

# Uitslag van prenataal laboratoriumonderzoek en gevolgen voor de zwangerschap

Jaarlijks rapporteren alle prenataal diagnostische centra, zowel die in de universitair medische centra als die in de satellietcentra, het aantal verrichte vlokkentesten, vruchtwaterpuncties en navelstrengpuncties met de indicaties en de uitslagen aan de **Werkgroep Prenatale Diagnostiek (WPD)**, sinds enkele jaren **Werkgroep Prenatale Diagnostiek en Therapie (WPDT)** geheten. Bovendien wordt het aantal gevallen van zwangerschapsbeëindiging vermeld. Het betreffen dus zowel de gynaecologische gegevens als de gegevens van de laboratoria van de klinisch genetische centra. De WPDT, waarin gynaecologen, klinisch genetici en diverse laboratoriumspecialisten van alle prenatale centra zitting hebben, bewerkt deze gegevens tot een jaarverslag: zo zijn er vanaf het midden van de jaren 80 van de vorige eeuw landelijke jaarverslagen van de prenatale diagnostiek in Nederland beschikbaar. In geen ander land vindt zo'n jaarlijkse verzameling en bewerking van gegevens van de totale landelijke prenatale diagnostiek plaats.

Zo werden in het topjaar 1997 ruim 12 500 prenatale onderzoeken in Nederland verricht en, volgens het laatst verschenen jaarverslag in 2009, is dit aantal gedaald tot 9552 in 2005. Deze daling dateert overigens nog van vóór de grootscheepse introductie van de eerste en tweede trimester prenatale screening. In de jaren 80 werd trouwens al gesignaleerd, dat een relatief bescheiden percentage van de zwangeren van 36 jaar en ouder daadwerkelijk prenataal onderzoek liet verrichten. Ten gevolge van de implementatie van deze prenatale screening de laatste paar jaar, vooral ook bij die zwangere vrouwen, die zonder screening al een indicatie voor prenatale diagnostiek hebben, zal het aantal vlokkentesten en vruchtwaterpuncties nog wel wat verder afnemen: dit zal in de jaarverslagen over 2006 en volgende jaren merkbaar worden. Pas wanneer de grote meerderheid van alle zwangere vrouwen mee zal doen aan eerste en/of tweede trimester prenatale screening, zal naar verwachting het aantal vlokkentesten en vruchtwaterpuncties weer gaan toenemen.

---

## CYTOGENETISCH ONDERZOEK

### Normaal chromosoompatroon

Gelukkig zijn de meeste uitslagen van prenataal chromosoomonderzoek normaal en is verder geen bemoeienis van het prenataal diagnostisch centrum met de zwangerschap nodig. De kans op een normale uitslag is uiteraard groter naarmate het risico, waarvoor de prenatale diagnostiek werd verricht, kleiner is. Dus: bij een gevorderde moederlijke leeftijd van 36 jaar is deze kans met ongeveer 98% groter dan bij die van 45 jaar met ongeveer 92%. Voor alle leeftijden tezamen ligt deze kans tussen de 96 en 97%.

Wanneer één der ouders drager is van een gebalanceerde structurele chromosomale herrangschikking, is de kans op een normale uitslag kleiner, omdat het risico op afwijkingen (ongebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen) met 7 tot 10% duidelijk hoger is dan bij een leeftijdsindicatie van 38 jaar met 2 tot 3%. Van de gunstige uitslagen zal iets meer dan de helft bestaan uit een echt normale uitslag, een normaal chromosoompatroon (dus 46,XX of 46,XY), en iets minder dan de helft uit dragers van de ouderlijke, gebalanceerde chromosomale herrangschikking (zie verderop: Dragerschap van een gebalanceerde chromosomale herrangschikking). Voor de foetus met dragerschap van een gebalanceerde chromosomale herrangschikking geldt later precies hetzelfde, wat nu voor zijn of haar ouder met het dragerschap geldt.

