

Erfelijkheid bij aangeboren stollingsziekten

U leest hier meer over erfelijkheid bij aangeboren stollingsziekten

Aangeboren stollingsziekten

Er bestaan ziekten waarbij er sprake is van een probleem met de stolling van het bloed. Dit noemen we stollingsziekten. Veel stollingsziekten zijn erfelijk. De meest voorkomende erfelijke stollingsziekten zijn de ziekte van Von Willebrand, hemofilie A en hemofilie B. Er zijn ook zeldzamere vormen. Bij deze vormen is er bijvoorbeeld een tekort aan bepaalde stollingseiwitten of een verminderde functie van bloedplaatjes.

Erfelijkheid

De basis voor alle erfelijke eigenschappen ligt in het 'DNA'. Het DNA zit in alle cellen van ons lichaam. Elke celkern bevat 23 paar pakketjes DNA. Deze pakketjes zijn de chromosomen. Van elk paar is één chromosoom afkomstig van de vader en het andere van de moeder. Het 23e paar is bepalend voor het geslacht.

Bij een man bestaat het 23e paar uit een X- en een Y-chromosoom. Bij een vrouw bestaat het 23e paar uit twee X-chromosomen. Elk paar chromosomen splitst tijdens de vorming van geslachtscellen. Een eikel bevat daarom altijd 22 chromosomen en een X-chromosoom. Een zaadcel bevat dan 22 chromosomen en óf een X-, óf een Y- chromosoom.

Ieder chromosoom is een lange DNA streng. Afgebakende stukjes van die lange DNA streng noemen we genen. Een gen heeft een functie en maakt een eiwit.

Een foutje (mutatie of variant) in het DNA van een gen dat de stolling regelt, veroorzaakt stollingsziekten. Zo'n DNA-variant kan leiden tot een verminderde aanmaak of verstoorde functie van een stollingseiwit. Door onderzoek van het DNA kunnen we de mutatie in de meeste families opsporen. Soms vinden we de DNA-mutatie in een familie niet.

Overerving

Erfelijke aandoeningen worden niet allemaal op dezelfde manier van ouder op kind doorgegeven (zie www.erfelijkheid.nl/erfelijk/hoe-erf-je-een-ziekte).

Er zijn bij erfelijke stollingsziekten drie vormen van overerving:

- autosomaal-dominant
- autosomaal recessief
- geslachtsgebonden (X-gebonden)

Autosomaal-dominant

Sommige ziektes kan iemand krijgen als één van de ouders een afwijking in een gen heeft. Dat noemt men autosomaal dominante overerving. Men kan zo'n ziekte van een vader of van een moeder erven. Autosomaal betekent namelijk dat het afwijkende gen niet op een geslachtschromosoom ligt.

Iedereen heeft van de meeste genen twee versies in de cellen van het lichaam. Iedereen erft één versie van de vader en één van de moeder. Bij een dominante overerving ('autosomaal-dominant') veroorzaakt een DNA-mutatie in één van de twee genen de ziekte.

In sommige gevallen zijn de ouders allebei niet ziek en is een DNA-mutatie ontstaan bij het kind. Als één van de ouders zo'n ziekte heeft, is er 50% kans dat iemand de aanleg erft. De ziekte van Von Willebrand is een erfelijke bloedingsziekte die autosomaal dominant kan overerven in de familie.

Autosomaal recessieve overerving

Sommige ziektes krijg men alleen als beide ouders een afwijking in hetzelfde gen doorgeven. Dit noemen we autosomaal recessieve overerving. In dit geval is door zowel vader als moeder een gen met een mutatie doorgegeven aan het kind. Vader en moeder zijn dan 'drager' van de ziekte.

Als de vader en moeder één versie van het afwijkende gen hebben, overheerst het gezonde gen. Zij hebben de erfelijke ziekte niet. Als beide ouders een afwijking op hetzelfde gen hebben, hebben ze bij elk kind 25% kans hun 'zieke' gen door te geven. Voor elk kind geldt dus: er is 25% kans dat het de autosomaal recessieve ziekte erft. Veel erfelijke stollingsziekten hebben een autosomaal recessieve overerving. Bijvoorbeeld de ziekte van Von Willebrand.

X-gebonden overerving

Sommige erfelijke aandoeningen komen door een afwijking (mutatie) in een gen dat op het X-chromosoom zit. Deze ziektes erven dan ook via het X-chromosoom over van ouder op kind. Dat heet X-gebonden overerving. Vrouwen hebben twee X-chromosomen (XX) en mannen hebben één X-chromosoom en één Y-chromosoom (XY).

