

Het klinisch genetisch centrum

Een nieuwe consulent voor de huisarts

DR. F. A. BEEMER*

Een van de taken van de huisarts bestaat uit het signaleren van aangeboren en mogelijk erfelijke afwijkingen. De klinisch genetische centra die sinds enige jaren in ons land bestaan, bieden hem de mogelijkheid tot regelmatig overleg op het gebied van de „erfelijkheid”. Door dergelijke contacten kunnen zijn vragen snel en adequaat beantwoord worden, zonder dat de huisarts wordt gedegradéerd tot een soort verwijzingsbureau.

Inleiding

De laatste jaren wordt de huisarts steeds vaker geconfronteerd met vragen van patiënten over aangeboren ziekten of afwijkingen. Het gaat dan bijvoorbeeld om vragen over een mogelijke samenhang met andere afwijkingen, of over de risico's voor kinderen, kleinkinderen of verdere familieleden.

De huisarts is echter niet opgeleid voor het beantwoorden van dit soort vragen. In de opleiding tot basisarts komt aan de meeste universiteiten het vak klinische genetica niet of nauwelijks voor, en slechts aan enkele universiteiten wordt er in een latere fase van de opleiding aandacht aan besteed.

Intussen worden in Nederland per jaar 10.000 kinderen geboren met een – al dan niet ernstige – aangeboren afwijking. Weliswaar is slechts een deel van deze afwijkingen erfelijk, maar daar staat tegenover dat op het ogenblik in totaal reeds bijna 4000 ziekten bekend zijn die zeker of mogelijk erfelijk zijn. Bovendien vormen de aangeboren afwijkingen in de westerse maatschappij een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden: circa 25 procent van de perinatale sterfte en circa 75 procent van de sterfte in het eerste levensjaar wordt direct of indirect veroorzaakt door aangeboren afwijkingen.

In deze bijdrage wordt aan de hand van enkele praktijkvoorbeelden geschetst, welke mogelijkheden tot samenwerking er zijn tussen huisarts en klinisch geneti-

cus. Idealiter zou de klinisch geneticus moeten thuishoren in het rijtje specialisten die in voorkomende gevallen door de huisarts geconsulteerd kunnen worden: zoals de chirurg geconsulteerd zal worden bij een ganglion, en een internist bij een diabetes mellitus, zo zou de klinisch geneticus ingeschakeld moeten worden als consulent bij ziekten en aandoeningen met erfelijke aspecten.

De geografische spreiding van de klinisch-genetische centra en subcentra is bovendien zodanig, dat het voor elke huisarts mogelijk is een relatie op te bouwen met een van deze centra.

Klinisch genetische centra

De klinische genetica houdt zich bezig met het onderzoek van patiënten met aangeboren en/of erfelijke afwijkingen (dit in tegenstelling tot de medische genetica, die zich bezighoudt met onderzoek van de ziekten zelf). De klinische genetica houdt zich voorts bezig met het onderzoek van de erfelijke componenten van bepaalde ziekten en met het bepalen van de kans op herhaling. Erfelijkheidsvoorlichting (genetisch advies; *genetic counseling*) vormt het leeuwedeel van het werk van de klinisch geneticus.

Klinisch genetici zijn verbonden aan klinisch genetische centra, die sinds ongeveer vier jaar in iedere universiteitsstad functioneren. Deze centra, gefinancierd door de ziekenfondsen, zijn ondergebracht in stichtingen; hierin participeren de universiteit, de academische ziekenhuizen en vaak de samenwerkende ouder- en patiëntenverenigingen. De klinisch genetica werken veel samen

* De auteur is als kinderarts verbonden aan het Klinisch Genetisch Centrum en het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht.

