

Counseling bij situs inversus

Klinische Genetica, 2018

S. Alsters, AIOS





Inhoud

- Genetische counseling
- Situs afwijkingen
- Onderliggende genetische afwijking
 - Primaire ciliaire dyskinesie
 - Monogenetische oorzaken
 - Anders syndromaal
- Herhalingsrisico
- Prenatale diagnostiek



Prenatale Genetische Counseling

- Situs inversus vastgesteld bij het ongeboren kind

Bij aanvang SEO/GUO: situs controleren aan de hand van ligging foetus en positie van de rug.

Bij situs afwijkingen:

Uitgebreide GUO II met hart echo

Consult klinisch geneticus

Invasieve diagnostiek

Herhaal GUO II

Overname zorg: op indicatie

Postpartum consult kinderarts

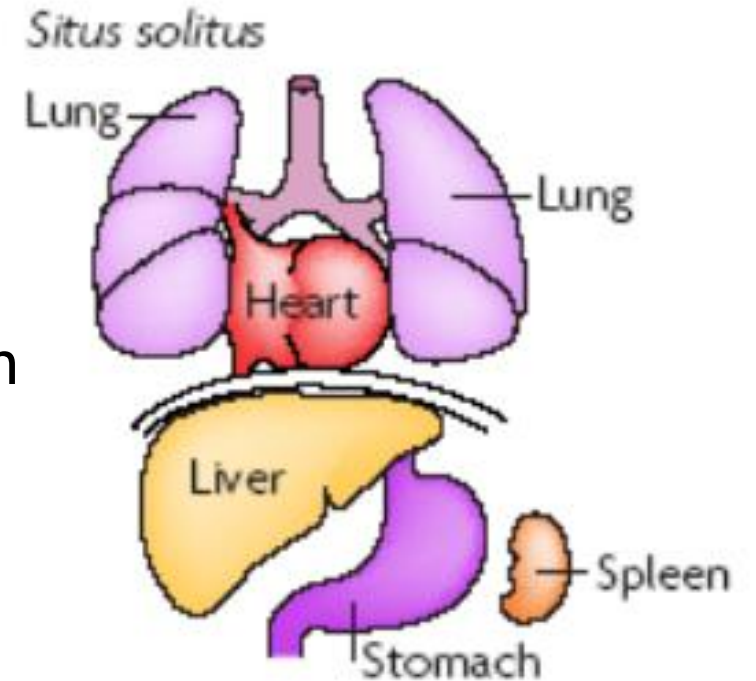
Prognose voor het kind

- Situs variant
- Orgaan afwijkingen
- Onderliggend ziektebeeld



Situs afwijkingen

- Situs solitus: usual L-R body plan
- Situs inversus totalis: mirror arrangement L-R body plan
- Situs ambiguus/visceral heterotaxy:
 - R isomerisme
 - L isomerisme

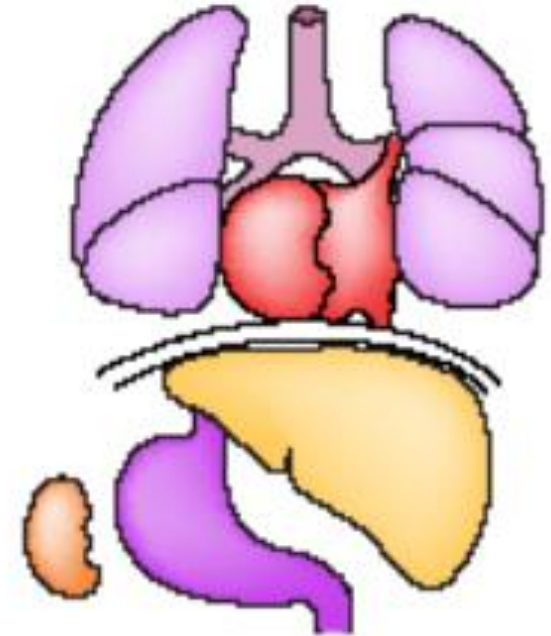




Situs afwijkingen

- Situs solitus: usual L-R body plan
- Situs inversus totalis: mirror arrangement L-R body plan
- Situs ambiguus/visceral heterotaxy:
 - R isomerisme
 - L isomerisme

