Deel 5 (OUD curriculum)

Geneeskunde | Universiteit Utrecht

2026 - 2027

UUGK-2155-144 | €19,95

Tentamengericht | Overzichtelijke structuur
Sinds 1994 | Beoordeeld met een 8,2



Slim Academy

www.SlimAcademy.nl

Join de appgroep van jouw studie!

Wat bied de Whatsappgroep?

- Je kan al je vragen stellen over de studie
- Gebruik maken van exclusieve kortingscodes
- Op de hoogte te blijven van belangrijke updates
- Direct contact leggen met andere studenten uit jouw jaar
- Gratis samenvattingen, oefenvragen en meer!



Join de groep in 3 stappen!

Stap 1: scan de QR code
Stap 2: zoek jouw universteit
Stap 3: zoek je studie en join de groep!

Slim Academy

Welkom bij Slim Academy!

Voor je ligt de **samenvatting** van **Blok Rood**, dat je volgt tijdens de Master Geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht. In dit vak word je voorbereid op de coschappen Gynaecologie, Kindergeneeskunde en Klinisch genetica.

Met Slim Academy willen we jou helpen slimmer te studeren. Dat doen we door de kern van de leerstof helder samen te vatten, complexe onderwerpen te versimpelen en je de juiste hulpmiddelen te geven om actief te oefenen. Voor een optimale voorbereiding op je tentamen raden we je aan gebruik te maken van ons volledige aanbod. Voor dit vak zijn de onderstaande producten beschikbaar.

Product	Inhoud	Beschikbare versies
Samenvatting Deel 1 t/m 5	Een overzicht van de belangrijkste punten die tijdens het onderwijs zijn behandeld, zodat je niets mist van de stof die aan bod is gekomen.	✓ App ✓ Papier
Oefenvragen	Oefenvragen waarmee je actief kunt oefenen. Zo kun je nagaan of je de stof volledig beheerst en weet je beter wat je kunt verwachten op het tentamen.	✓ App
Flashcards	Flashcards die je helpen om definities, schema's en kernbegrippen snel te herhalen, zodat je op een actieve manier leert en de stof sneller en beter onthoudt.	✓ App

Contact
Heb je vragen over ons aanbod, de levering van je samenvattingen of iets anders? Neem gerust contact met ons op via **06 81 60 19 60** of stuur een e-mail naar **klantenservice@slimacademy.nl**.



Deze samenvatting is alleen voor persoonlijk gebruik en mag niet worden gekopieerd of verspreid. De tekst is opgesteld naar eigen inzicht van de auteur en bedoeld als ondersteuning bij het studeren. Raadpleeg altijd de originele bronnen.

Inhoudsopgave

Welkom bij Slim Academy! **1**
Inhoudsopgave **2**
HC 1. Introductie klinische genetica 3
HC 2. Genoomdiagnostiek 6
HC 3. Familieanamnese en stamboom tekenen 15
HC 4. Oncogenetica 18
HC 5. Cardiogenetica 24
HC 5. Copy Number Variants en Single Nucleotide Variations 28
HC 6. Imprinting en methylering 30
HC 7. Presymptomatisch DNA-onderzoek 36
HC 8. Prenatale diagnostiek 40
EM 1. Prenatale screening en diagnostiek 45
HC 9. Dysmorfologie 52
Nawoord **64**

HC 1. Introductie klinische genetica

Introductie klinische genetica
Ontstaan Klinische genetica
In de jaren '70 en '80 werd er begonnen met chromosoomonderzoek bij kinderen met aangeboren aandoeningen. DNA-diagnostiek bestond toen echter nog niet. In 1982 werd de eerste genmutatie voor een ziekte ontdekt, namelijk van sikkelcelanemie, gevolgd door cystic fibrosis. In 1987 werd de Klinische Genetica uitgeroepen tot een zelfstandig medisch specialisme. Nu speelt genetisch onderzoek een rol in de hele gezondheidszorg.

Cijfers
In Nederland zijn er 1,2 miljoen mensen met een zeldzame aandoening, waarvan bij 80% de oorzaak genetisch is. Jaarlijks bezoeken zo'n 40.000 mensen het klinisch genetisch spreekuur voor verdere diagnostiek en advies.

