

PS5: Het loopt niet goed. Wegwijzers naar erfelijke ziekten. Genetische defecten bij neuromusculaire en osteoarticulaire aandoeningen. (11.00-12.00, 12.00-13.00)

Prof. Dr. Geert Mortier, Centrum Medische Genetica- UZ Antwerpen

Inleiding

Bewegen is belangrijk. Het verleent ons mobiliteit en laat ons toe om ons in onze dagelijkse behoeften te voorzien, om sociale contacten uit te bouwen, ons mentaal te ontplooiën en ons lichaam gezond te houden. Wanneer bewegen pijnlijk en beperkt wordt, voelen we ons in belangrijke mate belemmerd. Bewegingstoornissen kunnen van tijdelijke of permanente aard zijn. Ze kunnen het gevolg zijn van een externe factor zoals een ongeval maar ook berusten op een intrinsieke stoornis zoals een genetische aandoening. Deze laatste groep komt gelukkig niet zo frequent voor maar is juist daarom vaak niet zo goed gekend onder de zorgverleners. Het tijdig herkennen van een genetische aandoening is nochtans belangrijk, niet alleen voor het getroffen individu zelf maar ook voor de naaste familieleden en toekomstige kinderen. Een correcte diagnose laat trouwens niet alleen een accuraat genetisch advies toe maar stelt ons ook in staat om een juiste behandeling en aanpak in te stellen. Tijdens de voordracht zullen deze aspecten geïllustreerd worden aan de hand van enkele genetische aandoeningen die het neuro-musculo-osteoarticulair systeem treffen.

Casus 1

Bezorgde ouders komen raadplegen omdat hun 3-jarige zoon Tim de laatste tijd moeilijk stapt en frequent valt. Tim is overigens gezond en werd geboren na een probleemloze zwangerschap. Hij kende een vlotte start na de geboorte. Het geboortegewicht bedroeg 3kg500 en de lengte 50 cm. Op zuigelingenleeftijd waren er geen voedingsproblemen. De neuromotore ontwikkeling verliep normaal. Hij zat alleen op 7 maanden en kon zelfstandig stappen rond 17 maanden. De ouders stellen de laatste tijd vast dat Tim onzeker stapt, frequent valt en moeilijk terug recht kan komen.

Tim is de jongste zoon in een gezin met 5 kinderen. Hij heeft vier oudere zussen die allen gezond zijn. De ouders zijn ook gezond. De familiale anamnese levert geen andere bijzonderheden op.

Het klinisch onderzoek wijst op een alerte peuter met voor de leeftijd een normaal gewicht, lengte en hoofdomtrek. Het neurologisch onderzoek wijst op verminderde spierkracht in de benen met zwakke peesreflexen. Er is geen spieratrofie, integendeel de kuiten zijn sterk ontwikkeld en voelen hard aan. Wanneer we de jongen laten rondstappen bevestigen we de onstabiele gang. Wanneer we Tim uitgestrekt op de grond laten liggen kan hij moeilijk rechtop komen. Een bloedonderzoek wijst op sterk gestegen spierenzymen. De waarde voor creatine kinase is dertigmaal de bovenlimiet voor de leeftijd.

De diagnose van Duchenne spierdystrofie (zie box 1) wordt vermoed. Om deze diagnose te bevestigen wordt genetisch onderzoek opgestart. Na 3 maand is het resultaat bekend. Tim vertoont een nonsense mutatie in het dystrofine gen. Deze mutatie is ook aanwezig bij de moeder. De ouders willen nu weten of hun oudste dochter ook draagster is....

Casus 2

Een 43-jarige vrouw komt raadplegen met klachten van lusteloosheid en moeheid. Ze kan haar job niet meer goed uitoefenen. Bewegen is lastig, ze moet zich de laatste tijd als het ware voortslepen. Ze staat in voor patiëntenvervoer op de campus van een universitair ziekenhuis en voelt dat dit de laatste tijd niet meer zo goed gaat. Ze heeft hiervoor al een arts geconsulteerd die haar antidepressiva voorschreef. Deze medicatie heeft tot nu toe weinig effect gehad. Bij verder navragen blijkt ze sneller moe te zijn na inspanning. 's Avonds valt ze in slaap voor de televisie. Ze fietst graag maar het laatste jaar kan ze met haar man geen grote fietstochten meer ondernemen. Ook lange afstanden wandelen wordt lastig. Ze heeft geen pijnklachten.