- parative study. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1978; 58: 163-8 Stockholm.
- ⁵² Abcarian H, Sharon N. The effectiveness of immunotherapy in the treatment of anal condyloma acuminatum. *J Surg Res* 1977; 22: 231-6.
- ⁵³ Scott GM, Csonka GW. Effect of injection of small doses of human fibroblast interferon into genital warts. A pilot study. *Br J Vener Dis* 1979; 55: 442-5.
- ⁵⁴ French AP. Treatment of warts by hypnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 887-8.
- ⁵⁵ Horowitz O, Marker T. The efficacy of electrocaustic, keratolytic and placebo treatment in patients with single warts. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1960; 40: 127-34.
- ⁵⁶ McKnight AG. Assessment of treatment of plantar warts, *Ulster Med J* 1968; 37: 40-2.
- ⁵⁷ Wallin J. 5-Fluorouracil in the treatment of penile and urethral condylomata acuminata. *Br J Vener Dis* 1977; 53: 240-3.
- ⁵⁸ Baggish MS. Carbon dioxide laser treatment for condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynaecol* 1980; 55: 711-5.
- ⁵⁹ Simmons PD. Podophyllin 10% and 25% in the treatment of anogenital warts. A comparative double blind study. *Br J Vener Dis* 1980; 57: 208-9.
- ⁶⁰ Chamberlain MJ, Reynolds AL, Yeoman WB. Medical memoranda. Toxic effect of podophyllum application in pregnancy. *Br Med J* 1972; 823: 391-2.
- ⁶¹ Moher LM, Mauer SA. Podophyllum toxicity: case report and literature review. *J Fam Pract* 1979; 9: 237-40.
- ⁶² Ghosh AK. Cryosurgery of genital warts in cases in which podophyllin treatment failed or was contra indicated. *Br J Vener Dis* 1977; 53: 49-53.
- ⁶³ D'Alesandria RM, Khakoo RA. Granulomatous hepatitis in a healthy adult following BCG injection into a plantar wart. *Am J Gastroenterol* 1977; 68: 392-5.
- ⁶⁴ Weimar GW, Milleman LA, Reiland TL, Culp DA. 5-fluorouracil urethral suppositories for the eradication of condyloma acuminata. *J Urol* 1978; 120: 174-5.
- ⁶⁵ Anglin CS, Franklin AE. An adverse reaction from treating warts with vaccinia virus. *Can Med Assoc J* 1968; 99: 122.
- ⁶⁶ Richards RN, Jackson R. Severe local reaction complicating vaccinia therapy of verrucae. *Can Med Assoc J* 1969; 100: 261-2.
- ⁶⁷ Committee on Cutaneous Health and Cosmetics. Treatment of verrucae with small-pox vaccine. *JAMA* 1968; 206: 117.
- ⁶⁸ Vries HR de. De bestrijding van wratten, likdoorns en eelt. *Patient Care* 1978; 5(8): 30.
- ⁶⁹ Noordam AL. Toeneming van het aantal patiënten met condylomata accuminata [Bericht]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1983; 127: 1409.
- ⁷⁰ Singer A, Walker PG, McCance DJ. Gital wart virus infections: nuisance or potentially lethal? *Br Med J* 1984; 288: 735-7.

met specialisten uit de academische ziekenhuizen. Daartoe zijn erfelijkheidsadviescommissies of -werkgroepen opgericht; erfelijkheidsvoorlichting is immers alleen mogelijk wanneer men een zekere diagnose heeft. Ontbreekt deze, dan is (deel)specialistisch onderzoek nodig.

Naast medici (klinisch genetici) werken in een klinisch genetisch centrum biologen (cytogenetici), die het chromosomenonderzoek superviseren. Voorts hebben sommige centra, ten behoeve van het stamboomonderzoek, een genealoog in dienst en is aan een aantal centra een maatschappelijk werk(st)er verbonden.

Behalve erfelijkheidsvoorlichting en chromosomenonderzoek, dat in de centra zelf plaatsvindt, vindt via de centra de basisscreening plaats op aangeboren erfelijke stofwisselingsziekten. Deze onderzoeken worden administratief via de centra geleid, maar meestal uitgevoerd door gespecialiseerde laboratoria in de universiteitsziekenhuizen.

In een aantal centra tenslotte vindt moleculaire diagnostiek (enzymdiagnostiek) plaats.

