

OPHTHALMOGENETICA WERKGROEP  
RADBODUMC EN MUMC+

# Monogenetische niet- syndromale oogziekten

---

## Zorgpad

Versie 3  
3/1/2025

Auteurs:

Dr. L. Haer-Wigman, laboratorium specialist klinische genetica (Radboudumc)

Dr A.T. Vulto-van Silfhout, klinisch geneticus (Radboudumc en MUMC+)

Dr. M. Sinnema, klinisch geneticus (MUMC+)

P.P.A. Dhooge, arts-promovendus oogheelkunde (Radboudumc)

Prof. dr. C.B. Hoyng, oogarts (Radboudumc)

Prof. dr. C.C.W. Klaver, oogarts (Radboudumc)

E.H. Runhart, arts-promovendus oogheelkunde (Radboudumc)

Dr. J.H.M. Schuurs-Hoeijmakers, klinisch geneticus (Radboudumc)

## Inhoud

Voorwoord .....	4
Inleiding.....	4
Flowschema genetisch zorgtraject monogenetische niet-syndromale visusstoornissen .....	5
Zorgverlening .....	5
Bepalen klinisch beeld door oogarts .....	5
Erfelijkheidsadvies door klinisch geneticus .....	5
Erfelijke oogziekten en oogheekundige diagnostiek.....	6
Myopie.....	6
Retinale dystrofieën .....	6
Ziekte van Stargardt .....	6
Maculaire dystrofie .....	7
Retinitis pigmentosa.....	7
Albinisme.....	7
Leber Congenitale Amaurose .....	7
Oogziekte van Bornholm en blauwe kegel monochromasie.....	8
Familiare vitreoretinopathie .....	8
Opticus atrofie .....	8
Congenitaal cataract/staar .....	9
Cornea afwijkingen .....	9
Congenitaal glaucoom .....	9
Aanlegstoornis van de ogen .....	9
Retinale capillaire hemangiomen .....	10
Genetische diagnostiek.....	10
Genetische bevestiging diagnose .....	11
Segregatieanalyse .....	13
Presymptomatisch DNA onderzoek.....	14
Dragerschaponderzoek.....	14
Prenatale genetische diagnostiek.....	15
Pre-implantatie genetische test .....	15
Behandeling .....	15
Behandeling van complicaties .....	16
Operatie.....	16
Gentherapie.....	16
Wetenschappelijk onderzoek.....	16
Genetische oorzaak .....	16
Therapieën.....	17

## Voorwoord

In dit document is het zorgpad voor de genetische zorg bij monogenetische niet-syndromale visusstoornissen van het MUMC+ en Radboudumc beschreven. Het belangrijkste doel van dit zorgpad is om voor oogartsen en klinisch genetici het zorgtraject toe te lichten. Dit zorgpad is niet bedoeld om patiënten gedetailleerde uitleg van het zorgtraject te geven, deze uitleg kan door de behandelend arts gegeven worden.

Voor de leesbaarheid van dit zorgpad is er voor gekozen om het document te schrijven in enkelvoudige mannelijke vorm. Dit betekent dat bijvoorbeeld overal waar “hij” staat, hiermee “hij of zij” wordt bedoeld en bijvoorbeeld met “familielid” hiermee “familielid of familieleden” wordt bedoeld.

Dit zorgpad zal ten minste iedere drie jaar gereviseerd worden.

## Inleiding

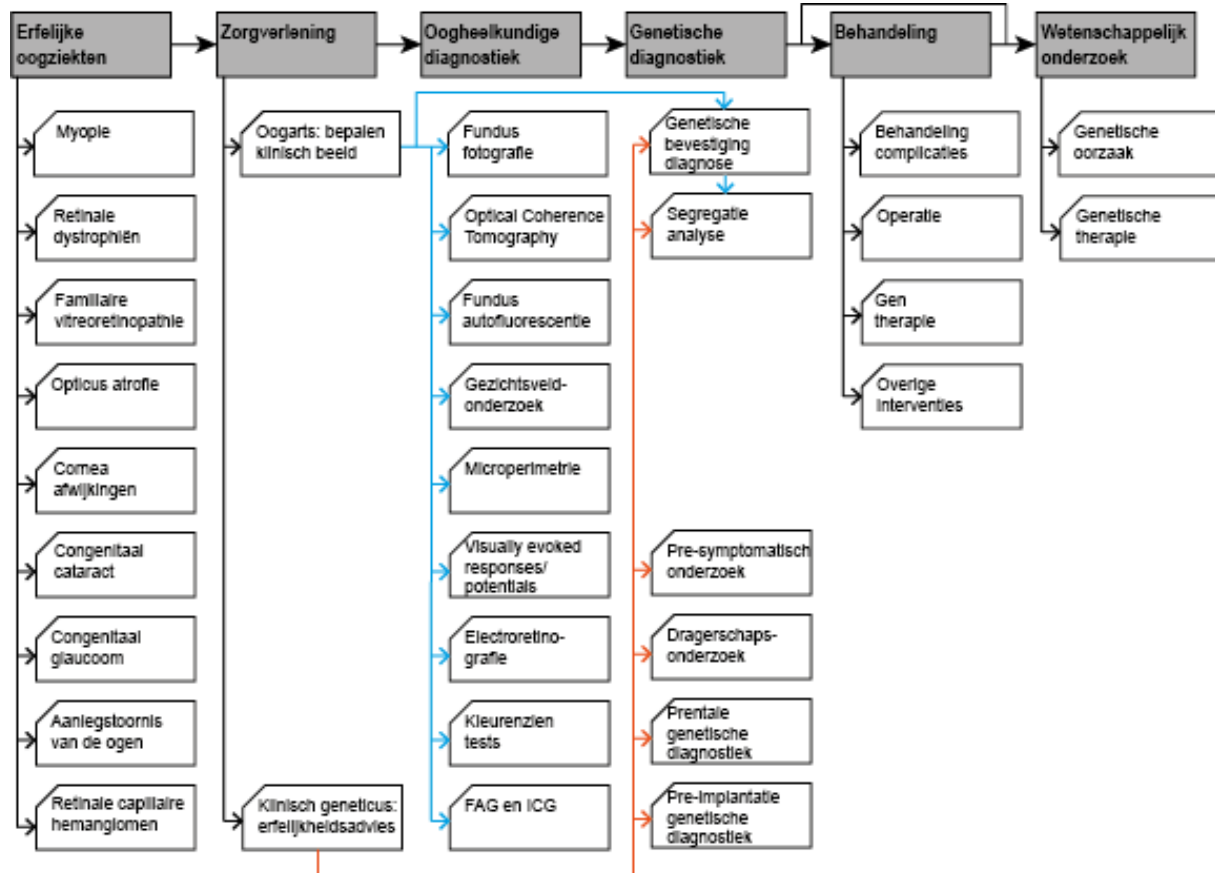
Erfelijke oogziekten zijn een belangrijke oorzaak van visusstoornissen bij jonge mensen in de Westerse Wereld. Genetisch gezien zijn erfelijke oogziekten te verdelen in de volgende twee categorieën:

