



## Richtlijnen betreffende testing MTHFR polymorfisme

**Betreft:** opsporing van de c.665C>T (p.A222V) (historisch gekend als C677T) variant in het MTHFR gen voor multifactoriële aandoeningen (herhaald miskraam, cardiovasculaire aandoeningen, kanker).

Het College Genetica en Zeldzame Ziekten adviseert om deze test niet meer aan te bieden voor deze indicaties en zal deze verwijderen uit de lijst van terugbetaalde genetische testen (Art 33) voor deze indicaties, met ingang van 01/02/2019.

Het MTHFR gen codeert voor het enzym methyleentetrahydrofolaat reductase. Dit enzym katalyseert de omzetting van 5,10-methyleentetrahydrofolaat naar 5-methyltetrahydrofolaat, wat een belangrijke methyl donor is bij de conversie van homocysteïne naar methionine. De c.665C>T (p.A222V) variant (historisch gekend als C677T) komt vaak voor in de gezonde Westerse populatie met een dragerschapsfrequentie die varieert tussen 20 à 40 %. Door deze variant krijgt het enzym een verminderde activiteit wat kan resulteren in milde hyperhomocysteinemie.

In verleden zijn studies gerapporteerd die een verband suggereerden tussen de aanwezigheid van deze variant en verschillende multifactoriële aandoeningen zoals herhaald miskraam, cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

De recente literatuur toont nu aan dat deze associaties vaak niet reproduceerbaar zijn en soms alleen in een specifieke populatie worden teruggevonden (1).

De "American College of Obstetricians and Gynecologists" stelt dat het opsporen van deze variant geen nut heeft gezien de onvoldoende bewezen associatie tussen het voorkomen van deze variant en om het even welke vorm van ongunstige zwangerschapsgeschiedenis (2).

De "American College of Medical Genetics" meent dat er geen indicatie is voor deze test bij herhaald miskraam of thrombophilie (3). Ook de "American Heart Association" raadt geen MTHFR testing aan bij coronair lijden of veneuze trombose (4).

Op grond van deze recente literatuurgegevens en adviezen besluiten we dat het opsporen van de c.665C>T (p.A222V) variant in het MTHFR gen geen klinisch nut heeft bij herhaald miskraam, cardiovasculaire aandoeningen en kanker. We adviseren om deze test voortaan niet meer aan te vragen bij deze indicaties.

Het College benadrukt dat genetisch onderzoek van het MTHFR gen wel klinisch nut heeft voor de opsporing van een zeldzame vorm van homocystinurie als gevolg van bi-allelische mutaties in het MTHFR gen.

### **Referenties:**

1. Levin BL and Varga E. MTHFR: addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *Journal of Genetic Counseling* 2016; 25(5): 901-911
2. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (2013). *Inherited thrombophilias in pregnancy*. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists.

3. Hickey SE et al. American College of Medical Genetics Practice guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genetics in Medicine* 2013; 15(2): 153-156
4. Greenland et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(25): 50-103

Gevalideerd door het College van Genetica en Zeldzame Ziekten op 11 januari 2019.