

Gids bij counseling over prenatale screening en diagnostiek



Inhoudsopgave

Genetica	04
Chromosoomafwijkingen	14
Prenatale Screening en diagnostiek	38
Zeldzame autosomale trisomieën	54
Monogene overerving	64

Deze gids is bedoeld voor zorgverleners. De gids bevat basisinformatie over genetische counseling en is alleen bestemd voor algemene educatieve doeleinden. Deze gids is uitsluitend bedoeld als hulpmiddel voor zorgverleners en niet als vervanging van het professioneel inzicht van de hulpverlener.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Inhoudsopgave

Genetica	04
Chromosoomafwijkingen	14
Prenatale Screening en diagnostiek	38
Zeldzame autosomale trisomieën	54
Monogene overerving	64

Deze gids is bedoeld voor zorgverleners. De gids bevat basisinformatie over genetische counseling en is alleen bestemd voor algemene educatieve doeleinden. Deze gids is uitsluitend bedoeld als hulpmiddel voor zorgverleners en niet als vervanging van het professioneel inzicht van de hulpverlener.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Genetica



Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Genetica



Inhouds-
opgave

Genetica

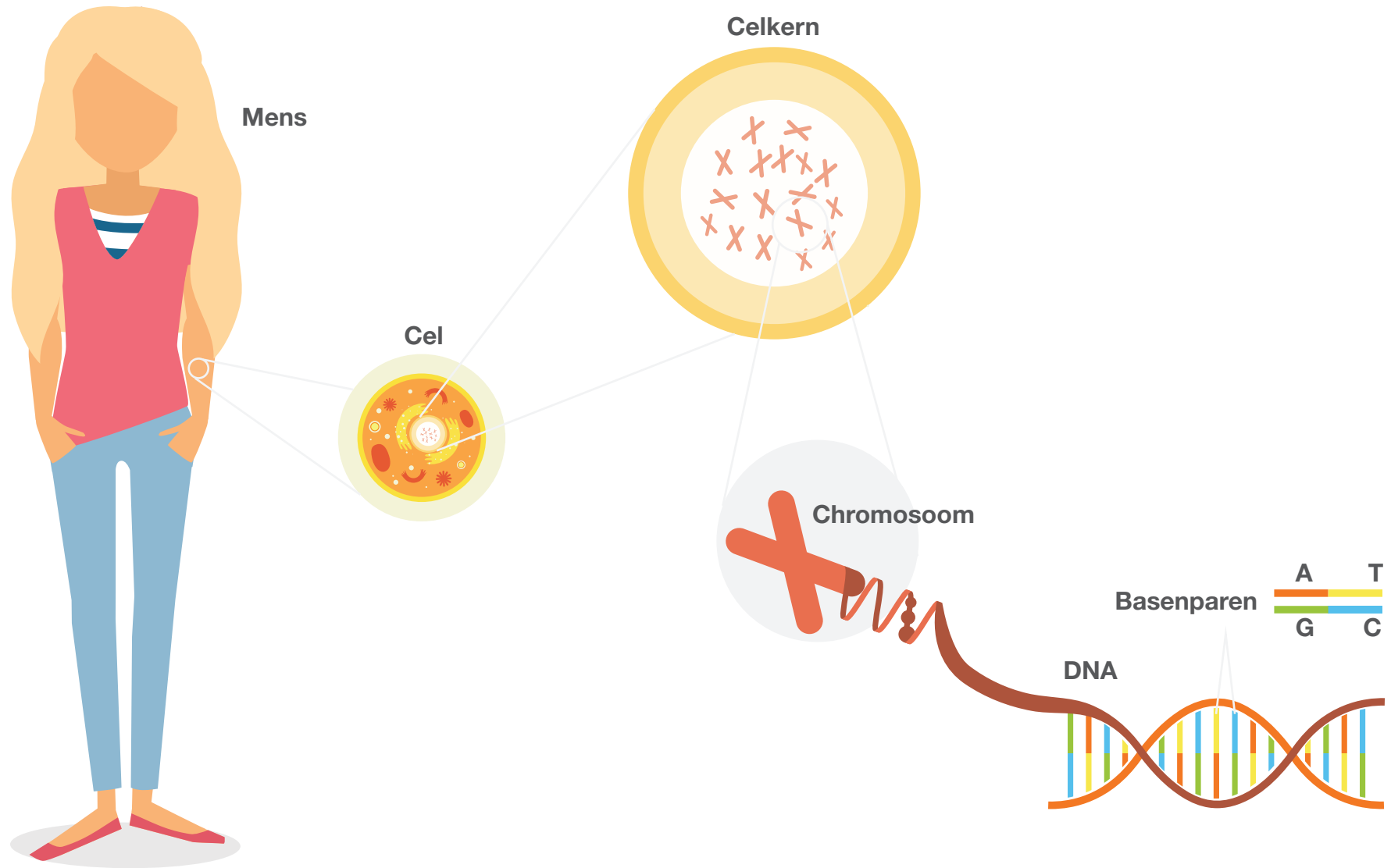
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

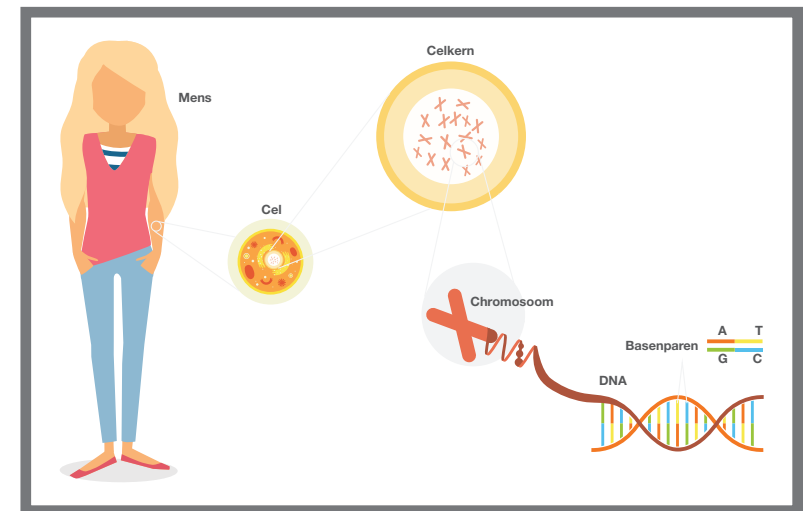
Monogene overerving

Cellen, chromosomen en DNA



Cellen, chromosomen en DNA

- Het menselijke lichaam bestaat uit biljoenen cellen
- In de celkern bevinden zich structuren die we chromosomen noemen. Chromosomen bestaan uit DNA
- DNA bestaat uit vier basen (A, T, G, C). Zij vormen de bouwstenen van de genen
 - Een gen bestaat uit een unieke reeks van deze basen. Mensen hebben ongeveer 20.000 genen



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Cells and DNA.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics.pdf>. Gepubliceerd op 30 mei 2016. Geraadpleegd op 6 juni 2016.

Inhouds-
opgave

Genetica

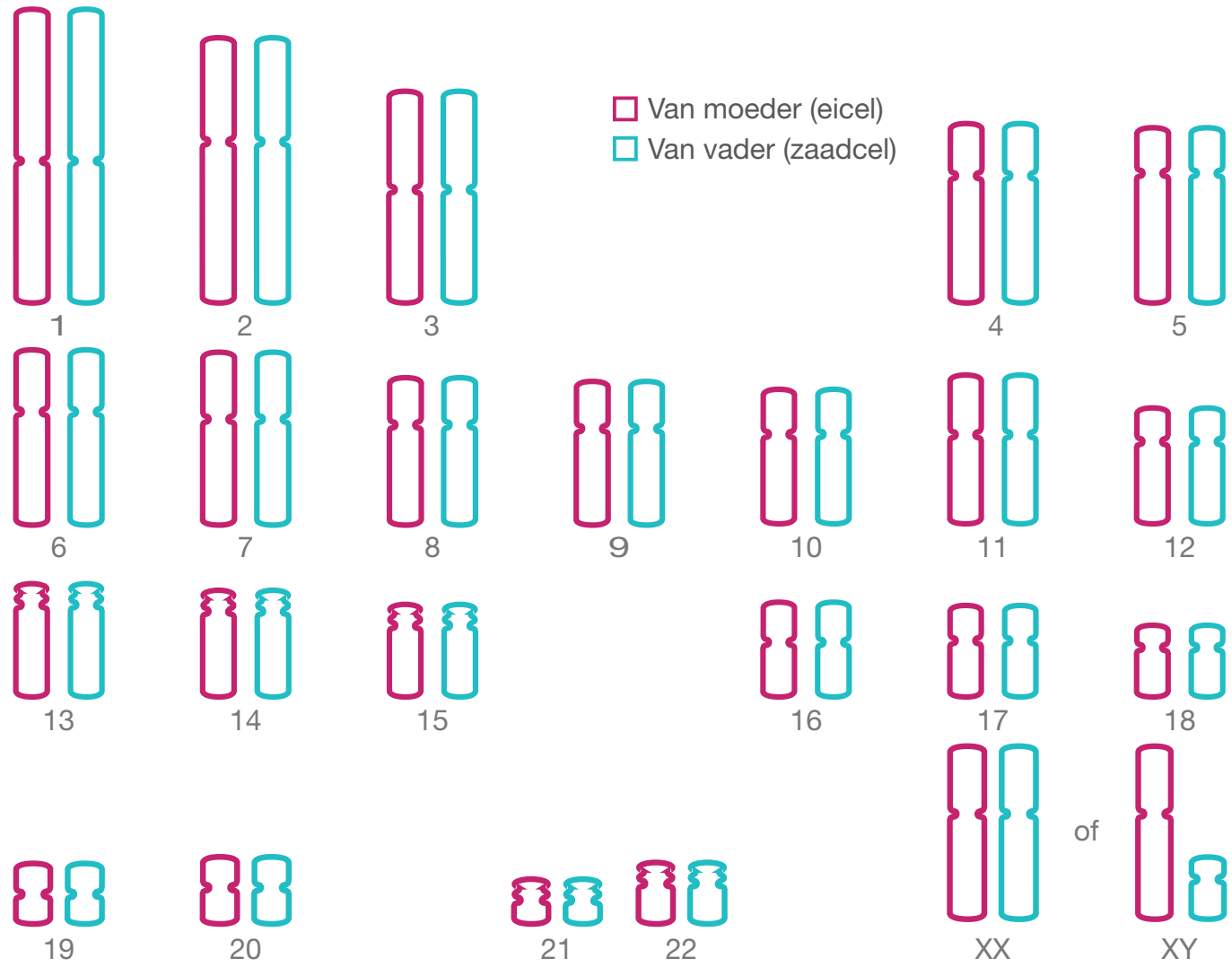
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

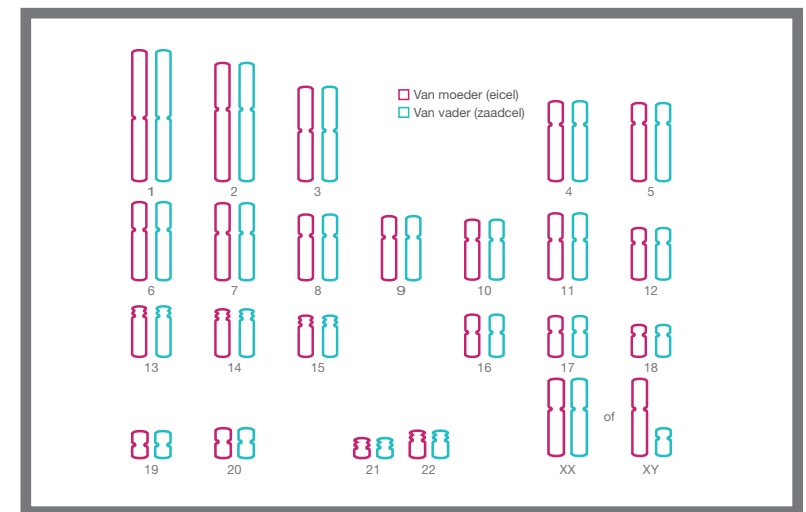
Monogene overerving

Chromosomen bij de mens



Chromosomen bij de mens

- Mensen hebben 23 paar chromosomen (in totaal 46 chromosomen)
 - Eén kopie van elk chromosoom is afkomstig van de moeder (eicel) en de andere van de vader (zaadcel)
- De eerste 22 paar worden autosomen genoemd en zijn bij vrouwen en mannen hetzelfde
- Het 23e chromosomenpaar bestaat uit de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee kopieën van het X-chromosoom en mannen hebben één X- en één Y-chromosoom



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

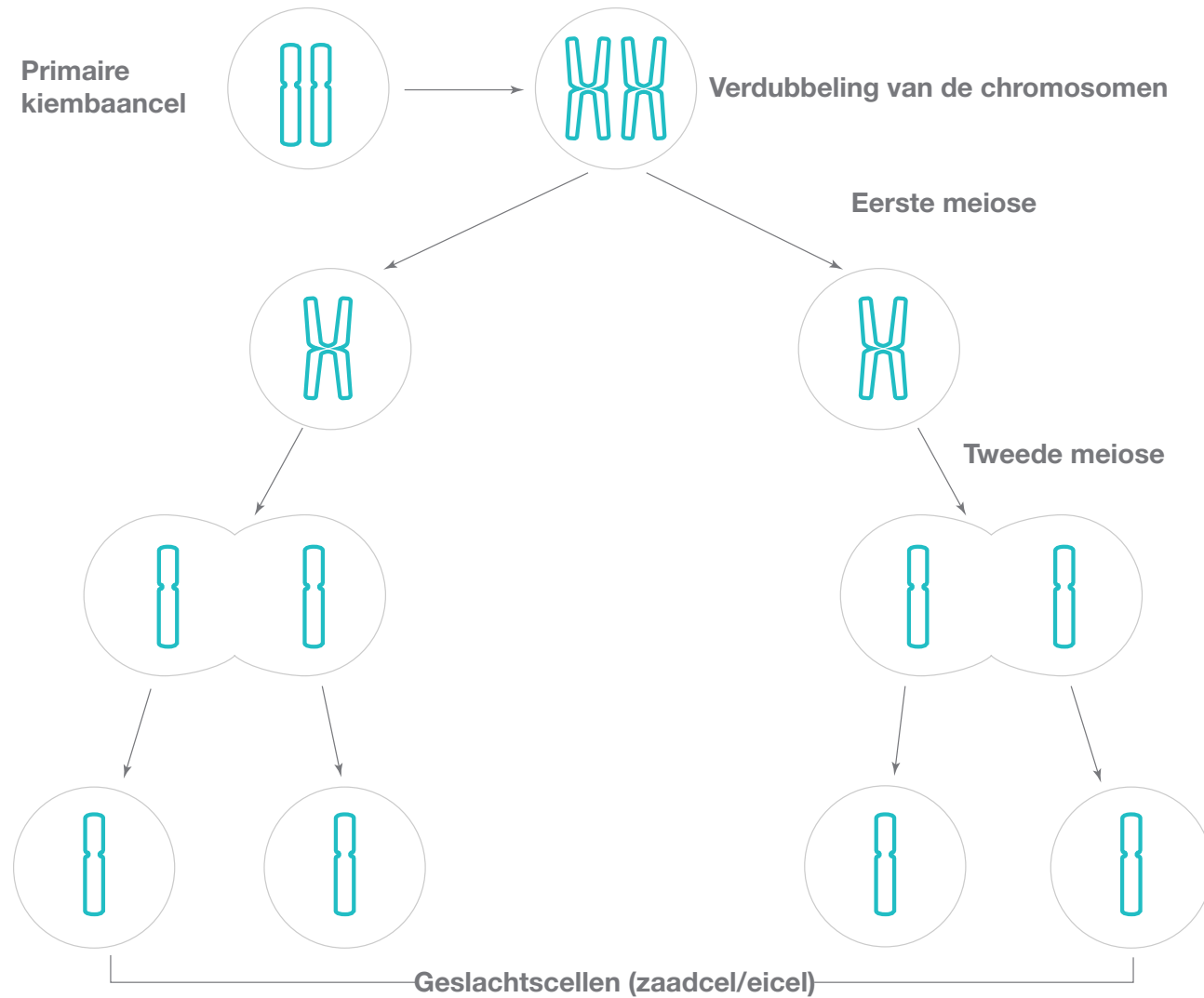
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

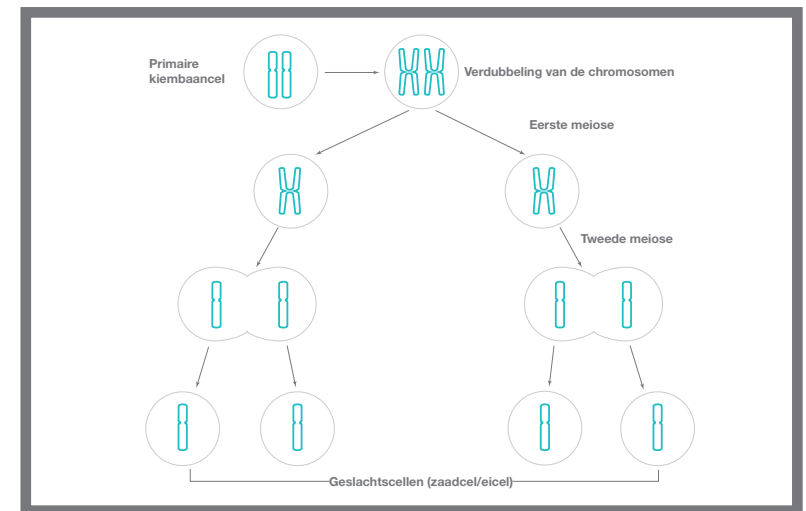
Monogene overerving

Meiose: Zaad- en eicelproductie



Meiose: Zaad- en eicelproductie

- Tijdens de meiose worden zaad- en eicellen (geslachtscellen) geproduceerd
- Tijdens de meoise worden chromosomenparen gescheiden zodat elke gameet één kopie van elk chromosoom heeft (23 in totaal, de helft van het aantal chromosomen in de oorspronkelijke cel)
- Bij bevruchting versmelt de zaadcel met de eicel, waardoor een zygoot wordt gevormd, die weer uitgroeit tot een embryo (met 46 chromosomen)



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

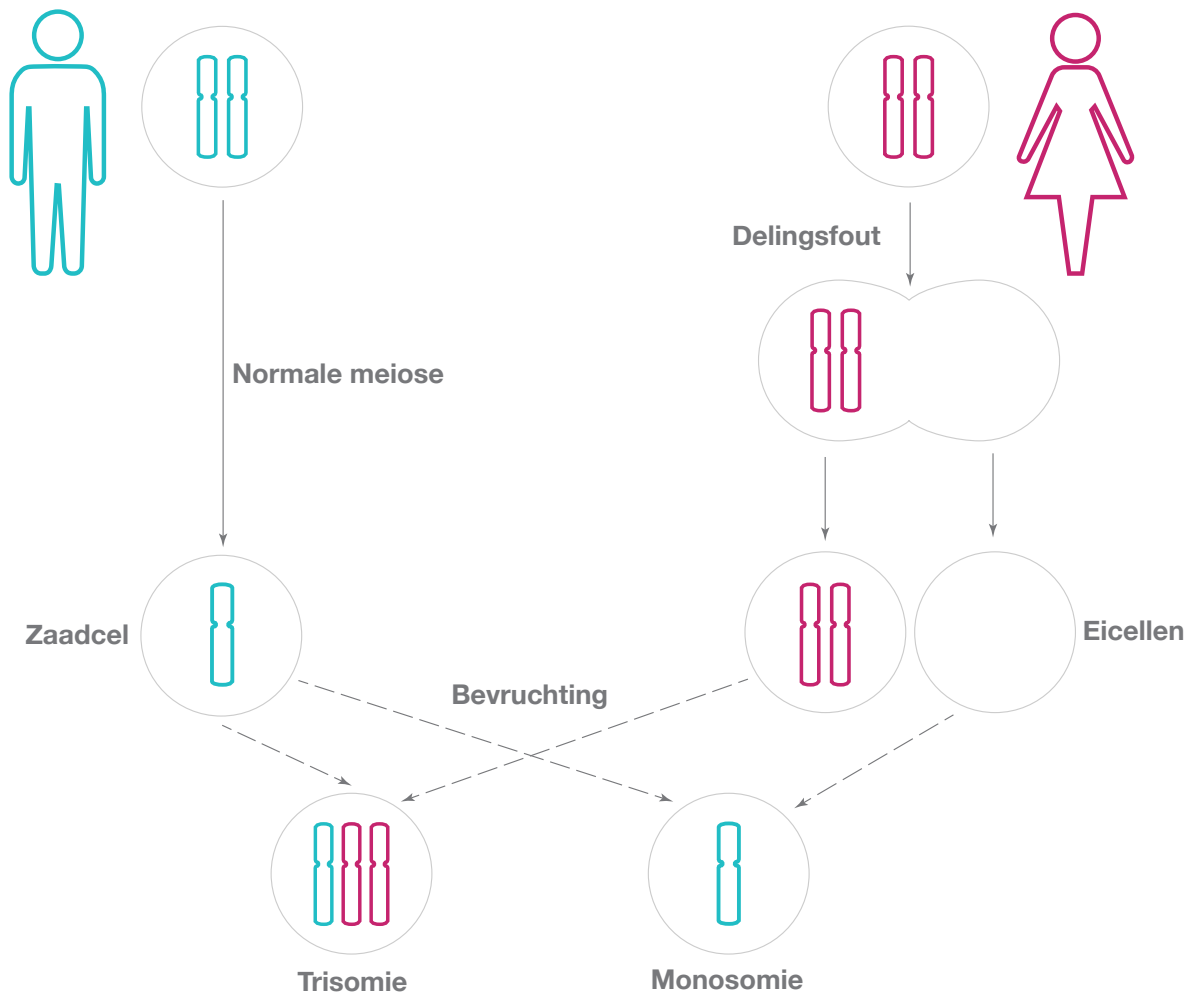
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

