

**MUCOVISCIDOSE:  
ZIEKTEBEELD, OVERERVING EN ERFELIJKHEIDSONDERZOEK**

OPSPOREN D.M.V. DNA onderzoek: bij voorkeur 10 ml  
EDTA bloed (bij baby volstaat 5 ml EDTA bloed)

Beknorte informatieve tekst bestemd voor

- familieleden van muco-patiënten
- personen die DNA-onderzoek laten uitvoeren (of overwegen) om na te gaan of ze symptoomloos drager zijn.

J.J. Cassiman

L. Denayer

G. Evers-Kiebooms

Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, Leuven.

### 1. Het ziektebeeld

Mucoviscidose wordt veroorzaakt door een algemene stoornis in de functie van de klieren met uitwendige afscheiding of de exocriene klieren. De term "mucoviscidose" vindt zijn oorsprong in het feit dat het slijm of mucus dat door deze klieren wordt afgescheiden, abnormaal dik en taai is.

In de luchtwegen leidt dit tot onvoldoende afvoer van slijm. Daardoor geraken de luchtwegen vernauwd en wordt de ademhaling bemoeilijkt. Het kleverige slijm vormt een gunstige voedingsbodem voor bacteriën. Op die manier ontstaat chronische bronchitis. Geregeld komen ook longontstekingen voor. De veelvuldige infecties beschadigen de longen en de luchtwegen in toenemende mate.

Op eenzelfde manier raken de afvoergangen van de alveesklier of pancreas door taai slijm verstopt. De voor de spijsvertering noodzakelijke pancreasenzymen kunnen het darmkanaal nauwelijks of helemaal niet bereiken. In de darmen leiden taai slijm en het ontbreken van pancreasenzymen tot stoornissen in de darmdoorgang en in de vertering. Bij de meeste muco-kinderen wordt een groot deel van de voedingsstoffen (vooral vetten en eiwitten) niet verteerd, omdat er een tekort is aan pancreasenzymen. Dit zal uiteindelijk leiden tot ondervoeding, niettegenstaande het kind een enorme eetlust heeft.

Er treden grote verschillen op tussen patiënten onderling. Dit gebeurt zowel in de wijze waarop de ziekte tot uiting komt, als in de ernst van de symptomen. De aantasting van de longen en pancreas treedt niet noodzakelijk gelijktijdig op. Ook het tijdstip waarop de eerste symptomen tot uiting komen, wisselt enorm. Vaak zijn de eerste symptomen onmiddellijk na de geboorte te zien. Maar in sommige gevallen kunnen zij pas na jaren de kop opsteken. Naarmate de patiënt ouder wordt kunnen zich meer complicaties voordoen, onder meer neusgezwollen of -poliepen, suikerziekte of diabetes en leververschrompeling of -cirrose.

Mucoviscidose is voorlopig niet te genezen. De behandeling bestaat erin dat men door dagelijkse zorgen en inname van medicatie zoveel mogelijk infecties vermijdt, en de patiënt in een goede conditie houdt. Zo kan men het verloop van de ziekte aanzienlijk vertragen. Men verwacht dat via gentherapie een meer verregaande behandeling zal mogelijk worden in de toekomst.