Situs inversus totalis

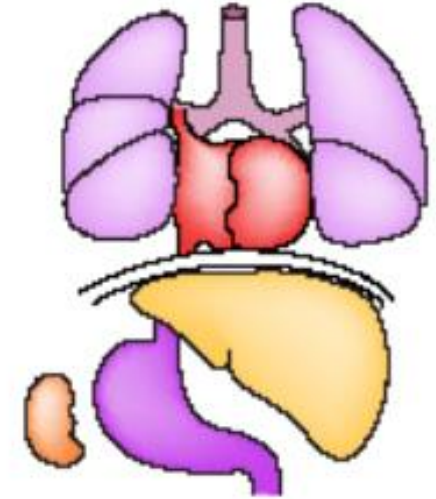




Situs afwijkingen

- Situs solitus: usual L-R body plan
- Situs inversus totalis: mirror arrangement L-R body plan
- Situs ambiguus/visceral heterotaxy:
 - R isomerisme
 - L isomerisme

Situs inversus abdominalis



Situs inversus thoracalis

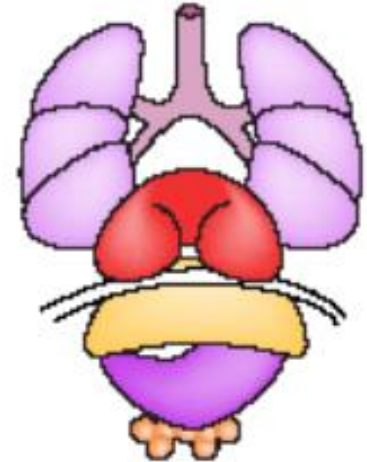




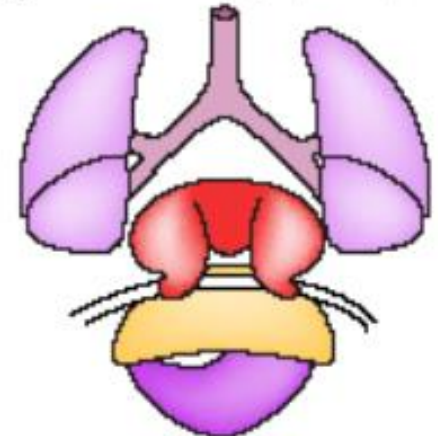
Situs afwijkingen

- Situs solitus: usual L-R body plan
 - Situs inversus totalis: mirror arrangement L-R body plan
 - Situs ambiguus/visceral heterotaxy:
 - R isomerisme
 - L isomerisme
- Hartafwijkingen (3-9%)
- Hartafwijkingen

Left isomerism (polysplenia)



Right isomerism (asplenia)





Hartafwijkingen bij isomerisme

Table 2.21 Heart defects in patients with isomerism sequence^a

Heart defect (%)	Left isomerism (%)	Right isomerism (%)
Interruption of IVC with azygos continuation	75	7
TAPVD	35	
Common atrium	47	67
Single ventricle	30	70
AVSD	68	93
DORV	7	47
Pulmonary stenosis/atresia	48	78

^a See also Table 2.22.

Emery and Rimain's Principles and Practice of Medical genetics. Congenital heart disease, Burn and Goodschip, pp. 1239-1326.



Onderliggende genetische afwijkingen

Situs inversus totalis:

- Primaire ciliaire dyskinesie (~25%!)
- Monogenetische oorzaken (<1%)
- Anders: PKD2, BBS, Joubert, Nephronophthisis, Spondylocostal dysostosis (? %)



Primaire ciliaire dyskinesie

- PCD wordt gekenmerkt door een trias aan symptomen:
 - 1) Ophoping van mucus en bacteriën in de luchtwegen.
 - 2) Mannelijke onvruchtbaarheid door onbeweeglijk sperma.
 - 3) Situs afwijkingen.

