

De ziekte van Huntington – intermediaire repeats

Wat is de ziekte van Huntington?

De ziekte van Huntington (ook wel chorea van Huntington genoemd) is een aandoening van de hersenen waardoor er onder andere ongecontroleerde bewegingen (= chorea) en een achteruitgang van het verstandelijke vermogen (= dementie) kunnen ontstaan.

Gemiddeld komt de ziekte tot uiting op de leeftijd van 40 jaar. De aanvangsleeftijd kan echter variëren van 2 tot 70 jaar of ouder. *Gemiddeld* is de duur van de ziekte (van eerste symptoom tot aan het overlijden) 15 tot 20 jaar. Vaak is het moeilijk om aan te geven wanneer de ziekte precies begint, omdat de eerste verschijnselen nog niet zo specifiek zijn. Het kan dan gaan om bijvoorbeeld een trekje om de mond of een milde vergeetachtigheid (wat iedereen wel eens kan overkomen). Pas later, als de symptomen duidelijker worden, kan met meer zekerheid worden vastgesteld dat de ziekte is begonnen.

Welke medische adviezen zijn er?

Er bestaat tot nu toe geen genezing van deze ziekte. De klachten kunnen wel symptomatisch bestreden worden door bijvoorbeeld medicatie te geven voor het onderdrukken van de ongecontroleerde bewegingen of om neerslachtigheid tegen te gaan. Bij het ontwikkelen van klachten en symptomen van de ziekte zal de neuroloog in de meeste gevallen de behandelend arts zijn.

Er gebeurt veel wetenschappelijk onderzoek naar behandelingen voor de ziekte van Huntington, meer informatie hierover kan worden gevonden bij onderstaande links.

Wat is de oorzaak?

In 1983 ontdekte men dat de erfelijke informatie (= gen) voor de ziekte van Huntington ligt op chromosoom 4.

Chromosomen zijn de dragers van de erfelijke informatie. Ieder mens heeft in elke lichaamscel 22 paar chromosomen, een man heeft daarnaast een X- en een Y-chromosoom en een vrouw tweemaal een X-chromosoom; dus in totaal 46 chromosomen.

In 1993 toonde wetenschappelijk onderzoek aan wat de fout (= mutatie) is in het gen voor de ziekte van Huntington. Een chromosoom is opgebouwd uit een lange keten DNA moleculen. Er bestaan vier verschillende DNA moleculen (C, T, A, G), de volgorde van deze moleculen bepaalt de erfelijke code.

Op chromosoom 4 blijkt een drietal bouwstenen CAG een aantal keer achter elkaar te liggen.

Bij gezonde personen is het aantal CAG-herhalingen niet meer dan 26. Patiënten met de ziekte van Huntington bleken 36 of meer CAG-herhalingen te hebben. *Gemiddeld* kan men zeggen dat hoe vaker de CAG herhaald is des te jonger de ziekte tot uiting komt. Op basis van het aantal herhalingen van de CAG (ook wel repeat genoemd) kan echter geen persoonlijke voorspelling gegeven worden van de leeftijd waarop de ziekte zal beginnen. Iemand met bijvoorbeeld 43 CAG-herhalingen zou op 20-jarige leeftijd de eerste verschijnselen kunnen krijgen, maar ook pas op 60-jarige leeftijd. Ook binnen een familie is er variatie in de leeftijd waarop de eerste symptomen naar voren komen.

Verminderde penetrantie

Een aantal CAG-repeats van 36, 37, 38 en 39 valt in het gebied van de verminderde penetrantie. Dit betekent dat de kans niet 100% is dat de ziekte tot uiting komt. Er zijn in de literatuur een aantal oudere mensen (ouder dan 80 jaar) beschreven met een dergelijk aantal repeats die niet de ziekte van Huntington hadden. Er zijn echter meer mensen beschreven met een dergelijk aantal repeats die wel de ziekte van Huntington hadden. De ziekte begon dan meestal wel pas op latere leeftijd. Ten minste 40% heeft op 65-jarige leeftijd geen symptomen en op 75-jarige leeftijd heeft ten minste 30% geen symptomen. In het algemeen gaat een begin op late leeftijd samen met een milder beloop van de ziekte en een minder snelle achteruitgang.

Intermediaire repeats

Een aantal CAG-repeats van 27 tot en met 35 valt in het intermediaire gebied. Iemand met een intermediaire repeat krijgt zelf geen verschijnselen van de ziekte van Huntington, maar kan de repeat wel verlengd doorgeven aan zijn nageslacht.

