
Uitkomsten van laboratoriumonderzoek

CYTOGENETISCH ONDERZOEK

Cytogenetisch onderzoek in vlokken en vruchtwater (en onder bijzondere omstandigheden soms in navelstrengbloed) levert uiteindelijk een chromosoompatroon van de foetus op. In de cytogenetica kennen we het **normale chromosoompatroon** of **normale karyotype**, **numerieke chromosoomafwijkingen** en **structurele chromosoomafwijkingen**. Bij numerieke afwijkingen wijkt het aantal chromosomen af van 46, maar elk chromosoom afzonderlijk is wel normaal van structuur. Bij structurele afwijkingen hebben één of meer chromosomen een afwijkende structuur. Het aantal chromosomen kan bij structurele afwijkingen normaal 46 zijn, maar kan daar ook van afwijken: in Figuur III-7 bijvoorbeeld zagen we dat ten gevolge van een structurele herrangschikking van twee chromosomen in de voorloper-ei of zaadcellen een ongelijk aantal in de ei- of zaadcellen kon terecht komen, met dus uiteindelijk eventueel een afwijkend aantal chromosomen in een embryo. In zo'n geval is er een rechtstreeks en oorzakelijk verband tussen de structurele afwijking en het afwijkende aantal chromosomen. Ook kunnen er combinaties van structurele en numerieke afwijkingen vóórkomen zonder een oorzakelijk verband tussen beide.

Afwijkingen zijn vaak aanwezig in alle cellen, maar soms maar in een deel van de cellen: wanneer een deel van de cellen een ander chromosoompatroon laat zien dan de rest van de cellen, is er sprake van een mozaïek, zoals we al eerder in dit hoofdstuk hebben gezien. Eén cel met een afwijking temidden van verder allemaal normale cellen wordt niet als een afwijking beschouwd. Analoog daaraan wordt één cel met een afwijking temidden van cellen met een andere afwijking niet als een tweede afwijking beschouwd. Er is pas sprake van een mozaïek als minstens twee cellen een chromosoompatroon hebben dat anders is dan dat van de rest van de cellen.

Het chromosoomonderzoek in vlokken, waarbij zowel STC- als LTC-vlokken worden onderzocht, resulteert in twee chromosoompatronen van één individu: beiden zouden in principe altijd hetzelfde moeten zijn. Soms zijn er toch verschillen: in het voorgaande hebben we gezien dat, door de verdeling van een mix van chro-

mosomaal abnormale en normale cellen over de drie embryonale compartimenten in het zeer jonge embryo, verschillen in de chromosoompatronen tussen deze compartimenten kunnen ontstaan.

Normaal chromosoompatroon

Het normale vrouwelijke chromosoompatroon is 46,XX en het normale mannelijke chromosoompatroon 46,XY (Figuren III-2 en VI-3). De met enige regelmaat voorkomende pseudomozaïeken worden niet bij de normale uitslag vermeld.

Een normale uitslag van een vruchtwaterpunctie heeft een hoge mate van betrouwbaarheid. Een gelukkig zeer zeldzaam, maar toch bekend voorbeeld van normale cytogenetische resultaten in vruchtwater, terwijl later toch een chromosoomafwijking bij het kind aanwezig blijkt te zijn, is de **mozaïek-trisomie 8**. In zo'n geval ontstaat deze trisomie 8-celijn tijdens het vroege embryonale leven in het compartiment van de extra-embryonale mesoderm (EEM), dat niet grenst (of ooit gaat grenzen) aan vruchtwater: er kunnen dus geen afwijkende cellen vanuit het compartiment van de EEM in het vruchtwater terecht komen.

