Nederlandse Federatie voor Nefrologie

Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NfN website

PDF gemaakt op: 02-11-26 12:33
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum:
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Genetische nieraandoeningen en aangeboren urinewegafwijkingen zijn frequente oorzaken van nierfalen in de Nederlandse populatie, met een aandeel van in totaal 26% (Tabel 1). Met name in de groep patiënten die bij aanvang van de nieraandoening jonger is dan 40 jaar, zonder etiologische of classificerende diagnose, is het aannemelijk dat erfelijke nieraandoeningen en urinewegafwijkingen nog een aanvullend percentage verklaren.

Tabel 1: Primaire nieraandoening, diagnoses in RENINE registratie (dd. januari 2015)

Op basis van oude ERA-EDTA diagnosecodering, uitgezet tegen leeftijd ten tijde van eerste nierfunctievervangende therapie, bij patiënten geboren na 1950. (Zie voor de individuele aandoeningscodes die gebruikt zijn voor de indeling van de categorieën bijlage 6).

Leeftijd (in jaren) van eerste nierfunctie vervangende therapie	0t/m9	10t/m19	20t/m29	30t/m39	40t/m49	50t/m59	>60	Eindtotaal
Aangeboren/ erfelijk	29%	21%	10%	10%	17%	16%	11%	15%
Waarschijnlijk aangeboren urinewegafwijking	33%	30%	17%	10%	5%	2%	2%	11%
Onbekend	5%	14%	20%	17%	14%	13%	8%	15%

Door hypertensie (onwaarschijnlijk bij jonge patiënten)	0%	1%	5%	10%	12%	12%	11%	9%
Andere oorzaken	33%	34%	48%	54%	52%	57%	67%	51%
Eindtotaal	100% (n=452)	100% (n=977)	100% (n=2062)	100% (n=2593)	100% (n=3067)	100% (n=2312)	100% (n=242)	100% (n=11705)

Het stellen van een genetische diagnose kan vele belangrijke implicaties hebben. Afdelingen Klinische Genetica zijn goed geoutilleerd om de consequenties voor de patiënt en familieleden te bespreken. Ten eerste kan een genetische diagnose consequenties hebben voor de individuele patiënt: bijvoorbeeld wat betreft behandelopties, inschatten van prognose, indicatie voor extrarenale follow-up, eventueel uitbreiden van transplantatiescreening voor familietransplantatie, bespreken van reproductieve keuzes bij kinderwens. Ten tweede kan een genetische diagnose implicaties hebben voor familieleden: zoals presymptomatische (DNA) diagnostiek en indien mogelijk preventieve behandeling bij bijvoorbeeld Alport syndroom. Ten slotte kunnen er implicaties zijn voor de medische wetenschap en zorg: denk aan voortgang der wetenschap, verbeterde diagnostische classificatie, etc.

Het is belangrijk om te weten dat de klinisch geneticus niet altijd DNA-diagnostiek inzet. Een patiënt kan ook verwezen worden om alleen de voor- en nadelen van genetisch onderzoek te bespreken,

In het geval van kinderwens helpt een genetische diagnose bij erfelijkheidsadvisering, wat betreft het overervingspatroon en/of het inschatten van herhalingskans. Diagnose en herhalingskans tezamen geven richting aan de noodzaak tot advies van uitgebreid echo-onderzoek in een zwangerschap en postnatale follow-up, van mogelijkheden voor prenatale diagnostiek en preïmplantatie genetische diagnostiek (embryoselectie; beide alleen mogelijk met bekende pathogene mutatie(s) in de probandus/indexpatiënt), en van de alternatieve mogelijkheden voor het inrichten van kinderwens, met name sperma-/eiceldonatie, adoptie, afzien van kinderwens.

Het belang van kennis rondom de primaire diagnose geldt niet alleen voor nieuwe patiënten, maar zeker ook voor patiënten uit nefrologische controlepopulaties (zonder duidelijke diagnose) en patiënten die reeds eindstadium nierfalen bereikt hebben.

Deze handreiking is bedoeld voor nefrologen en internisten die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met nieraandoeningen. Met de toenemende mogelijkheden en kennis verandert de plaats van genetisch onderzoek in de klinische praktijk snel. Hierdoor zijn er nauwelijks ‘evidence based’ aanbevelingen te geven ten aanzien van de opsporing van genetische nieraandoeningen. Deze handreiking poogt een toepasbaar overzicht te geven van de mogelijkheden van nefrogenetische diagnostiek en doet suggesties ten aanzien van detectie, vervolgdiagnostiek en verwijsindicaties bij patiënten met een primaire nieraandoening met mogelijk een genetische component.

Samenstelling werkgroep

Namens de NFN richtlijnencommissie verantwoordelijk:

- Dr. M.B. Rookmaaker | m.rookmaaker@umcutrecht.nl

Samenstelling werkgroep

- Dr. A.M. van Eerde, klinisch geneticus, UMC Utrecht | vanEerde@umcutrecht.nl
- Dr. M.B. Rookmaaker, internist-nefroloog UMC Utrecht
- Drs. R. Snoek, arts-onderzoeker/promovenda nefrogenetica UMC Utrecht

Fotografie

- Prof.dr. R.C.M. Hennekam, klinisch geneticus AMC

Kritisch gelezen en van suggesties voorzien door:

- Dr. M.H.F. Bongers, klinisch geneticus, Radboudumc
- Dr. M.R. Lilien, kinderarts-nefroloog, UMC Utrecht
- Prof.dr. N.V.A.M. Knoers, klinisch geneticus, UMC Groningen/UMC Utrecht
- Prof.dr. J.F.M. Wetzels, internist-nefroloog, Radboudumc
- Dr. A. Brooks, klinisch geneticus Erasmus MC, namens de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Samenvatting

Algemeen

Indelingen van genetische nieraandoeningen

In de literatuur worden indelingen aangehouden om structuur te brengen in de veelheid van nieraandoeningen met genetische etiologie. Zo kunnen ziektebeelden ingedeeld worden naar de overervingsvorm. Ook kan gekozen worden voor een patiëntgeoriënteerde benadering gebaseerd op de manier waarop de patiënt zich klinisch presenteert, of een meer pathofysiologische benadering gebaseerd op de anatomische locatie en/of histopathologische afwijkingen.

Het is van belang om onderscheid te maken tussen congenitale nieraandoeningen en nieraandoeningen met een genetische oorzaak. Van congenitale nieraandoeningen is sprake als de functionele of morfologische afwijkingen van de nier al voor, bij of kort na de geboorte aanwezig zijn (hoewel het kan zijn dat deze zich pas op latere leeftijd openbaren). Nieraandoeningen met een genetische achtergrond kunnen bij de geboorte reeds herkenbaar zijn, maar kunnen ook op latere leeftijd gediagnosticeerd worden.

- **Indeling op basis van overervingspatroon**

Een eerste indeling kan gemaakt worden op basis van de overerving; de aanwezigheid van een bepaald overervingspatroon kan helpen bij de identificatie van een genetische nieraandoening. Er zijn grote conceptuele verschillen tussen monogeen-genetische aandoeningen en polygeen-genetische of multifactoriële aandoeningen (zie bijlage 1).

Er hoeft niet per definitie sprake te zijn van Mendeliaanse (=monogene) overerving om wel diagnostiek naar monogene aandoeningen te verrichten. Een genetische aandoening betekent namelijk dat er vaak -maar niet altijd!- meer mensen in de familie zijn aangedaan. Het is uiteraard zinvol om een familieanamnese af te nemen (zie paragraaf 4).

Er zijn verschillende overervingsvormen (zie NVN Brochure Erfelijkheid voor voorbeelden van verschillende overervingswijzen in een stamboom), namelijk:

- Autosomaal: dit betreft aandoeningen veroorzaakt door een mutatie in een gen dat op een niet-geslachtschromosoom ligt; zowel mannen als vrouwen kunnen aangedaan zijn.
  - *Dominant:* er hoeft slechts één allel van het gen gemuteerd te zijn om de aandoening te krijgen. Nakomelingen hebben 50% kans deze mutatie te erven, hierdoor zijn vaak meerdere personen in de familie aangedaan.
  - *Recessief:* beide allelen van het gen moeten gemuteerd zijn om de aandoening te krijgen. Als beide ouders drager zijn, hebben broers en zussen a priori 25% kans aangedaan te zijn. Vaak is slechts 1 generatie in de familie aangedaan.
- X-chromosomaal: dit betreft aandoeningen veroorzaakt door een mutatie in een gen dat op het X-chromosoom ligt. Door verschillen in X-inactivatie kunnen vrouwen wel of niet aangedaan zijn. Bijvoorbeeld bij draagsters van Alport syndroom door een *COL4A5*(1)
- Mitochondriële overerving: met een mutatie in het niet-kerngecodeerd mitochondrieel DNA. In deze gevallen is sprake van overerving van uitsluitend moeder op kind (Erfelijkheid: mitochondriele overerving).
- "*De novo*": de mutatie is niet afkomstig van ouders, maar nieuw ontstaan in de indexpatiënt. Voor het nageslacht geldt dan uiteraard wel het bij dat gen passende overervingspatroon.

In bepaalde gevallen kan *incomplete penetrantie* of non-penetrantie een rol spelen. Dit betekent dat sommige patiënten die de mutatie dragen toch geen klinische verschijnselen (=fenotype) laten zien. Bij *variabele expressie*laten mutatiedragers verschillende fenotypes in aard en ernst zien. Hierdoor kan het overervingspatroon soms lastig te herkennen zijn, zoals bijvoorbeeld bij *HNF1B* mutatiedragers.