Verschillende aandachtsgebieden
De klinische genetica valt op de delen in verschillende aandachtsgebieden. Het is namelijk een breed vakgebied met specifieke aandachtsgebieden per specialist, dit zijn:
- Oncogenetica;
- Cardiogenetica (bijv. cardiomyopathieën, thoracaal aorta aneurysma, geleidingsstoornissen);
- Neurogenetica (bijv. epilepsie, neuromusculaire ziekten);
- Syndroomdiagnostiek/dysmorfologie;
- Prenatale screening en diagnostiek;
- Ophthalmogenetica;
- Algemeen.

Klinisch geneticus
Een klinisch geneticus is een specialist op het gebied van erfelijke en/of aangeboren afwijkingen, ook wel een "erfelijkheidsarts". Alle klinische genetici zijn gehuisvest in de academische ziekenhuizen. In perifere ziekenhuizen zijn er vaak wel buitenspreekuren. Patiënten die bij een klinisch geneticus komen, zijn:
- Patiënten die zelf mogelijk een erfelijke aandoening hebben;
- Patiënten met (mogelijk) een erfelijke aandoening in de familie;
- Mensen met vragen over de oorzaak en erfelijkheid van verschijnselen bij zijn/haar kind;
- Bloedverwantschap tussen (aanstaande) ouders.

De werkzaamheden van de klinische geneticus/genetisch consulent zijn:
- Uitvragen van een uitgebreide hulpvraag, anamnese en familieanamnese;
- Tekenen van een (digitale) stamboom;
- Beoordelen of er een indicatie is voor DNA-onderzoek;
- DNA-onderzoek aanvragen;
- De uitslag bespreken met de patiënt;
- Adviezen geven voor follow-up/periodieke controles voor patiënt én familieleden;
- Deelnemen aan MDO's.

Een klinische geneticus is niet hetzelfde als een moleculair geneticus ("labspecialist").

Informatie wordt op allerlei manieren verzameld:
- Medische gegevens patiënt;
- Stamboomonderzoek familiegegevens;
- Anamnese, onder andere:
    - Verloop zwangerschap en geboorte;
    - Geboortegewicht/lengte/schedelomvang;
    - Neonatale periode (hypotonie, voedingsproblemen);
    - Ontwikkeling (mijlpalen);
    - Gedrag;

    - Visus, gehoor;
    - Familie-anamnese: PMR/leerproblemen/speciaal onderwijs, opleiding ouders, miskramen, aangeboren afwijkingen, consanguiniteit, eerder genetisch onderzoek.
    - Stamboom tekenen.
- Genealogie, consanguïn (bloedverwanten hebben een grotere kans op het doorgeven van een recessieve aandoening);
- Lichamelijk onderzoek: antropometrie, **dysmorfologie**, lichtfoto's;
- Genetische diagnostiek;
- Aanvullend onderzoek/consult andere specialist;
    - Bijvoorbeeld de oogarts (lensluxatie) bij verdenking Marfan Syndroom;
    - Beeldvorming;
    - Metabool onderzoek.
- *Watchful waiting*: ontwikkeling van het fenotype in de tijd volgen.

Casus: Ontwikkelingsachterstand
2-jarige jongen met psychomotore retardatie. Bij lichamelijk onderzoek zijn er enkele milde dysmorfieën. Er zijn geen suggesties voor specifieke syndroomdiagnose. Metabool onderzoek en DNA-onderzoek naar Fragiele-X syndroom (via kinderarts) is niet afwijkend.

- Als eerst genetische onderzoek is nu SNP-array geïndiceerd: snel, goedkoop en in deel van patiënten wordt hiermee al diagnose gesteld.
    - Uitslag SNP-array: normaal mannelijk profiel.
- Vervolgstap genetisch onderzoek: genpanel verstandelijke beperking ("trio-anayse":) → 998 genen.
    - DNA van kind en beide ouders wordt tegelijkertijd getest. Bij verdenking op een autosomaal dominante de novo mutatie: alleen varianten die bij het kind aanwezig zijn en níet bij de ouders worden verder geanalyseerd.
    - Uitslag genpanel: geen mutatie gevonden.
- Optie: WES
    - (Grotere) kans "onzekere variant";
    - Kans mutatie in nog onbekend gen;
    - Kans toevalsbevinding.

