

Duchenne/Becker spierdystrofie in de familie, zijn vrouwen getest met behulp van DNA onderzoek?

Paula Helderma-van den Enden, klinisch geneticus, Leiden en Maastricht

Inleiding:

In het kader van mijn promotie onderzoek naar de klinisch genetische aspecten van Duchenne spierdystrofie heb ik onderstaand onderzoek verricht. Zie ook de website van de landelijke registratie van Duchenne/Becker patiënten in Leiden (www.lumc.nl/duchenne) onder het kopje research/vrouwelijke draagsters.

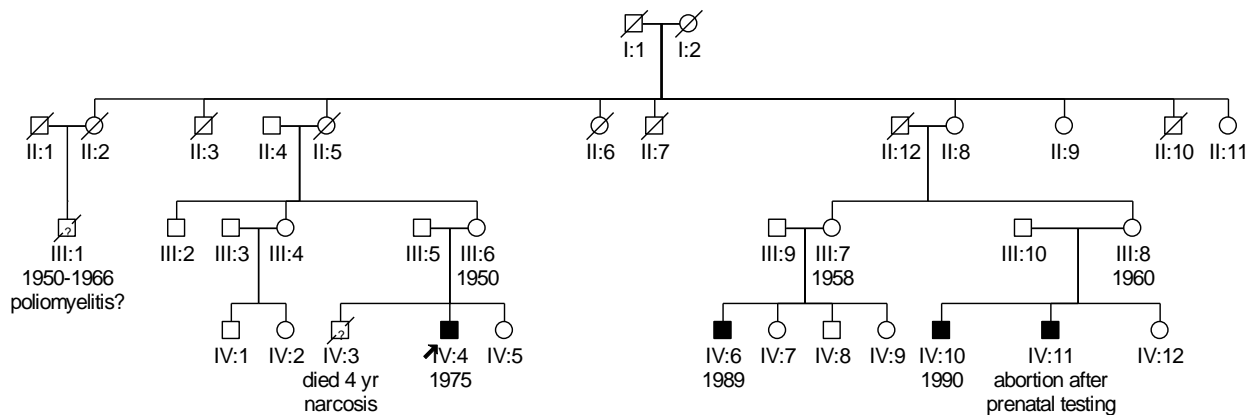
Gedurende mijn opleiding tot klinisch geneticus kwam ik in aanraking met een familie wier geschiedenis veel indruk op mij maakte. Deze familie was mede de aanleiding voor de studie: hebben vrouwen uit families waarin Duchenne spierdystrofie voorkomt, zich laten testen of zij wel of niet draagster zijn van deze ziekte.

Hierna kunt u eerst lezen de geschiedenis van deze familie, de verschillende manieren waarop een vrouw zich in de loop van de jaren kon laten testen op dragerschap, vervolgens het doel, de resultaten en de conclusies van de studie.

Familiegeschiedenis

Halverwege de jaren 90 werd er bij een 4 jarige jongen (IV:6 in de stamboom) de diagnose Duchenne gesteld. De moeder (III:7) van dit kind vermoedde vervolgens dat de 3 jarige zoon (IV:10) van haar zus (III:8) ook deze ziekte moest hebben omdat hij

dezelfde klachten had. DNA-onderzoek in deze familie bevestigde de diagnose bij de twee neefjes en toonde dat beide moeders draagster waren van dezelfde verandering (mutatie) in het erfelijk materiaal. Vervolgens werd duidelijk dat eerder Duchenne was voorgekomen in de familie: een nicht (III:6) van de beide moeders had ook een zoon (IV:4) met Duchenne. Bij hem was eind jaren 80 de diagnose bevestigd door het vinden van de(zelfde) mutatie door DNA-onderzoek. Hierna was alleen het zusje (IV:5) van de patient getest. Moeder (III:6) was altijd in de veronderstelling geweest dat haar moeder (II:5) en haar zus (III:4) geen draagster waren. Dit zou eind jaren 70 zijn onderzocht bij hen door middel van een bloed test en een spierbiopsi. Moeder (III:6) wist echter niet dat de testen in die tijd maar een beperkte waarde hadden. Als eind jaren 80 oma (II:5) wel getest was met het veel betrouwbaardere DNA onderzoek dan zou er mogelijk familie onderzoek zijn opgestart en zouden de twee zussen (III:6 en 7) tijdig hebben geweten dat ze een verhoogd risico hadden om draagster te zijn van deze ziekte en een bewuste keuze hebben kunnen maken.



Stamboom van de familie (met toestemming). Een rondje is een vrouw, een vierkantje een man, een zwart ingekleurd vierkantje is een Duchenne patient. Een schuine streep door een rondje of vierkantje betekent dat deze persoon is overleden.

