

Het loopt niet goed....

**Genetische defecten bij neuromusculaire
en osteoarticulaire aandoeningen**

Prof Dr Geert Mortier
Centrum Medische Genetica

Universiteit Antwerpen - Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Doelstellingen

Aan de hand van enkele casussen....

- aanpak in de klinische genetica
- belang van doorverwijzing voor evaluatie
- zoeken naar verbanden in familie
- diagnose als hoeksteen van het genetisch advies
- mogelijkheid van dragerschapsonderzoek
- implicaties van een genetische diagnose

Casus 1

Tim – 3 jaar oud

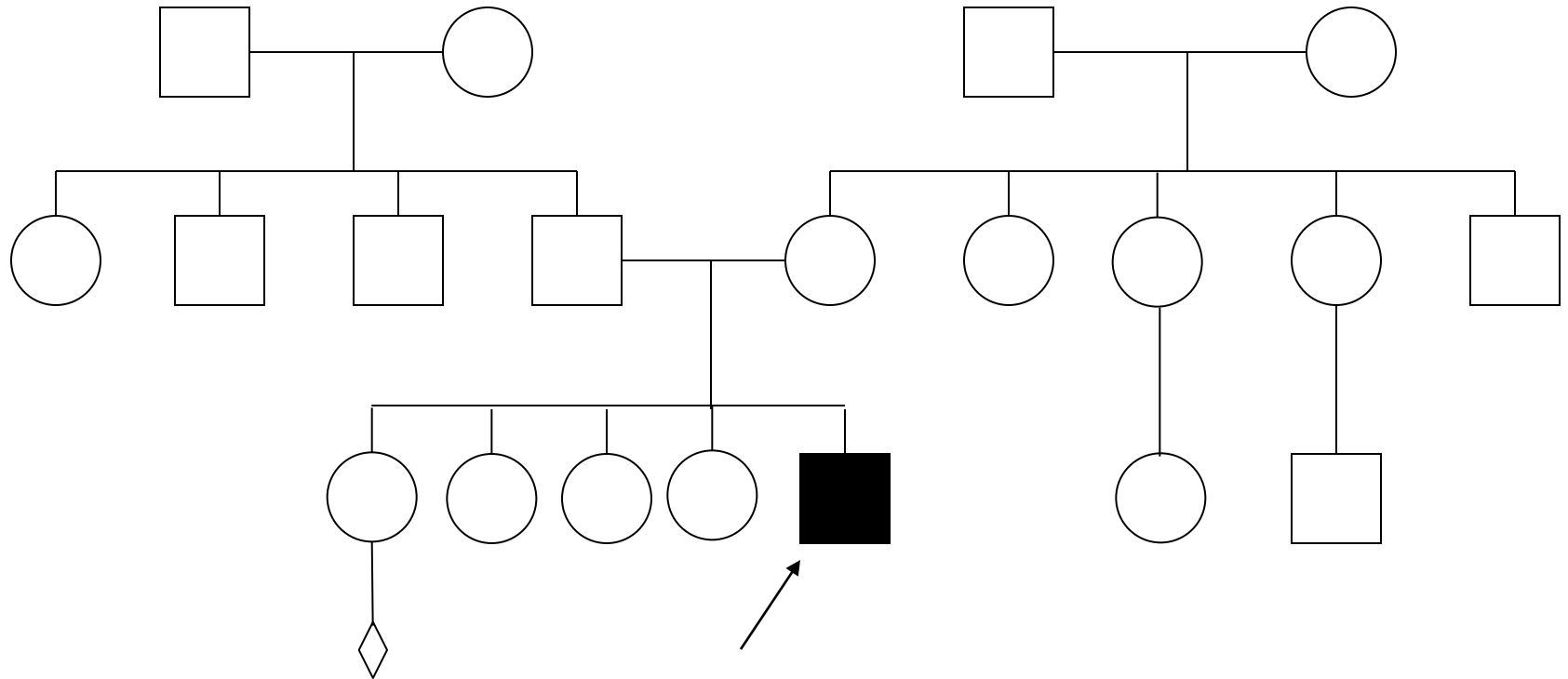
- presenterende klacht: stapt moeilijk, valt veel

ANAMNESE

- normale zwangerschap
- normale bevalling
- normaal postnataal verloop
- zat alleen op 7 maanden en kon stappen op 17 maanden
- de laatste maanden valt hij vaak, stapt onzeker, kan moeilijk rechtop komen

Casus 1

Tim – 3 jaar oud



Casus 1

Tim – 3 jaar oud

- leeftijd: 3 jaar
- alerte peuter
- gewicht, lengte en hoofdomtrek normaal voor de leeftijd
- zwakke peesreflexen
- verminderde spierkracht
- sterk ontwikkelde kuiten die hard aanvoelen
- teken van Gower aanwezig



- sterk gestegen CK waarden in serum

Ziekte van Duchenne

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 kuit (spieren zijn geïnfilteerd 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?

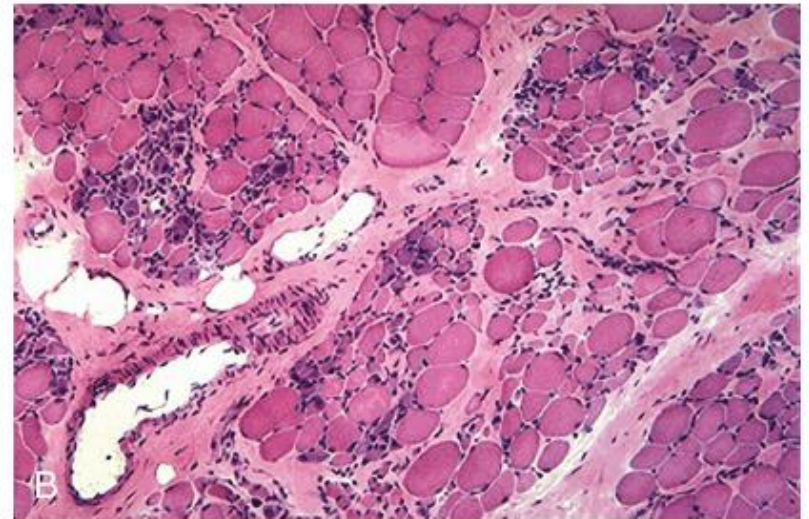
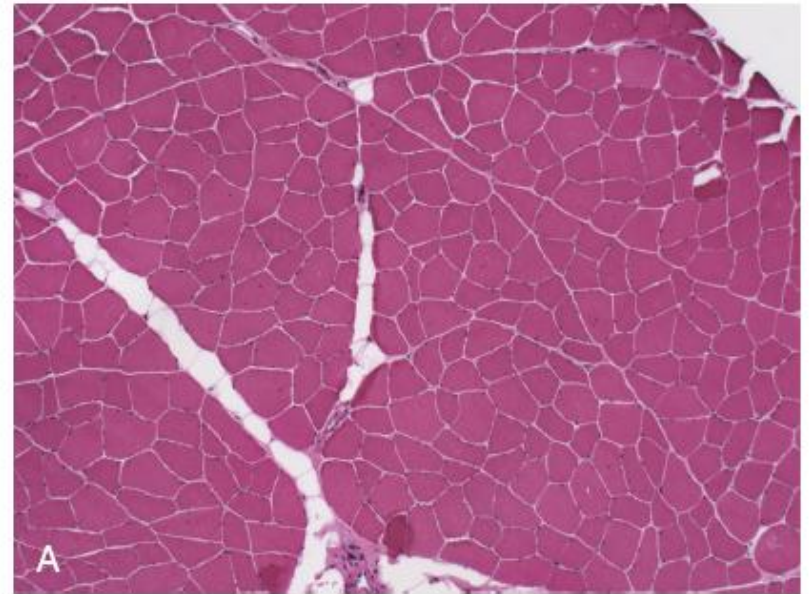
- mutatie in het dystrofine gen
- het dystrofine gen is een zeer groot gen gelegen op de lange arm van het X chromosoom
- het genetisch onderzoek bestaat uit DNA onderzoek ter opsporing van mutaties in het dystrofinegen (wordt verricht in het Centrum Medische Genetica van Antwerpen)

Behandeling?