- **Indeling op basis van klinische presentatie**

Naast de indeling naar overervingspatroon kan de (oorspronkelijke) klinische presentatie van de patiënt verder helpen bij het maken van de genetische differentiaaldiagnose. Belangrijke hoofdgroepen hierbij zijn (2):

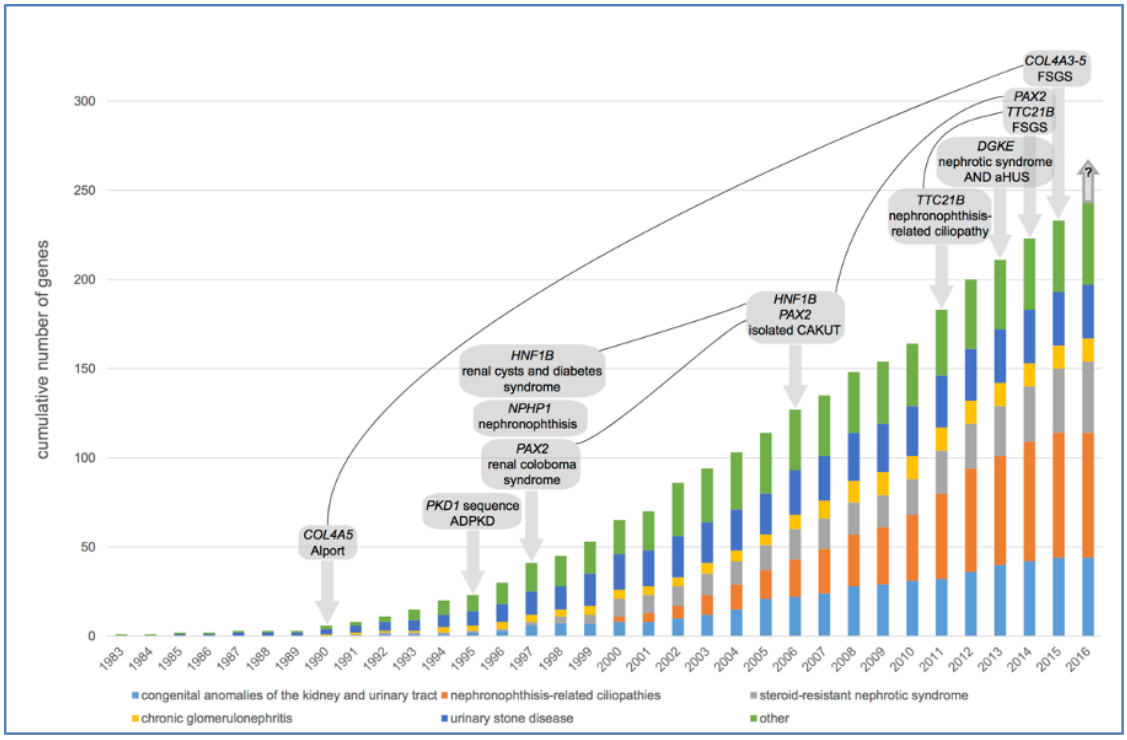
- Proteïnurie/ hematurie
- Tubulaire functiestoornis: polyurie of elektrolytstoornissen door renaal verlies, aanwezigheid van glucose, aminozuren, kleine eiwitten, of overige metabolieten in de urine. Deze kan eventueel verder worden getypeerd op basis van het aangedane nefronsegment.(3)
- Nefrolithiasis/ nefrocalcinosis
- Morfologische afwijkingen:
  - Cysten
  - Echodensiteit
  - Tumoren
  - CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)

Zeker bij patiënten met verder gevorderde nierinsufficiëntie kan het achterhalen van het oorspronkelijke presentatiepatroon lastig zijn. In bijlage 2 zijn tabellen te vinden waarin genetische nieraandoeningen zijn ingedeeld in groepen met deze klinische presentaties.

- **Indeling op anatomisch of patho(fysio)logisch niveau**

Een indeling op basis van histopathologisch niveau kan ook gebruikt worden om de differentiaaldiagnose (verder) te verkleinen.(3) Hierbij valt te denken aan verschillende erfelijke vormen van FSGS (4) of tubulo-interstitiële fibrose (5).

Het is belangrijk te weten dat met de toename van kennis duidelijk wordt dat van oudsher bekende nieraandoeninggenen meerdere nefrologische beelden kunnen veroorzaken. Voorbeelden hiervan zijn *COL4A3/4/5* (klassiek bij Alport syndroom) en *PAX2* mutaties (klassiek bij renaal coloboom syndroom) bij FSGS, en *DGKE*mutaties bij aHUS. (5,6)



Figuur 1 – Historisch overzicht van aantal geïdentificeerde genen dat een erfelijke nieraandoening veroorzaakt, met nefrogenetische 'mijlpalen'. Inclusief voorbeelden van uitbreiding van het fenotypisch spectrum van een aantal klassieke nieraandoeninggenen (gennaam cursief, bijbehorend aandoeningbeeld eronder). Het staafdiagram geeft het cumulatieve aantal bij nieraandoening betrokken genen over de jaren, gebaseerd op Vivante en Hildebrandt (6) en de diagnostische ervaring van de auteurs. Publicatiejaartallen zijn gebaseerd op OMIM (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

Figuur overgenomen uit Van Eerde et al 2016 (7) met toestemming van Kidney International.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat met de snel uitbreidende kennis over de genetische bijdrage aan nieraandoeningen de overzichten met aandoeningen per definitie gedateerd zijn.(8,7) De tabellen in bijlage 2 dienen ter illustratie en zijn zeker niet volledig. De differentiaaldiagnose kan richting geven aan het genetisch onderzoek dat men inzet. Ook als het klinisch niet goed mogelijk is om een duidelijke richting aan de differentiaaldiagnose te geven, kunnen de moderne uitgebreide genetische onderzoeken, in samenspraak met een klinisch geneticus, indien gewenst uitkomst bieden.

- **Conclusie**

In deze praktische handreiking kunnen we, mede door de snelle ontwikkelingen, geen sluitende genetische differentiaaldiagnoses geven, maar wel algemene handreikingen voor de “genetische aspecten” van de patiënt met een nieraandoening en dan met name de patiënt met, of bij wie gedacht moet worden aan, een monogene aandoening.

In het vervolg worden eerst aandachtspunten ten tijde van het consult belicht, daarna volgen verwijsindicaties en enkele bijlagen met relevante informatie. Omdat het veld zeer in beweging is en het reëel is om te verwachten dat in steeds meer patiëntengroepen DNA-onderzoek vooraan in het diagnostisch traject zal worden gestart (genotype-eerst benadering, in plaats van fenotype-eerst benadering), dient dit document regelmatig herzien te worden. In geval van twijfel, aarzel niet om te overleggen met een klinisch geneticus.

Aanleidingen voor (herziening) work-up primaire nieraandoening

Er zijn verschillende momenten waarop er aanleiding kan zijn voor het (opnieuw) verrichten van (familie)anamnese, lichamelijk onderzoek en (genetisch) aanvullend onderzoek.

Voorbeelden hiervan zijn:

- Bij intake of overname van een nieuwe patiënt
- Bij een patiënt zonder diagnose of twijfel over een bestaande diagnose. (Heroverweeg in dat geval regelmatig, bijvoorbeeld elke 5 jaar):
    - Bijvoorbeeld “nefrosclerose” bij jonge patiënt (cave beschrijvende diagnoses en/of atypische presentatie)
    - Klopt de diagnose met de kennis van nu?
    - Ook bij klinisch harde diagnoses is het verrichten van DNA-diagnostiek de enige manier om de uitzonderingen te vinden (9,10), en om prenatale of preïmplantatie genetische diagnostiek -indien gewenst en geïndiceerd- mogelijk te maken (7)
- Bij overweging familietransplantatie
- Bij actieve kinderwens (in de toekomst)
- Bij het beschikbaar komen van nieuwe behandelingen van genetische aandoeningen. Denk bijvoorbeeld aan Tolvaptan bij ADPKD en ACE-remming bij Alport syndroom.
- Als nieraandoeningen/ urinewegafwijkingen uit de eenvoudige familieanamnese naar voren komen. Ook in het geval van nieuw-beschikbare informatie uit de familieanamnese, bijvoorbeeld als de patiënt kinderen of kleinkinderen heeft gekregen in de afgelopen tijd.

(Familie)Anamnese

Om de kans op een erfelijke ziekte bij een individuele patiënt in te schatten is het afnemen van een familieanamnese door de nefroloog essentieel. Het is te adviseren dit voor elke patiënt in ieder geval éénmaal te doen en daarna regelmatig te herhalen (zie ook paragraaf 3). De informatie uit de familieanamnese biedt aanknopingspunten voor een vermoeden van genetische ziekte, en is tevens ook behulpzaam bij het schrijven van een verwijzing naar een klinisch geneticus.

Een uitgebreide (familie)anamnese betekent tenminste:

- **Wie:** tot en met *tweedegraads familieleden*. Suggestie: teken een stamboom om overzicht te krijgen van alle familieleden, stel daarna pas de ‘wat’-vragen en scan complete stamboom in in een elektronisch dossier. Dit betreft dus de volgende personen:
    - Patiënt zelf
    - Kinderen (inclusief miskramen/vroeggeboortes/ongewenste infertiliteit)
    - Kleinkinderen
    - Ouders
    - Grootouders
    - Broers/zussen
    - Kinderen van broers/zussen van patiënt
    - Ooms/Tantes

- *3e graads familieleden en verder: alleen op indicatie*
- Vraag ook naar consanguïniteit: in elk geval mbt de eventuele partner van de patiënt en de ouders van de patiënt.