Testen op dragerschap

- Bepalen van het CPK (creatine phosphokinase, een afvalstof van de spier) gehalte in het bloed: bij 2/3 van de draagsters is dit gehalte verhoogd, bij 1/3 niet, conclusie: niet geschikt om dragerschap uit te sluiten.
- Bepalen van de aanwezigheid van het eiwit dystrofine in een spierbiopt: meestal is dit normaal bij vrouwen aanwezig, soms heeft een draagster vrouw enkele spiercellen waar het eiwit afwezig is. Conclusie: niet geschikt om dragerschap uit te sluiten
- DNA onderzoek: in bloed wordt onderzocht of de mutatie die in de familie de oorzaak is van de Duchenne of Becker spierdystrofie aan/afwezig is. Dit is momenteel de meest betrouwbare test.

Doel

Het doel van de studie is dat zowel patiënten als dokters en familieleden van een Duchenne of Becker patiënten zich afvragen of de vrouwen in de familie die een risico hebben om draagster te zijn hiervan op de hoogte zijn en zelf een bewuste keuze hebben gemaakt of ze wel of niet getest willen worden.

Resultaten

Op 1 juli 2009 bleken 311 Duchenne en 99 Becker patienten zich aangemeld te hebben bij de landelijke registratie in Leiden.

Na het bestuderen van deze patiënten was het uiteindelijk mogelijk om van 222

Duchenne en 63 Becker patiënten de gegevens van de vrouwelijke familieleden welke

ingevuld waren bij de registratie te vergelijken met de gegevens aanwezig over de familieleden op het laboratorium te Leiden.

In de tabel zijn de resultaten weergegeven van vrouwelijke familieleden die minimaal 16 jaar waren aan het einde van 2009.

Aandoening	niet getest	wel getest	totaal
Duchenne	35	69	104
Becker	3	25	28

Discussie

Het blijkt dat in de Duchenne families bijna 1 op de 3 vrouwen die een kans heeft van 50% om draagster te zijn, niet is getest met behulp van DNA-onderzoek in het laboratorium te Leiden. In de Becker families was slechts 1 op de 9 vrouwen niet getest, het totaal aantal vrouwen was hier echter veel kleiner zodat deze getallen minder betrouwbaar zijn.

Er zijn veel redenen te bedenken waarom een vrouw uit een familie waarin deze spierziekte voorkomt, zich niet heeft laten testen:

- er is geen kindervens (meer)
- de vrouw denkt al te weten of ze wel/geen draagster is op basis van een minder betrouwbare test (zie boven)
- morele of religieuze redenen
- ze is zich niet bewust van haar verhoogde risico om draagster te zijn

- ze is bang voor de mogelijke gevolgen (bijvoorbeeld dat de vrouw denkt dat ze dan geen partner meer kan vinden als ze draagster zou blijken te zijn)
- ze de manier van overerven niet begrijpt
- en ...

Er zijn dus vele redenen te bedenken waarom een vrouw niet getest is. Het is uiteraard de keuze van de vrouw zelf. Door deze studie te publiceren willen we de aandacht vestigen op het ons in ziens grote aantal vrouwen dat niet met een betrouwbare test is onderzocht. Dragerschap is niet alleen van belang voor de familieleden van deze vrouw (zie familiegeschiedenis hierboven) maar ook voor de gezondheid van de vrouw zelf. Rien procent van de draagsters kan namelijk hartklachten krijgen waarvoor behandeling mogelijk is. Alle draagsters komen vanaf 16 jarige leeftijd in aanmerking voor cardiologisch onderzoek. Indien het cardiologisch onderzoek normaal is, is herhaling elke 5 jaar voldoende. Bij afwijkende bevindingen bepaalt de cardioloog hoe vaak er gecontroleerd wordt verder.



Door de publicatie van dit artikel in het medisch tijdschrift *Clinical Genetics* zijn met name dokters van afdelingen klinische genetica geïnformeerd. Daarnaast heb ik mijn bevindingen in 2010 gepresenteerd op het landelijk overleg van ALADIN waar Nederlandse en Belgische behandelaars van Duchenne en Becker patiënten samen komen, op het nederlands-englse congres voor klinisch genetici in Amsterdam en op het wereld spiercongres in Japan (zie foto).

Het is zeker zo belangrijk dat mijn resultaten ook bij de patiënten en hun familieleden terecht komen. Vandaar deze bijdrage in de nieuwsbrief van de patiënten vereniging. Mocht u na het lezen van deze brief vragen hebben over dragerschap onderzoek dan kunt u contact opnemen met de afdeling klinische genetica als u daar al bekend bent. Mocht u daar nog niet bekend zijn dan kunt u via uw huisarts een verwijzing hiernaar aanvragen.

Het (Engelstalige) artikel heeft de volgende kenmerken:

Helderman-van den EA, Van Den Bergen J, Breuning M, Verschuuren J, Tibben A, Bakker E, Ginjaar H. Duchenne/Becker muscular dystrophy in the family: have potential carriers been tested at a molecular level? *Clin Genet* 2011;**79**:236-42.