



HSP en erfelijkheid

Auteur: Meyke Schouten, klinisch geneticus, Radboudumc

Als gedacht wordt aan HSP wordt vaak ook genetisch onderzoek ingezet. Met dit DNA-onderzoek in bloed proberen we vast te stellen wat de oorzaak is van de HSP. Daarmee wordt ook duidelijk wat de wijze van overerven is. Ook kan soms (iets) meer gezegd worden over het beloop en of er sprake is van een pure HSP of een complexe vorm waarbij ook andere klachten kunnen voorkomen.

Genetisch onderzoek

Als in de familie bekend is wat de genetische oorzaak is van de HSP kan er gericht DNA-onderzoek worden verricht naar deze fout. Is er nog geen oorzaak bekend, dan wordt er meestal DNA-onderzoek gestart met behulp van whole exoom sequencing (WES). Hierbij worden met één test veel verschillende HSP-genen nagekeken.



Bij een deel van de patiënten wordt een duidelijke fout gevonden. Soms wordt er geen oorzaak vastgesteld terwijl er meerdere mensen in de familie zijn met HSP. Het is dan wel duidelijk dat het gaat om een erfelijke aandoening, de oorzaak kan dan (nog) niet gevonden worden. Ook kan er een onbekende variant worden gevonden (een VOUS). Verder onderzoek in de familie kan dan soms meer duidelijkheid geven over de betekenis van deze variant.

Wijze van overerven

De meest voorkomende wijze van overerven bij HSP zijn autosomaal-dominant en autosomaal recessief.

- Autosomaal-dominant: in families waarin HSP autosomaal-dominant overerft, kunnen zowel mannen als vrouwen de erfelijke aanleg voor HSP hebben en ook doorgeven. Ieder kind van iemand met HSP heeft een kans van 50% (1 op 2) om deze erfelijke aanleg te erven. Dit geldt voor zowel zonen als dochters. Een voorbeeld van een autosomaal dominante wijze van overerven is HSP door een fout in het SPG4-gen.
- Autosomaal recessief: Als in een familie HSP autosomaal recessief overerft, heeft iemand alleen HSP als hij of zij van beide ouders één kopie van het gen met de afwijking heeft gekregen. De ouders zijn dan drager en hebben geen verschijnselen van de aandoening. Als beide ouders drager zijn, heeft ieder kind van deze ouders 25% (1 op 4) kans om de aandoening te krijgen. Dit geldt zowel voor zonen als voor dochters. Een voorbeeld van een recessieve wijze van overerven is HSP door fouten in het SPG7-gen.

Iemand kan ook de eerste zijn met een fout in het DNA, deze fout is dan nieuw (de novo) ontstaan en kan wel weer doorgegeven worden aan kinderen. Omdat niet iedereen met HSP veel klachten heeft kan alleen met DNA-onderzoek bij beide ouders bepaald worden of een verandering nieuw is ontstaan.

Kinderwens

Een deel van de mensen met HSP en kindervens heeft vragen over de mogelijkheden om te voorkomen dat een erfelijke aanleg wordt doorgegeven. Hiervoor zijn verschillende mogelijkheden die niet voor alle vormen van HSP gebruikt kunnen worden. Bij prenatale diagnostiek wordt er tijdens de zwangerschap onderzoek verricht bij het ongeboren kind naar de erfelijke aanleg. Ook kan er soms voorafgaand aan de zwangerschap onderzoek worden

verricht door middel van preïmplantatie genetische test (PGT). Of prenatale diagnostiek en PGT mogelijk zijn is afhankelijk van de wijze van overerven, het herhalingsrisico en de te verwachten ernst van het beeld. Voor verdere informatie en het bespreken van de mogelijkheden kan voorafgaand aan een zwangerschap een afspraak worden gemaakt bij een klinisch genetisch spreekuur.

Herhalen van genetisch onderzoek

Als in het verleden genetisch onderzoek werd verricht en er geen oorzaak werd gevonden dan kan na ongeveer vijf jaar het genetisch onderzoek herhaald worden. Er worden regelmatig nieuwe genen gevonden die HSP kunnen veroorzaken. Deze worden toegevoegd aan de genen die met WES worden nagekeken. Zo kan het zijn dat er na een aantal jaar wel een oorzaak wordt gevonden.

Genetisch onderzoek starten

Als er een genetische oorzaak in de familie bekend is voor HSP en iemand heeft geen klachten maar wil voorspellend DNA-onderzoek dan zal dit altijd via de klinische genetica lopen. Bij iemand die zelf klachten heeft kan de neuroloog genetisch onderzoek inzetten. De neuroloog of de huisarts kan ook verwijzen naar een klinisch genetisch centrum om de voor- en nadelen van genetisch onderzoek te bespreken.