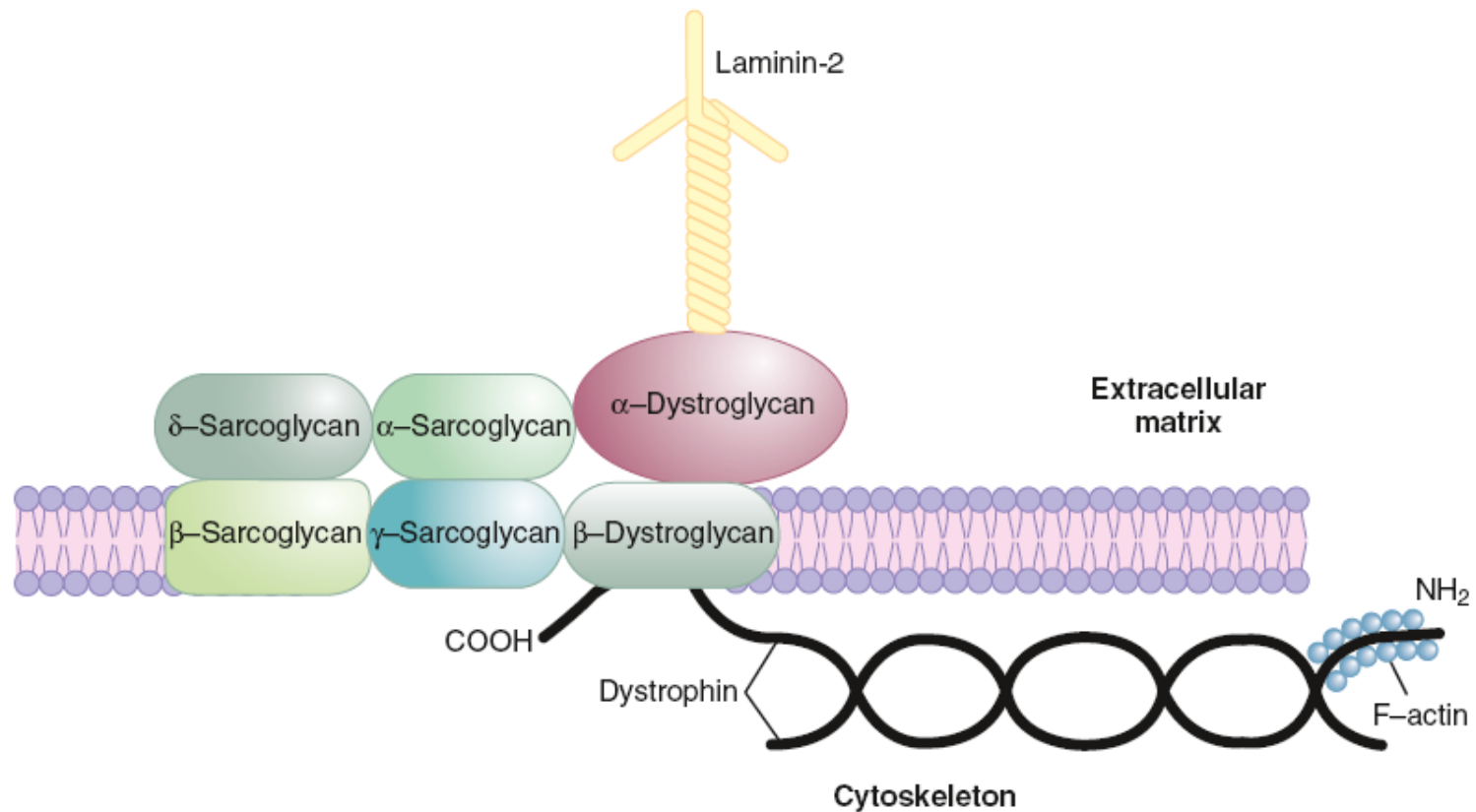
- kinesitherapie
- corticoiden
- gentherapie nog in experimenteel stadium



A patient with late-stage Duchenne muscular dystrophy, showing severe muscle loss.



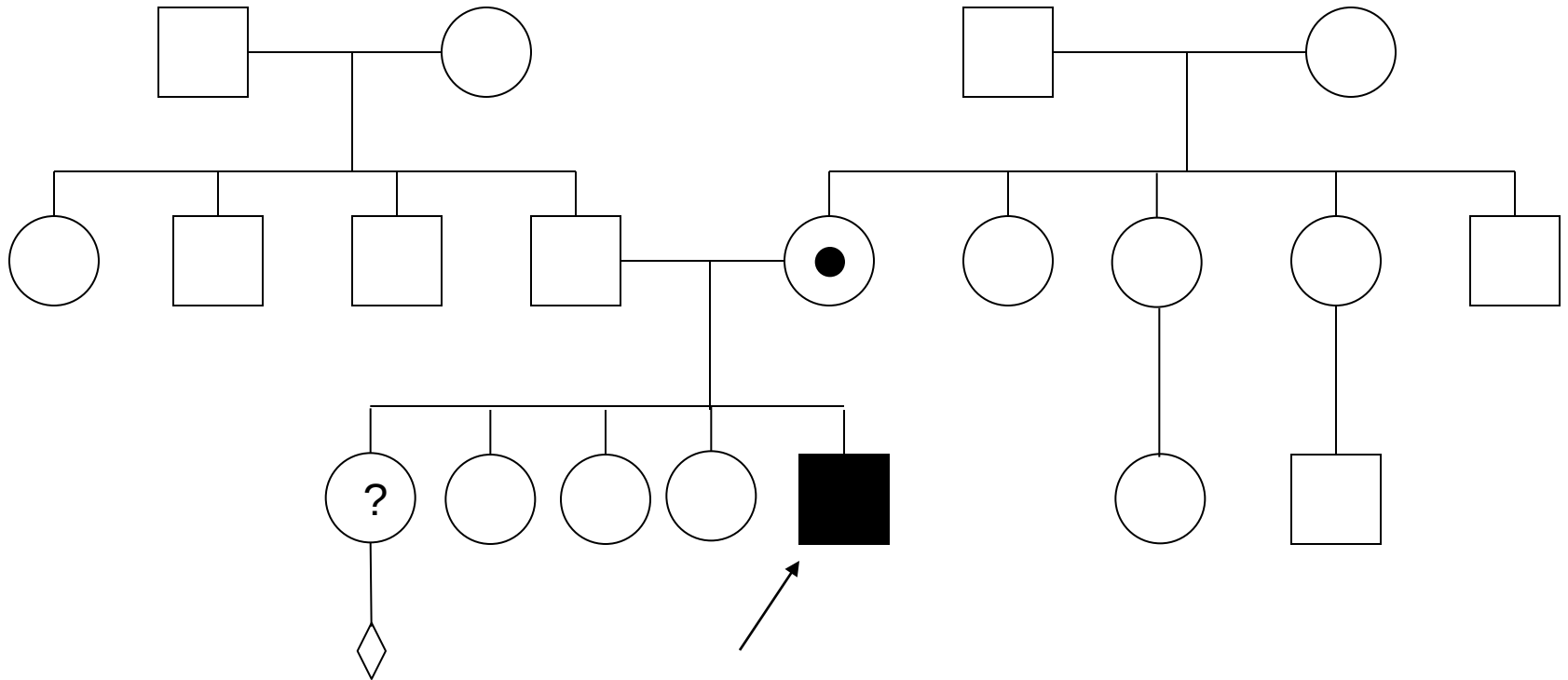
Transverse section of gastrocnemius muscle from (A) a normal boy and (B) a boy with Duchenne muscular dystrophy. Normal muscle fiber is replaced with fat and connective tissue.



The amino terminus of the dystrophin protein binds to F-actin in the cell's cytoskeleton, and its carboxyl terminus binds to elements of the dystroglycan-sarcoglycan complex. The latter complex of glycoproteins spans the cell membrane and binds to proteins in the extracellular matrix, such as laminin.

