

NIPT Nevenbevindingen

Katelijne Bouman, klinisch geneticus UMCG



Meest frequente aandoeningen



1. Hartafwijkingen

76 per 10.000 geboortes



2. Ledemaatafwijkingen

70 per 10.000 geboortes



3. Chromosomale afwijkingen

38 per 10.000 geboortes

13% Chromosomale afwijkingen
65%-85% opgespoord in de zwangerschap (NNL)



NIPT:

spoort niet alle chromosoomafwijkingen op

Schatting:

10% van de aangeboren aandoeningen op te sporen met de NIPT

Informatiekaart prenatale screening

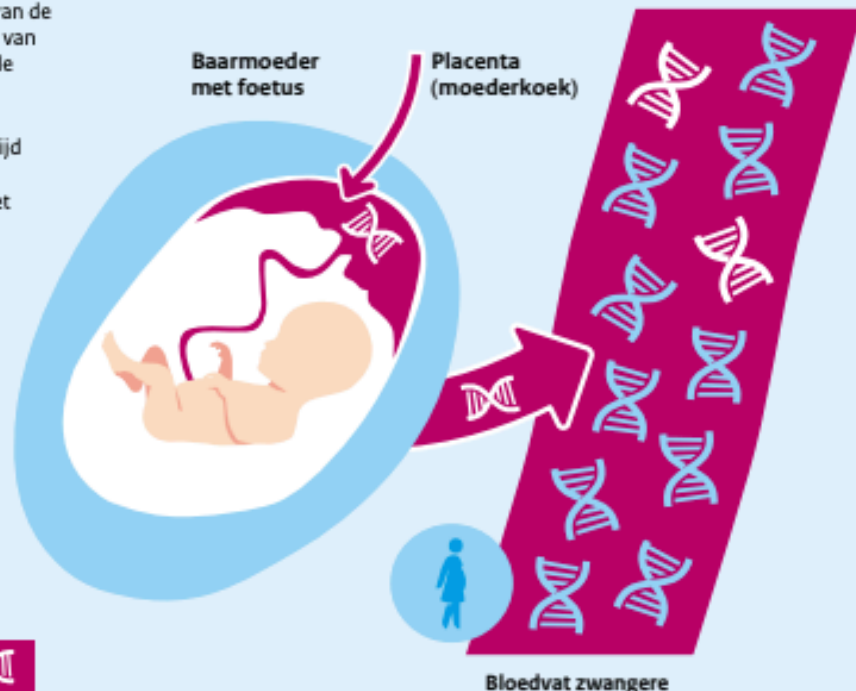
Onderzoek naar down-, edwards- en patau syndroom

De NIPT

Wat betekent de uitslag van de NIPT?

De NIPT test DNA in het bloed van de zwangere. Ongeveer 90% komt van de moeder, ongeveer 10% van de placenta (moederkoek).

DNA van de placenta is bijna altijd hetzelfde als DNA van het kind, maar niet altijd. De uitslag is niet 100% zeker.



DNA van de zwangere



DNA van het kind

Down-, edwards- en patau syndroom

In alle cellen van het lichaam zitten chromosomen. In elke cel zitten 23 paren van chromosomen. Iemand met down-, edwards- of patau syndroom heeft in elke cel een extra chromosoom (= trisomie). Hieronder enkele voorbeelden van afbeeldingen van de chromosomen zoals ze onder de microscoop te zien zijn. Aan de omcirkelde chromosomen is een afwijking te zien.



Geen trisomie



Trisomie 21
Downsyndroom



Trisomie 18
Edwardssyndroom



Trisomie 13
Patau syndroom

Nevenbevindingen

Dit kunnen zijn: andere chromosoomafwijkingen bij het kind, in de placenta (moederkoek) of zeer zeldzaam ook bij de zwangere zelf.

De afwijkingen hebben mogelijk ernstige gevolgen voor het kind of kunnen leiden tot problemen tijdens de zwangerschap. Heel soms is er een aanwijzing voor een aandoening bij de moeder.

Er is vervolgonderzoek nodig om daar duidelijkheid over te krijgen. Je kiest zelf of je eventuele nevenbevindingen wilt weten.



Niet screenen op nevenbevindingen.

Er is een filter gebruikt op de andere chromosomen. In de analyse worden alleen chromosoom 21, 18 en 13 meegenomen.

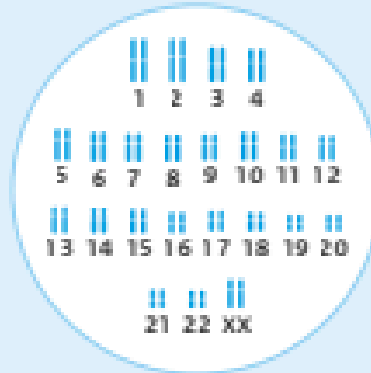


Wel screenen op nevenbevindingen.

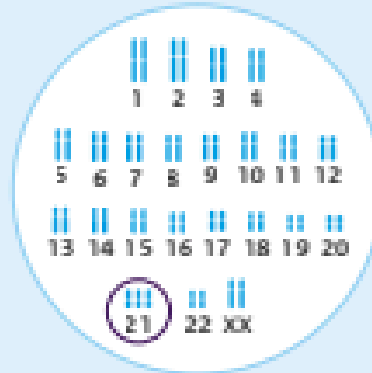
Er is geen filter gebruikt. Naar alle chromosomen wordt gekeken (behalve naar de geslachtschromosomen).

> Down-, edwards- en patausyndroom

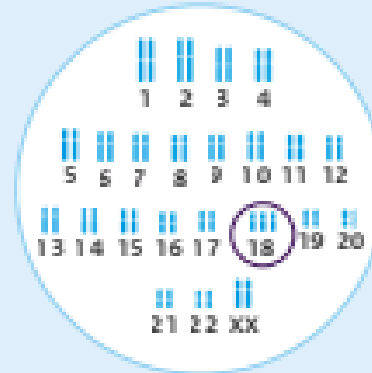
In alle cellen van het lichaam zitten chromosomen. In elke cel zitten 23 paren van chromosomen. Iemand met down-, edwards- of patausyndroom heeft in elke cel een extra chromosoom (= trisomie). Hieronder enkele voorbeelden van afbeeldingen van de chromosomen zoals ze onder de microscoop te zien zijn. Aan de omcirkelde chromosomen is een afwijking te zien.



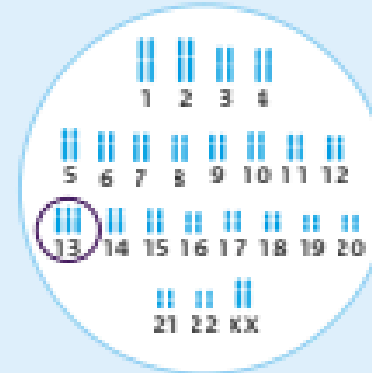
Geen trisomie



Trisomie 21
Downsyndroom



Trisomie 18
Edwardssyndroom



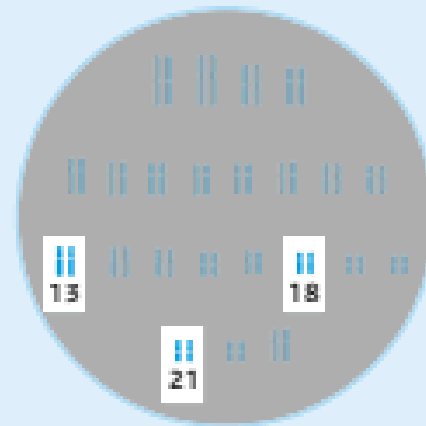
Trisomie 13
Patausyndroom

> Nevenbevindingen

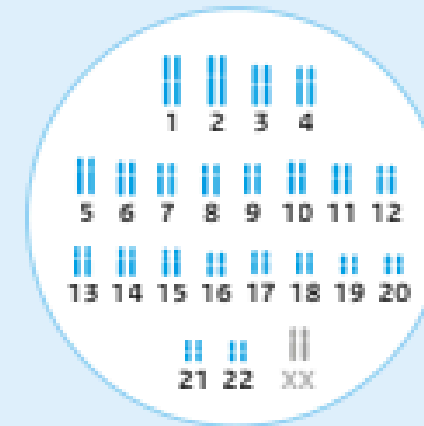
Dit kunnen zijn: andere chromosoom-afwijkingen bij het kind, in de placenta (moederkoek) of zeer zeldzaam ook bij de zwangere zelf.

De afwijkingen hebben mogelijk ernstige gevolgen voor het kind of kunnen leiden tot problemen tijdens de zwangerschap. Heel soms is er een aanwijzing voor een aandoening bij de moeder.

Er is vervolgonderzoek nodig om daar duidelijkheid over te krijgen. Je kiest zelf of je eventuele nevenbevindingen wilt weten.



Niet screenen op nevenbevindingen.
Er is een filter gebruikt op de andere chromosomen. In de analyse worden alleen chromosoom 21, 18 en 13 meegenomen.



Wel screenen op nevenbevindingen.
Er is geen filter gebruikt. Naar alle chromosomen wordt gekeken (behalve naar de geslachtschromosomen).

Nevenbevindingen

Dit kunnen zijn: andere chromosoom-afwijkingen bij het kind, in de placenta (moederkoek) of zeer zeldzaam ook bij de zwangere zelf.

De afwijkingen hebben mogelijk ernstige gevolgen voor het kind of kunnen leiden tot problemen tijdens de zwangerschap. Heel soms is er een aanwijzing voor een aandoening bij de moeder.

Er is vervolgonderzoek nodig om daar duidelijkheid over te krijgen. Je kiest zelf of je eventuele nevenbevindingen wilt weten.

Achtergrond NIPT

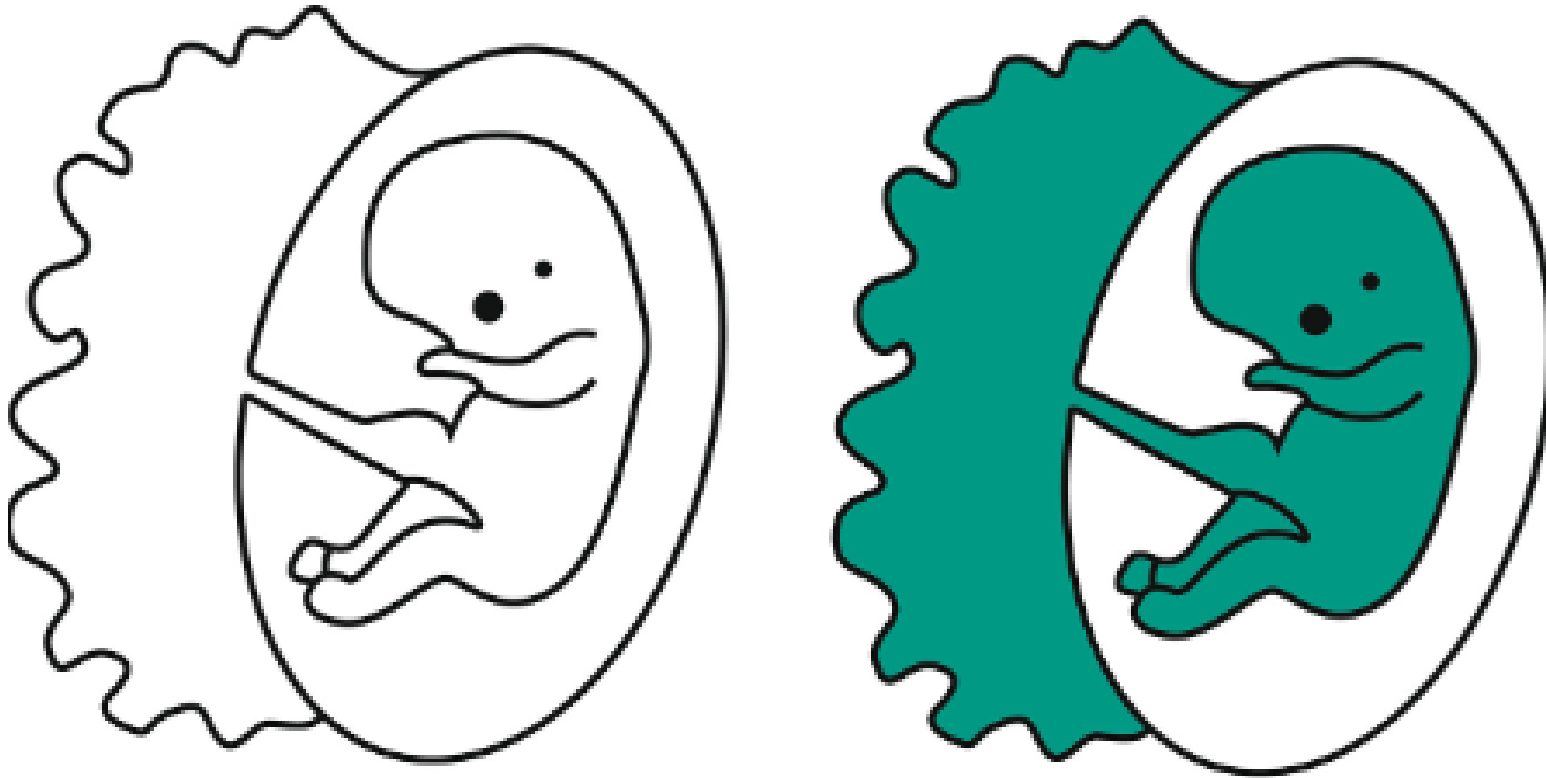
Wat is een "nevenbevinding"?