Een normale uitslag in vlokken heeft eveneens een grote betrouwbaarheid, maar met de volgende kanttekening: de betrouwbaarheid benadert die van vruchtwater alleen, wanneer beide vlokken-compartimenten, zowel de STC- als de LTC-vlokken, onderzocht zijn. Bij het onderzoek van slechts één compartiment is de betrouwbaarheid minder. In Tabel VI-II zijn de chromosoomafwijkingen bij de foetus of het afwijkende kind te zien, waarbij eerder in de zwangerschap een normale uitslag in vlokken, in STC- en/of LTC-vlokken, in de literatuur werd gerapporteerd. Deze tabel is kwalitatief van opzet: kwantitatief betreft het in totaal een kleine 100 gepubliceerde gevallen: we mogen er waarschijnlijk van uitgaan dat niet alle gevallen gepubliceerd zijn. Deze 100 gevallen moeten we afzetten tegen de vele 100 000'en, misschien zo zoetjes aan wel enkele miljoenen vlokcentesten, die wereldwijd verricht zijn. Meestal betreft het vals-negatieve resultaat de STC-vlokken en veel minder vaak de LTC-vlokken, een gevolg van de grotere embryologische 'afstand' tussen foetus en trofoblast (bron van de STC-vlokken) dan die tussen foetus en EEM (bron van de LTC-vlokken). Dit zijn bijzondere vormen van **gegeneraliseerde mozaïeken (generalised mosaicism, GM)**, waarbij één vlokkencompartiment is vrij gebleven van de afwijking tijdens de verdeling van de mix van abnormale en normale cellen over de drie embryonale compartimenten in de eerste week van het embryonale leven. Wanneer beide vlokkencompartimenten zijn vrijgebleven van een afwijking, die wel bij de foetus aanwezig is, is er sprake van het uiterst zeldzame **confined fetal mosaicism (CFM)**.

Tabel VI-II. Chromosoomafwijkingen bij de foetus gevonden tijdens prenataal vervolgonderzoek in vruchtwater, of bij het kind ontdekt na de geboorte, nadat eerder een normaal chromosoompatroon (N) in het enige onderzochte vlokkencompartiment (kolom 2 en 3), in één van beide onderzochte vlokkencompartimenten (met de afwijking (A) wel in het andere compartiment) (kolom 4 en 5) of zelfs in beide vlokkencompartimenten (kolom 6) was vastgesteld. Het vals-negatieve resultaat betrof het vaakst de STC-vlokken en veel minder vaak de LTC-vlokken. Zeer zelden betrof het beide compartimenten: in dat geval is er sprake van een confined fetal mosaicism (CFM). Bij onderzoek van slechts één compartiment ontbreekt een alarmsignaal en komt de vals-negatieve bevinding meestal pas na de geboorte van een afwijkend kind aan het licht, bij onderzoek van twee compartimenten tenminste nog prenataal, vanwege een discrepantie tussen STC- en LTC-vlokken, behalve dan in het geval van CFM. In het embryonale verdelingsmodel is de eerste splitsing die tussen de compartimenten van trofoblast (bron van de STC-vlokken) en inner cell mass (ICM) en de tweede die tussen de compartimenten van de eigenlijke foetus en de extra-embryonale mesoderm (EEM). Deze tweede splitsing speelt zich geheel binnen de ICM af. De EEM vormt het bindweefsel van de vlokken en is de bron van de LTC-vlokken. De 'afstand' tussen STC-vlokken en foetus is dus groter dan die tussen LTC-vlokken en foetus. Daardoor is in het verdelingsmodel bij een mix van normale en afwijkende cellen de kans op discrepanties tussen STC-vlokken en foetus groter dan die tussen LTC-vlokken en foetus. De gegevens van deze tabel zijn ontleend aan de internationale literatuur, in het bijzonder aan een uitgebreid overzicht over deze materie van C. van den Berg et al (2006). Zie ook de Tabellen VI-III, VI-V en VII-I

Afwijking aanwezig bij foetus/kind	STC-vlok	LTC-vlok	STC- + LTC-vlok		
	STC: N LTC: –	STC: – LTC: N	STC: N LTC: A	STC: A LTC: N	STC: N LTC: N
Trisomie 18	+		+		+ ¹
Mozaïek trisomie 18			+	+ ¹	
Trisomie 21	+		+		
Mozaïek trisomie 21			+		
Mozaïek trisomie 8	+		+ ²		
Mozaïek trisomie 12			+		
45,X	+		+		+ ³
Mozaïek 45,X/46,XX	+		+	+ ¹	
Mozaïek 45,X/46,XY			+		
47,XXY			+		
Mozaïek 47,XXY/46,XY			+		
Triploidie	+				
Mozaïek triploidie			+		
Structurele afwijkingen	+	+ ¹	+		+
Mozaïek struct. afw.	+			+	
Markerchromosoom			+		
Mozaïek markerchrom.	+		+		
46,XY	46,XX ⁴				46,XX ⁴

