



UMC Utrecht

Ochtendprogramma deel 1: Alport Syndroom en overerving

Albertien M. van Eerde, klinisch geneticus
NFU Expert Centre Hereditary and Congenital
Nephrologic and Urologic Disorders
NVN Alport themadag



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

• **Network**
Kidney Diseases (ERKNet)

• **Member**
University Medical Center
Utrecht — The Netherlands

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling

Geen / Zie hieronder

Voor bijeenkomst mogelijk relevante
relaties met bedrijven

Bedrijfsnamen

- Sponsoring of onderzoeksgeld •
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding •
- Aandeelhouder •
- Andere relatie, namelijk ... •

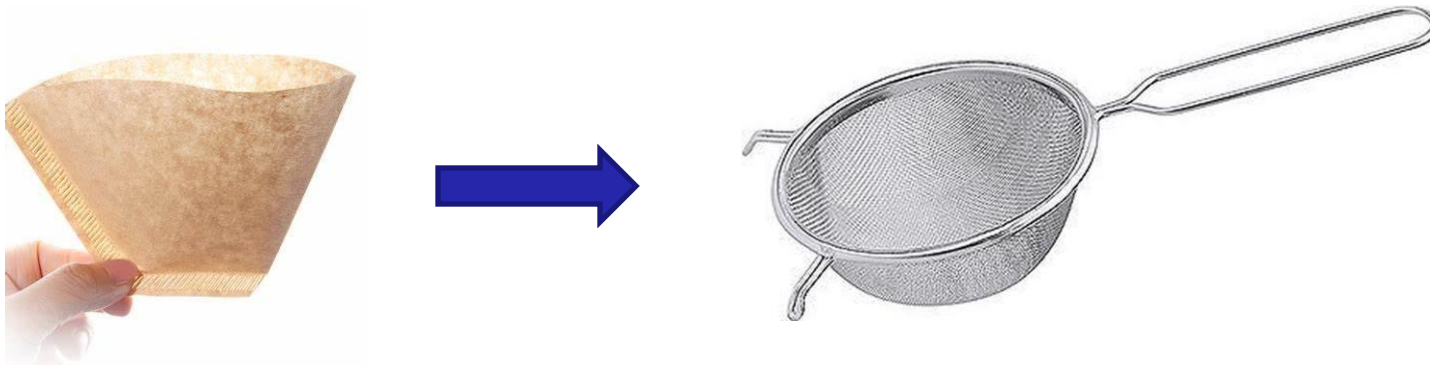
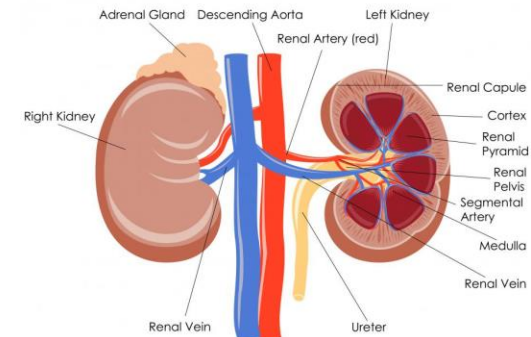
Wat gaan we vandaag bespreken?

- Wat is erfelijkheid precies?
- De erfelijkheid Alport syndroom
- Kinderwens en dan?



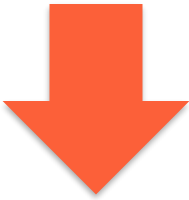
Alport syndroom

- Aandoening van de nieren, oren en ogen
- Collageen wordt niet goed aangemaakt
- Variant in *COL4A3*, *COL4A4* of *COL4A5*



