

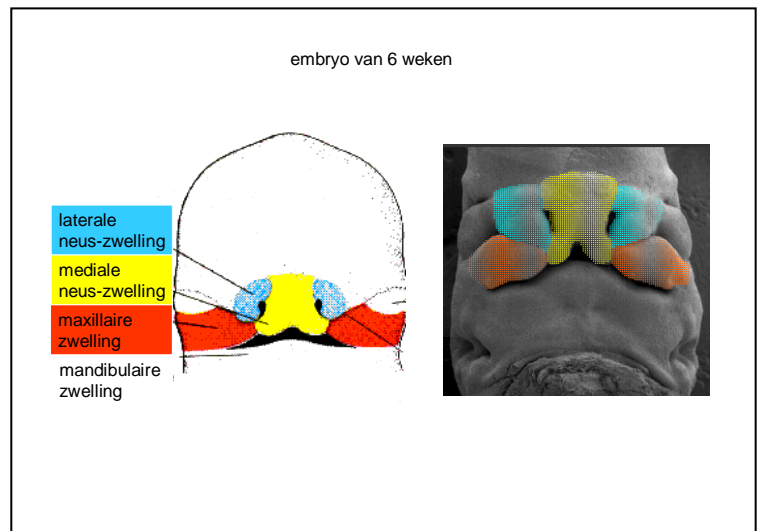
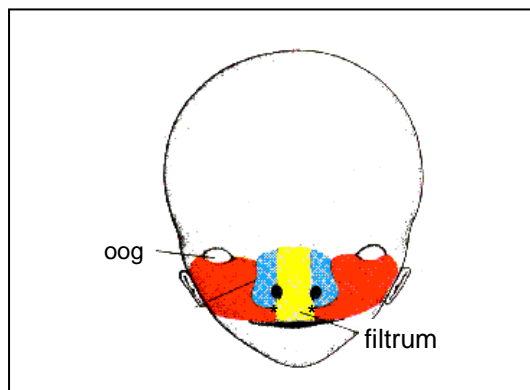
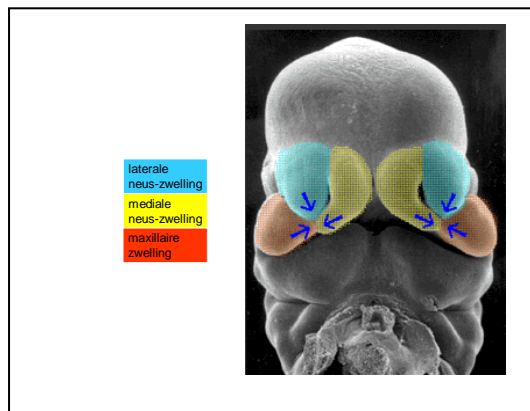
ERFELIJKHEID VAN LIPSPLEET EN VERHEMELTESPLEET

Koenraad Devriendt
Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, Leuven

1. SCHISIS : EEN VERSTOORDE ONTWIKKELING VAN HET EMBRYO.

Een lipspleet en verhemeltespleet zijn stoornissen van de ontwikkeling van het embryo, en worden samen vaak aangeduid als "schisis".

Zowel het verhemelte als de bovenlip en neus ontstaan door het samensmelten van verschillende structuren in het gelaat, en dit vroeg tijdens de eerste trimester van de zwangerschap.

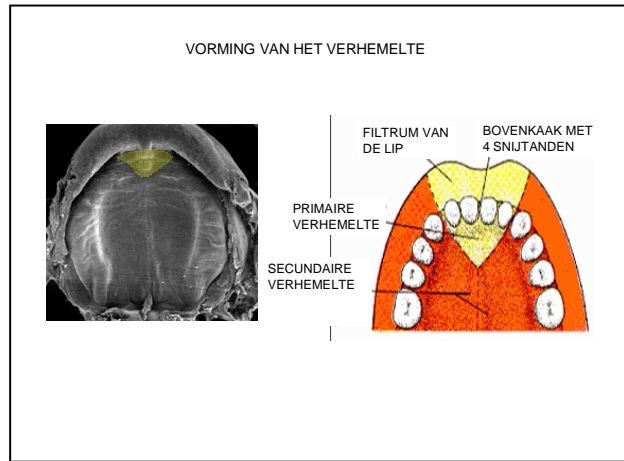


* = plaats waar schisis meestal optreedt.

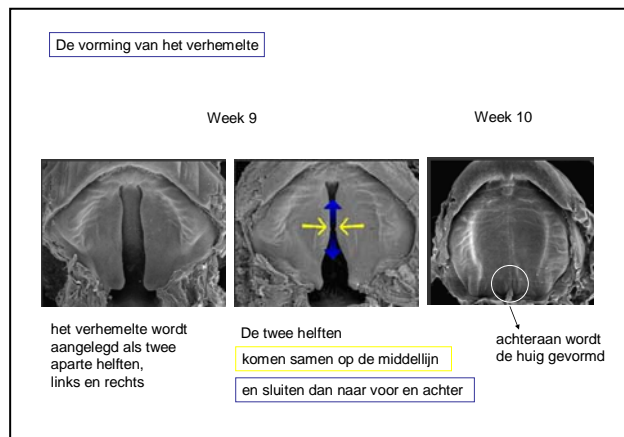
In het gelaat ontstaan in de loop van de 5^{de} en 6^{de} week van de embryonale ontwikkeling meerdere zwellingen in het gelaat. Deze zijn het gevolg van cellen die vermenigvuldigen en groeien. (Wanneer we spreken over de zesde embryonale week dan bedoelen we "vanaf het moment van de bevruchting". Volgens de verloskundige, die begint te tellen vanaf de eerste dag van de laatste menstruaties is de zwangerschap dan al 14 dagen verder gevorderd).