- **Wat:**
  - De primaire nieraandoening
    - Leeftijd van presentatie
    - Klinische presentatie (creatinine, proteïnurie, sediment, morfologie van de nier bijvoorbeeld op echo, metabole stoornissen)
    - Beloop
  - Hypertensie op jonge leeftijd
  - Pyelonefritiden/ onverklaarde febriele episodes op de kinderleeftijd
  - Aangeboren nier-/urinewegafwijkingen, ook bij patiënten bekend met niercysten
  - Overige aangeboren afwijkingen, (zie ook enkele foto's bij 'Lichamelijk onderzoek' in paragraaf 5) bijvoorbeeld:
    - Bijoortjes en/of pre-auriculaire pits (branchio-oto-renaal syndroom, Townes-Brocks syndroom)
    - Geslachtsorgaanafwijkingen (hypospadie, uterusvormafwijkingen; *HNF1B*)
    - Halsfistels (branchio-oto-renaal syndroom)
    - Hartafwijkingen (22q11 deletiesyndroom, ciliopathieën)
    - Nageldysplasie (nagel-patella syndroom)
    - Polydactylie (ciliopathieën)
    - Schisis (22q11 deletiesyndroom)
    - Encephalocele (ciliopathieën)
  - Verstandelijke beperking
  - Overige tracti: vraag deze uit over de indexpatiënt, mocht hij/zij hier bijzonderheden hebben dan kan een uitgebreidere familieanamnese zinvol zijn. Denk bijvoorbeeld aan:
    - Diabetes mellitus
    - Gehoor
    - Myopathische aandoeningen
    - Neurologische aandoeningen (bijvoorbeeld hersenbloedingen, aandoening van Charcot-Marie-Tooth)
    - Visus (bijvoorbeeld retinitis pigmentosa)
    - Maligniteiten (inclusief leeftijd van presentatie)
    - Specifiek: nierkanker (zie ook: Richtlijn erfelijke tumoren). Overige verschijnselen, passend bij een syndromale oorzaak van niertumor (in bijlage 3 vindt u een lijst met syndromen met niertumoren):
      - Angiomyolipomen (tubereuze sclerose complex)
      - Fibrofolliculomen, longcysten, pneumothorax (Birt-Hogg-Dubé syndroom)
      - Haemangioblastomen (CZS en retina), endolymfatic sac tumor, voornamelijk in middenoor, feochromocytomen, cysten of tumoren van pancreas of lever, cystadenomen nabij uterus of epididymis (von Hippel-Lindau (VHL) syndroom)
      - Leiomyomen van huid of uterus (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)
      - Paragangliomen, feochromocytomen (hereditary paraganglioma and pheochromocytoma)

Zie ook 'Aanvullend genetisch onderzoek' (paragraaf 7).

Nota Bene:

- Ook patiënten met een negatieve familieanamnese kunnen een erfelijke aandoening hebben. Bijvoorbeeld een autosomaal recessieve aandoening, of een autosomaal dominante aandoening veroorzaakt door een *de novo*mutatie of germline/kiembaan mozaïek bij één van de ouders.
- Het is aan te raden de familieanamnese op een dusdanige wijze in het elektronisch dossier te noteren dat deze eenvoudig terug te vinden en aan te vullen is. Uit privacy-overwegingen dienen er geen herleidbare gegevens (naam, geboortedatum etc.) van familieleden in het dossier van de indexpatiënt te staan, ook als de indexpatiënt zelf deze informatie heeft verstrekt.

Lichamelijk onderzoek

Zoals gebruikelijk dient bij elke patiënt met een nieraandoening een volledig internistisch lichamelijk onderzoek te worden verricht. Hoewel het dysmorfologisch onderzoek bij uitstek de expertise van de klinisch geneticus is, tonen wij hier een aantal dysmorfieën die kunnen voorkomen bij genetische aandoeningen die ook tot nierfunctiestoornissen kunnen leiden en makkelijk herkenbaar zijn (foto's met dank aan Prof.dr. R.C.M. Hennekam, klinisch geneticus AMC en dr. M.J. v.d. Boogaard, klinisch geneticus UMC Utrecht). Zie voor een overzicht van gestandaardiseerde terminologie: Elements of morphology.





Van links naar rechts bovenste rij: Afwijkende vorm van het oor (o.a. Townes-Brocks syndroom; bij patiënt op de foto ook een preauriculaire tag), preauriculaire pit (brachio-oto-renaalsyndroom (BOR), postaxiale polydactylie, inclusief postminimus of litteken na verwijdering zoals op de foto uiterst rechts (Bardet-Biedl syndroom en overige ciliopathieën).

Van links naar rechts middelste rij: Halsfistel (BOR), kleine of afwezige patellae en afwijkende nagels (beide passend bij nagel-patella syndroom).

Onderste rij: kleine, wat vierkante oren en opvallende neus met kleine alae nasi (22q11.2 deletie syndroom)

Enkele niet getoonde afwijkingen zijn: colobomen (NB bij het renaal coloboomsyndroom geen iris of rentina coloboma maar juist n. opticusafwijkingen), triphalangeale duim (Townes-Brocks syndroom) en enkele huidafwijkingen zoals angiokeratomen (ziekte van Fabry) of fibrofolliculomen (Birt-Hogg-Dubé syndroom).

Aanvullend (niet-genetisch) onderzoek

Aanvullend onderzoek kan helpen het klinisch beeld verder in kaart te brengen. De waarde van de onderzoeken is niet alleen afhankelijk van de differentiaaldiagnose maar ook van de timing van de diagnostiek. Als men bij vergevorderd nierfalen op zoek wil naar de primaire diagnose kan het zinvol zijn om de data rondom de eerste presentatie te achterhalen. Toch kan aanvullend onderzoek ook bij gevorderde nierinsufficiëntie zinvol zijn, denk aan beeldvorming van de nieren op zoek naar aanlegstoornissen of opvallende metabole stoornissen die niet verklaard kunnen worden door gevorderde nierinsufficiëntie.

Naast een gebruikelijk lichamelijk en aanvullend onderzoek, kan breder niet-genetisch aanvullend onderzoek de differentiaaldiagnose meer richting geven. Denk bijvoorbeeld aan urinezuur en magnesium bij nierinsufficientie en cysten

(mogelijk *HNF1B*-gerelateerde ziekte).

Aanvullend genetisch onderzoek

Bij DNA-onderzoek kan er gekozen worden uit één gerichte test voor één specifiek gen (Sanger sequencing), maar ook voor een panel genen bestaande uit meerdere genen die alle geassocieerd zijn met een groep aandoeningen met een vergelijkbaar klinisch fenotype of bijvoorbeeld voor alle genen waarvan bekend is dat zij geassocieerd zijn met nieraandoeningen. Uiteraard zijn exoom-/genoombrede ('whole exome' of 'whole genome') sequencing tests ook mogelijk. Vaak worden genpanels gefilterd van whole exome data, in dat geval is het mogelijk om in een later stadium een volgende analyse van de bestaande data te verrichten. Zie voor verdere uitleg onderstaand kader met terminologie.(11)

Terminologie

- Onderzoeksmethoden
  - Single Nucleotide Polymorphism (SNP) array en -in het verleden veel gebruikt- Array Comparative Genomic Hybridization (Array CGH): methodes om genoombreed te screenen op aanwezigheid van kopienummervarianten vanaf ongeveer 150 Kb groot. SNP array kan daarnaast informatie opleveren met betrekking tot consanguïniteit bij de ouders van patiënt of het bestaan van uniparentale disomie.
  - Sanger sequencing: gericht DNA-onderzoek per individueel gen.
  - Next Generation Sequencing (NGS): DNA-onderzoek naar meerdere/veel/alle genen ("exoom") of het hele genoom tegelijk. Het gaat hierbij om een andere techniek waardoor de mutatiedetectie van een specifiek gen niet altijd even hoog is als met Sanger sequencing van datzelfde gen. Bij genpaneldiagnostiek worden vaak op de achtergrond meerdere panels of zelfs het hele exoom gesequenced, maar wordt voor de uitslag alleen naar het specifiek opgegeven panel gekeken.
  - Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA): methode om voor een individueel gen te onderzoeken of er sprake is van een deletie of duplicatie. Voor dat specifieke gen is de methode gevoeliger dan SNP array, maar niet altijd beter; bij MLPA van *HNF1b* gen zal een genomvattende deletie kunnen worden opgespoord maar om vervolgens de exacte grootte van de deletie vast te stellen verdient SNP array de voorkeur.
- Typen uitslag
  - Kopienummervarianten (*copy number variants*; CNVs): submicroscopische deleties of duplicaties van een groter stuk DNA.
  - Dragerschap: als een patiënt heterozygoot is voor een mutatie die in homozygote/, compound heterozygote of hemizygote vorm een autosomaal recessieve of een geslachtsgebonden aandoening veroorzaakt.
  - Verklarende pathogene mutatie, ook wel klasse 4 of 5 varianten genoemd (waarschijnlijkheid van ziektecausaliteit respectievelijk 95%-99% en >99%).
  - Variant of unknown significance (VUS) of klasse 3 variant: Een variant in het DNA, waarvan de relatie met een aandoening niet (genoeg) is bewezen om als pathogeen geclassificeerd te worden (waarschijnlijkheid van ziektecausaliteit 5%-95%). De detectie van een VUS betekent dat de diagnose niet bevestigd is, soms nog wel bevestigd kan worden. Dit is dus niet gelijk aan een "toevalsbevinding".
- Overig
  - Presymptomatische diagnostiek: diagnostiek bij (ogenschijnlijk) gezonde familieleden/familieleden zonder evidente verschijnselen, naar een in de familie bekende aandoening (kan zowel genetische als niet-genetische diagnostiek betreffen)
  - Toevalsbevindingen: een pathogene mutatie in een gen, dat niet verantwoordelijk is voor een aandoening die de reden was voor het onderzoek, maar voor een andere aandoening.

- Overwegingen bij zelf aanvragen van genetische diagnostiek door nefroloog

Genetische diagnostiek van enkele genen of kleinere fenotypegerichte genpanels kan, maar hoeft niet, door een goedgeïnformeerde nefroloog zelf aangevraagd worden. Iedere (kinder)nefroloog is bevoegd om DNA-onderzoek aan te vragen bij patiënten **met symptomen** van een erfelijke ziekte, waarbij bekwaamheid met betrekking tot pre- en posttest counseling en vertrouwdheid met de interpretatie van de uitslagen doorslaggevend zijn. Voorafgaand aan het inzetten van genetisch onderzoek is het essentieel de implicaties die genetische diagnostiek kan hebben in overweging te nemen (zie ook paragraaf 7.3 en 7.6) en mee te nemen in de beslissing wel of geen genetisch onderzoek in te zetten. Goedgeïnformeerd houdt in dat **de nefroloog al het onderstaande beheerst**:

- Genen in het betreffende pakket kennen, zowel qua fenotype als overervingswijze. In de praktijk zullen dit over het algemeen kleinere genpanels betreffen (tot ~75 genen).
- Comfortabel zijn bij pretest counseling; men dient te bespreken:
  - De mogelijkheid van VUS (zie box).
  - De mogelijkheid van nevenbevindingen (zie box). Bijvoorbeeld enkele oncogenen (*RET*, *WT1*) hebben ook niergerelateerde functies, en kunnen daarom onderdeel zijn van genpanels die niet-oncologiegeoriënteerd zijn.
  - Dragerschap van een (bijvoorbeeld autosomaalrecessief)erfelijke aandoening, kan in het geval van kinderwens leiden tot onderzoek bij de partner (afhankelijk van de dragerschapsfrequentie) of andere familieleden, terwijl het nierfenotype niet verklaard wordt.
  - De (psycho)sociale implicaties van genetisch onderzoek. Een goedgeïnformeerde nefroloog is in staat de patiënt hier adequaat in te begeleiden tijdens de pretest counseling. Bijvoorbeeld: voor een patiënt met eindstadium nierfalen zal de verzekerbaarheid niet veranderen met een diagnose Alport syndroom, voor een patiënt met een spoortje hematurie mogelijk wel. (Zie ook: Verzekeringen).
  - Momenteel is het beleid ten aanzien van het al dan niet nodig zijn van getekende informed consent voor genpanelonderzoek per centrum verschillend (met name bij kleinere genpanels).
- Inzicht hebben in efficiënte en rendabele inzet van genetisch onderzoek. Het is bijvoorbeeld niet zinvol om bij broers/zussen tegelijk genpanelonderzoek in te zetten. Het is ook niet zinvol en met name niet kosteneffectief om allerlei panels achter elkaar aan te vragen. Andersom is een groot panel aanvragen bij een specifieke verdenking van een mutatie in een bepaald gen niet doelmatig en kan het leiden tot onnodige nevenbevindingen. Bovendien, bij een heel specifieke verdenking is de 'single gene' test vaak nog net iets preciezer, omdat er dan nog strengere eisen zijn aan sensitiviteit en er geregeld ook een deletietest wordt verricht (MLPA). Een voorbeeld waarin een single gene test nog de voorkeur verdient is bij cystinose. Het kan wel kosteneffectief zijn om na te gaan of er in de test die ten grondslag ligt aan een eerdere genpaneluitslag meer genen of het hele exoom zijn gesequenced, zodat wellicht een nieuwe vraag vanuit de al beschikbare data beantwoord kan worden.
- Weten dat degene die het onderzoek inzet ook de eerste is die de uitslag met patiënt bespreekt, en daartoe bekwaam moet zijn. Bij twijfel: overleg voor het uitslaggesprek met een klinisch geneticus.
- Weten wat de impact van een mogelijke genetische diagnose op familieleden kan zijn, en de indexpatient en familie daarin begeleiden.
- Weten wat de doorlooptijden van de verschillende testen zijn.
- Voor al het bovenstaande verdient het aanbeveling aansluiting te vinden bij een multidisciplinair overleg waar, al dan niet op ad hoc basis, casuïstiek besproken wordt.

- **Overwegingen om te verwijzen naar een klinisch geneticus voor/vóór het inzetten van aanvullende diagnostiek** ↑ ↓

(zie ook paragraaf: Verwijsindicaties)

Een patiënt kan uiteraard altijd verwezen worden vanwege een verdenking op een genetische aandoening, bijvoorbeeld om genetisch aanvullend onderzoek in het kader van genetische counseling plaats te laten vinden (zie ook paragraaf: Verwijs-/overlegredenen: nog niet gestelde genetische diagnose). Tevens kan laagdrempelig overlegd worden met een multidisciplinair expertisecentrum, waar ingeschat kan worden of een verwijzing geïndiceerd is en zo ja of deze het beste naar een gespecialiseerde nefroloog of direct naar een klinisch geneticus of naar een combinatiespreekuur kan zijn. Een verwijzing naar een klinisch geneticus verdient de voorkeur in de volgende gevallen:

- Vóór het verrichten van grote genpanels, waar de kans op nevenbevindingen groter is. Overigens is de toekomstvisie van de VKGN dat goed onderwezen orgaanspecialisten deze grotere genpanels ook vaker zelf aan zullen vragen.
- Vóór het verrichten van exoombreed of genoombreed onderzoek, waarvoor per definitie academische counseling aangewezen is.
- Presymptomatische diagnostiek.
  - Niet-genetisch presymptomatisch onderzoek: Het valt te overwegen voor al het presymptomatisch onderzoek, inclusief bijvoorbeeld beeldvorming in het kader van ADPKD of urineonderzoek bij Alport syndroom, patiënten te verwijzen naar een klinisch geneticus voor counseling van medische, psychologische en maatschappelijke implicaties van deze diagnostiek (zie ook paragraaf Maatschappelijke aspecten).
  - Genetisch presymptomatisch onderzoek: het aanvragen van deze DNA-diagnostiek is voorbehouden aan een klinisch geneticus en wordt slechts verricht na adequate genetische counseling.
  - Een gezond familielid/familielid zonder verschijnselen kan zich op het gesprek met de klinisch geneticus voorbereiden middels een keuzehulp te bereiken via: Keuzehulp presymptomatische diagnostiek
- Bij complexe stambomen, bijvoorbeeld:
  - Grote families. De geneticus kan bijvoorbeeld gemakkelijk in het familiedossier andere leden opsporen en is getraind in het omgaan met familiedynamiek.
  - Gevallen waarin mogelijk de genetische afwijking ergens in de familie al bekend is en het niet altijd nuttig en kosteneffectief is die mutatie in elke patiënt apart aan te tonen.
  - In families waarin er consequenties van familie-onderzoek zijn voor mensen die het niet willen weten. Een voorbeeld van dat laatste: grootmoeder is aangedaan, nog levende moeder is niet getest, dochter komt voor presymptomatisch onderzoek. Met een positieve uitslag is de tussenliggende moeder obligaat drager.
- Alle bovenstaande situaties vergen genetische counseling. Op die manier komt de kennis van voorkomen van een familiaire mutatie en de gevolgen daarvan terecht bij familieleden voor wie deze (medisch) relevant is.

- Timing van genetische diagnostiek

De timing van genetische diagnostiek kent twee aspecten: aan de ene kant de plaats van genetische diagnostiek in het uitwerken van de differentiaaldiagnose, en aan de andere kant de patiëntfactoren die aanleiding kunnen geven tot het verrichten van genetisch onderzoek.

Waar genetische diagnostiek voorheen met name werd verricht nadat de klinische diagnose praktisch al was gesteld, zijn er steeds meer redenen om de genetische DNA-diagnostiek naar voren te halen in het diagnostische traject:

- Ten eerste kan een genetische diagnose invasieve diagnostiek met name het nierbiopt overbodig maken. Dit geldt zeker in populaties met een vooraf hoge trefkans op een genetische nieraandoening. Denk hierbij o.a. aan een positieve familieanamnese voor genetische nieraandoeningen of nierfalen op jonge leeftijd.(7) (Suggestie: stadium 4/5 CKD vóór de leeftijd van 40 jaar zonder evidente diagnose.)
- Ten tweede zijn de kosten van genetische diagnostiek aan het dalen en daarmee wordt het steeds meer concurrerend met andere klinische diagnostiek.
- Ten derde kan in sommige gevallen een genetische oorzaak van een op het oog niet-primair genetische nierziekte niet worden uitgesloten op basis van alleen klinisch onderzoek.

De verschillende beweegredenen om DNA-diagnostiek te verrichten zijn ook nauw verbonden met de timing van deze diagnostiek in het leven van patiënten:

- Ten eerste kan DNA-diagnostiek natuurlijk helpen bij het stellen van een diagnose. Vaak is verdenking op een diagnose voldoende en verandert DNA-diagnostiek weinig aan de behandeling. Desondanks is in de afgelopen jaren steeds meer wetenschappelijk bewijs gevonden voor de toegevoegde waarde van een bewezen genetische diagnose in het sturen van therapeutische beslissingen. Een genetische diagnose kan voorkomen dat zinloze medicatie wordt gestart:
  - Bijvoorbeeld bij patiënten met een FSGS-beeld in het nierbiopt en mutaties in podocytgenen waarbij behandeling met steroïden geen toegevoegde waarde heeft.(14)
  - Ook is er een rol voor genetische diagnostiek bij de specifieke behandeling van patiënten met ADPKD met tolvaptan en mogelijk gaat deze rol toenemen in de komende jaren.(10,12,13).
  - Andere voorbeelden van genetische diagnoses die behandelconsequenties zouden kunnen hebben zijn Alport syndroom (*COL4A3-5*-gerelateerde aandoening, overwegen starten ACE-inhibitie) en sommige gevallen van aHUS.
  - Genetische diagnoses kunnen ook inzicht geven in de kans op recidiefaandoening in het transplantaat of oorspronkelijkeaandoeninggerelateerde transplantatie-problematiek, bijvoorbeeld anti-GBM bij Alport syndroom.
- Ten tweede kan DNA-diagnostiek relevante informatie geven bij patiënten die invulling willen geven aan een kinderwens. Ook bij aandoeningen die (nog) geen duidelijke behandeling kennen kan een genetische diagnose relevant zijn voor patiënten die gebruik zouden willen maken van prenatale diagnostiek of preïmplantatie genetische diagnostiek. Een genetische diagnose zou ook kunnen leiden tot afzien van kinderwens of het overgaan tot adoptie. In het verlengde hiervan kunnen ook broers of zussen van patiënten met een erfelijke nieraandoening duidelijkheid krijgen of ze de aandoening kunnen krijgen of doorgeven aan (toekomstige) kinderen. Een diagnose opent de deur naar adequate en heldere genetische familiecounseling.
- Ten derde kan genetische diagnostiek relevant zijn bij nierdonatie door een familielid. De aanwezigheid van een erfelijke aanleg die ook bij een potentiële donor uit de familie alsnog tot expressie kan komen kan een argument zijn bij het maken van de keuze om een familielid wel of niet te laten doneren.
- Ten slotte dient vermeld te worden dat los van alle medisch-inhoudelijke overwegingen, het voor sommige patiënten heel belangrijk kan zijn om inzicht te hebben in de oorzaak van een vaak zeer ingrijpende aandoening.

- Logistiek

DNA-diagnostiek waarvan de uitslagen gebruikt moeten kunnen worden als basis voor prenatale diagnostiek, preïmplantatie genetische diagnostiek of presymptomatische diagnostiek kan enkel worden verricht in gecertificeerde DNA-laboratoria; de meeste zijn verbonden aan de academische centra.