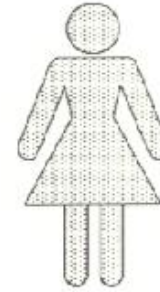
Casus 1

Tim – 3 jaar oud



Genetisch onderzoek bevestigt de diagnose en laat dragerschapsonderzoek toe.
Tevens wordt prenataal onderzoek mogelijk

X-GEBONDEN RECESSIEVE OVERERVING



X met normale allel
X met afwijkend allel

X Y

X X

XX

XY

XX

XY



gezonde
dochter



gezonde
zoon



gezonde
dochter (draagster)



aangetaste zoon

Casus 2

Viviane – 43 jaar oud

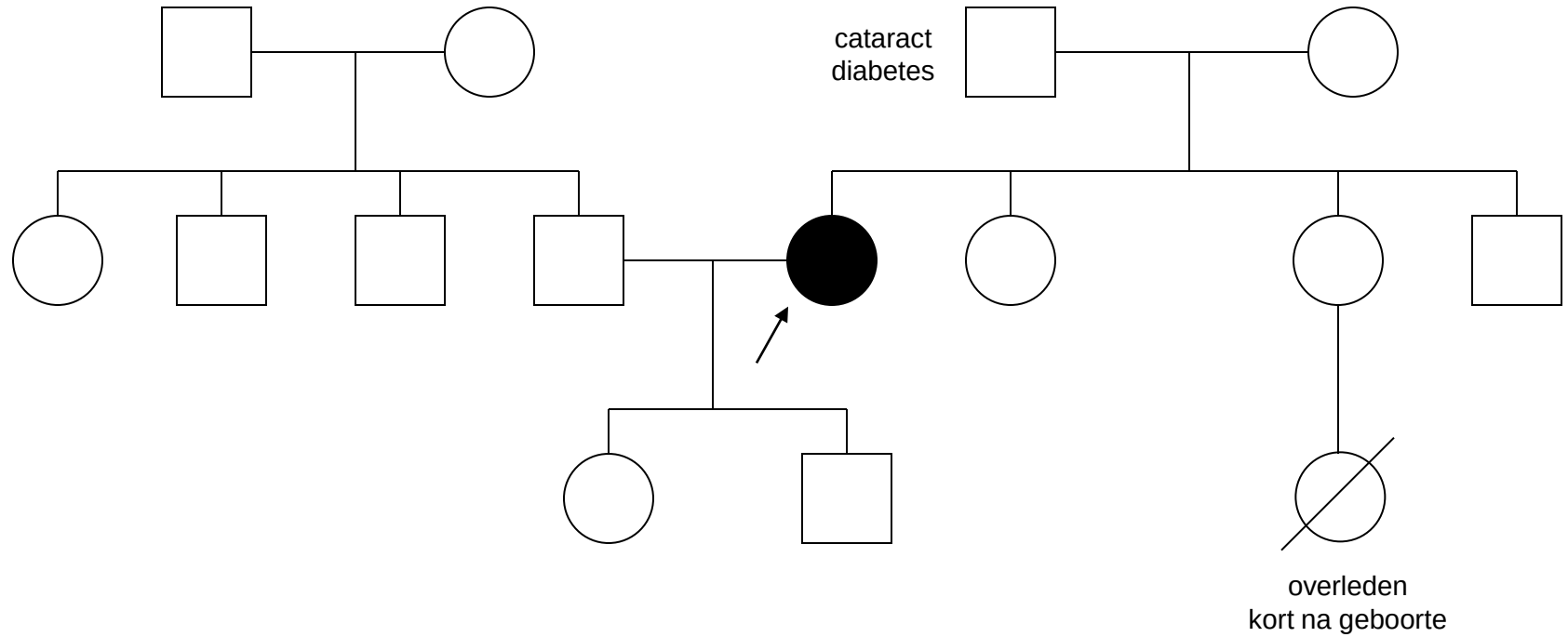
- presenterende klacht: lusteloosheid, moeheid

ANAMNESE

- moeite om haar job uit te oefenen
- bewegen is lastig
- sneller moe na inspanning
- veel behoefte aan slaap
- minder actief
- geen pijnklachten
- depressie?

Casus 2

Viviane – 43 jaar oud



Casus 2

Viviane – 43 jaar oud

KLINISCH ONDERZOEK

- verminderde spierkracht
- weinig faciale mimiek
- ptose van de bovenste oogleden
- zwakke peesreflexen
- normaal evenwicht en coördinatie
- *myotone handdruk*

- EMG: myotoon tracé

Ziekte van Steinert

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 ½ 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

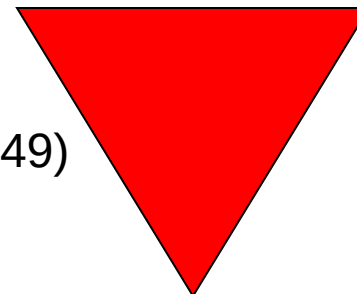
Myotone dystrofie (ziekte van Steinert)

	CTG repeats	Klinische tekenen
Normaal	5-37	Geen
Premutatie	38-49	Geen symptomen maar risico voor kinderen
Mild	50-150	Cataract, kaalheid, diabetes, ritmestoornissen
Klassiek	100-1500	Myotonie
Congenitaal	>1000	Ernstige spierzwakte, respiratoir falen

Aangetast ($n > 50$)

Premutatie ($n = 38-49$)

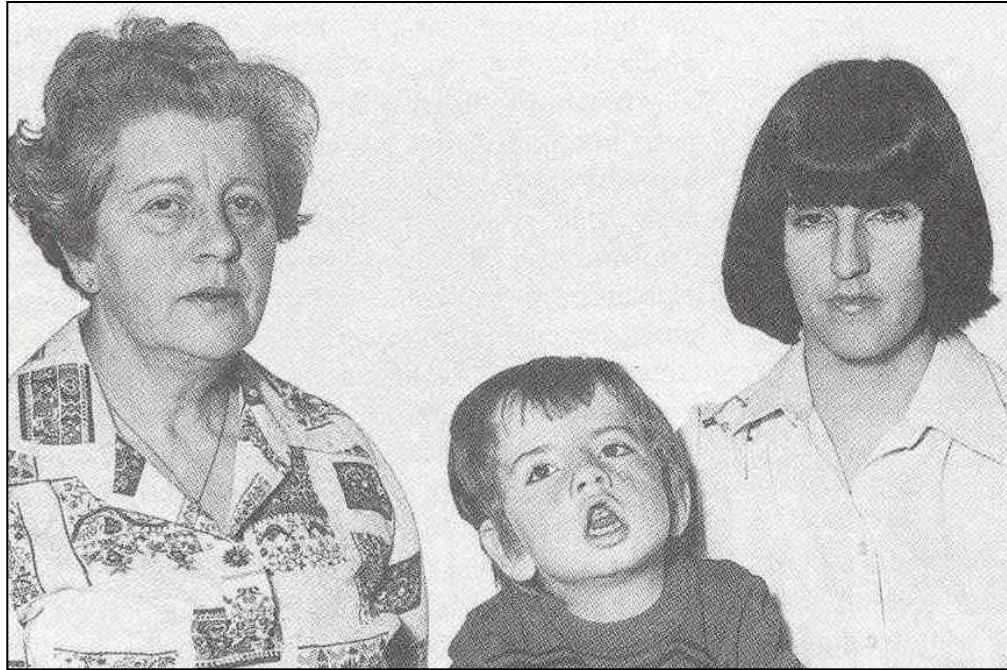
Normaal ($n = 5-37$)



