verder meestal niet.

Conclusie

Vanuit de manier van overerven kan worden beredeneerd of erfelijkheidsonderzoek geïndiceerd is. De meeste erfelijke aandoeningen staan vermeld met de manier van overerven op www.erfelijkheid.nl. Bij twijfel is overleg met een klinisch geneticus, verbonden aan een universitair medisch centrum, altijd mogelijk. Deze casus illustreert hoe belangrijk dit kan zijn. Een klinisch geneticus zal aan de hand van de stamboom en de aandoening bepalen of erfelijkheidsonderzoek geïndiceerd is. Als er een indicatie is, zal eerst de diagnose geverifieerd worden, met toestemming van de betreffende familieleden. Als er een verhoogde kans is op dragerschap, kan dragerschap in veel gevallen worden bevestigd of uitgesloten door middel van DNA onderzoek. Ook zonder DNA onderzoek kan een risicoschatting gemaakt worden. □

Meer weten over het vaststellen van een verhoogde kans op erfelijke aandoeningen? Raadpleeg het KNOV standpunt 'Prenatale Diagnostiek' van mei 2005.

Referenties

- [1] *Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/*
- [2] *J.C. Pronk. Leerboek Medische Genetica. ISBN 90 352 2183 4.*
- [3] *Cystische Fibrose in: PLP Brand/BL Rottier. Praktische kindergeneeskunde, hoofdstuk 9. Bohn Stafleu Van Loghum*

Lijst 'frequent' voorkomende erfelijke aandoeningen die vaak een indicatie voor erfelijkheidsonderzoek zijn

Autosomaal dominant:

Marfan syndroom
Myotone dystrofie (ziekte van Steinert)
Neurofibromatose
Tubereuze sclerose
Ziekte van Huntington

Autosomaal recessief

Adrenogenitaal syndroom
Cystische fibrose
Fenylketonurie
Spinale spieratrofie (bijv. Werdnig Hoffman)

Geslachtsgebonden overerving:

Becker spierdystrofie
Duchenne spierdystrofie
Hemofilie A en B

Chromosomale aandoeningen

Chromosoom translocaties
Inversies
Trisomie 13
Trisomie 18
Trisomie 21

Multifactoriële aandoeningen

Neuraalbuusdefect
Niet syndromale schisis