Voor gerichte gendiagnostiek kan nagekeken worden op www.DNAdiagnostiek.nl welke centra een specifieke test verrichten. Via deze site zijn ook de aanvraagformulieren te downloaden. Door de snelle ontwikkelingen lopen de aanvraagformulieren op de website nog wel eens iets achter op het actuele aanbod. Bij twijfel kunt u overleggen. U kunt overleggen met de laboratoriumspecialist klinische genetica verantwoordelijk voor de specifieke test (telefoonnummer via www.DNAdiagnostiek.nl), bij meer klinische vragen kunt u overleggen met een klinisch geneticus.

Zodra de uitslag bekend is wordt deze alleen naar de aanvrager (en eventuele kopiehouders) verstuurd. Andere behandelaren kunnen deze uitslag alleen met expliciete toestemming van patiënt opvragen (telefoonnummers via www.DNAdiagnostiek.nl).

Na het onderzoek blijft het overgebleven DNA tenminste 30 jaar- hoewel in de praktijk de levensduur van 3 generaties (~100 jaar) wordt aangehouden- bewaard in het betreffende laboratorium en kan gebruikt worden voor vervolgdiagnostiek en/of wetenschappelijk onderzoek indien de patiënt daar schriftelijke toestemming voor geeft. Er is een procedure om het materiaal te vernietigen indien gewenst. De aanvraag en de uitslagbrief dienen 115 jaar bewaard te worden.

- **Kosten**

Counseling door een klinisch geneticus en DNA-onderzoek zijn voor de verzekeraar aparte verrichtingen. DNA-onderzoek valt buiten de DOT-structuur. Beide behoren tot het basispakket, maar gaan wel ten koste van het eigenrisicobedrag (https://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Genetica).

Voor het onderzoeken van één gen wordt een standaardtarief van ongeveer €800,- in rekening gebracht. Voor het verrichten van NGS-diagnostiek wordt het dubbele standaardtarief gerekend. Gericht DNA-onderzoek naar een al in de familie bekende DNA-variant is goedkoper dan een enkel standaardtarief (prijspeil 2017).

- **Maatschappelijke aspecten**

Een (presymptomatische) diagnose kan consequenties hebben voor het afsluiten van verschillende verzekeringen. Er wordt in Nederland onderscheid gemaakt tussen te verzekeren bedragen onder en boven de zogenoemde 'vragengrens'. De vragengrens ligt voor levensverzekeringen op 268.125 euro, voor het eerste jaar arbeidsongeschiktheid op 38.877 euro (d.d. 2017).

Boven en onder de vragengrens

Moet iemand altijd klachten, verschijnselen en aandoeningen melden (zie voor presymptomatische DNA-diagnoses én een levensverzekering onder de vragengrens, hieronder).

Als iemand gezondheidsproblemen heeft van een erfelijke aandoening is die persoon wettelijk verplicht dit aan de verzekeraar te melden. Als de specialist de symptomen ziet als duidelijke kenmerken van de erfelijke aandoening moet iemand deze symptomen melden aan de verzekeraar. Ook als hij of zij verder nog geen klachten heeft. Of iets wel of niet een kenmerk is van een (erfelijke) aandoening is aan de expertise van een medicus. Zie ook: Melden aan verzekeraar

Bij bedragen onder de vragengrens:

- Hoeven gezonde mensen die een (presymptomatische) DNA-diagnose hebben dat niet te melden (er mag ook niet naar gevraagd worden).
- Mag er niet gevraagd worden naar aandoeningen in de familie.
- Hoeft een informatief gesprek bij een klinisch geneticus of andere medisch specialist niet gemeld te worden.

Bij bedragen boven de vragengrens:

Boven de vragengrens mag dit wel worden gevraagd, maar verzekeraars gaan daar verschillend mee om. Het is belangrijk voor patiënten om zich goed te laten informeren maar ook voor dokters die hierin adviseren om op de hoogte te zijn. Patiënten kunnen hierover voorgelicht worden bij een klinisch genetisch centrum. Meer informatie: https://erfelijkheid.nl/special/verzekeren, vanatotzekerheid.nl.

Bij autosomaal dominante aandoeningen die leiden tot eindstadium nierfalen is het – in het kader van gevolgen voor eigen verzekerbaarheid en consequenties voor kinderen – te overwegen om DNA-onderzoek te doen in de oudst beschikbare generatie in de familie, omdat daar vaak minder/geen nieuwe verzekeringen aangegaan hoeven te worden en het eigen risicoprofiel, als er eenmaal gevorderd nierfalen is, niet erg meer zal veranderen met een genetische diagnose. De gestelde genetische diagnose helpt bij het adequaat informeren van familieleden en gerichte diagnostiek kan dan zo nodig worden ingezet.

Verwijsindicaties

- **Waarheen verwijzen?**

Alle afdelingen klinische genetica (zijn academisch, maar via buitenpoliklinieken worden ook veel perifere ziekenhuizen bediend) leveren algemene nefrogenetische zorg (zie ook Poliklinieken klinische genetica).

Sinds 2015 zijn door de NFU expertisecentra voor zeldzame aandoeningen erkend, welke beschikbaar zijn voor overleg en verwijzingen. Zowel het UMC Utrecht (Expert Centre Hereditary and congenital nephrologic and urologic disorders), als het Radboudumc (Radboud Center Renal Disorders) heeft multidisciplinaire poliklinieken voor kinderen en volwassenen met complexe nierbeelden en/of een verdenking op een erfelijke nieraandoening. Bovendien zijn aan deze expertisecentra een multidisciplinair overleg (Radboud Center Renal Disorders) en een multidisciplinaire polikliniek zwangerschap en nieraandoeningen verbonden: voor pre-conceptieadvies, maar ook zwangerschapsbegeleiding (Polikliniek zwangerschap en nieraandoeningen UMC Utrecht). Het ErasmusMC heeft een multidisciplinair nefrogeneticaoverleg. Er zijn meer landelijk erkende expertisecentra op het gebied van specifieke zeldzame nieraandoeningen, de meest recente lijst staat op de website van Orphanet .

Begin 2017 is ERKNET, het Europese referentienetwerk voor zeldzame nieraandoeningen erkend door de Europese Unie (https://erknet.org). Binnen dit referentienetwerk kan informatie worden ingewonnen, bijvoorbeeld over individuele casus, van experts in die specifieke aandoening.

- **Verwijs-/overlegredenen: nog niet gestelde genetische diagnose bij verdenking genetische nieraandoening** ↑ ↓

Overleg met of verwijzing naar een klinisch geneticus is altijd mogelijk. Het is belangrijk om de eventuele klinische implicaties mee te nemen in de afweging om wel of niet genetisch onderzoek te verrichten. Redenen voor contact kunnen zijn de verdenking op een erfelijke nieraandoening of urinewegafwijking, bijvoorbeeld op basis van:

- Specifiek passend (biochemisch) fenotype
- Twijfel aan een klinische diagnose, bijvoorbeeld: “ADPKD”, maar kleine nieren
- Opvallend jonge/ opvallend ernstige casus
  - Suggestie: stadium 4/5 CKD vóór de leeftijd van 40 jaar zonder evidente diagnose
- Een nieraandoening in combinatie met:
  - Verstandelijke beperking
  - Dysmorfieën
  - Aangeboren afwijkingen
  - Aandoeningen van andere tracti (zie paragraaf 4, tenzij duidelijk verklaarbaar of prevalent)
  - Meerdere miskramen bij patiënt, partner, of moeder; kan een aanwijzing zijn voor een chromosoomafwijking; voornamelijk relevant in het kader van kinderwens
- >1 patiënt in de familie
  - Liefst binnen tweedegraads verwanten (zie overzicht bij familieanamnese)
  - Afhankelijk van grootte van stamboom en prevalentie van aandoening:
    - “Onverwacht hoge frequentie”. Bijvoorbeeld: Bij twee keer IgA nefropathie in grote familie: vooralsnog geen reden voor verwijzen, maar bij bijvoorbeeld 3 of meer aangedane eerstegraads familieleden, zou u dit wel kunnen overwegen. Dan moet overwogen worden, of er toch een (zeldzame) erfelijke variant van IgA nefropathie bestaat, of dat wellicht de diagnose in de familie bijgesteld kan worden.
    - Bij een duidelijk monogene aandoening, zoals in het geval van een Mendeliaanse of mitochondriële stamboom, is de kans groter een genetische diagnose te kunnen stellen.
    - Ook wanneer er geen duidelijke Mendeliaans of mitochondriëel overervingspatroon is, maar wel een herhaling van een zeldzaam beeld: denk dan aan een erfelijke oorzaak.
- Nierkanker i.c.m (zie ook: Richtlijn erfelijke tumoren)
  - Leeftijd:
    - 1 persoon (1e-graads) met nierkanker <45 jaar
    - 2 personen (1e en 2e-graads) met nierkanker <70 jaar
    - 3 personen (1e en 2e-graads) met nierkanker (https://www.erfelijkekanker.nl/zakkaartjes)
  - Bilaterale of multifocale maligniteit
  - Andere maligniteiten bij patiënt of familie (zie paragraaf 4)
  - Bijkomende verschijnselen bij patiënt of familie (zie paragraaf 4)
- Andere vormen van kanker (praktische zakkaartjes voor verwijscriteria bij vormen van kanker: https://www.erfelijkekanker.nl/zakkaartjes)
- Vragen met betrekking tot familieleden/kinderwens: extra argument
- Voor counseling ten behoeve van presymptomatische screening van gezonde familieleden, ook bij een verdenking op –maar nog niet bewezen- erfelijke aandoening

- **Verwijsredenen: een (door een nefroloog) reeds gestelde (genetische) diagnose** ↑ ↓

In principe bij elke afwijkende bevinding, dus een VUS/klasse-3-variant of diagnose/klasse-4- of 5-variant*

- Bij een diagnose: voor het informeren van de patiënt met betrekking tot de genetische aspecten van de aandoening, maar ook voor het in gang zetten van het informeren van familieleden en het bespreken van consequenties bij een eventuele kinderwens. De klinisch geneticus beschikt over goede infrastructuur hiervoor en heeft ervaring hiermee.
- Bij een VUS: de klinisch geneticus zal nagaan of er aanvullende onderzoeksmogelijkheden (o.a. segregatie-analyse) zijn waarna de VUS definitief als pathogeen beschouwd mag worden. Ook als dat niet lukt en er dus onzekerheid betreffende pathogeniciteit blijft, zal geadviseerd worden m.b.t. zowel genetische als nefrologische follow-up voor patiënt, maar zo nodig ook voor familieleden.