Gevolgen van genetische diagnostiek
Een bepaalde genetische uitslag kan verschillende uitslagen geven, namelijk:

- Duidelijk de oorzaak met een bekend klinisch beeld, pathogene afwijking;
- Genetische afwijking die duidelijk de oorzaak is, maar met **gereduceerde penetrantie (**bijvoorbeeld een pathogene BRCA1-mutatie, geeft een kans van 60-80% op borstkanker en dus niet 100%);
- Genetische afwijking die slechts deels de verklaring is = **risicofactor;**
- Onduidelijke bevinding (VUS):
    - In het geval van het tp53-gen kan een VUS betekenen dat je op jonge leeftijd een maligniteit kunt ontwikkelen óf dat de bevinding geen toegevoegd risico meebrengt. Daarom wordt er zo veel mogelijk eerst smal gekeken, waarna eventueel breder onderzoek ingezet kan worden. Breed onderzoek komt met meer kans op een VUS.
- Niet de oorzaak maar wel medische gevolgen: **toevalsbevinding**. Er is een commissie die bepaalt of dit dan wel of niet moet worden besproken met de patiënt:
    A. Aanleg voor ernstige aandoening, waarvoor medische behandeling of controles op kinderleeftijd mogelijk zijn. Dit moet altijd verteld worden;
    B. Aanleg voor ernstige aandoening, die pas op volwassen leeftijd verschijnselen geeft en waarvoor dan pas medische behandeling of controles mogelijk zijn. Dit moet met de patiënt worden besproken, tenzij die heeft aangegeven dat hij hierover niet geïnformeerd wil worden;
    C. Aanleg voor ernstige aandoening, waarvoor geen medische behandeling mogelijk is. Dit wordt niet besproken;

D. Dragerschap. Dit wordt niet besproken.

- Normaal (denk dan nog aan een andere genetische oorzaak, bijvoorbeeld een methyleringsafwijking waar primair niet naar gekeken wordt). Betekent niet dat er niks in het DNA aanwezig is.

Pretest counseling is belangrijk om van tevoren een duidelijk beeld te vergaren of de aanvrager de uitslagen van opties B t/m D wil weten.

Genetisch onderzoek in de zorgketen
De positie van genetisch onderzoek verandert: het wordt al steeds meer in het behandeltraject gebruikt en wellicht kan het in de toekomst ook al in het begin van het diagnostisch traject worden toegepast. Dit wordt de **genome-first benadering** genoemd. Om dit mogelijk te maken, is er wel nog behoefte aan verdere verkorting van de uitslagtermijnen.

Ook het toepassingsgebied van klinische genetica wordt steeds verder uitgebreid. Tot voor kort werd het voornamelijk toegepast bij relatief zeldzame monogenetische ziekten. In de toekomst is de verwachting dat genoomdiagnostiek ook kan worden gebruikt bij veel voorkomende complexe (multifactoriële) aandoeningen. Ook **personalized genetics** (erfelijkheidsadvies op maat) behoort tot de mogelijkheden.

Indicaties genetic counseling

- (nadere) diagnostiek bij vermoeden van (zeldzaam) genetisch syndroom;
- Monogene of chromosomale oorzaak van aandoeningen;
- Stamboomonderzoek en familieonderzoek;
- Voorlichting ziekteverschijnselen en erfelijke aspecten;
- Begeleiden bij keuzes rondom reproductie en presymptomatisch onderzoek.

Waarom is een genetische diagnose belangrijk?

- Verklaring en naamgeving;
- Beperking van het te volgen diagnostisch circuit;
- Behandeling en begeleiding (medisch onderzoek en controles);
- Informatie;
- Prognose;
- Lotgenotencontact;
- Herhalingsrisico (erfelijkheid): ouderpaar, kind, familieleden;
- Reproductieve counseling: betrouwbare prenatale diagnostiek, pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Bij een eventuele herhalingskans en verdere kinderwens.

