



Casuïstiek, genetica zeldzame ziekten

Referentie centrum Zeldzame Ziekten UZ Brussel

M. De Rademaeker

L. De Meirleir



Universitair Ziekenhuis Brussel



Vrije Universiteit Brussel



Referentie
Centrum
Zeldzame
Ziekten

Referentie centrum Zeldzame Ziekten UZ Brussel

- Zeldzame ziekten
- Casuïstiek
- Zeldzame ziekten en genetische analyses

Zeldzame ziekten

- $< 1/2000$
- $>$ dan 7000 ziekten
- Progressief, levensbedreigend
- 80% genetisch

Zeldzame ziekten

- zeldzame ziekte => lange weg alvorens diagnose en juiste behandeling



Zeldzame ziekten

- Juiste diagnose = complex
- Puzzle in team



Zeldzame ziekten

- Aanmelding patient coördinator
- Opvragen patientendossier, medische verslagen
- Team



Zeldzame ziekten verschillende trajecten

- **Vermoeden** van een welbepaalde orgaanspecifieke diagnose
- **Gekende diagnose** vraag naar multidisciplinaire begeleiding, genetische counseling
- **Vermoeden zeldzame ziekte** op basis van orgaanoverschrijdende geobjectiveerde klachten

Zeldzame ziekten verschillende trajecten

- **Vermoeden van een welbepaalde orgaanspecifieke diagnose**
- Gekende diagnose vraag naar multidisciplinaire begeleiding, genetische counseling
- Vermoeden zeldzame ziekte op basis van orgaanoverschrijdende geobjectiveerde klachten

Casus 1

- Man 45 jaar
- Gewrichtsklachten => psoriatische artritis
- Huid problemen => veralgemeende psoriasis
 - Multipele therapie
methotrexaat, corticosteroiden, pijntherapie
- Irritable bowel syndroom
- Obesitas
- Autisme spectrum stoornis

Casus 1 zorgtraject behandeling en opvolging

- Doorverwijzing naar reumatologie dermatologie multidisciplinaire raadpleging
→ nieuwe behandelingen (biotics)
- Doorverwijzing psychiater
→ (ASS, opoidafhankelijkheid)
- Dietist
- Revalidatie

Zeldzame ziekten verschillende trajecten

- Vermoeden van een welbepaalde orgaanspecifieke diagnose
- **Gekende diagnose vraag naar multidisciplinaire begeleiding, genetische counseling**
- Vermoeden zeldzame ziekte op basis van orgaanoverschrijdende geobjectiveerde klachten

Casus

- Jongen 3 j, Pakistaanse origine
- Ouders consanguin
- Diagnose Stuve Wiedemann (Italië)
- Vraag naar **begeleiding , behandeling, opvolging**

Stuve Wiedemann



- AR genetische aandoening, LIFR
- Korte extremiteiten, bowing, camptodactylie
- Osteopenie, spontane fracturen
- Contracturen, spierhypotonie
- Verhoogde gevoeligheid infecties, apnoe
- Slikaccidenten voedingsproblemen, tong
- Cardiovasculair pulmonale hypertensie
- Dysautonomie, temperatuurstabiliteit

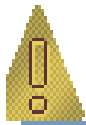
Casus 2 zorgtraject behandeling, begeleiding, opvolging

- Basis **bilan**
- **Behandeling** =>symptomatisch
 - Preventie van slikaccidenten, sonde voeding, gastrostomie
 - Kine / heelkunde in kader van botmalformatie
 - Osteopenie osteoporis behandeling
 - Oogprotectie (beschermen tegen beschadiging en vroegtijdig verlies)
 - Hyperthermiemaatregelen anesthesie maatregelen anaesthesia fiche

