

Informatie over mutaties in het CLCN4 gen

Wat houdt een mutatie in het CLCN4 gen in?

Verschijnselen van een mutatie in het CLCN4 gen zien we voornamelijk bij mannen. Deze mannen hebben een verstandelijke beperking, die in ernst kan variëren van borderline-mild tot ernstig. Ook binnen één familie kan de ernst wisselen. Een deel van de mannen (~50%) heeft epilepsie, welke in veel gevallen moeilijk behandelbaar is. Daarnaast is er frequent sprake van autisme spectrum kenmerken. Andere gedragsproblemen die vaker voorkomen zijn hyperactiviteit, agressie en/of stemmingswisselingen. Er zijn ook mannen die erg introvert zijn of geen gedragsproblemen hebben. Bij veel mannen met CLCN4 mutaties was er sprake van een slappe spierspanning als kind. Soms worden er afwijkingen in de hersenen gevonden met een MRI.

Bij vrouwen met een mutatie in het CLCN4 gen zijn er meestal geen of weinig verschijnselen. De kans op verschijnselen lijken groter te zijn wanneer de mutatie nieuw is ontstaan bij de vrouw, dan wanneer de mutatie overgeërfd wordt vanuit de familie. De ernst van de verschijnselen bij vrouwen is variabel en kan ook binnen één familie verschillen. Er is bij vrouwen verstandelijke beperking in combinatie met epilepsie beschreven, maar vaker uit het zich in milde leerproblemen en/of gedragsproblemen.

Welke medische adviezen zijn er?

Er is geen behandeling mogelijk voor een CLCN4 mutatie. Wanneer er sprake is van epilepsie dan zal dit behandeld worden door een (kinder)neuroloog. Wanneer er sprake is van gedrags- of psychiatrische problemen dan kan betrokkenheid van een arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG-arts) of (kinder) psychiater wenselijk zijn.

Wat is de oorzaak?

Het CLCN4 gen bevat de erfelijke code voor een chloorkanaal dat in veel lichaamscellen, waaronder hersencellen, zit. Het is nog niet bekend hoe een defect van dit chloorkanaal leidt tot verstandelijke beperking en epilepsie.

Hoe erft een CLCN4 mutatie over?

De mutatie in het CLCN4 gen erft X-gebonden over. Bij X-gebonden overerving ligt het gen (erffactor) voor de aandoening op het X-chromosoom. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, mannen hebben een X- en een Y-chromosoom. De meeste vrouwen die draagster zijn van een afwijking in een gen op het X-chromosoom hebben geen of heel milde verschijnselen van de aandoening. Dit wordt verklaard doordat zij nog een tweede X-chromosoom hebben met een normaal gen. Soms hebben draagster wel verschijnselen. Het is niet precies bekend waarom sommige vrouwen wel verschijnselen hebben.

Een man met een afwijking in een gen op het X-chromosoom zal de aandoening hebben. Hij heeft maar één X-chromosoom, dus heeft geen X-chromosoom met een normaal gen.

Wat betekent dit voor familieleden

Kinderen van een draagster (vrouw) met een mutatie in het CLCN4-gen hebben ieder 50% (1 op 2) kans op de aanleg voor de aandoening. In dat geval zal een dochter draagster zijn en zal een zoon de aandoening hebben. De kans op een zoon met de aandoening is bij iedere zwangerschap 25% (1 op 4). Er bestaat een kans dat ook een dochter van een draagster hiervan verschijnselen krijgt.

Een man met een X-gebonden aandoening geeft een mutatie in het CLCN4-gen altijd door aan zijn dochters. Zij zijn dan draagster. Zonen van een man met een X-gebonden aandoening hebben geen kans op de mutatie in het CLCN4-gen. Zij krijgen van hun vader altijd het Y-chromosoom.

Wat zijn mogelijkheden bij een kinderwens?

Er zijn verschillende keuzemogelijkheden voor invulling van (eventuele) kinderwens. Een eerste mogelijkheid is het accepteren van het risico, proberen om zwanger te worden en geen onderzoek te laten doen. Andere mogelijkheden zijn onderzoek naar de erfelijke aandoening bij het ongeboren kind tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Deze mogelijkheden worden hieronder verder toegelicht. Andere overwegingen zijn eicel- of spermadonatie, adoptie, of afzien van (verdere) kinderen. Zie hiervoor ook: <https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

Prenatale diagnostiek:

Prenatale diagnostiek kan plaatsvinden voor middel van een vlokentest vanaf de 12de week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf de 16e week. Hierbij worden afgenomen waarin DNA-onderzoek wordt gedaan. De uitslag is na ongeveer twee tot drie weken bekend. Er is een kleine kans op een miskraam: ongeveer 0,2% (2 op 1000) bij de vlokentest en ongeveer 0,1% bij de vruchtwaterpunctie (1 op 1000). Als uit het onderzoek blijkt dat het ongeboren kind de aandoening heeft kan worden overwogen om de zwangerschap te beëindigen.

PGD: Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

Bij PGD vindt DNA-onderzoek plaats in het embryo, voordat er sprake is van een daadwerkelijke zwangerschap. Hiervoor worden via reageerbuisbevruchting (IVF) meerdere embryo's tot stand gebracht. Alleen embryo's zonder de aanleg komen in aanmerking voor terugplaatsing. Voor meer informatie over PGD verwijzen wij u graag naar www.pgdnederland.nl.

Waar vind ik meer informatie?

U kunt meer informatie over deze aandoening vinden op <https://humandiseasegenes.nl/clcn4gene/>. Ook bestaat er een Facebook groep die is opgericht voor familieleden en mensen met een mutatie in het CLCN4 gen. Deze groep heeft de naam CLCN4 Families.