Syndromen
Frequente syndromen die genetisch gediagnosticeerd kunnen worden, zijn bijvoorbeeld

- 22q11-deletie (syndroom van diGeorge), 1/2.000;
- Syndroom van Noonan, 1/2.500;
- Neurofibromatose type 1, 1/2.500.

Veel zeldzamer zijn bijvoorbeeld het syndroom van Prader Willi (1/10.000) of syndroom van Angelman (1/30.000).

Toekomst
Vroeger werd altijd gebruikgemaakt van de fenotype-eerst aanpak, oftewel klassieke syndroomherkenning. Tegenwoordig wordt bij een herkenbaar fenotype gericht onderzoek gedaan (bijvoorbeeld in de vorm van een conventioneel karyogram, FISH, gericht DNA-onderzoek). In de toekomst gaat men wellicht over op de genotype-eerst aanpak, wat ook wel **reverse phenotypics** wordt genoemd.

HC 2. Genoomdiagnostiek

Opbouw van het humane genoom
Onder het **genoom** wordt het totaal van alle genetische informatie verstaan. Dit bestaat bij de mens uit 23 paren van twee chromosomen, waarvan 44 autosomen en 2 geslachtschromosomen. De nummering is gebaseerd op de lengte: chromosoom 1 is het grootst, chromosoom 22 is het kleinst. Op de chromosomen liggen genen, die coderen voor erfelijke eigenschappen. Het humane genoom bevat in totaal ongeveer 20.000 genen (intronen en exonen). **Exonen** coderen voor de uiteindelijke eiwitten. **Intronen** worden eruit gehaald door **splicing** (bij de omzetting van pre-mRNA in mRNA). Slechts 1-2% van het genoom codeert daadwerkelijk voor eiwitten.

Genetische code
Het DNA bevat een bouwplan voor het hele menselijk lichaam in een 4-lettercode (nucleotiden: A, T, G, C). DNA is georganiseerd in een dubbele helix, waarbij baseparen tussen beide strengen worden gevormd: TA en GC. In elke cel zitten zes miljard bouwstenen, en nog eens zes miljard complementaire nucleotiden die hetzelfde coderen.

De genetische code is opgebouwd uit tripletten, codons, aminozuren en uiteindelijk eiwitten. Welk codon voor welk aminozuur codeert, is weergegeven in de afbeelding.

DNA blijft altijd in de kern, mRNA kan het cytoplasma in. Daar kan het ribosoom mRNA aflezen en een eiwit maken, door verschillende aminozuren aan elkaar te koppelen met behulp van tRNA. Ziekte wordt vaak veroorzaakt door een combinatie van genetische factoren en omgeving.

1st letter	Second Letter: U	Second Letter: C	Second Letter: A	Second Letter: G	3rd letter
U	UUU Phe UUC UUA Leu UUG	UCU UCC UCA Ser UCG	UAU Tyr UAC UAA Stop UAG Stop	UGU Cys UGC UGA Stop UGG Trp	U C A G
C	CUU CUC Leu CUA CUG	CCU CCC Pro CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU CGC Arg CGA CGG	U C A G
A	AUU AUC Ile AUA AUG Met	ACU ACC Thr ACA ACG	AAU Asn AAC AAA Lys AAG	AGU Ser AGC AGA Arg AGG	U C A G
G	GUU GUC Val GUA GUG	GCU GCC Ala GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU GGC Gly GGA GGG	U C A G

Codon en aminozuur. *Bron: https://tsjok45.wordpress.com/2012/10/30/genetische-code/, 2018.*

Variaties in het humane genoom
Het genoom van een individu bevat miljoenen variaties. Het grootste deel hiervan heeft geen consequenties. We spreken van een **normale variatie** als er door een veranderde nucleotide wel eenzelfde aminozuur ontstaat. Deze normale of natuurlijke variaties worden **polymorfismen** genoemd. Er wordt gesproken van een **missense mutatie** als er door een veranderd nucleotide (base) een ander aminozuur ontstaat, waardoor dus een veranderd eiwit kan ontstaan. Maar veel hiervan hebben geen klinische consequenties. Sommige variaties veroorzaken echter wel een (verhoogd risico op) bepaalde erfelijke ziekte: **pathogene mutaties**. Er zijn verschillende soorten mutaties, waar verderop meer over wordt verteld.