5' ——— DMPK gene

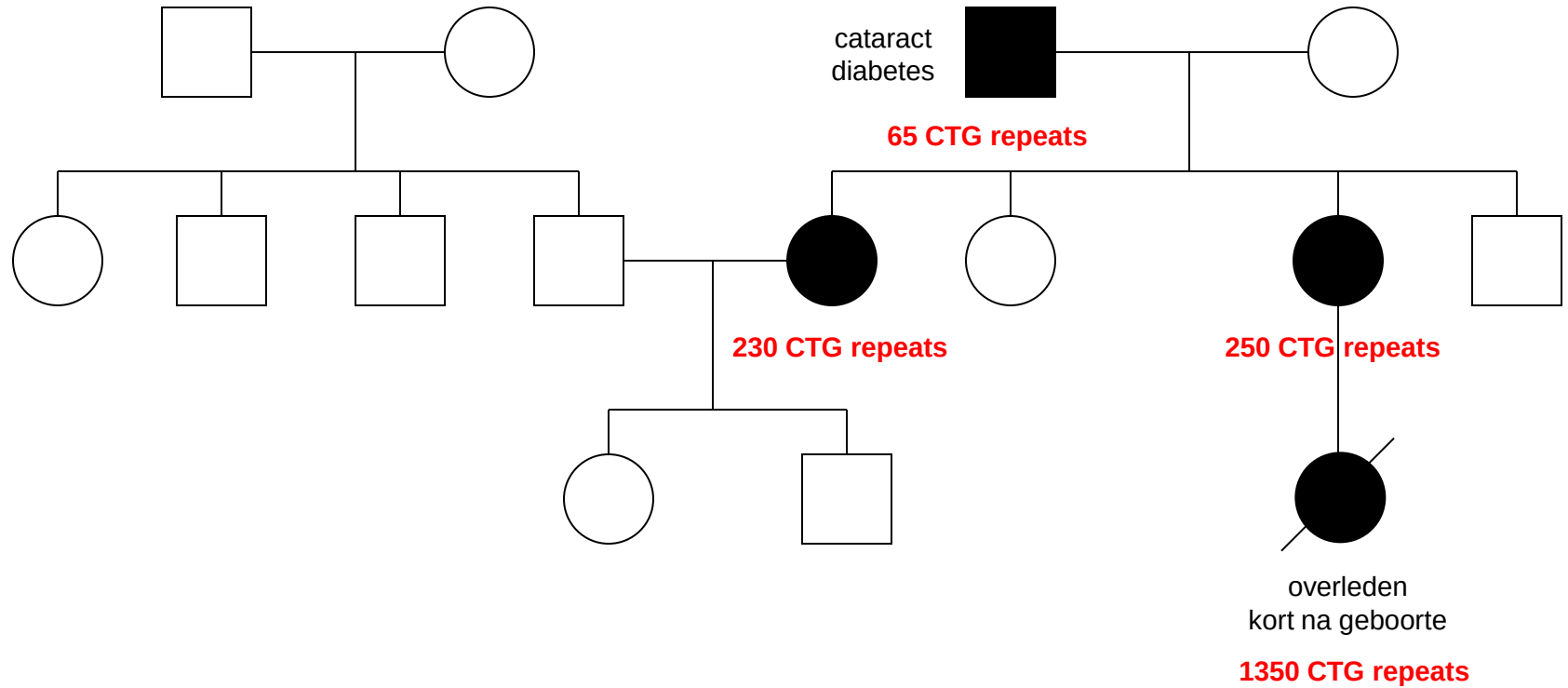
CTG repeat in 3' UTR

————— 3'



Casus 2

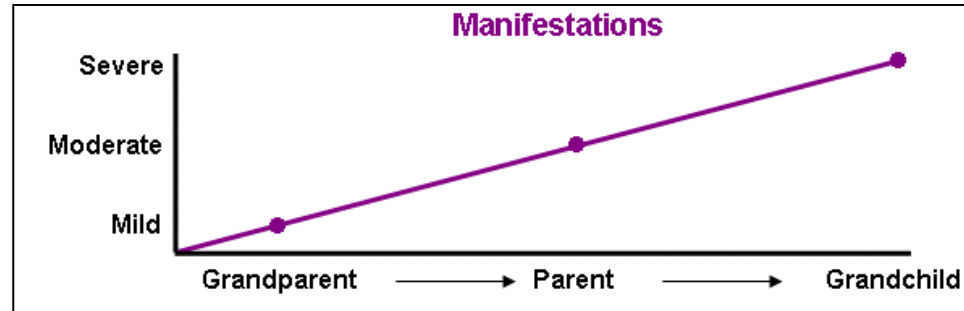
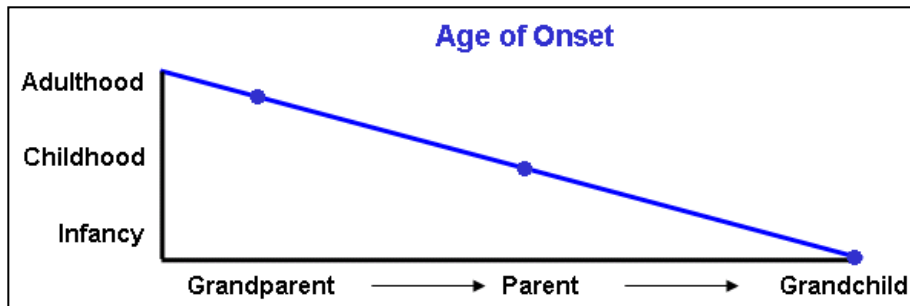
Viviane – 43 jaar oud



Implicaties voor andere familieleden!

Anticipatie

- anticipatie: fenomeen waarbij de aandoening bij opeenvolgende generaties sneller (op jongere leeftijd) en/of ernstiger optreedt
 - in de regel bij autosomaal dominante aandoeningen
 - wordt verklaard door een expansie van een onstabiele repeatsequentie
- Deze zijn onstabiel tijdens meiose en kunnen toenemen in grootte
vb. ziekte van Steinert (myotone dystrofie)

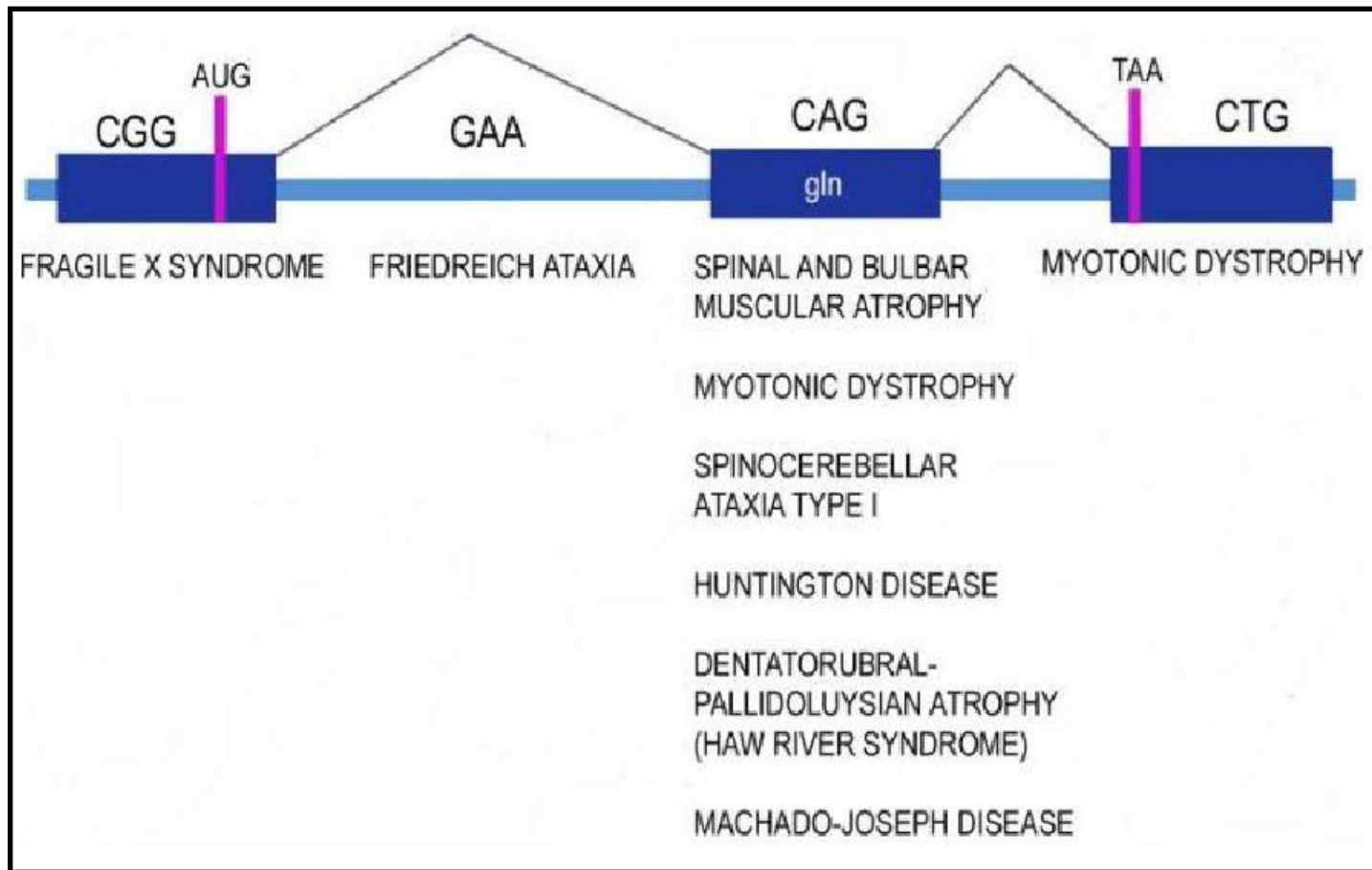


Myotone dystrofie (ziekte van Steinert)

