

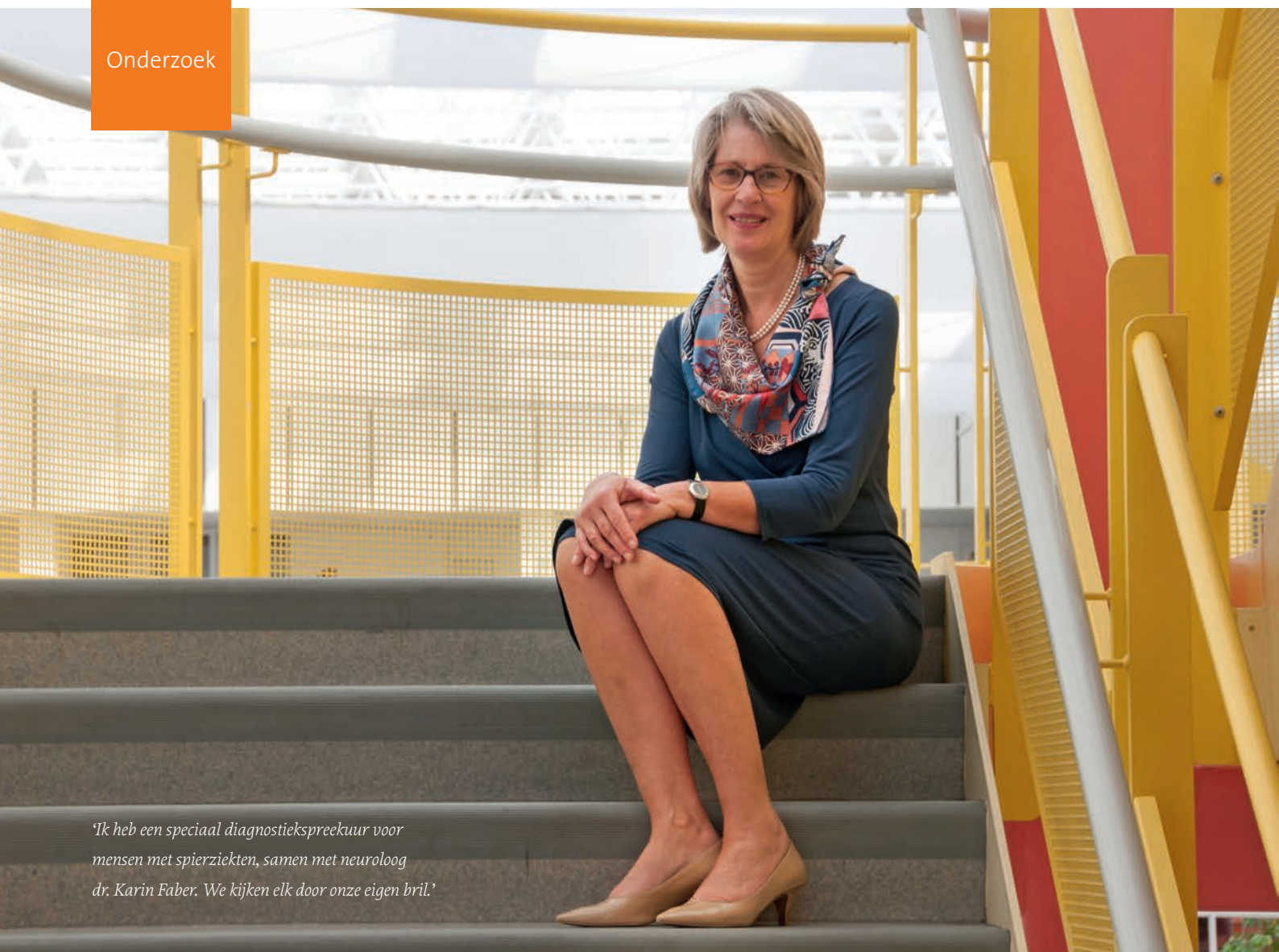
Contact

Polikliniek
Klinische Genetica

2

Klinisch geneticus Christine de Die:
**'Steeds meer kans op
een goede diagnose'**

- Verder op twee wielen
- **Zelfstandig worden:
jongeren met een spierziekte**
- Osteoporose: is er iets aan te doen?



'Ik heb een speciaal diagnostiekspreekuur voor mensen met spierziekten, samen met neuroloog dr. Karin Faber. We kijken elk door onze eigen bril.'