“Erfelijk” heeft twee betekenissen

1. Het komt in de familie vaker voor, we kunnen het doorgeven



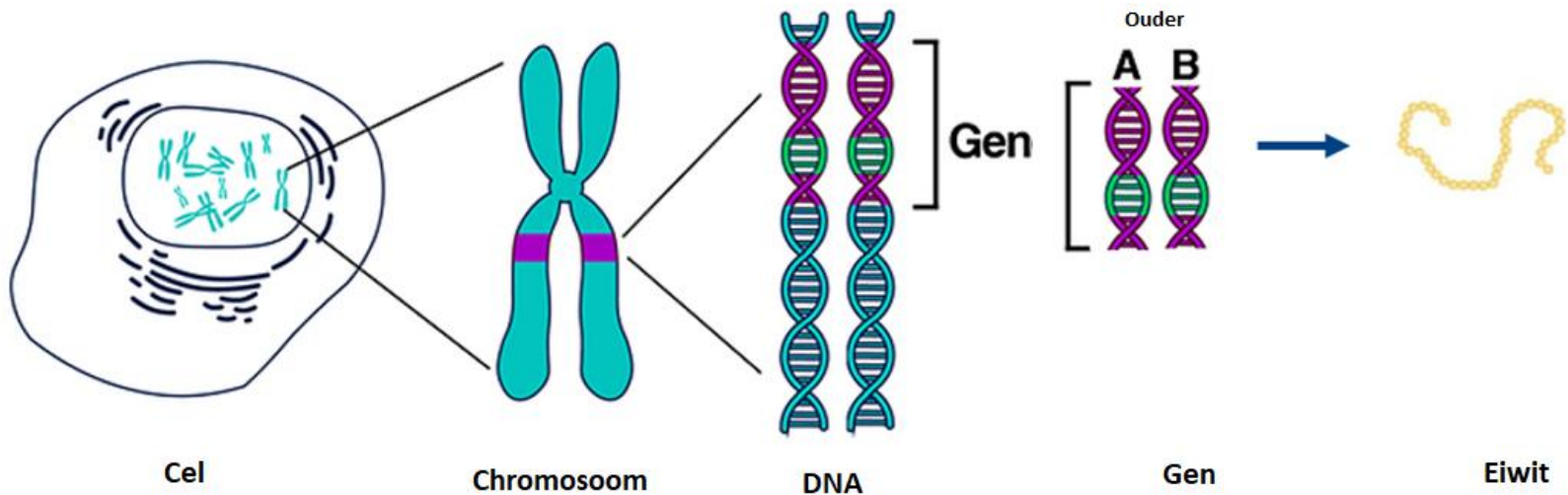
2. Er is een DNA-oorzaak voor de ziekte

- Dokters bedoelen met ‘erfelijke nierziekten’ de hele groep nierziekten die veroorzaakt wordt door DNA - schrijffouten