De **neus** wordt gevormd door een versmelting van twee zwellingen op het midden en aan de zijkant (mediale en laterale neuszwelling). De **bovenlip** wordt in het midden deel gevormd door de middenste neuszwelling, en meer opzij door de twee bovenkaakzwellingen (maxillaire zwellingen).

Een lipspleet, het resultaat van een onvolledige of afwezige fusie van beide structuren, en bevindt zich dan ook meestal niet op de middellijn, maar links en rechts, op de plaats waar deze twee structuren versmelten met elkaar (*), een lipspleet op de middellijn is uitzonderlijk.



Het **verhemelte** ontstaat op een gelijkaardige wijze door een fusie van verschillende structuren. Het voorste gedeelte, het *primaire verhemelte* genoemd, wordt gevormd uit dezelfde zwellingen die de neus en filtrum vormen (het middenste gedeelte van de bovenlip), daar waar het overige gedeelte (*secundaire verhemelte*) gevormd wordt door het vergroeien van twee weefselplaten die ontstaan uit de maxillaire zwellingen.



Het verhemelte, de bovenlip en de tandkasboog worden dus uit dezelfde structuren gevormd, en dit verklaart waarom een lipspleet samen kan voorkomen met een kaakspleet en zelfs met een verhemeltespleet. Naar oorzaak onderscheiden we twee aparte aandoeningen. Enerzijds bestaat er een *verhemeltespleet* (zonder lipspleet) (in het Engels spreekt men van *cleft palate*). Daarnaast is er een aandoening waarbij er steeds een lipspleet is, al of niet bijkomend met kaakspleet en verhemeltespleet (*lipspleet +/- verhemeltespleet*; in het Engels spreekt men van *cleft lip +/- cleft palate*). Dit betekent dat indien een kind een verhemeltespleet heeft, een volgend kind in het gezin een verhoogde kans heeft een verhemeltespleet, maar NIET op een lipspleet. Bij een kind met een lipspleet is er een verhoogde kans op een lipspleet bij een volgend kindje, maar dit kan wel gepaard gaan met een kaakspleet én verhemeltespleet.

Naast deze frequente vormen van lipspleet links en rechts van de middellijn bestaan er ook bijzondere, en meer zeldzame vormen. Voorbeelden zijn de lipspleet op de middellijn of een spleet op een andere plaats in het gelaat. Deze gaan over het algemeen gepaard met bijkomende afwijkingen.

2. GENETISCH ONDERZOEK EN SCHISIS : SYNDROMAAL OF GEISOLEERD ?

Het genetisch onderzoek heeft als doel de *oorzaak van de schisis* te achterhalen. Dit laat toe om een idee te krijgen over de *erfelijkheidsrisico's* voor familieleden en de *vooruitzichten* voor het betrokken kind correct in te schatten.

Dit betekent dat het genetisch onderzoek er in de eerste plaats op gericht is om het onderscheid te maken tussen enerzijds een "geïsoleerde" schisis, dwz schisis zonder bijkomende afwijkingen, en anderzijds schisis in het kader van een ruimere aandoening. Men spreekt dan van een syndromale schisis, om aan te tonen dat er "meer aan de hand" is, dat er meerdere afwijkingen zijn die allen eenzelfde oorzaak hebben. Bij een verhemeltespleet betreft het in ongeveer 15% een syndromale vorm, bij een lipspleet (al of niet geassocieerd met een verhemeltespleet) is dit cijfer iets lager, in de grootteorde van 5-10%.

De vraag is dan ook hoe en wanneer men tot het besluit komt dat de schisis kadert in een ruimere aandoening of niet. Hiervoor zijn verschillend elementen belangrijk, zoals de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis, de groei en ontwikkeling en de aanwezigheid van bijkomende lichamelijke afwijkingen. Deze evaluatie gebeurt meestal op de genetische raadpleging.

In eerste instantie zal men een *stamboom* opgesteld worden, om na te gaan of er in de familie andere personen zijn met schisis of andere aangeboren aandoeningen, of er miskramen opgetreden zijn en dergelijke. Daarna wordt de *voorgeschiedenis van het kind* nagevraagd. Hoe is de zwangerschap tot stand gekomen en hoe is deze verlopen, hoe was de bevalling. De persoonlijke voorgeschiedenis vraagt naar bijkomende medische problemen, het verloop van de ontwikkeling van het kind

Daarna volgt een *medisch onderzoek*. Zeker bij jonge kinderen is de groei belangrijk (gewicht, lengte en hoofdomtrek). Daarnaast wordt er gelet op bijkomende majeure afwijkingen. Dit zijn andere aangeboren afwijkingen die gepaard gaan met een belangrijke functioneel gevolgen voor het kind. Het kan bijvoorbeeld gaan om een aangeboren hartafwijking of afwijkingen van de ledematen, ogen. Anderzijds zal men bij het medisch onderzoek ook bijzondere aandacht besteden aan zogenaamde mineure kenmerken. Dit zijn lichamelijke bijzonderheden die niet gepaard gaan met functionele hinder, maar wanneer een kind meerdere mineure afwijkingen vertoont betekent dit over het algemeen dat er toch wel "meer aan de hand is". Voorbeelden zijn kleine putjes voor de oorschelp, dwarse handpalmlijnen, scheefstand van de pinkjes, Deze mineure kenmerken worden vaak in de gewone bevolking aangetroffen en vaak zijn het bijzondere kenmerken die in de familie voorkomen. Dan heeft dit geen betekenis. Maar indien een kind meerdere van dergelijke mineure kenmerken heeft kan dit wijzen op een onderliggende ontwikkelingsstoornis tijdens de ontwikkeling van het embryo en de foetus. Bovendien kunnen deze mineure kenmerken een hulp zijn in het herkennen van een aandoening: specifieke syndromen gaan meestal gepaard met een herkenbaar geheel van mineure (en majeure) kenmerken.