www.orphananesthesia.eu

Casus 2 zorgtraject behandeling, begeleiding, opvolging

Kritische fiche



Kritische medische gegevens

standaard ACP-code A

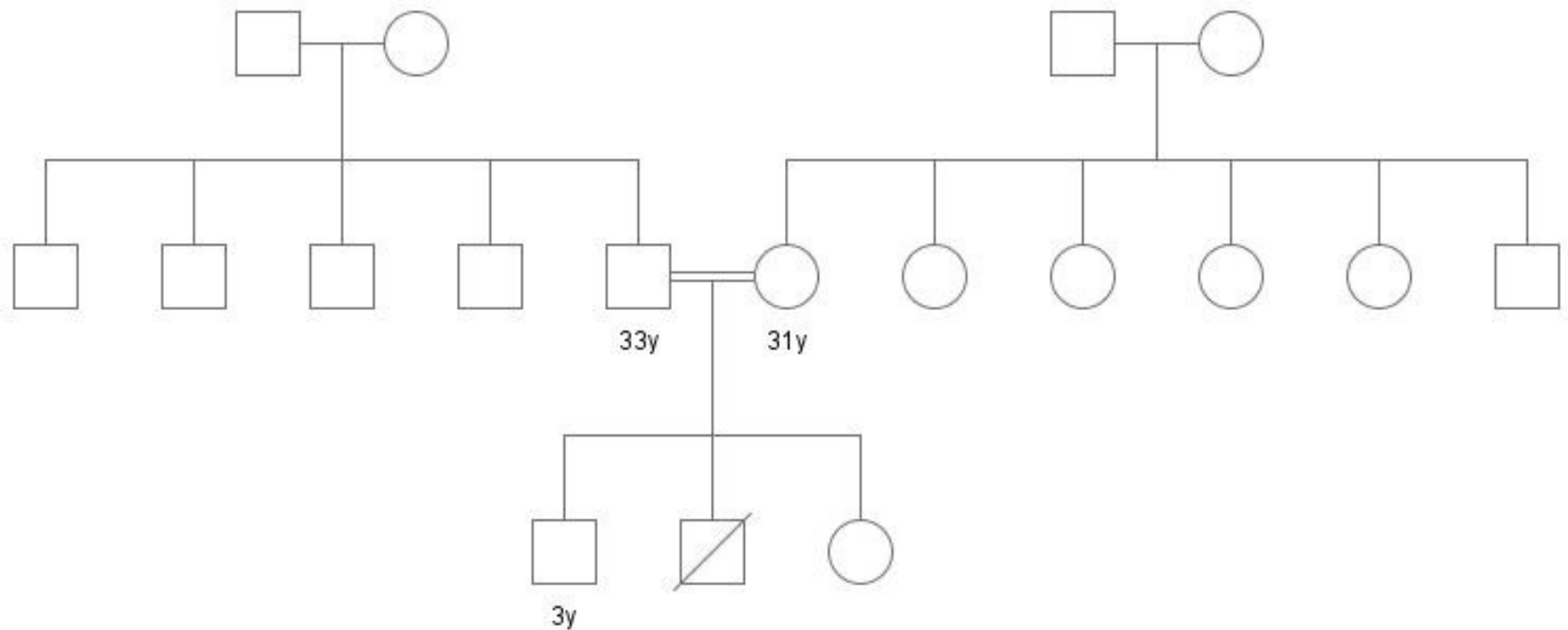
[Redacted]

Stuve Wiedemann Syndroom enkele belangrijke aandachtspunten bij spoedopname: - slikproblemen door pharyngo oesophagale dyskinesie: at risk slikpneumonie - ook respiratoire gevoeligheid - dysautonomie cave at risk maligne hyperthermie! cave bij anesthesie! verminderde pijnsensatie! - spontane fracturen (skeletdysplasie)

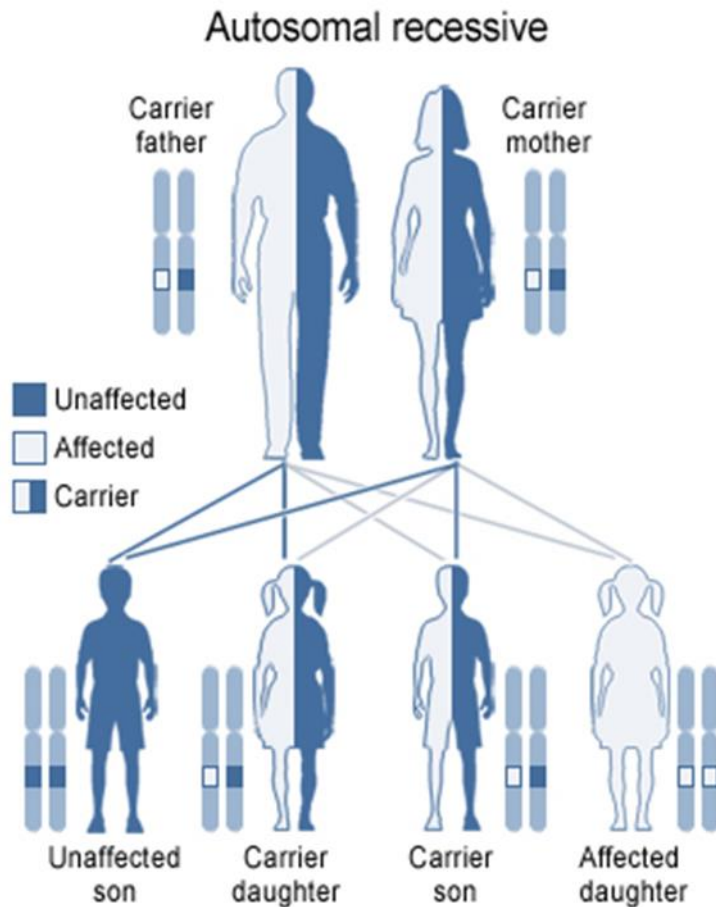
Casus 2 zorgtraject, behandeling, begeleiding, opvolging