Aanpak

- revalidatie
- multidisciplinaire oppuntstelling
- follow-up door neuroloog
- genetisch advies
- jaarlijks EKG, nuchtere glycemie
- behandeling van myotonie:
 - fenytoïne (cave aritmie)
 - carbamazepine
- verwittig anesthesist bij ingrepen
 - respiratoire onderdrukking bij sedatie
 - zelden “maligne hyperthermie”

Triplet repeataandoeningen



Casus 3

Marc – 10 jaar oud

- presenterende klacht: slepen met voeten bij stappen

ANAMNESE

- toenemende moeilijkheden bij het stappen (voorbij 3 jaar)
- pijn in de benen
- ochtendstijfheid
- 's avonds moe in de benen
- bij veel schrijven ook moe in de armen
- verplaatst zich nu in rolwagen
- voordien blanco voorgeschiedenis
- enig kind van gezonde ouders

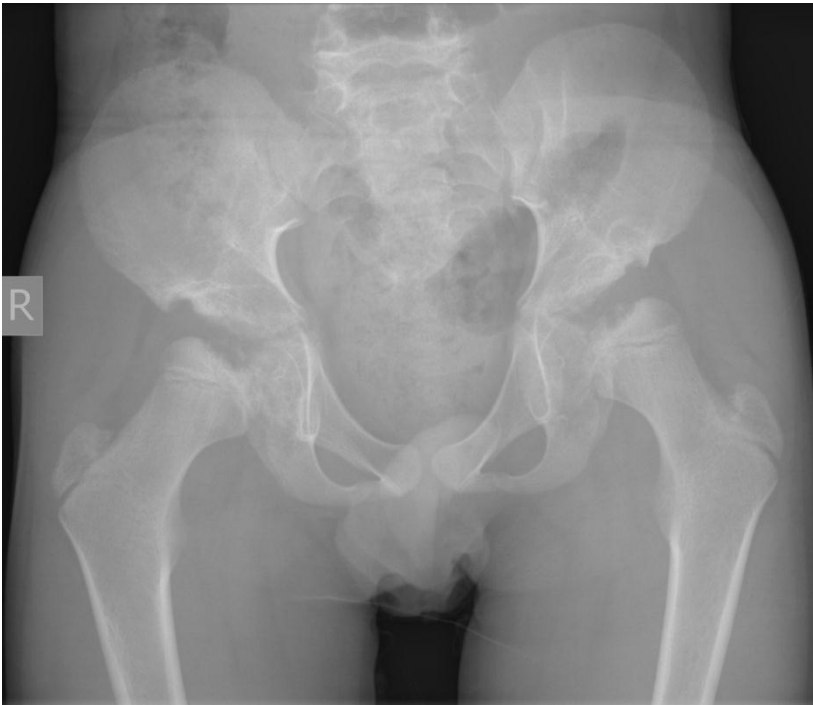
KLINISCH ONDERZOEK

- alerte jongen
 - normale lengte maar groot hoofd (P75-P90)
 - kan ellebogen niet volledig strekken
 - korte handen
 - buigt door knieën
 - normale peesreflexen
 - verminderde spierkracht
-
- radiografisch onderzoek

Casus 3

Marc – 10 jaar oud

Radiografie van het bekken op de leeftijd van 10 jaar



PATIENT



NORMAAL

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

Mucopolysaccharidosen

- behoort tot de groep van lysosomale ziekten
- « stapelingsziekten »
- defect in een lysosomale enzyme dat glycosaminoglycanen afbreekt
= mucopolysacchariden
complexe koolhydraten verbonden aan eiwitten
- defect leidt tot opstapeling van glycosaminoglycanen in verschillende weefsels
 - chronisch, progressief verloop van de ziekte
 - multisysteemaantasting (ogen, hart, hersenen, gewrichten, lever, milt)
- meestal autosomaal recessieve overerving
- behandeling: enzymtherapie, beenmergtransplantatie

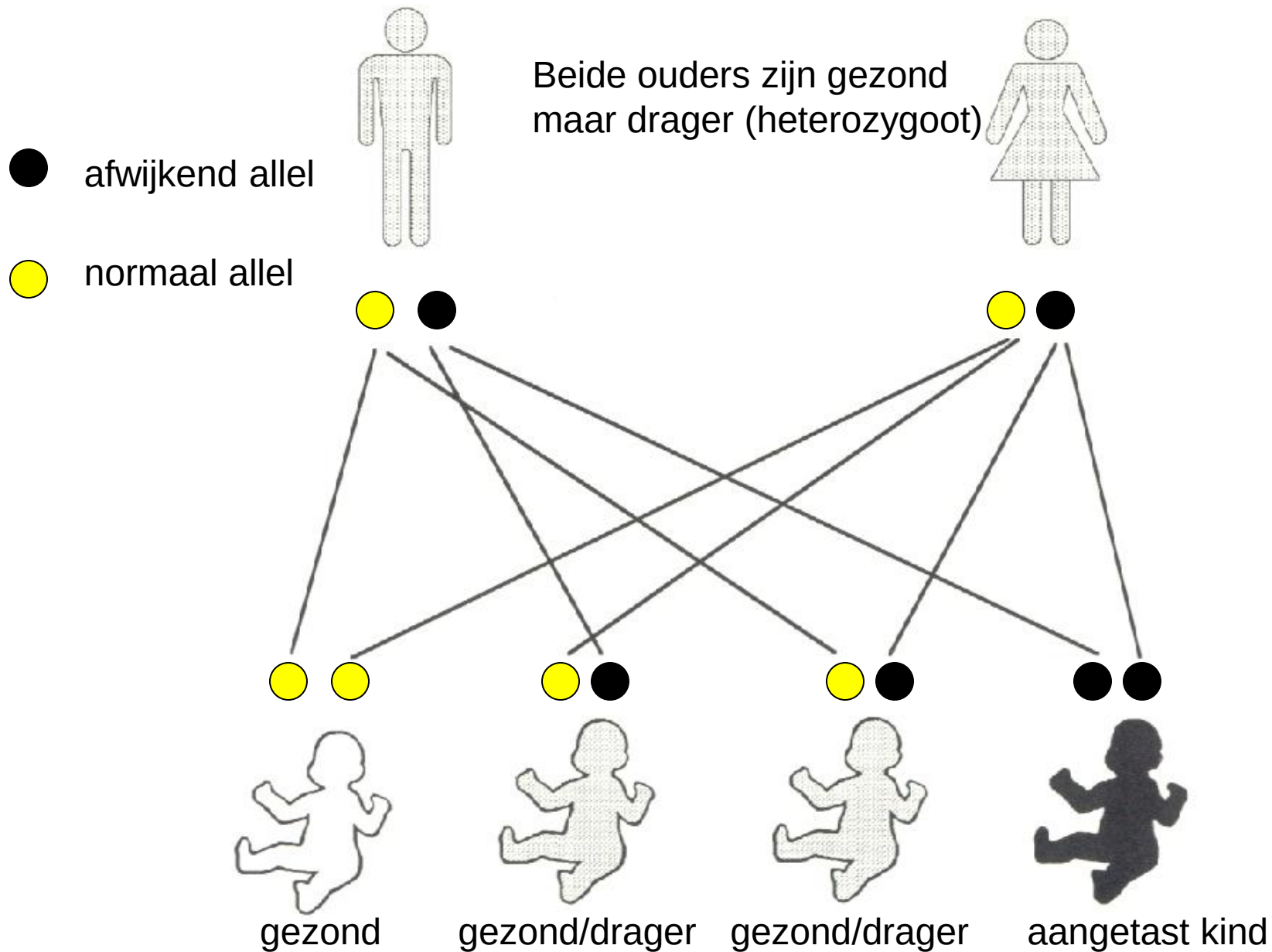


Figure 4 Rapidly progressing 16-year old male MPS VI patient: Photograph of patient showing curvature of spine (lumbar kyphosis, scoliosis, lordosis).