De belangrijkste stap in het genetisch onderzoek is dan ook een grondig medisch onderzoek. Over het algemeen is het niet noodzakelijk om bij kinderen met schisis uitgebreide *bijkomende medische* onderzoeken te laten uitvoeren, zoals bijvoorbeeld van het hart, nieren of ogen. Dit zal enkel plaatsvinden wanneer hiervoor op basis van het medisch onderzoek aanwijzingen zijn. Ook wanneer een bepaalde aandoening vermoed wordt kan men verder onderzoek voorstellen, wanneer bepaalde afwijkingen ongemerkt bij deze aandoening kunnen aanwezig zijn (zoals bijvoorbeeld oogafwijkingen bij het Stickler syndroom). Bij bepaalde vormen van syndromale schisis kan verder genetisch onderzoek uitgevoerd worden, *DNA of chromosomen onderzoek* (zie verder).

Soms is het bij jonge kinderen niet mogelijk om met zekerheid een uitspraak te doen of de schisis geïsoleerde dan wel syndromaal is, en dit vooral bij jonge kinderen. Er kunnen bijvoorbeeld enkele bijkomende mineure kenmerken zijn, maar niet voldoende om tot een precieze uitspraak te kunnen komen. In deze gevallen zal meestal oorgesteld worden om het kind na verloop van enkele maanden nog eens terug te zien voor een nieuw medisch onderzoek.

3. ERFELIJKHEID EN GEÏSOLEERDE SCHISIS.

A. Multifactoriële overerving.

De oorzaak van geïsoleerde schisis is **multifactoriël**.

Deze term wordt in de genetica gebruikt voor een overerving mechanisme dat complex is, en bepaald wordt door een samenspel van vele genetische factoren en omgevingsfactoren. Dit betekent dan ook dat deze vorm van schisis géén enkelvoudige oorzaak kent, maar wel een samenloop is van omstandigheden, die zowel genetisch zijn als factoren uit de omgeving. In dit opzicht is schisis te vergelijken met vele andere frequente aandoeningen die ook bepaald worden door een samenspel van genen en omgeving, zoals hoge bloeddruk, overgewicht, maar ook aangeboren aandoeningen zoals hartafwijkingen, een open rug of klompvoet. Let wel : deze aandoeningen worden veroorzaakt door andere combinaties van genen en omgevingsfactoren, en het is niet omdat er een kind geboren is met schisis dat er een verhoogd risico is op andere aandoeningen.

Onderzoek bij tweelingen heeft geleerd dat zowel genen als omgevingsfactoren betrokken zijn in het ontstaan van geïsoleerde schisis. Wanneer één lid van een één-eïge tweeling schisis heeft hoeft dit niet noodzakelijk te betekenen dat het andere lid, dat genetisch volledig identiek is, ook een schisis zal hebben. Dit is slechts in ongeveer 40% van de een-eïge tweelingen het geval voor lip-verhemeltespleet. Bij twee-eïge tweelingen is de overeenkomst veel lager, namelijk ongeveer 3-5%. De hogere graad aan overeenkomst bij één-eïge tweelingen in vergelijking met twee-eïge tweelingen kan verklaard worden door de grotere overeenkomst in genen en wijst op een belangrijke bijdrage van genetische factoren. Het feit dat twee genetische identieke personen toch niet steeds allebei schisis vertonen wijst op een bijdrage van niet-genetische factoren in het ontstaan ervan. Dit zijn ondermeer wisselende invloeden van omgevingsfactoren en waarschijnlijk ook van toevallige variaties in de ontwikkeling. Het huidige model is dan ook dat bij embryo's met een genetische voorbeschikking tot schisis deze enkel tot uiting zal komen in bepaalde omgeving.

* Welke deze **omgevingsfactoren** zijn is niet gekend. Al te vaak denkt men in termen van vermijdbare invloeden, iets wat moeder "verkeerd" gedaan zou hebben tijdens de zwangerschap. Dit is niet het geval – het betreft wisselende invloeden waaraan we allemaal tijdens onze ontwikkeling als embryo in min of meerdere mate blootgesteld staan, zoals zuurstoftoevoer, voedingsstoffen en vitamines, temperatuur, Op zich zijn deze invloeden dan ook niet schadelijk, maar enkel in combinatie met genetische factoren. Enkel bij genetisch gevoelige embryo's zullen "schadelijke" invloeden leiden tot een aangeboren afwijking. Slechts uitzonderlijk is er sprake van een echt schadelijke stof (zoals bepaalde medicatie) die de oorzaak is van schisis.

