



## De prenatale tests

### De prenatale tests bij de ziekte van Huntington

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 gaat meestal om een zwangerschap die gepland en gewenst is. Voor dat men dus kiest voor een prenatale test is het van belang om zorgvuldig alle aspecten van de test af te wegen.

### Aandachtspunten

- Het is belangrijk om te beseffen dat wanneer men een prenatale test overweegt, men mogelijks geconfronteerd wordt met de noodzaak om over te gaan tot een zwangerschapsafbreking. Wanneer de foetus het muntante huntington-gen geërfd heeft, is het immers de bedoeling dat de zwangerschap afgebroken wordt. Het is dus van belang om, voordat men besluit tot een prenatale test, goed na te denken over de consequenties van de test en over een mogelijke zwangerschapsafbreking. Eenmaal men zwanger is, blijft er maar een beperkte tijd over om na te denken over de mogelijkheden en gevolgen van een prenatale test.
- Bij de ziekte van Huntington is het ook belangrijk om te overwegen dat de betrokkene een groot aantal jaren symptomloos door het leven gaat. Pas op volwassen leeftijd wordt de gendragers ziek. Dit kan de beslissing tot een zwangerschapsafbreking zeker beïnvloeden en moet dus meegenomen worden in de overwegingen vooraf.
- Het koppel moet ook rekening houden met het risico op herhaling. Bij elke zwangerschap moet opnieuw bepaald worden of de foetus gendragers is en loopt men het risico op een zwangerschapsafbreking.
- Het is altijd de bedoeling om de zwangerschap af te breken wanneer uit de prenatale test blijkt dat de foetus het huntington-gen heeft geërfd. Zoniet wordt men geconfronteerd met de geboorte van een kind waarvan men weet dat het de ziekte van Huntington zal krijgen. Dit kan voor ernstige problemen zorgen, zowel voor de ouders als, later, voor het kind.
- Wanneer de zwangerschap dient afgebroken te worden, gaat dit altijd gepaard met een rouwproces wegens het verlies van het kind waar de ouders zo naar verlangd hebben. Ouders worden daarbij geconfronteerd met ambivalente gevoelens: enerzijds het niet willen doorgeven van de ziekte en anderzijds het verlies van het kind.
- Soms wordt een koppel geconfronteerd met een onverwachte zwangerschap en overwegen zij een prenatale test, zonder dat de ouder-risicodragers zijn eigen status kent. Deze situatie moet

ernstig overwogen worden. Het is immers zo dat, wanneer de foetus blijkt drager te zijn van het gen, ook de ouder meteen weet dat hij de ziekte van Huntington zal krijgen. Zo een dubbele boodschap is niet licht om dragen. Het is in deze situatie ook niet eenvoudig om de beslissing tot zwangerschapsafbreking die zich opdringt te nemen.

- Om bovenstaande redenen is het zinvol voor een koppel dat overweegt om zwanger te worden om eerst een verkennend gesprek te hebben met een medewerker van het genetisch centrum. Op deze manier kan men goed geïnformeerd beslissen welke maatregelen men al dan niet wenst te nemen voor of tijdens de zwangerschap en kan men zich goed voorbereiden op de gevolgen van deze beslissing.
- Men kan ook kiezen voor alternatieve wegen die tot zwangerschap leiden. Kunstmatige inseminatie of eiceldonatie behoren tot de mogelijkheden. Een stijgend aantal koppels kiest voor de mogelijkheid voor pré-implantatie genetische diagnose. Bij deze techniek wordt via in vitro fertilisatie enkel geteste embryo's teruggeplaatst in de baarmoeder. Deze techniek is fysiek heel ingrijpend voor de vrouw en vraagt ook emotioneel heel wat inzet van beide partners.

### Prenatale diagnose voor directe opsporing van de huntingtonmutatie

Deze prenatale test 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.

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 vlokkelig 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 afname van chorionweefsel bedraagt ongeveer 1%. Doorslaggevend bij dit alles is de ervaring die de arts heeft met de gebruikte techniek.



*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 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 om de zogenaamde exclusietest of uitsluitingstest. Het doel van deze prenatale exclu-

sietest bestaat 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, zonder hun eigen genetische status te kennen via een presymptomatisch 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 van de foetus, de partner van de risicodragers 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 met de mutatie en één niet-afwijkend chromosoom 4 hebben. Zowel de gendragende grootmoeder als de gezonde grootvader geven beide een chromosoom aan de zoon. De zoon heeft dus kans om van zijn moeder ofwel het chromosoom met de mutatie te erven ofwel het chromosoom zonder de mutatie. 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.

Men kan zich de vraag stellen 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 presymptomatisch 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 huntingtonteam 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.

Pre-implantatie genetische diagnose is ook mogelijk wanneer de risicodragende ouder zijn status niet wenst te kennen. In dat geval wordt er een combinatie gemaakt van PGD met de exclusietest en worden alleen foetussen terug geplaatst die het gen van de niet aangetaste grootouder hebben gekregen.

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% 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.

Enkele overwegingen:

- Bij pre-implantatie genetische diagnose wordt een zwangerschapsafbreking vermeden. Alleen de foetussen die het mutante gen niet dragen worden teruggeplaatst.
- Pre-implantatie genetische diagnose vraagt een grote fysieke inspanning van de vrouw. De behandeling is ingrijpend. Naast de fysiek zware hormonenbehandeling, vraagt het ook emotioneel heel wat inspanningen van beide partners. Een zwangerschap is daarenboven niet gegarandeerd. Deze onzekerheid kan tot stress leiden en de teleurstelling, zeker wanneer er herhaalde behandelingen nodig zijn, kan soms zwaar wegen.
- Omdat soms meerder behandelingen nodig zijn, kan het lang duren voor een koppel zwanger is.

## 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.

## De genetische centra

Hier vind je de adressen van de genetische centra.

### **K.U.Leuven - Centrum voor Menselijke Erfelijkheid**

Herestraat 49  
3000 – Leuven  
016/34 58 67  
Prof. dr. A. Vogels  
Andrea Boogaerts  
016/34 59 03

### **A.Z.Gent - Dienst Medische Genetica**

De Pintelaan 135  
9000 – Gent  
Prof. dr. A. De Paepe  
Ariane VanTongerloo  
09/332 36 03  
09/332 68 33

### **U.I.Antwerpen - Dienst Genetica**

Universiteitsplein 1  
2610 - Wilrijk  
03/820 25 70  
Prof. dr. Blaumeiser  
Ellen Belmans  
03/275 97 74

### **A.Z.- V.U.Brussel - Medische Genetica**

Laarbeeklaan 101  
1090 - Brussel  
02/477 60 82  
Prof. dr. I. Liebaers  
Prof. dr. M. Bonduelle  
02/477 60 71

### Bronnen:

Huntington Liga vzw, De ziekte van Huntington. Huntington Liga, Moerbeke-Waas, 2010.  
Dit boek werd in 2010 voor de derde maal herwerkt door de Huntington Liga in samenwerking met prof. dr. G. Evers-Kiebooms en dr. D. Liessens.

Website: Huntington's Disease Association  
[www.hda.org.uk](http://www.hda.org.uk)  
Fact Sheets/ Predictive testing for Huntington's Disease.