Figure 6 Slowly progressing MPS VI male patients aged 7 years old (right) and aged 8 years old (left): Patients received BMT but both failed enduring engraftment of BMT and continued on ERT.

AUTOSOMAAL RECESSIEVE OVERERVING



Casus 4

Mila – 2 jaar oud

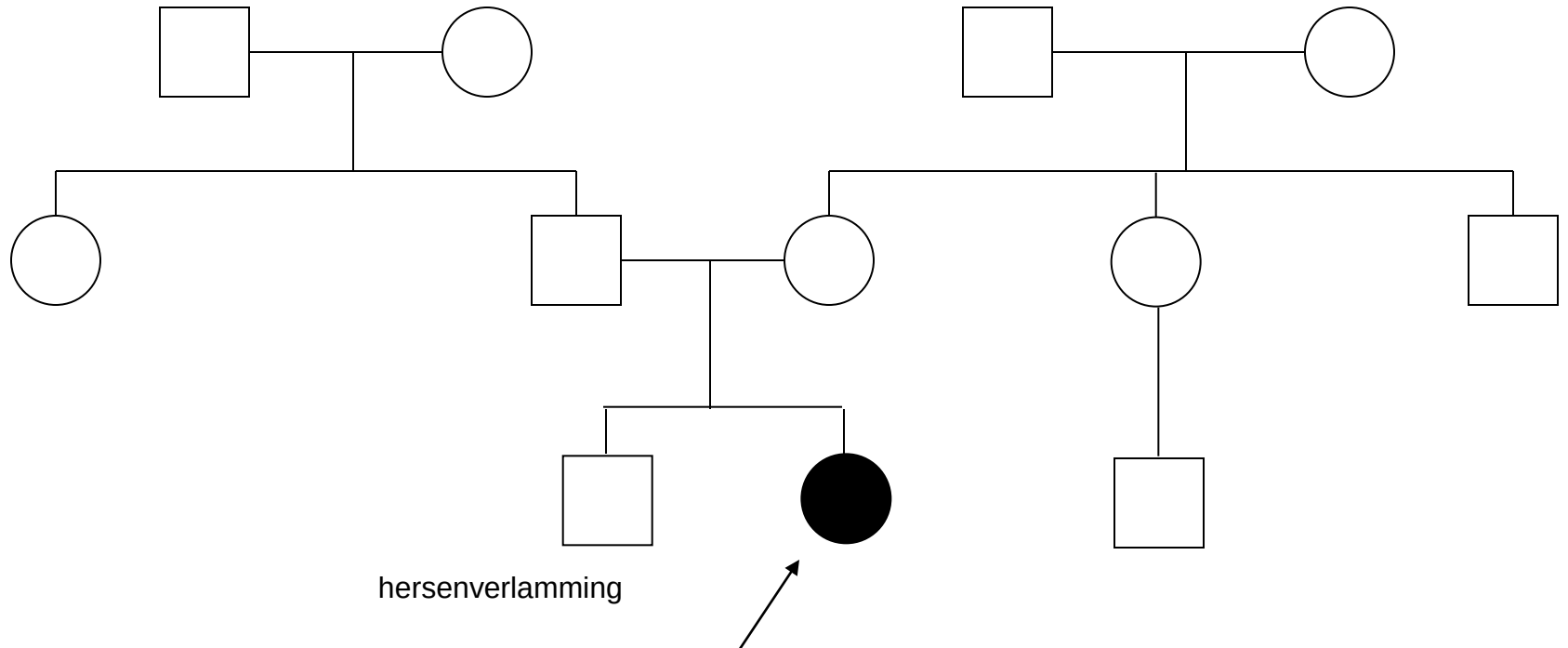
- presenterende klacht: waggelende gang

ANAMNESE

- normale zwangerschap
- normale bevalling
- gewicht: 3kg490 ; lengte: 49 cm
- normaal postnataal verloop
- zat alleen op 8 maanden en kon stappen op 18 maanden
- gangpatroon initieel normaal, nu echter waggelend

Casus 4

Mila – 2 jaar oud



Casus 4

Mila – 2 jaar oud

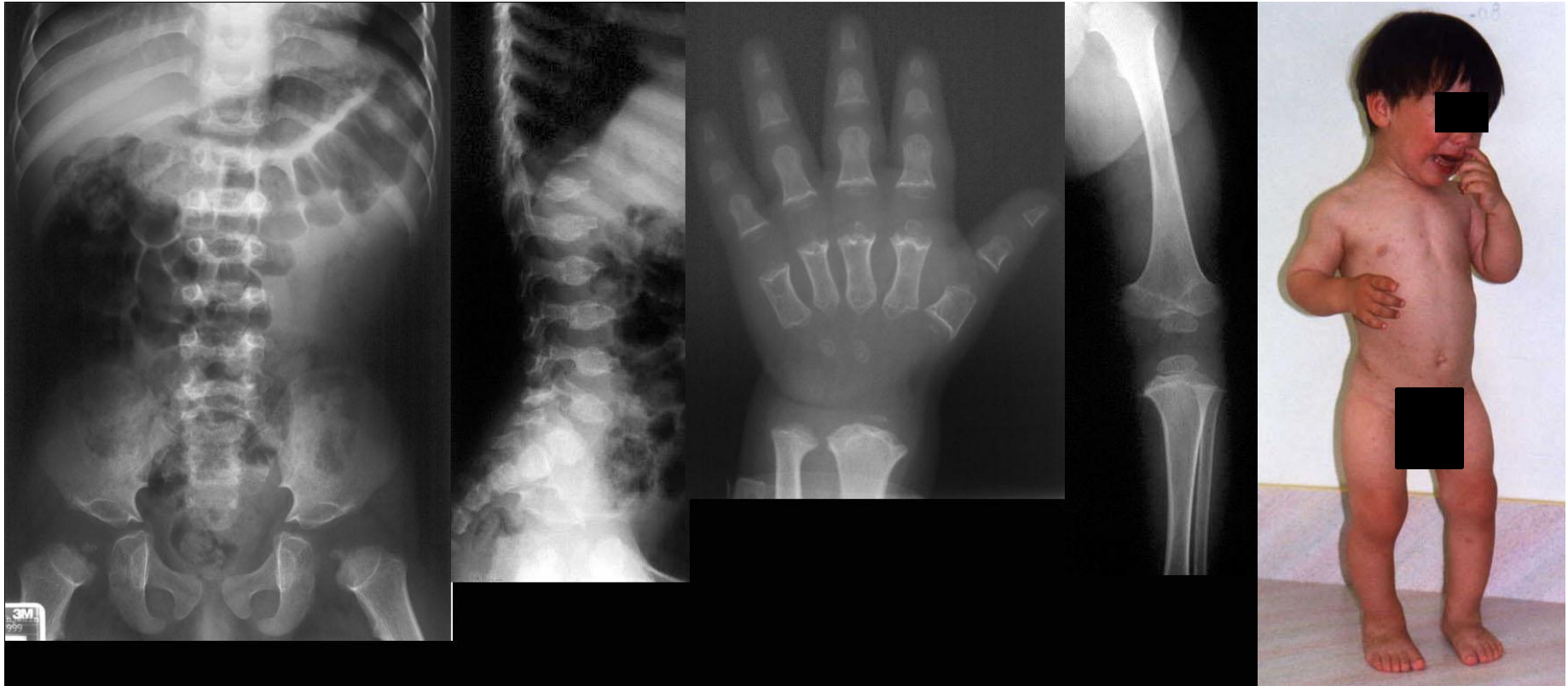
KLINISCH ONDERZOEK

- angstig meisje
- waggelende gang
- te klein voor de leeftijd (- 3 sd)
- korte ledematen
- kan ellebogen niet volledig strekken
- zeer laxe vingergewrichten
- genua vara