In het algemeen is het aan te raden om counseling door een klinisch geneticus aan te bieden bij een (nieuw vastgestelde) erfelijke aandoening. Uiteraard kunt u ook patiënten verwijzen die opnieuw vragen hebben, bijvoorbeeld in het kader van kinderwens, of die de erfelijkheidsaspecten van hun diagnose niet volledig begrijpen.

Verder kunt u verwijzen bij:

- Vragen over presymptomatische (DNA-)diagnostiek bij familieleden
  - Zeker bij minderjarigen
  - Let extra op aandoeningen waarvoor presymptomatische behandeling mogelijk geïndiceerd is, zoals Alport syndroom en ADPKD
- Kinderwens: informatie rondom de herhalingskans en de mogelijkheden voor het invullen van de kinderwens. De opstellers van deze handreiking zijn van mening dat, ook bij autosomaal dominante aandoeningen met een onset op volwassen leeftijd, patiënten en familieleden met 50% kans in de vruchtbare leeftijd in elk geval geïnformeerd dienen te worden omtrent mogelijkheden voor het invullen van een kinderwens en daartoe zeer laagdrempelig verwezen dienen te worden.
  - Vragen over herhalingskans
  - Vragen over prenatale diagnostiek
  - Vragen over preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD; zie voor korte toelichting bijlage 4 en PGDNederland.nl)
  - Dragerschapsonderzoek: voorlichting over testen van partner op dragerschap van een mutatie in het gen dat verantwoordelijk is voor de autosomaal recessieve aandoening van de patiënt. Denk er hierbij aan om te vragen naar consanguïniteit.
- NB als een aanstaande ouder – dus ook een aanstaande vader – (mogelijk) een aangeboren afwijking van de urinewegen heeft (gehad) is dat een indicatie voor een GUO (Geavanceerd Ultrageluid Onderzoek) gedurende de zwangerschap (rond 18-20 weken, met herhaling rond 32 weken). Dit is een uitgebreid echoscopisch onderzoeken. Dit is niet hetzelfde als het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO – de reguliere 20 weken echo). Dit onderzoek kan door een verloskundige in gang worden gezet, maar patiënt moet hier wel op geattendeerd worden.
- Familiedonatie bij onduidelijke/mogelijk genetische nieraandoening van ontvanger
- Bij opvallend grote fenotypische variabiliteit binnen een familie met één Mendeliaanse diagnose: speelt er nog een extra erfelijke aanleg doorheen? Zie bijvoorbeeld Bergmann *et al.,* (14)

- **Verwijsredenen: Uitslagen van genetische diagnostiek die buiten de expertise van de aanvrager vallen** ↑ ↓

Wanneer een nefroloog genetische diagnostiek heeft aangevraagd, is het in onderstaande gevallen in elk geval aan te raden naar een klinisch geneticus te verwijzen:

- Een klinische diagnose van een autosomaal recessieve aandoening, echter er wordt maar op één allel een mutatie gedetecteerd*. Dan is verwijzing raadzaam omdat het soms toch mogelijk is om een variant op het andere allel aan te tonen en omdat ook alleen dragerschap genetische counseling nodig kan maken in het kader van bijvoorbeeld kinderwens en consanguïniteit.
- Een klinisch sterke verdenking op een erfelijke nieraandoening of urinewegafwijking, maar waar bij de gekozen genetische diagnostiek geen afwijkingen worden gevonden. In dat geval is het misschien mogelijk dat met inzetten van bredere/andere diagnostiek wel een genetische diagnose wordt gevonden.
- Als er geen pathogene mutatie, maar een VUS (zie box) wordt gevonden*, hetzelfde geldt voor CNVs met onbekend effect. NB een VUS mag niet uitgelegd worden als een diagnose.
- Als er een nevenbevinding wordt gedaan* (zie box).
- Als er aanwijzingen zijn voor een grote(re) CNV (zie box), die meer bevat dan alleen het specifieke gen van interesse* (zie ook 'Aanvullend onderzoek').

*Uitgaand van het adagium dat elke afwijkende uitslag een verwijsindicatie vormt, is deze opsplitsing enigszins arbitrair.

In bijlage 5 vindt u nuttige aanvullende literatuur en websites.

Referenties

1. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations ingirls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2003; 14: 2603–2610.
2. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet (London, England) 2010; 375: 1287–1295.
3. Devuyst O, Knoers NVAM, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. Lancet (London, England) 2014; 383: 1844–1859.
4. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Nature reviews. Nephrology 2015; 11: 76–87.
5. Eckardt K-U, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification,and management–A KDIGO consensus report. Kidney international 2015; 88: 676–683.
6. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. Nature reviews. Nephrology 2016; 12: 133–146.
7. van Eerde AM, Krediet CTP, Rookmaaker MB, van Reekum FE, Knoers NVAM, Lely AT. Pre-pregnancy advice in chronic kidney disease: do not forget genetic counseling. *Kidney international*2016; 90: 905–906.
8. Stokman MF, Renkema KY, Giles RH, Schaefer F, Knoers NVAM, van Eerde AM. The expanding phenotypic spectra of kidney diseases: insights from genetic studies. Nature reviews. Nephrology 2016; 12: 472–483.
9. Bergmann C. Recent advances in the molecular diagnosis of polycystic kidney disease. Expert review of molecular diagnostics 2017; 17: 1037–1054.
10. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2018; 29: 13–23.
11. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. Nature reviews. Nephrology2018; 14: 83–104.
12. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidneydisease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 2016; 31: 337–348.
13. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 2017;
14. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Bruchle N et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011; 22: 2047–2056.

Bijlagen

- Bijlage 1 - Monogene en polygene aandoeningen

Degrees of genetic causality and power of molecular genetic diagnostic tests in monogenic and polygenic diseases

	Recessive monogenic diseases	Dominant monogenic diseases	Polygenic diseases
Genetic causality	Strong	Intermediate	Weak
Penetrance	Full	Sometimes incomplete	Weak
Predictive power of mutation analysis	Almost 100%	Strong*	Weak
Onset	Fetus, child, adolescent	Adult	Adolescent, adult
Molecular genetic approaches	Direct exon sequencing of known disease genes	Direct exon sequencing of known disease genes	Only assignment of relative risk possible
Frequency	<1 in 40 000 (rare)	<1 in 1000 (rare)	<1 in 5 (frequent)
Data usually derived from	Gene mapping and gene identification	Gene mapping and gene identification	Genome-wide association studies
Confirmation in animal model	Very feasible	Feasible	Difficult

*Except for incomplete penetrance and variable expression.

NB Overervingswijzen die hier niet genoemd worden zijn geslachtsgebonden en mitochondriële overerving.(2)

- **Bijlage 2 - Indeling monogene aandoeningen naar belangrijkste manier van presentatie**

NB deze tabellen vormen een illustratie, maar zijn **q.q. gedateerd en incompleet**. Overgenomen uit Hildebrandt *et al.,* 2010. (2) Zie ook Devuyst *et al.,* 2014. (4)

Proteïnurie

Phenotype	OMIM number	MOI	Characteristic signs and features	Gene(s), gene product(s)
SRNS: Congenital (Finnish type)	256 300	AR	Congenital nephrotic syndrome, CKD	*NPHS1*, nephrin
SRNS: Type 2	600 995	AR	SRNS, FSGS, CKD	*NPHS2*, podocin
SRNS: Type 3	610 725	AR	SRNS (SSNS), DMS, FSGS, CKD	*PLCE1*, phospholipase C ε
SRNS: Type 4	600 995	AR (AD)	SRNS, FSGS	*CD2AP*, CD2-associated protein
SRNS: Pierson's syndrome	609 049	AR	SRNS and microcoria	*LAMB2*, laminin β2
SRNS: Adult-onset	600 995	AD	Adult-onset SRNS, FSGS, CKD	*ACTN4*, α-actinin-4
SRNS: Adult-onset	603 965	AD	Adult-onset SRNS, FSGS, CKD	*TRPC6*, transient receptor potential cation channel C6
Denys-Drash's syndrome, Frasier's syndrome	194 080	AD	Wilms' tumour, pseudohermaphroditism, nephrotic syndrome	*WT1*, WT suppressor gene 1
Nail-patella syndrome	161 200	AD	Nail dysplasia, absent patella, SRNS	*LMX1B*, LIM homeodomain protein
Schimke's immuno-osseous dystrophy	242 900	AR	Bone abnormalities, immunodeficiency, SRNS	*SMARCAL1*, HepA-related protein
Mitochondrial disorders with SRNS	607 426	AR	SRNS with or without neurological impairment or SND	*COQ2*, p-hydroxybenzoate-polyprenyltransferase; *PDSS2*, prenyl diphosphate synthase; *MTTL1*, mitochondrially encoded tRNA leucine 1

Lysosomal disorders with SRNS	254 900	AR	Action myoclonus, SRNS, CKD	*SCARB2*, lysosomal integral membrane protein
Glomerulopathy with fibronection deposits	601 894	AD	Proteinuria, distal RTA	*FN1*, fibronectin 1
Alport's syndrome	301 050	XD	Nephritis, SND, CKD	*COL4A5*, α5(IV) collagen
Alport's syndrome with leiomyomatosis	308 940	XD	Alport's syndrome with leiomyomatosis, CKD	*COL4A6*, α6(IV) collagen
Alport's syndrome	203 780	AR	Alport's syndrome or benign familial haematuria	*COL4A3*, α3(IV) collagen
Alport's syndrome	120 131	AR	Nephritis, SND, CKD	*COL4A4*, α4(IV) collagen

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man database. MOI=mode of inheritance. SRNS=steroid-resistant nephrotic syndrome. AR=autosomal recessive. AD=autosomal dominant

CKD=chronic kidney disease. FSGS=focal segmental glomerulosclerosis. SSNS=steroid-sensitive nephrotic syndrome. DMS=diffuse mesangial sclerosis. SND=sensorineural deafness. RTA=renal tubular acidosis. XD=X-linked dominant.

