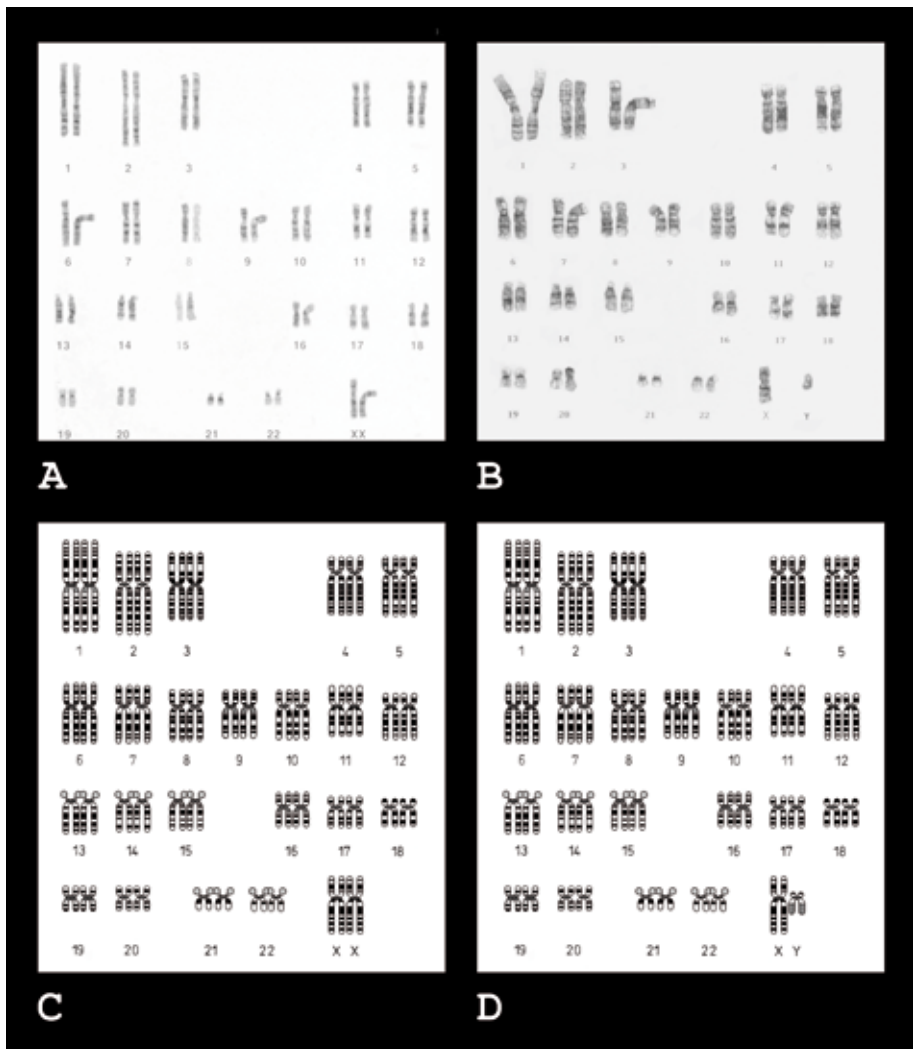

VERHOOGD RISICO OP CHROMOSOOMAFWIJINGEN

Zoals we gezien hebben in het vorige hoofdstuk kunnen afwijkingen in het aantal chromosomen en ook in de structuur van één of meer chromosomen ontstaan bij de verschillende celdelingen. Deze afwijkingen leiden tot te veel of te weinig allelen van de genen, die op het betreffende chromosoom of de betreffende chromosomen liggen. Ook kan er een combinatie van te veel allelen van sommige genen en te weinig van andere genen vóórkomen. Een afwijking van het normale aantal allelen van genen ten gevolge van een chromosoomafwijking leidt over het algemeen tot aangeboren afwijkingen: dit geldt altijd voor de genen die op de 22 paren autosomen liggen. De genen op de geslachtschromosomen nemen een bijzondere positie in, waarover straks meer. In het vorige hoofdstuk hadden we gezien dat tussen mensen een substantiële variatie in het aantal kopieën van bepaalde stukken DNA (**copy number variation**), waarin zich ook genen kunnen bevinden, bestaat zonder tot ziekte te leiden. Deze copy number variation is met ‘gewoon’ of ‘klassiek’ chromosoomonderzoek niet zichtbaar en is dus ook niet geassocieerd met ‘klassieke’ chromosoomafwijkingen, zoals wij die hierboven bedoelden.

