

Erfelijkheid en prenatale counseling bij FSHD

Dr. I. Feenstra, klinisch geneticus, dr. M. Schouten, klinisch geneticus, Radboudumc

Dr. N. van der Stoep, laboratoriumspecialist klinische genetica, LUMC

Drs. S. Lassche, neuroloog, Radboudumc

Update: Drs. S.C.C. Vincenten, AIOS neurologie, Radboudumc, Dr. N.C. Voermans, neuroloog, Radboudumc, prof. dr. C.E. de Die-Smulders, klinisch geneticus, Maastricht UMC+

Inleiding

Als er bij jou of je partner FSHD is vastgesteld en er is een kinderwens dan kan je voor moeilijke dilemma's komen te staan. Het doel van dit document is om een eerste inleiding te geven over erfelijkheid en zwangerschap bij FSHD. Deze informatie vervangt niet een consult bij de klinisch geneticus. Als bij jezelf of je partner FSHD is vastgesteld en je wilt meer informatie over erfelijkheid en mogelijkheden rondom zwangerschap, dan adviseren we om ook een afspraak te maken bij een klinisch geneticus. Een klinisch geneticus is een medisch specialist voor erfelijke ziekten, die je informatie kan geven die van toepassing is op jouw specifieke situatie. Een verwijzing naar de klinisch geneticus kan via de neuroloog maar ook via de huisarts.

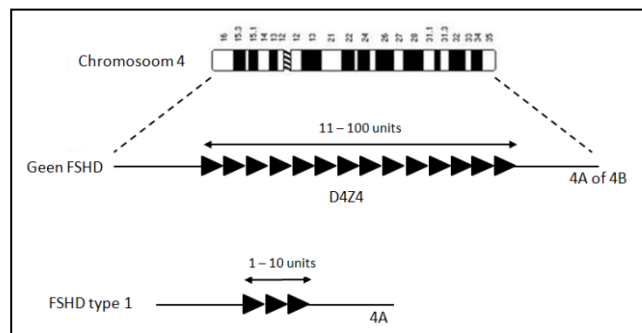
FSHD en erfelijkheid

Ons erfelijk materiaal bestaat uit ongeveer 20.000 genen op 46 chromosomen. Van deze chromosomen krijgen we er 23 van onze vader, en de andere 23 van onze moeder.

Er bestaan 2 vormen van FSHD: FSHD type 1 en FSHD type 2. In ongeveer 95% van de mensen met FSHD is er sprake van FSHD type 1, hierbij is er een afwijking op chromosoom 4. Bij FSHD type 2 is er een afwijking op chromosoom 18, in combinatie met veranderingen op chromosoom 4.

FSHD type 1

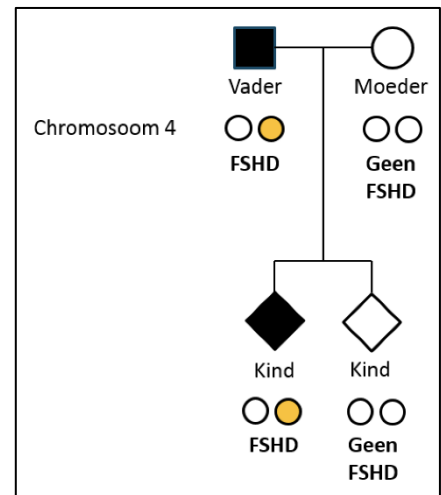
Bij FSHD type 1 is er een verandering op een stukje DNA op chromosoom 4, de "D4Z4 repeat". Dit is een stukje DNA wat zich herhaald. Normaal gesproken zijn er 8-100 herhalingen; dus 8-100 units.