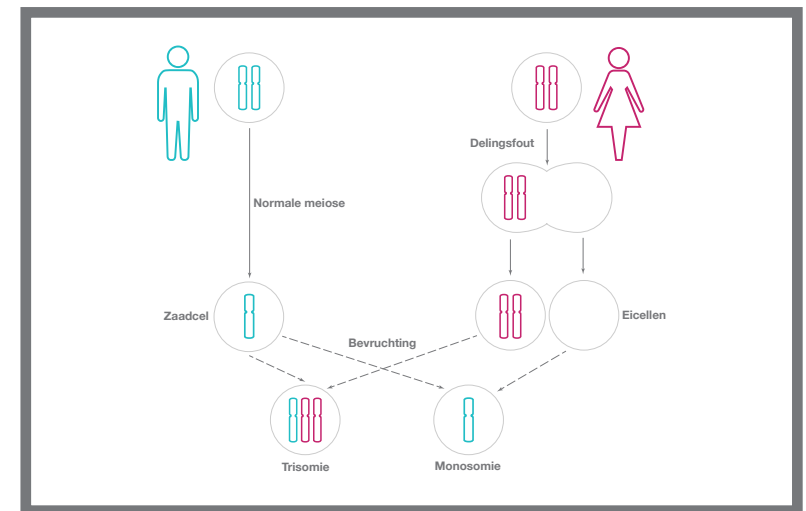
Monogene overerving

Non-dysjunctie bij meiose



Non-dysjunctie bij meiose

- Non-disjunctie houdt in dat homologe chromosomen tijdens de celdeling niet gescheiden worden, waardoor er een onjuist aantal chromosomen ontstaat in de dochtercellen (aneuploidie)
 - Non-dysjunctie kan zowel bij de meiose van mannen als vrouwen voorkomen
- Vormen van Aneuploidie:
 - Trisomie: drie kopieën van een specifiek chromosoom
 - Monosomie: één kopie van een specifiek chromosoom
- Aneuploidie kan leiden tot:
 - Niet innestelen van het embryo
 - Miskraam/verlies van zwangerschap
 - Geboorte van een baby met een chromosoomaandoening (bijv. trisomie 21, syndroom van Down)



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Chromosoomaandoeningen



Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Chromosoomaandoeningen



Inhouds-
opgave

Genetica

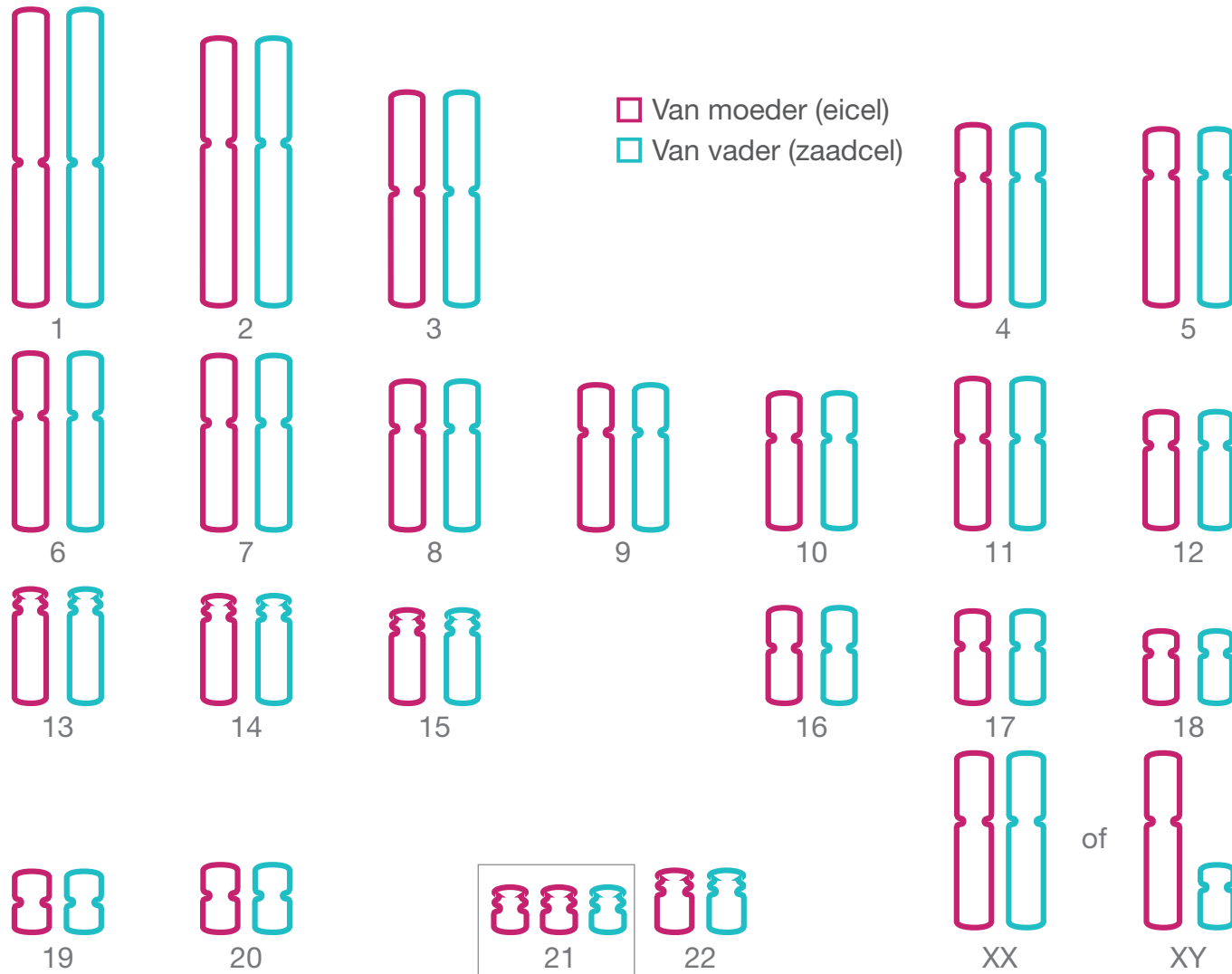
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

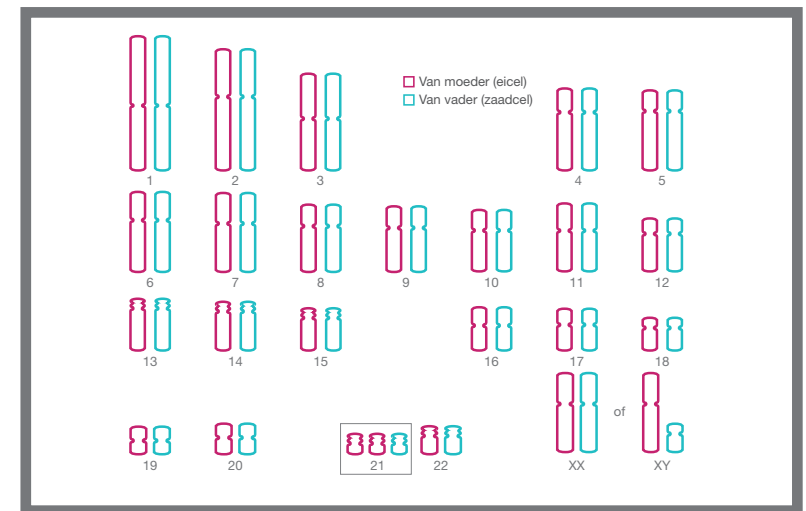
Monogene overerving

Trisomie 21 (syndroom van Down)



Trisomie 21 (syndroom van Down)

- Trisomie 21 is de meest voorkomende chromosoomaandoening bij levend geboren baby's
- Trisomie 21 komt voor bij ongeveer 1 op de 660 levend geboren baby's
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Veel voorkomende kenmerken van trisomie 21 zijn ondermeer:
 - Lichte tot matige verstandelijke beperking en ontwikkelingsachterstand
 - Specifieke uiterlijke kenmerken
 - Aangeboren afwijking aan het hart
 - Lage of slechte spierspanning
 - Kortere levensverwachting



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Down syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/down-syndrome>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

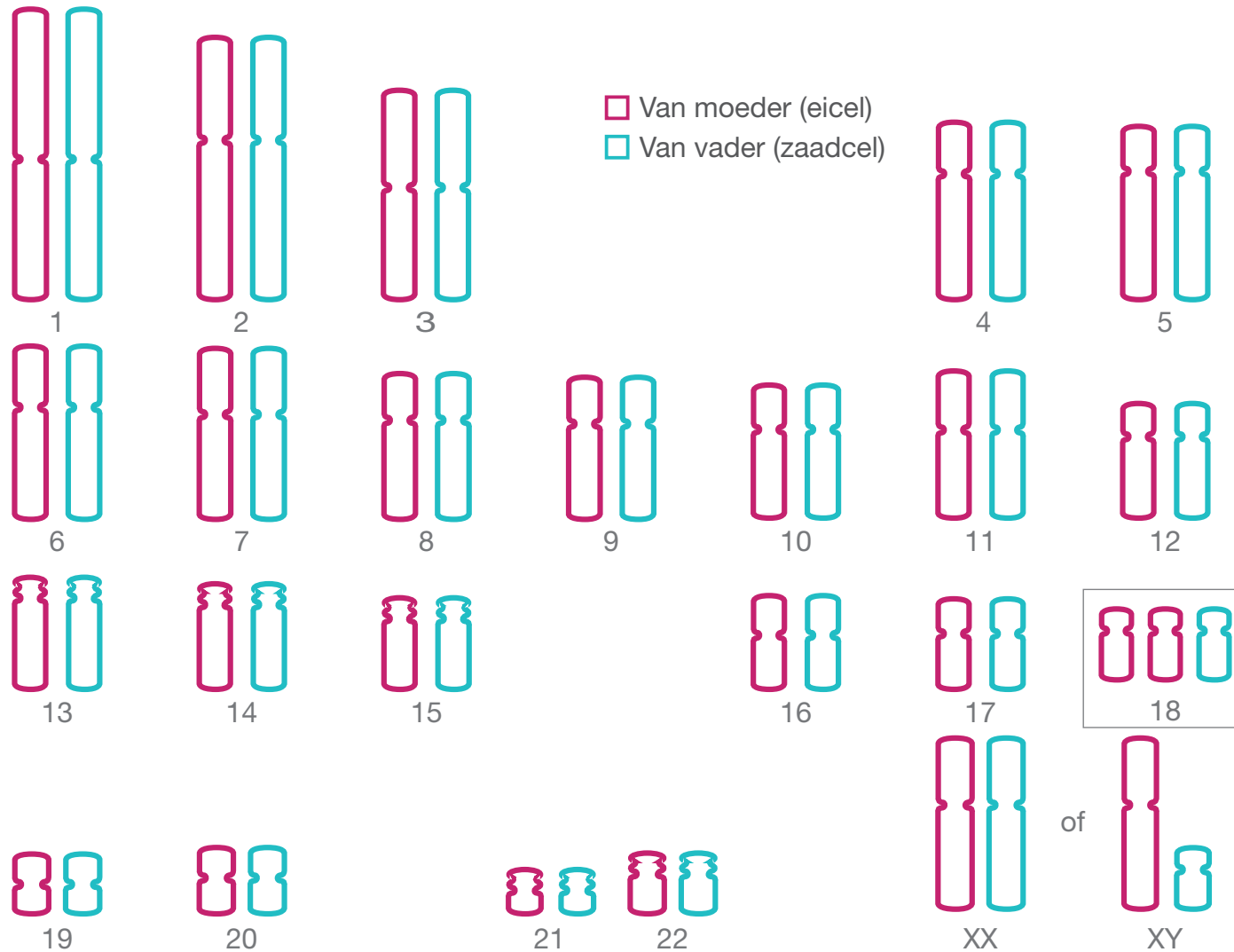
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

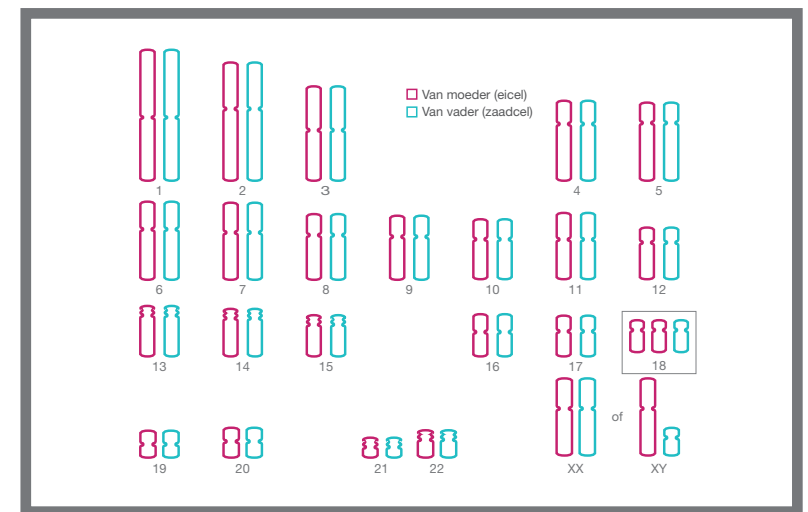
Monogene overerving

Trisomie 18 (syndroom van Edwards)



Trisomie 18 (syndroom van Edwards)

- Trisomie 18 komt voor bij ongeveer 1 op elke 3333 levend geboren baby's
- De levensverwachting is doorgaans minder dan één jaar
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Gangbare kenmerken van trisomie 18:
 - Groeiachterstand in de baarmoeder
 - Toegenomen spierspanning
 - Ongebruikelijke stand van de handen en/of voeten
 - Hartafwijkingen en andere orgaanafwijkingen
 - Ernstige verstandelijke beperking en ontwikkelingsachterstand



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 18. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

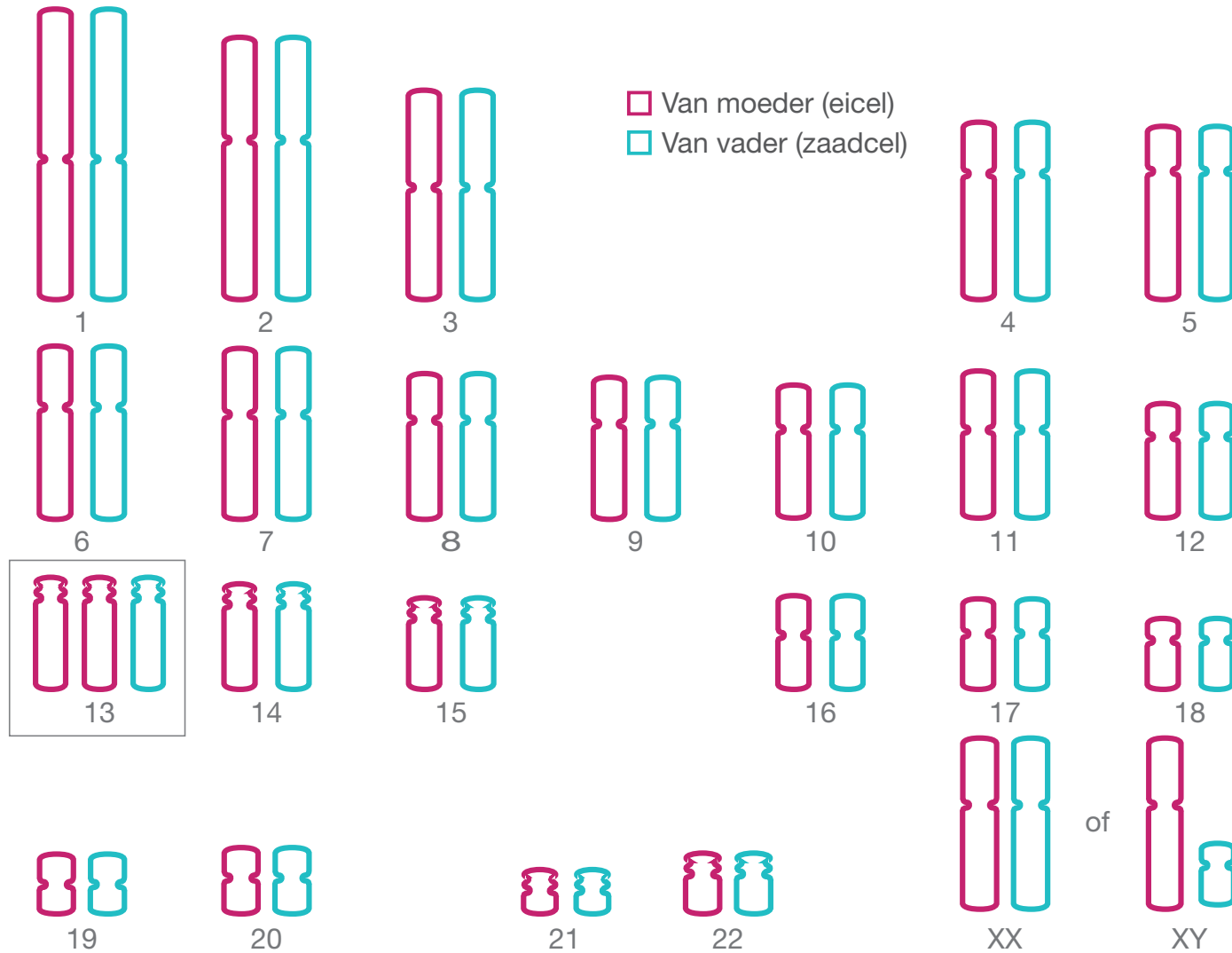
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

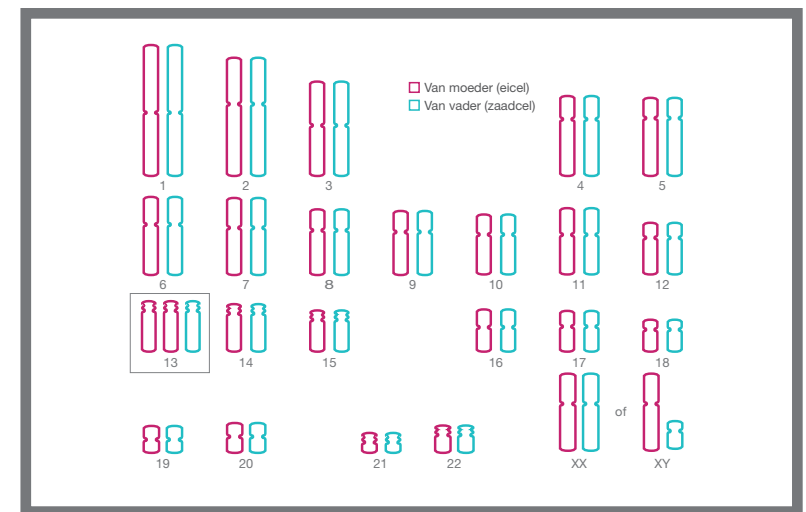
Monogene overerving

Trisomie 13 (syndroom van Patau)



Trisomie 13 (syndroom van Patau)

- Trisomie 13 komt voor bij ongeveer 1 op elke 5.000 levend geboren baby's
- De levensverwachting is doorgaans minder dan 1 jaar
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Gangbare kenmerken van trisomie 13 omvatten:
 - Afwijkingen van hart, hersenen, nieren
 - Onvolledige sluiting van de lip en/of het gehemelte (hazenlip)
 - Ernstige verstandelijke beperking en ontwikkelingsachterstand



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Trisomie 13. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

