

Aandachtspunten in de counseling van het genenpanel *Mannelijke infertiliteit*

Voor wie is dit genenpanel bestemd?

Dit genenpanel is bestemd voor mannen met een fertiliteitsstoornis die gekenmerkt wordt door:

- (niet-)obstructieve azoöspermie of extreme oligozoöspermie (<1 miljoen spermatozoa per ml ejaculaat)
- verdenking op congenitale bi/unilaterale afwezigheid van de vas deferens (CBAVD/ CUAVD) bij azoöspermie met klein volume ejaculaat (<1 ml) en/of lage pH (<7,2).
- extreme asthenozoöspermie (afwijkende motiliteit) of teratozoöspermie (afwijkende zaad(cel)morfologie, inclusief multiple morfological abnormalities of the sperm flagella (MMAF), globozoöspermie (zaadcellen met ronde koppen), macrozoöspermie (zaadcellen met vergrote koppen) of acephalic spermatozoa (zaadcellen met "pinhead" koppen) al dan niet in combinatie met een ernstige oligozoöspermie (<5 miljoen spermatozoa in het totale ejaculaat)
- een combinatie van meerdere van bovengenoemde kenmerken.
- herhaalde Total Fertilization Failure na ICSI (denk hierbij ook aan genetisch onderzoek bij de vrouw!)

Met deze test kunnen de meest voorkomende oorzaken van mannelijke onvruchtbaarheid worden opgespoord:

- AZF deleties op het Y-chromosoom
- (niet-mozaïek) geslachtschromosomale afwijkingen (bijv. Klinefelter, idic(Y), XX-male)
- varianten in het *CFTR* gen (in het geval van CBAVD)
- monogene oorzaken van mannelijke infertiliteit

LET OP: het *CFTR* gen wordt ook als er geen verdenking is op CBAVD geanalyseerd en mogelijk dragerschap van taaislijmziekte zal gerapporteerd worden i.v.m. mogelijke behandelconsequenties binnen het fertiliteitstraject.

Welke diagnoses kunnen gemist worden met dit genenpanel?

Gebalanceerde translocaties en geslachtschromosomale afwijkingen in laaggradig mozaïek kunnen niet gedetecteerd worden met deze test. Daarom wordt aangeraden aanvullend karyotypering in te zetten bij azoö- of ernstige oligozoöspermie.

Wat zijn de mogelijke uitkomsten van genetisch onderzoek middels dit genenpanel?

Het vinden van een verklaring voor de onvruchtbaarheid kan (behandel)consequenties hebben, omdat bij sommige genetische oorzaken een TESE en/of ICSI traject nooit succesvol zal zijn, terwijl bij andere oorzaken juist geen TESE nodig is, omdat bijvoorbeeld met een korte onthoudingstijd voldoende zaadcellen voor ICSI gevonden kunnen worden. Bij sommige genen kan er sprake zijn van een multisysteem aandoening waarvan onvruchtbaarheid een onderdeel is (bijv. primaire ciliaire dyskinesie, doofheid-infertiliteit syndroom of, in zeldzame gevallen, neurodegeneratieve of oncologische aandoeningen). Het vinden van een genetische oorzaak kan ook van belang zijn voor familieleden, waaronder toekomstige kinderen.

Mogelijke resultaten van dit genenpanel:

1. De genetische oorzaak wordt gevonden en het fertiliteitstraject kan (hetzij soms met een aanpassing) direct doorgang vinden. Indien er sprake is van een genetische oorzaak die een multisysteem aandoening kan geven waarvan infertiliteit een onderdeel is, kan verwijzing naar een andere orgaanspecialist geïndiceerd zijn. Mogelijke risico's voor familieleden worden in de uitslag toegelicht. Voor extra uitleg hierover kan de patiënt worden verwezen naar een klinisch geneticus.
2. De genetische oorzaak wordt gevonden en er is een indicatie voor dragerschapsonderzoek bij de partner i.v.m. risico's op een aangedaan kind met bijv. taaislijmziekte, doofheid of primaire ciliaire dyskinesie. Het fertiliteitstraject wordt gepauzeerd totdat die uitslag bekend is en deze is besproken door een klinisch geneticus, waarvoor de patiënt verwezen dient te worden. Mogelijke risico's voor verdere familieleden worden in de uitslag toegelicht.
3. Er wordt geen genetische oorzaak voor de onvruchtbaarheid gevonden, maar meneer is wel drager van taaislijmziekte door een pathogene *CFTR* variant. Er is een indicatie voor dragerschapsonderzoek bij de partner i.v.m. risico's op een aangedaan kind met taaislijmziekte. Het fertiliteitstraject wordt gepauzeerd totdat die uitslag bekend is en deze is besproken door een klinisch geneticus, waarvoor de patiënt verwezen dient te worden. Mogelijke risico's voor verdere familieleden worden in de uitslag toegelicht.

