

Informatie over Albright hereditaire osteodystrofie

Wat is Albright hereditaire osteodystrofie?

Albright hereditaire osteodystrofie (AHO) is een zeldzame erfelijke aandoening die voorkomt bij 0.8 op 100.000 pasgeborenen. Personen met AHO hebben een korte lengte (50-70% heeft een tekort aan groeihormoon), rond gelaat, overgewicht (in 65 %), korte en brede handen en vingers, en voeten en tenen, met daarbij vaak een karakteristieke verkorting van de handwortel- en voetwortel beentjes van vooral de vierde en vijfde straal van handen en voeten. Kenmerkend zijn het voorkomen van kleine kalkafzettingen vlak onder de huid (subcutaan). Er is meestal sprake van een milde verstandelijke beperking.

Bij AHO is er een hormoonstoornis in het lichaam. De nieren en het botweefsel reageren alsof er geen parathormoon (PTH) aanwezig is ('pseudohypo'). Vandaar dat AHO ook bekend is onder de naam 'pseudohypoparathyroidie' (PHP). Er is een hoog PTH maar het eindorgaan ontvangt geen stimulatie hiervan. Daardoor is er een lage spiegel van het calcium in het bloed, met daarbij een hoog fosfaat en hoog PTH. Ook kan er een ongevoeligheid voor andere hormonen zijn, zoals het schildklierhormoon (TSH), het groeihormoon (GH), de geslachtsorgaan stimulerende hormonen (LH, FSH) en bepaalde stoffen (neurotransmitters) in de hersenen die met het verzadigingsgevoel, energieverbruik, en cognitieve functies te maken hebben. AHO met deze hormoonstoornissen noemen we ook wel PHP-1a.

Wanneer er bij personen verschillende uiterlijke kenmerken van AHO aanwezig zijn maar geen hormonale afwijkingen (en dus een normaal calcium, fosfaat en PTH) en geen overgewicht, dan spreken we van een pseudopseudohypoparathyroidie (PPHP).

Welke medische adviezen zijn er?

Een jaarlijkse controle van PTH, calcium, fosfaat, TSH en vrij T4 en uitscheiding van calcium in de urine wordt geadviseerd. Door een te laag calcium kunnen spierkrampen, epilepsie en staar ontstaan. Een te hoog fosfaat kan tot calcificaties onder de huid leiden. Daarom is het normaliseren van calcium- en fosfaatspiegels in het bloed belangrijk. Hiervoor wordt vitamine D gegeven, eventueel gecombineerd met calcium tabletten. Calcificaties onder de huid kunnen eventueel operatief verwijderd worden.

Bij kinderen dient er monitoring van de algehele ontwikkeling, de groei, het gewicht, eventuele ontwikkeling van staar en de puberteitsontwikkeling plaats te vinden. Onderzoek naar een GH-deficiëntie wordt verricht bij kinderen met een korte lengte (IGF1 en/of GH-stimulatie test). Het overgewicht bij AHO is vaak moeilijk te behandelen door het onverzadigbaar kunnen eten en het verminderde energieverbruik bij AHO (PHP-1a).

Wat is de oorzaak?

De oorzaak van AHO is een mutatie in het GNAS-gen dat gelegen is op chromosoom 20. Het beeld dat ontstaat is afhankelijk van of de mutatie gelegen is in het GNAS-gen dat van moeder geërfd is of in dat van vader.

AHO (PHP -1a) wordt veroorzaakt door een mutatie in het GNAS1-gen gelegen op het chromosoom 20 dat van moeder geërfd is (maternaal). Een AHO (PHP-1a) kan ook ontstaan wanneer het

moederlijke chromosoom 20 ontbreekt, en er twee maal een vaderlijk chromosoom 20 aanwezig is (uniparentale disomie).

Is er een mutatie in het GNAS1-gen op het chromosoom 20 dat van vader afkomstig is (paternaal), dan ontstaan er alleen uiterlijke kenmerken van AHO en een intra-uteriene groeivertraging, maar geen hormonale stoornissen dan ontstaat PPHP.

Een mutatie in het GNAS1-gen leidt tot een verandering van het zogenaamde Gs-eiwit (s= signaal), dat onderdeel is van een eiwit-complex in de celmembraan (het GNAS-complex). Normaal gesproken heeft dit Gs-eiwit een stimulerend effect op bepaalde processen in de nieren. Door een inactiverende mutatie in het GNAS-gen valt dit effect weg.

Wat is de herhalingskans?

In ongeveer 40 % van de personen met AHO is er een nieuw ontstane GNAS-mutatie. De ouders zijn dan geen dragers van de mutatie. De herhalingskans voor een volgend kind van ouders op AHO is laag. Toch kan er nog sprake zijn van dragerschap van de mutatie in enkele geslachtscellen van een ouder (dat noemen we kiemcelmozaïcisme). Daarom is herhaling niet helemaal uitgesloten.

In ongeveer 40 % is één van de ouders drager van de GNAS-mutatie. Wanneer de moeder drager is van een GNAS-mutatie is er 50% kans op een volgend aangedaan kind met AHO. Wanneer de vader drager is van een GNAS-mutatie is er 50 % kans op PPHP. In beide gevallen is er sprake van dominante overerving (50 % kans op doorgeven van het chromosoom 20 met de mutatie en 50% kans op het doorgeven van het chromosoom 20 zonder de mutatie).

Wat zijn mogelijkheden bij een kinderwens?

Wanneer er een mutatie is aangetoond kan prenatale DNA-diagnostiek verricht worden in de zwangerschap, ook wanneer er een lage herhalingskans is (op basis van kiemcelmozaïcisme). Prenatale diagnostiek kan uitgevoerd worden door middel van een vlokkentest vanaf de 12^{de} week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken zwangerschapsduur. In de afgenomen cellen wordt DNA-onderzoek gedaan. De uitslag is na ongeveer twee weken bekend. De kans op een miskraam is ongeveer 0,2% (2 op 1000) bij de vlokkentest en ongeveer 0,1% bij de vruchtwaterpunctie (1 op 1000). Indien uit het onderzoek blijkt dat het ongeborn kind de aandoening heeft kunt u besluiten om de zwangerschap te beëindigen.

Bij een herhalingskans van 50 % is het soms ook mogelijk om DNA-diagnostiek vóór de zwangerschap te doen door middel van een embryoselectie bij een IVF-behandeling. Deze behandeling heet PGD (Pre-implantatie genetische diagnostiek). Meer informatie hierover is te vinden op

www.pgdnederland.nl

Meer informatie over een erfelijke aandoening en kinderwens staat op

<https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven> . Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

Waar vind ik meer informatie?

Meer informatie over Albright hereditaire osteodystrofie (AHO) is te vinden op

<https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/albright-hereditaire-osteodystrofie-aho>

Er zijn nog enkele zeldzamer vormen van pseudohypoparathyroidie die in deze bijlage niet besproken worden. Hiervoor verwijzen wij u naar GeneReviews “Disorders of GNAS inactivation”.