- Psychosociale **begeleiding** omkadering sociaal verpleegkundige kinderbijslag, school
- Multidisciplinaire **opvolging**
 - Dagplanning, zorgcoördinator
 - Huisarts, Pediater
 - Kinderorthopedist, kinderpneumoloog
kindergastroenteroloog, kinderendocrinoloog,
kinderoftalmoloog, kinderneuroloog
 - Geneticus
- **Netwerk skeletaandoeningen**

Casus 2 Genetische counseling



Casus 2 Genetische counseling



U.S. National Library of Medicine



Universitair Ziekenhuis Brussel



Vrije Universiteit Brussel

- $\frac{1}{4}$
- Familiale **counseling**
- Prenatale opties
 - Vlokkentest met mogelijkheid van TOP
 - Preimplantatie genetische diagnose

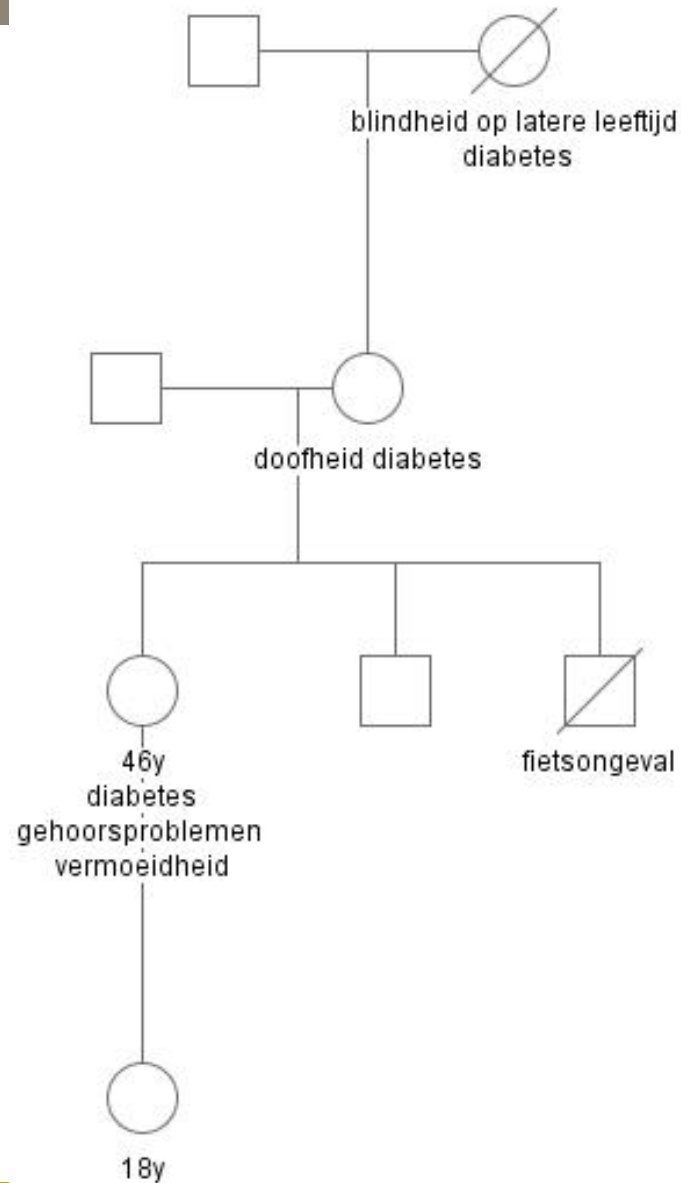
Zeldzame ziekten verschillende trajecten