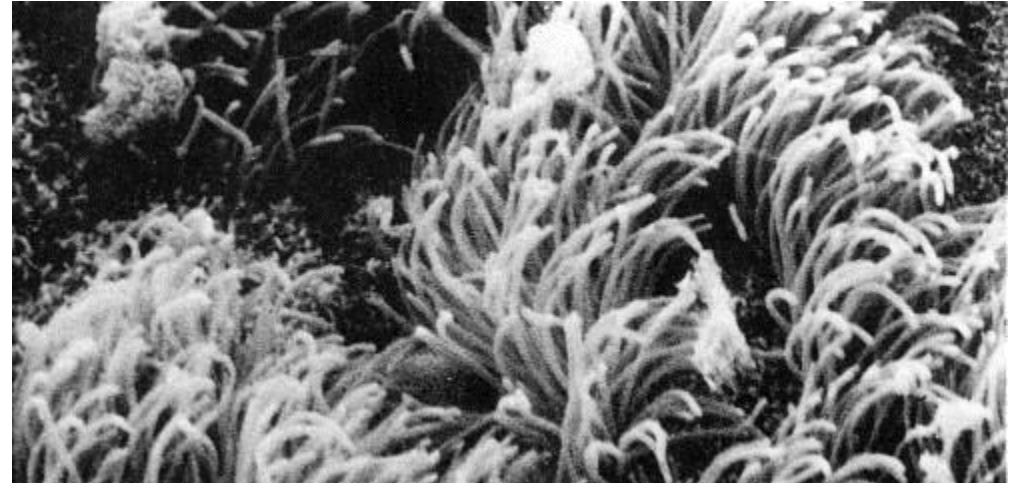
allen t.g.v. een afwijkende structuur en bewegelijkheid van de cilia



Primaire ciliaire dyskinesie

- *Primair* - erfelijk bepaald
- *Ciliair* - trilharen
- *Dyskinesie* - slechte beweeglijkheid

- Cilia:
 - Luchtwegen
 - Geslachtsorganen



<https://www.p-c-d.org/>



Primaire ciliaire dyskinesie

Symptomen:

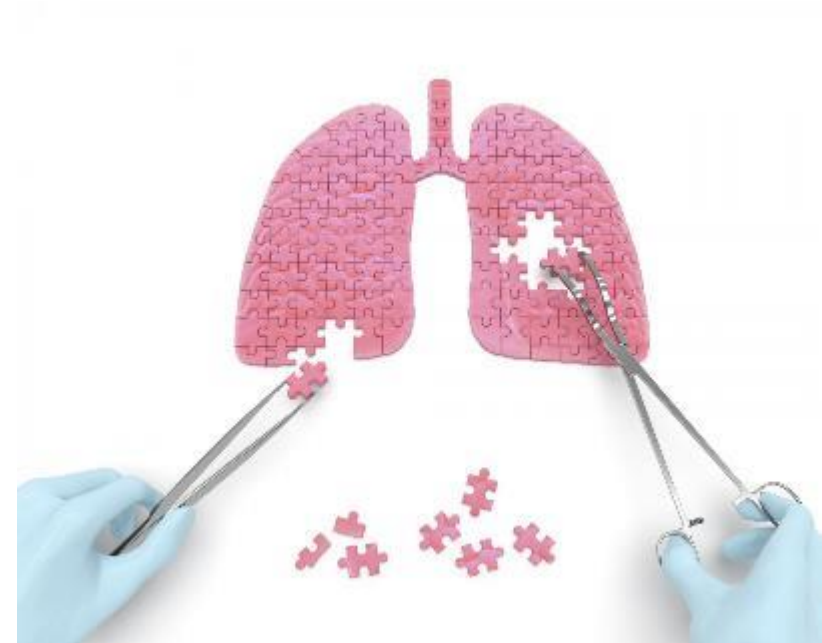
- Longafwijkingen
 - 75% neonaten aangedaan
 - 100% chronische LWI op kinderleeftijd
 - Enkelen ontwikkelen eindstadium longfalen
 - Enkelen ondergaan longtransplantatie
- Chronische oorinfecties
 - Gehoorsverlies
- Infertiliteit
 - Mannen (>95%)
 - Vrouwen: subfertiel, risico EUG
- Situs afwijkingen
 - Situs inversus totalis (40-50%)
 - Heterotaxy (12%)
- Hydrocephalus

Zwangeren vrouwen met PCD: evaluatie longfunctie!



