

7. Erfelijkheidsraadpleging

De plaats bij uitstek om in te gaan op het al dan niet erfelijk zijn van een handicap, een ziekte of een aandoening die in een familie voorkomt, is de erfelijkheidsraadpleging. De erfelijkheidsraadpleging gebeurt in België in de genetische centra die verbonden zijn aan ieder universitair ziekenhuis. Ze verschilt van een gewone raadpleging bij een arts doordat ze specifiek gericht is op de erfelijke aspecten van ziekten die in de familie voorkomen. Een grondig familieonderzoek is hierbij zeer belangrijk. Meestal komt men in de centra terecht na verwijzing door de huisarts of de neuroloog, maar men kan ook op eigen initiatief contact opnemen.

De inhoud van een erfelijkheidsraadpleging kan sterk verschillen van situatie tot situatie. Volgende punten kunnen, gespreid over verscheidene raadplegingen, aan bod komen:

- ◆ stellen van de juiste diagnose door o.m. klinisch onderzoek, stamboomonderzoek, DNA- of chromosomenanalyse en het opvragen van verslagen van andere familieleden (met hun goedkeuring);
- ◆ uitleg over medische gegevens zoals diagnose, evolutie en mogelijke behandelingen van de aandoening;
- ◆ uitleg over de manier waarop de ziekte overgeërfd wordt, het specifieke risico voor bepaalde familieleden, het bestaan van predictieve tests,...
- ◆ uitleg over de mogelijkheden om aan de kinderwens te voldoen: zwangerschap met prenatale diagnose, kunstmatige donorinseminatie, eiceldonatie, adoptie, pre-implantatie genetische diagnose, exclusietest,...
- ◆ begeleiding bij het zoeken naar een geschikte oplossing voor problemen en begeleiding bij de keuze van de meest geschikte optie, hierbij rekening houdend met het risico enerzijds en de opvattingen en overtuigingen van de betrokkenen anderzijds;
- ◆ ondersteuning bij de verwerking van de erfelijke aandoening en bij de aanpassing van de betrokkenen aan de nieuwe situatie.

Een essentieel kenmerk van de erfelijkheidsraadpleging is het niet-directief zijn ervan: men helpt de mensen om zelf hun eigen beslissing te nemen op basis van voldoende en juiste informatie.

De drempel om naar een genetisch centrum te stappen en een afspraak te maken ligt doorgaans hoog. Toch is het bij een erfelijke ziekte belangrijk dat de familieleden tijdig geïnformeerd worden over hun risico om zelf de ziekte te krijgen.

In hoofdstuk 6, Leven met het risico, werd al uiteengezet hoe moeilijk het is om aan kinderen, broers en zusters deze informatie door te geven. Ze heeft immers rechtstreekse gevolgen voor de betrokkene. Het is een gevoelige materie waarover men moeilijk spreekt. De uitleg over de symptomen en het erfelijk karakter van de ziekte, over het eigen risico om de ziekte te ontwikkelen en eventueel door te geven, is ook moeilijk om te aanhoren en te verwerken. De raadpleging in een genetisch centrum kan hierbij helpen. Wij denken dat nog te weinig mensen van deze mogelijkheid gebruik maken.

Predictieve test

Door de identificatie van het huntington-gen op chromosoom 4 is het mogelijk om bij risicodragers met zekerheid vast te stellen of ze de huntingtonmutatie al of niet geërfd hebben. Dit is de predictieve test en deze is uitsluitend bedoeld voor symptoomloze risicodragers die willen weten of ze effectief drager van de mutatie zijn of niet. Indien er reeds symptomen van de ziekte zijn, wordt de persoon meestal doorverwezen naar een neuroloog voor verder onderzoek en bij dit DNA-onderzoek spreekt men van een diagnostische test.

Sedert de lokalisatie van het huntington-gen door dr. Gusella en zijn team in 1983 werd er in de IHA (International Huntington Association) en de WFN (World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease) een werkgroep opgericht die zich moest buigen over de nodige omkadering voor de predictieve test en aanbevelingen moest formuleren. De Huntington Liga heeft hier actief aan

deelgenomen. Het resultaat hiervan was de uitgave van de 'Richtlijnen voor de Toepassing van de Predictieve Test'. Deze richtlijnen (de zogenaamde guidelines) werden herzien na de identificatie van het gen in 1993 en in 1994 gepubliceerd in enkele medische tijdschriften. Vele centra in de verschillende landen hielden rekening met de aanbevelingen bij het opstellen van de testprocedure. De tekst is verkrijgbaar bij de Huntington Liga.

Omdat de psychologische gevolgen van deze test zo ingrijpend zijn, gelden enkele belangrijke principes bij de uitvoering ervan:

- ◆ de test wordt alleen uitgevoerd bij meerderjarigen die hierover zelf goed geïnformeerd en vrije beslissing kunnen nemen. Als de aanvraag uitgaat van een jongere die de grens van de meerderjarigheid bijna bereikt heeft, moet deze op een delicate wijze aangepakt worden. Aanvragen van ouders om minderjarige kinderen te testen worden geweigerd, maar er worden wel counselingsessies aangeboden;
- ◆ het recht op niet-weten moet altijd gerespecteerd worden. Men kan een risicodragers nooit tot een test verplichten;
- ◆ de predictieve test wordt uitsluitend in genetische centra uitgevoerd.