Hoe vaak komt het voor?

Wat wordt niet onderzocht?

Wat moet ik vertellen?

NIPT: vrij foetaal DNA komt van de placenta



Foetale-placentaire concordantie

De valkuil: chromosomaal mozaïcisme

in placenta deel vd cellen normaal patroon, deel afwijkend



Placentair mozaïcisme



Foetaal én
placentair
mozaïcisme



Non-mozaïek foetus
én
placentair mozaïcisme

Het ontstaan van een chromosomaal mozaïcisme

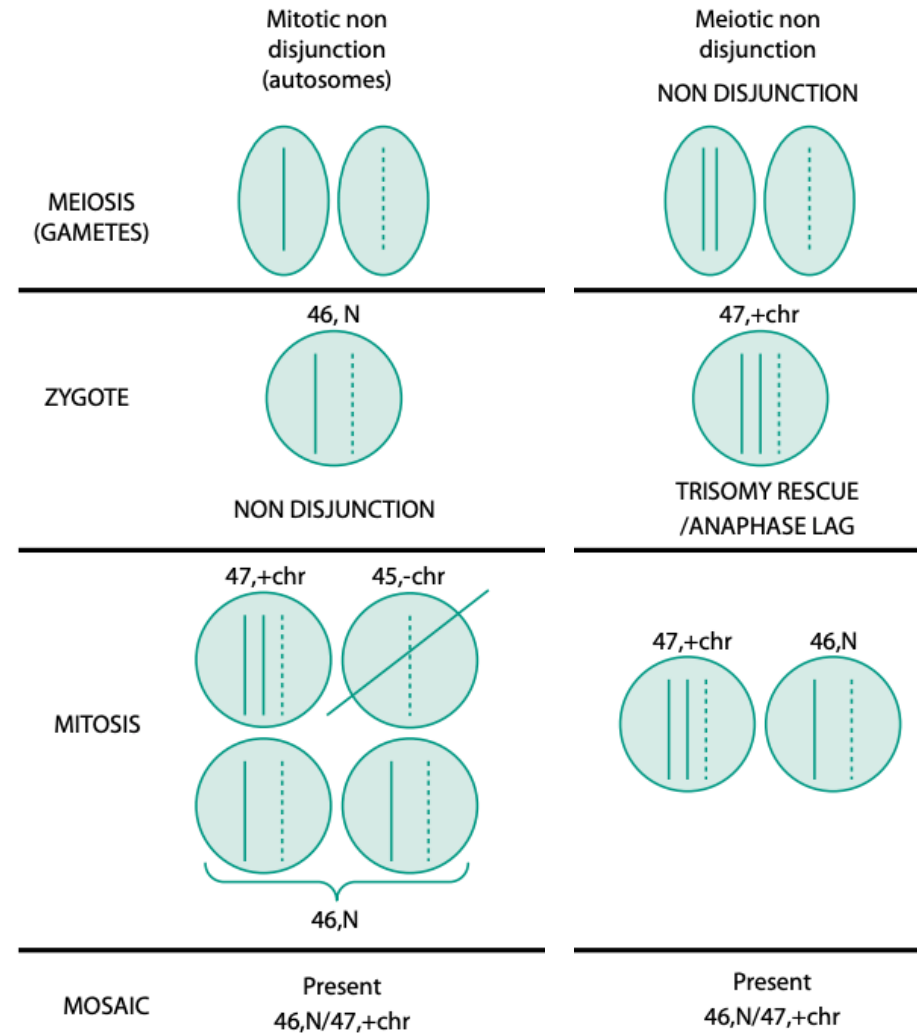
Geslachtscellen
Ei- en zaadcellen



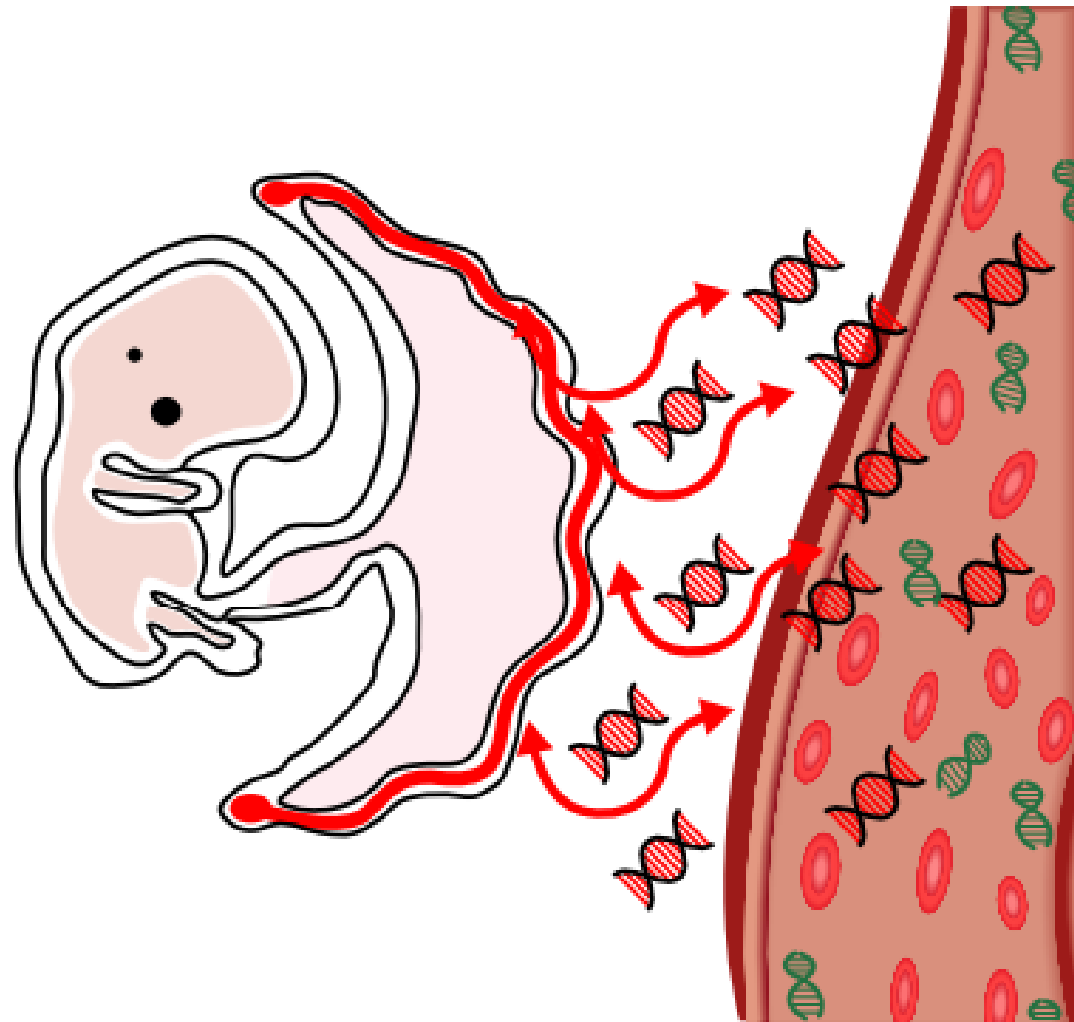
Bevruchte eicel



Celdelingen na
de bevruchting



Mozaïek in de placenta of
Confined placental
mosaicism
(CPM)
komt bij 2-3%
van de
zwangerschappen voor