- Vermoeden van een welbepaalde orgaanspecifieke diagnose
- Gekende diagnose vraag naar multidisciplinaire begeleiding, genetische counseling
- **Vermoeden zeldzame ziekte op basis van orgaanoverschrijdende geobjectiveerde klachten**

Casus 3 Intake

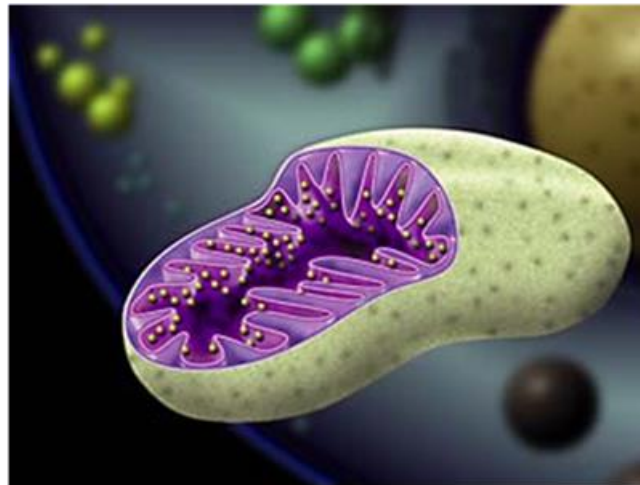
- Vrouw
- 42 jaar
- Klachten
 - Inspanningsintolerantie, spierpijnen, vermoeidheid
 - Migraine klachten
 - Gehoorsverlies
 - Diabetes mellitus
- Fysiek onderzoek:
 - vertraagde hogere functies, spierpijnen, zwakte

Casus 3 Intake genetica



Mitochondriale ziekte

- Vermoeden aandoening energiehouding
→ organen of weefsels veel energie nodig hebben
hersenen, hartspier en **skeletspier**
→ **Diabetes gehoor**
- Vermoeden mitochondriale ziekte



Casus 3 zorgtraject diagnose

- Aanvullend **bilan** via dagplanning
 - Aerobe knijptest
 - Echo hart: normaal
 - Oogonderzoek: retina afwijkingen
 - MR hersenen: focale ischemische sequelletjes
- **Genetisch** onderzoek
 - Mito DNA onderzoek
 - heteroplasmische m.3243A>G MELAS mutatie in het MT-TL1 gen van het mtDNA leucocyten en urine
 -