Bij FSHD type 1 zijn er 10 of minder herhalingen; dus 1-10 units. Behalve deze verkorting van de D4Z4 repeat moet er ook een bepaalde variant aan het einde van chromosoom 4 zitten; een 4qA haplotype. De meeste 4qA haplotypes kunnen, in combinatie met een repeatverkorting op chromosoom 4, FSHD veroorzaken. Het haplotype 4qA komt ongeveer even vaak voor als het 4qB haplotype,

Bij FSHD type 1 is er dus een 4A variant EN een verkorting naar 1-10 units. Bij een verkorting van 1-6 units is er vaak sprake van een ernstigere vorm van FSHD.

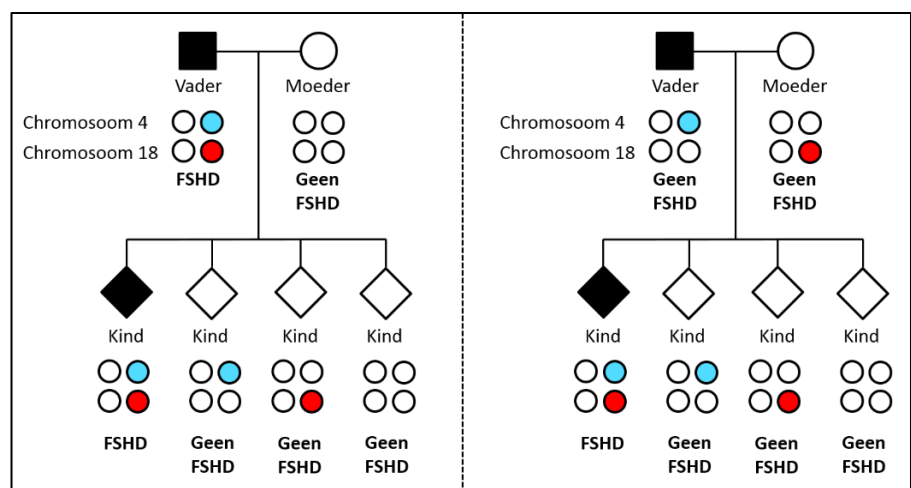
Als je FSHD type 1 hebt dan is er 50% kans dat je dit doorgeeft aan de volgende generatie. Je kunt namelijk of het normale chromosoom 4 doorgeven, of het chromosoom 4 met de afwijking. Dit staat ook uitgelegd op: <https://erfelijkeid.nl/erfelijk/autosomaal-dominant>.



FSHD type 2

Bij FSHD type 2 is de wijze van overerven anders dan bij type FSHD type 1. Bij FSHD type 2 krijgt iemand pas klachten als er twee verschillende DNA voorwaarden aanwezig zijn. De ene voorwaarde is een repeatlengte op chromosoom 4 van 8-20 units in combinatie met een 4A haplotype. De andere voorwaarde is een afwijking van het SMCHD1-gen op chromosoom 18.

Bij FSHD type 2 is de overerving hierdoor ook ingewikkelder. Twee mogelijke scenario's staan weergegeven in de figuur hiernaast.



Een mogelijk scenario is dat één van de ouders de ziekte FSHD2 en dus beide voorwaarden heeft. Als deze ouder beide voorwaarden doorgeeft dan krijgt het kind FSHD2. Als de ouder 1 voorwaarde doorgeeft dan is het kind drager en krijgt het kind geen FSHD (linkerdeel van de figuur).

Een andere mogelijkheid is dat een kind van beide ouders een voorwaarde erft. Wanneer vader een repeatlengte van 8-20 units op chromosoom 4 en de moeder een afwijkend chromosoom 18 doorgeeft, is er bij het kind sprake van FSHD type 2. Wanneer slechts 1 genetische voorwaarde wordt doorgegeven is een kind, net als de ouders, alleen drager en heeft dan geen ziekteverschijnselen (rechterdeel van de figuur).

Er zijn echter ook andere mogelijke scenario's. Daarom adviseren we een consult bij de klinisch geneticus die informatie kan geven voor jouw specifieke situatie.