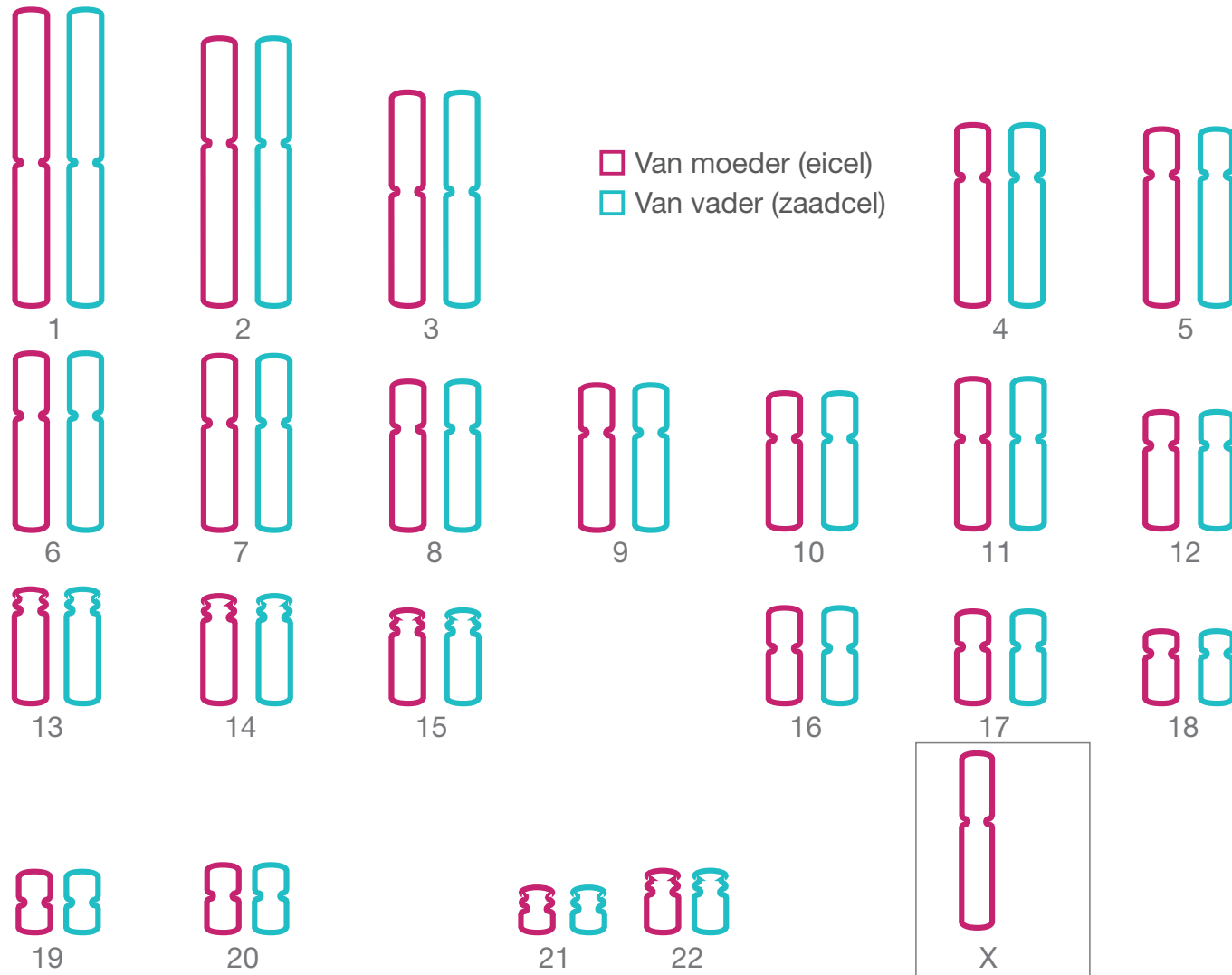
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

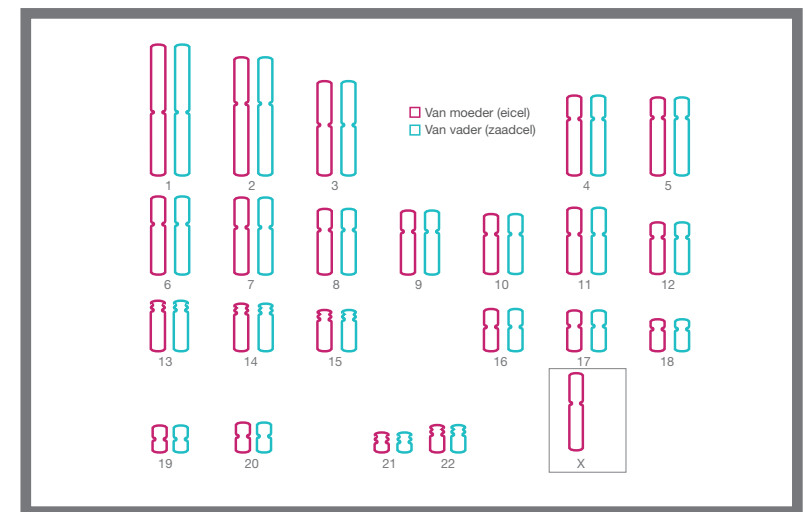
Monogene overerving

Monosomie X (syndroom van Turner)



Monosomie X (syndroom van Turner)

- Monosomie X komt voor bij ongeveer 1 op elke 2000 levend geboren meisjes
 - Veel zwangerschappen met monosomie X eindigen in een miskraam
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Gangbare kenmerken van monosomie X omvatten:
 - Aangeboren afwijking aan het hart
 - Kleine gestalte
 - Niet functioneren van de eierstokken met onvoldoende productie van geslachtshormonen, waardoor uitblijven van eisprong en menstruatie en onvruchtbaarheid



Hook EB, Warburton D. *Hum Genet.* 2014;133(4):417-424.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Turner syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/turner-syndrome>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

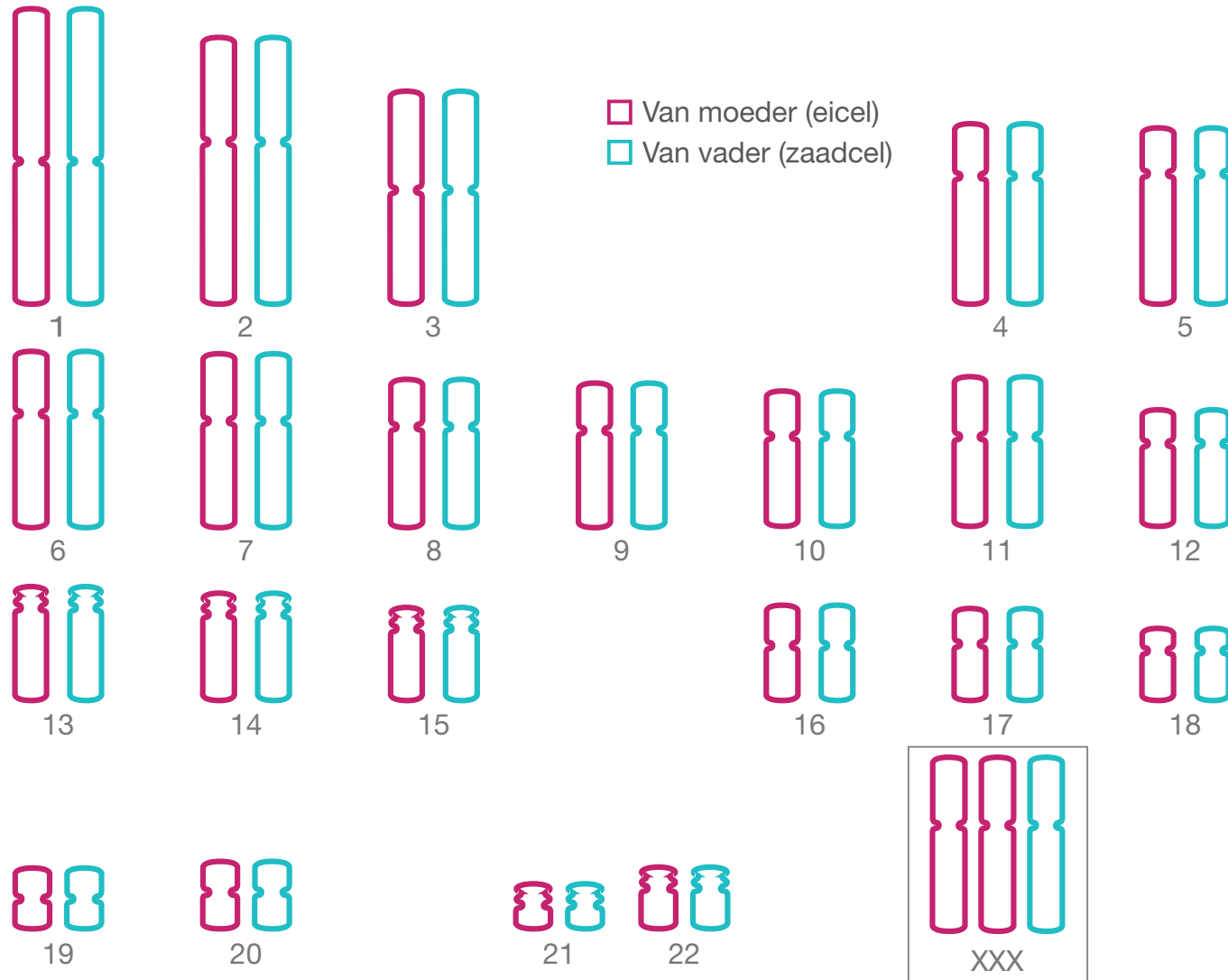
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

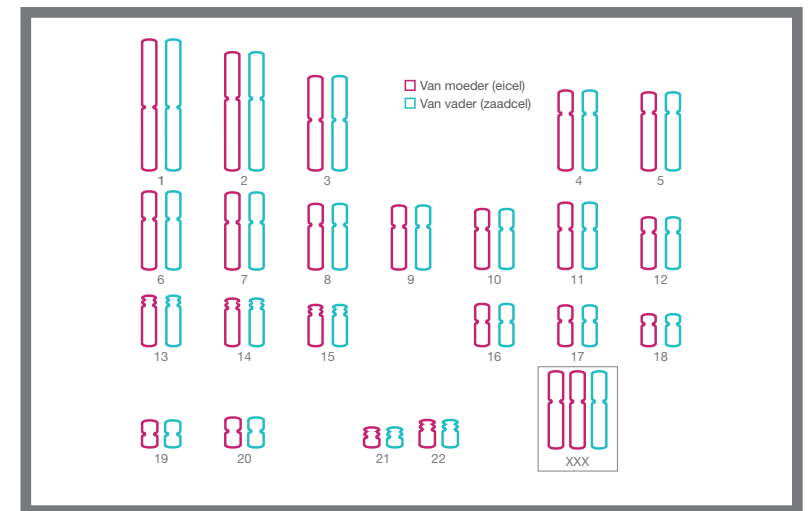
Monogene overerving

47,XXX-syndroom (Triple-X-syndroom)



47,XXX-syndroom (Triple-X-syndroom)

- Het 47,XXX-syndroom komt voor bij ongeveer 1 op elke 1000 levend geboren meisjes
- Veel vrouwen met het 47,XXX-syndroom hebben geen zichtbare kenmerken
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Gangbare kenmerken van het XXX-syndroom omvatten:
 - Langer dan gemiddeld
 - Leermoeilijkheden, vertraagde spraak- en taalontwikkeling
 - Vertraagde ontwikkeling van de motoriek
 - Gedragsproblemen en emotionele problemen
 - Normale vruchtbaarheid en seksuele ontwikkeling



Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Triple X syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/triple-x-syndrome>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

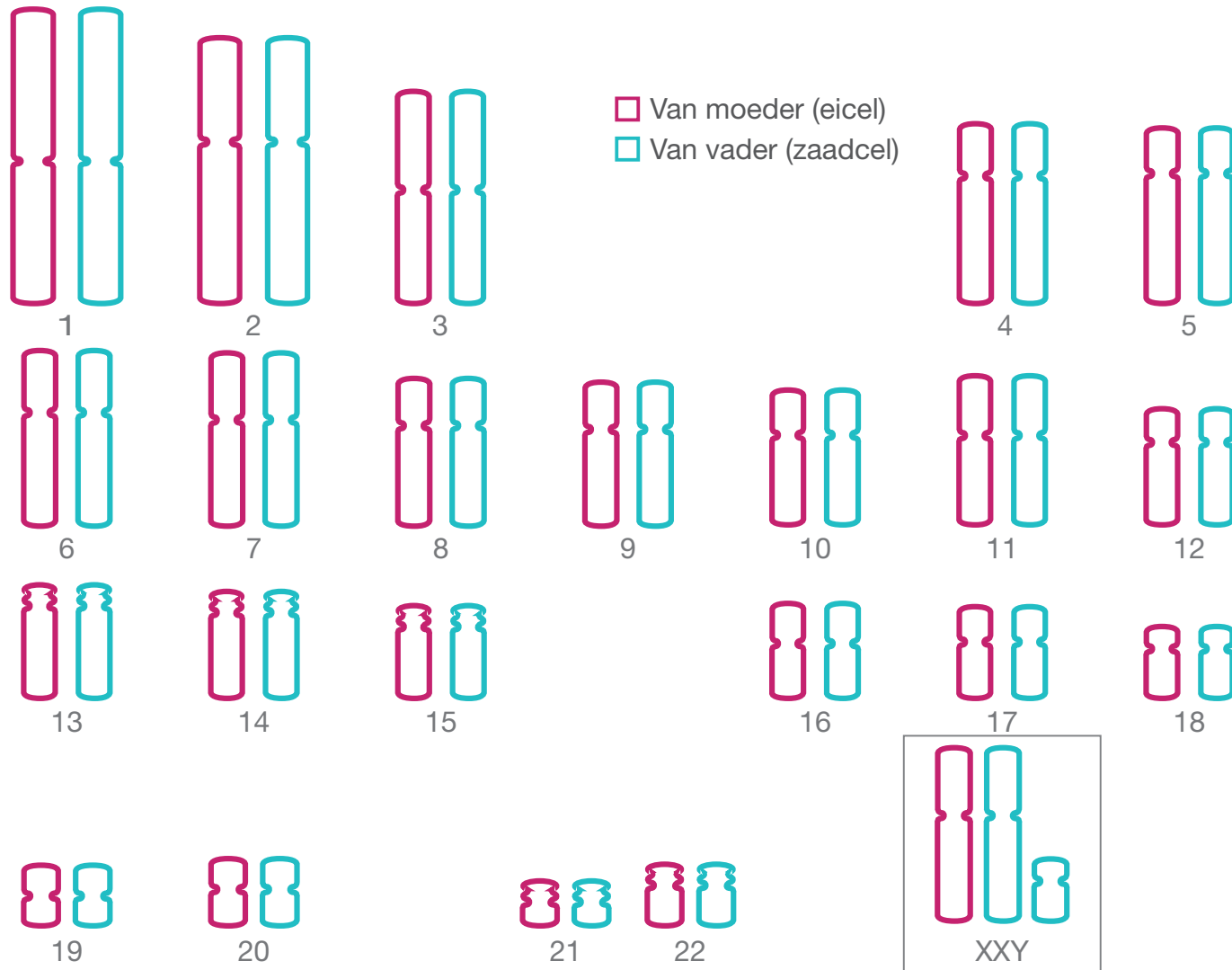
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

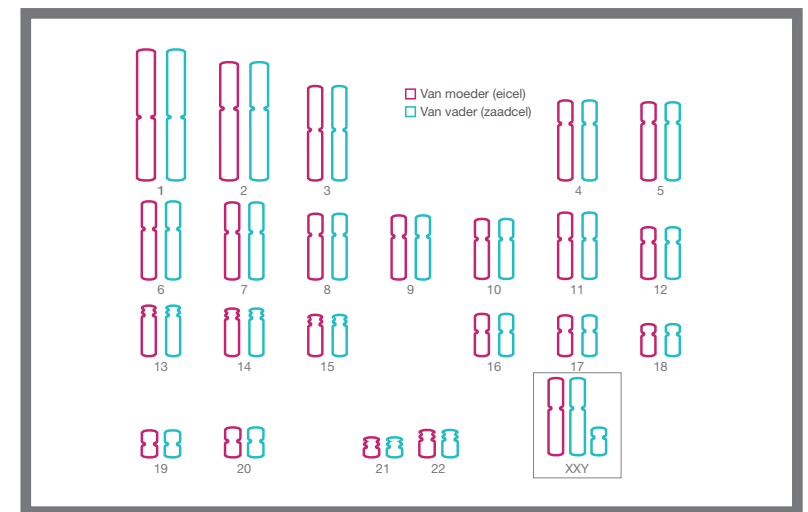
Monogene overerving

47,XXY-syndroom (syndroom van Klinefelter)



47,XXY-syndroom (syndroom van Klinefelter)

- Het 47,XXY-syndroom komt voor bij ongeveer 1 op elke 500 levend geboren jongetjes
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Gangbare kenmerken van het syndroom van Klinefelter omvatten:
 - Leermoeilijkheden, vertraagde spraak- en taalontwikkeling
 - Langer dan gemiddeld
 - Onderontwikkelde testes
 - Onvruchtbaarheid



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Klinefelter syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

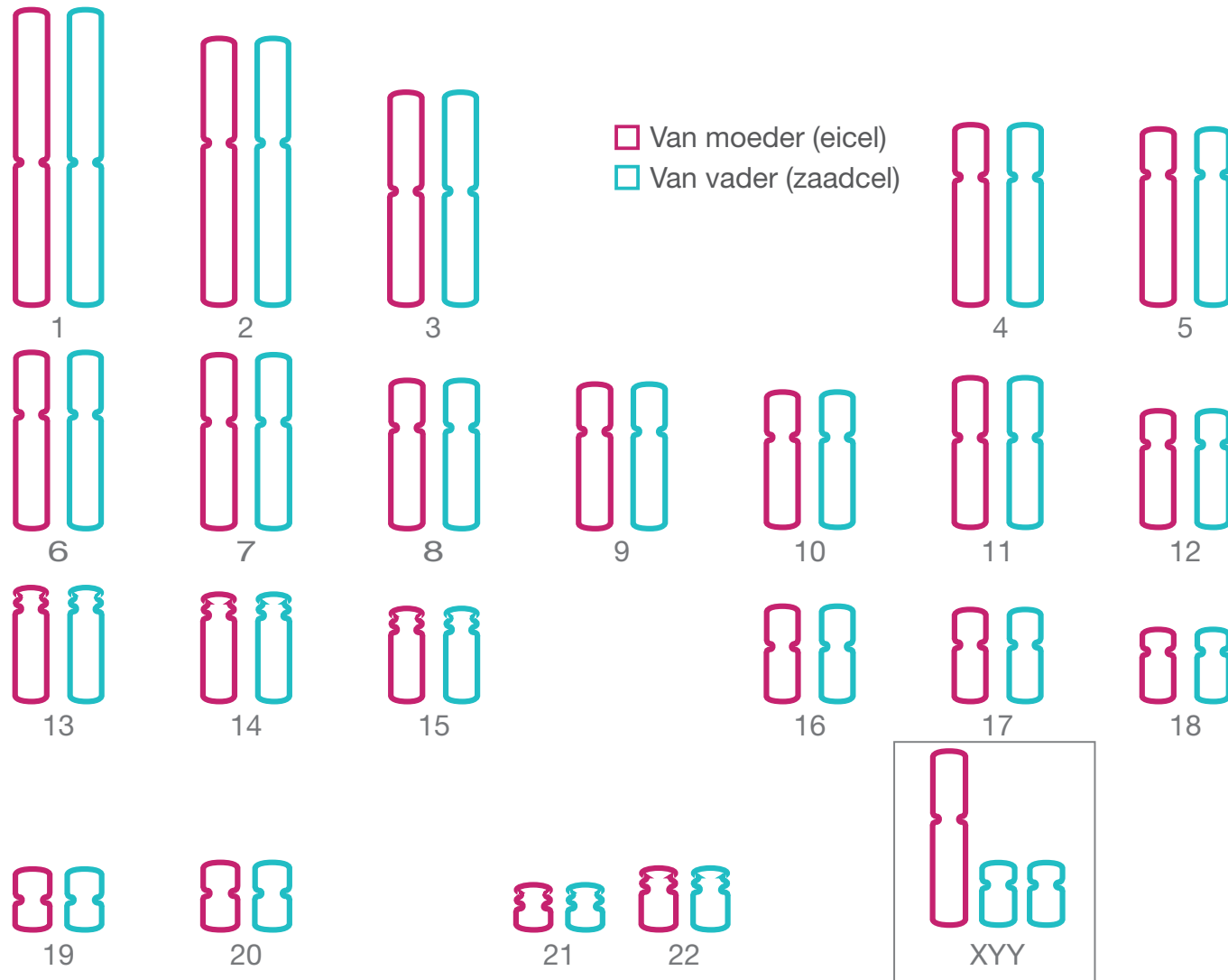
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

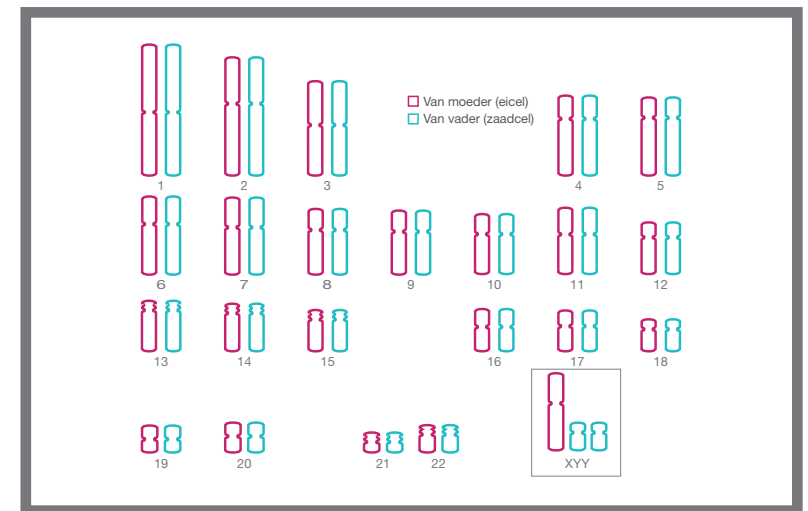
Monogene overerving

47,XYY-syndroom (syndroom van Jacobs)



47,XYY-syndroom (syndroom van Jacobs)

- Het 47,XYY-syndroom komt voor bij ongeveer 1 op elke 840 levend geboren jongetjes
- De klinische verschijnselen zijn wisselend. Gangbare kenmerken van het syndroom van Jacobs omvatten:
 - Leermoeilijkheden, vertraagde spraak- en taalontwikkeling
 - Verhoogd risico op hyperactiviteit en aandachtsproblemen, kans op een autismespectrumstoornis
 - Normale vruchtbaarheid



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: 47,XYY syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/47xyy-syndrome>. Geraadpleegd op woensdag 4 april 2018.