¹ Maternale celcontaminatie van LTC-vlokken niet uitgesloten. ² Het vruchtwater was ook normaal. ³ Tweemaal vlokken afgenomen van dezelfde, normale foetus in tweelingzwangerschap. ⁴ Afgenomen vlokken vermoedelijk afkomstig van vroeg verdwenen tweelinghelft.

Numerieke chromosoomafwijkingen

Numerieke chromosoomafwijkingen zijn de meest voorkomende chromosoomafwijkingen in de prenatale diagnostiek (zie Bijlage I voor een overzicht). De aanwezigheid van één extra chromosoom, een autosoom, noemen we een trisomie, waarbij in het karyotype het totaal aantal chromosomen 47 wordt en het extra chromosoom benoemd wordt: 47,XY,+21 (een mannelijke foetus met trisomie 21). De bekendste trisomie is de **trisomie 21 (Down-syndroom)**. Wat minder vaak vóórkomend, maar ook bekend zijn de **trisomie 18 (Edwards-syndroom)** en **trisomie 13 (Patau-syndroom)** (zie Figuur VI-44). Zeldzaam zijn de trisomieën 8, 9 en 22, die een enkele keer bij levendgeboren baby's kunnen vóórkomen.

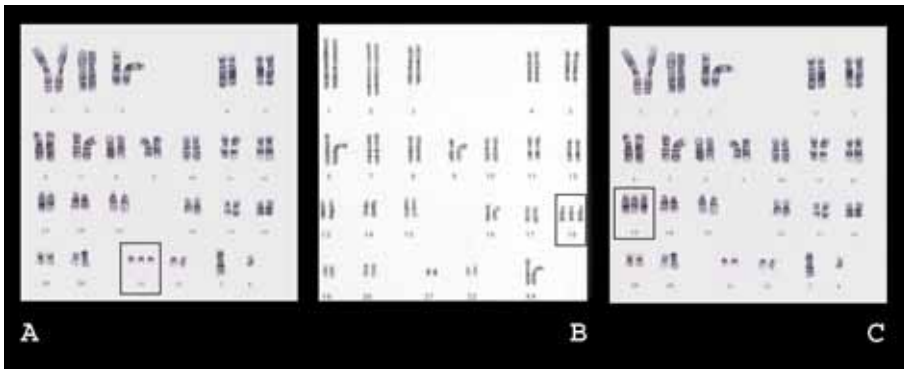
De aanwezigheid van een extra geslachtschromosoom is alleen een trisomie in het geval van een extra X-chromosoom bij een vrouw: **trisomie X (47,XXX)**. Het wordt ook wel **triple X-syndroom** genoemd en is een toch nog wel eens vóórkommende bevinding bij prenatale diagnostiek (Figuur VI-45). De twee andere mogelijkheden van een chromosoompatroon met een extra geslachtschromosoom zijn het eveneens met enige regelmatig vóórkommende **47,XXY karyotype (Klinefelter-syndroom)** en het wat zeldzamere **47,XYY karyotype** (geen speciale naam aangezien het niet leidt tot specifieke afwijkingen) (Figuur VI-45).

Met twee extra chromosomen, wanneer het hetzelfde chromosoom betreft, is er sprake van **tetrasomie (48,XX,+21,+21: tetrasomie 21)** en, wanneer het verschillende chromosomen betreft, van een **dubbel-trisomie (48,XY,+18,+21: dubbeltrisomie 18, 21)**. De aanwezigheid van een extra geslachtschromosoom en een extra autosoom is ook mogelijk: **48,XXX,+21** (Figuur VI-46).