Was de indicatie voor de vruchtwaterpunctie, vlokcentest of navelstrengpunctie een echoscopische afwijking, dan is de kans op een normaal chromosoompatroon een stuk lager, namelijk rond de 50 tot 80%. Een normale uitslag hiervan vormt bij deze indicatie natuurlijk slechts een deel van het totale resultaat van de prenatale diagnostiek: het andere deel wordt gevormd door de diagnose van de echoscopische bevindingen. Beide delen samen bepalen de prognose voor de foetus en het te volgen beleid voor het verdere verloop van de zwangerschap en eventuele opvang van de pasgeboren baby in een universitair medisch centrum.

Het ouderpaar verneemt een gunstige uitslag van het prenataal diagnostisch centrum. Dit kan telefonisch geschieden, in een persoonlijk gesprek en ook schriftelijk. Soms worden tijdens het intake-spreekuur (of bij de verrichting) afspraken met de zwangere vrouw gemaakt over de wijze van berichtgeving van de uitslag. Dit gebeurde in Rotterdam vooral bij die vrouwen met een hoog risico, die al meermaalen voor prenataal onderzoek waren geweest. In deze gevallen waren de vrouw en haar partner en de medewerkers van het prenataal diagnostisch centrum zagezegd goede bekenden van elkaar. Over het algemeen ging de voorkeur in Rotterdam uit naar een schriftelijk bericht: er lag dan iets vast, wat van belang was, wanneer er onverhoopt later op teruggekomen moest worden. Sommige centra vermelden het

geslacht van het kind, andere niet. In Rotterdam vermeldden wij dit niet, tenzij de geslachtsbepaling van de foetus onderdeel van de diagnostiek was. Met een 46,XX chromosoompatroon in vlokken, bij een risico op de geslachtsgebonden spierdystrofie van Duchenne bij mannelijke foetus, was de prenatale diagnostiek hiermee beëindigd, terwijl die met een 46,XY chromosoompatroon eigenlijk nog moest beginnen met de DNA-diagnostiek. In zo'n geval werd het ouderpaar telefonisch geïnformeerd over het geslacht van de foetus, overigens niet voordat het hele chromosoompatroon bekeken was. Dit gebeurde zo, om niet even later weer te moeten bellen met het verhaal, dat er helaas een chromosoomafwijking aanwezig bleek die net nog niet gezien was! Dit lijkt erg onwaarschijnlijk, maar ook onwaarschijnlijke gebeurtenissen komen zo af en toe voor. Mijn ervaring was dat veel ouderparen het geslacht van de foetus niet wilden weten, althans niet op het moment van de gunstige uitslag, soms (veel) later wel. Veel ouderparen wilden het geslacht wel weten. In de prenatale diagnostiek werd nergens zoveel over gebeld als over het geslacht van de foetus.

Garandeert een normale uitslag van vlokcentest of vruchtwaterpunctie een normaal kind? Helaas niet! Behalve chromosoomafwijkingen zijn er nog diverse andere oorzaken voor afwijkingen bij een kind, zoals wij in Hoofdstuk III hebben gezien. Garandeert een normale uitslag dan tenminste de afwezigheid van een chromosomale afwijking bij het kind? Vrijwel altijd, maar zelfs daar is nooit een absolute garantie op. De kans, dat de foetus, ondanks een normaal resultaat van de vlokcentest, toch een chromosoomafwijking heeft, is het grootste bij het onderzoek van alleen de STC-vlokken. Deze kans is het kleinste bij het onderzoek van zowel STC- als LTC-vlokken. We spreken hier over kleine kansen, minder dan 1 op 2500 (zie Tabel VII-I), maar ze zijn niet gelijk aan nul. Ook na vruchtwateronderzoek, met als resultaat een normaal chromosoompatroon, is er een zeer kleine kans, dat toch een chromosoomafwijking bij de foetus aanwezig is: deze kans ligt bij vruchtwater lager dan bij vlokken (zie Tabel VII-I).