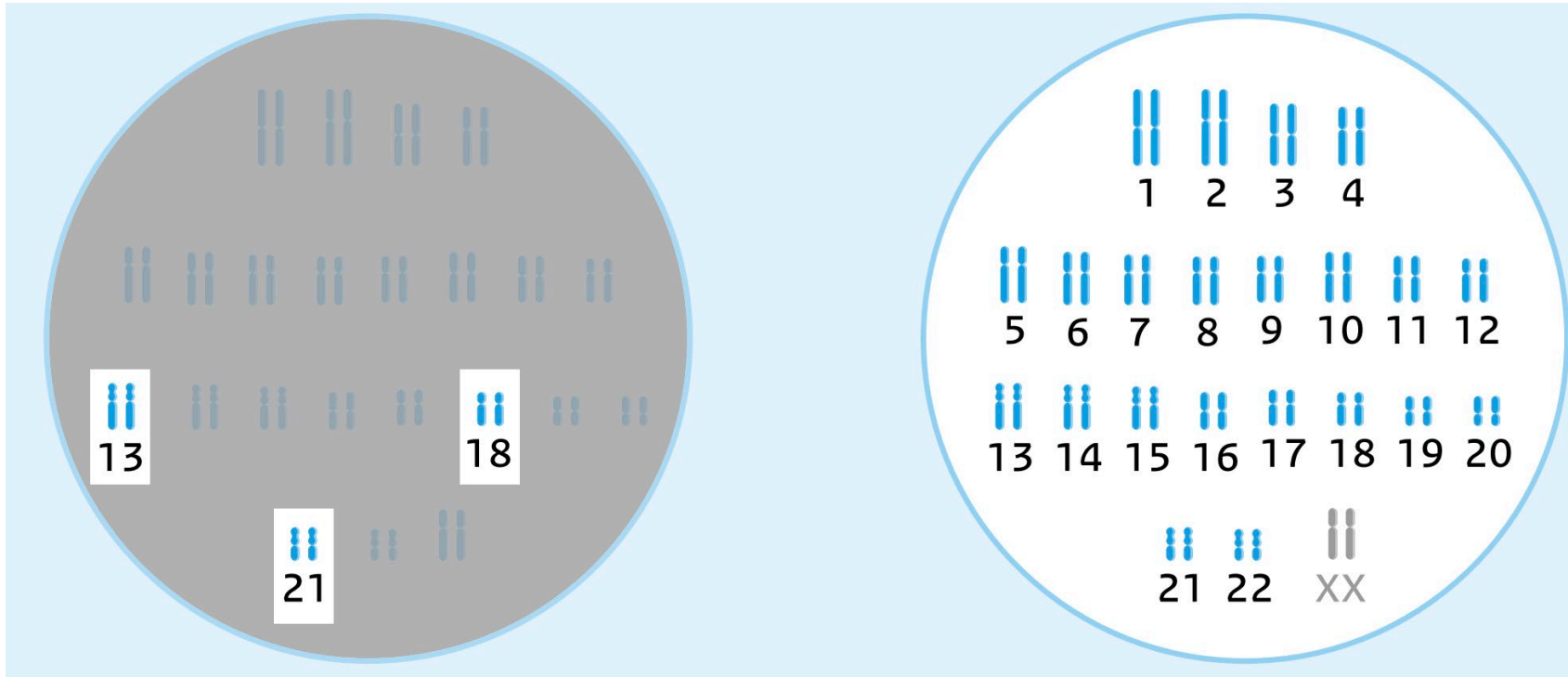


Normale
foetus

Mozaïek in
Placenta
CPM

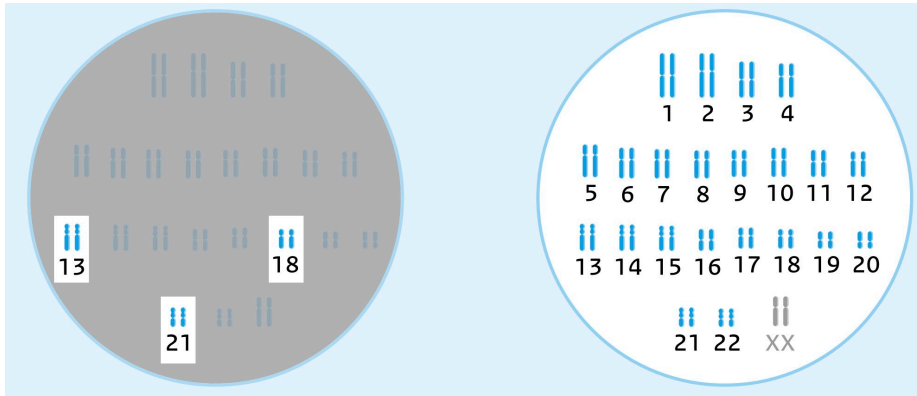
Afwijkende
NIPT

Wat *is* een "nevenbevinding"?



Elke *andere* verandering in de NIPT-berekening, dan een normale uitslag of een aanwijzing voor een volledige trisomie 21, 18 en 13.

3 soorten nevenbevindingen: aanwijzing voor:



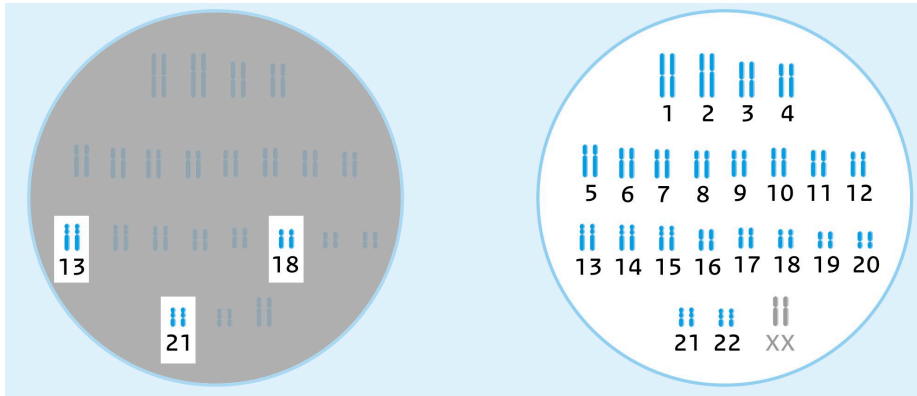
Elke *andere* verandering in de NIPT-berekening, dan een normale uitslag of een aanwijzing voor een volledige trisomie 21, 18 en 13.

RAT (foetaal of maternaal)
Rare autosomal trisomy
= trisomie van een ander
chromosoom

SA (foetaal of maternaal)
Structural anomaly
= structurele afwijking van
een chromosoom

Aanwijzing voor maligniteit
bij moeder

3 soorten nevenbevindingen: aanwijzing voor:



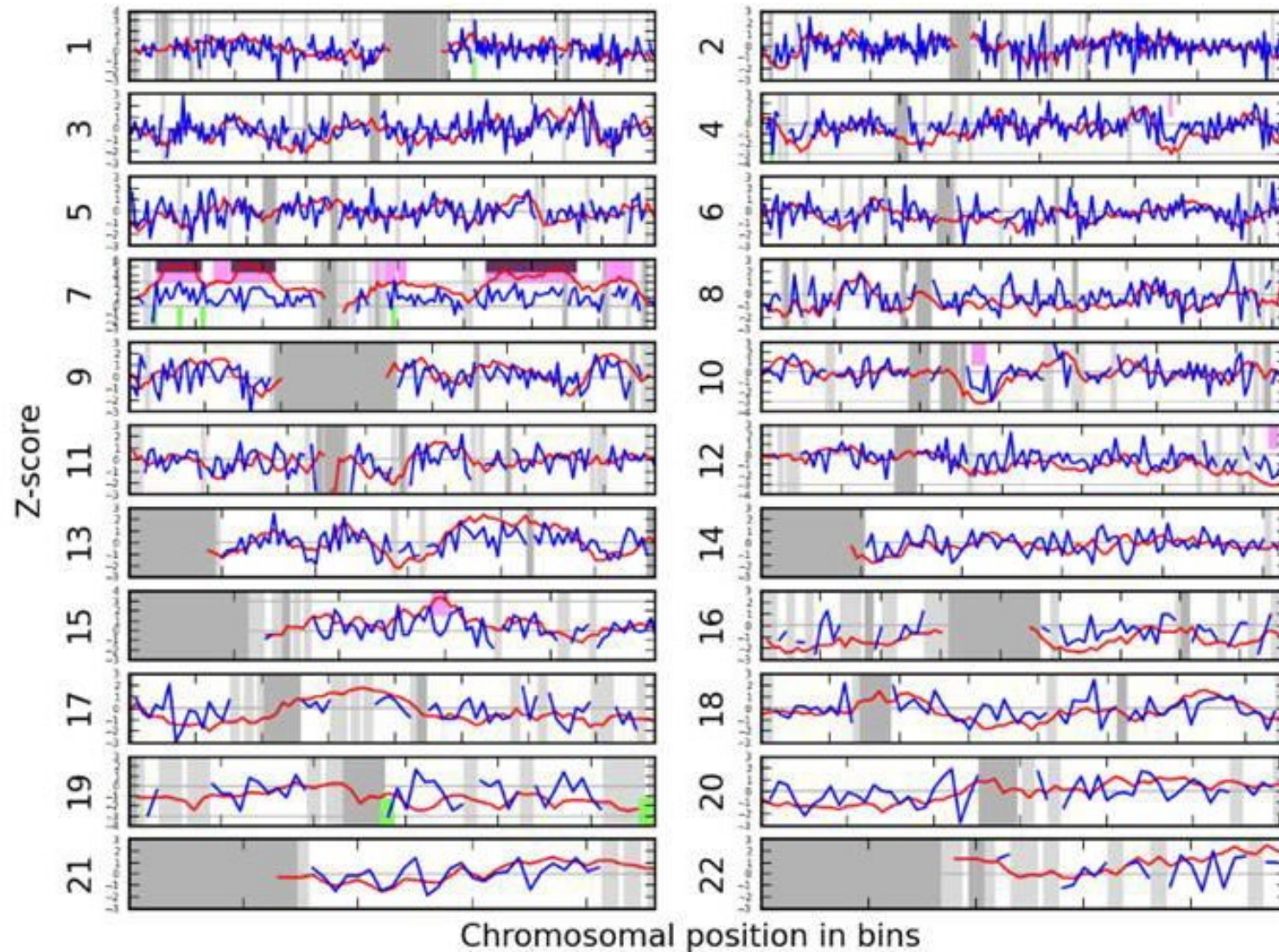
Elke *andere* verandering
in de NIPT-berekening,
dan een normale uitslag
of een aanwijzing
voor een volledige
trisomie 21, 18 en 13.

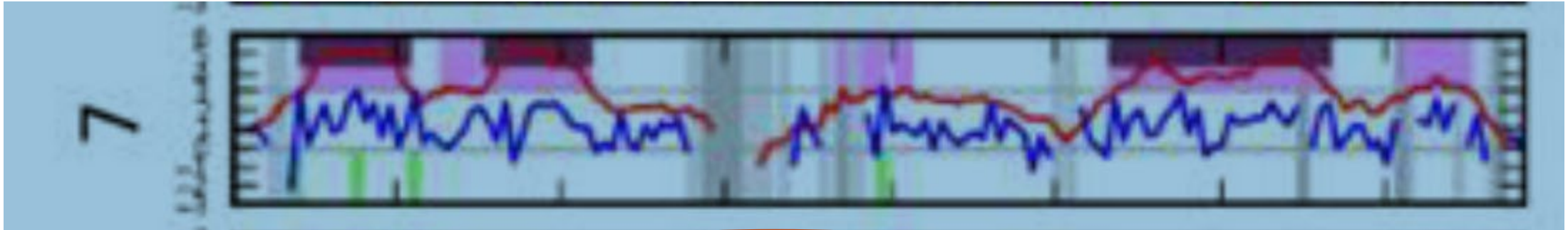
RAT (foetaal of maternaal)
Rare autosomal trisomy
= trisomie van een ander
chromosoom

SA (foetaal of maternaal)
Structural anomaly
= structurele afwijking van
een chromosoom