*** Genetische factoren.**

Wanneer we twee personen in de bevolking vergelijken met elkaar merken we zeer veel verschillen, qua uiterlijk, maar ook qua talenten of beperkingen. Dit is ten dele te verklaren door de grote variatie die we ook terugvinden in de samenstelling van onze genen: twee willekeurige mensen verschillen van elkaar in ongeveer 0.1% van de samenstelling van het DNA of 3 miljoen van de 3 miljard letters die ons DNA samenstellen. Deze verschillen zijn geen fouten. Een fout zou gepaard gaan met een afwezige of verkeerde werking van het gen, waardoor een ernstige stoornis op treedt. Deze verschillen noemt men varianten (of "polymorfismen"). Vele varianten hebben geen enkel gevolg, maar andere kunnen de werking van een gen in geringere mate verstoren. Op zich stelt zo'n variant niet veel voor. De natuur heeft ervoor gezorgd dat kleine verstoringen tijdens de ontwikkeling van het embryo gemakkelijk kunnen opgevangen worden en niet tot een afwijking leiden. Waarschijnlijk is het zelfs zo dat veel van die varianten belangrijk zijn of geweest zijn tijdens de evolutie, en het mogelijk gemaakt hebben dat de mens als soort kon overleven in voortdurend veranderende omstandigheden. Ieder van ons draagt dus zéér veel varianten, die op zich geen schade berokkenen. De sluiting van lip en verhemelte is echter een zeer ingewikkeld proces, waarbij 100-den genen betrokken zijn. Varianten in een beperkt aantal genen zal geen afwijking veroorzaken. Maar wanneer een embryo drager is van varianten in meerdere van deze genen, leidt dit tot meerdere kleine verstoringen die samen optreden, en dit zal een afwijking tot gevolg hebben, in dit geval schisis.

Tot op heden zijn er slechts enkele genen geïdentificeerd waarin bepaalde varianten voorkomen die gepaard gaan met een hoger risico op schisis. zoals ondermeer *MSX1* en *IRF6*. Problemen bij het onderzoek naar deze genen zijn veelvuldig, ondermeer het feit dat er vermoedelijk zéér veel genen betrokken in het ontstaan van schisis. Bovendien is een variatie in één enkel gen op zich niet voldoende, en zal dus enkel in combinatie met andere genetische varianten (en omgevingsfactoren) schisis veroorzaken. Dit betekent dan ook dat elke variant maar in beperkte mate bijdraagt tot het

ontstaan van schisis, en kleine effecten zijn moeilijker op te sporen. Onderzoek bij vele honderden personen met schisis is over het algemeen noodzakelijk. Dit heeft ook tot gevolg dat het nog lang zal duren voor genetische tests voor deze variaties zullen beschikbaar zijn. Men kan zich ook de vraag stellen naar het nut van dergelijke tests : de aanwezigheid van een genetische variant op zich is immers niet voldoende.

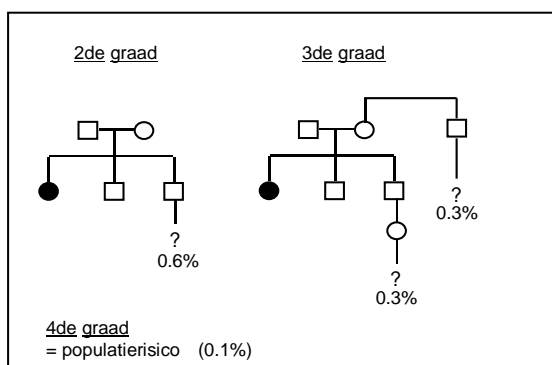
B. Overerving en herhalingsrisico's van geïsoleerde schisis.

Van elk gen hebben we twee exemplaren, één van moeder, één van vader. Deze varianten ontstaan niet zomaar, maar zijn over het algemeen ontstaan in een ver verleden, en van generatie tot generatie overgeërfd. Dit betekent dan ook dat de varianten die een kind bezit meestal overgeërfd zijn van beide ouders. Meestal is het zo dat moeder draagster is van een aantal genetische varianten, vader eveneens. Zij hebben geen schisis, want de ontwikkeling is slechts in geringe mate verstoord. Wanneer een kind nu van beide ouders deze varianten overerft zal er een meer uitgesproken verstoring optreden. Schisis betreft dus meestal niet zomaar één enkele erfelijke factor, afkomstig van één of beide ouders maar wel een samenloop van omstandigheden. Dit verklaart dan ook dat de kans bij een volgend kindje op schisis eigenlijk relatief klein is. De kans dat dit kindje opnieuw dezelfde combinatie van meerdere genen overerft is en opnieuw bepaalde omgevingsinvloeden ondergaat is in de grootteorde van 3-5%.

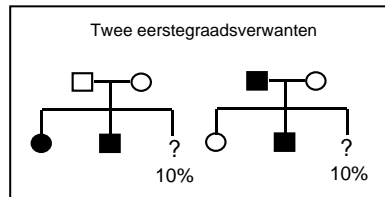
Aangezien het om meerdere genen gaat, die we niet kennen of kunnen onderzoeken, zal men zich in de praktijk baseren op de ervaring. In het verleden zijn studies gebeurd waarbij men onderzocht heeft welke de kansen waren op een tweede kind met schisis, en dit afhankelijk van een aantal factoren. Dit noemt men "**empirische**" cijfers, gebaseerd op de ervaring. In geval van herhaling kan de ernst zeer sterk wisselen, en dit is niet te voorspellen.