FSHD en kinderwens

Als je FSHD hebt en er bestaat een kinderwens, dan zijn er een aantal mogelijkheden. We geven hieronder een overzicht, maar raden aan om een verwijzing te vragen naar het spreekuur van de klinisch geneticus. In een gesprek met de arts en maatschappelijk werker wordt uitleg en begeleiding gegeven in het maken van persoonlijke keuzes.

Mogelijkheden

Er zijn verschillende mogelijkheden, die hieronder in willekeurige volgorde weergegeven worden. Een klinisch geneticus kan deze mogelijkheden bespreken, waarbij er geen goede of foute keuzes zijn – belangrijk is dat je een keuze maakt die bij je past.

Mogelijk bij FSHD1 en FSHD2

- Afzien van (verdere) biologisch eigen kinderen
- Adoptie- of pleegkinderen
- Zaad- of eiceldonatie
- Zwanger worden en het risico op FSHD accepteren. Kinderen kunnen getest worden bij klachten, of als zij hier zelf voor kiezen op volwassen leeftijd.

Alleen mogelijk bij FSHD1

- Prenatale diagnostiek met een vlokentest of eventueel vruchtwaterpunctie, met de mogelijkheid van beëindiging van de zwangerschap als er sprake is van FSHD.
- Pre-implantatie genetische test/diagnostiek met terugplaatsing van een niet aangedaan embryo.

In het vervolg van dit document geven we een toelichting op de laatste twee mogelijkheden. Meer informatie is te vinden op <https://erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Prenatale diagnostiek (PND)

Bij prenatale diagnostiek wordt met een vlokentest of vruchtwaterpunctie gekeken of er sprake is van FSHD. Vraag ruim voor een eventuele zwangerschap hierover advies.

PND bij FSHD type 1

Bij een vlokentest wordt er in de 12^e week van de zwangerschap via de buikwand of via de vagina materiaal afgenomen van de placenta ("vlokken"). Hierbij is er een kleine kans 500 (<0.5%) op een

miskraam. Bij FSHD duurt het langer dan bij de meeste andere erfelijke aandoeningen voor dat de uitslag bekend is, minimaal 4 weken. Hierdoor wordt in de 16^e – 17^e week van de zwangerschap bekend of de foetus de aanleg voor FSHD type 1 heeft of niet. Soms is er een herhaling van de test nodig waardoor de uitslag nog later bekend is.

Bij een vruchtwaterpunctie wordt er in de 16^e week van de zwangerschap via de buikwand vruchtwater afgenomen. Ook hierbij is er een kans van kleiner dan 0.5% op een miskraam en is de uitslag van de test na minimaal 4 weken bekend, waardoor in de 20^e – 21^e week duidelijk wordt of de foetus de aanleg heeft voor FSHD type 1. Soms is er een herhaling van de test nodig waardoor de uitslag nog later bekend is. Hierdoor is er bij een vruchtwaterpunctie dus veel later in de zwangerschap duidelijk of de foetus de aanleg heeft voor FSHD type 1.

In Nederland is bij deze indicatie de wettelijke bepaling dat een zwangerschap tot 24 weken beëindigd mag worden.

PND bij FSHD type 2

Het is nog niet mogelijk om prenatale diagnostiek uit te voeren voor FSHD type 2. Dit komt doordat het een ingewikkelde test is die lang duurt en deels in het kader van wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd.

Een klinisch geneticus kan je meer informatie geven over de kansen op het doorgeven van de erfelijke aanleg voor FSHD type 2 in jouw specifieke situatie. In de toekomst is het hopelijk wel mogelijk om prenataal onderzoek aan te bieden bij FSHD type 2.

Pre-implantatie genetische test (PGT)

Preïmplantatie genetische test/diagnostiek is een methode waarmee we embryo's onderzoeken op een ernstige genetische aandoening en daarmee de kans op de geboorte van een aangedaan kind kunnen beperken. PGT kan worden uitgevoerd bij paren die een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een erfelijke aandoening.