- Monogenetische oogziekten  
Deze worden veroorzaakt door ziekte-veroorzakende gendefecten (mutaties) in één enkel gen. Een voorbeeld zijn de retinale dystrofieën. Een gen bevat de genetische code voor (een gedeelte van) een kenmerk, bijvoorbeeld oogkleur. Vaak kunnen meerdere genen eenzelfde soort oogziekte veroorzaken, maar de genetische oorzaak van een monogenetische oogziekte van één enkele patiënt wordt veroorzaakt door ziekte-veroorzakende gendefecten in één enkel gen.
- Multifactoriële oogziekten  
Deze worden veroorzaakt door ziekte-veroorzakende gendefecten in meerdere genen, levensstijl en/of omgevingsfactoren (zoals roken). Een voorbeeld is leeftijdsgebonden macula degeneratie. Een defect in een enkel gen alleen kan niet de oogziekte veroorzaken. Pas als er meerdere gendefecten, levensstijl en/of omgevingsfactoren aanwezig zijn, dan zal de persoon de oogziekte ontwikkelen. In dit zorgpad worden multifactoriële oogziekten zoals leeftijdsgebonden maculadegeneratie niet besproken.

Binnen de oogziekten zijn er ook patiënten die naast een visusstoornis nog andere klachten hebben, zoals gehoorverlies (bijvoorbeeld Usher syndroom) of nierfalen (bijvoorbeeld Senior Loken syndroom). Ziektebeelden met klachten van meerdere organen worden syndromen genoemd.

In dit zorgpad wordt het oogheelkundig en genetisch zorgtraject van monogenetische niet-syndromale visusstoornissen beschreven. In onderstaand flowschema wordt het zorgtraject weergegeven, waarna de individuele onderdelen verder besproken worden. Het gaat hier om een algemene richtlijn, waarvan bij individuele patiënten kan worden afgeweken.

## Flowschema genetisch zorgtraject monogenetische niet-syndromale visusstoornissen



### Zorgverlening

#### Bepalen klinisch beeld door oogarts

De oogarts zal door middel van onder andere beeldvormende technieken en functionele onderzoeken van het oog bepalen welk deel van het oog niet meer goed werkt en hoe erg de visusklachten zijn. Aan de hand hiervan wordt het klinisch beeld bepaald.

Indien een patiënt naast de oogaandoening nog andere symptomen heeft en de patiënt dus mogelijk een syndromale oogaandoening heeft (bijvoorbeeld syndromaal cataract of syndromaal opticus atrofie) is het door sturen van de patiënt naar een klinisch geneticus wenselijk. De klinisch geneticus zal dan met behulp van alle symptomen kunnen bepalen of en zo ja welke syndromale oogaandoening aanwezig is.

#### Erfelijkheidsadvies door klinisch geneticus

De klinisch geneticus kan uitleg geven over de overerving van de aandoening en de kans op de aandoening voor de naaste familieleden en mogelijk toekomstige kinderen. Daarnaast kan de klinisch geneticus verschillende mogelijkheden bespreken bij ouders met een kinderwens.

## Erfelijke oogziekten en oogheelkundige diagnostiek

Wanneer er gedacht wordt aan een erfelijke oogaandoening, kunnen verschillende oogheelkundige onderzoeken meer duidelijkheid geven over de aard en de ernst van de aandoening. Veelgebruikte beeldvormende technieken zijn: fundusfotografie en Optical Coherence Tomography (OCT).

Daarnaast kan op indicatie worden uitgevoerd: fundus autofluorescentie, statisch gezichtsveldonderzoek, kinetische gezichtsveldonderzoek, microperimetrie, visually evoked responses/potentials (VER/VEP), full-field, multifocaal of patroon electroretinografie (ERG), kleurenzientests, fluorescentie angiografie (FAG), infracyanine groen onderzoek (ICG) en OCT-angiografie. In onderstaande paragrafen wordt per oogaandoening een beknopte oogheelkundige en genetische samenvatting gegeven, met aanvullend oogheelkundig onderzoek dat daarbij van belang kan zijn en eventuele genetische aandachtspunten.

### Myopie

Myopie, ook bekend als bijziendheid, is een oogaandoening waarbij het licht zich vóór, in plaats van op het netvlies concentreert. Bij een refractie afwijking groter dan -6 wordt gesproken van hoge myopie. (Hoge) myopie kan onderdeel zijn van een syndroom zoals bijvoorbeeld de ziekte van Stickler (*COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*) of Marfan (*FBN1*). Maar er zijn ook monogenetische niet-syndromale oorzaken voor myopie veroorzaakt door bijvoorbeeld het *SCO2* gen. Er zijn meerdere retinale dystrofieën waar myopie vaak voorkomt, bijvoorbeeld albinisme (*TYR*, *OCA2*, *GRP143*, *SLC45A2*), congenitale stationaire nachtblindheid (*CACNA1F*, *GNAT1*, *GPR179*, *GRM6*, *LRIT3*, *NYX*, *PDE6B*, *SLC24A1*, *TRPM1*) en X-linked retinitis pigmentosa (*RPGR*). Vrouwen die drager zijn van DNA veranderingen in het *RPGR* gen kunnen (hoge) myopie hebben. Bij mannen met myopie en een kleurenzientoornis is een van de oorzaken DNA veranderingen in het *OPN1LW/OPN1MW* gen cluster.

### Retinale dystrofieën

Retinale dystrofieën komen bij ongeveer 1 op de 4.000 mensen voor. In patiënten met retinale dystrofieën werkt de retina niet goed. Er zijn verschillende retinale dystrofieën. Welke visusklachten iemand met een retinale dystrofie heeft, verschilt per type retinale dystrofie. Er zijn meer dan 250 genen bekend die, indien deze defecten bevatten, een retinale dystrofie veroorzaken. Indien er gedacht wordt aan een retinale dystrofie, zijn een fundus autofluorescentie en een ERG veelgebruikte aanvullende onderzoeken in het diagnostische proces. Hieronder worden de volgende retinale dystrofieën nader uitgelegd: de ziekte van Stargardt, maculaire dystrofie, retinitis pigmentosa, albinisme, Leber Congenitale Amaurose, de oogziekte van Bornholm en blauwe kegel monochromasie.