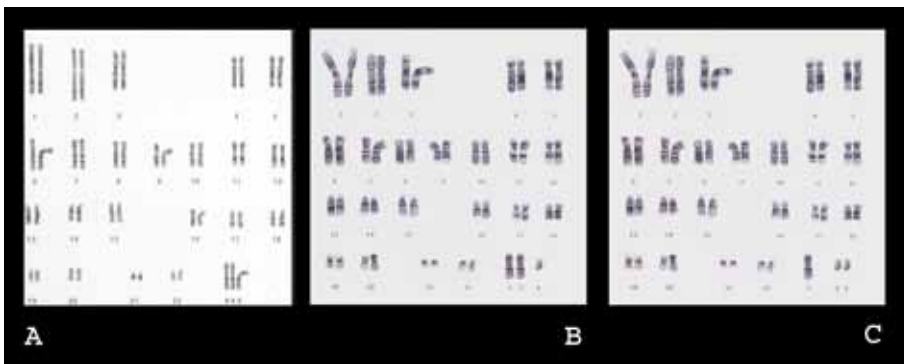
Wanneer van een chromosoom slechts één exemplaar aanwezig is, spreken we van **monosomie**. In de prenatale diagnostiek kennen we vooral de **monosomie X (45,X)**, dat het **Turner-syndroom** veroorzaakt (Figuur VI-47). Zeer zeldzaam is de monosomie 21 (45,XX,-21). In vlokken kan een enkele keer wel eens een andere monosomie vóórkomen, maar uitsluitend als **confined placental mosaicism (CPM)**.

Een cel met het normale aantal van 46 chromosomen noemen we een **diploïde** cel, omdat elke cel immers voortgekomen is uit de zygoote, de samensmelting van de twee **haploïde** sets van elk 23 chromosomen van vader en moeder. Rijpe eicellen en zaadcellen zijn haploïde cellen. Afwijkingen in het aantal van 46 chromosomen die een veelvoud van 23 zijn, duiden we aan met **haploïdie (1 × 23)**; **triploïdie (3 × 23)**; **tetraploïdie (4 × 23)** (Figuur VI-48). Haploïde cellen komen we in de prenatale cytogenetische diagnostiek nooit tegen.

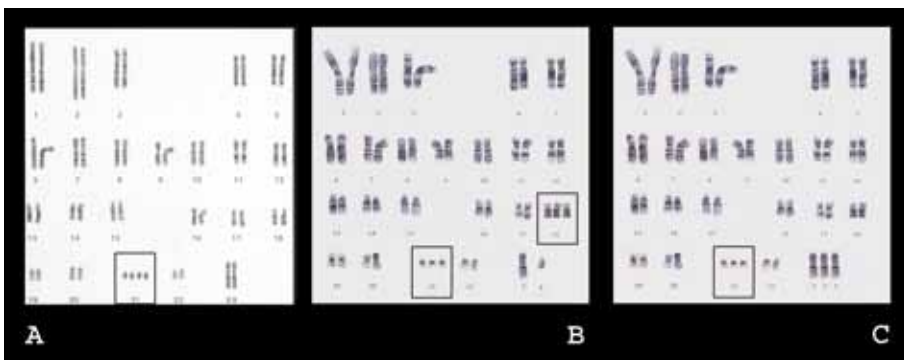
Trisomieën en monosomieën (monosomie X), tezamen ook wel de **aneuploïdieën** genoemd, alsmede triploïdie en tetraploïdie kunnen in alle onderzochte cellen van



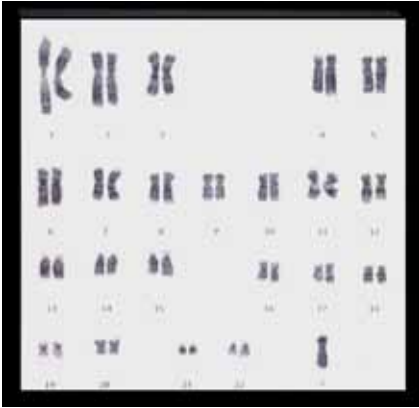
Figuur VI-44. 'Gewone' trisomieën. A. Trisomie 21 (Down-syndroom). B. Trisomie 18 (Edwards-syndroom). C. Trisomie 13 (Patau-syndroom) (Foto's: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).