Inhouds-
opgave

Genetica

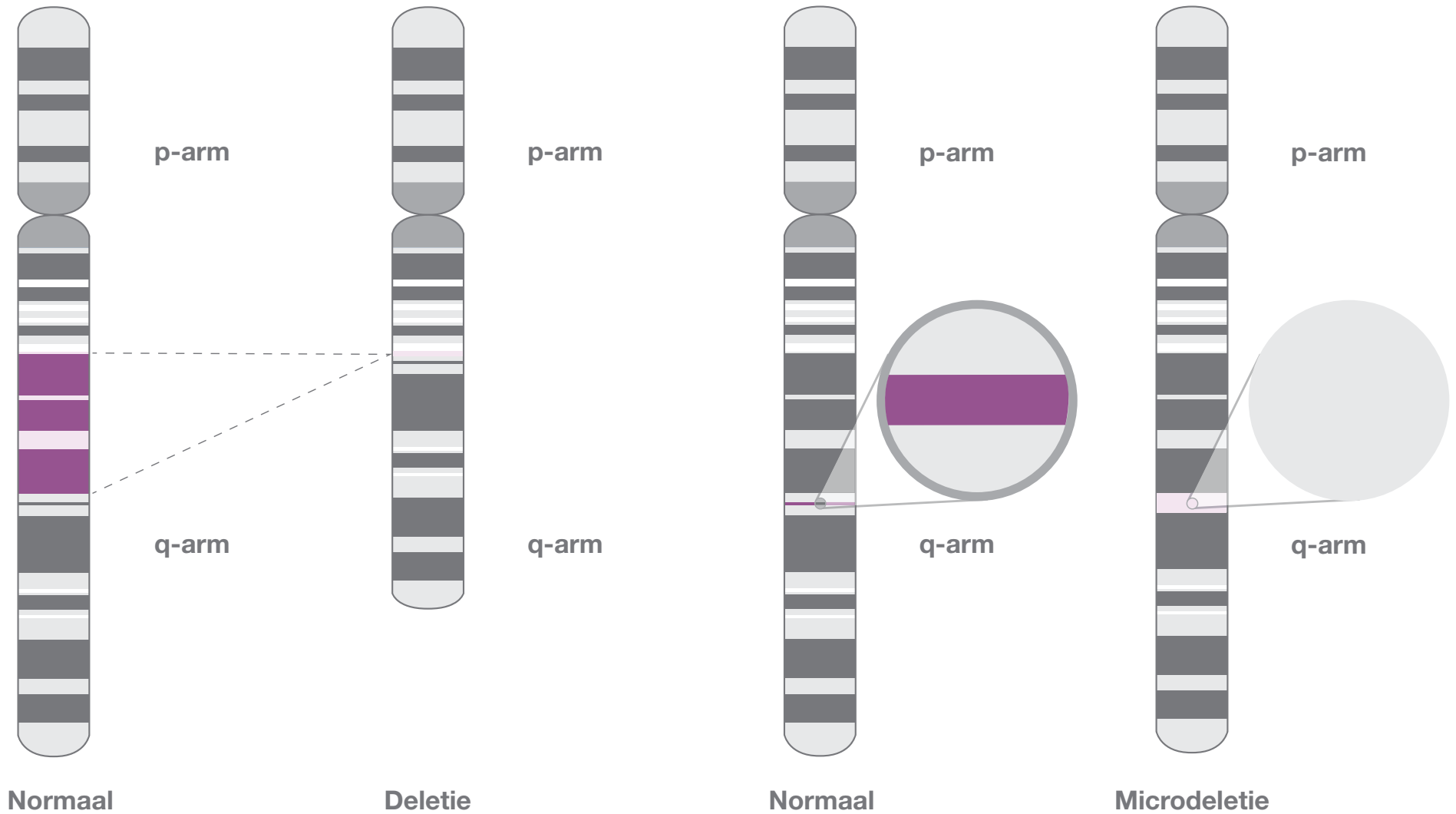
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

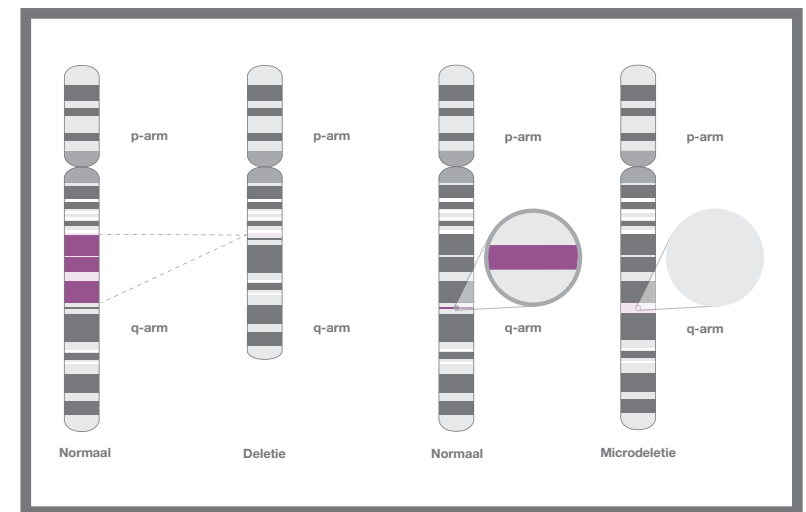
Monogene overerving

Chromosoomdeleties en -microdeleties



Chromosoomdeleties en -microdeleties

- Deleties en microdeleties worden veroorzaakt door ontbrekende stukjes chromosoommateriaal
 - Microdeleties zijn te klein om in een "klassiek" karyogram te zien. Speciale tests zijn nodig om ze op te sporen
- Chromosoomdeleties en -microdeleties kunnen leiden tot aangeboren afwijkingen, verstandelijke beperking en ontwikkelingsstoornissen



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

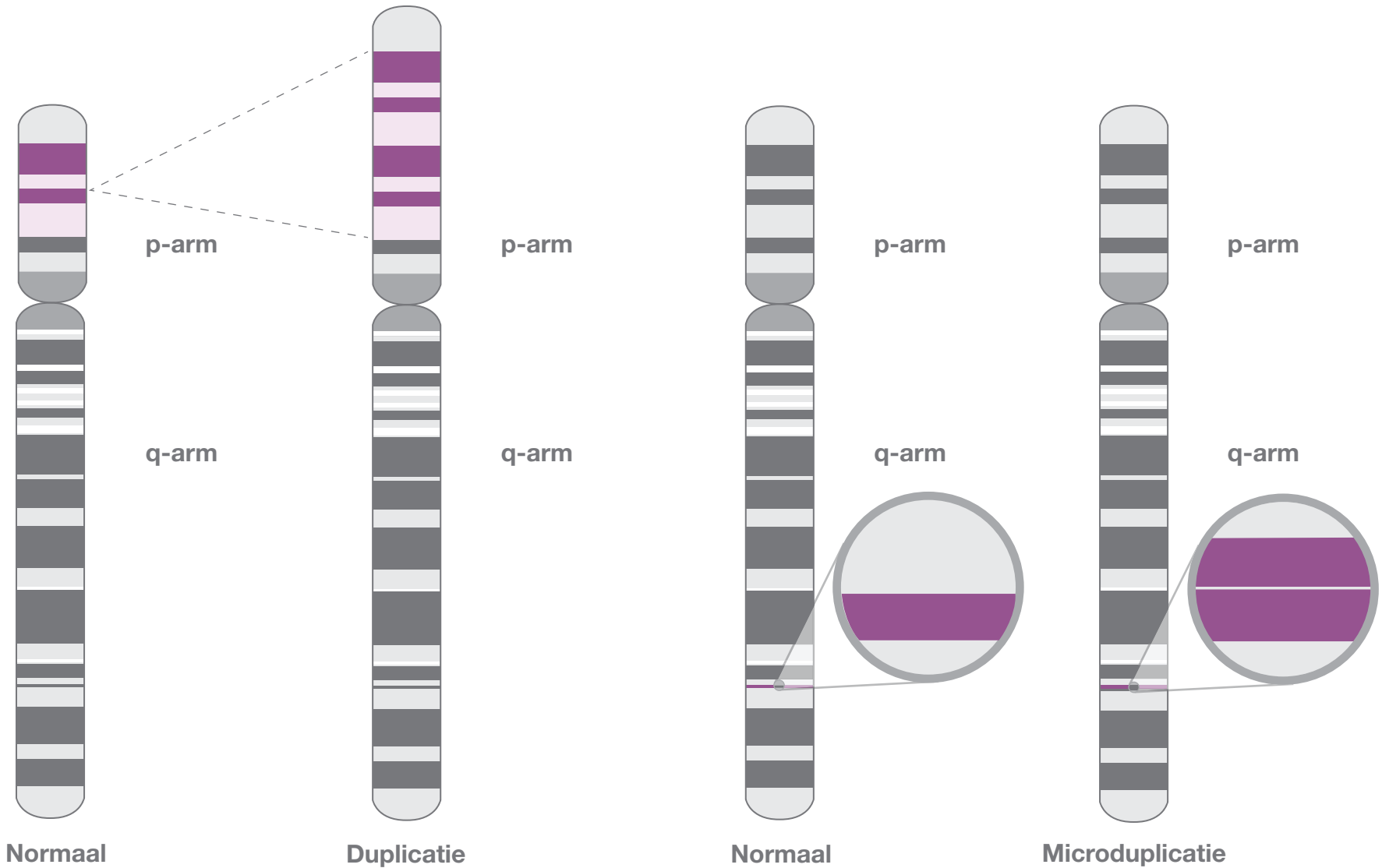
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

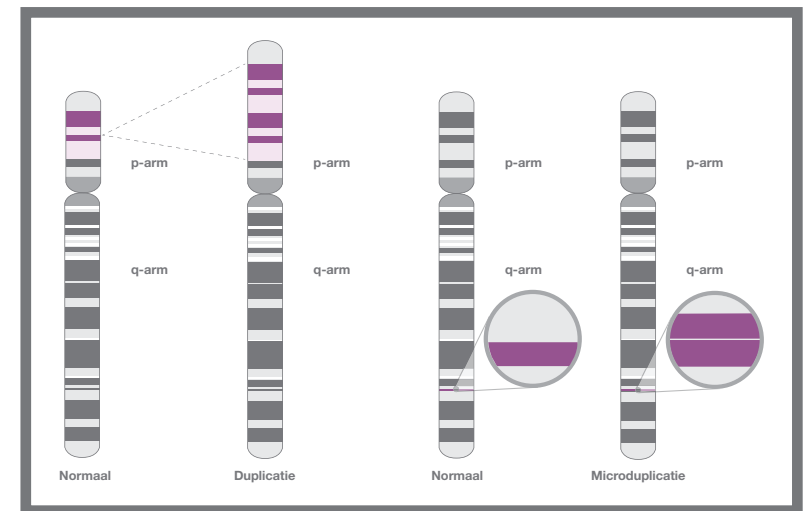
Monogene overerving

Chromosoomduplicaties en -microduplicaties



Chromosoomduplicaties en -microduplicaties

- Duplicaties en microduplicaties worden veroorzaakt door extra stukjes chromosoommateriaal
 - Microduplicaties zijn te klein om in een "klassiek" karyogram te zien. Speciale tests zijn nodig om ze op te sporen
- Chromosoomduplicaties en -microduplicaties kunnen leiden tot aangeboren afwijkingen, verstandelijke beperking en ontwikkelingsstoornissen



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

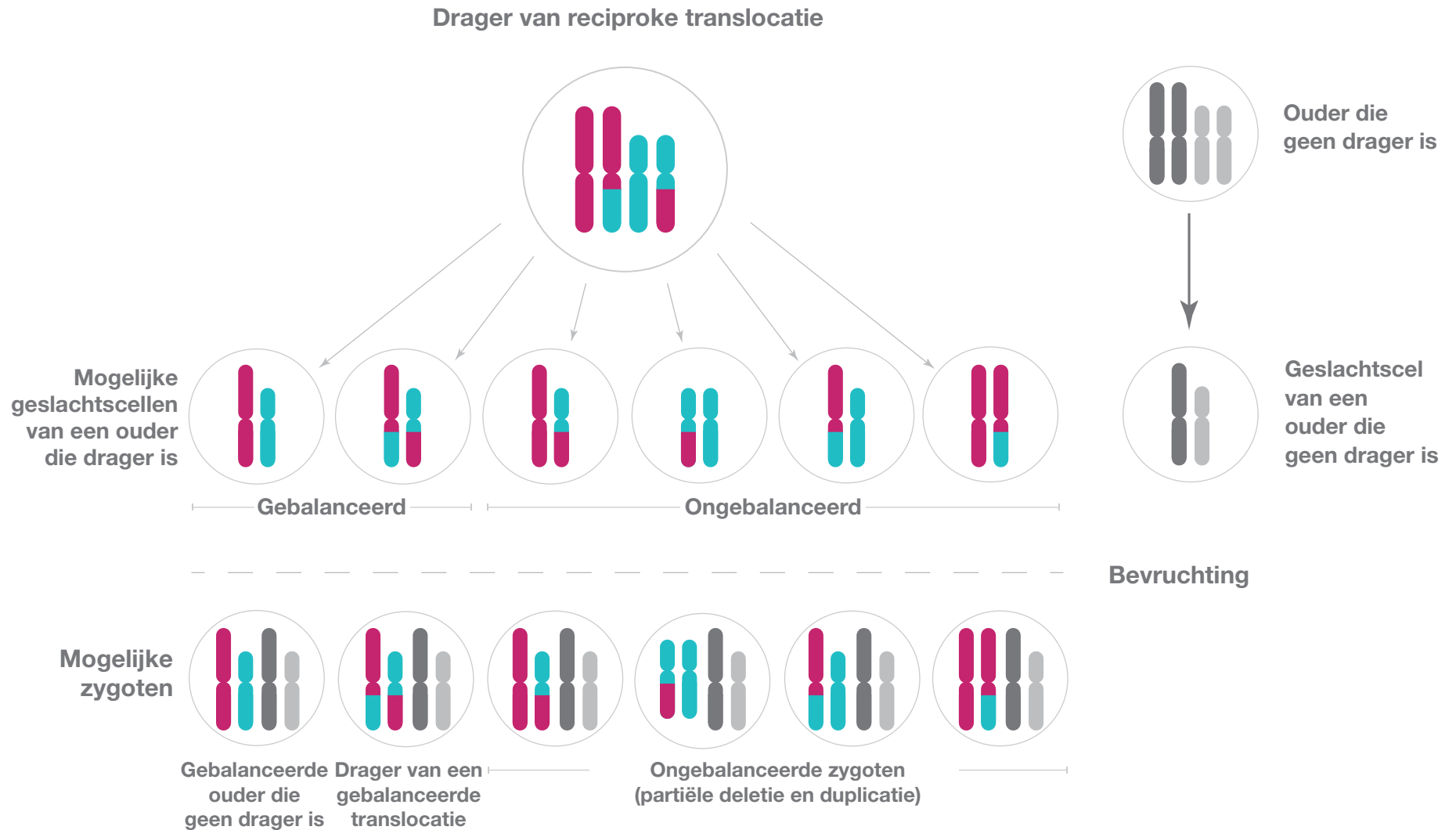
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

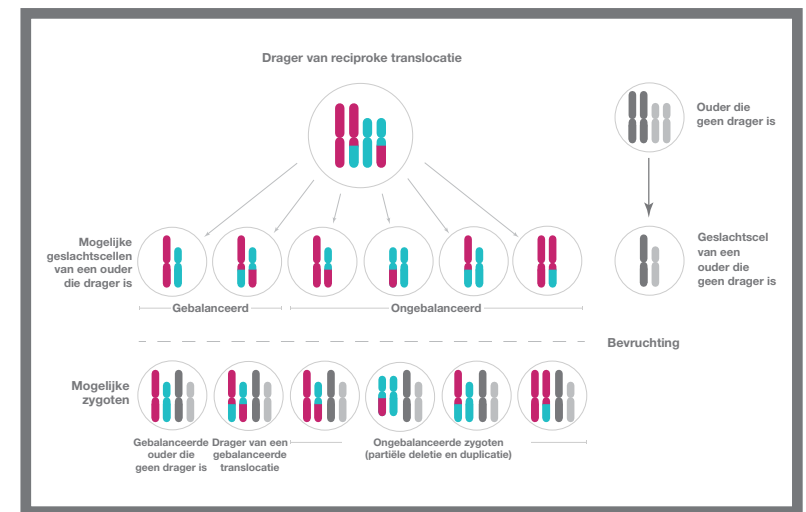
Monogene overerving

Chromosoomtranslocatie: Reciproomk



Chromosoomtranslocatie: Reciprook

- Een reciproke translocatie ontstaat wanneer twee stukjes van twee verschillende chromosomen afbreken en van plaats wisselen
- Gebalanceerde reciproke translocaties komen voor bij ongeveer 1 op de 500 mensen
- Individuen die drager zijn van een gebalanceerde reciproke translocatie hebben over het algemeen geen klinische kenmerken, maar hebben wel kans op:
 - Onvruchtbaarheid
 - Herhaald zwangerschapsverlies
 - Geboorte van een baby met aangeboren afwijkingen, verstandelijke beperking en ontwikkelingsstoornissen



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

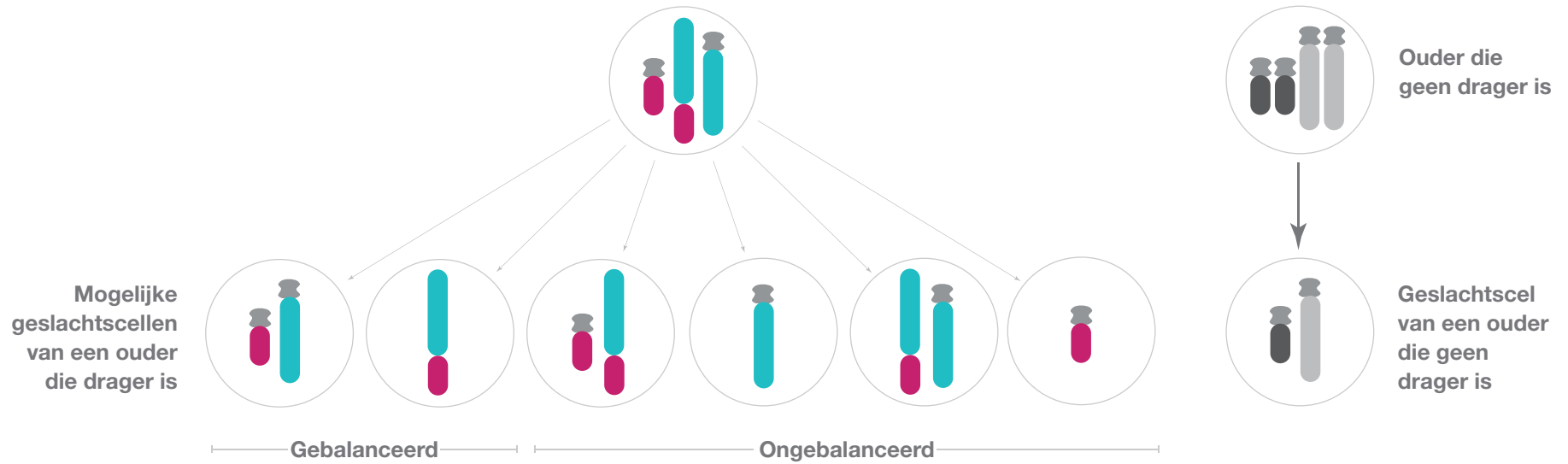
Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

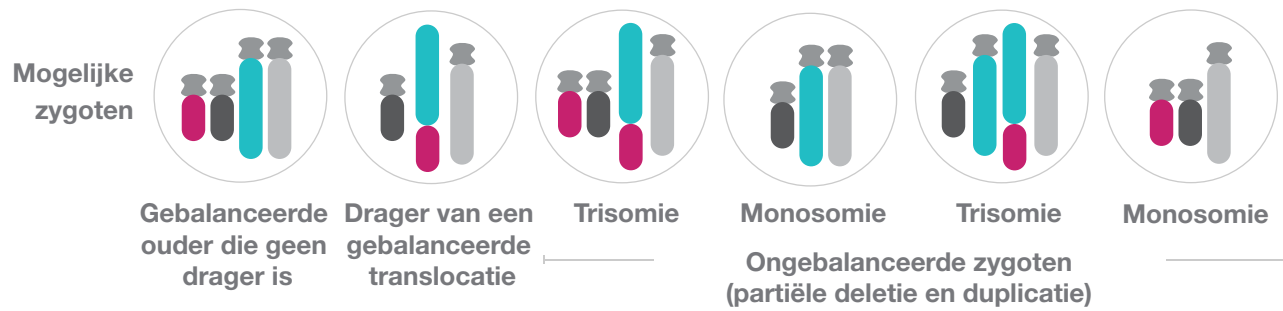
Monogene overerving

Chromosoomtranslocatie: Robertsoniaans

Drager van een gebalanceerde translocatie

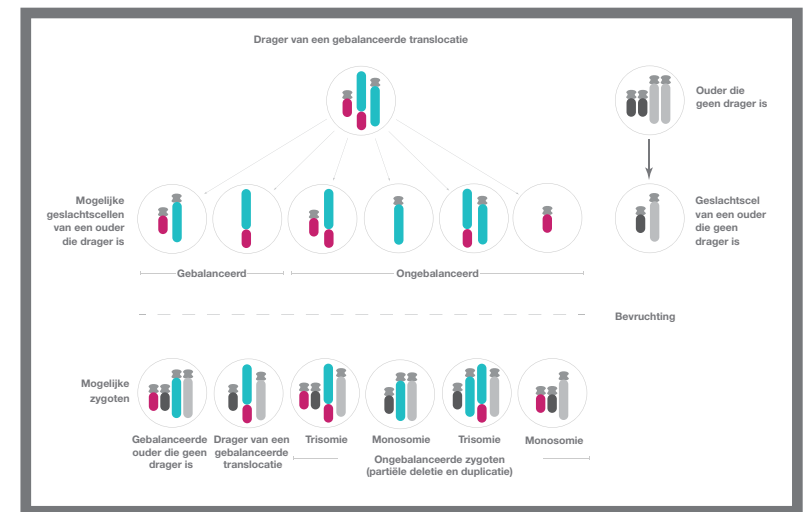


Bevruchting



Chromosoomtranslocatie: Robertsoniaans

- Een Robertsoniaanse translocatie ontstaat als twee lange armen van een "Robertsoniaans" chromosoom (13, 14, 15, 21, 22) aan elkaar gaan zitten. De korte armen gaan verloren
- Gebalanceerde Robertsoniaanse translocaties komen voor bij ongeveer 1 op de 1000 mensen
- Individuen die dragers zijn van een gebalanceerde Robertsoniaanse translocatie hebben over het algemeen geen klinische kenmerken, maar hebben wel kans op:
 - Onvruchtbaarheid
 - Herhaald zwangerschapsverlies
 - Geboorte van een baby met aangeboren afwijkingen, verstandelijke beperking en ontwikkelingsstoornissen