Multidisciplinaire aanpak

Bij de aanvraag van een predictieve test voorziet men een multidisciplinaire aanpak. Zoals de *guidelines* bepalen, houdt dit in dat er steeds een klinisch geneticus en meestal één of meer andere deskundigen (een psychiater, een psycholoog, een sociaal werker of sociaal verpleegkundige en een neuroloog) worden ingeschakeld. Binnen de grenzen van deze aanbevelingen kunnen er tussen de diverse centra verschillen in aanpak optreden. In het eerste informatieve gesprek wordt in principe uitgelegd hoe de concrete aanpak zal verlopen. Omdat de predictieve test een ingrijpende gebeurtenis is die verregaande gevolgen heeft, wordt er bij de aanvrager op aangedrongen om deze beslissing slechts te nemen na rijp overleg. Het is ook wenselijk dat de partner of een andere vertrouwenspersoon bij de gesprekken betrokken wordt.

Eerste gesprek

Tijdens het eerste gesprek wordt informatie gegeven over de ziekte en de test en wordt de familiegeschiedenis besproken. In deze fase is het belangrijk dat de diagnose van de ziekte van Huntington in de familie vaststaat. Om hier zeker van te zijn, tracht men steeds over een DNA-analyse van een ziek familielid te beschikken.

Tweede gesprek

Enkele weken later is er een tweede gesprek over de betekenis van de ziekte en de test in het leven van de testvrager. De verwachte invloed van een goed of een slecht testresultaat op de verschillende aspecten van het leven (relatie, kindwens, studies of beroep) wordt besproken. Met de risicodragers en de partner wordt overlopen wie er op de hoogte is van de vraag naar de test en aan wie men de resultaten zal meedelen. Dit gebeurt om te voorkomen dat men spontaan een aantal vrienden en familieleden inlicht, zonder erbij stil te staan dat deze mensen hoogstwaarschijnlijk naar het resultaat zullen vragen, ook al wenst men dat niet mee te delen. Er wordt ook nagegaan bij wie de testaanvrager steun zal vinden. De bedoeling van de gesprekken is de testaanvrager zo goed mogelijk te begeleiden en te ondersteunen bij zijn beslissing rond de predictieve test. De gesprekken zijn ook bedoeld om de opvang achteraf zo goed mogelijk te laten verlopen. Indien nodig worden meer gesprekken voorzien.

Klinisch-neurologisch onderzoek

Het klinisch-neurologisch onderzoek wordt meestal gepland op dezelfde dag als het gesprek met de psycholoog. Meestal laat dit onderzoek toe de risicodragers gerust te stellen dat er op het ogenblik van de test geen neurologische symptomen van de ziekte aanwezig zijn.

Beslissingsgesprek

In het 'beslissingsgesprek' worden belangrijke elementen die in de voorgaande gesprekken aan bod kwamen nog eens overlopen en wordt de uiteindelijke beslissing genomen door de testaanvrager. Zo tracht men de risicodragers te helpen om tot een vrije en gefundeerde beslissing te komen, los van elke druk van buitenaf (van de partner of de kinderen). Beslist de testaanvrager om de test te laten uitvoeren, dan neemt men op dat ogenblik een bloedstaal voor de DNA-analyse. Er wordt ook een tweede bloedstaal genomen in het kader van de kwaliteitscontrole. Er wordt ook op gewezen dat de risicodragers op elk ogenblik kan beslissen om niet verder te gaan met de predictieve test, ook nadat het bloedstaal reeds genomen is.

Mededeling van het resultaat

Aan de risicodragers wordt steeds gevraagd om voor 'de mededeling van het resultaat' een persoon mee te brengen die steun kan bieden. Dit kan de partner zijn of iemand anders van wie de aanvrager steun verwacht. Het resultaat wordt door de klinisch geneticus steeds mondeling meegedeeld in het kader van een erfelijkheidsraadpleging.

Opvolgingsgesprekken

Na de mededeling van het resultaat worden opvolgingsgesprekken aangeboden, aangepast aan de individuele situatie van de risicodragers. De geteste personen kunnen ook altijd zelf een afspraak maken met een lid van het multidisciplinair team.

Beslissing om de predictieve test te laten uitvoeren

Uit de ervaring in vele landen blijkt dat minder dan één op vier risicodragers een predictieve test laat uitvoeren. Voor de meesten is de belangrijkste reden om zich te laten testen de behoefte om verlost te worden van de angst en de onzekerheid. Men wil weten waar men aan toe is en men vindt de onzekerheid in verband met het ziek worden zwaarder om dragen dan de zekerheid ziek te worden. Men rekent erop dat men met die zekerheid een aantal beslissingen kan nemen rond het verdere leven.