Klinisch geneticus professor Christine de Die:

'Steeds meer kans op een goede diagnose'

Een spierziekte brengt vaak vragen over erfelijkheid met zich mee. Is de spierziekte erfelijk? Zo ja, welk risico lopen familieleden en kinderen? Welke mogelijkheden zijn er bij een kindwens? Klinisch geneticus professor dr. Christine de Die over het belang van een goede diagnostiek en erfelijkheidsvoorlichting en de rol die klinisch genetische centra daarbij spelen.

Saskia Heffener (31): *Logisch toch, dat je wilt weten wat er mis is!*

‘Als baby kon ik na drie maanden mijn hoofd nog niet optillen en pas toen ik drieënhalve was leerde ik lopen. Mijn drie zusjes liepen ook wat achter in hun motorische ontwikkeling, maar zij waren gezond, ik was de zieke. Later kwam ik in een rolstoel en sinds twee jaar heb ik beademing. Ik werd eerst naar het speciaal onderwijs gestuurd. Achteraf denk ik dat ik vooral erg moe was. Ik hield van sport, maar mijn spieren verzuurden altijd heel snel. En ik had het als kind altijd steenkoud. In mijn studie medische biologie aan de Radboud universiteit kwam ik meer te weten over de mitochondriën, de energiefabriekjes van de cel. Eureka, dacht ik, er moet iets mis zijn met mijn mitochondriën. Mijn neuroloog dacht daar echter anders over. Pas tien jaar later werden inderdaad afwijkingen in mijn mitochondriën aangetoond. In de tussentijd kregen mijn twee oudste zussen, op het oog gezond, samen drie kinderen die de ziekte ook bleken te hebben. Mijn moeder krijgt nu net de eerste klachten. Onze spierziekte lijkt in elke generatie erger te worden. Onze mutatie is nog onbekend, waardoor screenen niet mogelijk is. Jarenlang DNA-onderzoek leidde nooit ergens toe. Het blijft zoeken naar een speld in een hooiberg. Mensen snappen soms niet waarom een diagnose zo belangrijk is. Maar het is toch logisch dat ik wil weten wat er mis is, waarom ik aan de beademing lig? En als je kinderen wilt, wil je weten waar je aan toe bent. Een diagnose helpt je ook om je voor te bereiden op je verdere leven. Gelukkig worden de DNA-technieken steeds beter en goedkoper, maar het is zeker geen heilige graal.’

Zo rond haar zeventiende begon mevrouw A wat moeilijker te lopen. Haar spierkracht ging heel geleidelijk achteruit. Dertig jaar later zit zij in een rolstoel. Er is ooit een medisch etiket op haar aandoening geplakt, maar dat blijkt niet te kloppen. Nu ziet zij tot haar grote schrik dat ook haar bijna volwassen zoon minder soepel gaat lopen. Is hier sprake van een erfelijke spierziekte en zo ja, welke dan? Op zulke vragen kan erfelijkheidsonderzoek antwoord geven.

‘Er bestaan honderden verschillende zeldzame spierziekten en veel mensen hebben nooit een goede diagnose gekregen,’ vertelt klinisch geneticus prof. dr. Christine de Die-Smulders van het Maastricht universitair medisch centrum (MUMC+). ‘Ik heb een speciaal diagnostiekspreekuur voor mensen met spierziekten, samen met neuroloog dr. Karin Faber. We kijken elk door onze eigen bril naar deze patiënten en stellen dan samen een onderzoeksvoorstel op. Teamwerk is onze kracht.’

Vele vragen

De een wil weten of zijn spierziekte erfelijk is. De ander weet dat al en komt met vragen vanwege een kindwens. Weer anderen hebben familieleden met spierzwakte. Zij willen weten of dat erfelijk is en welk risico zijzelf en hun eventuele kinderen lopen. En ouders van een ziek kind willen vaak weten hoe groot de kans is dat een volgend kind de ziekte ook zal krijgen. Eerste aanspreekpunt bij zulke vragen is meestal de huisarts, soms ook de neuroloog. Zij kunnen doorverwijzen naar de polikliniek van de afdeling klinische genetica van een van de academische ziekenhuizen. U vindt de adressen, in zeven steden, op de zorgwijzer spierziekten, via de website van Spierziekten Nederland (www.spierziekten.nl/zorgwijzer).

Genfout opsporen

‘Voordat we DNA-onderzoek doen, moet je eerst het hele verhaal grondig beluisteren,’ aldus Christine de Die. ‘De klachten, het ziekteverloop, de familieomstandigheden. Je onderzoekt de spierkracht. Zit

het krachtverlies vooral in bovenarmen en bovenbenen, of meer in de handen en voeten? Zijn er ook spierkrampen? Is er sprake van hartritmestoornissen of andere orgaanproblemen? De neuroloog kan een elektrisch spieronderzoek, een elektro-myogram (EMG), laten doen. Soms neemt de neuroloog een stukje uit een spier, een zogenoemd spierbiopt.’