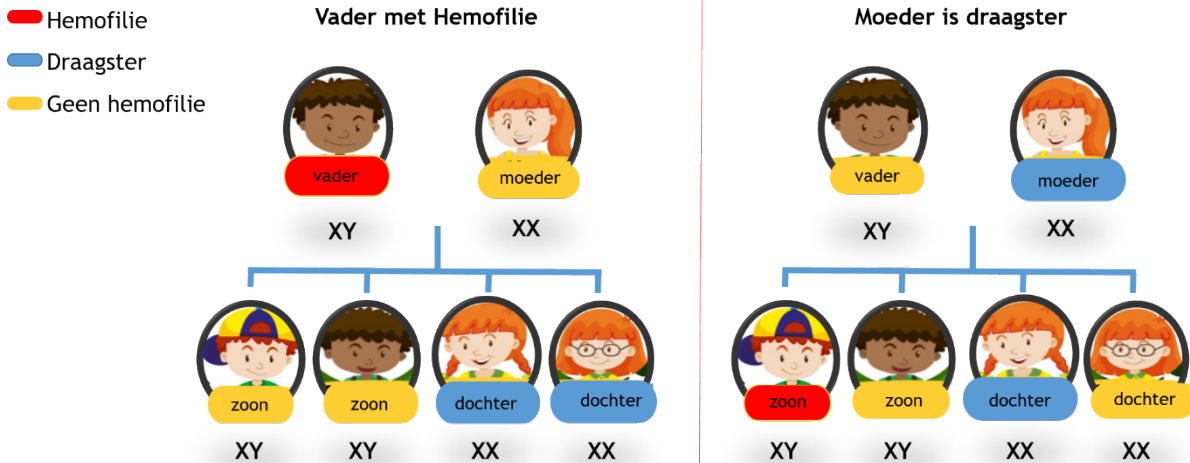
Een vrouw krijgt één X-chromosoom van haar vader en één X-chromosoom van haar moeder. Zelf geeft een vrouw één van haar twee X-chromosomen door aan haar kind. Een man krijgt zijn X-chromosoom van zijn moeder en zijn Y-chromosoom van zijn vader. Zelf geeft een man zijn X-chromosoom of zijn Y-chromosoom door aan zijn kind.

Vrouwen hebben twee versies van de genen op het X-chromosoom. Mannen hebben maar één versie van een gen op het X-chromosoom. Een man met een afwijkend gen op het X-chromosoom heeft geen gezond gen om dit te compenseren. Dit leidt tot de ziekte. Een vrouw met een afwijkend gen op haar ene X-chromosoom heeft nog een gezond gen op het andere. Hierdoor komt de ziekte meestal niet tot uiting. Zij is dan 'draagster'.

Als een man met een X-gebonden ziekte een zoon krijgt, geeft hij het Y-chromosoom door. Zijn zoon zal de ziekte niet hebben. Als een man met een X-gebonden ziekte een dochter krijgt, geeft hij het gemuteerde gen door. Zijn dochter is dan zeker draagster van de ziekte.

Een draagster van een X-gebonden ziekte heeft 50% kans dat haar zoon het gemuteerde X-chromosoom erft. Hij heeft daardoor 50% kans op de ziekte. Als een vrouw met een X-gebonden ziekte een dochter krijgt, erft haar dochter in 50% van de gevallen het gemuteerde X-chromosoom. Ze heeft dus 50% kans om draagster te worden. Voorbeelden van erfelijke stollingsziekten met een X-gebonden overerving zijn hemofilie A en B.

Stamboom erfelijkheid hemofilie



Afbeelding: freepik.com & L.C. Sluitman, Amsterdam UMC

Bloedingsziekten

Erfelijkheid van hemofilie A en B

Hemofilie is een erfelijke afwijking in de bloedstolling. Bij hemofilie is er een tekort aan bepaalde eiwitten die nodig zijn bij de bloedstolling. Deze eiwitten heten stollingsfactoren. Als het gaat om een tekort aan stollingsfactor VIII (= factor 8), dan heet dit hemofilie A. Bij een tekort aan stollingsfactor IX (= factor 9) heet dit hemofilie B. Deze aandoening komt voornamelijk bij mannen voor.