Men heeft het volgende vastgesteld :

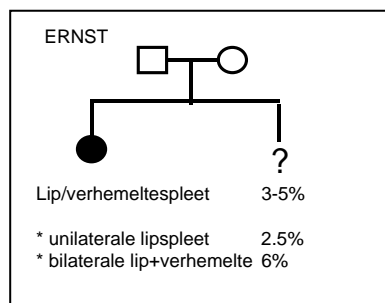
- Het herhalingsrisico is kleiner naarmate een aangedaan familielid **verder verwant** is. Familieleden hebben een hogere graad van gemeenschappelijke genen (en omgevingsfactoren) dan niet verwante personen. Indien in de familie een schisis voorkomt is de **vatbaarheid van familieleden dus hoger** in vergelijking met niet-verwante personen. De herhalingsrisico's zijn veel lager dan in het geval van de klassieke erfelijke aandoeningen en meestal in de grootteorde van 3-5%. Het is dus perfect mogelijk om een familie te hebben waar schisis slechts éénmaal voorkomt. Het kan eveneens dat er meerdere personen schisis hebben in de familie en tussenliggende verwanten kunnen gezond zijn. Precieze cijfers zijn niet te berekenen, en worden over het algemeen bepaald door studies waarbij de herhaling van een aandoening in de bevolking bestudeerd wordt (empirische risico's). Wanneer een eerste kind in het gezin schisis heeft, dan is de kans dat het volgende kindje dit ook heeft ongeveer 3-5%. Hetzelfde risico geldt voor kinderen van een persoon met schisis. Voor de kinderen van broers en zussen van een persoon met schisis is het risico ongeveer een half percent (1/200). Voor de neven of nichten (kinderen van broers of zussen van de ouders) is het risico nog lager (ongeveer 0.3% of 1/333). Nog een stapje verder in de familie is het risico niet meer hoger dan in vergelijking met de doorsnee bevolking. Dit betekent dan ook wanneer er zeer ver in de familie nog iemand met schisis is (bvb het kleinkind van een tante van moeder), terwijl dit niet voorkomt bij alle tussenliggende personen er waarschijnlijk géén verband is met de schisis bij het andere kind.



- Het herhalingsrisico is **afhankelijk van het aantal aangedane personen** in de familie. Meerdere personen met schisis in de familie wijst op een verhoogde vatbaarheid in deze familie. Wanneer er in het gezin twee kinderen zijn met schisis, of wanneer één van de ouders en één kind een schisis hebben is het herhalingsrisico voor een volgend kind ongeveer 10%.



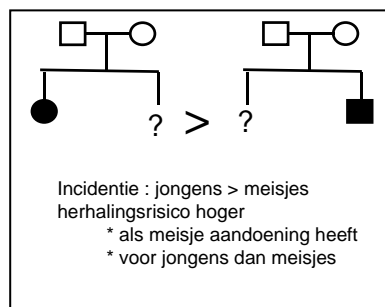
- Herhalingsrisico's zijn groter naarmate het **defect meer uitgesproken** is. Bvb., een gespleten lip kan voorkomen aan één zijde, of aan beide zijden, al of niet met een gespleten verhemelte. Indien een kind aan beide zijden een lipspleet heeft (bilateraal) met bijkomend een gespleten verhemelte, dan is het herhalingsrisico hoger in vergelijking met een eenzijdige (unilaterale) lipspleet.



- **geslacht van persoon met aandoening.**

In een aantal gevallen zien we een **verschil** in voorkomen van een multifactoriële aandoening bij **jongens en meisjes**.

- *Lip+/-verhemeltespleet* komt vaker voor bij jongens dan bij meisjes. Men vermoedt dat bij meisjes de drempelwaarde dan hoger ligt dan bij jongens. Als de aandoening zich dan toch bij een meisje voordoet dan is het herhalingsrisico voor een volgend kind veel hoger dan wanneer een jongen deze aandoening vertoont. Anderzijds is het herhalingsrisico ook groter bij de geboorte van een jongen dan bij een meisje. We zien ook dat bij meer uitgesproken defecten er meer jongens dan meisjes zijn : bij lip + verhemeltespleet zijn er twee maal zoveel jongens als meisjes, bij lipspleet alleen zien we anderhalf maal zoveel jongens dan meisjes.



- Bij *verhemeltespleet* geldt het omgekeerde : deze aandoening komt vaker voor bij meisjes. De kansen op herhaling zijn dan hoger als een jongen de aandoening heeft. Ook hier merken we dit verschil vooral bij de meer uitgesproken afwijkingen : bij volledige verhemeltespleet van het harde en weke verhemelte komt 2 maal vaker voor bij meisjes, daar waar een verhemeltespleet van het weke verhemelte alleen even vaak bij jongens als bij meisjes voorkomt.

- bevolkingsgroep. In bepaalde bevolkingsgroepen komt schisis veel vaker voor. Het spreekt voor zich dat bij die personen de kansen op herhaling ook hoger zijn.

Moeilijkheden bij deze empirische herhalingsrisico's.

Bij een klein aantal personen met een geïsoleerde schisis kent de aandoening geen multifactoriële maar enkelvoudige oorzaak.

- Soms zijn er meerdere personen in de familie met schisis, in meerdere generaties. Dit kan wijzen op een enkelvoudige erfelijke oorzaak, overgeërfd als een autosomaal dominante of X-gebonden overerving. Dit is uitzonderlijk en meestal betreft het dan een syndromale vorm. De moeilijkheid is dat genen voor geïsoleerde schisis met een enkelvoudige erfelijke oorzaak niet gekend zijn op dit ogenblik. In een familie waar schisis voorkomt bij vader en zijn zoon kan het onderscheid niet gemaakt worden tussen een multifactoriële overerving (meest voorkomende overervingpatroon) en een dominante overerving (uitzonderlijk).
- Zolas hierboven vermeld wijst een enkelvoudige oorzaak meestal dit op een syndromale vormen van schisis. Soms zijn de bijkomende manifestaties zeer mild en worden ze niet (direct) herkend. Bijvoorbeeld, een gespleten verhemelte kan kaderen in het Stickler syndroom. De bijkomende kenmerken aan ogen en groei zijn vaak pas later duidelijk. Omwille van die reden kan opvolging van kinderen aangewezen zijn om tot een meer precieze diagnose te komen.