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Prenatale screening en diagnostiek



Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Prenatale screening en diagnostiek



Inhouds-
opgave

Genetica

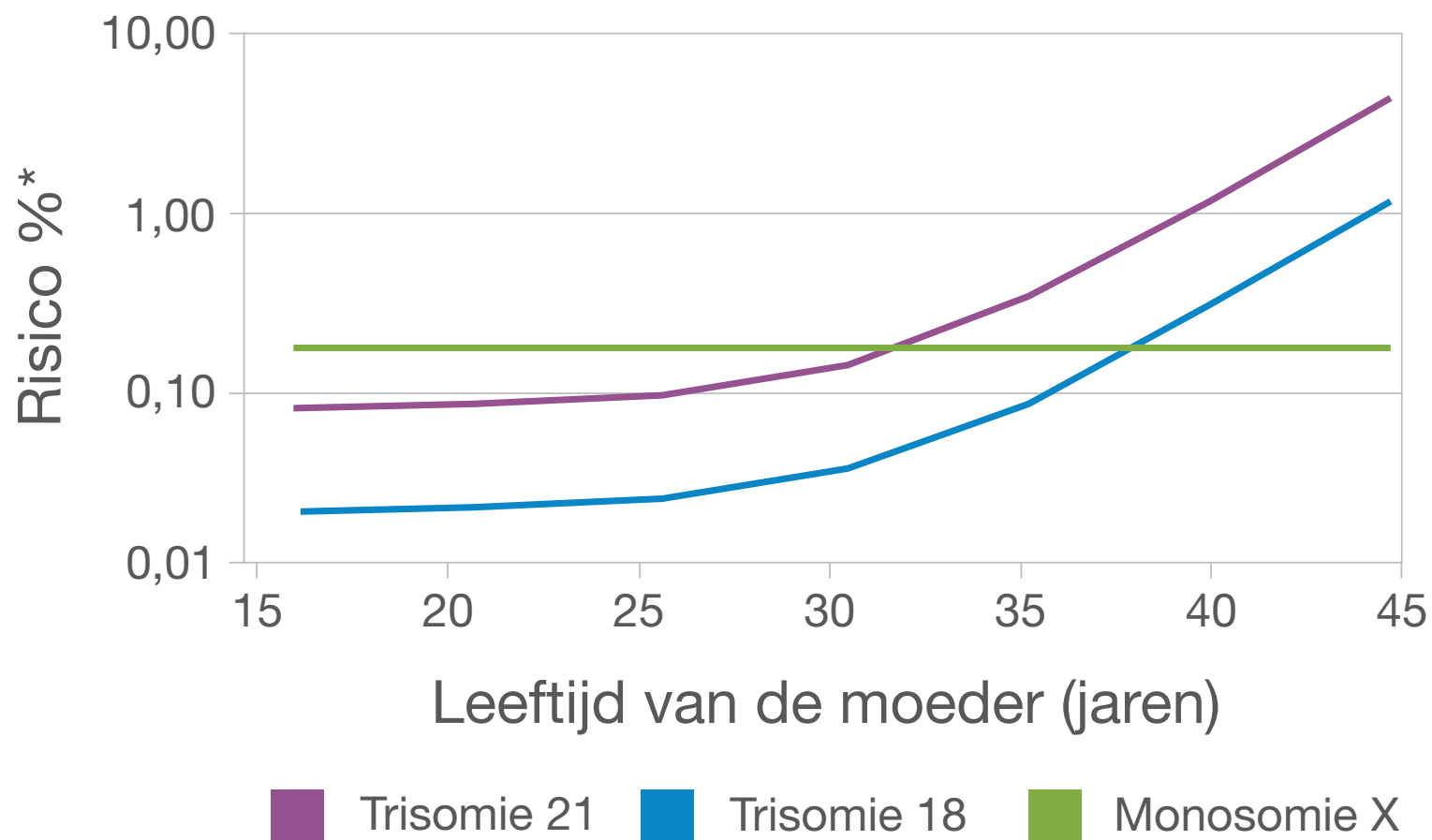
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

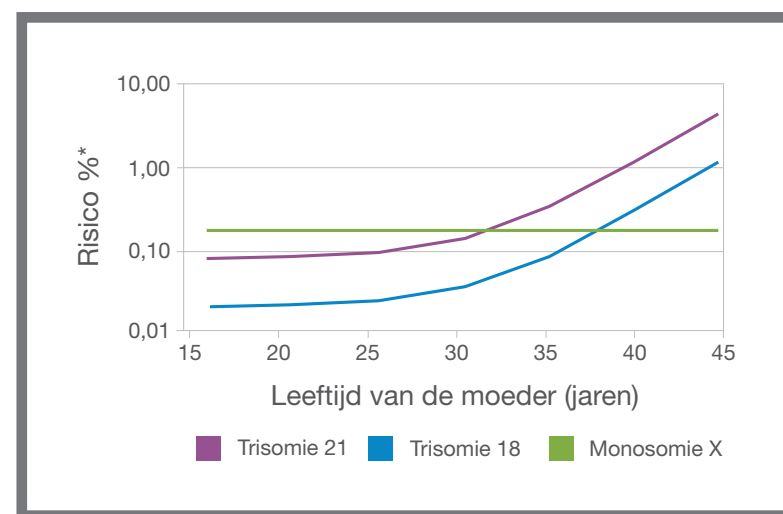
Kans op aneuploïdie uitgezet tegen leeftijd van moeder



*Risico op trisomie 21, trisomie 18, Monosomie X in het tweede trimester

Kans op aneuploïdie uitgezet tegen leeftijd van moeder

- Het voorkomen van bepaalde chromosoomafwijkingen zoals trisomie 21, neemt toe met de leeftijd van de moeder omdat nondysjunctie toeneemt met de leeftijd
- Het voorkomen van sommige chromosoomafwijkingen, zoals het syndroom van Turner, wordt niet beïnvloed door toename van leeftijd van de moeder



Allen EG, Freeman SB, Drschel C, Hobbs CA et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects Hum Genet. 2009 Feb; 125(1): 41–52.
ACOG PB #163 Clinical Management guideline for Obstetrician-Gynecologist: Screening for fetal aneuploidies May 2016

Inhouds-
opgave

Genetica

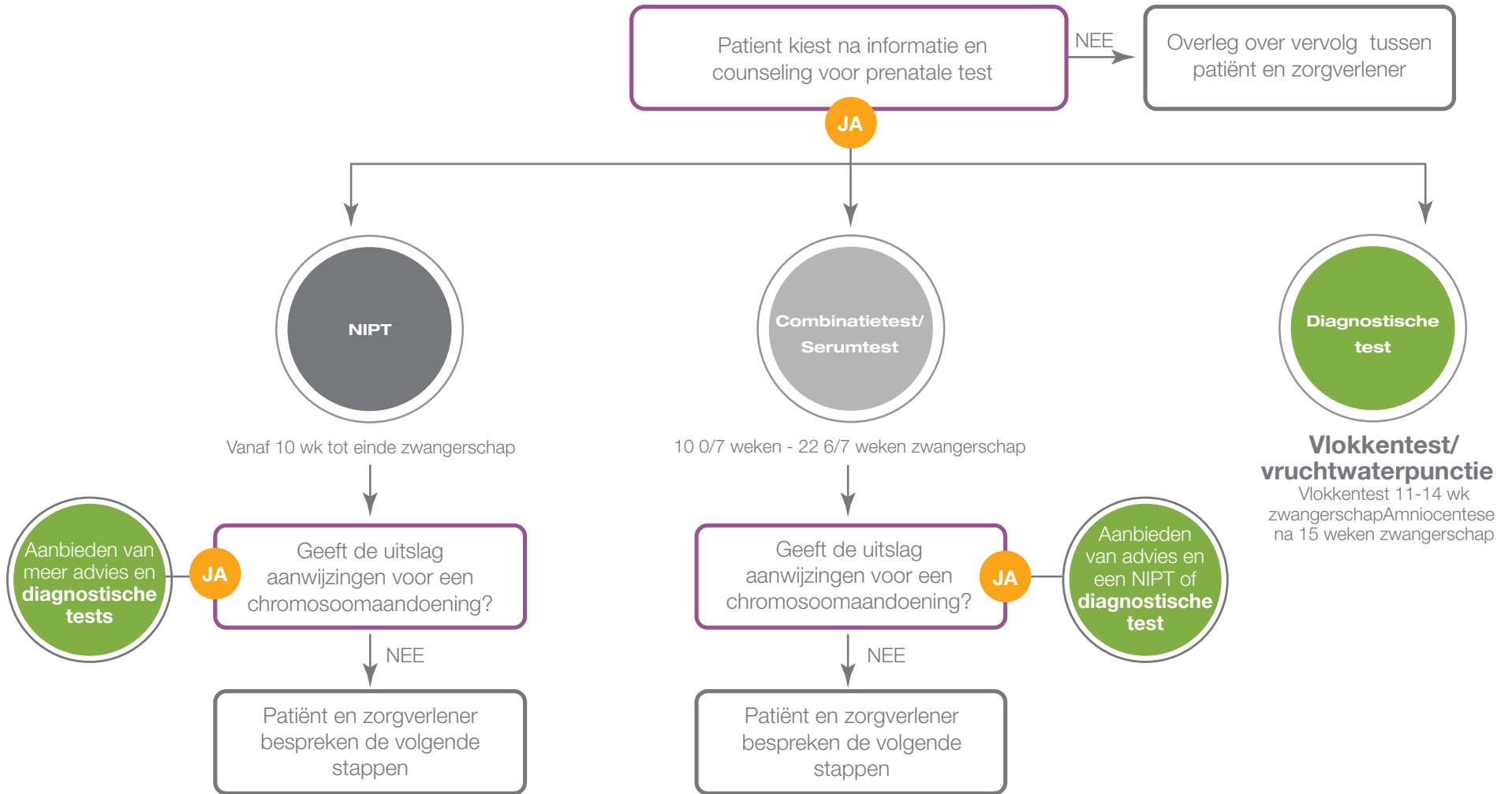
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

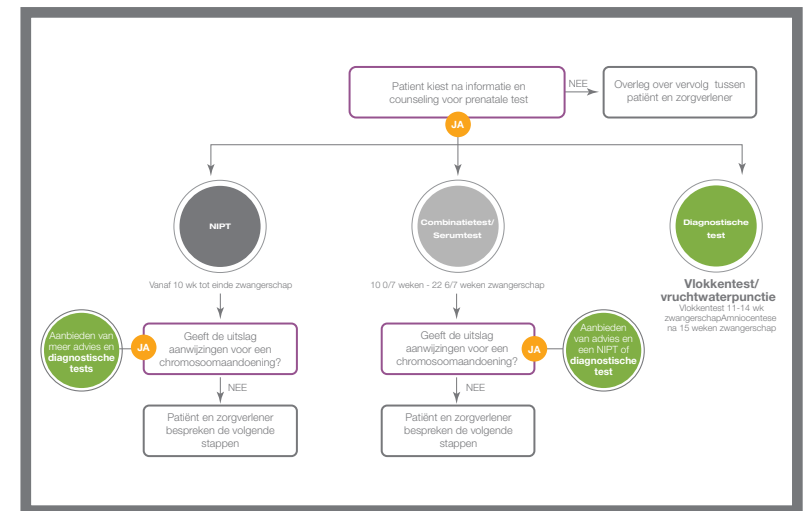
Prenatale screening en diagnostische opties*



*Kan per land verschillen.

Prenatale screening en diagnostische opties*

- Bij prenatale screening op aneuploidie wordt onderzocht welke kans een vrouw heeft dat ze zwanger is van een kind met een bepaalde chromosoomaandoening
 - De onderzoeksresultaten zijn niet diagnostisch. Als de uitslag van de test ongunstig is dan worden verdere informatie en counseling aangeboden en de mogelijkheid voor diagnostisch onderzoek
- Diagnostische tests kunnen uitsluitsel geven over:
 - Chromosoomaandoeningen
 - Bepaalde genetische afwijkingen



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

ACOG Practice Bulletins—Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

*Gebruikelijk in de VS, maar kunnen per land verschillen.

Inhouds-
opgave

Genetica

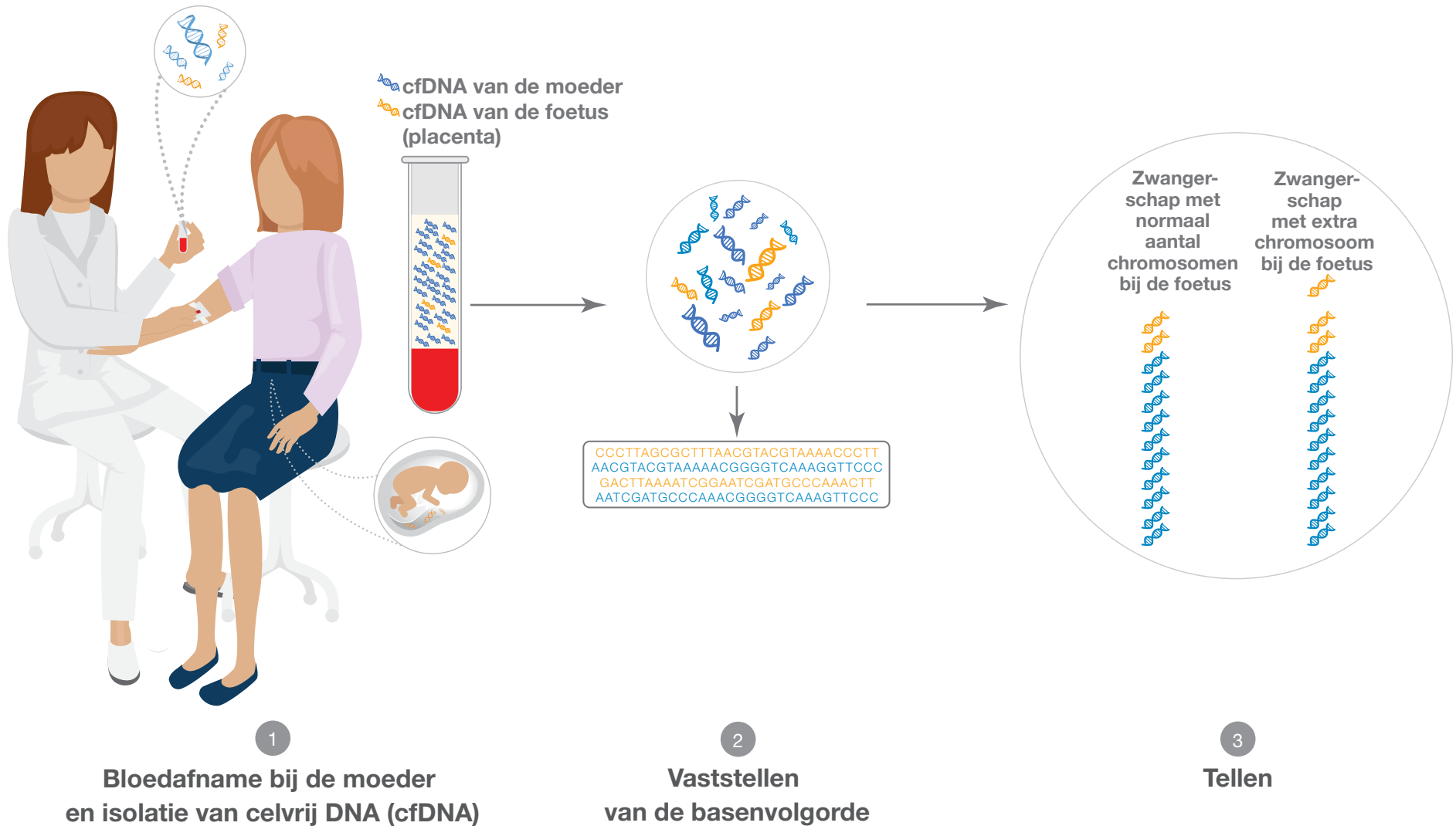
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

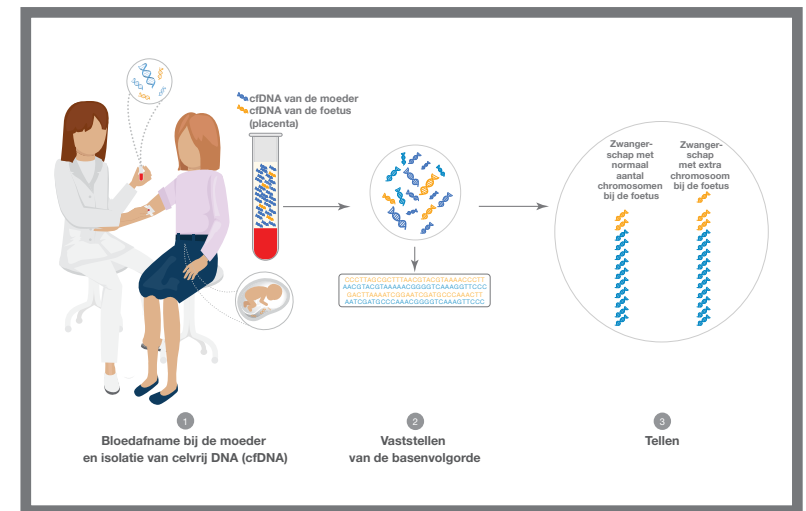
Monogene overerving

Niet-invasieve prenatale test (NIPT) met celvrij DNA



Niet-invasieve prenatale test (NIPT) met celvrij DNA

- Een NIPT kan op zijn vroegst bij 10 weken worden uitgevoerd
- Er wordt een bloedmonster afgenomen uit de arm van de zwangere vrouw. Het bloedmonster bevat maternaal en placentaal ("foetaal") celvrij DNA (cfDNA)
- De base-volgorde in de cfDNA fragmenten wordt bepaald zodat hun plaats in het genoom vastgesteld kan worden en vervolgens beoordeeld of de hoeveelheid fragment per chromosoom normaal is of niet
- Voordelen:
 - Niet-invasief, geen kans op een miskraam
 - Een groot deel van de kinderen met de onderzochte chromosoomafwijking worden opgespoord
 - In vergelijking met de combinatietest of serumscreening zijn de aantal fout positieve and fout negatieve testuitslagen zeer laag
- Beperkingen:
 - Niet diagnostisch; fout-positieve en fout-negatieve uitslagen kunnen voorkomen
 - In sommige gevallen kan uit de resultaten blijken dat er een afwijking is bij de moeder of alleen in de placenta, en niet bij het kind



Gil MM, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; Sep;50(3):302-314.