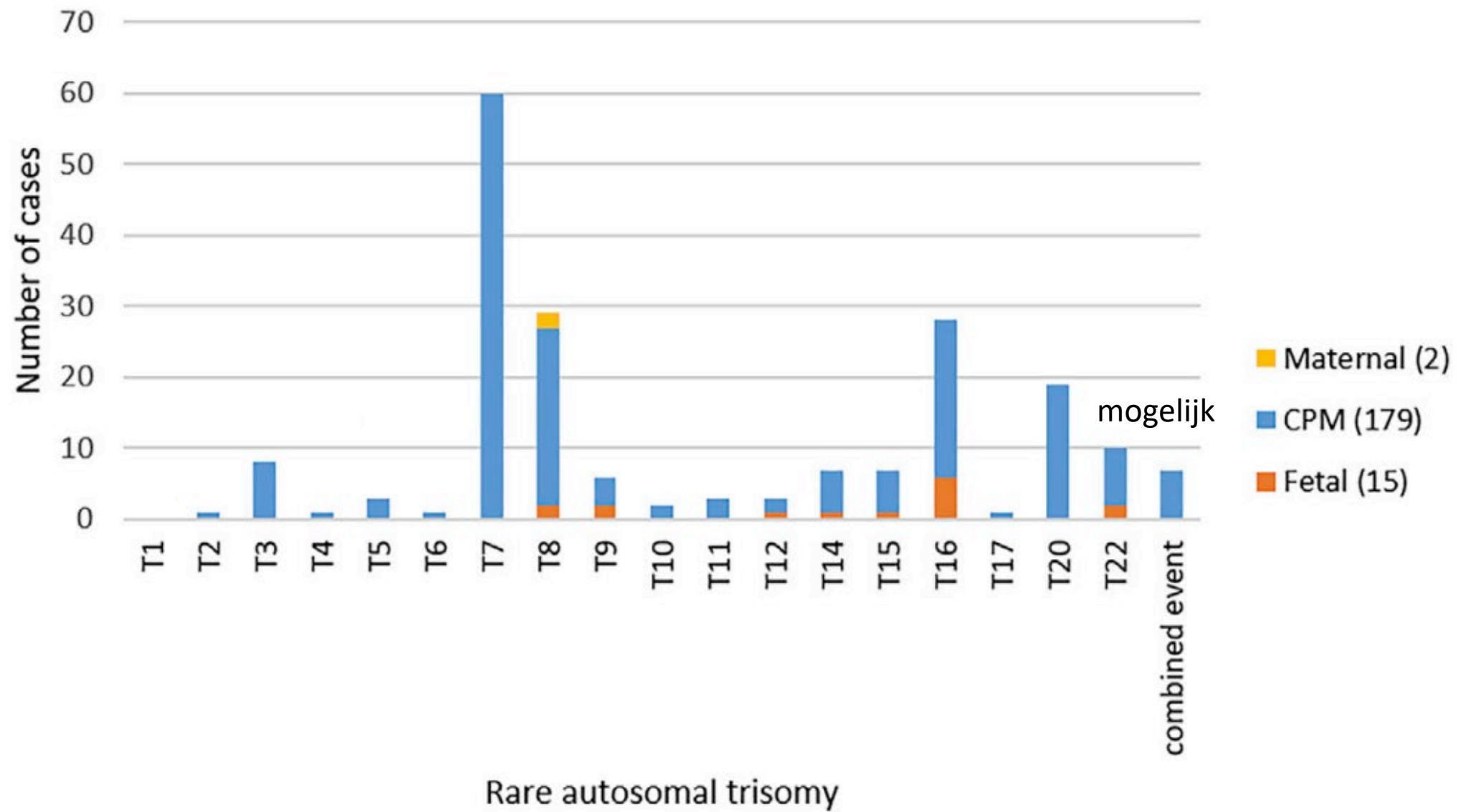
Aanwijzing voor maligniteit
bij moeder

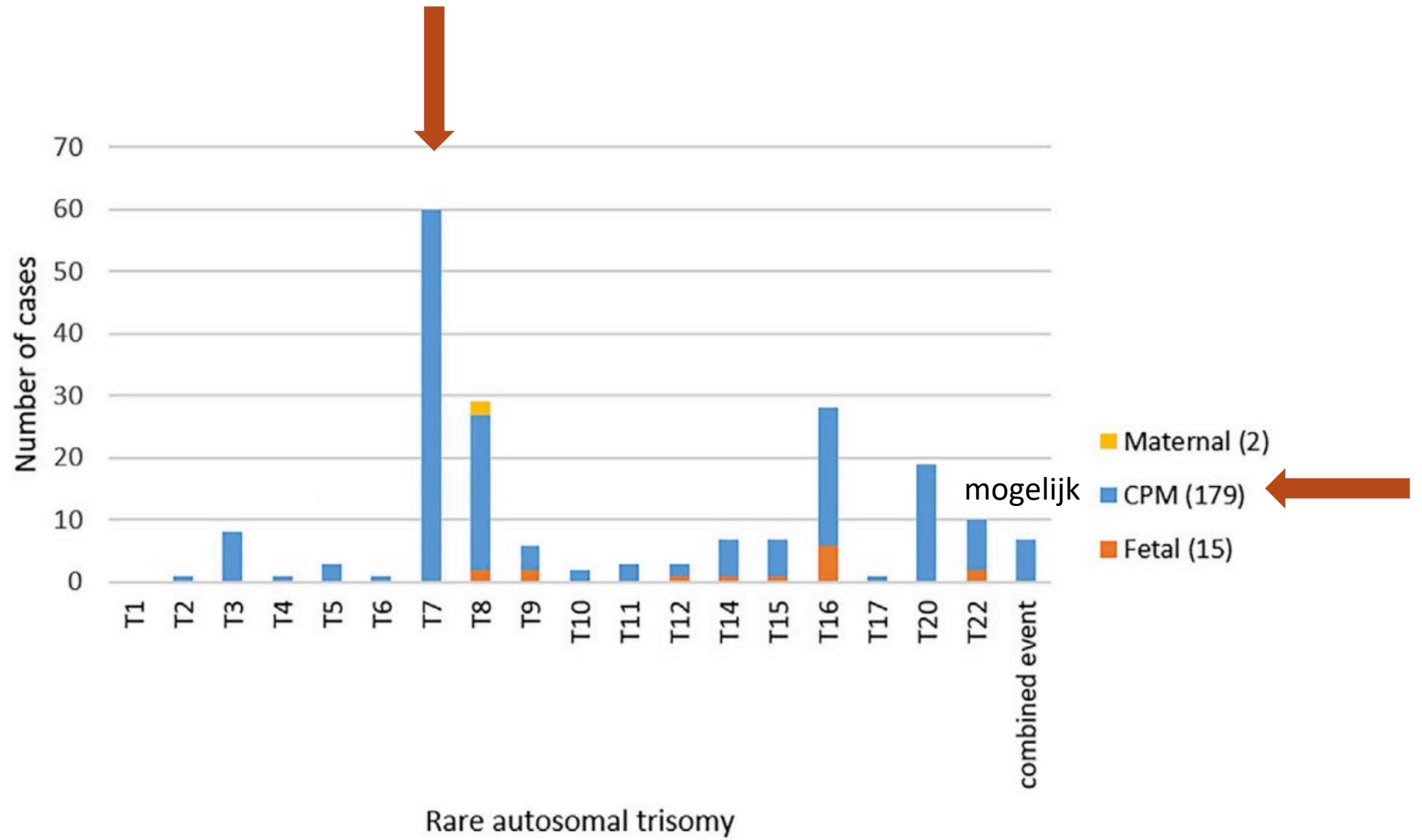
RAT: aanwijzing voor trisomie 7





De nevenbevinding betreft een aanwijzing voor een (mozaïek) trisomie 7. Gezien de oorsprong van het onderzochte DNA, nl. de placenta, en vanwege de aard van de chromosoomafwijking, is er mogelijk sprake van een placentamozaïek. Om te onderzoeken of de chromosoomafwijking ook in de foetus aanwezig is, is invasief vervolgonderzoek geïndiceerd. Onafhankelijk van de aanwezigheid van de trisomie in de foetus, geeft deze uitslag ook een verhoogde kans op uniparentale disomie (UPD), waarbij beide kopieën van het betrokken chromosoom afkomstig zijn van één van de ouders. Dit is geassocieerd met een verstoorde imprinting hetgeen kan leiden tot een meer of minder ernstige aandoening. Om dit uit te kunnen sluiten, is tevens EDTA-bloed van uw cliënte en haar partner nodig. Dit zal tijdens het counselingsgesprek door de klinisch geneticus met uw cliënte besproken worden.

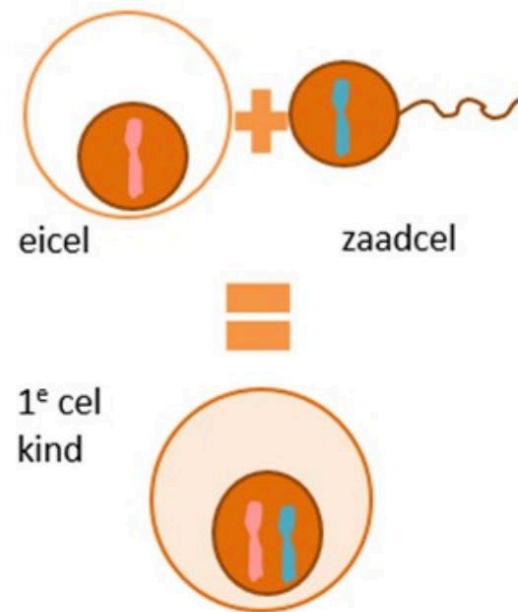




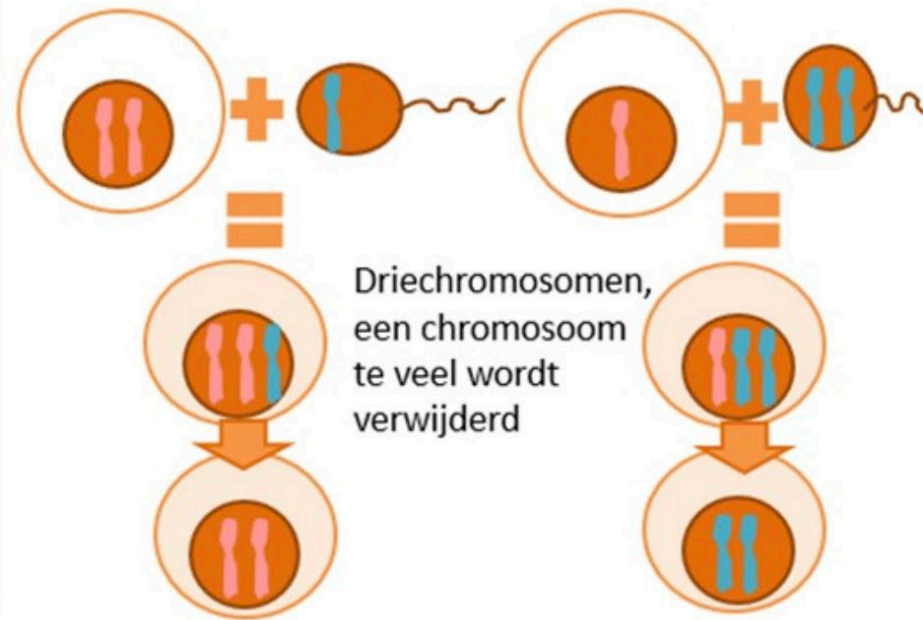
RAT7: aanwijzing voor trisomie 7 en kans op UPD

Normaal

Uniparentale disomie



kind heeft een chromosoom van de moeder en een van de vader



kind heeft twee chromosomen van de moeder

kind heeft twee chromosomen van de vader



Kinderneurologie.eu

RAT: aanwijzing voor trisomie 7

Maternale UPD 7: Silver Russel syndroom

Prevalentie 1:30.000-1:100.000 pasgeborenen, heterogeen 7-10% tgv UPD 7

Small for gestational age (<2SD)

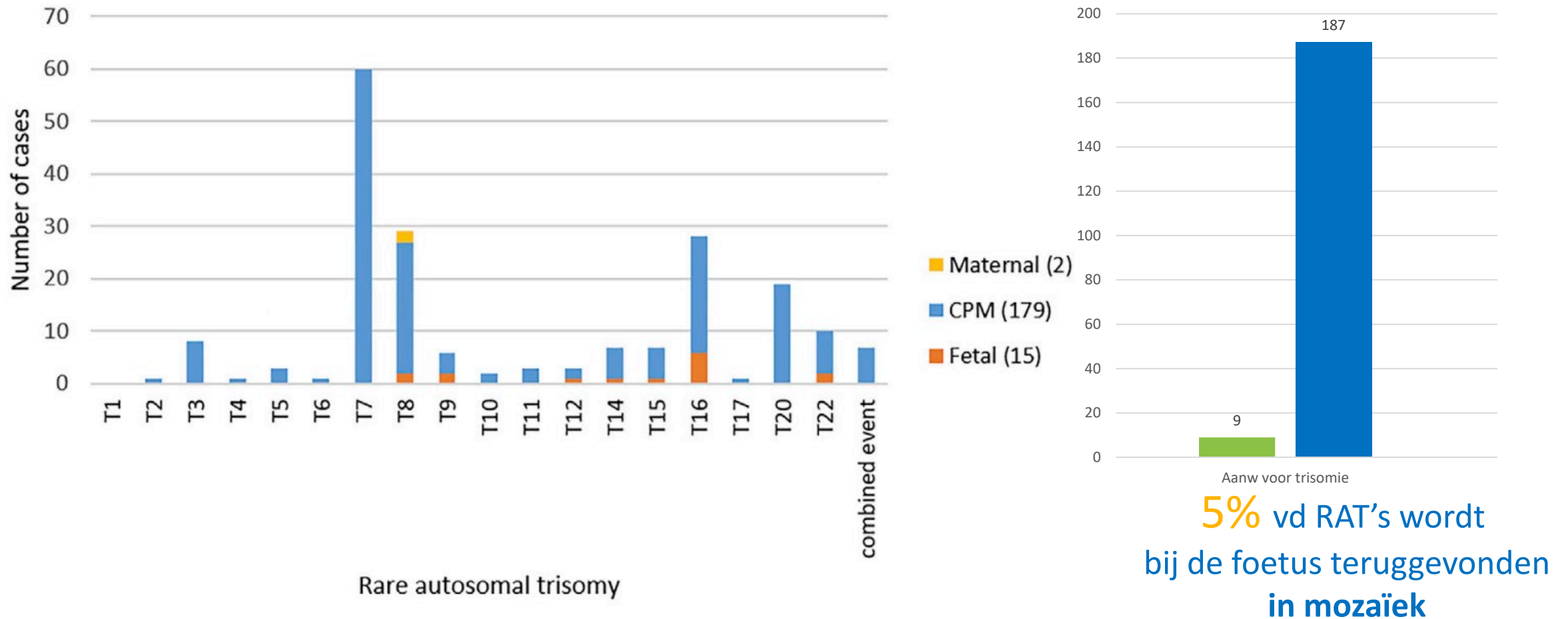
Postnatale groeirestrictie: 140 cm vrouwen, 152 cm mannen

Relatieve microcefalie bij geboorte. Bossing forehead.