- radiografisch onderzoek

Casus 4

Mila – 2 jaar oud



Pseudoachondroplasie

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 ½ om de aandoening door te geven naar de kinderen

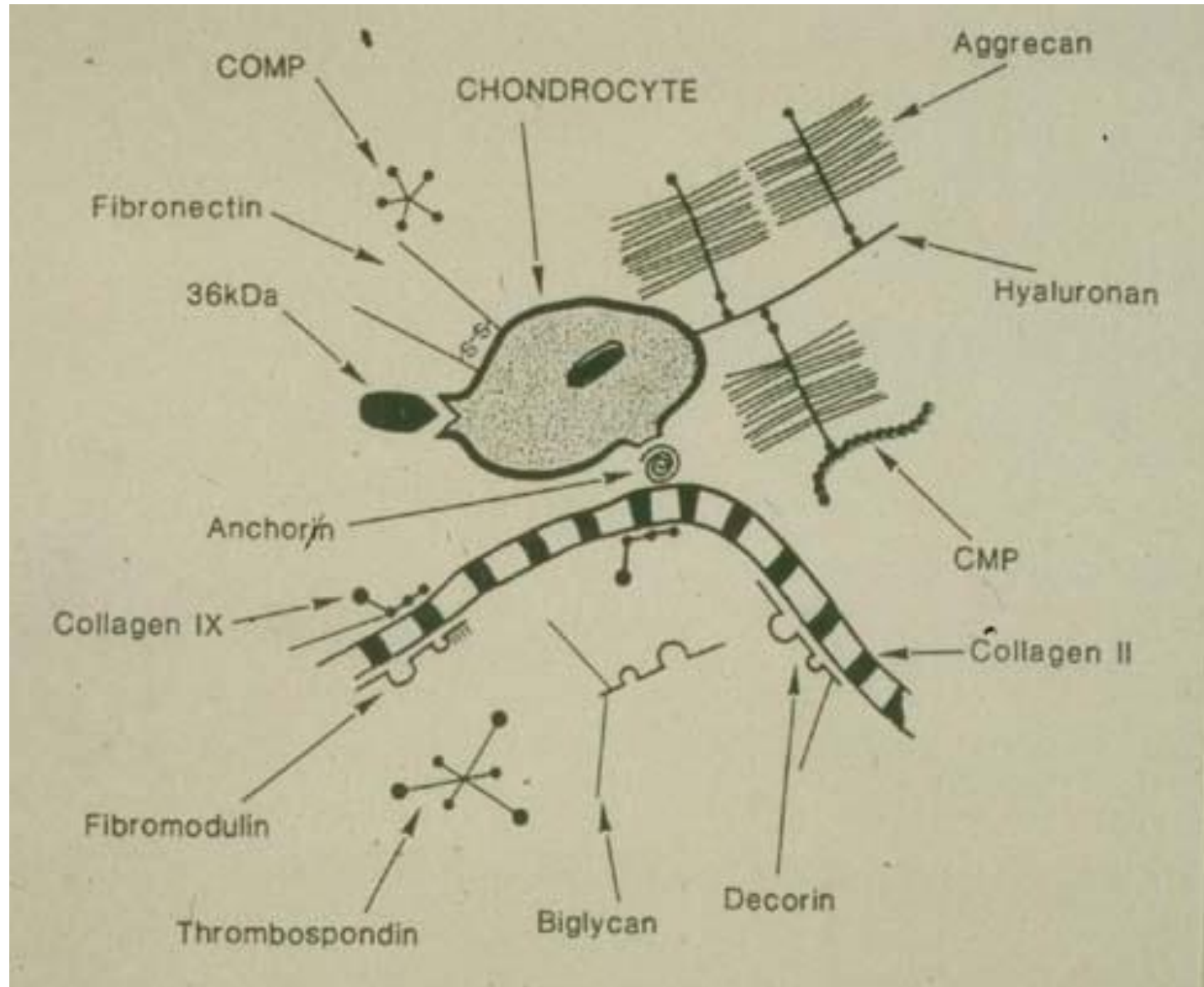
Gendefect?

- 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)

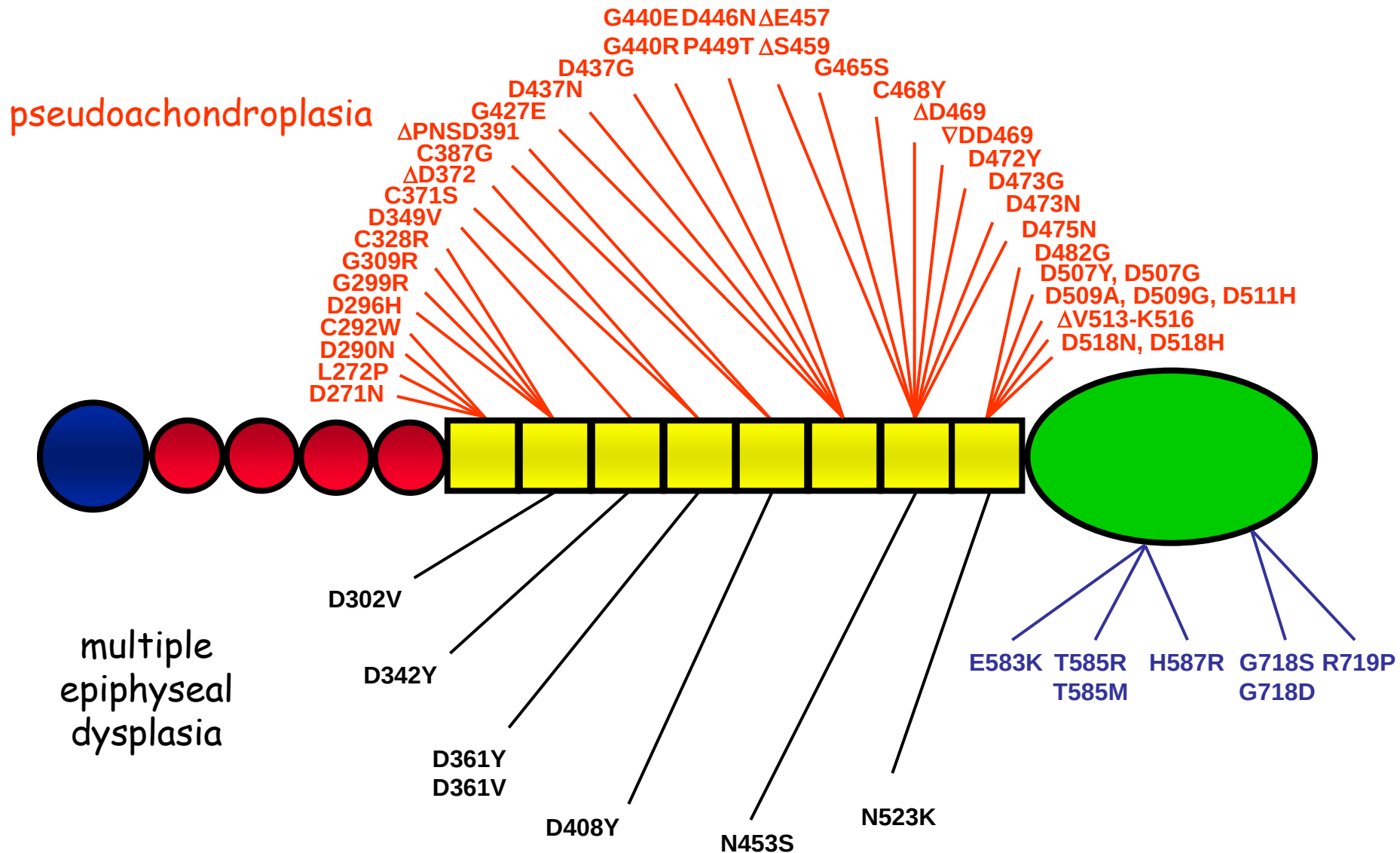
Behandeling?