Een normale uitslag van vlokcentest of vruchtwaterpunctie met uiteindelijk de geboorte van een kind waarbij toch een chromosoomafwijking aanwezig blijkt te zijn, is natuurlijk een vreselijke gebeurtenis voor het kind zelf en voor zijn of haar ouders en het gezin. Ook voor alle medewerkers van het prenataal diagnostisch centrum die betrokken zijn geweest bij de prenatale diagnostiek van die zwangere vrouw is het een vreselijke gebeurtenis.

Bij vlokken betreft het in de eerste plaats die afwijkingen, die het gevolg zijn van een zeer onfortuinlijke verdeling van een mix van normale en afwijkende cellen over de embryonale compartimenten, waarbij de afwijkende cellen alleen in het foetale compartiment zijn terecht gekomen, of in het foetale compartiment en dat

**Tabel VII-I.** Percentages onzekere uitslagen en daaruit voortvloeiende percentages verdere en/of nadere onderzoeken na vruchtwaterpunctie en vlokcentest. Ook is een *schatting* gegeven van het aantal vals-positieve en vals-negatieve bevindingen bij prenatale diagnostiek. Zie ook de Tabellen VI-II, VI-III en VI-V

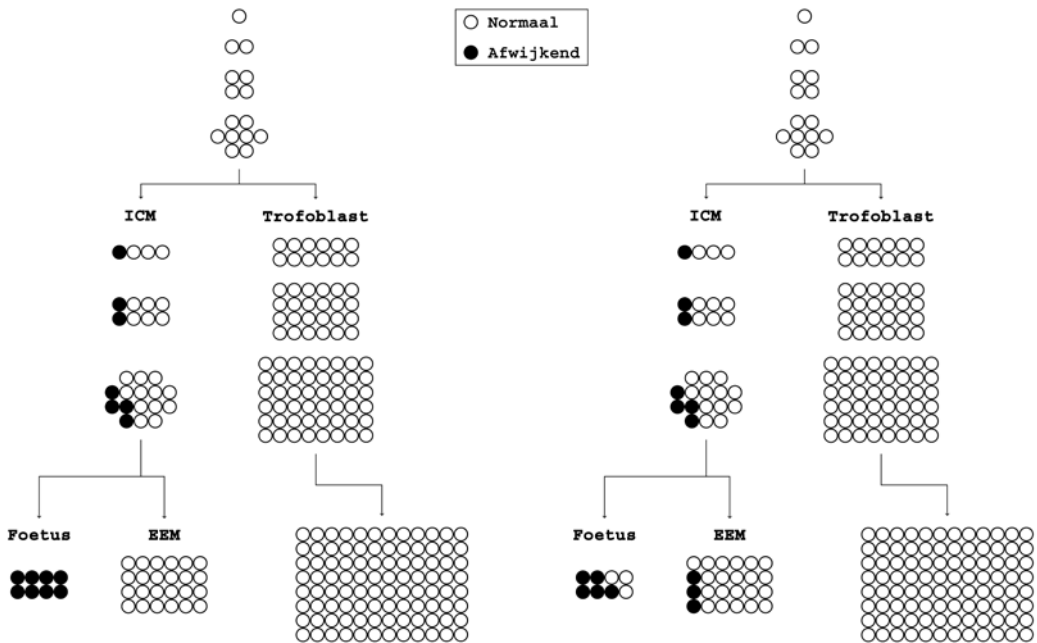
Omstandigheid	vlokken			vruchtwater
	STC	LTC	STC + LTC	
<b>Onzekere uitslag: afwijking mogelijk niet bij foetus aanwezig, twijfel aan kwaliteit, of onvoldoende cellen onderzocht</b>				
- prenataal chromosoomonderzoek	3,1%	3,3%	1,9%	0,26%
- prenataal biochemisch onderzoek		1,1%		0,9%
- prenataal DNA-onderzoek		0,7% <sup>1</sup>		0%
<b>Verder onderzoek bij onzekere uitslag</b>				
- prenataal chromosoomonderzoek				
* chromosoomonderzoek ouders	0,8%	?	1,1%	0,8% <sup>2</sup>
* geavanceerde echoscopie (GEO)	1,8%	?	1,7%	0,3% <sup>3</sup>
- prenataal biochemisch onderzoek		-		-
- prenataal DNA-onderzoek		-		-
<b>Nader onderzoek in 2<sup>e</sup> monster van de onzekere resultaten in 1<sup>e</sup> monster</b>				
- prenataal chromosoomonderzoek	2,2%	1,8%	1,6%	0,26%
- prenataal biochemisch onderzoek		1,1%		0%
- prenataal DNA-onderzoek		0,5% <sup>1</sup>		0%
<b>Fout-positieve diagnose (prenatale diagnose afwijkend, foetus normaal)<sup>4</sup></b>				
- prenataal chromosoomonderzoek		< 1:2500		< 1:5000
- prenataal biochemisch onderzoek		enkele gevallen		sporadisch
- prenataal DNA-onderzoek		sporadisch		geen bekend
<b>Fout-negatieve diagnose (prenatale diagnose normaal, kind afwijkend)<sup>4</sup></b>				
- prenataal chromosoomonderzoek		tussen 1:2500 en 1:10 000		sporadisch
- prenataal biochemisch onderzoek		enkele gevallen		sporadisch
- prenataal DNA-onderzoek		sporadisch		geen bekend