Voor jonge risicodragers met kinderswens is gezinsplanning de belangrijkste reden. Andere belangrijke redenen kunnen dan weer in de persoonlijke levenssfeer van de betrokkene liggen, bijvoorbeeld op het vlak van relaties, studiekeuze en planning van de beroepsloopbaan. Voor oudere risicodragers is het inlichten van de kinderen een belangrijke reden om de test te vragen. Sommige oudere risicodragers gaan ervan uit dat ze de kritische leeftijd voor het krijgen van de ziekte voorbij zijn en hopen hun kinderen te kunnen geruststellen. Toch moet men er rekening mee houden dat men ook hier een ongunstig resultaat kan krijgen waardoor de kinderen een verhoging van hun risico van 25% tot 50% moeten verwerken. (Zie hoofdstuk 2, Ziekte van Huntington: een autosomaal dominante aandoening).

Uiteindelijk besliste ik de test niet te nemen. Ik verkoos een leven met het risico, met alle twijfels en angst, boven de gok op een goede uitslag. Ik was er niet zeker van dat ik kon leven en werken met de zekerheid ooit de ziekte te zullen krijgen.

En oudere risicodragers is het inlichten van de kinderen een belangrijke reden om de test te vragen. Sommige oudere risicodragers gaan ervan uit dat ze de kritische leeftijd voor het krijgen van de ziekte voorbij zijn en hopen hun kinderen te kunnen geruststellen. Toch moet men er rekening mee houden dat men ook hier een ongunstig resultaat kan krijgen waardoor de kinderen een verhoging van hun risico van 25% tot 50% moeten verwerken. (Zie hoofdstuk 2, Ziekte van Huntington: een autosomaal dominante aandoening).

Een grote groep risicodragers kiest ook bewust voor het niet-willen-weten. Zij hebben geleerd met deze onzekerheid te leven en er hun leven en hun beslissingen naar te richten. De vrees dat een slecht resultaat te belastend zou zijn en dat er nog geen afdoende behandeling is, zijn ook belangrijke redenen om geen predictieve test te laten uitvoeren.

Bedenkingen voor iemand aan de test begint

Het resultaat van een predictieve test levert onomkeerbaar duidelijke informatie op die het leven van de testvrager grondig kan wijzigen. Als uit een predictieve test blijkt dat de huntingtonmutatie aanwezig is, zal die persoon later in het leven zeker de ziekte krijgen. Op welke precieze leeftijd zal hij of zij ziek worden? Hoe zal de ziekte verlopen? Op deze vragen kan het DNA-resultaat geen antwoord geven.

De beslissing om de test te laten uitvoeren moet door de risicodragers zelf genomen worden. Er mag geenszins druk op de risicodragers uitgeoefend worden door de omgeving. De reactie op het testresultaat zal ook veel te maken hebben met de persoonlijkheid van de risicodragers, met zijn of haar sociale situatie en met de reactie van de directe omgeving. Belangrijk bij de verwerking van het resultaat is ook de mate waarin men vooraf over dit mogelijk resultaat heeft nagedacht. Als de motieven om het onderzoek aan te vragen en de verwachting om trent het effect van het testresultaat duidelijk zijn, zal men het resultaat meestal beter kunnen verwerken.

Psychologische betekenis van de predictieve test

Als men te horen krijgt dat men de huntingtonmutatie niet geërfd heeft, zal men de ziekte later niet krijgen en kan men ze ook niet doorgeven aan zijn kinderen. Deze mededeling lokt meestal hevige reacties van vreugde uit. Het resultaat betekent dat men bevrijd wordt van de angst en de onzekerheid over zijn eigen toekomst en die van zijn kinderen. De betrokkene voelt niet meer de noodzaak zichzelf voortdurend te observeren en beducht te zijn voor elk teken dat het begin van de ziekte zou kunnen aangeven. Men kan zijn toekomst plannen zonder rekening te moeten houden met de ziekte en men voelt zich bijvoorbeeld vrijer in zijn beslissingen rond zaken als studiekeuze en het krijgen van kinderen.

Toch doen zich in de eerste periode regelmatig aanpassingsproblemen voor gedurende de zoektocht naar een nieuw evenwicht. Het plannen van de toekomst en het nemen van beslissingen zijn nu inderdaad vrijer, maar aan de andere kant moet men nu sommige verantwoordelijkheden opnemen en kan men zich niet meer verschuilen achter 'als ik ziek word', zoals soms gebeurt. In de relatie met de partner zal er soms een nieuw evenwicht gezocht moeten worden. Vooral betrokkenen van wie het leven sterk getekend was door het risico voelen soms een zekere leegte, een onwennigheid die de uitbundige vreugde om het goede resultaat tempert.