Asymmetrie in het lichaam. Voedingsproblemen

Meeste kinderen normale intelligentie

RAT: aanwijzing voor trisomie



Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study

The American Journal of Human Genetics 109, 1140–1152, June 2, 2022

Genetische counseling

Vragen

- anamnese
- familieanamnese incl stamboom
- psychosociale anamnese

Uitleg

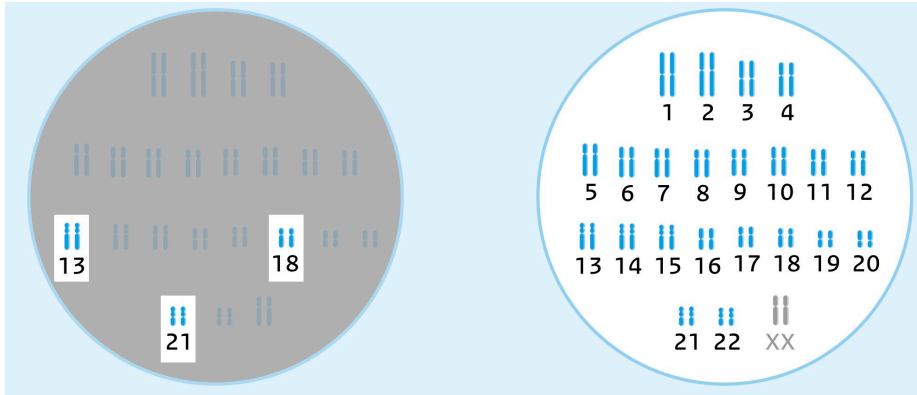
Uitleg over aandoening en achtergrond

Een plan maken

Helpen in het maken van een geïnformeerde keuze



3 soorten nevenbevindingen: SA



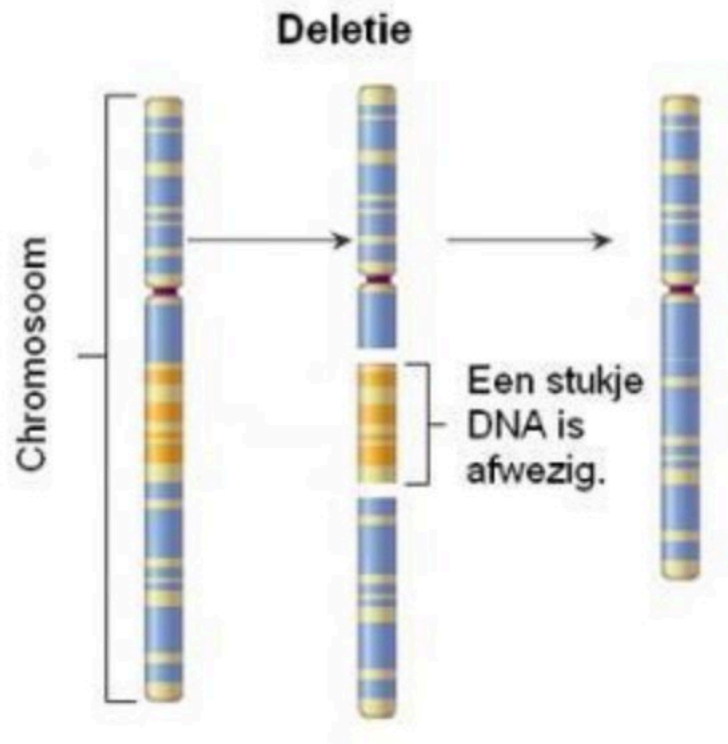
Elke *andere* verandering in de NIPT-berekening, dan een normale uitslag of een aanwijzing voor een volledige trisomie 21, 18 en 13.

RAT (foetaal of maternaal)
Rare autosomal trisomy
= trisomie van een ander
chromosoom

SA (foetaal of maternaal)
Structural anomaly
= structurele afwijking van
een chromosoom

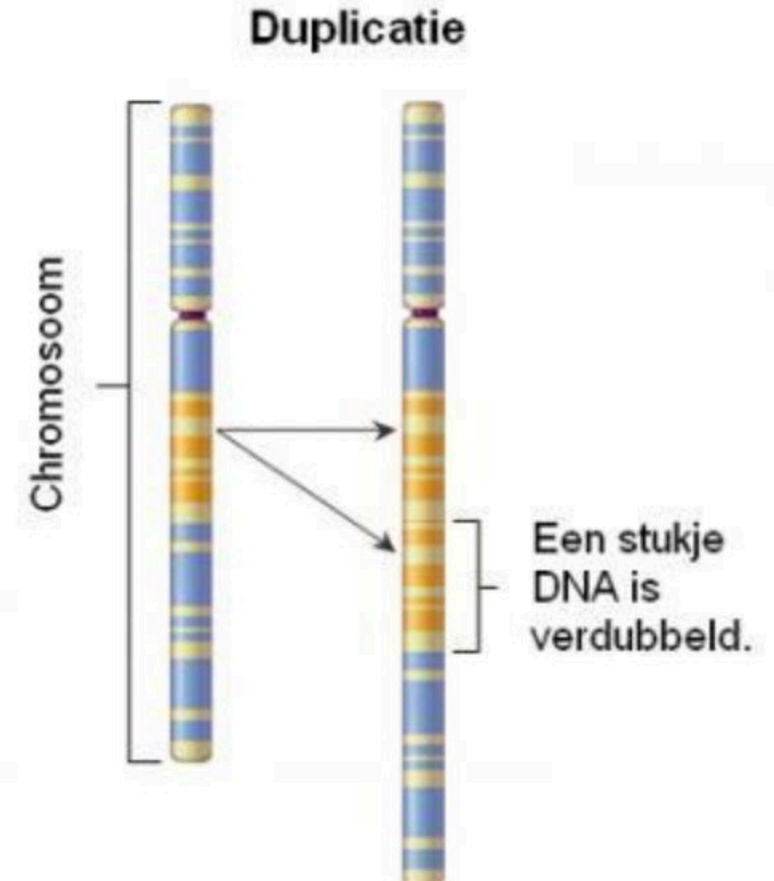
Aanwijzing voor maligniteit
bij moeder

SA: aanwijzing voor structurele afwijking



Voorbeelden van deleties

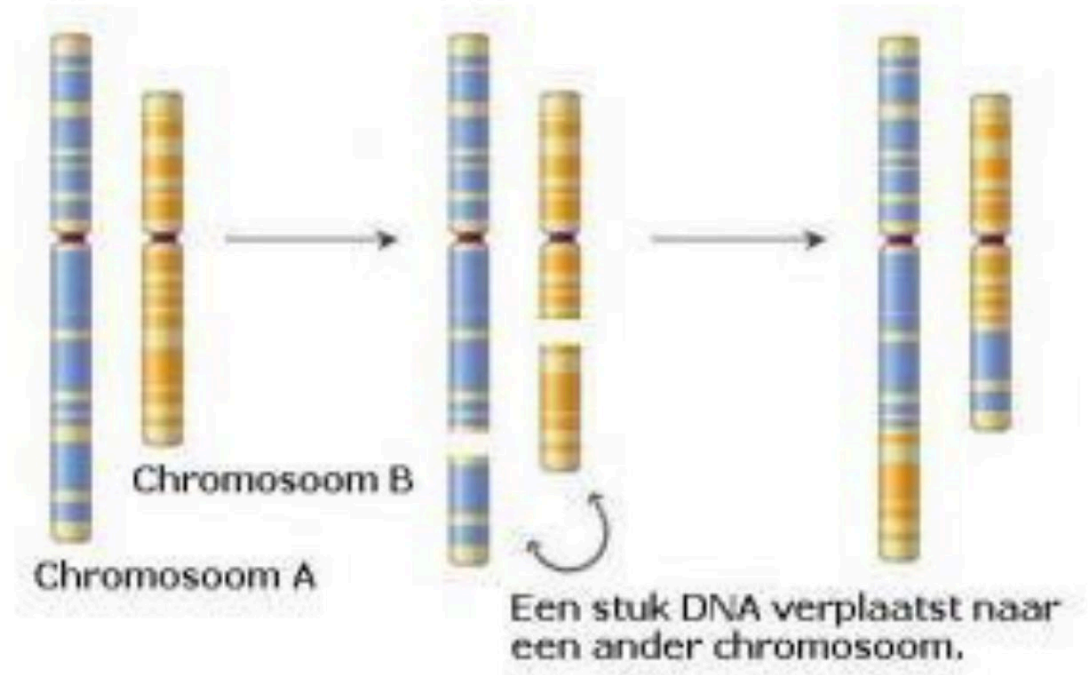
- Cri-du-chat syndroom
- Wolf-Hirschhorn syndroom
- 9p-deleties
- Jacobsen syndroom
- 6q-deleties
- 18q-deletie syndroom
- deletie 22q11.2 syndroom
- Smith-Magenis syndroom
- Williams syndroom