### Ziekte van Stargardt

De ziekte van Stargardt, ook soms juveniele maculadegeneratie of fundus flavimaculatus genoemd, is de meest voorkomende maculadystrofie en treft ongeveer 1 op de 10.000 personen. Het is een aandoening van de gele vlek (macula). De aandoening veroorzaakt progressieve verslechtering van het zicht in beide ogen, maar het beloop van de aandoening en de ernst van de klachten kan zeer verschillen tussen patiënten. Vooral de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, voorspelt de snelheid van visusverslechtering: bij start op jonge leeftijd daalt de visus sneller dan bij start op oudere leeftijd. Zo blijft bij mensen die de eerste klachten ervaren rondom en na de leeftijd van 45

jaar, het centrale zien (het scherp zien) vaak nog lange tijd intact. De ziekte van Stargardt wordt veroorzaakt door defecten in één gen, het *ABCA4* gen, dat zorgt voor een ophoping van afvalstoffen, met name lipofuscine. Deze ophopingen zijn als langwerpige vlekjes te zien op een fundusfoto. Bij een autofluorescentie onderzoek zijn deze vlekjes hyperautofluorescent. Recentelijk is voor het *ABCA4* gen een risicofactor beschreven: c.5603A>T p.(Asn1868Ile). Bij een aanvraag voor dragerschapanalyse wordt deze variant alleen gerapporteerd als er expliciet om gevraagd wordt bij de aanvraag, maar kan ook retrospectief gerapporteerd worden na ontvangst van de uitslag, als hierom gevraagd wordt.

### Maculaire dystrofie

Naast de ziekte van Stargardt zijn er ook andere maculaire dystrofieën, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Best veroorzaakt door het *BEST1* gen. Maculaire dystrofieën kunnen zowel op jonge als op latere leeftijd ontstaan. Verschillende maculaire dystrofieën, bijvoorbeeld veroorzaakt door mutaties in *PRPH2* of *ABCA4* kunnen veel gelijkenissen vertonen met leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

### Retinitis pigmentosa

Retinitis pigmentosa (RP) is een groep erfelijke retinale dystrofieën waarbij eerst de staafjes en later de kegeltjes aangetast worden. Ongeveer 1 op de 3.500 tot 5.000 mensen hebben RP. De eerste klacht bij RP is vaak nachtblindheid. Hiernaast ontstaat een toenemende uitval van het gezichtsveld wat leidt tot kokerzien en uiteindelijk tot een verminderd gezichtsvermogen. Er zijn meer dan 80 genen bekend die leiden tot een niet-syndromale RP. Ook bestaat een geslachtsgebonden, ook wel X-gebonden, variant van RP. Defecten in het *RPGR* gen zijn de meest voorkomende oorzaak van X-gebonden retinitis pigmentosa. Deze variant komt bij 10-25% van alle RP patiënten voor. Belangrijke aanvullende onderzoeken bij RP zijn het gezichtsveldonderzoek en het ERG.

### Albinisme

Bij albinisme wordt er geen of onvoldoende melanine (pigment) aangemaakt in de ogen. De iris kan hierdoor een rode gloed hebben. Er kunnen ook andere oogproblemen ontstaan zoals aangeboren slechtziendheid, overgevoeligheid voor licht, nystagmus en scheelzien. Albinisme kan leiden tot volledige blindheid. Ongeveer 1 op de 15.000 mensen heeft albinisme. Als alleen het oog is aangedaan is er meestal sprake van een X-gebonden vorm van de ziekte veroorzaakt door het *GPR143* gen. Wanneer ook de haren en huid zijn aangedaan is er sprake van een autosomaal recessieve vorm veroorzaakt door gendefecten in het *TYR* gen, het *OCA2* gen of het *SLC45A2* gen.

### Leber Congenitale Amaurose

Leber Congenitale Amaurose (LCA) is het meest ernstige subtype van de erfelijke netvliesandoeningen. Kinderen met LCA hebben vanaf geboorte een ernstige visuele handicap of zijn volledig blind. Er wordt geschat dat 1 op 50.000 mensen wordt geboren met een aandoening in dit spectrum. Er zijn meer dan 20 genen bekend die, indien er gendefecten in zitten, LCA kunnen veroorzaken. Veel van deze genen komen ook voor bij patiënten met RP. Gendefecten in het *CEP290* en *RPE65* gen worden het vaakst gevonden in patiënten met LCA. De aandoening wordt gekenmerkt door vroeg en ernstig visusverlies, nystagmus en een zeer laag of afwezig multifocaal ERG. Voor patiënten met oorzakelijke DNA veranderingen in het *RPE65* is gentherapie beschikbaar (zie hoofdstuk behandeling paragraaf gentherapie).

## Oogziekte van Bornholm en blauwe kegel monochromasie

De oogziekte van Bornholm en blauwe kegel monochromasie zijn ernstige vormen van kleurenblindheid. Bij beide ziekten is er sprake van een X-gebonden ziekte, die wordt veroorzaakt door gendefecten in de *OPN1LW* en/of *OPN1MW* genen. Bij de ziekte van Bornholm is er sprake van dysfunctie van de kegeltjes waardoor patiënten rood en groen niet goed kunnen zien. Daarnaast hebben patiënten myopie. Omdat kegeltjes niet goed werken is er ook sprake van een lage visus en een verlaagd fotopisch ERG. Bij blauwe kegel monochromasie functioneert slechts een klein deel van de kegeltjes die het blauw licht waarnemen. De functie van de kegeltjes die rood en groen pigment waarnemen zijn verloren gegaan. Patiënten zien hierdoor bijna geen kleuren, maar alles in zwart-wit. Omdat de kegeltjes niet goed werken ontstaan andere oogproblemen zoals een lage visus en nystagmus. Genetische analyse van het *OPN1LW/OPN1MW* gen cluster is niet volledig met exoomsequencing en daarom moet bij genetisch onderzoek naar het *OPN1LW/OPN1MW* gen cluster specifiek de *OPN1LW* en *OPN1MW* genen aangevraagd worden. Indien deze test bij een vrouw aangevraagd wordt, is er een grote voorkeur dat ook materiaal van vader meegestuurd wordt. Omdat het onderzoek bij vader nodig is voor het beoordelen van het resultaat van de index, kan dit onderzoek gedeclareerd worden op de index.