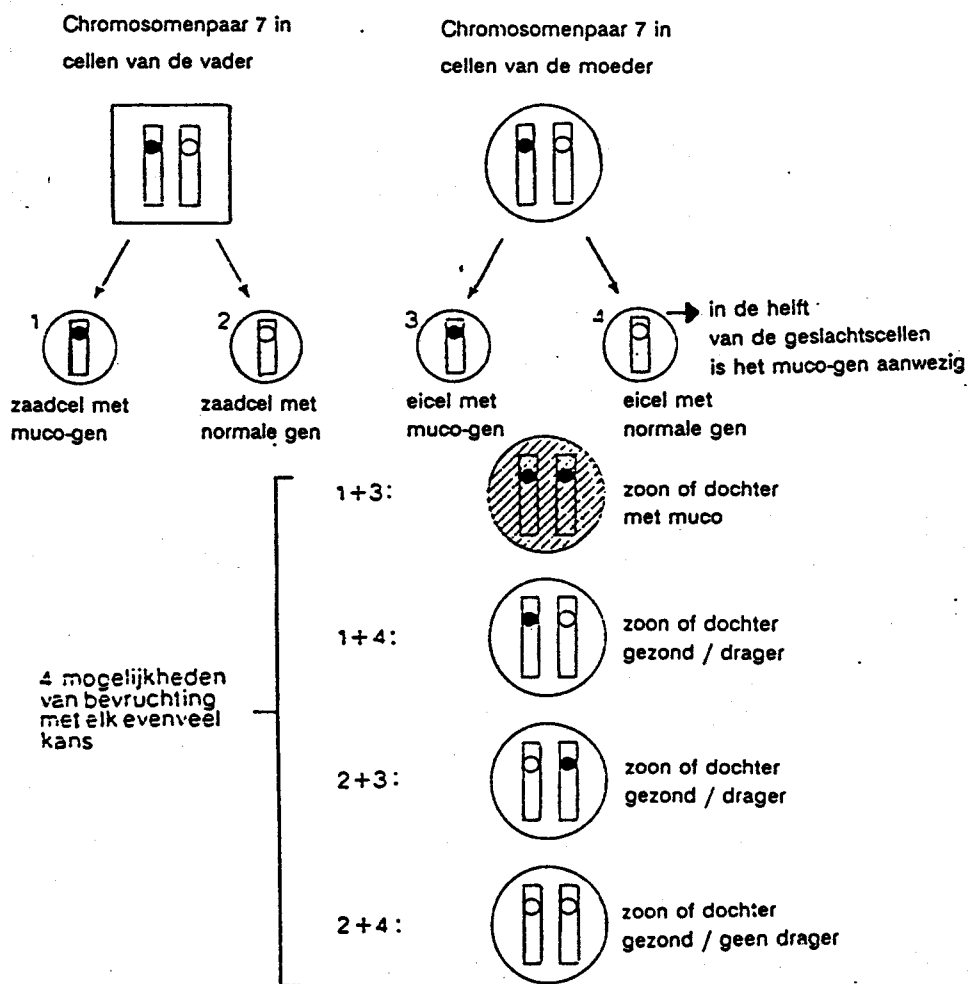
## 2. Mucoviscidose wordt overgeërfd

Dit kan u misschien verwonderen, aangezien in de meeste gezinnen plots een mucopatiënt geboren wordt, daar waar er tevoren in beide families geen mucopatiënten waren. Dit komt omdat mucoviscidose een autosomaal recessieve aandoening is. Ze wordt bepaald door de afwijkende opbouw van één enkel gen, gelegen op chromosoom 7. De ziekte zal zich slechts dan manifesteren als op beide chromosomen van het zevende paar het afwijkend gen aanwezig is. Men moet dus het afwijkend gen van beide ouders geërfd hebben, vooraleer de ziekte tot uiting kan komen. Als slechts op één van beide chromosomen het afwijkend gen aanwezig is, is men symptoomloos drager, m.a.w. men is niet ziek maar men kan wel de ziekte doorgeven aan het nageslacht.

Twee symptoomloze dragers hebben bij iedere zwangerschap 1 kans op 4 om een kind te hebben dat op beide chromosomen het afwijkend gen heeft en dus zal aangetast zijn door de autosomaal recessief erfelijke aandoening (zie figuur 1).

Een kind met mucoviscidose heeft dus zowel van de vader als van de moeder het afwijkend gen gekregen. De aanwezigheid van het afwijkend gen op beide chromosomen van hetzelfde paar maakt dat de aandoening bij het kind tot uiting komt.

**Figuur 1:** Vorming van geslachtscellen, en mogelijkheden bij de bevruchting als zowel de vader als de moeder symptoomloos drager is van het mucogen op chromosoom 7



**Resultaat:**

- 1 kans op 4 op de geboorte van een muco-kind
- 2 kansen op 4 dat kind symptoomloos drager is
- 1 kans op 4 dat kind noch muco heeft, noch drager is

Bij de ouders van een muco-kind is het afwijkend gen aanwezig op één van beide chromosomen en komt op het andere chromosoom de normale variant voor, zodat ze symptoomloos drager zijn.

Wat de niet-aangetaste broers en zussen van een muco-kind betreft, weten we met zekerheid dat het onmogelijk is dat ze van beide ouders het afwijkend gen gekregen hebben (anders zouden ze immers aangetast zijn!). Voor hen bestaan er dus 2 kansen op 3 dat ze symptoomloos drager zijn en 1 kans op 3 dat ze geen drager zijn van het afwijkend gen. In dit laatste geval kunnen zij zelf nooit een muco-kind ter wereld brengen. Degenen die wel drager zijn, hebben slechts kans op een muco-kind als ze toevallig een partner treffen die ook drager is van het muco-gen, en die laatste kans is één op 25. Als een drager huwt met een niet-dragers, hebben hun kinderen 1 kans op 2 om zelf ook drager te zijn, maar kunnen er geen muco-patiëntjes geboren worden.

Ook de broers en zussen van de ouders van een muco-kind hebben 1 kans op 2 om drager van het afwijkend gen te zijn (één van de grootouders moet immers drager geweest zijn van het muco-gen).

In de bevolking is bij benadering 1 persoon op 25 drager van het gen voor mucoviscidose. Dit kunnen we afleiden uit de frequentie waarmee mucoviscidose voorkomt: in onze streken (nl. West-Europa) worden bij benadering 1 op 2500 kinderen geboren met mucoviscidose. Dit maakt dat mucoviscidose de meest voorkomende ernstige erfelijke ziekte is bij kinderen.

Wij verwijzen naar tabel 1 voor een overzicht van de kans op de geboorte van een muco-kind, afhankelijk van de familiegeschiedenis. Vooraleer drageropsporing mogelijk was, was dit de enige informatie die men aan familieleden van een muco-patiënt kon geven. Nu kan men in de meeste gevallen reeds uitmaken wie drager is van het muco-gen.