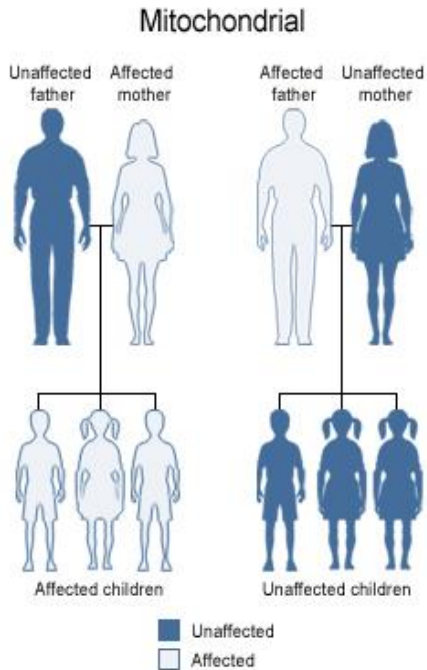
Casus 3 zorgtraject diagnose

- **Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes**
- **MELAS**

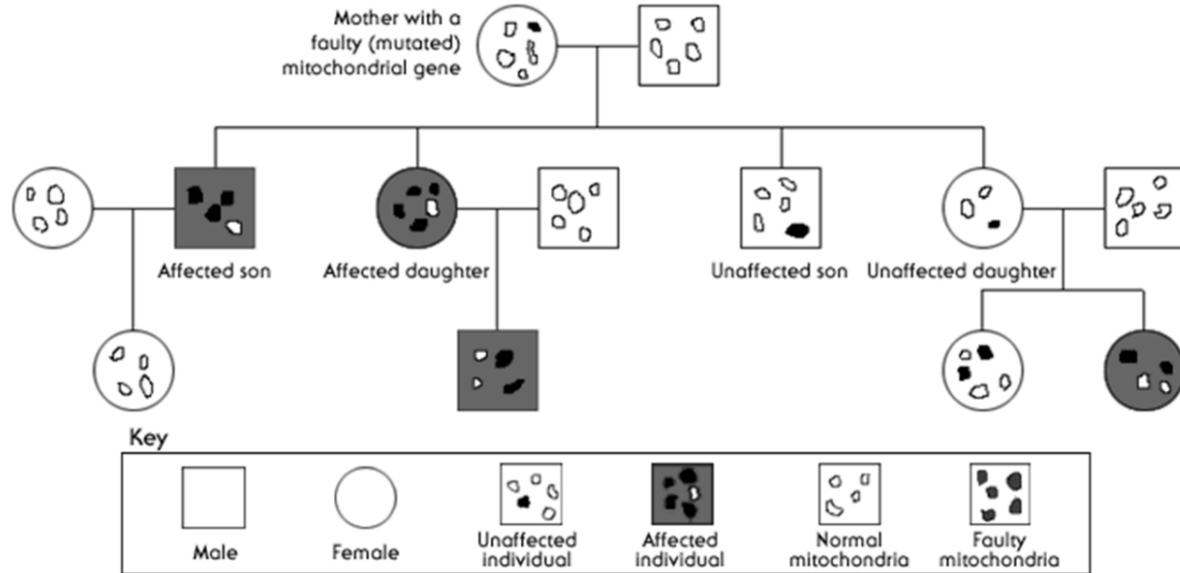
Casus 3 zorgtraject opvolging

- **Opvolging** patient
 - Huisarts
 - Endocrinoloog, KNO, Oogarts, neuroloog
 - Metabole arts / gespecialiseerd in mitoziekten
METABOOL CENTRUM
- **Begeleiding** psychologisch/ sociaal
- **Behandeling**
 - Co enzyme Q, L- Arginine (stroke), diabetes behandeling
 - Revalidatie (aerobic exercise)

Casus genetisch advies



U.S. National Library of Medicine



Prenatale diagnose

PGD?

Universitair Ziekenhuis Brussel

Vrije Universiteit Brussel

F(mutatie)

F(heteroplasmie)(mutant/
normaal mt DNA in weefsel

F(treshold) (kwetsbaarheid
weefsel)

Casus 4 intake

- Vrouw 26 jaar
- Voorgeschiedenis
 - Epilepsie vanaf 13 maand
 - Ontwikkelingsvertraging mild tot 4 jaar, taal regressie en spastische quadriparese
 - Hypothyroïdie
 - Episodes van spierzwakte, cardiale arythmie en rhabdomyolyis

Casus 4 intake

- Oppuntstelling verleden
 - Chromosomenonderzoek array CGH
 - Uitgebreide metabole testing
 - Uitgebreide DNA testing single gene analysis

Casus 4 intake

Stamboom

- niet consanguin
- veel leerstoornissen ontwikkelingsvertraging zowel in maternele lijn als paternele lijn

Casus 4 diagnose

- Genepanel epilepsiegenen/ cardioarythmie genes
=> normaal



Casus 4 diagnose

- TANGO 2

- homozygoot voor een deletie van exon 3 tot 9 in het TANGO2 gen, c.57-1743_*?del, p.?
- Recent gen associatie met **hypothyroidie, epilepsie, rhabdomyolysis, cardiale arrhythmie**
- Pathogenese vetzuur oxidatie ? Mito?

Casus 4 zorgtraject, behandeling, opvolging

● **Behandeling**

- Co enzyme Q/ riboflavine/Thiamine ter preventie (igv er toch mito pathway invloed zou zijn)
- Maiszetmeel 's avonds, verminderde intake van vetten, cave vasten of koorts