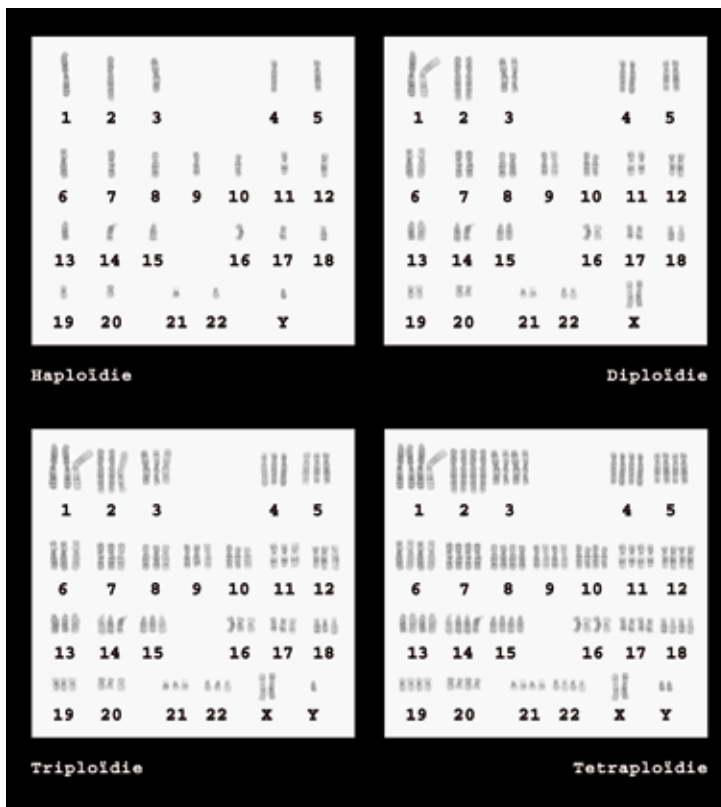
Figuur VI-45. Drie van de vier **geslachtschromosomale aneuploidieën**. A. 47,XXX (Triple X-syndroom). B. 47,XXY (Klinefelter-syndroom). C. 47,XYY (geen syndroom-naam) (Foto's: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).



Figuur VI-46: Voorbeelden van **dubbel-trisomieën** en **tetrasomie**. A. 48,XX,+21,+21 (tetrasomie 21). B. 48,XY,+18,+21 (dubbeltrisomie 18 en 21). C. 48,XXX,+21 (gecombineerde geslachtschromosomale aneuploidie en autosomale trisomie) (Foto's: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).



Figuur VI-47. De vierde geslachtschromosomale aneuploidie: **45,X (Turner-syndroom)** (Foto: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).



Figuur VI-48. Afwijkingen in het aantal veelvouden van 23 chromosomen. **Linksonder: haploïdie** met van elk van de 22 autosomen één exemplaar en één geslachtschromosoom. Zaad- en eicel zijn haploïd. **Rechtsboven: diploïdie**, de normale toestand (na versmelting van de twee haploïde sets van ei- en zaadcel). **Linksonder: triploïdie**. Bij triploïdie kan de extra set van vader (relatief vaak) of van moeder (relatief zelden) afkomstig zijn. **Rechtsonder: tetraploïdie**. Tetraploïdie is in feite een dubbele diploïdie, daar de cellen altijd 96,XXX of 96,XXYY zijn en nooit 96,XXXY of 96,XXXX. Het komt als onschuldige bevinding regelmatig in vruchtwatercellen en vlokken voor (Vrij bewerkte foto: sectie Prenatale Cytogenetica, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam).

een vruchtwater- of vlokkenmonster voorkomen, maar ook slechts in een deel van de cellen. In dit laatste geval spreken we van mozaïeken.