Een DNA-mutatie in het gen voor factor VIII of factor IX veroorzaakt hemofilie. Dit leidt tot een tekort aan stollingseiwit. Deze genen liggen beide op het X-chromosoom. Hemofilie A en B ervan geslachtsgebonden (X-gebonden) over.

Een man met een mutatie voor hemofilie op zijn X-chromosoom heeft automatisch de ziekte. De ernst van de ziekte bij mannen met hemofilie is binnen één familie hetzelfde. Dit hangt af van het effect van de DNA-mutatie in zijn factor VIII of factor IX gen. Het gen werkt helemaal niet meer of minder goed.

Een vrouw met één afwijkend gen heeft meestal geen ziekte en is 'drager'. Voor draagsters geldt dat de hoeveelheid factor VIII of IX dat zij zelf nog maken, sterk kan variëren. Meestal is het ongeveer 60% (normaal: 50-150%), maar deze hoeveelheid kan enorm verschillen tussen draagsters (ongeveer van 10% tot 200%). Daarom hebben sommige 'draagsters' met een laag factor VIII of IX ook kans op bloedingen.

Meer informatie is te vinden onder de patiënteninformatie bij 'hemofilie'.

Erfelijkheid bij Von Willebrandziekte

De ziekte van Von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte. Bij deze ziekte is er een tekort of verstoorde functie van een stollingseiwit in het bloed, genaamd de Von Willebrandfactor.

Er bestaan drie typen ziekte van Von Willebrand: type 1, 2 en 3. De ziekte van Von Willebrand type 1 erft autosomaal-dominant over. Type 2A, 2B en 2M erven ook autosomaal-dominant over. Type 2N en type 3 erven autosomaal recessief over. Een 'verlaagd Von Willebrandfactor' is in sommige gevallen niet erfelijk.

Erfelijkheid bij hele zeldzame stollingsziekten

De groep hele zeldzame stollingsziekten bestaat uit ziekten die het gevolg zijn van een tekort aan:

- fibrinogeen, of
- factor II (spreek uit 'factor 2'), of
- factor V (spreek uit 'factor 5'), of
- factor VII (spreek uit 'factor 7'), of
- factor X (spreek uit 'factor 10'), of
- factor XI (spreek uit 'factor 11'), of
- factor XIII (spreek uit 'factor 13').

Een tekort aan factor XI komt vaker voor bij mensen van Ashkenazi Joodse afkomst en wordt ook wel hemofilie C genoemd. Deze ziekten erven meestal autosomaal recessief over en komen dus bij zowel mannen als vrouwen voor. Voor deze ziekten geldt dat de meeste dragers/draagster gezond zijn, maar soms toch een verhoogde bloedingsneiging kunnen hebben.

Onderzoek

Het bepalen van de hoeveelheid stollingseiwitten in bloed, zoals factor VIII, factor IX of Von Willebrandfactor, geeft informatie over mogelijke problemen met de bloedstolling. DNA-onderzoek geeft informatie over de aanwezigheid van een eventuele DNA-mutatie (ziekte veroorzakende verandering).

Dit kan vrouwen duidelijkheid geven over de vraag of zij draagster zijn van hemofilie. Dit geldt vooral voor vrouwen die normale hoeveelheden stollingsfactoren hebben. Ook kan DNA-onderzoek helpen bij het onderscheiden van de verschillende typen van de ziekte van Von Willebrand.

Zwangerschapswens

Heeft u een stollingsziekte en een zwangerschapswens? Leest u dan de folder 'Dragerschap en zwangerschap bij stollingsziekten' (in ontwikkeling).

Meer informatie

www.erfelijkheid.nl/erfelijk/hoe-erf-je-een-ziekte

<https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/bloedstollingsziekten>

<https://www.cyberpoli.nl/trombose/medisch/bloedstollingtb>

<https://www.vkgn.org/hemofilie-a-en-b-88/>

Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten (NVHP) www.nvhp.nl.

Heeft u vragen?

Heeft u na het lezen van deze folder nog vragen? Neemt u dan gerust contact op met het hemofiliebehandelcentrum.

Contactgegevens Hemofiliebehandelcentrum

E-mail: hemofilie@amsterdamumc.nl

Telefoon: +31(0)20 566 5964

Bereikbaar: maandag tot en met vrijdag, 08.30 tot 16.30 uur.

Website: <https://www.amsterdamumc.nl/nl/hemofilie/home.htm>