## Familiaire vitreoretinopathie

Vitreoretinopathiën zijn afwijkingen aan het glasvocht en de bloedvaten in het netvlies. Er zijn verschillende soorten familiale vitreoretinopathiën, waaronder de ziekte van Wagner, familiale exsudatieve vitreoretinopathie (FEVR) en Stickler syndroom. Bij de ziekte van Wagner zijn er afwijkingen aan het glasvocht en zijn de bloedvaten in het netvlies zwakker of ontbreken zelfs, wat onder andere ernstige bijziendheid, nachtblindheid en staar veroorzaakt. Gendefecten in het *VCAN* gen veroorzaken de ziekte van Wagner. FEVR is een oogziekte die wordt veroorzaakt door een verstoorde ontwikkeling van de bloedvaten in het netvlies tijdens de ontwikkeling van het ongeboren kind. De verstoorde ontwikkeling van de bloedvaten heeft op zichzelf geen grote gevolgen voor de visus. Maar omdat de bloedvaatjes niet goed zijn aangelegd is de kans groter op bijvoorbeeld bloedingen die het netvlies beschadigen. Er zijn op dit moment vijf genen (*FZD4*, *LRP5*, *NDP*, *TSPAN12*, *ZNF408*) bekend die, indien er gendefecten inzitten, FEVR veroorzaken.

Stickler syndroom ontstaat door bindweefselafwijkingen, waarbij naast oogklachten, zoals ernstige bijziendheid, staar en netvliesloslating, patiënten soms ook andere klachten hebben zoals gehoorverlies en afwijkingen aan het skelet. Er zijn op dit moment vijf collageen genen (*COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*) bekend die, indien er gendefecten inzitten, Stickler syndroom geven met oogklachten.

## Opticus atrofie

Opticus atrofie komt bij 3,3 op de 100.000 mensen voor. Het licht dat door het netvlies wordt opgevangen, wordt omgezet in een signaal dat via de oogzenuw naar de hersenen wordt gestuurd. Bij opticus atrofie is de oogzenuw beschadigd. Opticus atrofie kan door omgevingsfactoren veroorzaakt worden of een erfelijke oorzaak hebben. Er zijn meer dan 10 genen bekend die, indien er gendefecten inzitten, opticus atrofie veroorzaken. Daarnaast ontstaat optische atrofie ook vaak door defecten in het mitochondriële DNA. Bij een opticus atrofie die minder dan een jaar geleden is ontstaan is DNA-onderzoek van de LHON geassocieerde veranderingen in het mtDNA met spoed



geïndiceerd vanwege de therapeutische opties. Het genenpaneel voor visusstoornissen omvat de analyse van drie primaire LHON varianten, m.3460G>A, m.11778G>A en m.14484T>C. Indien er gedacht wordt aan een opticus atrofie, kan het zinvol zijn om het volgende aanvullende onderzoek in te zetten: VER en kleurenzien HRR.

### **Congenitaal cataract/staar**

Op kinderleeftijd ontstane cataract, oftewel staar, heeft een voorkomen van 1 per 3.000 kinderen met de leeftijd tot 15 jaar. Bij cataract is de ooglens troebel, waardoor de lichtstralen niet meer goed het oog in kunnen komen. Mensen met cataract zullen minder goed scherp kunnen zien, kleuren grauwer zien en kunnen minder goed in het donker zien. Ongeveer de helft van de op kinderleeftijd ontstane cataract heeft een erfelijke monogenetische oorzaak. De andere helft wordt door omgevingsfactoren veroorzaakt, zoals een infectie van moeder en foetus tijdens de zwangerschap. Eenzijdig cataract is meestal niet genetisch bepaald. Er zijn meer dan 30 genen bekend die, indien er gendefecten inzitten, cataract veroorzaken. Als er genetische diagnostiek voor cataract wordt ingezet, dan kan het zinvol zijn om ook metabool onderzoek in te zetten en onderzoek naar myotone dystrofie type 1 en 2.

### **Cornea afwijkingen**

De cornea, oftewel het hoornvlies, is het heldere voorste gedeelte van het oog waardoor het licht het oog binnenkomt. Er zijn twee soorten monogenetische cornea afwijkingen: cornea dystrofieën en voorsegmentdisgenese. Bij cornea dystrofieën is er een vertroebeling van het hoornvlies. Maar een klein deel van de cornea dystrofieën heeft een erfelijke oorzaak, het grootste gedeelte ontstaat door omgevingsfactoren. De eerste symptomen van erfelijke cornea dystrofieën ontstaan meestal op jonge leeftijd. Cornea dystrofieën kunnen optreden zonder klachten, of leiden tot een verminderd gezichtsvermogen. Er zijn meer dan 10 genen bekend die, indien er gendefecten inzitten, cornea dystrofieën veroorzaken. Bij voorsegmentdisgenese is de ontwikkeling van de lens, iris en cornea abnormaal. Symptomen van patiënten met voorsegmentdisgenese zijn onder andere troebel hoornvlies, glaucoom, netvliesloslating en microcornea. Gendefecten in de *FOXC1*, *PAX6*, *PITX2* of *CYP1B1* genen veroorzaken voorsegmentdisgenese.

### **Congenitaal glaucoom**

Ongeveer 1 op de 10.000 kinderen wordt met glaucoom geboren. Bij glaucoom wordt het oogvocht niet goed afgevoerd wat een te hoge druk in de oogbol veroorzaakt, wat er weer voor zorgt dat er na verloop van tijd schade aan de oogzenuw kan ontstaan. Kinderen met aangeboren glaucoom hebben vaak grote ogen, die aldoor tranen en zijn overgevoelig voor licht. Als de glaucoom niet behandeld wordt gezichtsvermogen langzaam minder. De oorzaak van glaucoom kan erfelijk zijn, maar kan ook door omgevingsfactoren komen. Gendefecten in de *CYP1B1*, *LTBP2* en *MYOC* genen veroorzaken congenitaal glaucoom.

### **Aanlegstoornis van de ogen**

Bij een aanlegstoornis van de ogen, is de aanleg van het gehele oog of van een gedeelte van het oog niet goed verlopen.