SA: ontstaan van structurele afwijking

NIEUW ontstaan:
de novo

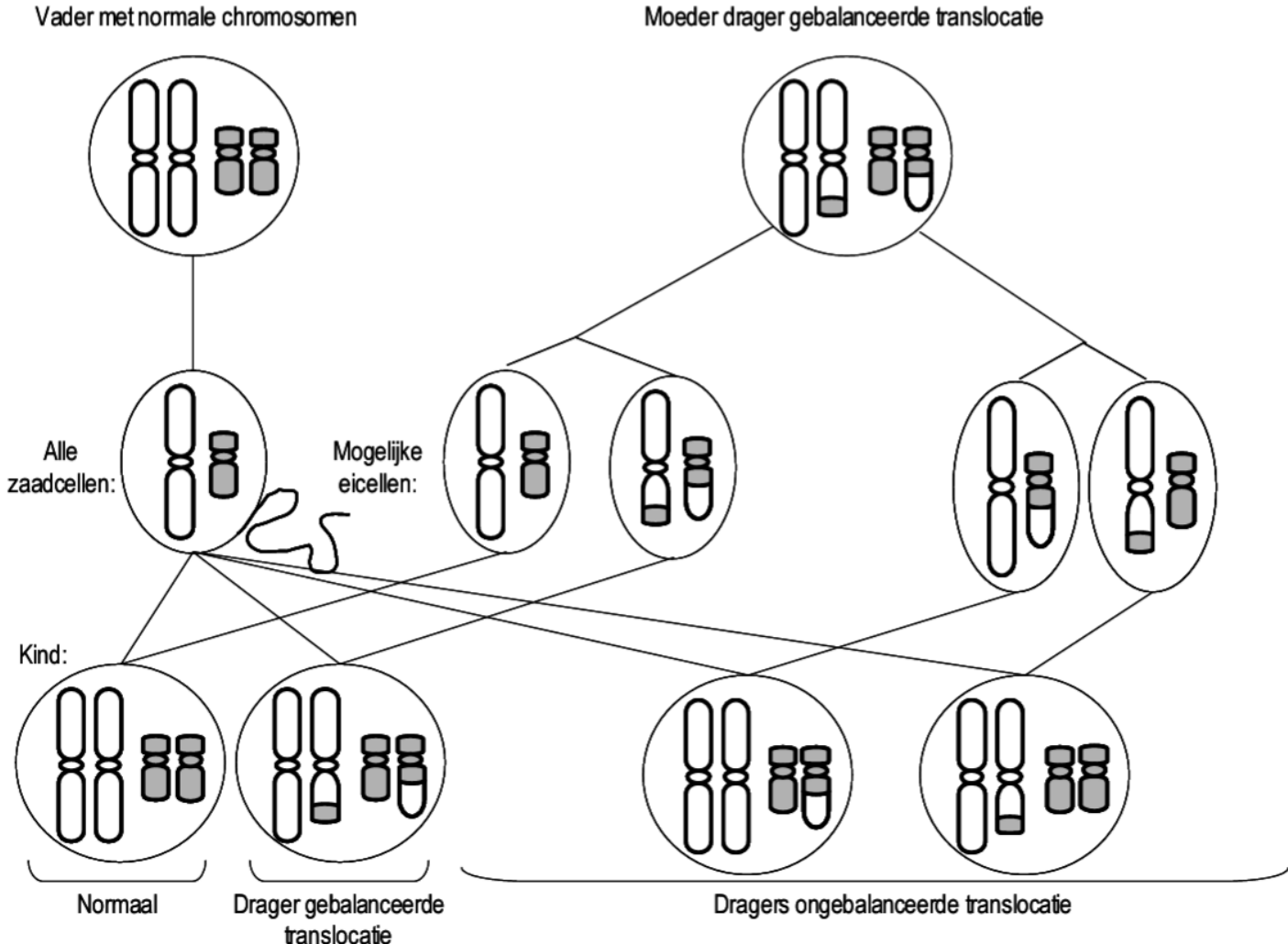
Familiair: *translocatie*



erfelijkheid.nl

SA: ontstaan van structurele afwijking

Familiair: *translocatie*

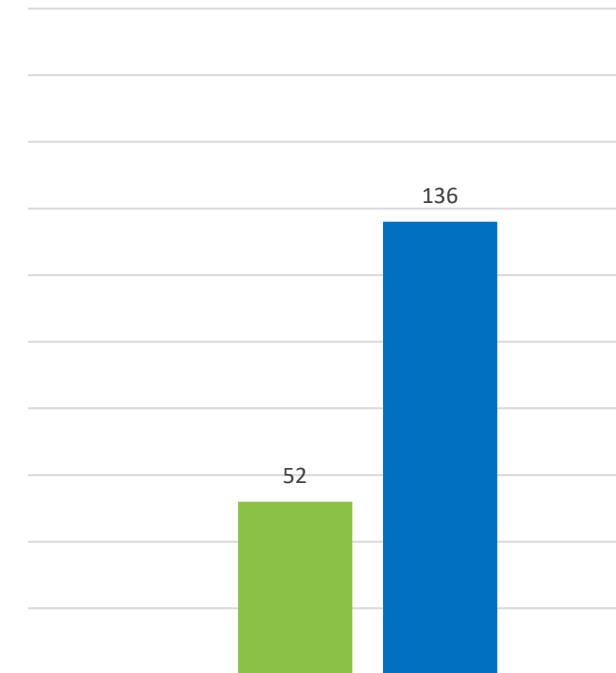
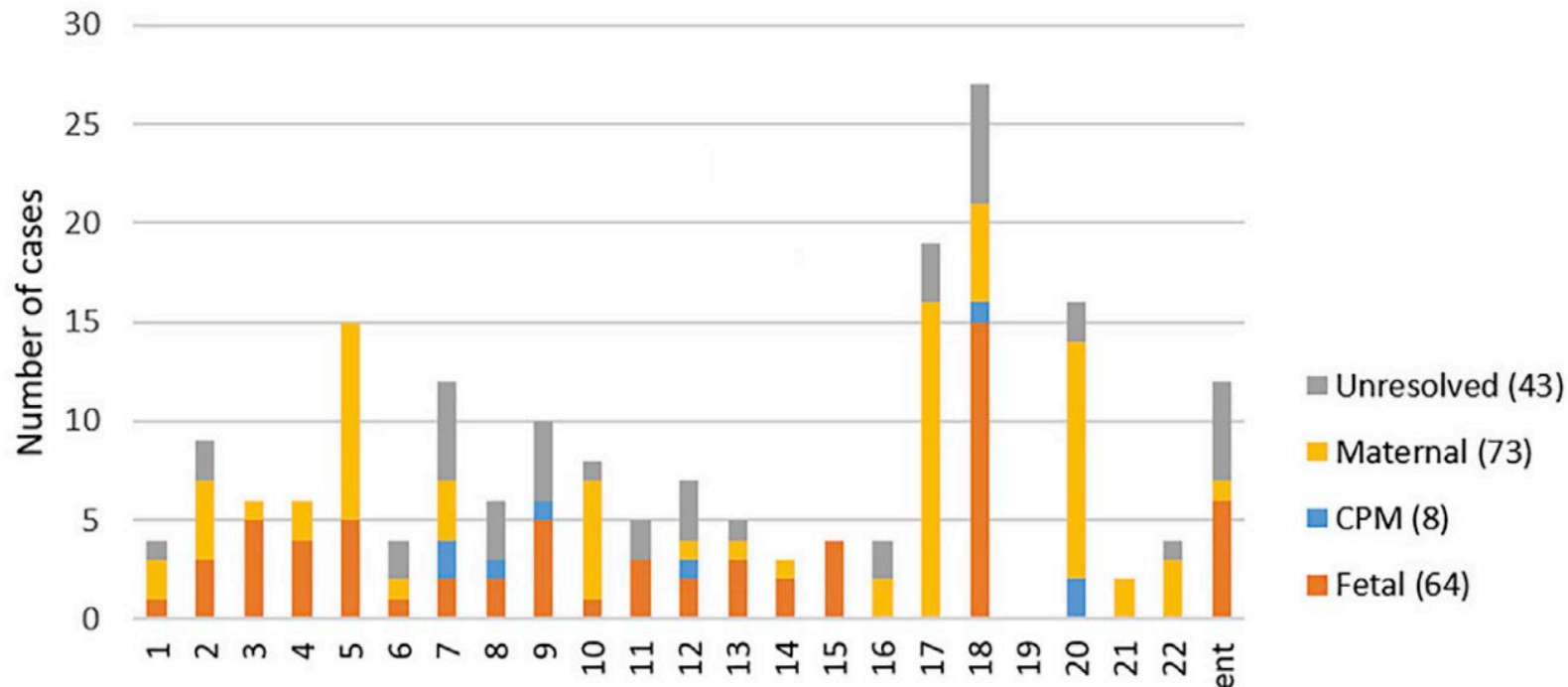


Gebalanceerd:
Er is niets weg

Ongebalanceerd:
deletie en duplicatie
SA

SA: aanwijzing voor structurele afwijkingen

Rare autosomal trisomy



Aanw voor structurele afwijking

28% vd SA's
werd bij

de foetus teruggevonden

Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study

The American Journal of Human Genetics 109, 1140–1152, June 2, 2022

Genetische counseling

Vragen

- anamnese
- familieanamnese incl stamboom
- psychosociale anamnese

Uitleg

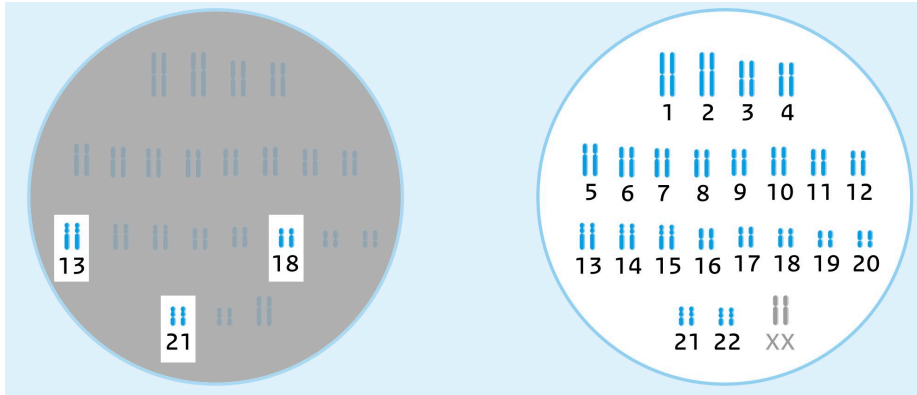
Uitleg over aandoening en achtergrond

Een plan maken

Helpen in het maken van een geïnformeerde keuze



3 soorten nevenbevindingen: verdenking maligniteit



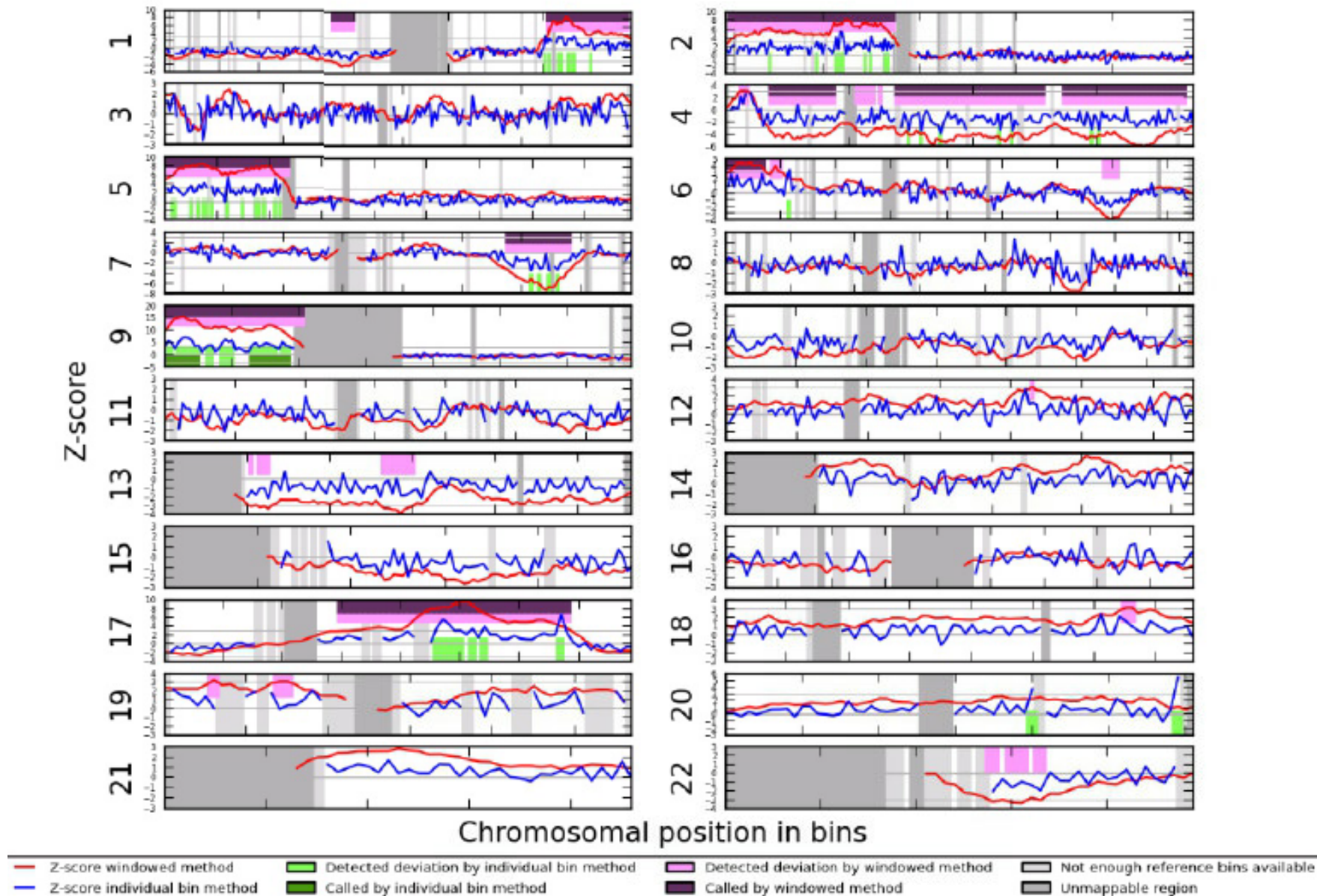
Elke *andere* verandering in de NIPT-berekening, dan een normale uitslag of een aanwijzing voor een volledige trisomie 21, 18 en 13.