4. ERFELIJKHEID EN SYNDROMALE SCHISIS.

Er zijn vele tientallen aandoeningen gekend waarbij de schisis kadert in een ruimere aandoening. Over het algemeen betreft het vrij zeldzame aandoeningen. Voorbeelden zijn ondermeer het van der Woude syndroom, het velocardiofaciaal syndroom, het Stickler syndroom. De naam Robin sequentie wordt gebruikt om de combinatie aan te duiden van een verhemeltespleet, een zeer kleine kin en een tong die de neiging heeft zich naar achter in de keel te verplaatsen. Dit is echter geen aparte aandoening, maar kan voorkomen bij meerdere syndromen.

Er zijn echter ook verschillende personen met een syndromale vorm van schisis bij wie momenteel geen exacte diagnose kan gesteld worden. In deze situatie kan verdere opvolging aangewezen zijn, omdat men op termijn vaak nog tot een diagnose kan komen. Enerzijds ontstaan er steeds nieuwe technieken, die bvb toelaten om kleinere genetische foutjes in de chromosomen op te sporen. Anderzijds neemt onze kennis over de verschillende syndromen toe; en regelmatig worden nieuwe aandoeningen herkend en afgelijnd. Daarnaast kunnen bij het opgroeien van de kinderen bepaalde kenmerken duidelijker worden.

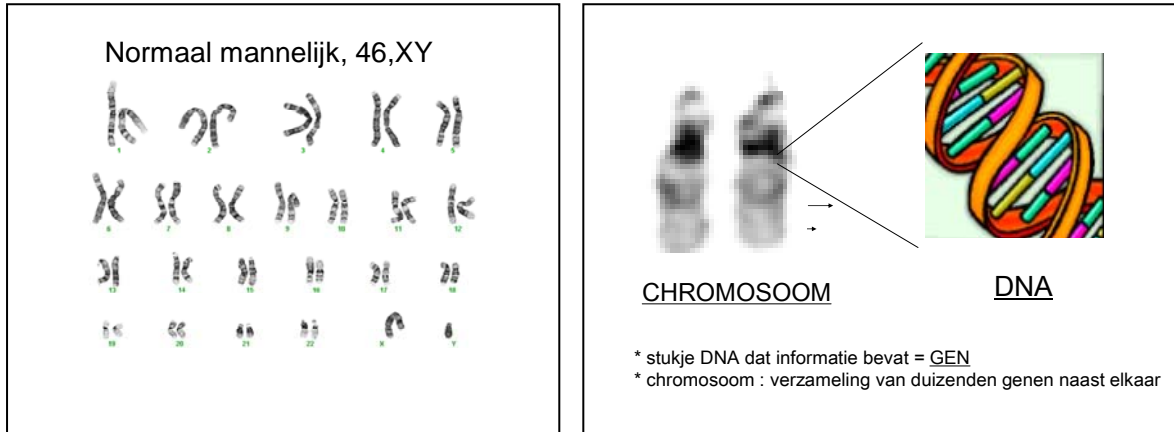
De diagnose van een bepaald syndroom berust op het herkennen van de samenhang van verschillende manifestaties. Aangezien het vaak zeldzame aandoeningen betreft is ervaring in dit domein zeer belangrijk en deze is ondermeer voorhanden in de genetische centra. Voor een toenemend aantal genetische aandoeningen is het mogelijk de oorzakelijke fout op te sporen. In de praktijk onderscheid men twee types van genetisch onderzoek.

A. chromosomenonderzoek.

Elke mens heeft 46 chromosomen, of 23 paar : van elk chromosoom hebben we twee exemplaren. Eén exemplaar erven we van moeder, één van vader. De chromosomen zijn samengesteld uit DNA. Een stukje DNA dat informatie bevat voor een bepaald kenmerk noemt men een gen. Op elk chromosoom liggen duizenden genen. De genen die betrokken zijn in de normale ontwikkeling van de lip en verhemelte liggen echter niet allemaal bijeen op één bepaald chromosoom : ze liggen verspreid over alle chromosomen.

Bepaalde aandoeningen gaan gepaard met een afwijking van het aantal chromosomen, maar dit is uitzonderlijk. Frequenter zijn de afwijkingen waarbij er een stukje van een chromosomen verloren gegaan is (deletie) of verdubbeld is (duplicatie). Aangezien de stukjes die afwijkend zijn meestal wisselen in grootte en in plaats zijn de gevolgen meestal wisselend, en valt dit niet steeds te herkennen bij het medisch onderzoek. Een chromosomenonderzoek is daarom vaak aangewezen

wanneer geen precieze diagnose kan gesteld worden bij kinderen met een syndromale vorm van schisis. Heel kleine chromosoomfoutjes kunnen echter niet steeds opgespoord worden : een normaal chromosomenonderzoek sluit dus een genetische oorzaak nooit met zekerheid uit. In de afgelopen jaren zijn de technieken van het chromosomenonderzoek sterk geëvolueerd, en kunnen kleinere afwijkingen beter aangetoond worden. Het kan daarom aangewezen zijn om na verloop van een aantal jaar een nieuw onderzoek te laten uitvoeren, met de nieuwste technieken.