Ook de omgang met broers, zusters en andere familieleden kan worden beïnvloed door de mededeling van het goede resultaat. Omdat men zelf ontsnapt is aan de ziekte, kan men zich soms schuldig voelen tegenover diegenen die ziek zijn of die vernomen hebben de ziekte wél te zullen krijgen. Uiteraard bepaalt ieders persoonlijkheid in sterke mate de individuele reactie op het resultaat. Hoe lang men al op de hoogte was van het risico op de ziekte zal ook mee de reactie bepalen.

Als men de huntingtonmutatie wel geërfd heeft, wil dit zeggen dat men geconfronteerd wordt met de zekerheid ziek te zullen worden. Die zekerheid is er één zonder terugweg. Daarenboven bestaat er op dit ogenblik nog geen afdoende behandeling. De eerste reactie hierop is sterk emotioneel. Vaak zegt de drager van de mutatie: «Ik wist het - ik had dit verwacht.» Maar toch komt het nieuws nog zwaar aan. De drager van de mutatie moet zich aanpassen aan een nieuwe identiteit, een nieuwe status. Ook op de relaties binnen een gezin, tussen partners, tussen ouders en kinderen heeft het testresultaat een invloed. Indien de drager kinderen heeft, zal hun risico stijgen van 25% naar 50%.

Uit de ervaring blijkt dat de meeste dragers van de mutatie na een periode van hevige emotionele reacties (wenen, slecht slapen, piekeren) hun evenwicht terugvinden en hun leven normaal voortzetten. De onzekerheid over het al dan niet krijgen van de ziekte was voor sommigen ondraaglijker dan de zekerheid de ziekte te krijgen. Zij kunnen nu een aantal beslissingen nemen en hun leven beter organiseren omdat ze weten waar ze aan toe zijn.

Sommige jonge dragers van de mutatie kunnen nu beslissingen nemen rond loopbaan, relaties, kinderen. Als ze ouder zijn, betekent de uitslag vaak dat ze een aantal plannen, die voordien waren uitgesteld tot bijvoorbeeld de pensioenleeftijd, nu toch eerder zullen uitvoeren: «Zolang het nog gaat, wil ik zo veel mogelijk genieten en dingen doen waar ik plezier aan heb.»

Een aantal dragers van de mutatie wil zich zo goed mogelijk op de ziekte voorbereiden. Ze proberen zich financieel veilig te stellen of voeren verbouwingen uit aan hun huis. Ze zijn vaak bezorgd over het verloop van de ziekte. Daarom willen ze een aantal beslissingen nemen vóór de ziekte begint op een ogenblik dat ze daartoe nog in staat zijn. Ze maken op voorhand afspraken met hun partner rond opvang wanneer ze effectief ziek worden en de wijze waarop ze met de ziekte willen omgaan als de eerste tekenen zich voordoen. Relationale problemen kunnen ontstaan, omdat de partners erg verschillend kunnen reageren.

Ook al geeft de predictieve test duidelijk aan dat iemand met de mutatie later ziek zal worden, het resultaat geeft niet concreet aan op welk tijdstip en hoe de ziekte zal beginnen. Als men het wenst, kan men zich als drager regelmatig neurologisch en neuropsychologisch laten onderzoeken om op die manier het begin van de ziekte beter vast te stellen.

De reactie op het testresultaat zal ook veel te maken hebben met de persoonlijkheid van de drager van de mutatie, met zijn of haar sociale situatie en met de reactie van de directe omgeving. Belangrijk bij de verwerking van het resultaat is ook de mate waarin men vooraf over dit mogelijke resultaat heeft nagedacht en uiteraard ook de steun waarop men kan rekenen in zijn omgeving.

Het is moeilijk om te vertellen wat dit voor mij betekent. Het is ongelooflijk, alsof ik herboren werd. Ik kan nu vooruit kijken, ondanks het feit dat mijn relatie verbroken is. Ik sta er alleen voor, maar kan mijn leven nu plannen. Ik wil kinderen, ik wil een eigen zaak uitbouwen.

Ik had na de mededeling van de uitslag veertien dagen verlof. Ik was gewoon thuis. Ik ben in een diep gat gevallen en stilletjes terug naar boven beginnen kruipen. Ik zeg daarover altijd: «Ik ben mezelf tegengekomen.» Dat is ook zo, je gaat over alles nadenken.

De partner

Bij de bespreking rond de predictieve test hebben we het reeds herhaaldelijk gehad over de partner. Het is belangrijk om hem te betrekken bij zowel de gesprekken vóór de test als deze na de mededeling van het resultaat. De uitslag heeft weliswaar betrekking op de testaanvrager, maar ook het leven van de partner wordt erdoor beïnvloed. Van beiden vraagt het testresultaat een grote aanpassing. Aangezien elk individu anders reageert op een dergelijke ingrijpende gebeurtenis, kunnen hier problemen ontstaan.

Bij het vernemen van goed nieuws, zal ook de partner zeer opgelucht zijn en het gevoel hebben dat de ziekte nu eindelijk uit hun leven kan worden gebannen. De persoon die de ziekte niet geërfd heeft, zal vaak nog behoefte hebben om over de ziekte te praten en over de schuldgevoelens die soms met de uitslag gepaard gaan. Voor de partner is dit niet altijd even begrijpelijk en zo kunnen er problemen rijzen.