- Als de aanleg van het gehele oog niet goed verloopt, spreekt men van anoftalmie (afwezigheid oogbol) of microftalmie (klein en niet volledig ontwikkelde oogbol). Anoftalmie komt voor bij 1 op de 25.000 pasgeborenen en microftalmie komt voor bij 1 op de 5.000 pasgeborenen. Een aanlegstoornis van de ogen is vaak onderdeel van een syndroom.
- Als er tijdens de embryonale ontwikkeling een gedeelte van het oog, zoals de iris, netvlies en/of de optische zenuw niet goed wordt aangelegd, wordt er gesproken over coloboom. Een coloboom is aanwezig vanaf de geboorte en komt voor bij 5 tot 7 op de 100.000 pasgeborenen. Mensen met een coloboom kunnen volledig zicht hebben tot volledig blind zijn, afhankelijk van de plek en de grootte van het coloboom.
- Als de iris volledig afwezig is spreekt men van aniridie.

De oorzaak van een aanlegstoornis van de ogen is vaak erfelijk, maar kan ook door omgevingsfactoren ontstaan zoals geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap. Er zijn meer dan 15 genen beschreven die, indien er gendefecten inzitten, anoftalmie en/of microftalmie kunnen veroorzaken. Gendefecten in het *PAX2* en *PAX6* gen zijn de meest voorkomende oorzaken van een genetisch bepaald coloboom en aniridie. Ook als er geen genetische oorzaak wordt gevonden is oogheelkundig onderzoek bij ouders, en eventuele broers en/of zussen geïndiceerd.

## Retinale capillaire hemangiomen

Retinale capillaire hemangiomen, ook bekend als retinale hemangioblastomen, worden gekenmerkt door mollige, maar verder normale, capillaire endotheelcellen van het netvlies met normale pericyten en basaalmembraan. Retinale capillaire hemangiomen kunnen zonder genetische oorzaak ontstaan, maar komen vaak voor in combinatie met het von Hippel-Lindau syndroom. Von Hippel-Lindau-syndroom is een dominant erfelijk familiair kankersyndroom dat predisponeert voor een verscheidenheid aan kwaadaardige en goedaardige neoplasmata, naast retinale, tevens cerebellaire en spinale hemangioblastoom, niercelcarcinoom, feochromocytoom en pancreastumoren. Von Hippel-Lindau-syndroom wordt veroorzaakt door gendefecten in het *VHL* gen. Alleen waarschijnlijk pathogene en pathogene varianten in het *VHL* gen worden gerapporteerd in personen met als klinisch kenmerk retinale capillaire hemangiomen.

## Genetische diagnostiek

Bij de genetische diagnostiek wordt het genetisch materiaal van de patiënt bekeken. Tussen twee mensen zijn er ongeveer 3 miljoen verschillen (varianten) in het complete genetische materiaal aanwezig, terwijl maar 1 of 2 verschillen de genetische oogaandoening veroorzaken. Hierom worden de genetische verschillen in de onderstaande 5 groepen verdeeld:

Benigne: Variant die ZEKER GEEN ziekte veroorzaakt.

Waarschijnlijke benigne: Variant die WAARSCHIJNLIJK GEEN ziekte veroorzaakt.

VUS (variant of uncertain significance): Variant waarvan NIET DUIDELIJK IS of deze een ziekte veroorzaakt.

Waarschijnlijk pathogeen: Variant die WAARSCHIJNLIJK WEL een ziekte veroorzaakt.

Pathogeen: Variant die ZEKER WEL een ziekte veroorzaakt.

In de genetische uitslagbrief worden benigne en waarschijnlijk benigne varianten niest vermeld en worden alleen VUS en waarschijnlijk pathogene en pathogene varianten die oorzakelijk kunnen zijn

voor de specifieke oogandoening in de patiënt vermeld. In de onderstaande paragrafen worden de verschillende genetische onderzoeken beschreven.

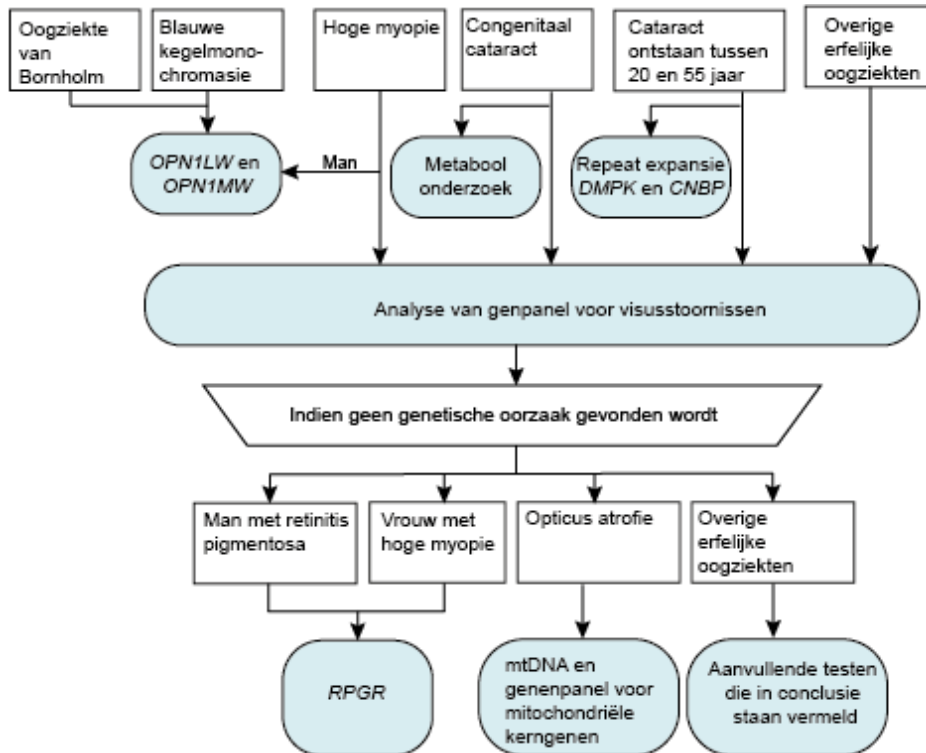
## Genetische bevestiging diagnose

Het doel van het genetisch bevestigen van de diagnose is om de genetische oorzaak van de oogziekte te vinden. Zodra de genetische oorzaak bekend is kan de klinisch geneticus een beter passend erfelijkheidsadvies geven en zijn er diagnostische mogelijkheden voor koppels met een kinderwens. Omdat bij erfelijke oogziekten veel verschillende genen de oogziekte kunnen veroorzaken, is een test waar een grote set van genen in een keer geanalyseerd wordt het meest doeltreffend. De huidige genetische test die wordt uitgevoerd voor het bevestigen van de diagnose is genoomsequencing. Bij genoomsequencing wordt al het DNA dat in een cel zit gesequenced, echter alleen de coderende gebieden (in andere woorden het exoom), canonical splice sites en bekende diep-intronische varianten in de genen waarvan bekend is dat zij een oogziekte kunnen veroorzaken worden geanalyseerd. In deze analyse worden alle genen bekeken die oorzakelijke zijn voor alle oogandoeningen, syndroomaal of niet-syndroomaal, die beschreven worden in dit zorgpad (ook wel het genenpanel voor visusstoornissen genoemd). Welke genen er in het genenpanel voor visusstoornissen zit, kan hier:

<https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/onderzoeken/erfelijkheidsonderzoek-exoomsequencing-wes/informatie-voor-verwijzers/exoom-panels> opgezocht worden. Het is mogelijk dat er DNA veranderingen in genen worden gevonden die een syndroomaal beeld geven. Hierdoor is het mogelijk dat de genetische bevindingen kunnen aangeven dat de patiënt in de toekomst ook andere klachten kan krijgen. Het is van groot belang om dit duidelijk te maken aan de patiënt, omdat het dus mogelijk is dat de genetische diagnose zal aangeven dat een patiënt die op dat moment alleen last heeft van een oogziekte in de toekomst ook in andere organen symptomen kan krijgen.

Dit genetisch onderzoek kan door een oogarts of door een klinisch geneticus worden aangevraagd bij ons genetisch diagnostisch laboratorium. Bij de genetische bevestiging van de diagnose is het van belang dat minimaal de volgende informatie op het aanvraagformulier vermeld wordt: differentiaal diagnose/meest waarschijnlijk diagnose, familie anamnese met stamboom en ontstaansleeftijd. Naast de analyse van genen waarvan bekend is dat zij een oogziekte veroorzaken, kunnen ook alle in de mens bekende genen bekeken worden. Dit onderzoek wordt alleen uitgevoerd als het aangevraagd wordt door een klinisch geneticus, omdat er kans is op nevenbevindingen. Nevenbevindingen zijn defecten in genen die niet de ingangsvraag beantwoorden, bijvoorbeeld een verhoogd risico op borstkanker of hartfalen. In patiënten met een niet-syndromale visusstoornis waar geen genetische oorzaak gevonden is in de genen waarvan bekend is dat zij een oogziekte veroorzaken, is de kans zeer klein dat er bij het analyseren van alle genen wel een genetische oorzaak wordt gevonden. De kans op een nevenbevinding (van ongeveer 1-2%) is zeer waarschijnlijk groter.

In onderstaand flowschema is voor de verschillende erfelijke oogziekten weergegeven wat de beste volgorde van genetisch testen is, indien de genetische analyse bij het Radboudumc en/of MaastrichtUMC+ wordt aangevraagd.



Over het algemeen duurt het maximaal twee maanden voordat het laboratorium van het Radboudumc de uitslag van het genetisch onderzoek verstuurt naar de aanvrager.

Het laboratorium rapporteert één van onderstaande drie mogelijke resultaten:

- De genetische oorzaak van de erfelijke oogziekte is (zeer) waarschijnlijk gevonden.
  - o In ongeveer 75% van de patiënten met een retinale dystrofie wordt een (zeer) waarschijnlijke genetische oorzaak gevonden. Bij de andere erfelijke oogziekten ligt dit lager.
- De genetische oorzaak van de erfelijke oogziekte is niet gevonden.
  - o In ongeveer 30% van alle soorten (waarschijnlijk) erfelijke oogziekten wordt geen genetische oorzaak gevonden. Dit resultaat betekent niet dat de oogziekte niet-erfelijk is, het kan zijn dat de genetische oorzaak in een gen zit waarvan op dit moment nog niet bekend is dat het de oogziekte veroorzaakt of de genetische oorzaak in een regio van het DNA bevindt dat niet geanalyseerd wordt.
- Het is niet duidelijk of de genetische oorzaak van de erfelijke oogziekte gevonden is.
  - o In ongeveer 10% van alle soorten (waarschijnlijk) erfelijke oogziekten is/zijn er een DNA verandering(en) gevonden waarvan het (nog) niet zeker is of deze de ziekte veroorzaakt heeft. Extra genetische testen bij de patiënt of bij familieleden van de patiënt kan in sommige gevallen meer duidelijkheid geven of de genetische oorzaak gevonden is (meer uitleg hierover in onderstaande paragraaf **segreatieanalyse**).

## Segregatieanalyse

Segregatieanalyse heeft het doel om meer duidelijkheid te geven of de gevonden DNA verandering de genetische oorzaak is in het familielid met de visusstoornis. Er zijn verschillende mogelijkheden van segregatieanalyse:

- Als er andere familieleden zijn die ook de oogziekte hebben, dan kan worden gekeken of deze familieleden de DNA veranderingen ook hebben.
  - o Als andere aangedane familieleden de verandering niet hebben, is dit zeer waarschijnlijk niet de genetische oorzaak.
  - o Als andere aangedane familieleden de verandering wel hebben, is het meer waarschijnlijk dat dit het gendefect is die de oogziekte veroorzaakt.
- Als er een DNA verandering gevonden is in een gen dat dominante overerving geeft en er zijn geen aangedane familieleden, dan kunnen beide ouders getest worden om te bepalen of het gendefect "*de novo*" ontstaan is.
  - o Als een van de ouders de verandering ook heeft, is het onwaarschijnlijk dat dit de oorzaak is. (Opmerking: let op bij bekende verminderde penetrantie van een gen)
  - o Als beide ouders het gendefect niet hebben en het gendefect dus "*de novo*" is ontstaan is het zeer waarschijnlijk dat dit de oorzaak van de oogziekte is.
- Als er twee DNA veranderingen gevonden zijn in een gen dat recessieve overerving geeft, dan kunnen beide ouders of een kind getest worden om te bepalen of de gendefecten op twee verschillende allelen liggen.
  - o Als de veranderingen op hetzelfde allel liggen, vormen deze niet de (gehele) genetische oorzaak.
  - o Als de veranderingen op twee verschillende allelen liggen is het waarschijnlijker dat dit gendefecten zijn die de oogziekte veroorzaken.
- Als bij een mannelijke patiënt een verandering gevonden is in een gen dat X-gebonden recessieve overerving geeft en er geen aangedane familieleden zijn, dan kunnen de moeder, maternale opa en oma van de patiënt, of de broers van de moeder van de patiënt op de DNA verandering getest worden.
  - o Als de moeder de verandering niet heeft en de verandering dus "*de novo*" is ontstaan is het waarschijnlijk dat dit de oorzaak van de oogziekte is.
  - o Als de moeder de verandering wel heeft, maar de maternale oma en opa het gendefect niet hebben en de verandering dus "*de novo*" in de moeder is ontstaan is het waarschijnlijk dat dit de oorzaak van de oogziekte is.
  - o Als de verandering in de maternale opa of in een maternale oom aanwezig is, dan is het onwaarschijnlijk dat dit de genetische oorzaak is.
  - o Als de verandering in de maternale oma en niet in de maternale ooms aanwezig is, dan is het waarschijnlijker dat dit de genetische oorzaak is.