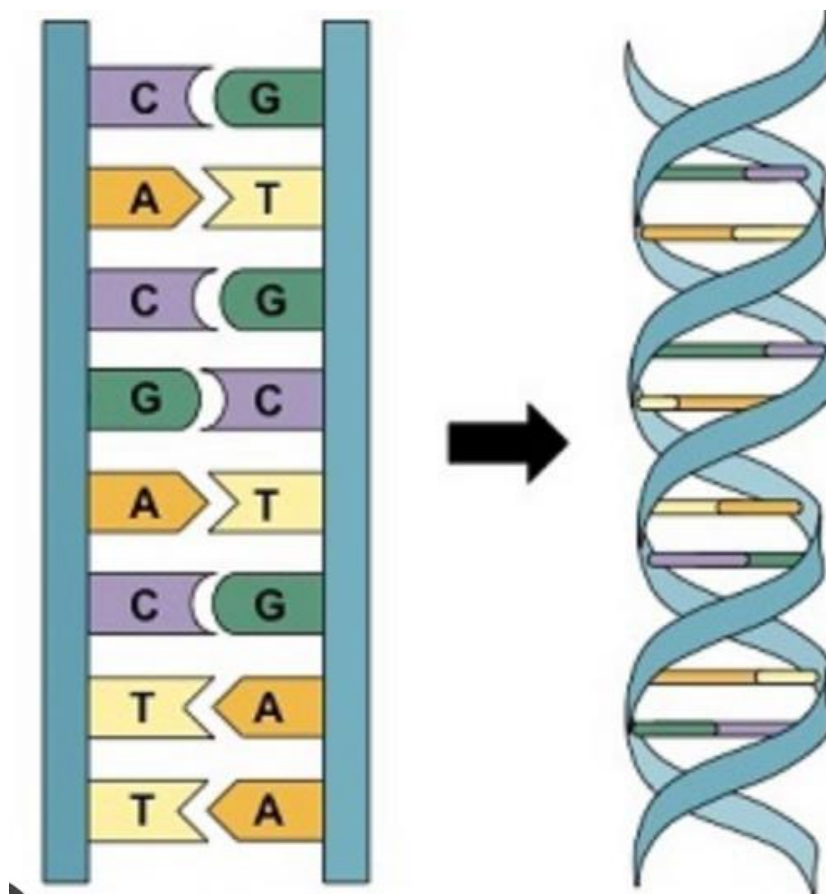
•



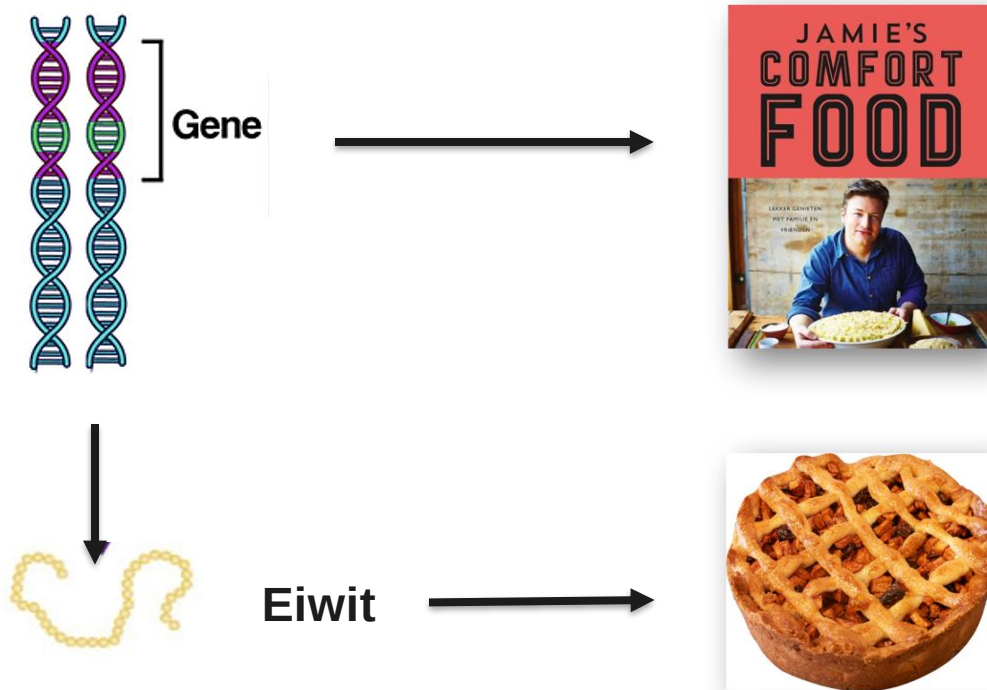
Wat is DNA eigenlijk?



Wat is DNA eigenlijk?



Genen zijn de kookboeken voor eiwit





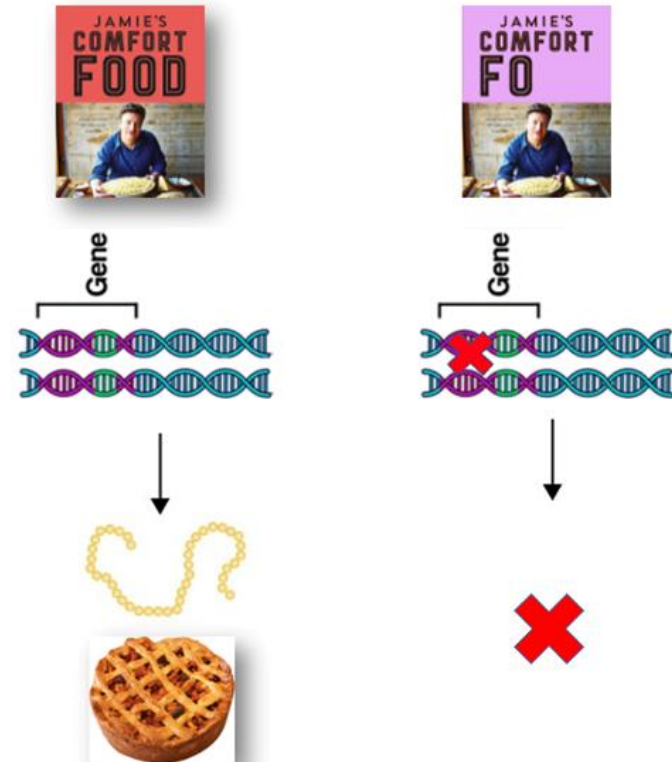
**DNA=bibliotheek
20.000 kookboeken/genen
(14.000 rol nog onbekend)**



**alle kookboeken dubbel
van moeder 1 , van vader 1
behalve in de X en Y kasten**

Schrijffouten in genen kunnen de functie van een eiwit verstoren

Elke schrijffout is
(ooit) een keer nieuw
ontstaan



Drager vs Ziek

- Hangt af van de ziekte en overervingswijze, bijvoorbeeld:

- Ouders hebben een aanleg, zijn niet ziek

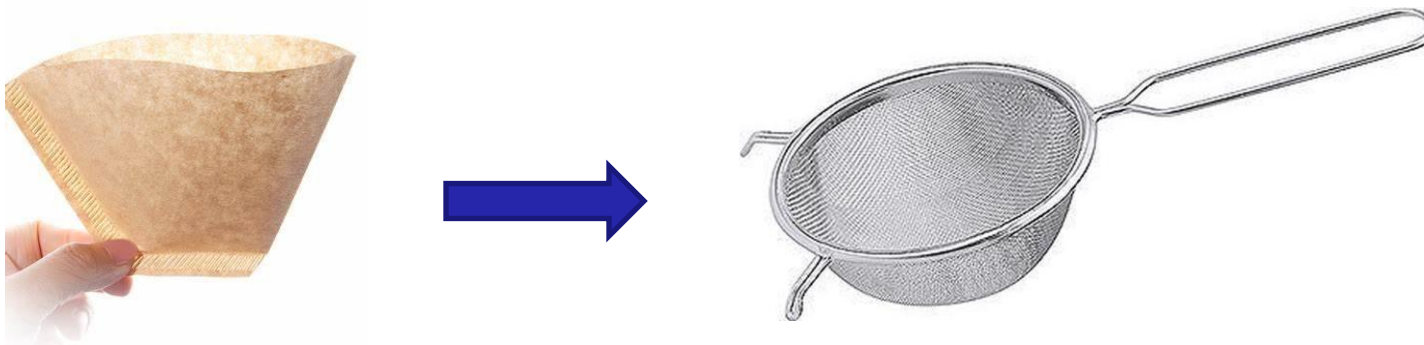
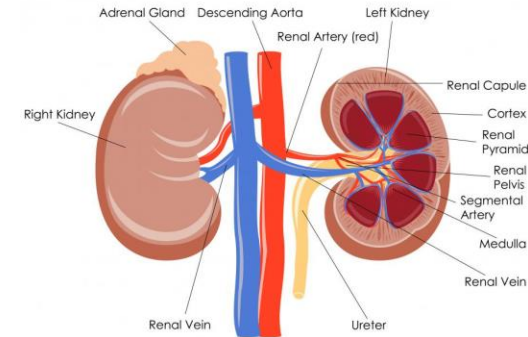
—

- Ouders hebben een aanleg, zijn zelf soms mild ziek
- Mensen met aanleg ("dragers") worden op latere leeftijd patiënt
- De ernst/uiting van de verschijnselen kan enorm variëren



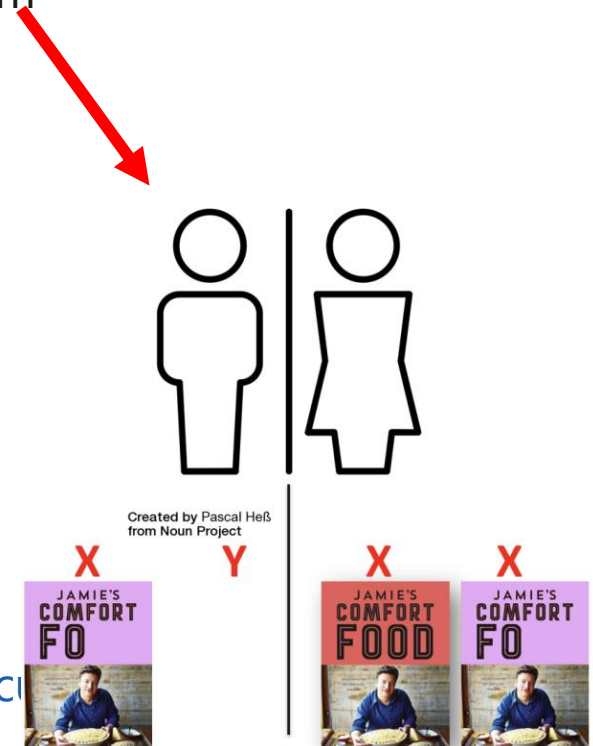
Alport syndroom

- Aandoening van de nieren, oren en ogen
- Collageen wordt niet goed aangemaakt
- Variant in *COL4A3*, *COL4A4* of *COL4A5*