B. DNA onderzoek.

De meeste erfelijke aandoeningen worden veroorzaakt door foutjes op het niveau van één enkel gen. Voor vele genetische aandoeningen is het mogelijk om de oorzakelijke mutatie (fout) in het gen verantwoordelijk voor de aandoening op te sporen. Dit is echter niet steeds het geval – we kennen nog niet alle genen voor alle mogelijke aandoeningen. Bovendien is het in de praktijk ook niet steeds zo gemakkelijk : het betreft vaak zeer zeldzame aandoeningen en in verschillende families zijn andere fouten opgetreden in hetzelfde gen. Het DNA onderzoek is dan ook omslachtig en meestal niet beschikbaar in om het even welk genetisch centrum. In deze gevallen kan DNA opgestuurd worden naar een centrum in het buitenland. Dit houdt dan ook in dat DNA onderzoek meestal vele maanden in beslag neemt alvorens een resultaat gekend is. Wanneer géén fout gevonden wordt is de aandoening minder waarschijnlijk, maar nooit met zekerheid uitgesloten : het is immers niet mogelijk om alle mogelijke fouten in een gen op te sporen.

Het genetisch onderzoek is duur, maar wordt door het RIZIV nagenoeg volledig terugbetaald – ook voor DNA onderzoek dat in het buitenland gebeurt. Het remgeld voor een genetische test bedraagt momenteel 8,68 €.

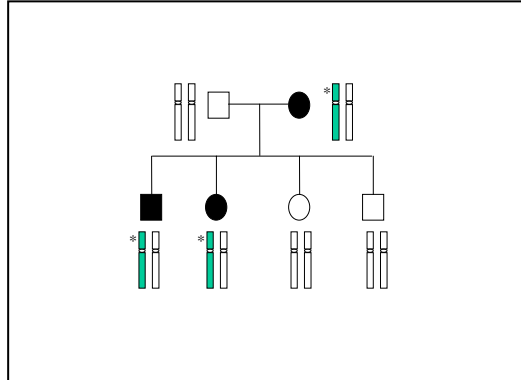
Belang van een exacte diagnose.

* *Verdere begeleiding van het kind.*

Bepaalde genetische syndromen gaan gepaard met bijkomende medische manifestaties of hebben soms gevolgen voor de motorische of verstandelijke ontwikkeling van het kind. Deze kennis is belangrijk om vroegtijdig problemen te onderkennen en ze tijdig te kunnen opvangen. Voor de verschillende aandoeningen is er in de meeste universitaire diensten ervaring aanwezig om de begeleiding zo optimaal mogelijk te laten verlopen.

* Wanneer een specifieke diagnose gesteld kan worden kan men over het algemeen meer precieze uitspraken doen over de *overerving mechanismen*. Over het algemeen is voor een bepaalde aandoening het exacte overerving mechanisme gekend. Er zijn verschillende vormen van overerving gekend : autosomaal dominant, recessief en X-gebonden.

De meeste genetische syndromen met schisis kennen een autosomaal dominante overerving. Bij een autosomaal dominante overerving zien we een verticale overerving: van de ene generatie op de andere en er worden (meestal) geen generaties overgeslagen. Wanneer één van de ouders de aandoening heeft is de kans 50% voor elk volgend kind op deze aandoening. Wie de aandoening niet overerft kan deze ook niet doorgeven aan zijn nageslacht. Zowel jongens als meisjes vertonen de aandoening (meestal in eenzelfde mate) en de aandoening wordt zowel door mannen als vrouwen doorgegeven.

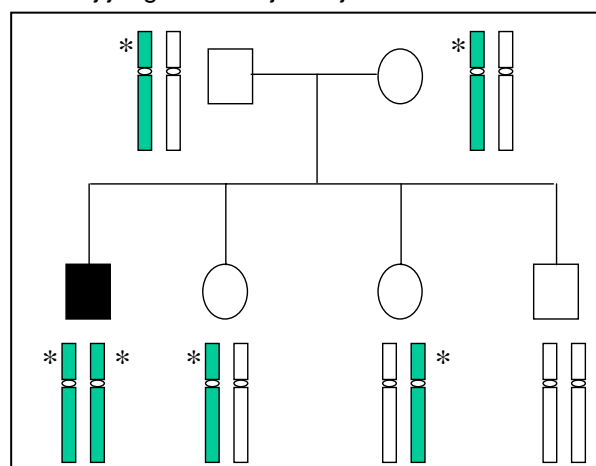


Er zijn enkele bijzondere kenmerken van autosomaal dominante overerving :

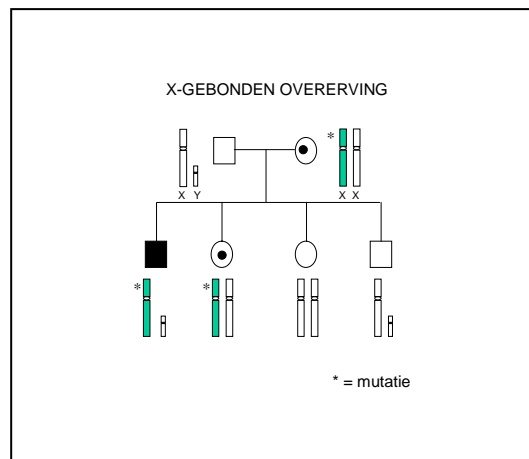
- Soms heeft géén van beide ouders de aandoening. Dit wijst meestal op een *nieuwe mutatie*, spontaan opgetreden bij de vorming van de eicel of zaadcel. Dan is de kans op herhaling voor volgende kinderen zéér klein. Voor de kinderen van deze persoon later is het risico dan telkens 50%.
- De meeste autosomaal dominante aandoeningen kennen een wisselende expressie. Dit betekent dat *de mate of ernst waarmee* een bepaald kenmerk of aandoening tot uiting wisselend kan zijn. Bij aandoening die verschillende kenmerken vertonen kan dit leiden tot personen met slechts een partiële manifestaties (niet alle kenmerken van de aandoening) of minder ernstig (bvb. de ernst van de schisis). De meeste dominante aandoening zijn gekenmerkt door variabele expressie : dit is dus eerder de regel dan de uitzondering !
- Chromosoomfouten zijn een bijzondere categorie van dominante aandoeningen : over het algemeen betreft het nieuwe, dominante foutjes.