- symptomatisch: pijnstillende medicatie
- kinesitherapie
- orthopedische ingrepen

Hyalien kraakbeen

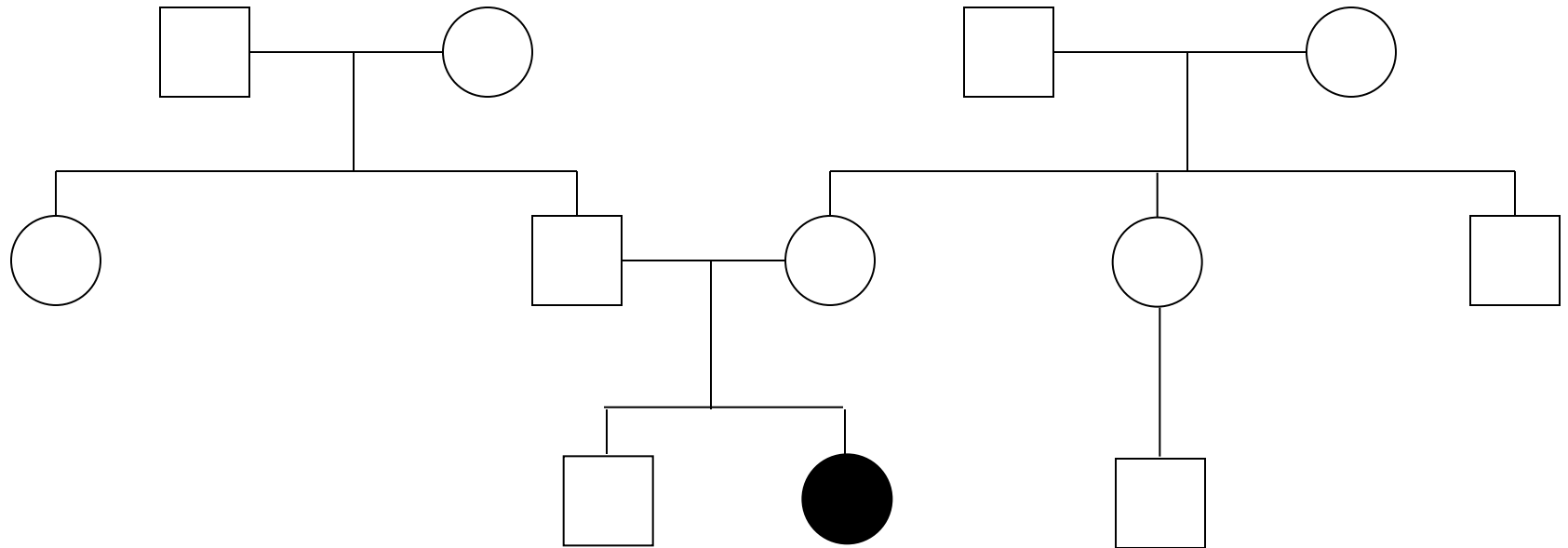


COMP gene mutations in human cartilage diseases



Casus 4

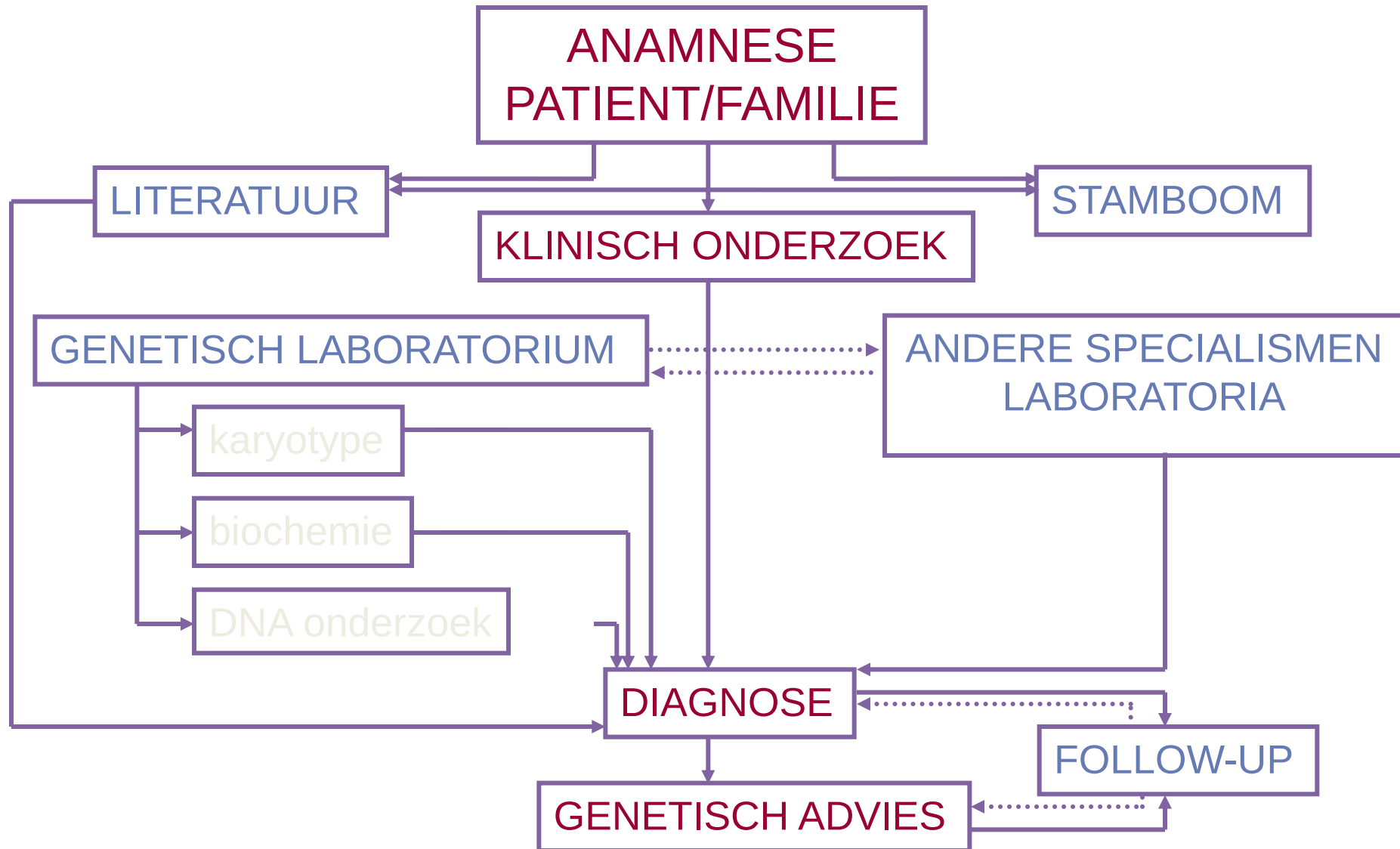
Mila – 2 jaar oud



hersenvierlamming

nieuwe mutatie in het COMP gen

De genetische raadpleging



AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- belang van vroegtijdige verwijzing (prenatale diagnostiek)
- het diagnosticeren van een genetische aandoening heeft vaak implicaties voor andere familieleden:
 - dragerschap met risico voor de kinderen
 - milde tekenen van de aandoening (variabele expressie)
 - belang van geïnformeerde toestemming
- belang van familiale anamnese (stamboom)
- genetische diagnostiek is meer dan karyotypering en DNA onderzoek

ROL VAN DE HUISARTS

- herkennen van een genetische aandoening met vroegtijdige depistage
- hulp bij genetisch onderzoek van andere familieleden
- opvolgen en begeleiden van het individu en zijn omgeving
- informatie omtrent mogelijkheden van genetische diagnostiek en procreatieve opties



DANK VOOR
UW AANDACHT