Voor PGT is een IVF-behandeling noodzakelijk. Hierbij worden - na bevruchting van eicellen met zaadcellen buiten het lichaam - één of enkele cellen afgenomen van embryo's die drie tot vijf dagen oud zijn. Deze cel of cellen worden in het laboratorium onderzocht op de aan- of afwezigheid van de betreffende ziekte. Op basis hiervan wordt besloten welke embryo's in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Alleen embryo's, waarvan de onderzochte cel of cellen de genetische ziekte, waarop het onderzoek was gericht, niet hebben, worden in de baarmoeder geplaatst. De kans op zwangerschap na terugplaatsing is ongeveer 20-25%. Als de vrouw na PGT zwanger wordt, is de kans groot dat er een kind zonder de genetische ziekte wordt geboren.

PGT bij FSHD type 1

De genetische test op FSHD type 1 is complex, waarbij er wordt gebruikt gemaakt van een techniek ("Southern Blot") waarvoor veel DNA materiaal nodig is. Bij PGT wordt er gebruik gemaakt van embryoselectie en van een embryo kunnen er maar een of enkele cellen worden afgenomen voor onderzoek. Een paar cellen bevatten te weinig DNA materiaal voor de 'normale' Southern blot genetische test op FSHD type 1. Voor PGT moet er daarom een andere methode worden gebruikt, die

via een omweg werkt. Deze andere methode wordt een indirecte test genoemd. Bij de indirecte test wordt er gebruik gemaakt van zogenaamde “markers”: herkenningspunten in de buurt van de genetische afwijking die een ziekte veroorzaakt. Om te bepalen waar deze markers liggen is DNA onderzoek bij aangedane familieleden nodig.

Bij FSHD kunnen deze markers niet zo betrouwbaar bepaald worden als bij andere genetische ziekten, door de ligging van de genetische afwijking op chromosoom 4. De eerste indirecte test die hiervoor gebruikt werd had daarom een relatief hoog risico dat de uitslag niet klopte: ongeveer 5 tot 10%. In Nederland werd de eerste indirecte test om deze reden niet uitgevoerd.

Recent is er een nieuwe test ontwikkeld (de NGS-M test), die de kans dat de uitslag niet klopt een stuk kleiner maakt (kleiner dan 5%). Er is daarom in het PGT-centrum van het Maastricht UMC+ besloten nu wel PGT aan te gaan bieden bij FSHD type 1. PGT kan nog niet voor iedereen met FSHD type 1 worden uitgevoerd: het is alleen mogelijk als FSHD voorkomt bij tenminste twee familieleden (adviesvrager en kind of adviesvrager en ouder). Dit betekent dat het dus niet kan worden gedaan als de adviesvrager de enige met FSHD in de familie is. Verder blijft het zo dat (door de ligging van de genetische afwijking) de betrouwbaarheid van PGT voor FSHD nog iets minder is dan bij andere genetische aandoeningen waarbij PGT uitgevoerd wordt. Het advies om bij een zwangerschap na PGT alsnog een vlokkentest of vruchtwaterpunctie te doen om te testen op FSHD, blijft daarom staan.

Als een paar in aanmerking wil komen voor PGT, kunnen ze door de huisarts of medisch specialist verwezen worden naar het PGT centrum in Maastricht of naar een van de bij PGT Nederland aangesloten IVF centra. Meer informatie vind je op de website van het PGT-centrum van het Maastricht UMC+: www.pgdnederland.nl.

PGD bij FSHD type 2

Het is nog niet mogelijk om PGT aan te bieden voor FSHD type 2. Mocht je FSHD type 2 hebben, neem dan contact op met je neuroloog en/of een klinisch geneticus. Zij kunnen overleggen met het PGT centrum in Maastricht en informeren naar de laatste stand van zaken.