ACOG Practice Bulletins—Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

Inhouds-
opgave

Genetica

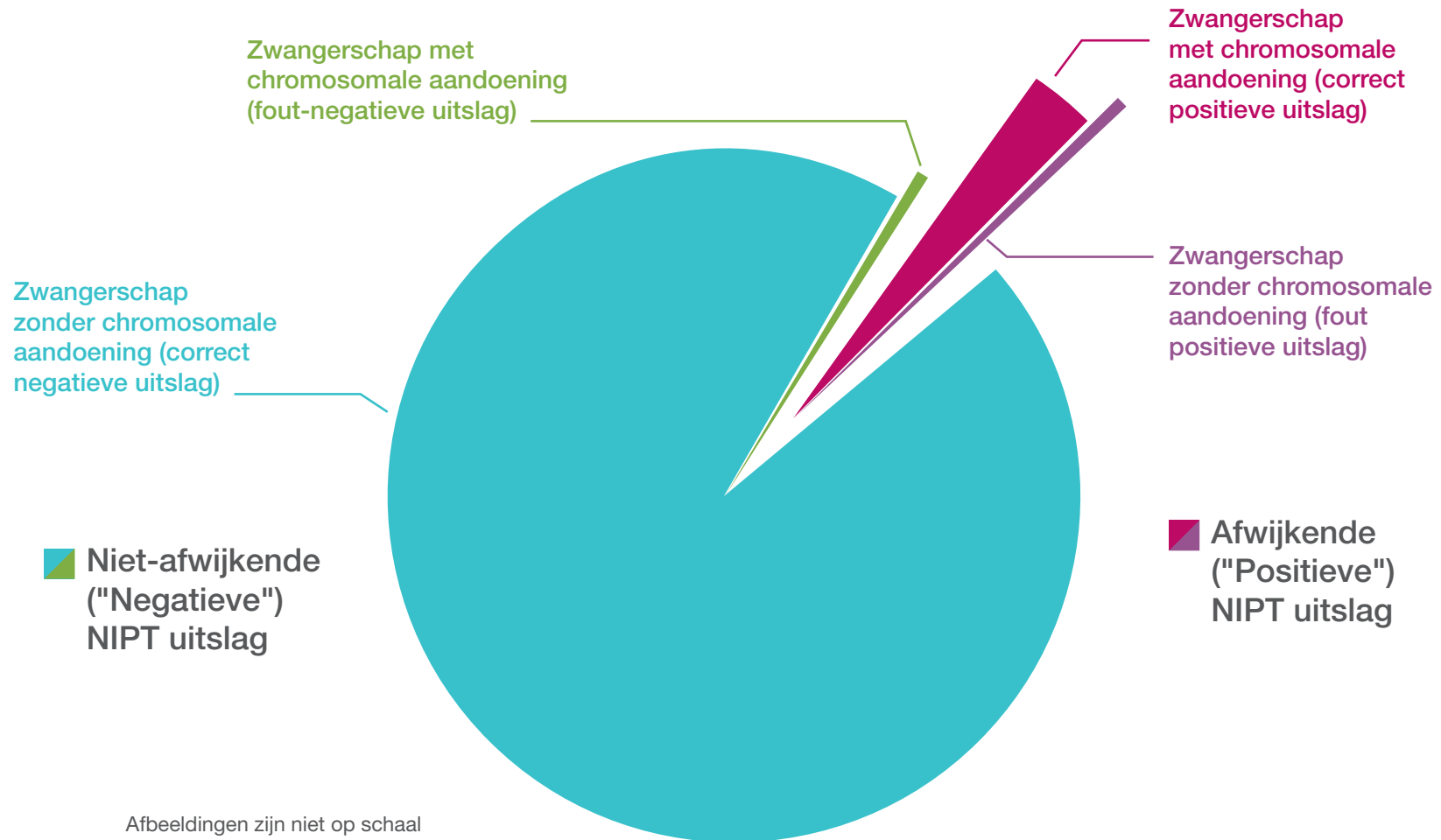
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

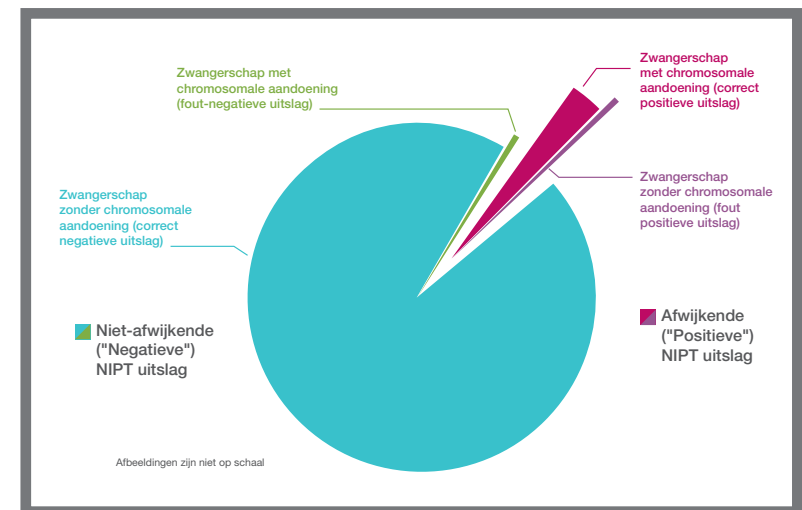
Monogene overerving

NIPT: "Positieve" en "Negatieve" resultaten begrijpen



NIPT: "Positieve" en "Negatieve" resultaten begrijpen

- De resultaten zijn uitsluitend van toepassing op de geteste afwijkingen
- Een "negatief" (niet afwijkend) resultaat betekent dat de foetus een verlaagd risico op een afwijking heeft
 - In de meeste gevallen is de afwijking niet aanwezig (werkelijk negatief resultaat)
 - In zeldzame gevallen kan de afwijking wel aanwezig zijn (fout-negatief resultaat)
- Een "positief" (afwijkend) resultaat betekent dat de foetus een verhoogd risico op een afwijking heeft
 - In de meeste gevallen is de afwijking aanwezig (werkelijk positief resultaat)
 - In een aantal gevallen is de afwijking niet aanwezig (fout-positief resultaat)
- NIPT is een screeningstest. Resultaten moeten beoordeeld worden tegen de achtergrond van alle informatie over de zwangerschap. Positieve resultaten moeten worden bevestigd voor er onomkeerbare beleidsbeslissingen worden genomen.



Inhouds-
opgave

Genetica

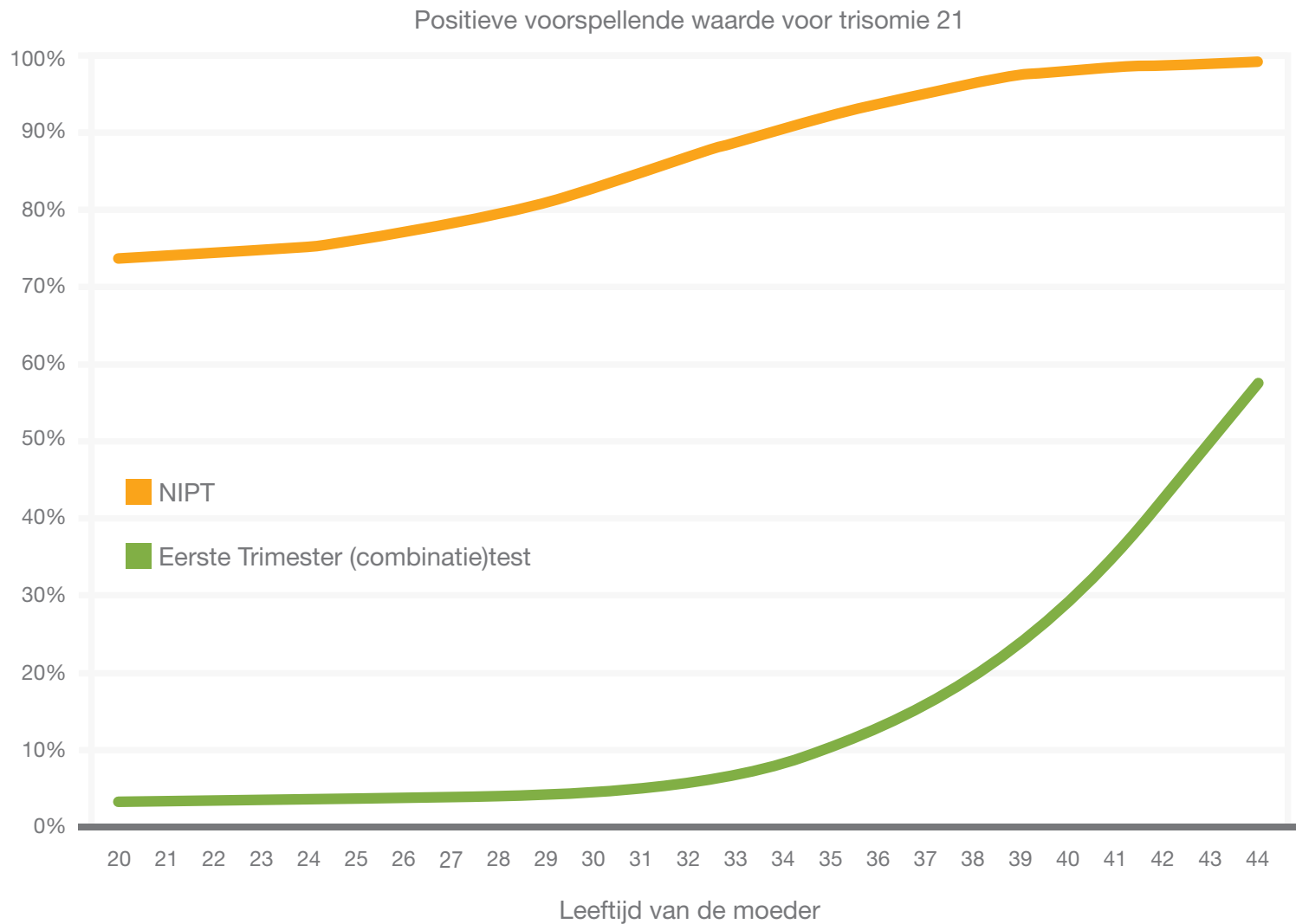
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

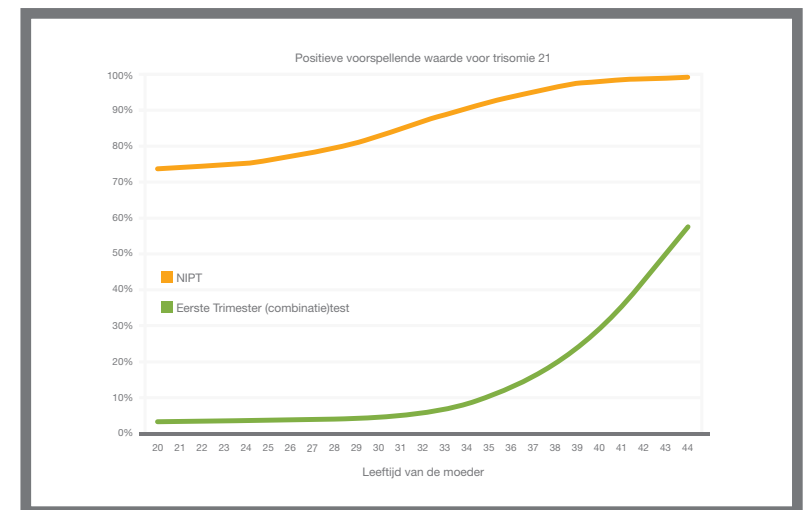
Monogene overerving

Positieve voorspellende waarde (bijv. trisomie 21)



Positieve voorspellende waarde (bijv. trisomie 21)

- De positieve voorspellende waarde (PPV) is de kans dat er bij een zwangerschap met een positieve (afwijkende) uitslag, ook inderdaad sprake is van de betreffende aandoening
- De PPV wordt beïnvloed door de prevalentie van de aandoening en de accuraatheid van de test
 - Een hogere prevalentie resulteert in een hogere PPV
 - Een test met hogere sensitiviteit en specificiteit resulteert in een hogere PPV
- Wanneer de PPV hoger is, zijn meer positieve resultaten werkelijk positief en minder positieve resultaten fout-positief
- De PPV van NIPT voor trisomie 21 is hoger dan de PPV van de combinatie-test of serumscreening voor trisomie 21, ongeacht de leeftijd van de patiënt



Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(6):356-67.

Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr 11;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484.

Santorum, Wright D, Syngelaki A, Karagiorgi N, Nicolaides KH. Accuracy of first trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283.

Inhouds-
opgave

Genetica

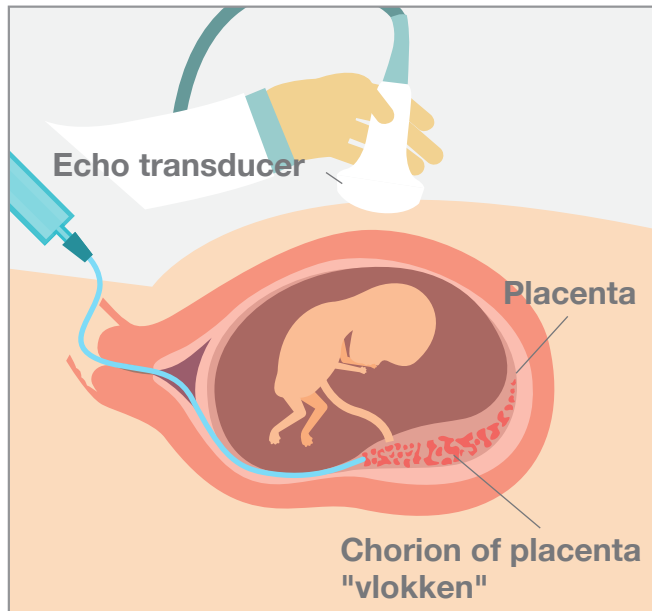
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

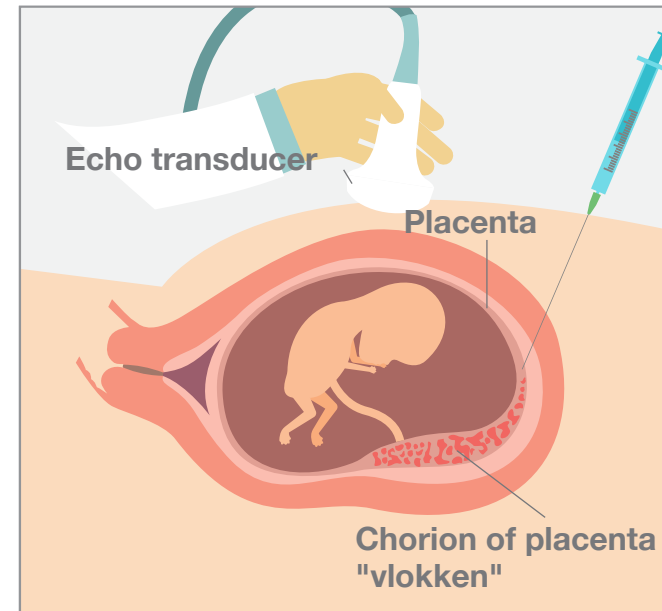
Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Diagnostische tests: Vlokkentest (CVS)



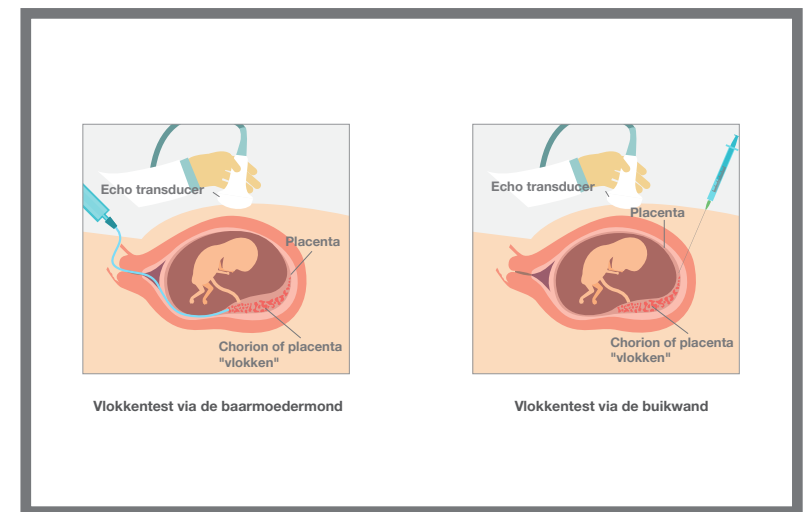
Vlokkentest via de baarmoedermond



Vlokkentest via de buikwand

Diagnostische tests: Vlokkentest (CVS)

- Kan met een zeer hoge zekerheid grenzende waarschijnlijkheid bepalen of er sprake is van een chromosoomafwijking
 - Op indicatie kan aanvullend genetisch onderzoek worden uitgevoerd
- Onderzoekt cellen uit de (toekomstige) placenta of moederkoek
 - Wordt normaal gesproken uitgevoerd tussen de 11e en 14e week van de zwangerschap
- Risico op complicaties, waaronder miskraam



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Inhouds-
opgave

Genetica

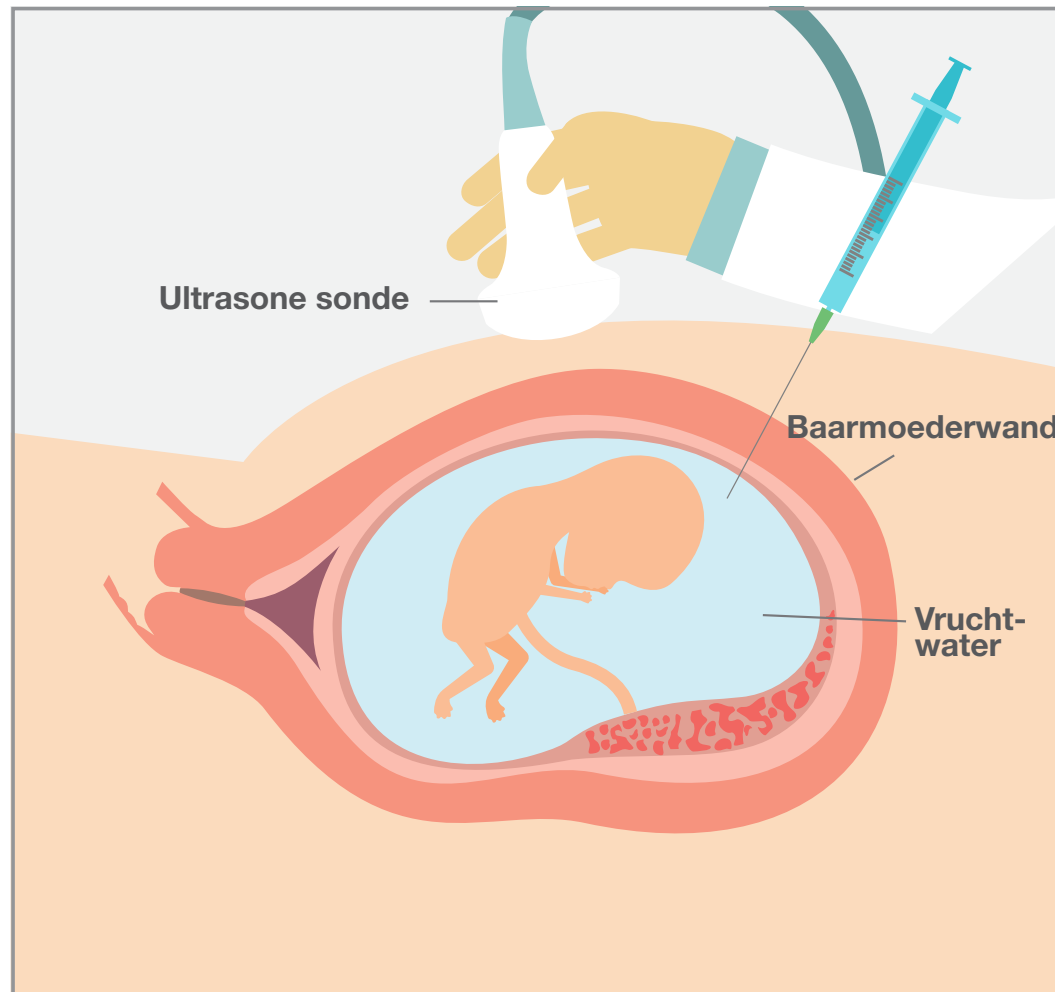
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

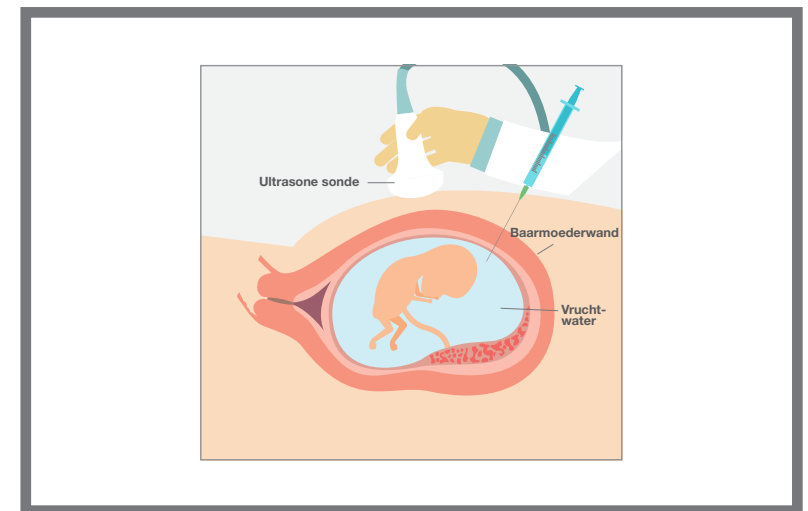
Monogene overerving

Diagnostische tests: Vruchtwaterpunctie



Diagnostische tests: Vruchtwaterpunctie

- Kan met een zeer hoge zekerheid de grenzende waarschijnlijkheid bepalen of er sprake is van een chromosoomafwijking
 - Op indicatie kan aanvullend genetisch onderzoek worden uitgevoerd
- Onderzoekt cellen van het ongeboren kind uit het vruchtwater
 - Wordt normaal gesproken uitgevoerd tussen de 15e en 20e week van de zwangerschap
 - Kan op indicatie na de 20e week worden uitgevoerd
- Risico op complicaties, waaronder miskraam en lekkage van vruchtwater



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Zeldzame autosomale trisomieën



Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Zeldzame autosomale trisomieën