Segregatieanalyse kan in de meeste gevallen door een in de genetica gespecialiseerde oogarts en altijd door een klinisch geneticus worden aangevraagd bij het genetisch diagnostisch laboratorium. Het verdient de voorkeur om de segregatieanalyse te bespreken binnen een multidisciplinair overleg van de afdelingen genetica en oogheelkunde, zeker wanneer andere familieleden dan de ouders getest worden. Segregatieanalyse in een gen waarvan bekend is dat het verminderde penetrantie

geeft kan alleen door een klinisch geneticus worden aangevraagd. Het duurt gemiddeld één maand voordat het laboratorium de uitslag van dit genetisch onderzoek verstuurt.

### Presymptomatisch DNA onderzoek

Het doel van presymptomatisch DNA onderzoek is om te bepalen of bij een persoon die op dat moment nog geen visus klachten heeft, later in het leven wel de in de familie bekende oogziekte zal ontwikkelen. Presymptomatisch DNA onderzoek wordt vooral aangevraagd bij erfelijke oogziekten waarbij de klachten op volwassen leeftijd ontstaan of als er behandelconsequenties zijn op jonge leeftijd. Presymptomatisch onderzoek kan alleen door een klinisch geneticus bij het genetisch diagnostisch laboratorium van het Radboudumc aangevraagd worden. Het duurt gemiddeld één maand voordat het laboratorium de uitslag van dit genetisch onderzoek verstuurt.

### Dragerschaponderzoek

Dragerschaponderzoek heeft als doel om te bepalen of een koppel met kinderwens een risico heeft op een kind met de in de familie bekende erfelijke oogziekte. Dit soort onderzoek kan alleen plaatsvinden als er een in de familie bekende erfelijke autosomaal recessieve of X-gebonden recessieve oogziekte aanwezig is, waarvan de gendefecten bekend zijn. Bij diegene met een direct familielid met een erfelijke oogziekte zal getest worden of hij drager is van de oogziekte veroorzaakt door een van de gendefecten die gevonden is in het familielid. Bij een recessieve oogziekte zal ook de partner waar de oogziekte niet in de familie voorkomt genetisch getest worden: het hele gen zal getest worden voor de aanwezigheid van gendefecten. De partner wordt meestal pas getest, als het genetisch onderzoek bij diegene met een direct familielid klaar is en diegene drager is van de recessieve oogziekte.

Bij dragerschaponderzoek van een X-gebonden recessieve ziekte zijn er twee mogelijke resultaten:

- Vrouw is geen drager van een gendefect in dit gen. De kans dat het paar een kind krijgt met een oogziekte is hetzelfde als ieder ander koppel in Nederland. Er is geen extra genetisch onderzoek mogelijk.
- Vrouw is drager van de X-gebonden recessieve ziekte veroorzaakt door een gendefect in dit gen. De kans dat het paar een kind krijgt met een oogziekte is 1 op 4. Het paar kan kiezen voor extra genetisch onderzoek, zie de paragrafen **prenatale genetische diagnostiek** en **pre-implantatie genetische diagnostiek**.

Bij dragerschaponderzoek van een autosomaal recessieve ziekte zijn er vier mogelijke resultaten:

- Beide partners zijn geen drager van de oogziekte veroorzaakt door een gendefect in dit gen. De kans dat het paar een kind krijgt met een oogziekte is hetzelfde als ieder ander koppel in Nederland. Er is geen extra genetisch onderzoek mogelijk.
- Eén van de partners is drager van de oogziekte veroorzaakt door een gendefect en bij de andere partner is geen gendefect gevonden. De kans dat het paar een kind krijgt met een oogziekte is hetzelfde als ieder ander koppel in Nederland. Er is geen extra genetisch onderzoek mogelijk.
- Beide partners zijn drager van de oogziekte veroorzaakt door een gendefect in hetzelfde gen. De kans dat het paar een kind krijgt met een oogziekte is 1 op 4. Het paar kan kiezen voor

extra genetisch onderzoek, zie de paragrafen **prenatale genetische diagnostiek** en **pre-implantatie genetische diagnostiek**.

- Een partner is drager van de oogziekte veroorzaakt door een gendefect en bij de andere partner wordt een verandering in dit gen gevonden waarvan niet duidelijk is of deze wel of niet de oogziekte kan veroorzaken. De kans dat het paar een kind krijgt met een oogziekte is niet duidelijk. Het is daarom niet mogelijk om extra genetisch onderzoek te doen.

Dragerschaponderzoek kan alleen door een klinisch geneticus bij het genetisch diagnostisch laboratorium aangevraagd worden. Het duurt maximaal twee maanden voordat het laboratorium de uitslag verstuurt.

### **Prenatale genetische diagnostiek**

Prenatale genetische diagnostiek heeft als doel om te bepalen of een ongeboren kind wel of niet de in de familie bekende oogziekte heeft. Prenataal genetisch onderzoek kan alleen gedaan worden als het gendefect van de in de familie bekende oogziekte bekend is. Aanvragen voor prenataal onderzoek naar erfelijke oogziekten worden tevens voorgelegd in de multidisciplinaire ethiekbespreking. Als een koppel zwanger is en zij willen bepalen of hun ongeboren kind de in de familie bekende oogziekte heeft, kan er vanaf 12 weken zwangerschap een beetje materiaal van de placenta (vlokkentest) of vanaf 16 weken zwangerschap een beetje vruchtwater (vruchtwaterpunctie) afgenomen worden. Prenatale genetische diagnostiek kan alleen door een klinisch geneticus bij het genetisch diagnostisch laboratorium aangevraagd worden. Nadat het placentamateriaal of vruchtwater is afgenomen, duurt het ongeveer drie weken voordat het laboratorium de uitslag verstuurt.