In vruchtwatercellen worden alle aneuploidieën en triploidie, die in alle cellen aanwezig zijn en meestal ook die in mozaïek-vorm aanwezig zijn, als representatief voor de foetus beschouwd. Het woord 'meestal' betekent dat er soms toch kennelijk onzekere resultaten kunnen vóórkomen in vruchtwater. Volgens gegevens uit de literatuur worden namelijk niet alle mozaïeken, die in vruchtwatercellen worden gevonden, in de foetus teruggevonden, hoewel dit vaak meer ligt aan de onvolkomenheid van de manier waarop bevestiging van een mozaïek wordt gezocht, dan aan de daadwerkelijke afwezigheid van het betreffende mozaïek. Bij het vinden van mozaïeken in vruchtwatercellen moet na een eventuele afbreking van de zwangerschap in verschillende foetale weefsels bevestigingsonderzoek verricht worden. Normaal (bij niet-mozaïek afwijkingen) geschiedt dat in een of twee huidbiopten van de foetus. Bij mozaïeken moet dit niet alleen in een paar huidbiopten, maar ook in biopten van nier en long en, in geval van een geslachtschromosomaal mozaïek, ook in een biopt van de foetale geslachtsorganen (ovarium of testikel) geschieden. Mijn ervaring is dat met deze handelswijze mozaïeken eigenlijk altijd wel teruggevonden worden.

Verder is het van groot belang een **pseudomozaïek** van een **echt mozaïek** te onderscheiden. Dit geschiedt, zoals wij al eerder zagen, door van het vruchtwatermonster met een mozaïek in één kweekbakje onderzoek te doen van extra cellen in de andere kweekbakjes, waarin het mozaïek (nog) niet was gezien. Zijn deze kweekbakjes 'schoon', dan is het mozaïek inderdaad beperkt tot één kweekbakje en is er sprake van een pseudomozaïek. Is het mozaïek ook in (één van) de andere kweekbakjes aanwezig, dan is er sprake van een echt mozaïek. Zijn er in deze andere kweekbakjes onvoldoende extra cellen beschikbaar voor onderzoek, dan is de uiteindelijke uitslag van het vruchtwateronderzoek onzeker, omdat het dan namelijk niet vaststaat of wij met een pseudomozaïek te maken hebben, of met een voor de gezondheid van de foetus relevant echt mozaïek. Tetraploidie is vrijwel altijd een 'afwijking' die in het laboratorium tijdens de celkweek ontstaat (na de verdubbeling van de chromosomen blijft de scheiding tussen de twee dochtercellen achterwege en ontstaat een cel met het dubbele aantal chromosomen, die weer gewoon verder kan delen): zeer, zeer zelden is het echt een chromosoomafwijking die bij de foetus voorkomt, wanneer de net genoemde scheiding tussen dochtercellen na celdeling achterwege blijft in het prille embryo en dan ook ernstige afwijkingen veroorzaakt.

In vlokken wordt maar een klein aantal van alle mogelijke numerieke afwijkingen als representatief voor de foetus beschouwd (Tabel VI-III). Geen enkele mozaïek-trisomie en evenmin een mozaïek-triploidie wordt als representatief voor de foetus

Tabel VI-III. Overzicht van prenataal gevonden chromosoomafwijkingen in vruchtwater en vlokken die over het algemeen wel (+), soms (±), of vrijwel nooit (–) als representatief voor de foetus mogen worden aangemerkt. Het betreft hier uitsluitend afwijkingen die in alle onderzochte cellen aanwezig zijn. Bij het chromosoomonderzoek in zowel STC- als LTC-vlokken zijn de afwijkingen in beide compartimenten aanwezig. Afwijkingen in vlokken, die niet in alle cellen vóórkomen, of die in het ene vlokkencompartiment wel en in het andere niet vóórkomen, zijn nooit als representatief voor de foetus te beschouwen en behoeven altijd nader onderzoek in vruchtwater (of soms in navelstrengbloed). Zie ook Tabellen VI-II, VI-V en VII-I

Afwijking	Alleen STC-vlokken	Alleen LTC-vlokken	(STC + LTC)-vlokken	Vruchtwater
Numerieke afwijkingen				
Trisomie 21	+	+	+	+
Trisomie 13 & 18 met echoafw.	+	+	+	+
Trisomie 13 & 18 zonder echoafw.	-	-	+	+
Triploïdie	+	+	+	+
45,X met echoafw.	±	+	+	+
45,X zonder echoafw.	-	-	+	+
47,XXX, 47,XXY, 47,XYY	-	+	+	+
Trisomie 8, 9, 22	-	± ¹	± ¹	+ ¹
Trisomie 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 20 ²	-	-	-	(±) ³
Tetraploïdie	-	-	-	-
Structurele afwijkingen				
Familiair gebalanceerd	+	+	+	+
Familiair ongebalanceerd (ongebalanceerde uitkomst van gebalanceerde drager)	+	+	+	+
De-novo gebalanceerd	-	-	+	+
De-novo ongebalanceerd	-	-	-	+
Familiaire marker	±	+	+	+
De-novo marker	-	-	-	+