De familiale anamnese leert dat ze 2 gezonde kinderen heeft. Haar 65-jarige vader heeft cataract en diabetes. Haar zus heeft een kindje verloren kort na de geboorte. Dit meisje was heel slap na de geboorte en vertoonde ernstige ademhalingsproblemen waarvoor ze beademd werd. Ze overleed enkele dagen na de geboorte.

Het klinisch onderzoek bevestigt de verminderde spierkracht in bovenste en onderste ledematen. De patiënt vertoont daarenboven weinig faciale mimiek en ptose van de bovenste oogleden. De perifere peesreflexen zijn zwak aanwezig. Evenwicht en coördinatie zijn normaal. Opvallend is de myotone handdruk. De familiale anamnese en het klinisch onderzoek zijn suggestief voor myotone dystrofie (ziekte van Steinert) (zie box 2) bij deze patiënt. Het electromyogram wijst op een myotoon tracé. De diagnose wordt bevestigd met genetisch onderzoek. De patiënt vertoont 250 CTG repeats in het DMPK gen. Verder onderzoek in de familie toont aan dat haar vader en zus ook getroffen zijn door deze aandoening. De familie is wat overstuurd door deze diagnose....

Casus 3

Marc is een 10-jarige jongen die de laatste 3 jaren moeilijker en moeilijker stapt. Eerst sleepte hij met de voeten bij het stappen, nadien werd het lastiger om lange afstanden te wandelen. Recent zakte hij door de benen en nu moet hij zich vooral in een rolwagen verplaatsen. Hij klaagt ook van pijn in de benen. Hij kan deze pijn moeilijk exact localiseren. Wanneer hij 's morgens opstaat is hij heel stijf. 's Avonds voelt hij zich moe in de benen. Wanneer hij veel moet schrijven is hij ook moe in de armen. Voor de leeftijd van 7 jaar had hij geen klachten. Marc is een normaal begaafde jongen. Hij is enig kind van gezonde, niet-verwante ouders. Het klinisch onderzoek wijst op een normale lengte (10^e – 25^e centiele voor leeftijd) en relatief grote hoofdomtrek (75^e – 90^e centiele voor leeftijd). Marc heeft ietwat grove gelaatskenmerken. Hij kan de ellebogen niet volledig strekken en in rechtopstaande houding buigt hij door de knieën. De handen zijn kort. Spierkracht in armen en benen is verminderd. De perifere peesreflexen zijn normaal. We stellen geen spieratrofie vast. Gezien de grote hoofdomtrek, de extensiebeperking in de ellebogen en de korte handen, worden radiografieën van het skelet genomen. Dit onderzoek wijst op enkele subtiele afwijkingen die verdacht zijn voor een zeer zeldzame stofwisselingsziekte. Enzymatische diagnostiek wordt opgestart. De diagnose van een mucopolysaccharidose type VI (ziekte van Maroteaux-Lamy) (zie box 3) wordt uiteindelijk gesteld. Marc wordt hierop doorverwezen naar een expert in metabole aandoeningen voor bespreking van een mogelijke behandeling met enzymvervanging.