### **Pre-implantatie genetische test**

De pre-implantatie genetische test heeft als doel om te bepalen of een embryo wel of niet de in de familie bekende oogziekte heeft. Een pre-implantatie genetische test kan alleen gedaan worden als het gendefect van de in de familie bekende oogziekte bekend is en als voor dit ziektebeeld toestemming is van de multidisciplinaire indicatie commissie PGT. Voor de pre-implantatie genetische test zal het koppel een langdurige zorgtraject ingaan. IVF maakt ook onderdeel uit van dit zorgtraject, omdat er embryo's verzameld moeten worden waarop genetisch bepaald kan worden of zij de oogziekte wel of niet hebben. Alleen embryo's die de oogziekte niet zullen ontwikkelen worden in de baarmoeder teruggeplaatst. Pre-implantatie genetische diagnostiek kan alleen via klinisch genetici van het Maastricht UMC+, Amsterdam UMC, UMC Utrecht of UMC Groningen aangevraagd worden.

### **Behandeling**

Op dit moment is er voor de meeste erfelijke oogziekten nog geen behandeling mogelijk. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de behandelingen van oogziekten zie hoofdstuk **Wetenschappelijk onderzoek**.

## Behandeling van complicaties

Sommige erfelijke oogziekten verhogen de kans op andere oogaandoeningen die de bestaande visusklachten kunnen verergeren. Een deel van deze bijkomende aandoeningen kan soms behandeld worden, zoals staar, vochtophoping in de macula (gele vlek) of vaatnieuwvorming.

## Operatie

Om staar te behandelen is een staaroperatie de enige mogelijkheid. Bij deze operatie wordt de troebele lens vervangen door een kunststof lens.

Bij cornea dystrofie zijn er meerdere behandelingsmogelijkheden zoals het hoornvlies schrapen of laser therapie. Als de vertroebeling ernstige visusklachten geeft, kan er een transplantatie van het volledige hoornvlies gedaan worden.

Bij glaucoom wordt de druk in het oog verminderd, dit door een laserbehandeling en operatie in combinatie met oogdruppels.

## Gentherapie

De eerste en op dit moment enige gentherapie voor een oogziekte is voor patiënten met gendefecten in het *RPE65*-gen. Het medicijn Luxturna bevat een gezonde kopie van het *RPE65*-gen dat de activiteit overneemt van het niet-werkende *RPE65*-gen van de patiënt met de oogziekte. De behandeling wordt op meerdere plekken in Nederland uitgevoerd, waaronder door de afdeling oogheelkunde van het Radboudumc.

## Wetenschappelijk onderzoek

### Genetische oorzaak

Als het diagnostische laboratorium een genetische oorzaak van de oogziekte heeft kunnen vaststellen, kan klinische patiënt informatie worden gedocumenteerd en opgeslagen in de zogenaamde RD5000 database. Deze database wordt gebruikt om klinisch historisch verloop studies mee op te zetten, of om patiënten te vinden die mee kunnen doen aan onderzoek naar een mogelijke nieuwe (genetische) therapie of behandeling. Alleen deelnemende ziekenhuizen/artsen kunnen informatie in deze database opslaan. Voordat patiëntgegevens en klinische informatie in deze database opgeslagen mogen worden, moet de patiënt toestemming geven via een RD5000 consent formulier. Meer informatie en toestemmingsformulieren over RD5000 is te vinden op [RD5000 - erfelijke netvliesaanandoeningen \(rd5000.nl\)](http://rd5000.nl)

Als het diagnostische laboratorium geen genetische oorzaak van de oogziekte heeft gevonden of als het onduidelijk is of de genetische oorzaak van de oogziekte gevonden is, kan de informatie van het exoom met de wetenschappelijke onderzoeksgroep van dr. S. Roosing gedeeld worden. Deze onderzoeksgroep zal dan ook naar de informatie kijken van genen, waarvan nog niet bekend is dat zij een oogziekte kunnen veroorzaken. Bij dit onderzoek is er wel een zeer kleine mogelijkheid dat er zogenaamde “nevenbevindingen” gedaan worden. Nevenbevindingen zijn defecten in genen die niet de ingangsvraag beantwoorden, bijvoorbeeld een verhoogd risico op borstkanker of hartfalen. De genen bekend met potentiële nevenbevindingen zullen onder geen enkel geval actief geanalyseerd



worden. Het onderzoek wordt daarom alleen uitgevoerd als de patiënt hiervoor specifiek toestemming geeft. Als de patiënt toestemming gegeven heeft, kan de arts contact met het genetisch diagnostisch laboratorium van het Radboudumc opnemen, zodat de informatie met de onderzoeksgroep van dr. S. Roosing gedeeld kunnen worden. Voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek dient het RD5000 IC3 consent formulier door de patiënt ondertekend te worden bij de arts.

## Therapieën

Er wordt op dit moment veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de behandeling van de erfelijke oogziekten. Voor het onderzoek naar genetische therapieën is het essentieel dat de genetische oorzaak van de erfelijke oogaandoening bekend is, omdat genetische therapieën specifiek gericht zijn op 1 gen of soms zelfs op 1 gendefect. Er worden op dit moment wetenschappelijke onderzoeken in proefpersonen gedaan om een behandeling voor patiënten met gendefecten in *ABCA4*, *CEP290*, *CHM*, *CNGA3*, *CNGB3*, *MERTK*, *PDE6A*, *PDE6B*, *RHO*, *RLBP1*, *RPGR* en *USH2A* te ontwikkelen.

Naast genetische therapieën wordt er onderzoek gedaan naar nieuwe medicijnen. Het gaat hierbij niet om genetische therapie die zich richt op de oorzaak van de ziekte, namelijk een fout in een gen, maar om middelen die het gevolg van een genetische fout kunnen verminderen.

Daarnaast vindt er veel preklinisch onderzoek plaats in cel- en/of diermodellen. Sommige van deze onderzoeken richten zich niet alleen op 1 specifiek gen, maar ook op meerdere genen die gezamenlijk een bepaalde rol spelen bij de visus, oftewel in hetzelfde genetische pathway zitten.

Meer informatie over het lopende wetenschappelijk onderzoek kan gevonden worden op: <https://clinicaltrials.gov/>, <https://clinicaltrialsregister.eu> en <https://www.radboudumc.nl/afdelingen/oogheelkunde/trialcentrum-oogheelkunde/deelnemen-aan-wetenschappelijk-onderzoek>.