4. Er worden DNA varianten gevonden waarvan (nog) niet zeker is of deze de onvruchtbaarheid van de adviesvrager verklaren (variants of unknown significance; VUS). Verder onderzoek in de familie (segregatie-analyse) kan dan meer uitsluitsel geven. Voor extra uitleg hierover kan de patiënt worden verwezen naar een klinisch geneticus.
5. Er worden geen klinisch relevante DNA varianten gevonden.

Wat is de kans op het vinden van een genetische oorzaak van dit genenpanel?

- De kans op het vinden van een genetische oorzaak (diagnostic yield) wanneer het genenpanel *Mannelijke infertiliteit* wordt aangevraagd is ~25%, wat betekent dat in 1/4 mannen met een fertiliteitsstoornis een oorzaak wordt gevonden, onafhankelijk van de uitkomst van de semenanalyse. Als we uitsplitsen naar fenotype vinden we wel een verschil:
 - Bij azoöspermie: ~25%
 - Bij extreme oligozoöspermie of extreme oligoasthenoteratozoöspermie: ~5%
 - Bij astheno(terato)zoöspermie, maar geen extreme oligozoöspermie: ~15%
 - Bij enkel teratozoöspermie (bij. globozoöspermie): ~35%
 - Bij Total Fertilization Failure: te lage aantallen om diagnostic yield te berekenen
- De verwachte opbrengst bij een open-genoom analyse, na een negatieve analyse van het genenpanel, is beperkt en enkel aan te vragen door een klinisch geneticus.
- Omdat er bij het onderzoek meerdere genen worden onderzocht, is er ook een kleine kans dat er bij toeval een aanleg voor een *andere* ziekte wordt gevonden (nevenbevinding). De kans hierop is erg klein, omdat er alleen genen geassocieerd met mannelijke infertiliteit in het genenpanel zijn opgenomen, maar is niet helemaal nul. Als er sprake is van een nebenbevinding, wordt dit besproken in een onafhankelijke commissie van specialisten. Als uit dit overleg blijkt dat het in belang van de patiënt is om deze informatie te hebben, dan brengt de commissie de aanvrager op de hoogte van de nebenbevinding.

Wanneer moet ik overleggen met of verwijzen naar de klinisch geneticus?

Overleg met een klinisch geneticus, bij voorkeur in een multidisciplinair of vergelijkbaar overleg, of verwijs de patiënt direct naar een klinisch geneticus voor genetische counseling indien:

- er een genetische afwijking is aangetoond;
- dragerschapsonderzoek bij de partner van de patiënt mogelijk geïndiceerd is.

Overweeg verwijzing naar een klinische geneticus voor aanvullende genetische diagnostiek indien er na anamnese verdenking is op een multisysteem aandoening, waarvan infertiliteit een onderdeel is, of bij een familiegeschiedenis van infertiliteit.

Voor meer informatie omtrent genetische counseling van genenpanels die gesequenced worden met exoom- en/of genoomsequencing wordt verwezen naar het 'algemene counseling van WEG/WGS': [Algemene-aandachtspunten-bij-de-counseling-van-WES.pdf](#)

De VKGN (Vereniging van Klinische Genetica Nederland) heeft een leidraad geschreven voor het aanvragen van genetische kiembaandiagnostiek door niet klinisch genetische zorgprofessionals, welke hier te vinden is:

[Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan doorniet klinisch genetische zorgprofessionals.pdf](#)