Als blijkt dat de mutatie aanwezig is, ervaart ook de partner hevige emoties: intens verdriet, angst voor wat komen gaat, angst voor de kinderen. Hij durft vaak niet met deze gevoelens naar buiten komen om de drager van de mutatie niet nog meer te belasten. Bij de partner kunnen bepaalde vragen rijzen rond de ziekte, het begin van de ziekte, de opvang van de zieke, het verloop van de relatie.

Ondanks alle mogelijke problemen zien we evenwel dat vele koppels die de test hebben laten uitvoeren op een zeer positieve manier omgaan met het testresultaat.

Met wie praten over de uitslag van de test?

Gedurende de periode voor de test wordt in de genetische centra met de testaanvrager meestal besproken wie op de hoogte is van zijn vraag. Vanzelfsprekend vertelt men soms aan ouders, broers, zusters, vrienden of collega's belangrijke dingen waarover men zich zorgen maakt. Vaak gebeurt dit echter zonder voldoende stil te staan bij de gevolgen ervan. Natuurlijk heeft men behoefte om te praten over de uitslag van de test en over de toekomst, maar men moet ook rekening houden met de gevolgen op langere termijn en goed overwegen welke stappen men onderneemt. Sommige dragers van de mutatie willen graag praten over hun problemen met lotgenoten, ook om de reacties na te gaan en om hun eigen situatie te vergelijken met die van anderen. Deze mogelijkheid wordt binnen de zelfhulpgroep geboden. Anderen verkiezen het testresultaat alleen te delen met enkele personen uit hun gezin, familie- of vriendenkring. Ook hier hangt het van de persoonlijkheid en van de omstandigheden af wat voor een geteste persoon het beste alternatief is. Globaal beschouwd lijkt het aangewezen om over een slecht resultaat van de predictieve test alleen te praten met familieleden van wie het eigen risico op de ziekte erdoor verandert of met personen van wie men steun verwacht.

Prenatale tests

Prenatale diagnose voor directe opsporing van de huntingtonmutatie

Reeds gedurende de zwangerschap kan onderzocht worden of de vrucht al dan niet drager is van het afwijkende gen voor de ziekte van Huntington.

De prenatale diagnose kan gebeuren op chorionweefsel dat is afgenomen rond de twaalfde week van de zwangerschap. Men onderzoekt dan het DNA van het chorionweefsel, een vlokkig weefsel dat dan grotendeels rondom de vrucht aanwezig is en een voorstadium van de baarmoederkoek is. Daarom gebruikt men voor deze vorm van prenatale diagnose ook de term 'vlokkentest'. De chorionvlokken rondom de vruchtzak worden in de loop van de embryonale ontwikkeling door de vrucht zelf gevormd. Vanaf de twaalfde zwangerschapsweek zijn ze in voldoende mate aanwezig voor onderzoek.

Het chorionweefsel moet worden afgenomen door een arts die veel ervaring heeft met deze techniek. Eerst wordt met behulp van echografie de juiste ligging van de baarmoeder, de vruchtholte en de vrucht bepaald. Het afnemen van de chorionvlokken zelf gebeurt ook onder voortdurende controle van echografie. Het afnemen kan ofwel via de vagina en het baarmoederhalskanaal gebeuren, ofwel door de buik- en baarmoederwand na plaatselijke verdoving. Dit wordt geïllustreerd met figuur 11. Het bijkomende risico op een miskraam ten gevolge van de afneming van chorionweefsel bedraagt ongeveer 1%. Doorslaggevend bij dit alles is de ervaring die de arts heeft met de gebruikte techniek.

Door een prenatale diagnose kunnen de ouders voorkomen dat de ziekte wordt doorgegeven aan hun kind. Toch zal de beslissing om prenatale diagnose te laten uitvoeren voor de meeste ouders een moeilijke beslissing zijn. Het is heel belangrijk dat ze vooraf (liefst vóór de zwangerschap) stilstaan bij wat het afbreken van een zwangerschap voor hen betekent. Het gaat meestal om een zwangerschap die gepland en gewenst is. Het is goed dat de toekomstige ouders vooraf stilstaan bij de volgende vragen:

- ◆ Wat betekent een afbreking van de zwangerschap voor mezelf en voor mijn partner?
- ◆ Hoe staan wij vanuit morele en ethische overtuiging tegenover prenatale diagnostiek en zwangerschapsafbreking? Over een afbreking van de zwangerschap bestaan verschillende opvattingen. Sommigen hebben ethische bezwaren en vinden een dergelijke ingreep niet verantwoord. Anders dan bij de meerderheid van de prenataal op te sporen afwijkingen gaat het in het geval van de ziekte van Huntington om een aandoening waarbij de betrokkene een groot aantal jaren symptomeloos door het leven gaat en meestal pas op volwassen leeftijd ziek wordt. De vraag rijst daarom in hoeverre het koppel het verantwoord vindt bij een dergelijke indicatie de zwangerschap af te breken. Hoe sterk is onze kindervens en hoe zullen wij reageren op het herhalingsrisico?