Triploïdie: alle chromosomen in drievoud aanwezig (69,XXX, 69XXY of 69,XYY); *Tetraploïdie*: alle chromosomen in viervoud aanwezig (92,XXYY of 92,XXXX); *marker*: extra chromosoom met afwijkende structuur; *de-novo* structurele afwijking of marker: structurele afwijking of marker die niet-familiair is of niet-familiair blijkt te zijn bij chromosoomonderzoek der ouders n.a.l.v. het prenatale karyotype.

¹ Trisomie 8, indien aanwezig in de foetus, kan alleen aanwezig zijn in de LTC-vlokken.

² Trisomie 1 komt frequent voor bij preïmplantatie-embryo's, maar vrijwel nooit daarna.

³ Komt zelden voor in vruchtwater.

beschouwd. Deze beperkte representativiteit komt door de chromosomale mozaïekvorming in het prille embryo, waar de verdeling van een mix van abnormale en normale cellen kan resulteren in tot de placenta beperkte afwijkingen (confined placental mosaicism: CPM) en in gegeneraliseerde mozaïeken (GM). Zoals we bij het laboratoriumonderzoek in vlokken al zagen, zijn deze chromosoomafwijkingen in de vlokken het wrakhout van een voor het embryo gunstig verlopen verdeling van abnormale en normale cellen over de drie embryonale compartimenten, waarbij de abnormale cellen uitsluitend in één of beide compartimenten van de placenta zijn terecht gekomen en niet in het compartiment van het embryo zelf. Waaraan herkennen we in de chromosoomafwijking dat zich deze situatie mogelijk heeft voor gedaan? Dit is in de eerste plaats het geval als het chromosoomafwijkingen zijn, die we vrijwel nooit in vruchtwater zien, maar die wel regelmatig worden aangetroffen in cellen van embryo's bij preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) en preïmplantatie genetische screening (PGS), of in het weefsel van spontane abortus. Het zijn dus voor een levende foetus ten tijde van de vlokkestest onwaarschijnlijke, 'vreemde' chromosoomafwijkingen: de bekendste voorbeelden zijn de trisomieën 7 en 16.

In de tweede plaats is dit het geval, wanneer chromosoomafwijkingen niet in alle onderzochte cellen van de vlokken voorkomen, dus bij het vinden van een mozaïek. Dit geldt voor alle chromosoomafwijkingen, de 'vreemde' en ook de 'gewone'.

Het probleem van CPM heeft, net als de vals-negatieve bevindingen in één of zelfs beide vlokkencompartimenten (de verschillende vormen van GM en het uiterst zeldzame CFM), steeds te maken met mozaïekvorming. Dit betreft dus zowel mozaïeken **tussen** de embryonale compartimenten als **binnen** één of meer van de drie embryonale compartimenten.

Structurele chromosoomafwijkingen

Hoewel iets minder vaak vóórkommend dan numerieke afwijkingen zijn structurele chromosoomafwijkingen frequente bevindingen in de prenatale diagnostiek. Regelmatig is immers een gebalanceerde chromosomale herrangschikking bij één der ouders de indicatie voor het prenatale chromosoomonderzoek. Structurele chromosoomafwijkingen onderscheiden we in **gebalanceerde 'afwijkingen'** en **ongebalanceerde afwijkingen**. In het eerste geval spreken we over **dragerschap van een gebalanceerde chromosomale herrangschikking**, in het laatste over een **structurele chromosoomafwijking**.

We kennen verschillende soorten structurele afwijkingen. Ter aanduiding van de plaats van een chromosoom waar iets afwijkends aan de structuur te zien is, is elk chromosoom onderverdeeld in een korte arm boven de centromeer (de **p-arm**) en een lange arm onder de centromeer (**q-arm**). De afwisselend lichte en donkere ban-