Transabdominale echo: cysten, echodensiteit of tumor

Phenotype	OMIM number	MOI	Characteristic signs and features	Gene(s), gene product(s)
ADPKD type 1	601 313	AD	Polycystic kidneys, liver cysts, brain aneurysms, CKD	*PKD1*, polycystin 1
ADPKD type 2	173 910	AD	Polycystic kidneys, CKD	*PKD2*, polycystin 2
ARPKD	263 200	AR	Polycystic kidneys, liver fibrosis, CKD	*PKHD1*, fibrocystin and polyductin
Nephronophthisis types 1-9	256 100	AR	Polyuria, polydipsia, anaemia, CKD	*NPHP1* to *NPHP9*, nephrocystin types 1–9

types 1-9				
Medullary cystic kidney disease	174 000	AD	Adult-onset CKD, hyperuricaemia, FJHN	*UMOD*, Tamm–Horsfall protein
Meckel-Gruber's syndrome	249 000,	AR	Polycystic kidneys, multiple-organ dysplasia, perinatal lethal	*MKS1*;
	607 361			*MKS3*, meckelin (also allelic with NPHP genes)
Bardet-Biedl's syndrome types 1–12	209 900	AR	Retinitis pigmentosa, polydactyly, mental retardation, hypogenitalism, and obesity	*BBS1* to *BBS12*, Bardet-Biedl's syndrome proteins
Tuberous sclerosis type 1	191 100	AD	Renal angiomyolipomas, skin changes, seizures	*TSC1,* hamartin
Tuberous sclerosis type 2	191 092	AD	Renal angiomyolipomas, skin changes, seizures	*TSC2*, tuberin
von-Hippel-Lindau's disease	193 300	AD	Lindau tumour, retinal angiomatosis, pheochromocytoma, renal tumour	*VHL*, tumour suppressor gene g7
Wilms'-tumour-aniridia syndrome	194 072	AD	Wilms' tumour, aniridia, growth retardation	*WT1*, WT suppressor gene 1
Papillary renal cell carcinoma	164 860	AD	Papillary renal cell carcinoma	*MET*, hepatocyte growth factor receptor

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man database. MOI=mode of inheritance. ADPKD=autosomal dominant polycystic kidney disease. AD=autosomal dominant.

CKD=chronic kidney disease. ARPKD=autosomal recessive polycystic kidney disease. AR=autosomal recessive. FJHN=familial juvenile hyperuricaemic nephropathy.

Polyurie of tubulair verlies van elektrolyten, glucose, aminozuren, of overig metabool

Phenotype	OMIM number	MOI	Characteristic signs and features	Gene symbol(s), gene product(s)	Tubule segment expressing transporter or channel
Renal glucosuria	182 380	AR	Renal glycosuria types A and B, glucose and galactose malabsorption	*SLC5A2*, sodium-glucose cotransporter 2;	Proximal
	233 100			*SLC5A1*, sodium-glucose cotransporter 1	
Proximal RTA	259 730	AR	Proximal RTA with extrarenal abnormalities	*CA2*, carbonic anhydrase 2;	Proximal tubule
	604 278			*SLC4A4*, sodium-bicarbonate cotransporter 4	
Hypophosphataemic rickets	307 800,	XD,	Vitamin-D-resistant rickets with or without hyocalciuria	*PHEX*, endopeptidase;	Proximal tubule
	241 530	AR		*SLC34A3*, sodium-phosphate cotransporter, (also FGF23, DMP1)	
Bartter's syndrome types 1–4	601 678	AR	Hypokalaemic alkalosis, hypercalcuria, polyuria, growth retardation	*SLC12A1*, sodium-potassium-chloridetransporter;	mTAL
	241 200,			*CLCNKB*, chloride channel Kb;	
	607 364			*KCNJ1*, potassium inwardly rectifying channel;	
	602 522			*BSND*, barttin	

Gitelman's syndrome	263 800	AR	Hypocalciuria, hypomagnesaemia, hypotension	*SLC12A3*; thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter	DCT
Hypomagnesaemia	248 250	AR	Hypomagnesaemia, nephrocalcinosis, CKD, seizures	*CLDN16*; claudin 16	DCT
Hypomagnesaemia	154 020	AD	Hypomagnesaemia, seizures	*FXYD2*, FXYD domain containing ion transport regulator 2	DCT
Liddle's syndrome	177 200	AD	PHA, hypertension	*SCNN1B*, SCNN1G, sodium channel gain of function	Collecting duct
Gordon's syndrome (PHA type 2)	145 260	AD	PHA type 2, increase in concentrations of potassium and chloride ions, acidosis, hypertension	*WNK4*, WNK kinase 4; *WNK1*, WNK kinase 1	Collecting duct
PHA type 1	264 350 (renal type)	AD	PHA type 1, concentration of sodium ions decreased, and potassium ions increased	*SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G,* sodium channel loss of function	Collecting duct
PHA type 1	264 350 (multiple type)	AR	PHA type 1, concentrations of sodium ions decreased, and potassium ions increased	*LCORL*, mineralocorticoid receptor	Collecting duct
SeSAME syndrome	612 780	AR	Seizures, SND, ataxia, mental retardation, electrolyte wasting	*KCNJ1*, potassium channel	Collecting duct
Distal RTA	267 300	AR	Distal RTA, nephrocalcinosis, SND, growth failure, osteomalacia	*ATP6B1, ATP6N1B,*vacuolar ATPase units	Collecting duct
	602 722				
Distal RTA type 1	179 800	AD	Distal RTA with haemolytic anaemia	*SLC4A1*; erythrocyte band 3 (anion exchanger 1)	Collecting duct

Diabetes insipidus, nephrogenic	304 800	XD	Polyuria, polydipsia	*AVPR2*, arginine vasopressin receptor 2;	Collecting duct
	222 000	AR		*AQP2*, aquaporin-2	
Cystinosis	219 800	AR	Renal Fanconi's syndrome, photophobia, reduction in thyroxine concentrations	*CTNS*, lysosomal membrane protein	Secondary
Lowe's syndrome	309 000	XR	Cataract, vitamin D-resistant rickets, mental retardation, RTA, CKD	*OCRL1*, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase	Secondary
Haemolytic uraemic syndrome, atypical	235 400	AR	Thrombocytopenia, haemolytic anaemia, acute renal failure	*CFH*, complement factor H; *CFHR1*, complement factor H-related 1; *CFHR3*, complement factor, H-related 3; *CD46*; *ADAMTS13* (AD)	Secondary
Fabry's disease	301 500	XR	Angiokeratoma, FSGS, adult-onset CKD	*GLA*, α-galactosidase A	Secondary

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man database. MOI=mode of inheritance. AR=autosomal recessive. RTA=renal tubular acidosis. XD=X-linked dominant. XR=X-linked recessive.

mTAL=medullary thick ascending limb. DCT=distal convoluted tubule. CKD=chronic kidney disease. AD=autosomal dominant. PHA=pseudohypoaldosteronism. SeSAME=seizures, sensorineural deafness , ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance. SND=sensorineural deafness. Secondary=secondary tubulopathy due to cell damage. FSGS=focal segmental glomerulosclerosis.

Nefrolithiasis / nefrocalcinose

Phenotype	OMIM number	MOI	Characteristic signs and features	Gene symbol, gene product
Cystinuria, type 1	220 100	AR	Cystin calculi	*SLC3A1*, solute carrier family 3

Cystinuria, non-type 1	604 144	AR	Cystin calculi	*SLC7A9*, solute carrier family 7
Dent's disease	300 009	XR	Nephrolithiasis, nephrocalcinosis, renal Fanconi's syndrome	*CLCN5*, renal chloride channel
Primary hyperoxaluria type 1	259 900	AR	Nephrolithiasis, CKD	*AGXT*, alanineglyoxylate aminotransferase
Primary hyperoxaluria type 2	260 000	AR	Nephrolithiasis	*GRHPR*, glyoxylate reductase
Lysinuric protein intolerance	222 700	AD	Nephrolithiasis, phosphate wasting, osteopenia	*SLC9A3R1*, solute carrier family 9
Adenine-phosphoribosyl-transferase deficiency	102 600	AR	Nephrolithiasis	*APRT*, adenine phosphoribosyl transferase
Xanthinuria	278 300	AR	Nephrolithiasis, xanthine calculi	*XDH*, xanthine dehydrogenase
Distal renal tubular acidosis	179 800	AD	Nephrolithiasis, rickets	*SLC4A1*, solute carrier family 4
OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man database. MOI=mode of inheritance. AR=autosomal recessive. XR=X-linked recessive.				
CKD=chronic kidney disease. AD=autosomal dominant.				

CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)

Phenotype	OMIM number	MOI	Renal features	Extrarenal features	Gene(s), product(s)
CAKUT	601 090	AD	CAKUT	Iridiodysgenesis	*FOXC1*, forkhead transcription factor C1
Renal agenesis	191 830	AD	Renal agenesis, adysplasia, vesicoureteral	Allelic with MEN2A, facial defects	*RET*, ret proto-oncogene;

			reflux		
	611 559				*UPK3A*, uroplakin 3A
RHD	112 262	AD	RHD	Microphthalmia, cleft lip	*BMP4*, bone morphogenetic protein 4;
	604 994				*SIX2*, sine oculis 2
Multicystic renal dysplasia	602 868	AD	Multicystic renal dysplasia	–	*CDC5L*, cell division cycle 5;
	600 390				*USF2*, upstream transcription factor 2
Vesicoureteral reflux	602 431	AD	Vesicoureteral reflux	Subtle facial and limb defects	*ROBO2*, roundabout 2;
	603 746				*SLIT2*, slit homologue 2
Branchio-otorenal syndrome	601 653	AD	CAKUT, RHD, vesicoureteral reflux	Deafness, ear malformation, branchial cysts	*EYA1*, eyes absent homologue 1;
	159 980				*MYOG*, myogenin;
	601 205				*SIX1*, sine oculis 1;
	600 963				*SIX5*, sine oculis 5
Fraser's syndrome	607 830	AR	Renal agenesis, RHD	Cryptophthalmos-syndactyly syndrome	*FRAS1*, extracellular matrix protein;
	608 945				*FREM2*, FRAS1-related extracellular matrix protein
Hypoparathyroidism, deafness, renal	146 255	AD	CAKUT	Hypoparathyroidism, deafness, and renal	*GATA3*, GATA binding protein 3

deafness, renal syndrome				deafness, and renal defects	protein 3
Kallman's syndrome	308 700	AD	Renal agenesis	Anosmia, hypogenitalism	*KAL1*, anosmin
Renal coloboma syndrome	167 409	AD	CAKUT (vesicoureteral reflux, RHD)	Retinal coloboma	*PAX2*, paired box gene 2
Renal cysts and diabetes syndrome, GCKD	137 92	AD	RHD, cysts	Maturity-onset diabetes of the young type 5 diabetes, genital anomalies, GCKD	*HNF1B*, transcription factor 2
	609 886				
SHFM	603 273	AD	Urethral malformation	SHFM	*BMP7*, bone morphogenetic protein 7;
	600 028				*DLX5*, distal-less homeobox 5;
	600 030				*DLX6*, distal-less homeobox 6;
	603 273				*TP63*, tumour protein p63
Townes-Brocks' syndrome	107 480	AD	Renal agenesis, RHD	Limb, ear, anal abnormalities	*SALL1*, sal-like 1

OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man database. MOI=mode of inheritance. AD=autosomal dominant. RHD=renal hypodysplasia. AR=autosomal recessive.