Voor chromosomenonderzoek en basisscreening op aangeboren stofwisselingsstoornissen is in principe machtiging vooraf vereist. Binnenkort zal voor *genetic counseling* met het verwijksysteem gewerkt gaan worden.

Vragen aan de huisarts

De vragen die de huisarts op het gebied van „erfelijkheid” krijgt, zijn globaal als volgt onder te verdelen:

- mensen die zelf een aangeboren afwijking hebben, vragen naar de kans dat hun kinderen die afwijkingen hebben;
- mensen met een kind met een aangeboren afwijking vragen naar het herhalingsrisico bij een volgend kind;
- mensen met aangeboren afwijkingen in de familie vragen naar de kans op een kind met die afwijking.

In de ideale situatie zou de huisarts bij dit soort vragen gemakkelijk een klinisch geneticus moeten kunnen raadplegen. Ter adstructie enkele praktijkvoorbeelden.

Voorbeeld 1. Een spierziekte

Op uw speekuur komt een vrouw voor pilcontrole. Zij vertelt binnenkort met anticonceptie te willen stoppen wegens kinderwens. Zij vraagt u of zij een verhoogd risico heeft: een broer van haar moeder had een of andere spierziekte, waardoor hij al op jonge leeftijd rolstoel-

Klinisch-genetische centra

Amsterdam

Erfelijkheidsadviesgroep Vrije Universiteit,
Anthropogenetisch Instituut,
v.d. Boechorststraat 7
1081 BT Amsterdam
telefoon: 020-5483996/5482764

Instituut voor Antropogenetica,
Universiteit van Amsterdam
Sarphatistraat 217
1018 BX Amsterdam
telefoon: 020-5223649

(per najaar 1984:

Academisch Medisch Centrum,
Meibergdreef 9,
1105 AZ Amsterdam
telefoon: 020-5669111)

Interuniversitair Oogheelkundig Instituut

Afdeling Ophthalmogenetica
Academisch Medisch Centrum,
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
telefoon: 020-5669111

Groningen

Afdeling Erfelijkheidsvoorlichting
Anthropogenetisch Instituut,
A. Deusinglaan 4
9713 AW Groningen
telefoon: 050-118375 (116120)

Leiden

Klinisch Genetisch Centrum Leiden
Academisch Ziekenhuis, gebouw 33
Rijnsburgerweg 10
2333 AA Leiden
telefoon: 071-262527

Nijmegen

Werkgroep Erfelijkheidsadviezen,
Geert Grooteplein Zuid 20
6500 HB Nijmegen
telefoon 080-513946

Rotterdam

Afdeling Klinische Genetica
Erasmus Universiteit,
Postbus 1738
3000 DR Rotterdam
telefoon: 010-634410

Utrecht

Klinisch Genetisch Centrum
Utrecht,
A.B.C.-straat 18c
Postbus 18009
3501 CA Utrecht
telefoon: 030-320210

Patiëntenvereniging

Vereniging Samenwerkende Ouderen Patiëntenorganisaties (v.s.o.p.),
Postbus 343
3740 AH Baarn
telefoon: 02154-11549

patiënt werd en voor zijn twintigste jaar overleed.

Om op haar vraag antwoord te kunnen geven, zijn er in principe twee wegen: De gemakkelijkste weg is haar te verwijzen naar een klinisch genetisch centrum, waar alles uitgezocht wordt. U kunt echter ook aan uw patiënte vragen bij haar moeder navraag te doen naar de naam en het adres van de specialist die destijds betrokken was bij de diagnostiek van haar oom.