RAT (foetaal of maternaal)
Rare autosomal trisomy
= trisomie van een ander
chromosoom

SA (foetaal of maternaal)
Structural anomaly
= structurele afwijking van
een chromosoom

Aanwijzing voor maligniteit
bij moeder

NIPT uitslag chaotisch patroon



NIPT: chaotisch patroon

NEVENBEVINDING

Chaotisch patroon 23:231896 = 1:10.000
16x maligniteit: 12x hematologisch

Verwijzing oncoloog, cf protocol maligniteiten

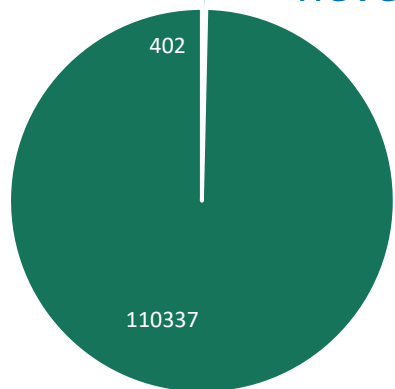
Noninvasive Prenatal Test Results

J Clin Oncol 40:2426-2435. © 2022 by American Society of Clinical Oncology

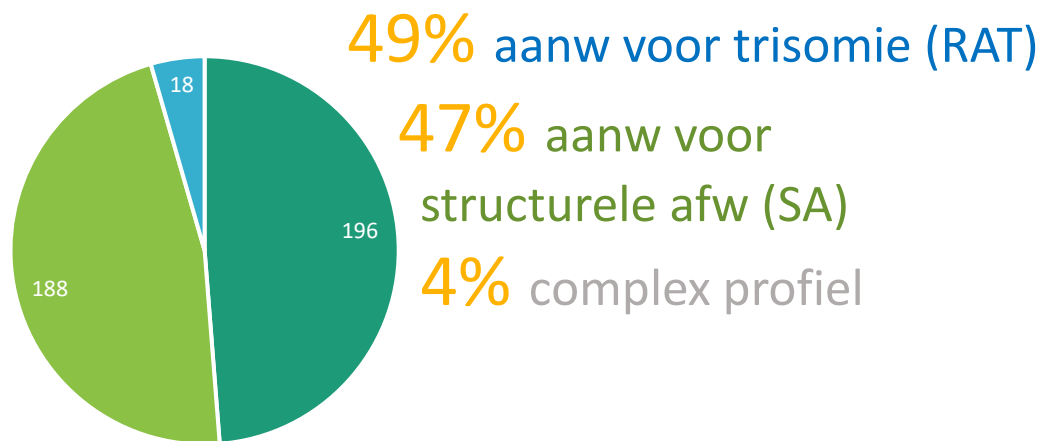
Indicative of Maternal Malignancies: A

Nationwide Genetic and Clinical Follow-Up Study

Bij **0,36% (4:1000)** van de NIPT uitslagen
wordt een
nevenbevinding
gezien



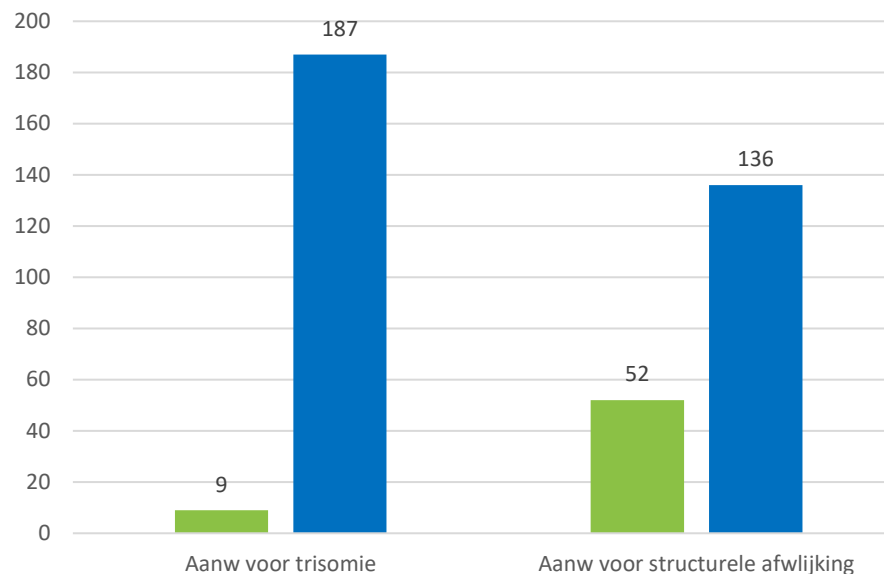
NIPT nevenbevindingen:



Van de nevenbevindingen is:

5% vd RAT's foetaal pathogeen

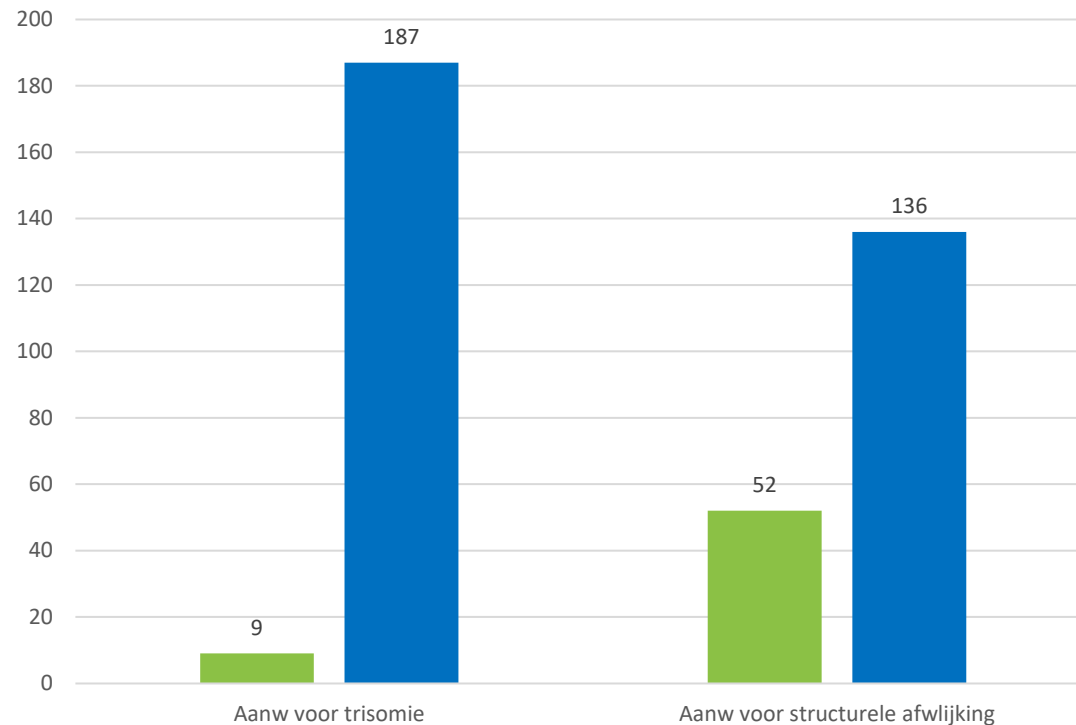
28% vd SA's foetaal pathogeen



Van de nevenbevindingen is:

5% vd RAT's foetaal pathogeen

28% vd SA's foetaal pathogeen



17% van alle nevenbevindingen is
foetaal pathogeen (61/358, 2 jaar data)

Indien de uitslagen bij de foetus normaal zijn

10,5% pre-eclampsie en HELLP (20/189)
(vs 0,5% Perined)

13,8% laag geboortegewicht <p2.3
(vs 2,5% Perined)

13% laag geboortegewicht <p2.3
(vs 7.4% Perined)



Oorzaak

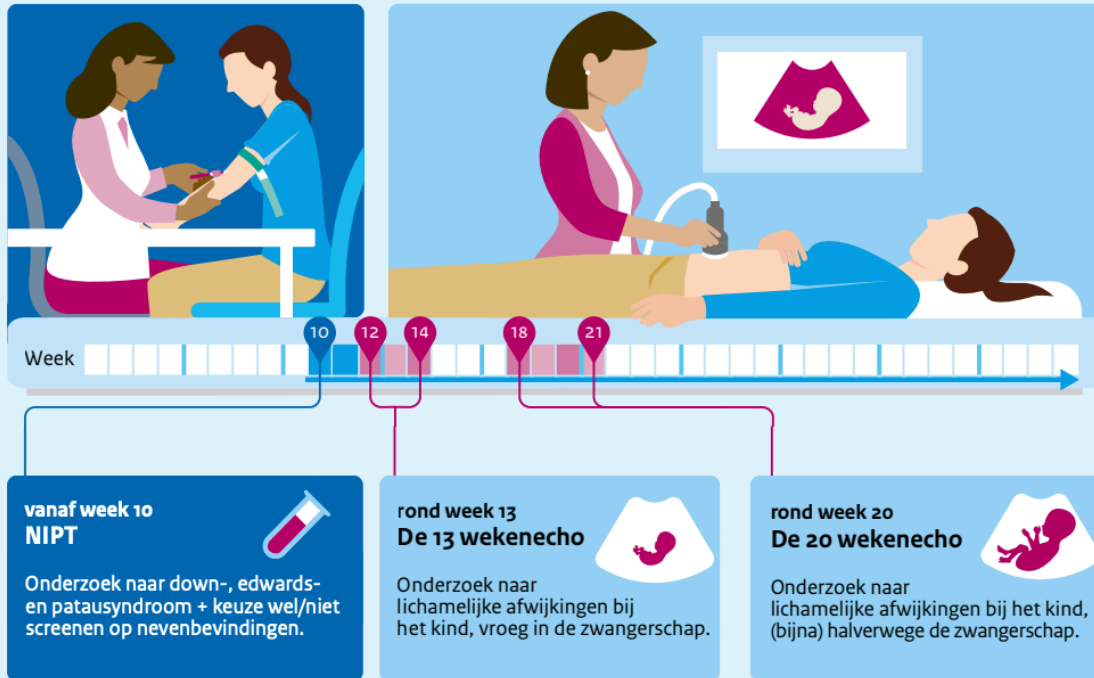
Waarschijnlijk confined placental
mosaicism (CPM)

Wat moet ik vertellen over de NIPT?

Informatiekaart prenatale screening

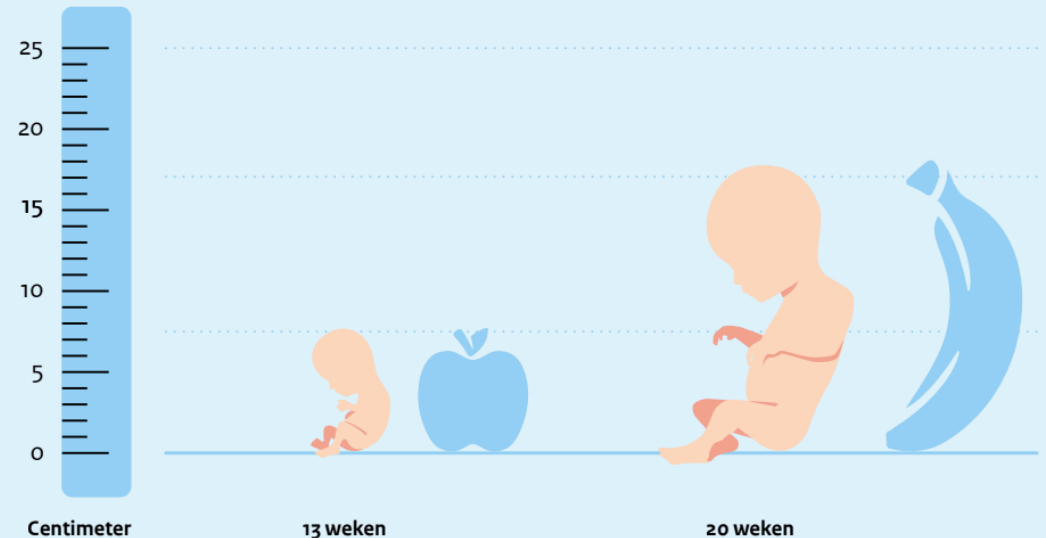
Onderzoek naar down-, edwards- en patausyndroom en onderzoek naar lichamelijke afwijkingen

Aan welke onderzoeken kun je wanneer meedoen?