Inhouds-
opgave

Genetica

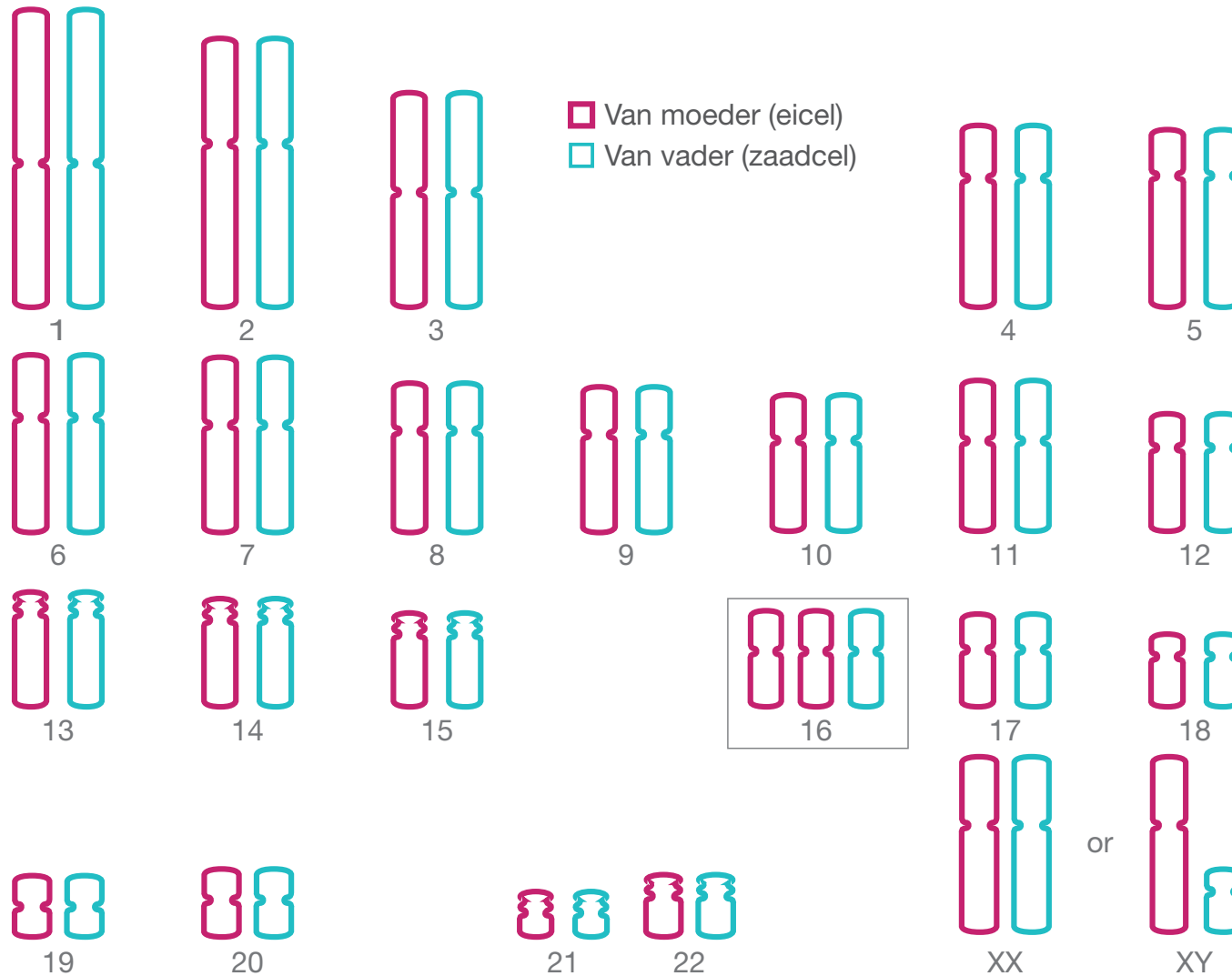
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

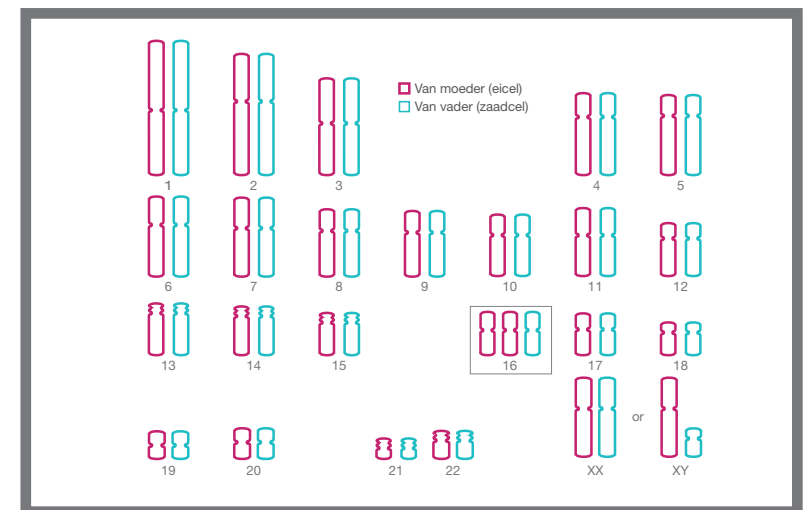
Monogene overerving

Zeldzame autosomale trisomieën (bijv. trisomie 16)



Zeldzame autosomale trisomieën (bijv. trisomie 16)

- Een zeldzame autosomale trisomie betekent een trisomie van een chromosoom anders dan 21, 18, 13, X of Y
- De prevalentie van zeldzame autosomale trisomieën gevonden met NIPT is 0,28% tot 0,78%
- De klinische presentatie varieert en is afhankelijk van het betrokken chromosoom. Hiertoe behoren onder meer:
 - Zwangerschapsverlies
 - Doodgeboorte
 - Tot de placenta beperkt mosaïcisme met als resultaat intra-uteriene groeivertraging, en aan uniparentale disomie gerelateerde stoornissen
 - Aangeboren aandoeningen, verstandelijke beperking en ontwikkelingsstoornissen
 - In een aantal gevallen kan het klinische fenotype normaal zijn



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Inhouds-
opgave

Genetica

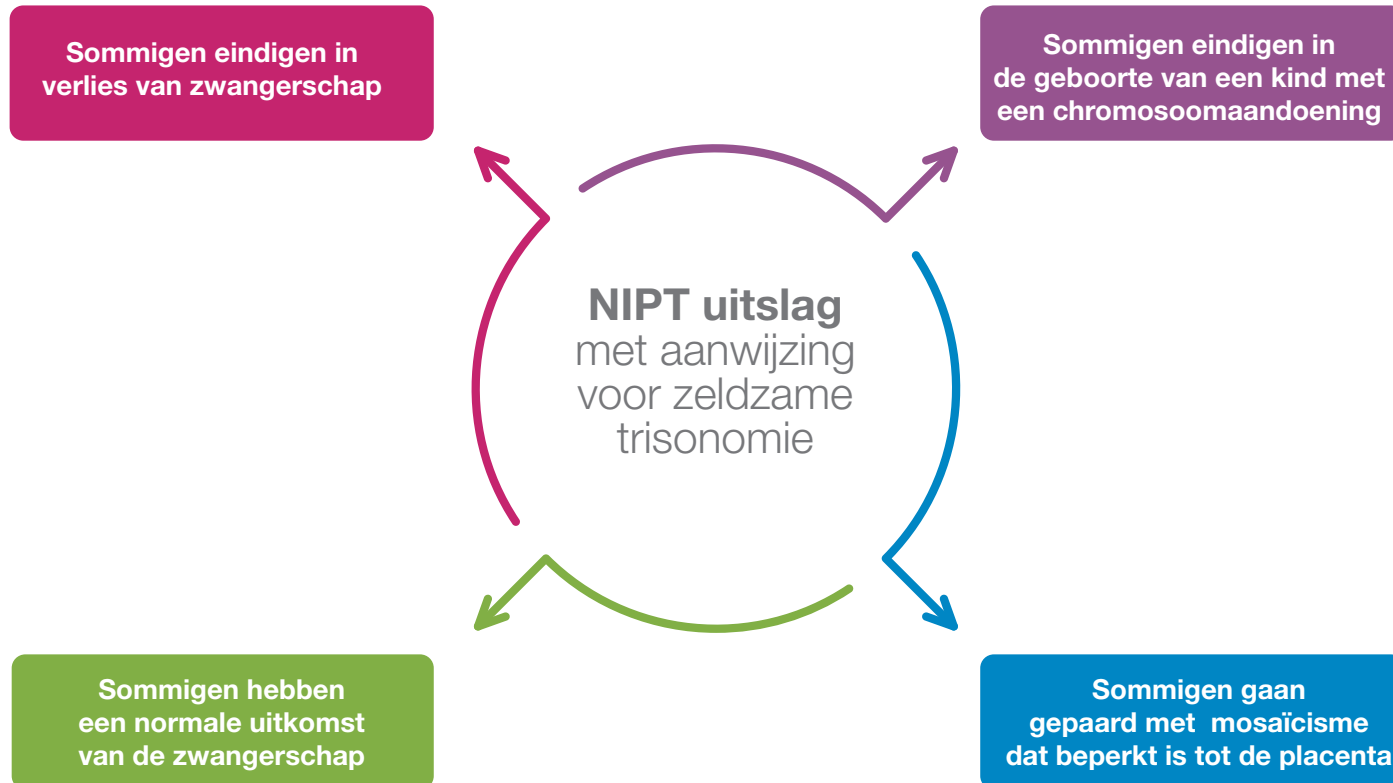
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

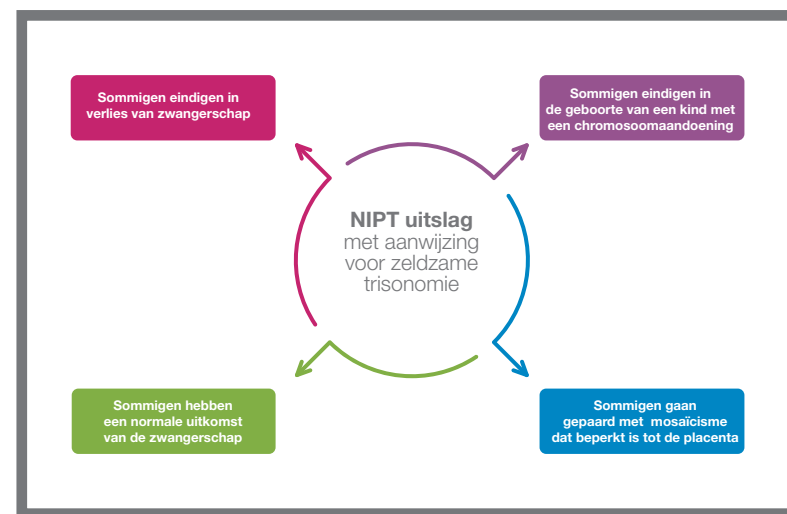
Monogene overerving

Mogelijke uitkomsten als er bij een niet invasieve prenatale test (NIPT) aanwijzingen zijn voor een autosomale trisomie



Mogelijke uitkomsten als er bij een niet invasieve prenatale test (NIPT) aanwijzingen zijn voor een autosomale trisomie

- Het klinisch beeld na een "positieve" (afwijkende) NIPT uitslag varieert en hangt af van het betrokken chromosoom
 - Bepaalde chromosoomafwijkingen kunnen tot een miskraam leiden
 - Bepaalde chromosoomafwijkingen kunnen leiden tot een geboorte met een fenotype geassocieerd met de gedetecteerde chromosoomafwijking
 - Bepaalde chromosoomafwijkingen zijn beperkt tot de placenta (CPM of confined placental mosaicism)
 - CPM kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico op placenta functie stoornissen die leiden tot intrauteriene groeivertraging, intrauteriene sterfte en risico op uniparentale disomie
 - In een aantal gevallen zullen er geen afwijkende klinische bevindingen zijn
 - Fout-positieve resultaten kunnen ook voorkomen
- NIPT is een screeningstest. Resultaten moeten door middel van een diagnostische test (bijv. vlokcentest of vruchtwaterpunctie) worden bevestigd voorafgaand aan het veranderen van beleid ten aanzien van de zwangerschap



Mardy A, Wapner RJ. Confined placental mosaicism and its impact on confirmation of NIPT results. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(2):118-22.
Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. *Pediatr Pathol* 1994 Jan-Feb;14(1):151-9.
Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol.* 1990;10(1-2):69-77.

Inhoudsopgave

Genetica

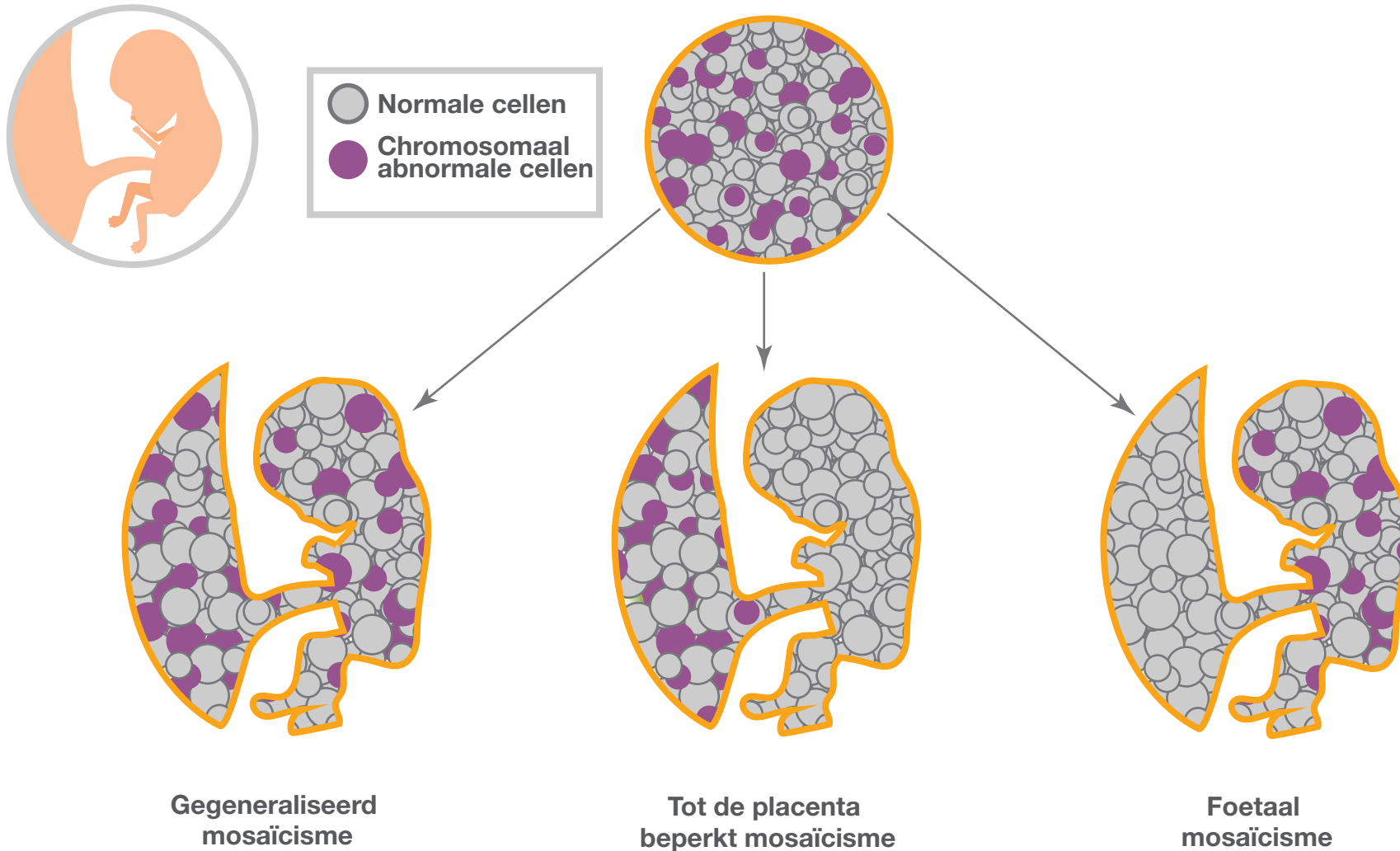
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening en diagnostiek

Zeldzame autosomale trisomieën

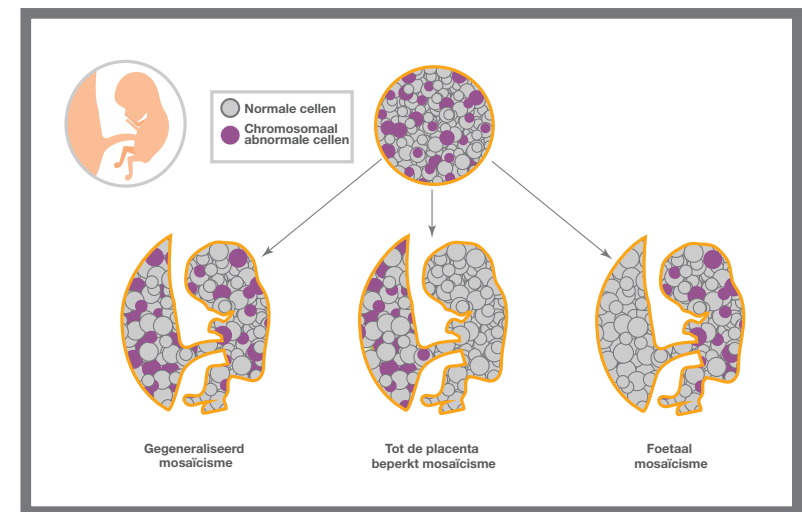
Monogene overerving

Soorten chromosomaal mosaïcisme



Soorten chromosomaal mosaïcisme

- **Gegeneraliseerd mosaïcisme:** aanwezigheid van twee of meer chromosomaal verschillende cellijnen in zowel de placenta als de foetus.
 - Kan een fout-negatief NIPT-resultaat tot gevolg hebben
- **Tot de placenta beperkt mosaïcisme:** aanwezigheid van twee of meer chromosomaal verschillende cellijnen in de placenta, maar niet in de foetus.
 - Kan een fout-positief NIPT-resultaat tot gevolg hebben
- **Foetaal mosaïcisme:** aanwezigheid van twee of meer chromosomaal verschillende cellijnen in de foetus, maar niet in de placenta.
 - Kan een fout-negatief NIPT-resultaat tot gevolg hebben



Grati FR. *J Clin Med.* 2014;3(3):809-837.

Van Opstal D, et al. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146794.

Kalousek DK. *Pediatr Pathol.* 1990;10(1-2):69-77.

Inhouds-
opgave

Genetica

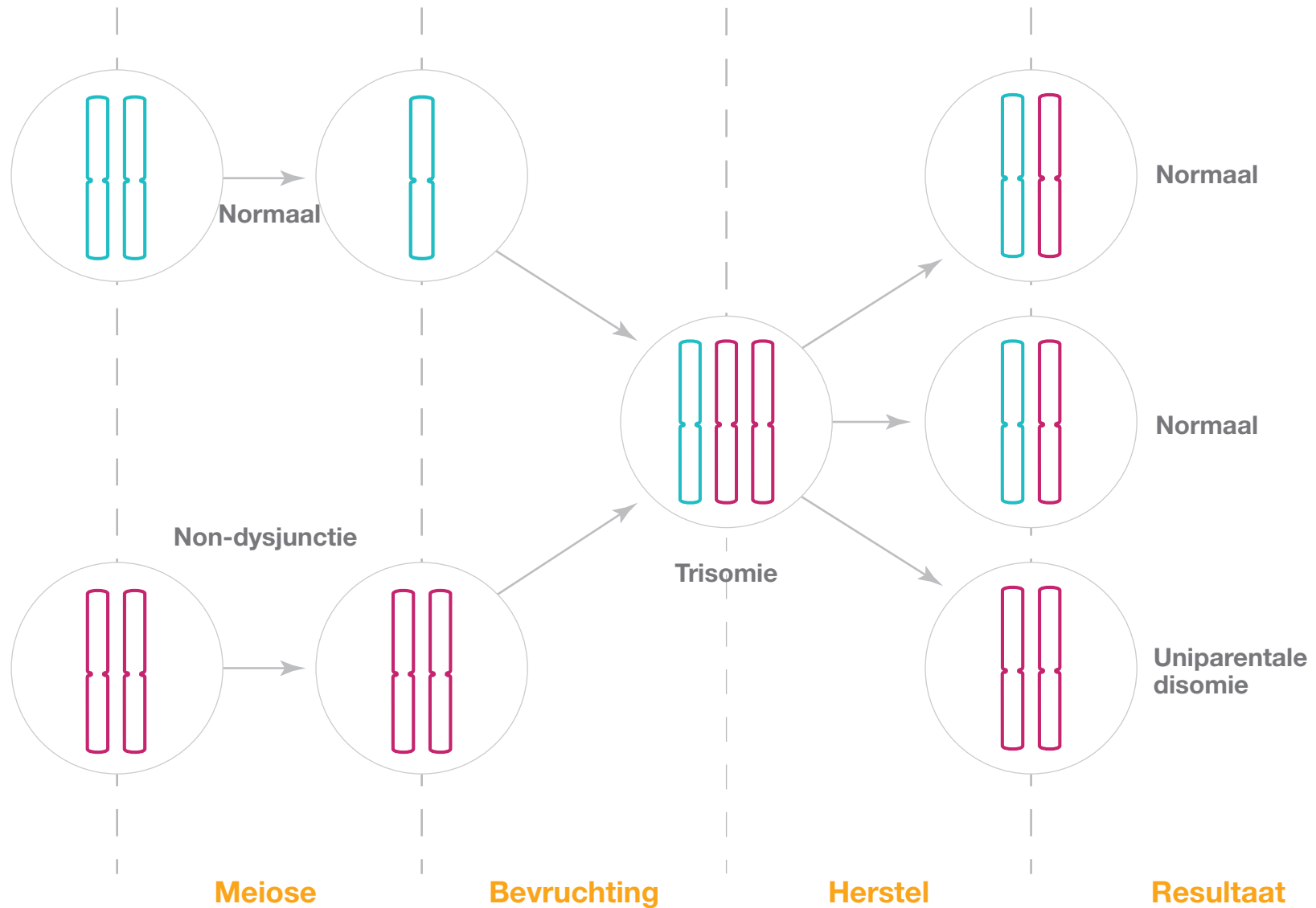
Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

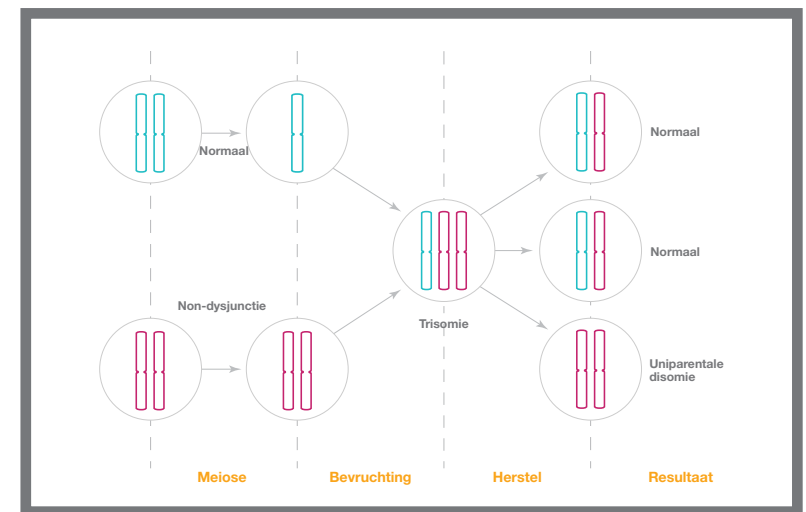
Monogene overerving

Uniparentale disomie (UPD) door reparatie van een trisomie



Uniparentale disomie (UPD) door reparatie van een trisomie

- UPD betekent dat de persoon twee kopieën van een bepaalde chromosoom heeft van dezelfde ouder, in plaats van één van elke ouder
 - Bij tot de placenta beperkt mosaïcisme treedt UPD hoofdzakelijk op door reparatie van een trisomie
 - The American College of Medical Genetics (ACMG) raadt UPD onderzoek aan bij chromosomen waar UPD tot klinische verschijnselen leidt. Dit zijn de chromosomen 6,7,11,14, 1 en 20. De klinische praktijk kan variëren
 - Voor onderzoek naar UPD zijn speciale aanvullende testen nodig
 - Het klinisch beeld varieert. UPD van bepaalde chromosomen kan leiden tot aangeboren aandoeningen en verstandelijke beperking
- Positieve cfDNA-screening voor bepaalde autosomale trisomieën is geassocieerd met een verhoogd risico op mosaïcisme beperkt tot de placenta en hierdoor op een verhoogd risico op uniparentale disomie (UPD)



1. Kotzot D, Utermann G. Uniparental disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated. Am J Med Genet A 2005; 136: 287 – 305.

2. Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD et al. American College of Medical Genetics statement of diagnostic testing for uniparental disomy. Genet Med 2001; 3: 206 – 211.

Monogene overerving



Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Monogene overerving



Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

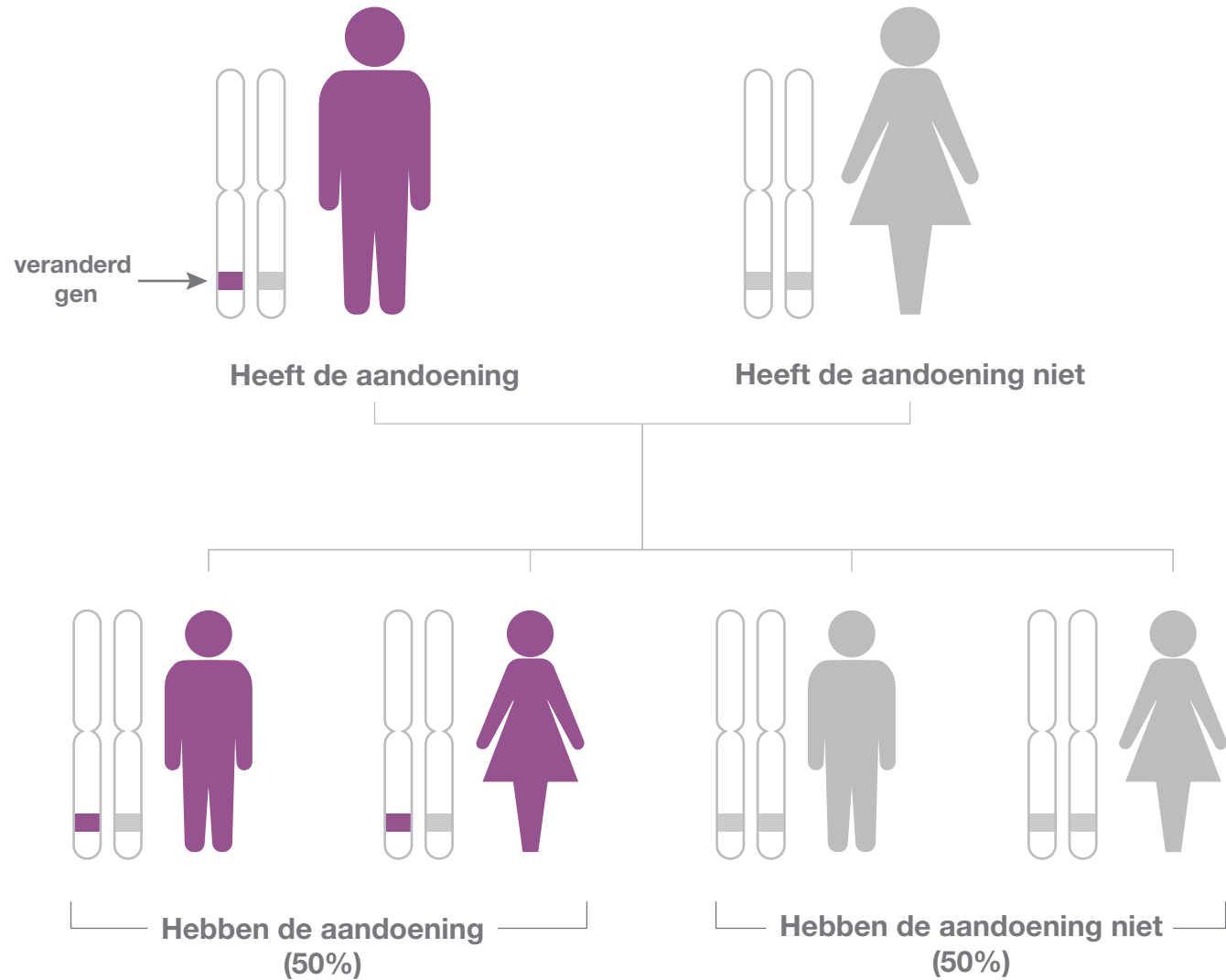
Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

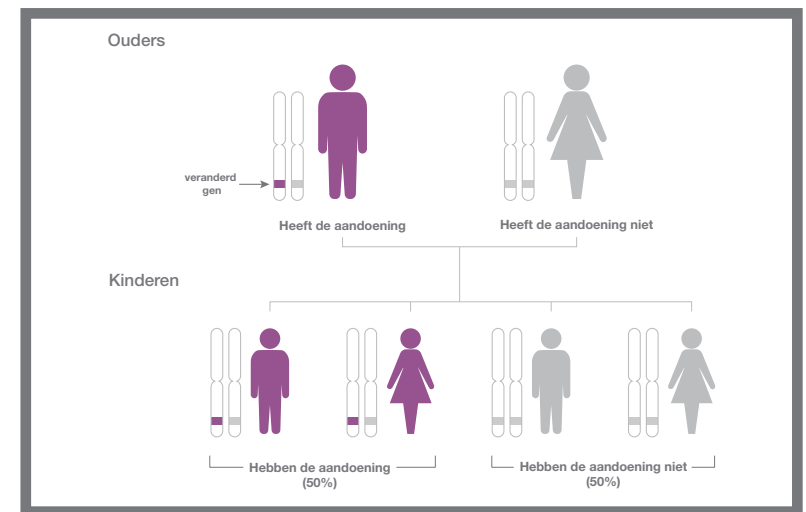
Autosomaal dominante overerving

Ouders



Autosomaal dominante overerving

- Bij autosomaal dominante overerving is maar één kopie van een gewijzigde allele nodig om de aandoening te krijgen
- Als een van de ouders de mutatie heeft, is er tijdens elke zwangerschap sprake van de volgende risico's:
 - 50% kans op een kind met de aandoening
 - 50% kans op een kind zonder de aandoening
 - Mannen en vrouwen lopen hetzelfde risico



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. Gepubliceerd op maandag 6 juni 2016. Geraadpleegd op dinsdag 7 juni 2016.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

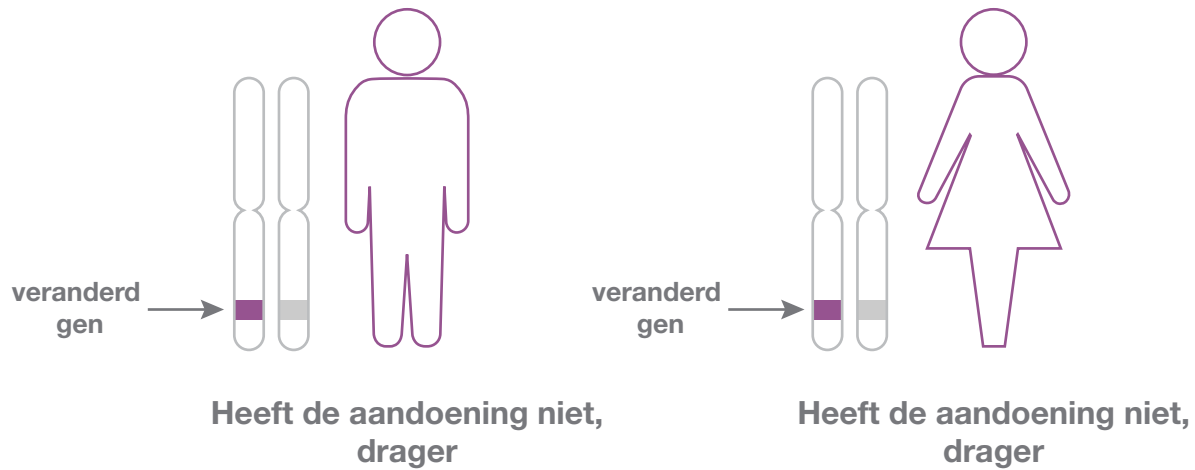
Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

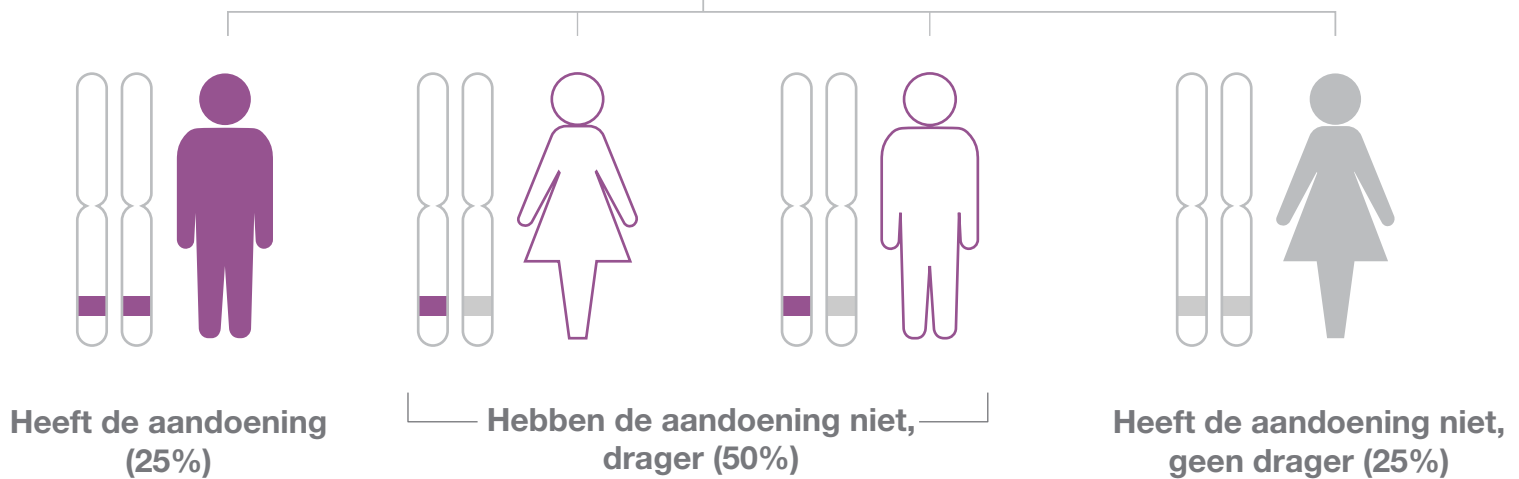
Monogene overerving

Autosomaal recessieve overerving

Ouders

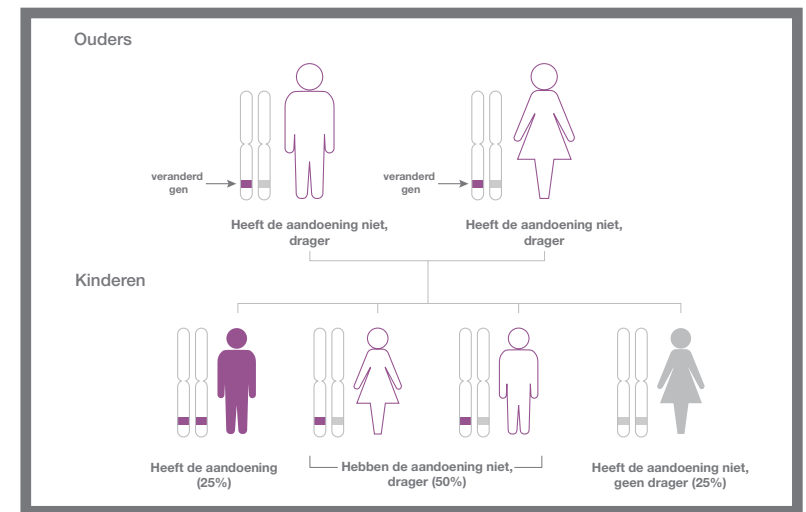


Kinderen



Autosomaal recessieve overerving

- Bij autosomaal recessieve overerving zijn twee kopieën van een gewijzigde allele nodig om de aandoening te krijgen
- Mensen met maar één kopie van de gewijzigde allele zijn dragers en hebben meestal zelf de aandoening niet
- Als beide ouders drager zijn van een gewijzigd allele dat codeert voor dezelfde aandoening, dan is er tijdens elke zwangerschap sprake van de volgende risico's:
 - 25% kans op een kind met de aandoening (aangedaan)
 - 50% kans op een kind zonder de aandoening (niet aangedaan), maar die drager is van de aandoening
 - 25% kans op een kind zonder de aandoening (niet aangedaan) en die geen drager is
 - Mannen en vrouwen lopen hetzelfde risico



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. Gepubliceerd op maandag 6 juni 2016. Geraadpleegd op dinsdag 7 juni 2016.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

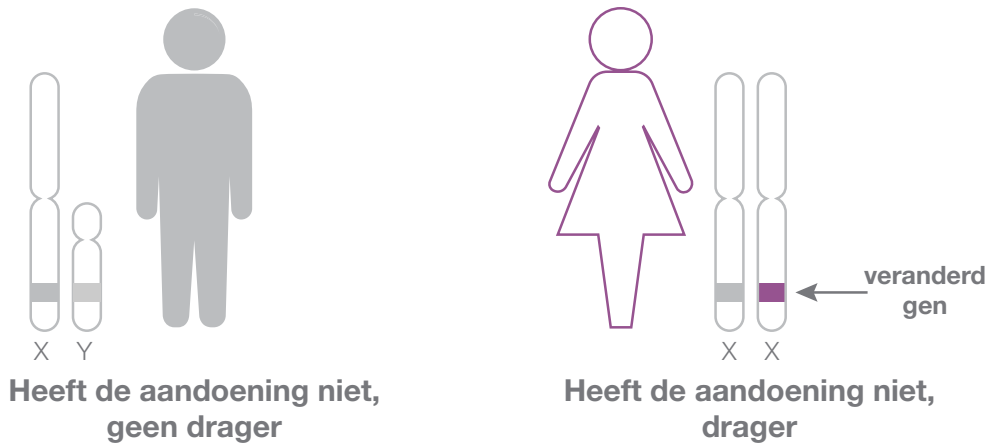
Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

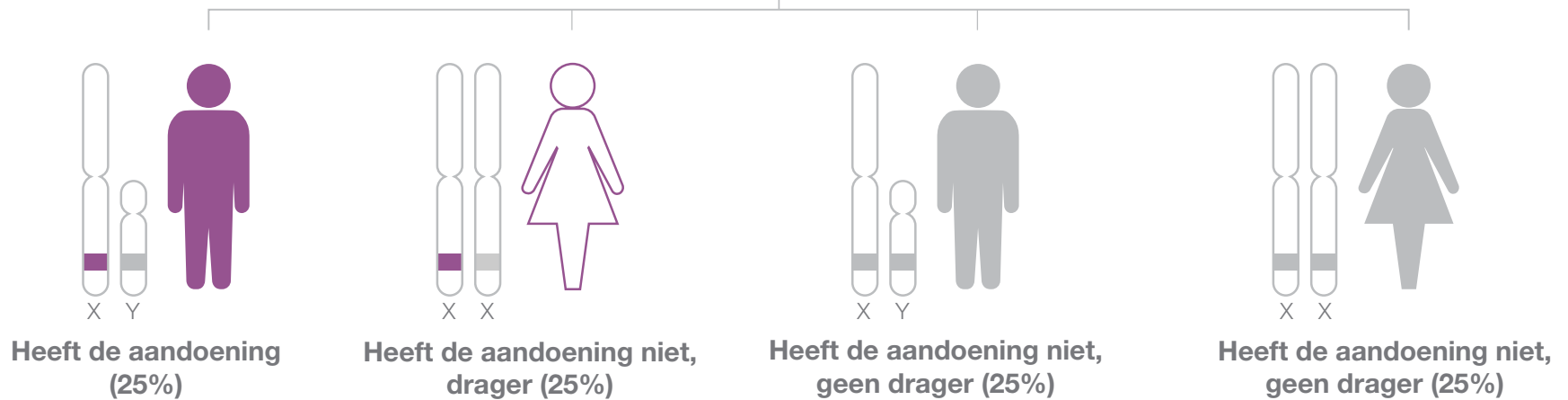
Monogene overerving

X-gebonden recessieve overerving

Ouders

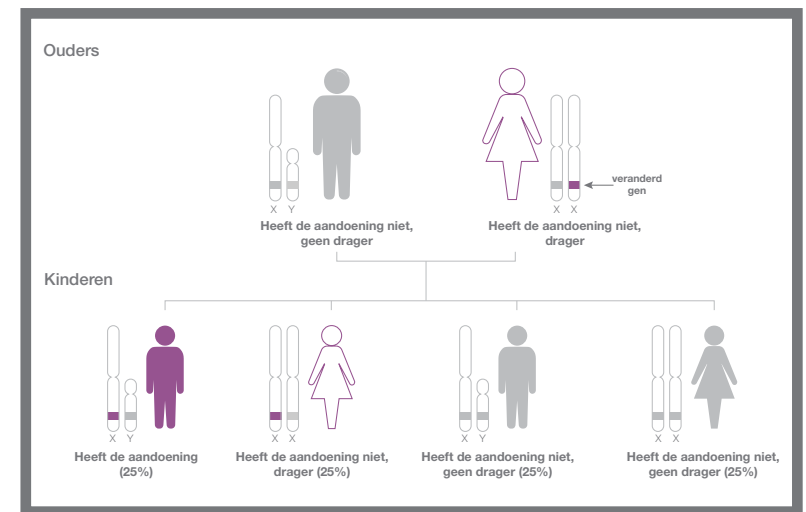


Kinderen



X-gebonden recessieve overerving

- X-gebonden recessieve overerving is gerelateerd aan een gewijzigde allel op het X-chromosoom
- Mannen met een gewijzigde allele op hun X-chromosoom hebben deze aandoening (aangedaan)
- Vrouwen met een genvariant op een van hun twee X-chromosomen zijn zogenaamde dragers van de aandoening
 - Vrouwelijke dragers hebben de aandoening doorgaans niet; bij sommige kan er echter wel sprake zijn van kenmerken van de aandoening
- Bij vrouwelijke dragers is er tijdens elke zwangerschap sprake van de volgende risico's:
 - 25% kans op een jongetje met de aandoening (aangedaan)
 - 25% kans op een meisje dat drager is zonder de aandoening (niet aangedaan)
 - 25% kans op een jongetje zonder de aandoening (niet aangedaan)
 - 25% kans op een meisje dat geen drager is zonder de aandoening (niet aangedaan)



US National Library of Medicine. Your guide to understanding genetic conditions: What are the different ways in which a genetic condition can be inherited?
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>. Gepubliceerd op dinsdag 31 mei 2016. Geraadpleegd op vrijdag 3 juni 2016.

Inhouds-
opgave

Genetica

Chromosoomafwijkingen

Prenatale Screening
en diagnostiek

Zeldzame autosomale
trisomieën

Monogene overerving

Deze gids is bedoeld voor zorgverleners. De gids bevat basisinformatie over genetische counseling en is alleen bestemd voor algemene educatieve doeleinden. Deze gids is uitsluitend bedoeld als hulpmiddel voor zorgverleners en niet als vervanging van het professioneel inzicht van de hulpverlener.

© 2018 Illumina, Inc. Alle rechten voorbehouden. PUB 1576-2016-031-B NDL QB 6258