<sup>1</sup> In één geval was geen nader onderzoek in een tweede monster mogelijk, vanwege een recombinatie tussen gen en marker.

<sup>2</sup> Chromosoomonderzoek der ouders vond niet plaats omdat de uitslag in vruchtwater onzeker zou zijn, maar vanwege het verschil in risico tussen een *de-novo* en een familiale gebalanceerde chromosomale herrangschikking. Vervolgens, om bij zowel gebalanceerde herrangschikkingen als ongebalanceerde structurele afwijkingen eventueel dragerschap van één der ouders vast te stellen, ter bepaling van het risico in een volgende zwangerschap en het risico voor familieleden. Dit is uiteraard ook bij de vlokken het geval.

<sup>3</sup> Geavanceerd echoscopisch onderzoek vond vooral plaats voor het aantonen of uitsluiten van afwijkingen ten gevolge van chromosoomafwijkingen, waarvan de uitslag op zich zeker was, maar met onbekende gevolgen voor de foetus. Ook dit speelt natuurlijk bij de vlokken.

<sup>4</sup> Voor de cytogenetica berusten deze getallen niet alleen op Nederlandse, maar ook op internationale gegevens en hebben derhalve betrekking op vele tienduizenden monsters.



**Figuur VII-1. Onfortuinlijke verdeling** van een mix van afwijkende en normale cellen over de foetale compartimenten van trofoblast (bron van de STC-vlokken), extra-embryonale mesoderm (EEM) (bron van de LTC-vlokken) en foetus zelf. In beide voorbeelden is het uitgangspunt één afwijkende cel in de inner cell mass (ICM). Links komen alle afwijkende dochtercellen van deze ene afwijkende cel terecht in de foetus zelf en rechts zowel in de foetus zelf als in de LTC-vlokken. In het linker voorbeeld zal men de afwijking te allen tijde missen in de vlokken, ook bij onderzoek van zowel STC- als LTC-vlokken. In het rechter voorbeeld zal men de afwijking missen bij onderzoek van alleen de STC-vlokken. Bij onderzoek van STC- en LTC-vlokken, of desnoods van alleen de LTC-vlokken, is er in ieder geval een alarmsignaal: er is pas zekerheid bij het vinden van de afwijking met vruchtwateronderzoek. Bij dit soort zeer zeldzame problemen is vruchtwater superieur aan vlokken.