Onderzoek naar lichamelijke afwijkingen: 13 wekenecho en 20 wekenecho

▶ Hoe groot is je kind?



Wat moet ik vertellen over de NIPT?

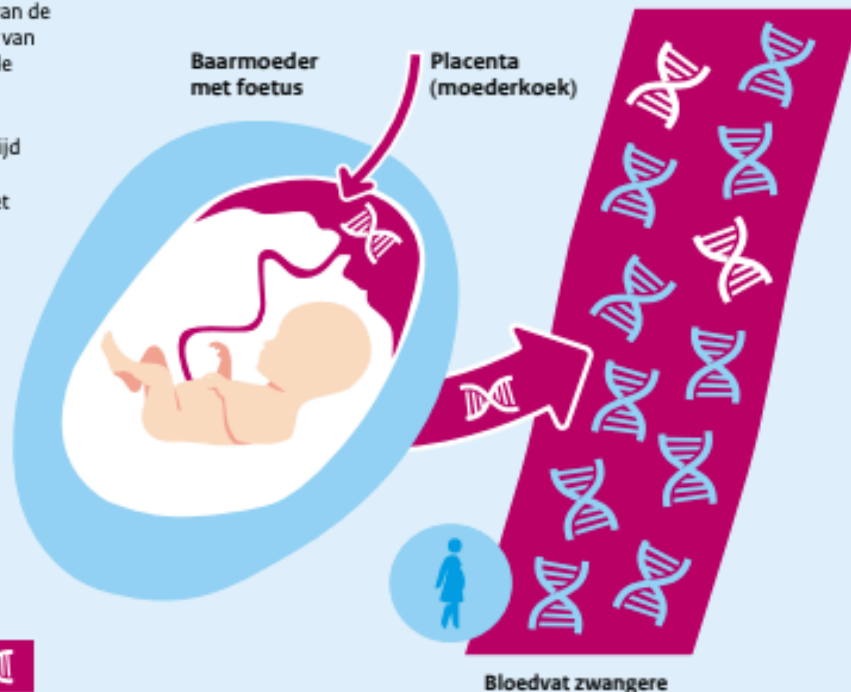
Informatiekaart prenatale screening Onderzoek naar down-, edwards- en patau syndroom

De NIPT

Wat betekent de uitslag van de NIPT?

De NIPT test DNA in het bloed van de zwangere. Ongeveer 90% komt van de moeder, ongeveer 10% van de placenta (moederkoek).

DNA van de placenta is bijna altijd hetzelfde als DNA van het kind, maar niet altijd. De uitslag is niet 100% zeker.



DNA van de zwangere



DNA van het kind

Down-, edwards- en patau syndroom

In alle cellen van het lichaam zitten chromosomen. In elke cel zitten 23 paren van chromosomen. Iemand met down-, edwards- of patau syndroom heeft in elke cel een extra chromosoom (= trisomie). Hieronder enkele voorbeelden van afbeeldingen van de chromosomen zoals ze onder de microscoop te zien zijn. Aan de omcirkelde chromosomen is een afwijking te zien.



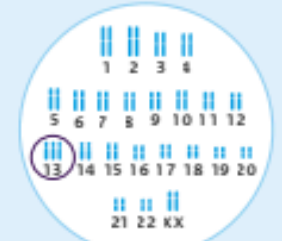
Geen trisomie



Trisomie 21
Downsyndroom



Trisomie 18
Edwardssyndroom



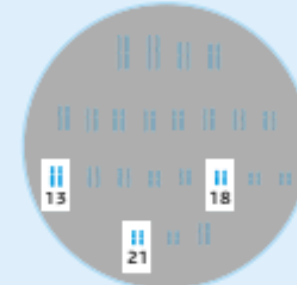
Trisomie 13
Patau syndroom

Nevenbevindingen

Dit kunnen zijn: andere chromosoom-afwijkingen bij het kind, in de placenta (moederkoek) of zeer zeldzaam ook bij de zwangere zelf.

De afwijkingen hebben mogelijk ernstige gevolgen voor het kind of kunnen leiden tot problemen tijdens de zwangerschap. Heel soms is er een aanwijzing voor een aandoening bij de moeder.

Er is vervolgonderzoek nodig om daar duidelijkheid over te krijgen. Je kiest zelf of je eventuele nevenbevindingen wilt weten.



Niet screenen op nevenbevindingen.
Er is een filter gebruikt op de andere chromosomen. In de analyse worden alleen chromosoom 21, 18 en 13 meegenomen.



Wel screenen op nevenbevindingen.
Er is geen filter gebruikt. Naar alle chromosomen wordt gekeken (behalve naar de geslachtschromosomen).

Wat zou je kunnen vertellen over de NIPT?

De uitslag is bijna altijd normaal (=screening), andere aangeboren afwijkingen niet uitgesloten

Keuze zonder en met nevenbevindingen

Keuze **zonder**: T21, T18 en T13, afwijkende uitslag komt vaak overeen met de foetus, maar niet altijd. Invasieve diagnostiek gewenst voor bevestiging

Keuze **met**: afwijkende uitslag komt vaak niet overeen met de foetus, maar dat kan wel. Invasieve diagnostiek gewenst voor bevestiging.

Een chromosoomafwijking bij een foetus veroorzaakt vrijwel altijd mentale retardatie en ernstige aangeboren afwijkingen

Aanwijzing voor een maternale maligniteit wordt altijd gemeld

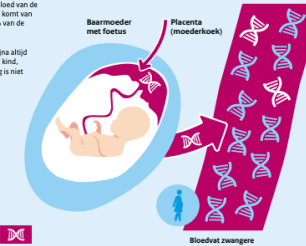
Informatiekaart prenatale screening Onderzoek naar down-, edwards- en patauzyndroom

De NIPT

Wat betekent de uitslag van de NIPT?

De NIPT test DNA in het bloed van de zwangere. Ongeveer 90% komt van de moeder, ongeveer 10% van de placenta (moederkoek).

DNA van de placenta is bijna altijd hetzelfde als DNA van het kind, maar niet altijd. De uitslag is niet 100% zeker.



DNA van de zwangere

DNA van het kind

Down-, edwards- en patauzyndroom

In alle cellen van het lichaam zitten chromosomen. In elke cel zitten 23 paren van chromosomen. Iemand met down-, edwards- of patauzyndroom heeft in elke cel een extra chromosoom (=trisomie). Hieronder enkele voorbeelden van afbeeldingen van de chromosomen zoals ze onder de microscoop te zien zijn. Aan de omcirkelde chromosomen is een afwijking te zien.

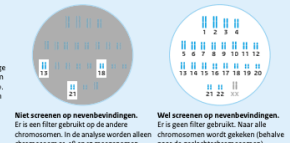


Nevenbevindingen

Dit kunnen zijn: andere chromosoomafwijkingen bij het kind, in de placenta (moederkoek) of zeer zeldzaam ook bij de zwangere zelf.

De afwijkingen hebben mogelijk ernstige gevolgen voor het kind of kunnen leiden tot problemen tijdens de zwangerschap. Het is soms niet duidelijk of het een aanwijzing is voor een aandoening bij de moeder.

Er is vervolgonderzoek nodig om daar duidelijkheid over te krijgen. Je kunt zelf of je eventuele nevenbevindingen wilt laten onderzoeken.



Niet screenen op nevenbevindingen. Er is geen filter gebruikt op de andere chromosomen. In de analyse worden alleen de chromosomen 21, 18 en 13 gekeken (behalve de chromosomen 13, 18 en 21).

Wel screenen op nevenbevindingen. Er is een filter gebruikt op de andere chromosomen. In de analyse worden alle chromosomen gekeken (behalve de chromosomen 13, 18 en 21).

Wat zou je nog meer kunnen vertellen over de NIPT?

Als er een NIPT-nevenbevinding gevonden wordt, dan belt de klinisch geneticus

Als er een nevenbevinding met de NIPT gevonden wordt, is er een verhoogde kans op IUGR en pre-eclampsie / HELLP

Niet alle chromosoomafwijkingen kunnen worden opgespoord

De NIPT lukt niet altijd, dan is er nieuw bloed nodig. Er zijn verschillende redenen waarom het niet lukt. Na twee keer niet lukken wordt invasieve diagnostiek aangeboden

Als een foetus een andere chromosoomafwijking heeft, dan kan het net zo gehandicapt zijn als wanneer er geen nevenbevindingen aangevraagd worden

Hoe gaat het in de praktijk bij een nevenbevinding?

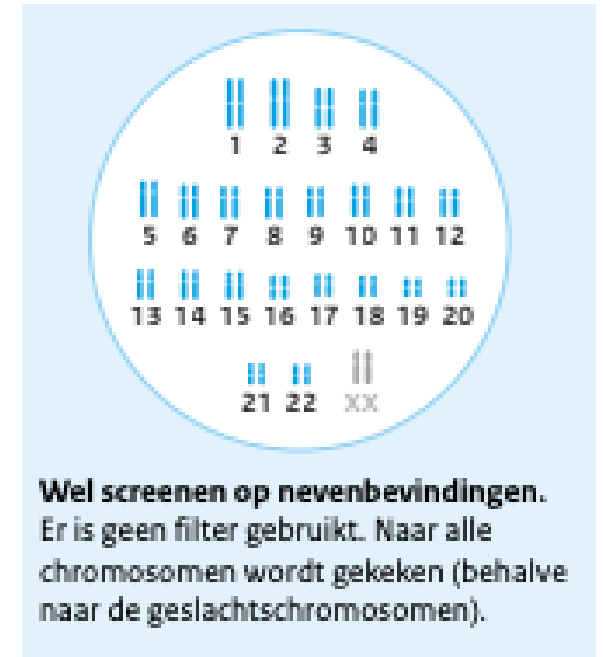
Laboratorium belt klinisch geneticus

Klinisch geneticus belt verloskundige

verloskundige verwijst naar **klinisch geneticus**
(niet naar “prenatale diagnostiek” = gynaecoloog)

Klinisch geneticus belt zwangere en nodigt haar op korte termijn uit

Klinisch geneticus counselt de zwangere en onderzoekt in samenspraak met de zwangere en partner welke zorg het beste past



Nevenbevindingen

Dit kunnen zijn: andere chromosoom-afwijkingen bij het kind, in de placenta (moederkoek) of zeer zeldzaam ook bij de zwangere zelf.

De afwijkingen hebben mogelijk ernstige gevolgen voor het kind of kunnen leiden tot problemen tijdens de zwangerschap. Heel soms is er een aanwijzing voor een aandoening bij de moeder.

Er is vervolgonderzoek nodig om daar duidelijkheid over te krijgen. Je kiest zelf of je eventuele nevenbevindingen wilt weten.

Achtergrond NIPT

Wat is een "nevenbevinding"?

Hoe vaak komt het voor?

Wat wordt niet onderzocht?

Wat ~~moet~~ kan ik vertellen?

www.pns.nl