In Figuur III-2 is nogmaals het normale chromosoompatroon van man en vrouw afgebeeld. Bijlage I achterin het boek geeft een beknopt overzicht van de meest vóórkommende chromosomale syndromen. Onder de volgende omstandigheden is er sprake van een verhoogd risico op chromosoomafwijkingen bij de foetus:

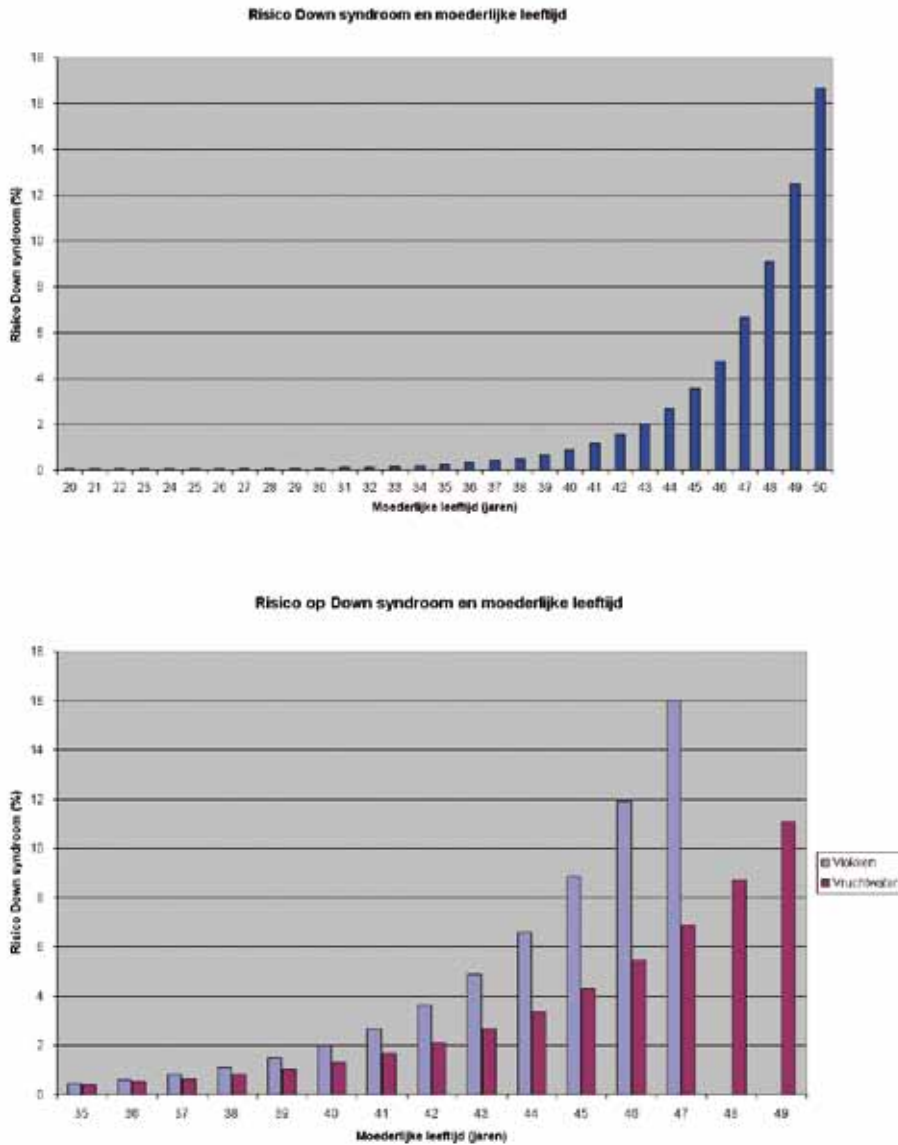
1. Gevorderde moederlijke leeftijd van 36 jaar en ouder.

De zwangere vrouw dient deze leeftijd bereikt te hebben vóór een zwangerschapsduur van 18 weken. Het risico wordt gevormd door die chromosoomafwijkingen, die veroorzaakt worden door een fout in de meiotische celdeling van de voorloper-eicel waardoor in de eicel een chromosoom extra of een chromosoom te weinig terecht komt: **non-disjunctie**. Zoals wij in het vorige hoofdstuk hebben gezien, neemt het risico van non-disjunctie toe met het vorderen van de leeftijd van de vrouw. In Figuur III-3 is het verband weergegeven tussen de leeftijd van de zwangere en de kans op Down-syndroom bij de foetus, veroorzaakt door trisomie 21 ten gevolge van deze non-disjunctie. De bevruchting van een eicel die één chromosoom mist, leidt tot een chromosoompatroon van 45 chromosomen met slechts één exemplaar, het vaderlijke, van dat chromosoom (**monosomie**). Dit veroorzaakt zulke ernstige ontwikkelingsstoornissen dat het embryo niet verder komt dan het beginstadium van maar een beperkt aantal cellen. Wanneer de eicel twee exemplaren van één chromosoom bevat en dat kan in principe elk chromosoom betreffen, is er na de bevruchting sprake van drie chromosomen (**trisomie**), waarvan dan één



Figuur III-2. A. Chromosoompatroon 46,XX (normaal vrouwelijk karyotype) in vruchtwatercellen. B. Chromosoompatroon 46,XY (normaal mannelijk karyotype) in vlokken. C. Schematisch 46,XX karyotype. D. Schematisch 46,XY karyotype (Foto's A en B: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam; illustratie C en D: vrij naar Mitelman, 1995).