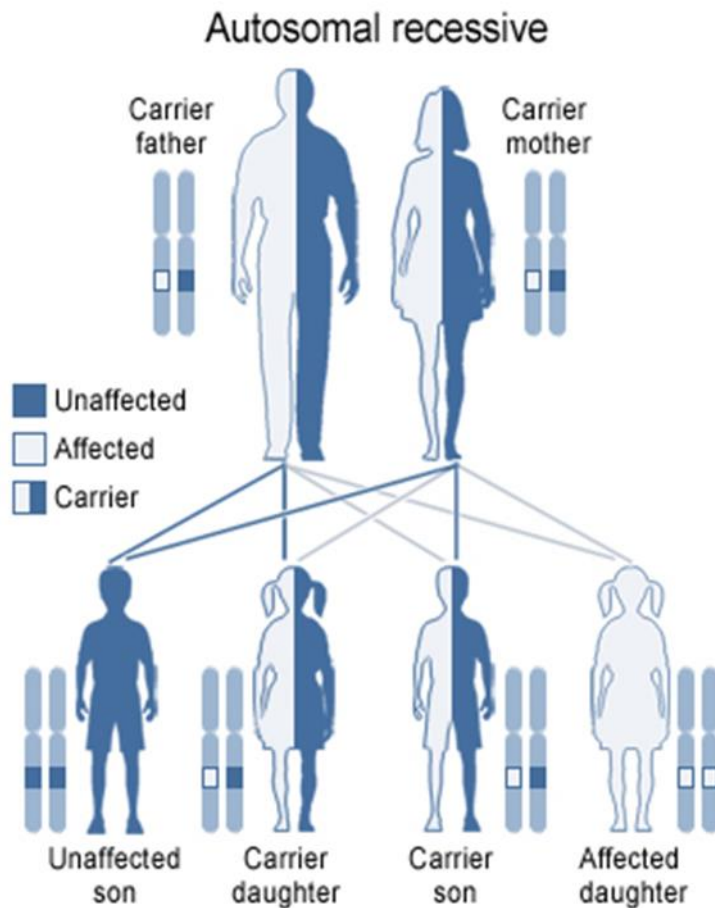
● **Kritische medische gegevens attest**

- igv vermoeden rhabdomyolysis, vermindering alg toestand
- zo snel mogelijk CK ,ionogram
- perfusie glucose 10%

Casus 4 zorgtraject behandeling, begeleiding, opvolging

- Huisarts
- Jaarlijks specialisten neuroloog schildklierfunctie ECG en echocardiogram
- Jaarlijks expert mitoziekten metabole arts update literatuur => **METABOOL CENTRUM**
- **Netwerk metabole aandoeningen**

Casus 4 Genetisch advies



- Koppel zelf $\frac{1}{4}$ risico geen kinderwens meer
- **Carrierscreening** sibs en zo drager partner screening



U.S. National Library of Medicine

Universitair Ziekenhuis Brussel



Vrije Universiteit Brussel

Zeldzame ziekten en genetica

- 80% van de zeldzame ziekten = genetisch

Belang van genetische diagnose

- Opvolging
- Begeleiding
- Counseling van de familie
- Therapeutische opties

Welke genetische analyse

- Aangestuurd door de klinische symptomen
- Aangestuurd door techniek

Menu of the day ...

- Chromosomen onderzoek
 - Karyotype, FISH
 - Aray CGH
- Klassieke gen-voor-gen-analyse analyse
- Gene panels
- Mendeliom
- Exoom
- Whole genome



Zeldzame ziekten en genoomwijde onderzoeken

- Gen panels

- target = specifieke klinische aandoeningen, gerichte gendiagnostiek

- Malformations of cortical development (MCD)

- Lysosomal storage disease panel

-

<http://www.brusselsgenetics.be>
<http://www.brightcore.be/>

Zeldzame ziekten en genoomwijde onderzoeken

- Mendeliom

- target = **exonen** (= coderende delen) van genen
- voor **alle gekende (mono)gene aandoeningen**
- bij extreem heterogene aandoeningen, verstandelijke beperking of differentiaal diagnose geen uitkomst biedt voor gerichte diagnostiek (**'diagnose onbekend'**), in trio

- Whole exoom

- target = **exonen** van **alle genen**, filters, in trio

- Whole genoom **volledig genoom**, in trio

Zeldzame ziekten en genomwijde onderzoeken



Alles opgelost?



Zeldzame ziekten en genomwijde onderzoeken



- Detectie=> interpretatie
- Filteren van data
 - Subsets
 - VUS
 - Incidental findings
 - Nood aan databanken
- Familieonderzoek
 -

Zeldzame ziekten en genetische diagnose