GCKD=glomerulocystic kidney disease. SHFM=split-hand and split-foot malformation.

Phenotype	Synonyms	Genes	link to FACD
Birt-Hogg-Dubé syndrome	BHD, Fibrofolliculomas with Trichodiscomas and Acrochordons, incl.: Hornstein-Knickenberg syndrome, Perifollicular Fibromatosis	*FLCN*	Show details
von Hippel-Lindau disease	VHL	*VHL*	Show details
Hereditary Papillary Renal Carcinoma (type 1)	HPRC, Hereditary Papillary Renal Cell Cancer	*MET, MITF*	Show details
Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer	HLRCC, Reed syndrome, Hereditary Multiple Leiomyomata of Skin and Uterus	*FH*	Show details
Familial Wilms' tumor		*FWT1/WT4#, FWT2#, WT1*	Show details
Wilms' tumor-Aniridia-ambiguous Genitals-mental Retardation	WAGR syndrome	*cgd(11p), PAX6, WT1*	Show details
Tuberous Sclerosis	TS, Tuberous Sclerosis Complex, TSC, Bourneville-Pringle disease	*TSC1, TSC2*	Show details
Cowden syndrome	CS, Cowden disease, Multiple Hamartoma Syndrome, incl.: Lhermitte-Duclos; part of PTEN hamartoma tumour syndrome (PHTS) / PTEN-MATCHS, Cowden-like syndrome	*ATK1, KILLIN, PIK3CA, PTEN, SDHB, SDHD*	Show details
Familial Paragangliomas	Hereditary Glomus Tumors, Familial Paragangliomas, Hereditary Paragangliomas, type 1-3: PGL1, PGL2, PGL3, incl. Familial Carotid Body Paraganglioma and Sensorineural Hearing Loss	*SDHA, SDHAF2/SDH5, SDHB, SDHC, SDHD*	Show details

	Sensorineural Hearing Loss		

- **Bijlage 4 - Preïmplantatie genetische diagnostiek**

Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD; “embryoselectie”) wordt in Nederland sinds 1995 aangeboden. Het is één van de alternatieven die paren met een verhoogde kans op een kind met een monogene aandoening hebben voor het invullen van hun kinderwens.

Het betreft een IVF/ICSI procedure waarbij een embryo zonder de familiaire aanleg wordt geselecteerd middels genetisch onderzoek op één cel van een blastomeer (drie dagen na bevruchting).

PGD is alleen mogelijk als er eerst een zekere genetische diagnose gesteld is. Bij nefrogenetische aandoeningen is dit laatste steeds beter mogelijk.

Voordat PGD wordt gestart is eerst goedkeuring voor de aandoening in kwestie nodig van de nationale indicatiecommissie. Aanvankelijk werd PGD alleen verricht bij paren met een verhoogd risico op een kind met een ernstige lichamelijke aandoening en of verstandelijke beperking op de baby- of kinderleeftijd. In recentere jaren zijn echter ook aandoeningen met een volwassen debuut en variabele expressie goedgekeurd. Dit, in combinatie met de toegenomen aantal geïdentificeerde genen voor nieraandoeningen en de toegenomen PGD capaciteit, betekent dat PGD kan worden aangeboden aan paren met een verhoogde kans op een kind met een nieraandoening, ook met debuut op volwassen leeftijd.

Tot en met 2015 zijn 2762 paren gestart met een PGD procedure, waarvan in totaal 58 vanwege een erfelijke nieraandoening. In totaal zijn er 85 cycli uitgevoerd, die geleid hebben tot 21 doorgaande zwangerschappen. Er zijn meer paren verwezen (n=143) dan gestart met een cyclus. (www.PGDNederland.nl)

De meeste paren die zijn verwezen waren drager van een mutatie in *PKD1*. Enkele andere voorbeelden zijn de ziekte van Alport (n=17) en nefrogene diabetes insipidus (n=6), maar ook hereditaire FSGS door een *INF2* mutatie (n=2) of de ziekte van Wilson (n=1). Tevens zijn medullaire cystenieren door een *MUC1* mutatie een reden geweest om met patiënten een verwijzing naar het PGD-team aan te bieden.

De verwijzing voor PGD gaat altijd via een klinisch geneticus. Het genetisch onderzoek op één cel wordt verricht in het Maastricht UMC+, de nationale vergunninghouder. Het UMCG, UMC Utrecht en het AMC zijn transportcentra, waar patiënten de IVF procedure kunnen doorlopen. Deze vier centra werken samen in “PGD Nederland”. Ook klinisch genetici in andere centra kunnen met patiënten een eerste informerend gesprek over PGD hebben en hen desgewenst daarna verwijzen.

Paren met een erfelijke nieraandoening dienen tijdig geïnformeerd te worden over de verschillende alternatieven omtrent het invullen van kinderwens, waaronder PGD, omdat het (van het beginnen met aantonen van een genetische diagnose tot aan een eerste terugplaatsing) lang kan duren. Patiënten met interesse in/vragen over het invullen van hun kinderwens kunnen verwezen worden naar een klinisch geneticus. Een minderheid van de paren kiest uiteindelijk voor PGD.

- **Bijlage 5 - Verder lezen**

Boek

Genetic Diseases of the Kidney, eerste editie 2009, Edited by: Richard P. Lifton, Stefan Somlo, Gerhard H. Giebisch and Donald W. Seldin, ISBN: 978-0-12-449851-8

Websites

Patiënteninformatie (ook nuttig voor verwijzers)

- Brochure NVN: Erfelijkheid en Nieraandoeningen
- PGD Nederland
- nl, de hele website biedt nuttige informatie
  - In het bijzonder de special over verzekeringen en erfelijke aandoeningen is een aanrader: nl – Verzekeringen
  - Ook de patiënteninformatie over en keuzehulp met betrekking tot presymptomatische diagnostiek is bijzonder informatief: nl – Presymptomatische diagnostiek
- Brochure UMC Utrecht – erfelijkheidsonderzoek: de procedure *
- Speciaal voor kinderen is er de Nederlandse website met informatie over erfelijke aandoeningen Ikhebdat.nl *
- Het Georganiseerd Landelijk Overleg Begeleiding Erfelijkheidsadvisering (GLOBE) biedt brochures over het omgaan met erfelijke aandoeningen in de familie en belangrijke vragen daarbij, zoals 'Wil ik het wel weten?' en 'Verzekeren en erfelijkheid'*.

Klinische (nefro-)genetische zorg en diagnostiek

- Overzicht poliklinieken klinische genetica (inclusief buitenpoli's): https://vkgn.org/voorlichting/poliklinieken-klinische-genetica/
- Expertise centra (met poliklinieken voor erfelijke nieraandoeningen):
  - UMC Utrecht (inclusief verwijsinformatie polikliniek erfelijke nieraandoeningen)
  - Radboud UMC (inclusief verwijsinformatie polikliniek erfelijke nieraandoeningen)
  - Polikliniek zwangerschap en nieraandoeningen UMC Utrecht
  - Overzicht NFU expertisecentra
  - Europees referentie netwerk voor zeldzame nieraandoeningen (ERKNET)

Medisch inhoudelijk

- Genereviews: Informatie over een keur aan erfelijke aandoeningen: *
- Orphanet: portaal site voor zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen:
  - Orphanet *
  - Orphanet Emergency Guidelines *
- NHGRI Elements of Morphology: Website over en verwijzing naar artikelen over gestandaardiseerde nomenclatuur voor dysmorfieën
- https://www.erfelijkekanker.nl/zakkaartjes Verwijsindicaties bij verschillende vormen van kanker
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim Online Mendelian Inheritance in Man database
- https://familialcancerdatabase.nl/ Informatie over tumorsyndromen en symptomen browser *
- Richtlijn erfelijke tumoren

* Niet expliciet genoemd in dit document

- Iedere (kinder)nefroloog is bevoegd om DNA-onderzoek aan te vragen, bij patienten met symptomen van een erfelijke ziekte, waarbij bekwaamheid met betrekking tot pre- en posttest counseling en vertrouwdheid bij de interpretatie van de uitslagen doorslaggevend zijn.
- Genetische diagnostiek van enkele genen of kleinere fenotype-gerichte genpanels kan (maar hoeft niet) door een goed geïnformeerde (kinder)nefroloog zelf aangevraagd worden.
- Patiënten met een afwijkende uitslag van het DNA-onderzoek (diagnose of VUS, maar bijvoorbeeld ook een negatieve uitslag bij een sterke verdenking) worden in principe verwezen (maar in elk geval overlegd) met een klinisch geneticus voor counseling en/of nader onderzoek.
- Het aanvragen van presymptomatische DNA-diagnostiek is voorbehouden aan een klinisch geneticus en wordt slechts verricht na adequate genetische counseling.
- Het verdient aanbeveling aansluiting te vinden bij een multidisciplinair nefrogenetica overleg waar, al dan niet op ad hoc basis, casuïstiek wordt besproken. Ook vragen over wel/niet verwijzen en als wel naar welke specialist, kunnen uitstekend worden ingebracht in een dergelijk overleg.

Bijlagen

Figuur-1 (150 KB) **0**

Morfologie-1 (3 MB) **0**

Morfologie-3 (14 KB) **0**

morfologie2 (24 KB) **0**