Alport syndroom - COL4A5

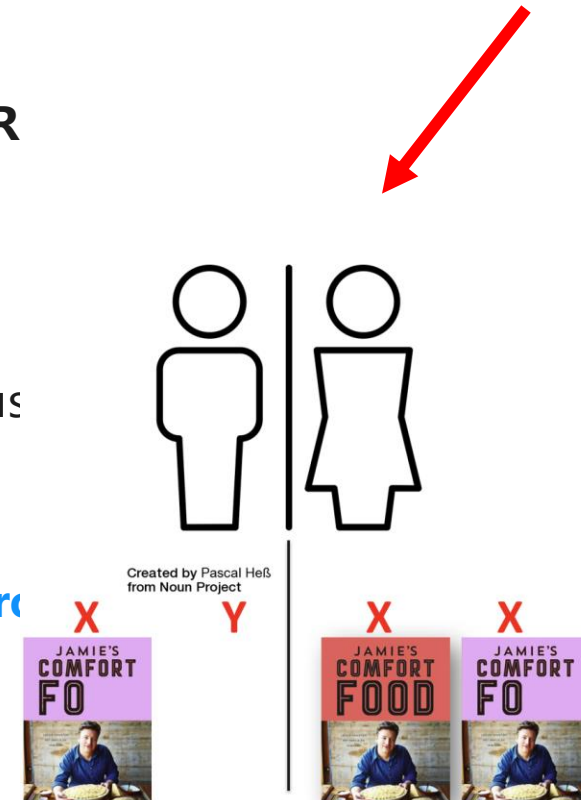
- X boekenkast
- 2/3 van de gevonden mutaties in Alport Syndroom
- Verschijnselen
 - 60% nierfalen op 30 jarige leeftijd
 - 80-90% gehoorverlies
 - 30-40% oogafwijkingen
- Adviezen (bij 50% kans op aanleg)
 - Vanaf jonge leeftijd controles kinderarts
 - OF DNA-onderzoek
 - VOOR actieve kinderwens consult klinisch geneticus
- XLAS = X-linked/X-gebonden Alport syndroom



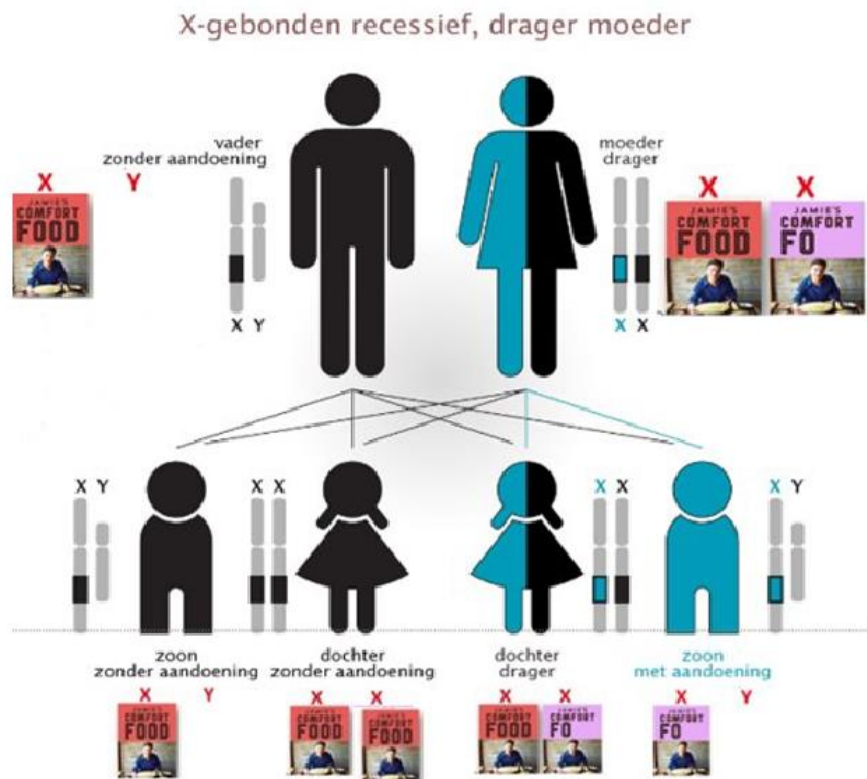
Alport syndroom - COL4A5

- X boekenkast
- Vrouwen hebben meestal mildere verschijnselen
- 12% op 40-jarige leeftijd nierfalen : **RISICOFACITOR**
- Adviezen
- Vanaf 5 jaar jaarlijks bloeddruk en urine controles
- VOOR actieve kinderwens consult klinisch geneticus