Primaire ciliaire dyskinesie

Situs inversus totalis + PCD werd ook wel Kartagener syndroom genoemd

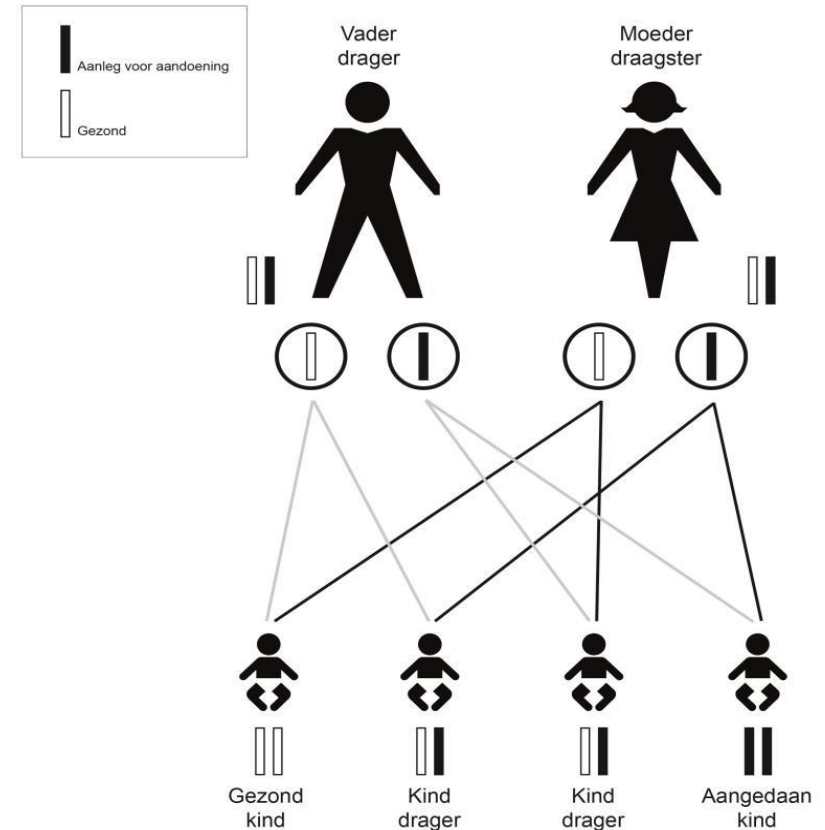




Primaire ciliaire dyskinesie

Genetische counseling:

- Incidentie: 1/15,000 - 30,000 live births
- Autosomaal recessief
- Heterogeen:
 - 32 genen (tot nu toe) bekend
 - 1/3 geen mutaties aangetoond
- Herhalingsrisico 25%
- Familie anamnese belangrijk!

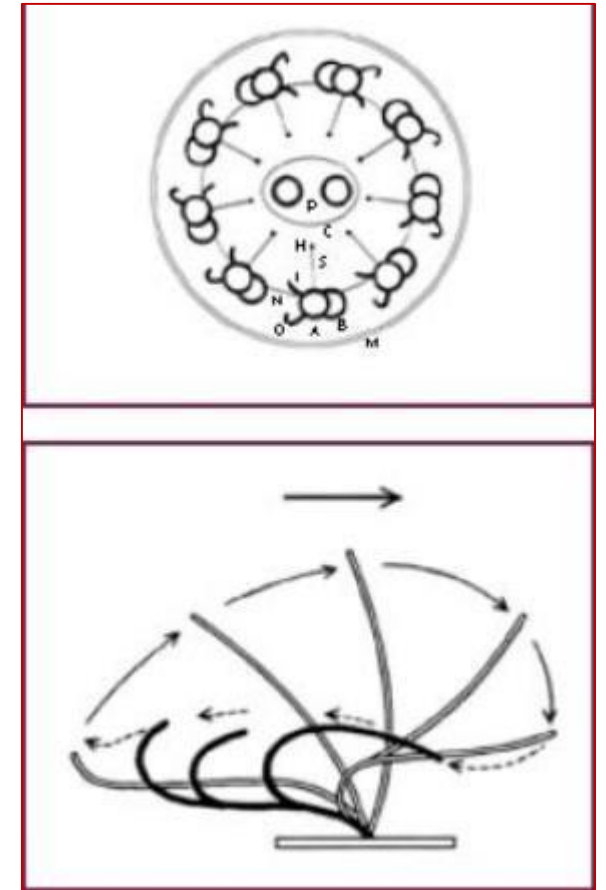




Primaire ciliaire dyskinesie

Diagnostiek:

- Klinisch lastige diagnose
- Beter prognose bij vroege diagnose: preventieve behandeling
- Primaire diagnostiek: analyse trilhaarepitheel
 - Trilhaarbiopt (brush bioptie neus/biopt uit bronchiën)
 - Kweken 'nieuwe' epitheel cellen
 - Analyse trilharen onder microscoop





Primaire ciliaire dyskinesie

<https://www.p-c-d.org/>



Primaire ciliaire dyskinesie

Diagnostiek:

- Indien trilhaarfunctie onderzoek afwijkend wordt DNA-onderzoek ingezet:
 - *NGS-panel (incl. 41-PCD genen)*





Primaire ciliaire dyskinesie

Diagnostiek:

- Alertheid bij ouders afkomstig uit Volendam.
- Volendamse founder mutatie
(CCDC114; c.742G>A; p.(Ala248fs))

Incidentie PCD 1:400 in Volendam





Monogenetische/geïsoleerde oorzaken

Situs inversus totalis:

- >80 genen bekend die een rol spelen in viscerale asymmetrie.
- Echter allen zeldzaam, als PCD niet is aangetoond.



Andere (syndromale) oorzaken

Situs inversus totalis:

- X-linked retinitis pigmentosa (*RPGR*-gen)
- Oral-facial-digital syndrome type 1 (*OFD1*-gen)
- Bardet Biedl syndroom (multiple *BBS*-genen)
- Joubert syndroom
- Nephronophthisis
- Spondylocostal dysostosis



Onderliggende genetische afwijkingen

Situs ambiguus/Heterotaxy:

- Primaire ciliaire dyskinesie (? %, van alle PCD-patienten heeft 12% een heterotaxy)
- Monogenetische oorzaken (<1%)
- Andere syndromale oorzaken



Monogenetische/syndromale oorzaken

Situs ambiguus/Heterotaxy:

- >80 genen bekend die een rol spelen in viscerale asymmetrie.
- X-linked heterotaxy en sacrale agenesie: *ZIC3*-gen
- AR heterotaxy met hoge penetrantie: *MMP21*-gen
- AR/AD met verminderde penetrantie: *LEFTY1*-, *ACVR2B*-, *CFC1*-genen
- UMCG biedt een NGS-panel met 86-genen geassocieerd met heterotaxy
 - *Voorkeur gaat uit naar trio-analyse.*
 - *Inclusief PCD-genen.*



Prenatale diagnostiek?



Prenatale diagnostiek

- Invasieve diagnostiek bij situs afwijking:
 - QF-PCR + Array -> niet passend bij chromosomale afwijking
 - PCD-gen panel -> kan (nog niet) met spoed verricht worden
 - Heterotaxy-gen panel -> kan (nog niet) met spoed verricht worden
- Toekomst: *Founder mutatie analyse? WES-trio analyse?*
- Meest voorspellend voor prognose: (bijkomende) structurele echoafwijkingen.



Genetische counseling

Situs inversus totalis

- 25% kans op PCD.
(hoger bij consanguiniteit, positieve FA, cave: Volendam!)
- Kleine kans op andere syndromale oorzaak.
(alert voor nierafwijkingen)





Genetische counseling

Situs ambiguus/heterotaxy

- Hoog risico op structurele hartafwijkingen.
- ? % kans op PCD
(12% van alle pt met PCD heeft een heterotaxy)





Genetische counseling

Situs afwijkingen (algemeen)

- Prenatale diagnostiek weinig bijdragend.
- Prognose m.n. afhankelijk van bijkomende structurele echoafwijkingen.
- Mogelijk in toekomst anders...





Genetische counseling

Herhalingsrisico

- Hoog bij PCD (25%).
- Laag indien geen PCD is aangetoond (<5%).

Indien er sprake is van consanguiniteit kan risico tot 25% niet uitgesloten worden!