Zo ontstaat een duidelijk vermoeden in welke categorie men de spierziekte moet zoeken. Zit het probleem in de aansturing van de spieren door de zenuwen, in de spieren zelf of in de zenuw-spier overgang? Zo’n vermoeden helpt dan om de DNA-fout sneller op te sporen, want dan weet men beter waar men moeten zoeken. Voor zo’n driehonderd spierziekten is de DNA-fout bekend en dat aantal groeit nog steeds. ‘De technische vooruitgang gaat razendsnel, maar het blijft een grote puzzel,’ zegt Christine de Die. ‘Want steeds

‘De technische vooruitgang is razendsnel, maar het blijft een grote puzzel’



vaker blijkt dat eenzelfde klachtenpatroon toch heel verschillende erfelijke oorzaken heeft. En soms vind je erfelijke afwijkingen waarnaar je niet op zoek was, of onduidelijke resultaten.’

Vermoedt men al direct om welke spierziekte het gaat, dan volgt vaak meteen DNA-onderzoek en kunnen de spieronderzoeken eventueel achterwege blijven. De Die: ‘Myotone dystrofie bijvoorbeeld valt met DNA-onderzoek onomstotelijk te bewijzen. Een bepaalde genafwijking geeft 100 procent zekerheid. Toch zijn er nog verbazingwekkend veel mensen met myotone dystrofie bij wie de diagnose nooit gesteld is. Hun klachten zijn soms niet zo duidelijk en vaak zijn het mensen die niet snel klagen.’



Manieren van overerving

Veel spierziekten zijn erfelijk. Er zijn verschillende manieren waarop een ziekte kan overerven. Bij een dominant erfelijke ziekte, zoals FSHD, heeft een van de ouders het gen dat de ziekte veroorzaakt; kinderen hebben dan 50% kans om ook de ziekte te krijgen. Bij een recessief overervende ziekte, zoals SMA of de ziekte van Pompe, hebben beide ouders het gen dat de ziekte veroorzaakt: zij zijn drager van de ziekte. Hun kinderen hebben 25% kans om de ziekte te krijgen, 50% kans dat ze drager worden, en 25% kans dat ze het verkeerde gen niet erven. En dan zijn er nog spierziekten die alleen van moeder op zoon worden doorgegeven, zoals de ziekte van Duchenne. Bij deze ziekten ligt de erfelijke fout op het X-chromosoom. Erfelijke factoren kunnen ook het risico op een bepaalde spierziekte beïnvloeden, zoals bij ALS. Meer informatie over erfelijkheid vindt u bij het thema erfelijkheid op de website van Spierziekten Nederland of op www.erfelijkheid.nl.

>>> Kans op overerving

Zodra de diagnose is gesteld, rijzen nieuwe vragen. Hoe groot is de kans is dat je kinderen de spierziekte zullen erven? Bij een ziekte die dominant overerft (zie kader), is die kans 50 procent. Zo ook bij myotone dystrofie en de ziekte van Duchenne. Duchenne komt bij jongens voor en ont-

staat door een fout op het X-chromosoom. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, mannen een X- en een Y-chromosoom. Is de moeder draagster van de genfout, dan hebben haar kinderen 50 procent kans om het foute gen te erven. Haar zonen erven met de genfout òòk de ziekte. Haar dochters kunnen de ziekte doorgeven aan

‘Voordat we DNA-onderzoek doen, moet je eerst het verhaal grondig beluisteren’

de volgende generatie. Een echte instinker, noemt Christine de Die dat. ‘Als een zus van je moeder een zoon met Duchenne heeft, en jij hebt zelf alleen maar zussen, dan lijkt de ziekte misschien ver weg. Maar je moeder kan wel degelijk gen-draagster zijn en haar dochters dus ook.’

In de zwangerschap

Wie een ernstige erfelijke aandoening in de familie heeft, en toch graag kinderen wil, kan de foetus omstreeks de elfde week van de zwangerschap met behulp van een vlokkentest laten onderzoeken, mits de DNA-fout bekend is. De uitslag is na een of twee weken bekend en bij slecht nieuws zou men de zwangerschap kunnen afbreken.



‘Dezelfde genfout binnen de familie kan soms een ernstig en dan weer een veel milder ziektebeeld geven. Voor mensen met een kindervens is dit een heel lastige kwestie.’