- **XLAS = X-linked/X-gebonden Alport syndroom**

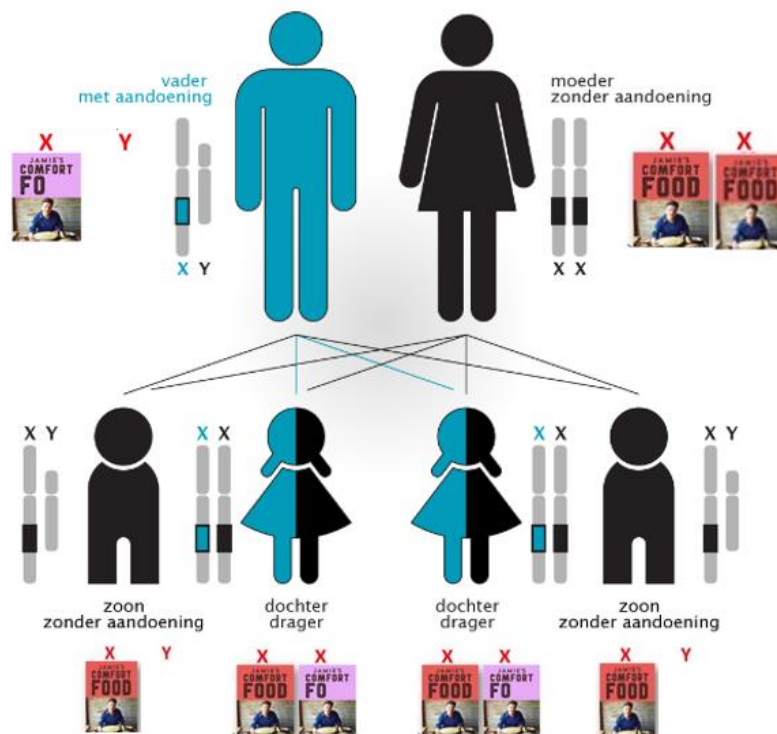


Alport syndroom– COL4A5



Alport syndroom– COL4A5

X-gebonden recessief, vader met aandoening



Alport syndroom– COL4A3 & COL4A4

- **TWEE** schrijffouten in 'normale' boekenkasten
- Verschijnselen van mannen en vrouwen zijn gelijk in ernst.
- Op beide kopieën variant:
- ARAS : autosomaal recessief Alport syndroom