**Tabel 1:** Kans op een kind met mucoviscidose voor (toekomstige) ouders met een verschillende familiegeschiedenis.

Familiegeschiedenis	Kans
1. Ouders die al 1 of meer muco-kinderen hebben	1 op 4
2. Eén van beide partners heeft zelf mucoviscidose	1 op 50
3. Ouders die al 1 of meer muco-kinderen hebben met een vorige partner en die nadien kinderen hebben met een andere partner	1 op 100
4. Eén van beide partners heeft een broer of zus met mucoviscidose	1 op 150
5. Eén van beide partners heeft een broer of zus die één of meer kinderen heeft met mucoviscidose	1 op 200
6. Een willekeurig echtpaar uit de bevolking	1 op 2500

### 3. Drageronderzoek en prenatale diagnose.

Het heeft vele jaren onderzoek gevergd om uit te maken dat het gen voor mucoviscidose op chromosoom 7 ligt. Sinds 1985 werd het dank zij die ontdekking mogelijk om op "onrechtstreekse wijze" (via DNA-linkage of DNA-koppeling) te bepalen of familieleden van een muco-patiënt drager zijn en werd prenatale diagnose mogelijk bij volgende zwangerschappen van muco-ouders. Aan die onrechtstreekse diagnose waren drie belangrijke beperkingen verbonden. Vooreerst waren drageronderzoek en prenatale diagnose totaal onmogelijk als er geen muco-kind in leven was in de familie. Bovendien was het resultaat van het onderzoek niet altijd informatief m.a.w. zelfs al was er een muco-kind in leven in de familie dan leidde het onderzoek toch niet altijd tot een resultaat. De derde en belangrijkste beperking was dat onrechtstreekse diagnose van dragerschap nooit kon worden gebruikt bij de partners van eventuele dragers. In 1989 werd het muco-gen geïdentificeerd zodat "rechtstreekse diagnose" mogelijk werd. Ondertussen weet men dat in 70% van de gevallen hetzelfde defect (dezelfde mutatie) in de bouwstenen van het gen voorkomt en zijn reeds meer dan 200 andere specifieke mutaties bekend. Dit laat toe op dit ogenblik ongeveer alle muco-genen op te sporen via DNA-onderzoek. Sommige mutaties zijn echter heel weinig voorkomend, zodat het in de praktijk niet mogelijk is om met een eenvoudige test al die mutaties telkens weer te controleren.

De identificatie van het muco-gen heeft heel belangrijke gevolgen voor drageropsporing en prenatale diagnose. Bij ieder willekeurig persoon -niet langer alleen bij familieleden van een muco-patiënt- is het nu mogelijk op te sporen of hij drager is. Toch is er nog een belangrijke beperking. Als een persoon drager is van het muco-gen, kan dit via een eenvoudige test niet in alle maar in ongeveer 9 op de 10 gevallen via DNA-onderzoek opgespoord worden. Als men een bekende mutatie ontdekt dan kan men aan de persoon medelen dat hij zeker drager is. Als men geen defect ontdekt bij middel van DNA-onderzoek, bestaat er toch nog een kans dat hij drager is; in dit geval daalt de kans op dragerschap voor een willekeurig persoon wel van ongeveer 1 op 25 naar ongeveer 1 op 250. Voor familieleden van muco-patiënten met een tot nog toe onbekende mutatie blijft onrechtstreekse diagnose belangrijk om uit te maken of zij al dan niet drager zijn.

Wanneer DNA-onderzoek uitwijst dat in een willekeurig koppel één partner zeker drager is en als bij de andere partner geen mutatie wordt gevonden, is de kans op de geboorte van een mucokind voor dit koppel ongeveer 1 kans op 1000. Prenatale diagnose biedt in deze situatie uiteraard geen uitweg, omdat het bij de vrucht alleen maar kan gaan om niet opspoorbare mutaties.

Wanneer DNA-onderzoek bij geen van beide partners een mutatie aan het licht brengt, hebben zij bij benadering één kans op 250 000 op de geboorte van een muco-kind. Dit kan men beschouwen als een haast verwaarloosbaar risico, zeker als men beseft dat er bij iedere zwangerschap 2 à 3% kans op een ernstige afwijking bij het kind bestaat.

Als DNA-onderzoek aan het licht brengt dat beide partners drager zijn, is het belangrijk dat zij goed geïnformeerd worden over het feit dat ze bij elke zwangerschap 1 kans op 4 hebben op de geboorte van een muco-kind. In die situatie zal prenatale diagnose technisch mogelijk zijn, zodat het koppel eventueel kan rekening houden met deze mogelijkheid bij de zwangerschapsplanning. Uiteraard moet ook voldoende aandacht geschonken worden aan de psychologische en ethische aspecten die hieraan verbonden zijn.

De erfelijkheidsraadpleging is de plaats bij uitstek voor een gesprek over de kansen op de geboorte van een muco-kind, over drageronderzoek en over prenatale diagnose. Zo'n erfelijkheidsraadpleging wordt georganiseerd in alle universitaire ziekenhuizen.