Als men tot een afbreking overgaat, maken veel ouders een rouwproces door wegens het verlies van het kind waar ze zo naar verlangd hebben. Ze worden daarbij geconfronteerd met ambivalente gevoelens, enerzijds de ziekte niet te willen doorgeven en anderzijds het verlies van een kind. Sommige ouders maken een emotionele crisis door of hebben te kampen met depressieve gevoelens. Uit dit alles blijkt dat prenatale diagnose specifieke problemen stelt en dat men deze beslissing niet ondoordacht mag nemen.



Figuur 11: Doormiddel van de vlokkentest kan men reeds in de tiende zwangerschapsweek het Huntington-gen opsporen (uit: M. Decruyenaere e.a., Aan genen zijde, C.M.E., K.U.Leuven, 1996)

Prenatale diagnose kan niet los gezien worden van het uitvoeren van de predictieve test bij de ouder-risicodrager. Als de risicodrager een predictieve test laat uitvoeren vooraleer een zwangerschap aan te gaan en het blijkt dat hij de mutatie niet geërfd heeft, dan wordt een prenataal onderzoek overbodig. Is de ouder daarentegen wél drager van de mutatie, dan kan, bij een eventuele zwangerschap, prenatale diagnose worden overwogen.

Als een niet-geteste risicodrager de vraag stelt naar prenatale diagnose voor rechtstreekse opsporing van de mutatie, dan moet hij er zich bewust van zijn dat het resultaat ook voor hem verstrekkende gevolgen kan hebben.

Als immers wordt vastgesteld dat het gaat om een vrucht met de huntingtonmutatie, dan betekent dit voor de ouder-risicodrager dat hijzelf ook de mutatie heeft en de ziekte dus zal ontwikkelen. Op dat ogenblik worden de ouders niet alleen geconfronteerd met het aangetast zijn van hun ongeboren kind, maar staat de risicodrager zelf voor de zekerheid de huntingtonmutatie te hebben geërfd en later ziek te zullen worden. Zowel de risicodrager als de partner worden op dat ogenblik zwaar emotioneel belast. Naar aanleiding van een vraag die in eerst instantie niet op hem zelf betrekking had, wordt de risicodrager geconfronteerd met de zekerheid zelf de ziekte te zullen ontwikkelen. Aangezien de verwerkingsproblemen in dit geval zeer groot dreigen te worden, is het aangewezen deze opeenstapeling van slecht nieuws te vermijden. In de huidige internationale *guidelines* wordt directe mutatieopsporing in deze situatie afgeraden.

Als de foetus daarentegen het ziekmakende gen niet geërfd heeft, weet de ouder niets méér omtrent zijn eigen status. Zijn risico op de ziekte blijft in dat geval nog steeds 50%.

Prenatale exclusietest voor de ziekte van Huntington

Naast de mogelijkheid om via DNA-onderzoek na te gaan of een foetus al dan niet drager is van de huntingtonmutatie, is er voor de risicodrager die zelf zijn eigen genetische status niet wil kennen een ander type van prenatale diagnose mogelijk. Deze test wordt niet in ieder genetisch centrum aangeboden. Het gaat in dat geval om de zogenaamde exclusietest of uitsluitingstest. Vóór de identificatie van het huntington-gen in 1993 was de test bedoeld voor families waarin een predictieve test onmogelijk was. In de huidige periode bestaat het doel van deze prenatale exclusietest erin om aan toekomstige ouders die zelf 50 % risico hebben om later de ziekte van Huntington te krijgen, de kans te geven om de geboorte van een kind met het afwijkend gen te voorkomen, ook al wensen ze hun eigen genetische status niet te kennen via een predictieve test.

Voor de exclusietest wordt gekeken naar de DNA-merkers (kleine stukjes erfelijk materiaal op chromosoom 4 die in de buurt van het huntington-gen liggen) bij de grootouders, de partner van de risicodrager en de foetus.

Stel dat de grootmoeder de ziekte van Huntington heeft en de grootvader gezond is. Aangezien de ziekte van Huntington een autosomaal dominante aandoening is, zal de grootmoeder in dat geval één chromosoom 4 mét de mutatie en één niet-

afwijkend chromosoom 4 hebben. Eén van die beide chromosomen zal worden doorgegeven aan haar zoon.

Als die zoon een kind verwekt, wordt bij deze foetus nagegaan of hij een chromosoom 4 van de grootmoeder of van de grootvader heeft gekregen. Indien hij chromosoom 4 van de grootmoeder kreeg, is er 50 % kans dat dit het afwijkende chromosoom is. In dat geval zal men in principe tot een zwangerschapsafbreking overgaan, hoewel er 50% kans is dat de foetus nooit de ziekte van Huntington zal ontwikkelen (namelijk als hij van de zieke grootmoeder het chromosoom 4 heeft overgeërfd met het niet-afwijkende gen).