Casus 4

De ouders van Mila maken zich ongerust. Mila is 2 jaar oud en vertoont een waggelende gang. Dit meisje werd geboren na een probleemloze en voldragen zwangerschap. Ze woog 3kg490 en had een lengte van 49cm bij de geboorte. Het postnataal verloop was ongecompliceerd. Na de geboorte kreeg ze borstvoeding en nadien flesvoeding wat vlot verliep. Ze zat alleen op 8 maanden en zette haar eerste stapjes op 18 maanden. Het gangpatroon was initieel normaal maar nu vinden de ouders dat ze ongewoon stapt. Naast Mila hebben de ouders nog een niet-identische tweeling. Eén van hen is quadriplegisch tengevolge van een hersenbloeding. De ouders zelf zijn gezond. Mila is heel angstig en moeilijk te onderzoeken. Wanneer ze rondstapt bemerken we een waggelende gang. Haar armen en benen lijken kort in vergelijking met haar romp. Ze meet 81,5 cm en valt hiermee onder de normale percentielen voor haar leeftijd. Ze kan de ellebogen niet volledig strekken maar is daarentegen hyperlaks in de vingergewrichten. Ze vertoont ook genua vara (O-beentjes). Om een orthopedische oorzaak van de waggelende gang op te sporen, worden radiografieën van bekken en knieën genomen. Hierop worden afwijkingen van epifysen en metafysen vastgesteld. Meer uitgebreid radiografisch onderzoek wijst op een aantasting van de wervelkolom en verkorting van de lange pijpbeenderen. De radiografische afwijkingen suggereren een zeldzame groeistoornis en na consult van een expert wordt de diagnose van pseudoachondroplasie (zie box 4) gesteld. Deze diagnose wordt bevestigd met genetisch onderzoek in het buitenland (in België wordt het gen voor deze aandoening niet onderzocht). Mila vertoont een nieuwe mutatie in het COMP gen. De diagnose wordt met de ouders besproken. De ouders reageren erg emotioneel wanneer ze vernemen dat Mila later erg klein zal zijn (gemiddelde gestalte op volwassen leeftijd bedraagt 130 cm) en hiervoor thans geen curatieve behandeling mogelijk is.

Bespreking

Deze 4 casussen illustreren hoe een bewegingstoornis de uiting kan zijn van een zeldzame genetische aandoening. Van de huisarts kan niet verwacht worden dat hij/zij elk van deze zeldzame aandoeningen kan diagnosticeren maar wel dat hij/zij de mogelijkheid van een genetische aandoening tijdig in overweging zal nemen. Het ongewoon karakter van de symptomen, het onverklaard blijven na verschillende evaluaties door collega's specialisten, en het familiaal voorkomen van verwante problemen moeten de huisarts aanzetten om een genetische aandoening op te nemen in de differentiaal diagnose. Een doorverwijzing naar één van de 8 erkende genetische centra in België zal hierna nodig zijn voor de verdere diagnostische oppuntstelling. Niet alleen in het doorverwijzings- en diagnostisch proces maar ook nadien, nadat de diagnose van een genetische aandoening gesteld is, kan de huisarts een cruciale rol spelen in het begeleiden van het individu en de familie. We kunnen nu reeds anticiperen dat de komende jaren het belang van genetische aandoeningen in de eerste lijn zal toenemen, vooral omdat met nieuwe technieken meer en meer genetische defecten kunnen opgespoord worden. Het zal bijgevolg belangrijk worden dat de huisarts zich vertrouwd maakt met de diverse aspecten van de genetische diagnostiek en counseling.

De 4 casussen illustreren dat ook in de klinische genetica de diagnosestelling hoofdzakelijk berust op een zorgvuldige **anamnese** en **klinisch onderzoek**. Hierbij mag men het belang van een grondige **familiale anamnese** niet uit het oog verliezen.

De familiale anamnese in de tweede familie heeft bijgedragen tot het stellen van de correcte diagnose van myotone dystrofie. Tijdens de genetische raadpleging wordt standaard altijd een stamboom opgemaakt waarbij drie generaties in kaart worden gebracht. De familiale anamnese moet gericht zijn en peilen naar mogelijke andere verwante symptomen of tekenen bij familieleden van de proband die komt consulteren. Casus 2 illustreert ook dat het diagnosticeren van een genetische aandoening bij een individu vaak **implicaties** kan hebben **voor andere familieleden**. De familie van casus 2 was geschokt toen ze vernamen dat nog andere personen in de familie getroffen waren door de aandoening. De 65-jarige vader was verrast toen hij vernam dat hij in milde mate getroffen was door de ziekte van Steinert. Hij had het emotioneel moeilijk met het besef dat hij de aandoening had doorgegeven naar zijn twee dochters en één (overleden) kleinkind.