We weten nog niet alles over de overerving van intermediaire repeats en de kans dat ze hierbij langer worden. De kans op verlenging is afhankelijk van een aantal factoren.

De belangrijkste hierbij zijn:

- geslacht van de ouder met de intermediaire repeat
De kans dat een vrouw het intermediaire allel verlengd doorgeeft is extreem klein. Er is tot nu toe slechts één geval gevonden van verlenging bij overdracht door de moeder. Omdat dit wereldwijd tot nu toe de enige is, blijft de conclusie dat voor vrouwen de kans op verlenging boven de 36 repeats verwaarloosbaar klein is.
- Mannen die drager zijn van een intermediaire repeat hebben een verhoogde kans op een kind met de ziekte van Huntington. De grootte van deze kans is afhankelijk van de lengte van de CAG-repeat.
- CAG-repeat lengte
Langere CAG-repeats zijn instabieler en hebben minder verlenging nodig voor ze in het ziektegebied vallen, daarom hebben langere intermediaire allelen meer kans om in het Huntingtongebied (36 of meer) uit te komen.

CAG-repeats tussen 27 en 29 repeats hebben het laagste risico op de ziekte van Huntington bij het nageslacht (ongeveer 1 op 2000).

CAG-repeats tussen 30 en 33 repeats hebben een gering risico op de ziekte van Huntington bij het nageslacht (tussen 1 op 700 tot 1 op 400).

CAG-repeats van 34 en 35 hebben het hoogste risico op de ziekte van Huntington bij het nageslacht (resp. 1 en 10%).

Hoe erft de intermediaire repeat over?

Ieder kind van een ouder met de een intermediaire repeat heeft een kans van 50% (1 op 2) om deze erfelijke aanleg te erven. Dit geldt voor zowel zonen als dochters.

Er is een kleine kans dat daarbij een verlenging is opgetreden tot 36 repeats of meer. Hoe klein deze kans precies is hangt af van de lengte van de intermediaire repeat.

Wat betekent dit voor familieleden?

De klinisch geneticus kan aan de hand van de stamboom en het genetisch onderzoek informatie geven over de betekenis van de intermediaire repeat voor familieleden en de kans op het hebben van de erfelijke aanleg voor de ziekte van Huntington.

Via DNA-onderzoek kunnen familieleden hun aantal repeats te weten komen en of ze mogelijk de erfelijke aanleg voor de ziekte van Huntington hebben. DNA-onderzoek is mogelijk bij familieleden die 18 jaar of ouder zijn.

Familieleden met een verlengde CAG-repeat van 40 of meer zullen in de loop van het leven verschijnselen van de ziekte van Huntington krijgen. Hun kinderen hebben een kans van 50% op de erfelijke aanleg.

Familieleden met een verlengde CAG-repeat van 36-39 kunnen in de loop van het leven verschijnselen van de ziekte van Huntington krijgen. Hun kinderen hebben een kans van 50% op de erfelijke aanleg, met kans op verlenging van de repeat tot 40 of meer.

Familieleden met een intermediaire CAG-repeat hebben geen verhoogde kans op de ziekte van Huntington. Hun kinderen hebben een kans van 50% om de intermediaire repeat te krijgen, met een kleine kans op verlenging van de repeat tot 36 of meer.

Familieleden met een normale CAG-repeat hebben geen verhoogde kans op de ziekte van Huntington. Dit geldt ook voor hun kinderen.

Mogelijkheden van onderzoek tijdens of voor een zwangerschap

Iemand met een intermediaire repeat heeft in de meeste gevallen slechts een heel kleine kans op een kind met de ziekte van Huntington. U kunt met de klinisch geneticus bespreken of er bij een kinderwens onderzoek geadviseerd wordt.

Waar vind ik meer informatie?

Voor meer informatie en lotgenotencontact kunt u terecht bij:

- de patiëntenvereniging voor de ziekte van Huntington: <https://www.huntington.nl>
- HDBuzz, wetenschappelijk nieuws over de ziekte van Huntington: <https://nl.hdbuzz.net/>
- HDYO, geeft steun aan jonge mensen over de hele wereld die te maken krijgen met de ziekte van Huntington <https://nl.hdyo.org/>
- In Nederland zijn er 3 expertisecentra voor de ziekte van Huntington: LUMC Leiden, UMC Groningen en Maastricht UMC+.