Volgende voorwaarden bepalen of een exclusietest al of niet kan uitgevoerd worden:

- ◆ grootouders dienen bereid te zijn om een bloedstaal te geven;
- ◆ er moeten voldoende verschillen tussen de chromosomen 4 van de grootouders zijn, anders kan men niet met voldoende zekerheid zeggen of het chromosoom 4 van de foetus van de grootmoeder, dan wel van de grootvader afkomstig is;
- ◆ er moeten voldoende verschillen zijn tussen de chromosomen 4 van de partner van de risico-ouder en de ouders van de risico-ouder. Indien er te weinig verschillen zijn is de exclusietest niet betrouwbaar.

Eenzijds heeft het uitvoeren van een exclusietest als voordeel dat 'het recht op niet weten' van de risico-ouder gerespecteerd wordt. Dit kan bijvoorbeeld belangrijk zijn in het geval van een onverwachte zwangerschap, op een moment dat men nog niet voor zichzelf heeft uitgemaakt of men zijn status wenst te kennen, maar toch liever wil uitsluiten dat men het afwijkend gen doorgeeft aan het nageslacht.

Ouders die kiezen voor een prenatale exclusietest doen dit met de bedoeling de zwangerschap af te breken indien het testresultaat op een hoog risico bij de foetus wijst (50 % risico – het risico dat zij zelf hebben). Indien men de zwangerschap niet afbreekt, zal het kind later, bij het optreden van symptomen bij zijn ouder, onmiddellijk zijn eigen risico van 50 % naar 100% zien stijgen. Dit zou dan het 'recht op niet weten' schenden.

Sommigen stellen zich de vraag of in de huidige context, waarin de mutatie rechtstreeks kan worden opgespoord, het uitvoeren van de exclusietest nog verantwoord is aangezien men toch in de helft van de gevallen een zwangerschapsafbreking van een gezonde foetus uitvoert. Dit zou onder meer tot problemen kunnen leiden, als de ouder met een risico later toch beslist een predictieve test te laten uitvoeren en als dan zou blijken dat hij geen drager van de huntington-mutatie is. Het feit dat men dan vroeger een abortus heeft uitgevoerd op een gezonde foetus, kan op dat moment moeilijk zijn. De keuze om tot een prenatale exclusietest over te gaan moet dus goed overwogen worden en moet uiteraard door de beide partners gesteund worden. Counseling door een lid van een multidisciplinair huntington-team is hier ook aangewezen. Daarbij moet er voldoende tijd zijn om over de verschillende aspecten van de prenatale exclusietest, ook de gevolgen op lange termijn, te discussiëren.

Pre-implantatie genetische diagnose voor de ziekte van Huntington

Pre-implantatie genetische diagnose (PGD) kan beschouwd worden als een zeer vroege vorm van prenatale diagnose waarbij men de diagnose gaat stellen op de embryo's die gedurende drie dagen in het laboratorium werden gekweekt (de zogenaamde proefbuisbaby's). Enkel de embryo's die op basis van genetisch onderzoek vrij zijn van het huntington-gen worden bij de vrouw ingeplant. Het grote voordeel van pre-implantatie genetische diagnose is dus de mogelijkheid om een zwangerschapsafbreking te vermijden.

Praktisch gaat men bij een pre-implantatie genetische diagnose dezelfde methoden gebruiken als bij mensen met vruchtbaarheidsproblemen, namelijk in-vitrofertilisatie (IVF) en micro-injectie.

Om de eierstokken van de vrouw aan te zetten zoveel mogelijk eicellen te produceren, worden ze eerst volledig stilgelegd. Dat gebeurt met medicatie die gedurende een drietal weken opgesnoven wordt. Om zoveel mogelijk eicellen tegelijkertijd te laten rijpen, wordt een ander type medicatie gebruikt, nl. het follikel stimulerend hormoon, dat wordt toegediend via insputingen.

De rijping wordt nauwkeurig gevolgd door het afnemen van bloedstalen en echografisch onderzoek. Anderhalve dag voor de pick-up van de eicellen wordt een laatste medicatie toegediend die de eisprong stimuleert. De eicellen worden dan langs vaginale weg en onder echografische controle uit de eierstokken weggenomen. Intussen produceert de echtgenoot door masturbatie een spermastaal. In het laboratorium wordt dan in iedere verkregen eicel één spermacel ingespoten. Eén dag na de injectie kan nagegaan worden of er bevruchting optrad. Twee dagen na de injectie hebben de gevormde embryo's reeds vier cellen en nog een dag later hebben ze acht cellen. Op dat ogenblik kan men zonder risico voor de rest van het embryo

twee cellen verwijderen voor verder onderzoek. Dit gebeurt 's ochtends. Tegen de late namiddag kunnen de resultaten verwacht worden en kunnen hopelijk twee tot drie 'gezonde' embryo's bij de patiënte worden teruggeplaatst. Veertien dagen later weet men met zekerheid of de vrouw zwanger is of niet.