Via die specialist zou bijvoorbeeld als antwoord kunnen komen dat het ging om de progressieve spierdystrofie van Duchenne. Deze aandoening treft in principe alleen jongens en erft via meestal symptoomvrije vrouwen over. Zou uw patiënte draagster zijn, dan hebben haar zoons 50 procent kans dat zij de ziekte hebben, en haar dochters 50 procent kans dat zij draagster zijn. Bij een deel der draagsters is de serum CPK verhoogd; tevens bestaan kansberekeningsformules waarmee bij uw patiënte („adviesaanvraagster”) de groot-

te van het risico op draagerschap kan worden vastgesteld. Indien zij draagster is, komt zij in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

Ingeval u patiënte niet van meet af aan verwijst, maar zelf inlichtingen opvraagt, komt u zelf een heel eind bij het beantwoorden van haar vraag. Het beste zou zijn om in een vroegtijdig stadium telefonisch te overleggen met een klinisch geneticus over de te volgen procedure en over de mogelijke haken en ogen die er aan dit onderzoek zitten.

Voorbeeld 2. Een mongooltje

Een van uw patiëntes vertelt bij haar eerste zwangerschapscontrole, in de veertiende week, dat zij zich erg ongerust maakt over de kans om een mongooltje te krijgen: het jongste zusje van haar man is een mongooltje. Eigenlijk wil zij een „vruchtwaterprik”.

De beste handelwijze is in dit geval na te gaan of bij dit zusje ooit chromosomenonderzoek is gedaan en, indien dat niet

zo mocht zijn, dit alsnog te laten doen in een klinisch genetisch centrum. Een machtiging daarvoor kan iedere huisarts aanvragen bij de ziektekostenverzekeraar; op welke indicatie dit wordt toegestaan, is bekend.

Gezien de gevorderde duur van de zwangerschap is het gewenst over de machtiging eerst telefonisch te overleggen met de adviserend geneeskundige. Een bloedmonster dat 's morgens vroeg afgenomen is, kan dezelfde ochtend (per spoorexpres) het centrum bereiken, zodat chromosomenonderzoek gedaan kan worden en de uitslag binnen korte tijd bekend kan zijn, in ieder geval voor de 16e zwangerschapsweek.

Indien het bij het zusje van de man van uw patiënte blijkt te gaan om een trisomie 21 (en statistisch gezien is daar de meeste kans op), dan heeft uw patiënte geen verhoogd risico (het risico is nooit nul) en komt zij dus niet in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

Een andere benadering zou kunnen zijn, dat u de patiënte verwijst naar het klinisch genetisch centrum, waar de gehele boven beschreven procedure wordt afgewerkt.

Met deze twee voorbeelden wordt duidelijk dat de huisarts die een vraag van een patiënt krijgt op het gebied van de „erfelijkheid”, zowel een actief als een passief beleid (alleen verwijzfunctie) kan voeren. Indien hij voor een actieve rol kiest, kan hij telefonisch met een klinisch geneticus overleggen over het te voeren beleid waaraan hij voorts zelf (deels) uitvoering kan geven.

Helaas komt het ook voor dat de huisarts de bezorgdheid van patiënte wegwuift. Bij voorbeeld 2 zou hij dat als volgt kunnen doen: „Bijna alle mongooltjes zijn niet erfelijk; onderzoek is niet nodig” of „Het is niet erfelijk, omdat het verder in de hele familie niet voorkomt” of „Uw schoonmoeder was toch rond de 40 toen zij uw schoonzusje kreeg? Dan is het niet erfelijk”.

Een huisarts die op een dergelijke wijze handelt, kan op zijn minst onzorgvuldigheid zo niet nalatigheid verweten worden; zijn uitspraken gelden in grote lijnen wel voor mongooltjes als groep, maar zeker niet voor het individuele mongooltje.

Voorbeeld 3. Neurofibromatose

Op uw spreekuur vraagt een patiënt wat zijn risico is op het krijgen van kinderen met neurofibromatose (ziekte van Von Recklinghausen), nu deze ziekte onlangs bij zijn jongste broer is vastgesteld.*

U hebt daarover recent een brief ontvangen van de dermatoloog; alleen de jongste broer werd onderzocht.

Neurofibromatose is een tamelijk frequent (circa 1:3000) voorkomende aandoening. De ziekte erft autosomaal dominant over.