van de LTC-vlokken, maar niet in dat van de STC-vlokken (Figuur VII-1). Het betreft hier mozaïcisme tussen de compartimenten, een bijzondere variant van de generaliseerde mozaïeken, zoals wij al eerder in hoofdstuk VI zagen. Het kan in principe zowel structurele als numerieke chromosoomafwijkingen betreffen. Een voorbeeld van een numerieke afwijking is een normale uitslag van de vlokcentest waarbij alleen de STC-vlokken zijn onderzocht en waarna een kind met Down syndroom wordt geboren. In de LTC-vlokken en in vruchtwatercellen zou de trisomie 21 ongetwijfeld wel ontdekt zijn. Een ander voorbeeld van een numerieke afwijking is een mozaïek trisomie 8 bij een kind, waarbij in de alleen onderzochte STC-vlokken een normaal chromosoompatroon aanwezig was. Zouden in zo'n geval ook de LTC-vlokken onderzocht zijn, dan zou de kans groot zijn geweest dat de mozaïek trisomie 8 wel in de LTC-vlokken zou zijn gezien. In dit specifieke geval van

mozaïek trisomie 8 is de kans overigens groot dat die ook in vruchtwatercellen niet aanwezig zou zijn.

In de tweede plaats betreft het structurele afwijkingen die in de vlokken niet te zien zijn, maar wel in witte bloedcellen (lymfocyten). Dit komt doordat de chromosoomkwaliteit, het aantal banden, dat men kan onderscheiden (**resolutie**), in vlokken wat minder is dan in lymfocyten.

Wat betreft vruchtwater zijn, wanneer het chromosoompatroon in vruchtwatercellen normaal is, numerieke chromosoomafwijkingen bij de foetus uitermate zeldzaam. Ook hier is het voorbeeld van een numerieke chromosoomafwijking weer de net genoemde mozaïek trisomie 8 bij de foetus: de aanwezigheid van cellen met trisomie 8 kan zich beperken tot alleen die weefsels, die geen bijdrage leveren aan de pool van vruchtwatercellen. Bij prenatale diagnostiek specifiek naar mozaïek trisomie 8, bijvoorbeeld na de geboorte van een eerder kind met (mozaïek) trisomie 8, is een vlokcentest met onderzoek van in ieder geval de LTC-vlokken en/of een navelstrengpunctie aangewezen. Net als in vlokken, is ook in vruchtwatercellen de kwaliteit van de chromosomen iets minder dan die in lymfocyten, zodat structurele chromosoomafwijkingen niet zichtbaar kunnen zijn in vruchtwater, maar wel later bij postnataal chromosoomonderzoek in lymfocyten van het kind. Uiteraard is men op het cytogenetisch laboratorium dan ook extra gespitst op discrete structurele afwijkingen, wanneer een chromosoomonderzoek wordt aangevraagd van een afwijkend kind, waarbij prenataal eerder een normaal chromosoompatroon werd vastgesteld.

### **Dragerschap van een gebalanceerde chromosomale herrangschikking**

In 0,8% van de vruchtwaterpuncties is er sprake van dragerschap van een gebalanceerde chromosomale herrangschikking. In vlokken is dit percentage wat hoger: 1,3%. Dit verschil heeft te maken met het feit dat dragerschap bij één van de ouders, met een risico op een ongebalanceerde structurele chromosoomafwijking tussen de 2 en 20%, vaak reden is voor het verkiezen van de 'snelle' vlokcentest, vroeg in de zwangerschap, boven de 'langzame' vruchtwaterpunctie, laat in de zwangerschap. In ongeveer 1/3 van de gevallen van het vinden van dragerschap in vruchtwatercellen was de indicatie voor prenatale diagnostiek dragerschap bij één der ouders, terwijl dit in ongeveer 2/3 der gevallen in vlokken het geval was: de bevinding van dragerschap is bij deze indicatie natuurlijk geen verrassing. In deze gevallen zijn de ouders eigenlijk altijd al zeer goed op de hoogte van de implicaties van dragerschap van een gebalanceerde chromosomale herrangschikking en is geen nieuw gesprek nodig.

In 2/3 der gevallen in vruchtwater en 1/3 der gevallen in vlokken is de be-