Voor de ziekte van Huntington is PGD beschikbaar. PGD is betrouwbaar doch de uiteindelijke diagnose kan fout zijn in 1 tot 3 % van de gevallen. Dit maakt een extra controle wenselijk. In geval van zwangerschap wordt dan ook nog steeds gevraagd om een controlevlokkentest of vruchtwaterpunctie te laten doen. Voor Belgische koppels wordt de procedure grotendeels terugbetaald door het RIZIV. De kans op zwangerschap per cyclus bedraagt ongeveer 20%, zodat de meeste koppels een aantal keren zullen moeten terugkomen vooraleer een zwangerschap tot stand komt.

De pre-implantatie genetische diagnose kan door koppels verkozen worden boven het vaak herhaalde trauma van een medische zwangerschapsafbreking. Vanuit het gezichtspunt van de koppels vraagt pre-implantatie genetische diagnose echter een groot engagement. Er zijn immers heel wat fysieke en psychologische inspanningen aan verbonden zonder dat een zwangerschap gegarandeerd kan worden. Deze onzekerheid werkt de stress die met deze behandeling gepaard gaat zeker in de hand. Sommige echtparen komen door hun problemen in een sociaal isolement terecht. Zij zwijgen uit angst niet begrepen te worden of omdat ze negatieve reacties vrezen. Nochtans blijkt dat diegenen die het wél aan anderen vertellen juist ondersteund en geholpen worden. Bij een aantal mensen is ook de angst voor meerlingen groot. Sommigen ervaren de gehele behandeling als zwaar, vooral de hormonenbehandeling en de pick-up worden soms als pijnlijk ervaren.

We merken echter wel een groot onderscheid tussen de mensen die een beroep moesten doen op IVF wegens vruchtbaarheidsproblemen en diegenen die enkel een beroep doen op PGD wegens genetische afwijkingen. De eerste groep blijkt de behandeling als positiever te ervaren. «Wij konden toch niet spontaan zwanger worden, dus hadden we die vruchtbaarheidsbehandeling nodig en bracht IVF alleen maar voordelen voor ons mee.»

Ook zijn sommige koppels bang voor de duur van de hele behandeling. Niemand kan hen immers garanderen dat ze binnen een bepaalde termijn zwanger zullen zijn. Nochtans is deze techniek vaak de enige en laatst hoop voor een aantal mensen, waardoor de motivatie meestal zeer hoog ligt, zelfs voor herhaalde pogingen van pre-implantatie genetische diagnose. Vooral de zekerheid om een kind dat het afwijkende gen niet heeft op de wereld te zetten, zonder het risico op een zwangerschapsafbreking, blijkt een groot voordeel van deze techniek te zijn.

In het algemeen beschouwen de koppels een abortus als iets anders dan het vernietigen van de niet-gezonde embryo's. Ze beschrijven het eerder als iets gevoelsmatigs. Het grote onderscheid ligt voor hen voornamelijk bij de plaats van het gebeuren, in of uit het lichaam, waardoor men nog geen emotionele binding heeft met het embryo en het dus ook nog niet als een kind ervaart. Ook het tijdstip van het gebeuren maakt een verschil. Het vernietigen van een niet-gezond embryo gebeurt drie dagen na de conceptie, terwijl abortus 12 weken na de conceptie plaatsvindt. Hierdoor vormen de meeste koppels zich nog geen reëel beeld van het kind, wat de emotionele binding voor hen kleiner maakt. Hoewel moeilijk te voorspellen blijkt voor de meeste koppels PGD geen al te grote spanningen met zich mee te brengen. Nochtans zullen sommige vrouwen wel een min of meer grote stress ervaren. De meesten onder hen voelen zich echter gesteund door hun partner.

Vele koppels verkiezen deze techniek boven adoptie of maken liever geen gebruik van donormateriaal, omdat het ontbreken van een genetische band voor hen een groot probleem vormt. «Het is dan niet van ons,» is een veelgehoorde uitspraak in dit verband.

Andere reproductieve opties

Prenatale diagnose en pré-implantatie genetische diagnose zijn opties die het mogelijk maken biologisch eigen kinderen zonder het huntington-gen te krijgen. Ook al bestaan er andere mogelijkheden zoals kunstmatige inseminatie (als de man een hoog erfelijk risico heeft), eiceldonatie (als de vrouw een hoog erfelijk risico heeft) en adoptie, toch leert de ervaring dat daar tegenwoordig in de praktijk nauwelijks of geen gebruik van gemaakt wordt door personen met een hoog risico om de ziekte van Huntington door te geven.

Conclusie

Op de erfelijkheidsraadpleging kunnen personen uit een familie met de ziekte van Huntington niet alleen terecht als ze van plan zijn om een predictieve test, een prenatale test of een pre-implantatie genetische diagnose (PGD) te laten uitvoeren, maar ook voor andere problemen die te maken hebben met het erfelijk risico of de communicatie erover in de familie.