Wie een abortus wil vermijden, kan kiezen voor pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Dit is een variant van "reageerbuisbevruchting", ofwel in vitro fertilisatie (IVF). Enkele eicellen worden buiten het lichaam van de moeder met sperma van de vader bevrucht. Als de embryo's na een dag of drie zijn uitgegroeid tot een acht-cellig stadium, onderzoekt men het DNA uit een of twee cellen op de spierziekte. Dat kan binnen een dag. Men plaatst een gezond embryo in de baarmoeder en bij moeders boven de 38 of bij de derde PGD-poging soms twee, als de moeder gezond genoeg is voor een tweelingzwangerschap. PGD is een belastende, kostbare ingreep. Het genetisch onderzoek is lastig en moet razendsnel gebeuren. Het kind zal vrijwel zeker gezond zijn, maar de kans dat de zwangerschap slaagt is maar 20 tot 25 procent per poging. Uiteindelijk krijgt ongeveer de helft van de aangemelde paren via PGD een gezonde baby.

Raadselen

Als de DNA-fout voor een spierziekte bekend is, is doorgaans ook bekend hoe die overerft (dominant of recessief of geslachtsgebonden) en hoe de kansen liggen in de volgende generatie. Bij sommige ziektebeelden gaat het echter om verschillende ziekten met steeds een andere erfelijke achtergrond, waarbij de ene variant dominant en de andere recessief overerft. Lastig is ook dat sommige spierziekten bij het ene familielid veel ernstiger uitpakken dan bij het andere. Bij myotone dystrofie hangt dat samen met de grootte van de DNA-fout. Het komt er op neer dat de genfout in elke generatie groter wordt en de ziekte steeds ernstiger. Bij andere spierziekten kan exact dezelfde genfout binnen de familie soms een ernstig en dan weer

Pre-implantatie genetische diagnostiek is een variant van IVF



'Als mensen hun familieleden niet inlichten over een erfelijke ziekte, kaarten wij dat bij hen aan.'

een veel milder ziektebeeld geven. 'Dat is een van de grote raadsels van de genetica', verzucht Christine de Die. 'Voor mensen met een kinderwens is dit een heel lastige kwestie. Als je een kindje met die aanleg niet laat komen, weet je zeker dat het goed is, maar de prijs die je dan betaalt is behoorlijk hoog. Wij zien mensen het liefst al op gesprek komen voordat de zwangerschap een feit is. Dan is er ook meer tijd om tot een goede diagnose te komen en de mogelijkheden te bespreken om een gezond kind te krijgen. Soms moeten we daarvoor een gentest-op-maat ontwikkelen en dat kan maanden duren.'

Erover praten

Heel lastig blijft de vraag of je je nog gezonde kind op een spierziekte moet laten testen. Christine de Die: 'Die afweging moet je heel rustig maken, samen met de (kinder)neuroloog. Als je de test doet, ben je tenminste van je kwellende onzekerheid verlost. Maar je kunt ook afwachten en kijken hoe je kind het doet. Volgens nieuwe Europese richtlijnen moet men kinderen zonder klachten niet testen op erfelijke

ziektes, behalve in uitzonderingsgevallen. Zij moeten later, als ze volwassen zijn, zelf weloverwogen kunnen kiezen of ze het wel of niet willen weten. Maar er is nauwelijks onderzocht of het schadelijk is om het al jong te weten. Misschien is het juist minder pijnlijk als je bent opgegroeid met de wetenschap dat er een erfelijke ziekte in de familie zit, dan wanneer dat later als een donderslag bij heldere hemel op je afkomt. Uiteraard heb je een morele plicht om je familieleden in te lichten als er een erfelijke ziekte in de familie opduikt. Als mensen dat niet doen, kaarten wij dat wel bij hen aan. Maar zij moeten ons natuurlijk wel kunnen blijven vertrouwen.'

Door Marion de Boo
Fotografie Luc Hommes

Informatie over ziekenhuizen, revalidatiecentra en centra voor erfelijkheidsonderzoek voor mensen met een spierziekte: www.spierziekten.nl/zorgwijzer

Prinses Beatrix Spierfonds

Wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak van spierziekten is een essentieel proces. Het vinden van de erfelijke fout maakt het stellen van een snelle en duidelijke diagnose mogelijk. Daarnaast is het ontrafelen van de oorzaak van een ziekte de eerste stap op weg naar een behandeling. Het Prinses Beatrix Spierfonds investeert dan ook volop in onderzoek naar de oorzaak van spierziekten. Dit heeft al geleid tot een aantal successen, bijvoorbeeld bij FSHD en de ziekte van Duchenne. Helaas zijn er ook nog steeds veel erfelijke spierziekten waarvan de oorzaak niet bekend is. Het fonds en de onderzoekers werken dan ook hard om daar verandering in te brengen.