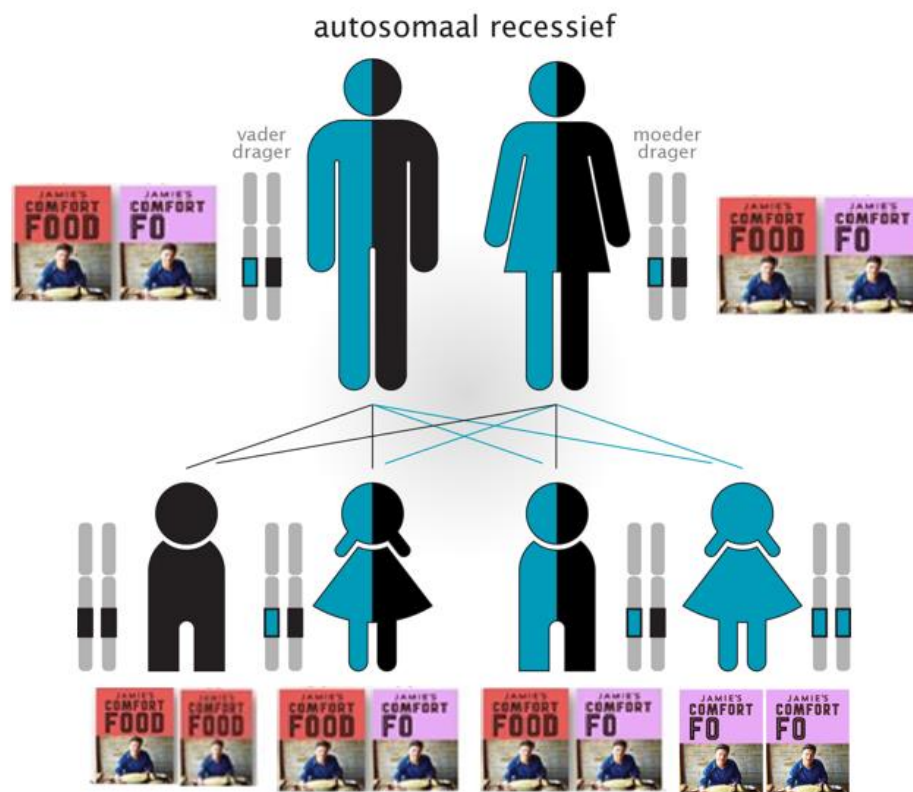


Alport syndroom – COL4A3 & COL4A4

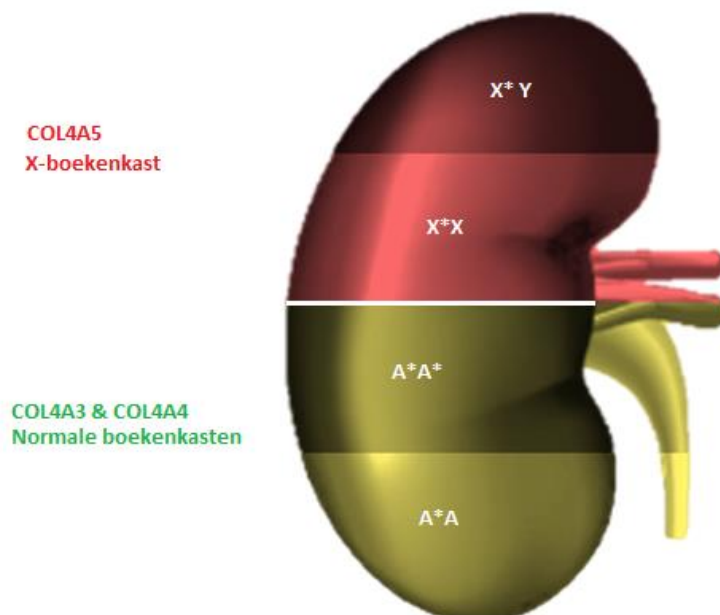
- ÉÉN schrijffout in 'normale' boekenkasten
- Geeft vaak een milder beeld>> is eigenlijk meer een **risicofactor**
- Op één kopie een variant:
- ADAS = autosomaal dominant Alport syndroom



Alport syndroom – COL4A3 & COL4A4



Alport syndroom overzicht



behandeling

- Presentatie Martine Besouw
- Belangrijk: je merkt er in het begin niets van als er iets met je nieren is (een aantal mensen ziet bloed bij de urine met het blote oog),

maar:

Er zijn bloeddrukmedicijnen waarvan we weten dat ze de ziekte vertragen, die geven we niet alleen aan jongens met X gebonden vorm, of mensen met de dubbele aanleg, MAAR OOK AAN DRAGERS

- Dus ook dragerschap is een rede voor controles, terwijl zeker bij COL4A3 en COL4A4 de grote meerderheid niet ernstig nierziek zal worden.



Bij de klinisch geneticus

- Klinisch genetici zijn heel goed in het **NIET** doen van onderzoek bij mensen
- Een informierend gesprek bij een klinisch geneticus/nefroloog kost je wel je eigen risico, maar hoeft niet opgegeven te worden aan een verzekering
- Er zijn tegenwoordig ook controle adviezen voor minderjarige kinderen die gezond zijn maar kans hebben op de aanleg.
 - » Controle (bloeddruk/eiwit in urine) is niet hetzelfde als stellen van een (DNA-)diagnose.
- Jong volwassenen die kans hebben op een erfelijke aanleg; laat je zelf informeren vóór starten met kinderwens



**Hoeveel tijd is er nog, stukje opties bij
kinderwens?**



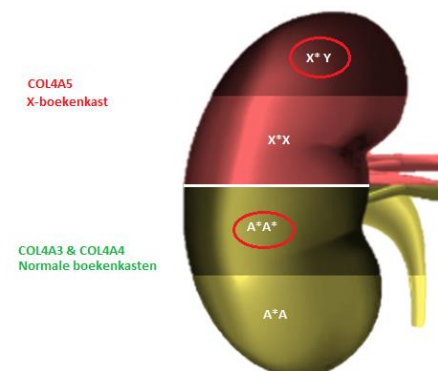
Opties bij kinderwens

1. Risico's accepteren en zwanger worden
2. Afzien van kinderwens
3. Adoptie-pleegouder
4. Donorzaad of donoreicel
5. DNA-onderzoek ongebooren kind (PND)
6. Embryoselectie (PGT)



Opties bij kinderwens

1. Risico's accepteren en zwanger worden
2. Afzien van kinderwens
3. Adoptie-pleegouder
4. Donorzaad of donoreicel
- 5. DNA-onderzoek ongeboren kind (PND)**
- 6. Embryoselectie (PGT)**



DNA-diagnostiek bij ongeborn kind

- Prenatale diagnostiek (PND)
- Kan alleen wanneer er een erfelijke aanleg voor de ziekte met DNA-onderzoek is aan te tonen.
- Vlokkentest of vruchtwaterpunctie
- Keuze voor zwangerschapsafbreking wanneer het kind de aanleg voor de ziekte heeft.

Bij vragen of twijfels: een
gesprek bij de klinisch
geneticus is mogelijk!



Preimplantatie genetische test (PGT)



- Onderzoek **VOOR** de zwangerschap
- Eicellen worden buiten de baarmoeder bevrucht en daarna onderzocht. Alleen vruchtjes zonder aanleg worden in de baarmoeder geplaatst
- Kan alleen wanneer er een erfelijke aanleg voor de ziekte met DNA-onderzoek is aangetoond.
- IVF-traject
- Vermijden van zwangerschapsafbreking.

Bij vragen of twijfels: een gesprek bij de klinisch geneticus is mogelijk!