van de drie van vaderlijke en twee van de drie van moederlijke herkomst zijn. De meeste trisomieën gaan verloren als miskraam, vaak al als niet-opgemerkte, zeer vroege miskraam: soms kan die zich verraden als een iets verlate en wat heviger menstruatie. Maar met trisomieën van bepaalde chromosomen kunnen embryo's de abortusperiode overleven en uiteindelijk levend geboren worden. Dit is het vaakst het geval met trisomie 21 (**Down-syndroom**) en wat minder vaak met trisomie 18 (**Edwards-syndroom**) en trisomie 13 (**Patau-syndroom**). Trisomie 21 is over het al-



Figuur III-3. Het verband tussen de leeftijd van de zwangere vrouw en het vóórkomen van Down-syndroom, de vaakst vóórkommende chromosoomafwijking. **Boven:** deze grafiek geeft dit verband weer bij de geboorte (naar: Cuckle et al, 1987). **Onder:** deze grafiek geeft dit verband weer tijdens de zwangerschap, ten tijde van de vlokkentest (10-14 weken) en de vruchtwaterpunctie (15-17 weken) (naar: Bray & Wright, 1998). Down-syndroom komt ten tijde van de vruchtwaterpunctie, maar vooral ten tijde van de vlokkentest, vaker voor dan bij de geboorte: een deel van de zwangerschappen met chromosoomafwijkingen gaat tussentijds verloren door spontane abortus of na de abortusperiode door vruchtdood.

gemeen eigenlijk het enige syndroom veroorzaakt door een chromosoomafwijking dat zwangere vrouwen en hun partners kennen. Trisomie 18 en 13 veroorzaken zeer ernstige afwijkingen en gaan gepaard met een korte levensduur. Nog zeldzamer zijn de eveneens zeer ernstige afwijkingen veroorzakende trisomie 9 en trisomie 22.

Ook het X-chromosoom, het geslachtschromosoom waarvan de vrouw er twee heeft (46,XX) en de man één (46,XY), kan betrokken zijn in non-disjunctie. We kennen twee geslachtschromosomale afwijkingen met een extra X-chromosoom: het 47,XXY chromosoompatroon (**Klinefelter-syndroom**) met specifieke verschijnselen en het 47,XXX chromosoompatroon, dat ook wel het **Triple X-syndroom** wordt genoemd, maar geen specifieke verschijnselen vertoont. Het fenomeen van een extra Y-chromosoom is ook bekend, maar het vóórkomen daarvan hangt uiteraard niet samen met de toegenomen kans op non-disjunctie vanwege een gevorderde moederlijke leeftijd, maar op een probleem in de zaadcel. Over het algemeen zijn jongens of mannen met een 47,XYY chromosoompatroon normaal. Een X-chromosoom te weinig, het 45,X chromosoompatroon, veroorzaakt het **Turner-syndroom**, waarover straks onder punt 4. iets meer. Monosomie X is praktisch gesproken de enige monosomie die levensvatbaar is: monosomie 21, theoretisch levensvatbaar tot na de abortusperiode, is een uitermate zeldzame prenatale bevinding.

Elk van de 22 autosomen en het X-chromosoom kunnen dus betrokken zijn in non-disjunctie bij de eicelvorming. Daar de meeste concepties die uit deze eicellen voortkomen, verloren gaan als miskraam, zien we dan ook een toenemende kans op miskramen met het vorderen van de moederlijke leeftijd.

Ook bij de zaadcelvorming komt non-disjunctie voor, maar veel minder vaak dan bij de eicelvorming. Ook hier kan het elk paar autosomen betreffen en ook het paar ongelijke geslachtschromosomen (X en Y). In dit laatste geval ontstaat dan een zaadcel met een X- en een Y-chromosoom (24,XY), die bij bevruchting van een normale eikel leidt tot een 47,XXY chromosoompatroon (Klinefelter-syndroom) en een zaadcel zonder X of Y-chromosoom (22,-), die bij bevruchting van een normale eikel leidt tot een 45,X chromosoompatroon (Turner-syndroom). Het extra X-chromosoom bij het Klinefelter-syndroom kan dus zowel een moederlijke als vaderlijke origine hebben. Het ontbrekende X-chromosoom bij het Turner syndroom kan zowel het moederlijke als het vaderlijke X-chromosoom zijn.

2a. Een eerder kind in het gezin met een trisomie.

Dit zal vaak een kind met het Down-syndroom zijn, maar het kan ook een van de andere bovengenoemde trisomieën 13 of 18 zijn, of een van de syndromen met een extra X-chromosoom. Het herhalingsrisico voor al deze afwijkingen is ongeveer 1%. In uitzonderingsgevallen, wanneer er drie of meer leden in een familie met een trisomie of een extra X-chromosoom bekend zijn, kan het risico of het herhalingsri-