De diagnose van Duchenne spierdystrofie in casus 1 had ook implicaties voor zijn familieleden. De moeder bleek draagster te zijn voor deze X-gebonden recessieve spieraandoening. Dit betekent dat ze bij elke zwangerschap een risico heeft van 1 op 4 (25%) op een aangetaste zoon. Iedere dochter heeft daarenboven een kans van 1 op 2 (50%) om draagster te zijn. **Dragerschap** bij vrouwen kan opgespoord worden met genetisch onderzoek. Hiervoor moet vooraf wel de mutatie in het dystrofinegen bekend zijn. Dit geldt ook voor het aanbieden van **prentaalaal onderzoek**. Een vlokcentest (of vruchtwaterpunctie) is maar mogelijk wanneer voorafgaand aan de zwangerschap de causale mutatie bij de aangetaste jongen(s) in de familie is opgespoord. Vroeger werd koppelingsonderzoek verricht maar nu wordt eerder mutatieonderzoek van het dystrofinegen verricht (dit vereist wel dat DNA voorhanden is van de aangetaste jongen(s)). Ook voor preïmplantatie genetische diagnose, een vroegtijdige vorm van prenataal onderzoek na een IVF behandeling, is kennis van de causale mutatie in de familie een vereiste.

Het stellen van een correcte **diagnose** kan niet alleen belangrijk zijn voor de familie maar uiteraard ook voor het individu zelf. Een vroegtijdige diagnose laat een snelle en adequate **preventie en behandeling** toe. Tim, de jongen met Duchenne spierdystrofie, werd doorverwezen naar een neuromusculair referentiecentrum. Kinesitherapie met spierversterkende oefeningen en ter preventie van Achillespeesverkorting werden bij hem opgestart. Intussen krijgt hij ook een behandeling met corticoiden gezien het gunstig effect op de spierfunctie. In de familie met myotone spierdystrofie werd bij aangetaste personen gescreend naar andere manifestaties van de

aandoening. Er werd aangeraden om bij ingrepen en anesthesie rekening te houden met ritmestoornissen en hypoventilatie na de sedatie. Marc, de jongen met de zeer zeldzame ziekte van Maroteaux-Lamy, werd doorverwezen naar een metabool centrum voor enzymatische substitutietherapie. Deze behandeling zou het ziekteverloop kunnen vertragen. Aan de ouders van Mila, het meisje met pseudoachondroplasie, werd gevraagd om hun dochter niet te forceren bij het wandelen zodat haar gewrichten niet overbelast worden. Er werd hen aangeraden om te starten met watergewinning gezien zwemmen een goede sport is voor kinderen met deze aandoening. Tenslotte zal een accurate diagnose later aan deze kinderen ook genetisch advies toelaten. Het inschatten van de exacte risico's voor de nakomelingen en bespreken van reproductieve opties worden maar mogelijk wanneer de juiste genetische diagnose bekend is.

Aanbevolen literatuur:

- 1) Mortier G. Genetische diagnostiek: meer dan een laboratoriumtest. Tijdschrift voor Geneeskunde 2000;56:1671-1676
- 2) Devriendt K. Mogelijkheden en beperkingen van DNA-onderzoek in de klinische praktijk. Tijdschrift voor Geneeskunde 2007;63:812-818

Aanbevolen websites voor meer informatie over zeldzame genetische aandoeningen:

- 1) <http://www.eurogentest.org/> (Eurogentest)
- 2) <http://www.orpha.net/> (Orphanet)
- 3) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man)
- 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests> (Gene tests)

Box 1

Duchenne spierdystrofie

Voornaamste kenmerken?

- treft ongeveer 1 op 3500 jongens
- begint voor de leeftijd van 5 jaar
- vallen, moeilijk stappen, verminderde spierkracht zijn vaak eerste symptomen
- pseudohypertrofie van de kuiten (spieren zijn geïnfiltreerd door vet)
- sterk verhoogde CK waarden in bloed
- jongens belanden vaak in rolstoel tegen de leeftijd van 11 jaar
- meestal overlijden voor de leeftijd van 25 jaar (door respiratoir falen of hartfalen – tast alle spieren aan!)
- meisjes die draagster zijn ontwikkelen de ziekte niet alhoewel 10% tekenen van spierzwakte kunnen vertonen
- Becker spierdystrofie is de milde vorm

Overerving?

- X-gebonden recessieve overerving
- komt alleen bij jongens voor
- vrouwen die draagster zijn hebben een risico van $\frac{1}{4}$ op een aangetaste zoon
- elke dochter van een moeder die draagster is heeft een risico van $\frac{1}{2}$ om ook draagster te zijn

Gendefect?