In een minderheid van de families betreft het een autosomaal recessieve overerving.

In deze situatie hebben beide ouders de aandoening niet, maar zijn ze beiden gezonde dragers van een genetisch foutje. Wanneer beiden deze fout doorgeven aan hun kind zal de aandoening tot uiting komen. De kans dat een kind de aandoening heeft als beide ouders drager zijn is 1/4 of 25%. De aandoening komt evenveel bij jongens als bij meisjes voor.



X-gebonden overerving wordt veroorzaakt door een foutje op het X-chromosoom. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, en zullen dus over het algemeen deze fout kunnen goedmaken door het andere X-chromosoom en dus geen of mineure kenmerken vertonen van de aandoening. Mannen hebben echter maar één X-chromosoom, en zullen daarom wel de aandoening vertonen. In de meeste situaties zijn dus enkel jongens aangedaan en verwant in vrouwelijke lijn (schuin overervingpatroon). Wanneer moeder draagster is, heeft elke zoon 50% kans op de aandoening en elke dochter 50% kans op draagsterschap. Een man met een X-gebonden aandoening heeft nooit aangedane kinderen, maar al zijn dochters zijn draagster. Ook op het X-chromosoom kunnen nieuwe mutaties ontstaan. Een voorbeeld van een X-gebonden aandoening waarbij schisis optreedt is het Opitz-G syndroom.



5. PRENATALE DIAGNOSE EN SCHISIS.

Er zijn verschillende situaties waarbij prenatale diagnose voor schisis een rol speelt.

1. Bij onderzoek wordt door middel van *echografie een lipspleet aangetroffen.*

Door middel van echografie is het in principe mogelijk om een lipspleet in het licht te stellen, en dit ten vroegste vanaf ongeveer 15 weken. In de praktijk merken we echter dat een lipspleet zeer vaak niet werd opgemerkt bij het prenataal echografisch onderzoek. Een verhemeltespleet kan niet aangetoond worden door de gewone echografie. Door middel van een 3 dimensionele echografie (3D echo) kan dit soms wel. Dit vergt ervaring en geeft vaak ook geen uitsluitel. Daarnaast kan ook een meer gespecialiseerd onderzoek (kernspintomografie of NMR) overwogen worden om een verhemeltespleet in het licht te stellen. Dit kan echter pas na 20 weken en is meer ingrijpend.

Als prenataal een lipspleet gezien wordt stelt zich de vraag of het al of niet een syndromale vorm betreft. Daarom zal men meer gedetailleerd echografisch onderzoek uitvoeren, met bijzondere aandacht voor de groei en de organen. Men kan overwegen een chromosomenonderzoek te laten uitvoeren (na vruchtwaterpunctie), hoewel de kans op een chromosomenafwijking klein is wanneer bij herhaald echografisch onderzoek geen bijkomende afwijkingen gezien worden.

2. Opvolging van een zwangerschap waarbij er een verhoogd risico bestaat op schisis.

In geval van een zwangerschap waar er een verhoogd risico is op een lipspleet, bvb omdat een vorig kind in het gezin hiermee geboren werd, zal er bijzondere aandacht geschonken worden aan de vorm van de lip, en kan wel met zeer grote zekerheid uitsluitel gegeven worden over de aan- of afwezigheid van een lipspleet. Dit kan over het algemeen vanaf een zwangerschapsleeftijd van 15 weken. Indien onduidelijkheid bestaat zal men later in de zwangerschap een nieuwe echografie uitvoeren. Wanneer het een risico op een geïsoleerde schisis betreft zal men normaal gezien geen bijkomend genetisch onderzoek zoals een vlokentest of een vruchtwaterpunctie uitvoeren, aangezien dit met genetisch onderzoek niet opspoorbaar is. Bij syndromale vormen zal men aandacht schenken aan mogelijke bijkomende zichtbare afwijkingen, en kan een genetisch onderzoek (vlokentest/vruchtwaterpunctie) van de foetus overwogen worden indien het een opspoorbare afwijking betreft.

MEER INFORMATIE.

1. *algemene informatie over erfelijkheid :*

<http://www.uzleuven.be/UZRoot/files/webeditor/erfelijkheid.pdf>

<http://www.uzleuven.be/UZRoot/files/webeditor/erfelijkheidbijdemens.pdf>

2. *algemene informatie over prenatale diagnose*

<http://www.uzleuven.be/UZRoot/files/webeditor/allesgoed.pdf>

3. *informatie over specifieke genetische syndromen*

- orphanet (meerdere talen):

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.html>

- in het engels – GENEREVIEWES:

<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=WludZzjk0r0bk&fcn=y&fw=6k3o&filena me=/reviewsearch/searchdz.html>