Om antwoord te kunnen geven op de vraag van uw patiënt, moeten zijn beide ouders onderzocht worden op symptomen van de ziekte (evenals hijzelf trouwens). Indien het vóórkomen van neurofibromatose bij de jongste broer van uw patiënt berust op een mutatie, zal bij beide ouders geen symptoom gevonden worden. In dat geval zou voor de ouders het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap niet of nauwelijks verhoogd zijn. Voor de patiënt met een neurofibromatose zelf geldt een risico van 50 procent, dat zijn nakomelingen de ziekte krijgen, waarbij de ernst van de aandoening niet te voorspellen is.

Heeft een van beide ouders verschijnselen van neurofibromatose, dan hebben zij een herhalingsrisico van 50 procent bij een volgende zwangerschap. Ook moeten in dit geval alle andere kinderen op symptomen van de ziekte nagekeken worden, evenals de familie van de aangedane ouder.

Dit onderzoek van ouders en eventueel verdere familieleden op – soms zeer geringe – symptomen van neurofibromatose is arbeidsintensief. Om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen tegenover uw patiënt is het nodig dat in eerste instantie zijn ouders onderzocht worden door de huisarts of een dermatoloog en verder door een neuroloog en een oogarts. Deze specialisten dienen het spectrum van verschijnselen van neurofibromatose te kennen; het is bijvoorbeeld niet bij alle oogartsen bekend dat vanaf het zesde levensjaar bij 95 procent van de patiënten met neurofibromatose Lisch-noduli (hamartomen van de iris) voorkomen.

Het beantwoorden van een vraag als deze is, vanwege het ingewikkelde en tijdrovende karakter, beter „uit te besteden” aan een klinisch genetisch centrum. Het is de taak van de huisarts dergelijke vragen te signaleren en verder te geleiden, liefst voordat er sprake is van zwangerschap. Niet zelden wordt een dergelijke diagnose gesteld bij een patiënt, zonder dat zijn ouders onderzocht werden. Vaak wordt dan het argument gebruikt dat onderzoek van de ouders geen zin heeft, „omdat de ouders

* Men spreekt liever van neurofibromatose omdat er meer dan één ziektebeeld is waar de naam Von Recklinghausen aan verbonden is.

toch geen kinderen meer willen”, of „omdat mevrouw toch gesteriliseerd is”. Men vergeet dan de consequenties voor de verdere familieleden.

Tenslotte

Het lijkt waarschijnlijk dat de huisarts in de toekomst eerder meer dan minder te maken zal krijgen met vragen van patiënten over mogelijk erfelijke aandoeningen. In de praktijk kan dit zelfs als enigszins bedreigend worden ervaren, wat zou kunnen leiden tot een bagatelliseren van de betekenis van dergelijke vragen. Een belangrijk aspect van de taak van de huisarts zou hierdoor in het gedrang kunnen komen: het signaleren van vragen en problemen bij patiënten, ook als zij daar zelf niet over durven te beginnen of zich er niet van bewust zijn (zoals het geval kan zijn bij een belaste familie-anamnese).

In dit artikel wordt gepleit voor een nauwe samenwerking tussen huisarts en klinisch genetisch centrum. Welke patiënten binnen deze samenwerking verwezen zouden moeten worden, is een zaak van onderling overleg. In de praktijk zullen dat vooral de patiënten zijn bij wie geen zekere diagnose is gesteld, of bij wie familie-onderzoek geïndiceerd is. In andere gevallen zal het klinisch genetisch centrum vooral als consultant kunnen fungeren.

Aanbevolen literatuur

Aulbers JJM, Haar BGA ter. Erfelijke aandoeningen. Utrecht: Bunge, 1983.

Nota bene

Verbanden tussen gezondheidsklachten en werkloosheid zijn weliswaar van belang voor de medische- of ziekenezorg, doch dienen vooral te worden aangepakt en vertaald in beleidstermen door de gezondheidszorg.

Het denken over werkloos-zijn is voornamelijk gebaseerd op de betekenis die dit kan hebben voor werkloze mannen.

Stellingen bij: Spruit IP. Unemployment, employment and health [dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit te Leiden, 1983.