Opties bij kinderwens

1. Risico's accepteren en zwanger worden
 2. Afzien van kinderwens
 3. Adoptie-pleegouder
 4. Donorzaad of donoreicel
 5. DNA-onderzoek ongebooren kind (PND)
 6. Embryoselectie (PGT)
-
- Tijdig beginnen met informatie ophalen!
 - het vinden/aantonen van een erfelijke aanleg kan lang duren (lukt niet altijd)
 - langdurig traject
 - neem tijd voor het keuzeproces

Meer informatie op:
[Kinderwens en erfelijke ziektes | Erfelijkheid.nl](#)



Belangrijkste boodschappen

- Alport syndroom kan verschillen in verschijnselen, ernst en beginleeftijd
- Alport syndroom kan door verschillende genetische varianten worden veroorzaakt, waardoor er ook verschillende overervingsvormen van Alport syndroom zijn.
- Er zijn opties bij kinderwens bij een deel van de erfelijke aanleggen voor Alport syndroom in de familie.
- Een informatief gesprek bij een klinisch geneticus is mogelijk, ook zonder dat er DNA-onderzoek wordt gedaan.
- Waarom sommige dragers wel en andere niet nierziek worden: hopen we beter te kunnen snappen: 1 van de redenen om om de 5 (-10?) jaar weer een afspraak bij de genetica te maken.
- **Tijdig beginnen!**



UMCU Expert Centre Hereditary and Congenital Nephrologic and Urologic Disorders

Nephrogenetics Group

Edith Peters
Kirsten Renkema
Marijn Stokman
Laura Claus
Rozemarijn Snoek
Margriet Gosselink
Iris Lekkerkerker
Team GeNepher

Genetics

Gijs van Haaften
Bert vd Zwaag
Klaske Lichtenbelt
Peter van Tintelen

Obstetrics

Titia Lely
Ellen Nijkamp

Nephropathology

Tri Nguyen
Roel Goldschmeding

(Ped) Nephrology

Marc Lilien
Maarten Rookmaaker
Mandy Keijzer
Gerrit vd Berg
Franka van Reekum
Marianne Verhaar
Arjan van Zuilen

Julius/Genetics

Geert Frederix

(Ped) Urology

Aart Klijn
Rogier Schroeder
Laetitia de Kort

Pharmacology (UU)

Manoe Janssen
Elena Sendino Garvi
Roos Masereeuw

Exp. Nephrology

Gisela Slaats
Carla Pou Casellas

UMC Groningen

Genetics

Lude Franke
Floranne Boulogne
Patrick Deelen
Nine Knoers

Nephrology

Martin de Borst
Amber de Haan
Transplantlines group

Radboud UMC

Jeroen de Baaij
Joost Hoenderop
Willem Bosman

Maastricht UMC+

Genetics

PGT Nederland

'Nephrogenetics NL'

Marijn Stokman (Radboud)
Ernie Bongers "
Anne Goverde (Erasmus)
Alice Brooks "
Roos Marsman (AUMC)
Patrick Rump (UMCG)
Online MD meeting partic.

vaneerde@umcutrecht.nl



Who to test (or refer)



- **sufficient clinical diagnosis**, genetic testing still helpful for:
 - advising fam. members
 - counseling reproductive options (fam. members)
 - stratification/prognosis
 - (detecting outliers)
 - etc

- genetics can be a **route to the diagnosis** (or even a change of the working diagnosis)
- too young / too severe
- + fam. hist.: **not necessary**
- remarkable combination of features
- **no other satisfactory diagnosis** (note: what counts as a diagnosis changes over time)
- negative:

reanalyse / revise in few

Who 'patient factors'

- **reproductive age** (approaching)
- children or other relatives for whom relevant
- treatment decision nearing
- lots of questions as to why
- **living related transplantation** (approaching)
 - 'partner paradox' (also in cross-over)
- if not opportune at this time: store DNA at the genome diagnostics lab (not KLCH), and document in file

DIY?

• DIY



- Rewarding, exciting
- esp. when there is some time
- saves time/resources when negative result, relatively low suspicion and properly executed
- pre-/post-test counseling: NFN guideline, artsengenetica.nl, Variety
- urgency: call laboratory specialist
 - ie preventing diagnostic kidney biopsy

• Do not DIY

- presymptomatic (known disease in family)
- acute presentation ESRD, with pending related transplantation (call for arranging urgent consultation) 
 - usually in trio
 - often broader testing
- pregnant/active wish to conceive (call)
- extra-renal features
 - often kidney panel less efficient
- congenital anomaly (CAKUT) > nuanced consideration + indication SNP array.
Do advise advanced ultrasound