- mutatie in het dystrofine gen
- het dystrofine gen is een zeer groot gen gelegen op de lange arm van het X chromosoom
- het genetisch onderzoek bestaat uit DNA onderzoek ter opsporing van mutaties in het dystrofinegen (wordt verricht in het Centrum Medische Genetica van Antwerpen)

Behandeling?

- kinesitherapie
- corticoïden
- genterapie nog in experimenteel stadium

Box 2

Myotone dystrofie (ziekte van Steinert)

Voornaamste kenmerken?

- treft ongeveer 1 op 20.000 individuen
- multisysteem aandoening
- variabele expressie met anticipatie: naarmate de ziekte doorgegeven wordt van generatie op generatie heeft het de neiging om vroeger op te treden en/of ernstiger te verlopen
- men onderscheidt drie vormen: ernstige congenitale vorm, klassieke vorm en milde vorm
- treft dwarsgestreepte en gladde spieren, oog, hart, endocrien en zenuwstelsel: spierzwakte; myotonie, verminderde faciale mimiek, dysfagie, constipatie, cataract, kaalheid, ritmestoornissen, diabetes, mentale handicap, leerstoornissen

Overerving?

- autosomaal dominante overerving
- komt zowel bij jongens als meisjes voor
- vertoont anticipatie
- elke aangetaste persoon heeft een risico van $\frac{1}{2}$ om de aandoening door te geven naar de kinderen

Gendefect?

- expansie van aantal CTG repeats (>50) in het DMPK gen
- het DMPK gen is gelegen op de lange arm van chromosoom 19
- het genetisch onderzoek bestaat uit DNA onderzoek ter bepaling van het aantal CTG repeats in het DMPK gen (wordt nagenoeg in elk genetisch centrum in België verricht)

Behandeling?

- louter symptomatisch

Box 3

Ziekte van Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose type VI)

Voornaamste kenmerken?

- extreem zeldzame stapelingsziekte ($< 1/200.000$)
- begint op kinderleeftijd
- kleine gestalte
- troebele cornea
- grove gelaatskenmerken
- stenose van hartkleppen
- gewrichtscontracturen
- gehoorsverlies

Overerving?

- autosomaal recessieve overerving
- komt zowel bij jongens als meisjes voor
- de ouders van een aangetast kind zijn beide drager van de aandoening
- de ouders van een aangetast kind hebben bij elke zwangerschap een risico van $\frac{1}{4}$ op een aangetast kind
- wordt vooral gezien bij familiehuwelijken

Gendefect?

- mutatie in het arylsulfatase B gen
- het arylsulfatase B gen is gelegen op de lange arm van chromosoom 5
- het genetisch onderzoek bestaat uit DNA onderzoek ter opsporing van mutaties in het arylsulfatase B gen (alleen mogelijk in gespecialiseerd buitenlands labo). Enzymatisch onderzoek wordt meestal eerst verricht voor de diagnosestelling

Behandeling?

- symptomatisch
- substitutietherapie met arylsulfatase B
- beenmergtransplantatie

Box 4

Pseudoachondroplasie

Voornaamste kenmerken?

- prevalentie niet goed gedocumenteerd (1/15.000?)
- kinderen vertonen een normale lengte bij de geboorte
- diagnose wordt vaak gesteld rond de leeftijd van 2 jaar wanneer groei begint af te buigen of wanneer het kind gangproblemen begint te vertonen
- disproportionele kleine gestalte met korte ledematen
- normaal gelaat en schedel (in tegenstelling tot achondroplasie, vandaar de naam pseudoachondroplasie)
- ligamentaire laxiteit
- korte handen
- genua vara of valga
- kleine gestalte (gemiddeld 130 cm op volwassen leeftijd)

Overerving?

- autosomaal dominante overerving
- komt zowel bij jongens als meisjes voor
- elke aangetaste persoon heeft een risico van $\frac{1}{2}$ om de aandoening door te geven naar de kinderen

Gendefect?

- mutatie in het COMP (cartilage oligomeric matrix protein) gen
- het COMP gen is gelegen op de korte arm van chromosoom 19
- het genetisch onderzoek bestaat uit DNA onderzoek ter opsporing van mutaties in het COMP gen (wordt enkel verricht in een buitenlands laboratorium)

Behandeling?

- symptomatisch: pijnstillende medicatie
- kinesitherapie
- orthopedische ingrepen