



Wilhelmina Kinderziekenhuis



Casuïstiekbespreking – NIPT

Regiobijeenkomst Stichting Prenatale Screening
Regio Utrecht – 19 september 2019

Peter Scheffer, fellow foetale geneeskunde

Onthulling (*disclosure*)

Géén belangenverstrengeling



G2P1 – 39 jaar

Gezond

2012 gezonde zoon (sectio AD 40 wkn i.v.m. stuitligging)

Controles 1^e lijn

Kiest na counseling voor NIPT en SEO

NIPT bloedafname AD 17+2 (na vakantie op Ibiza)



Maternal age (yrs)	Trisomy 21 Gestation (wks)				Trisomy 18 Gestation (wks)				Trisomy 13 Gestation (wks)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

Fetal Medicine Foundation, London 2004



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Maternal age (yrs)	Trisomy 21 Gestation (wks)				Trisomy 18 Gestation (wks)				Trisomy 13 Gestation (wks)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

Fetal Medicine Foundation, London 2004



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Uitslag NIPT

Testresultaat

Aanwijzing voor trisomie 18 (Edwardssyndroom)

→ Uitleg door eigen verloskundige en verwijzing WKZ



WKZ AD 19+2

Counseling t.a.v. uitslag

Is positief voorspellende waarde nu 24 of 90%?

Ad hoc GUO aangeboden: geen afwijkingen

Paar besluit tot invasieve diagnostiek (vruchtwaterpunctie) met QF-PCR en array

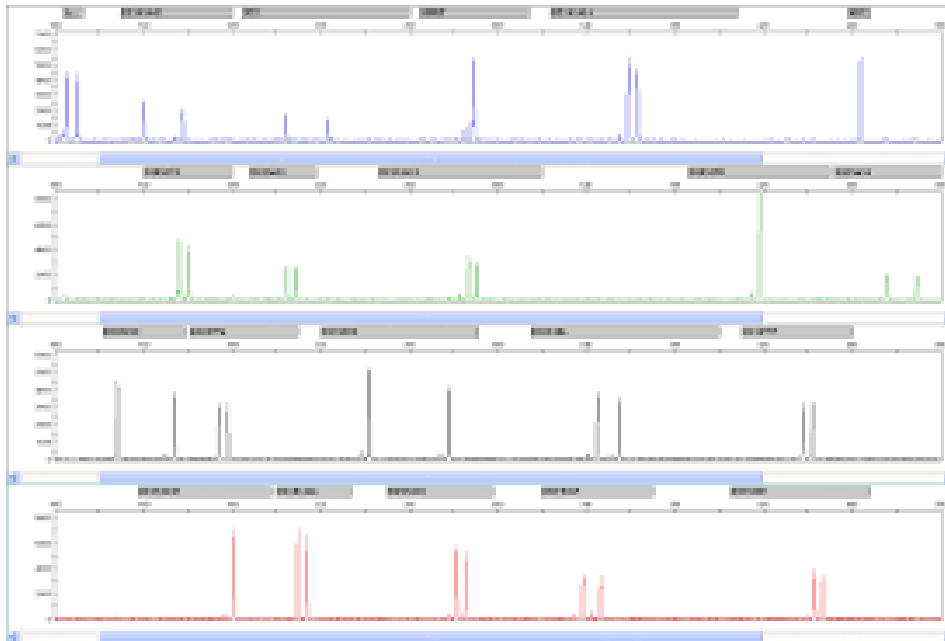


Trisomie 18 - karyogram



QF-PCR

Met deze techniek wordt het aantal van chromosoom 13, 18, 21 en de geslachtschromosomen X en Y vastgesteld (sneltest)



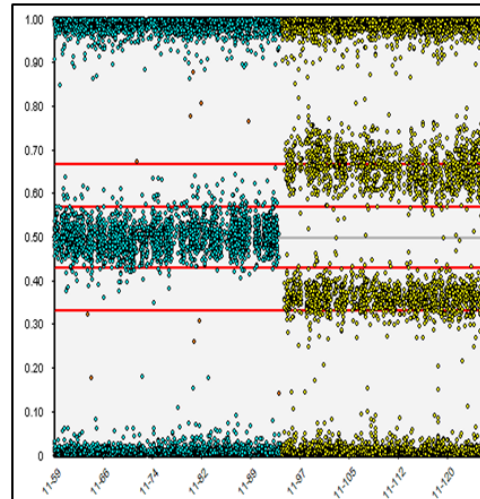
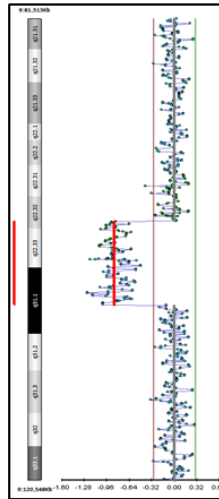
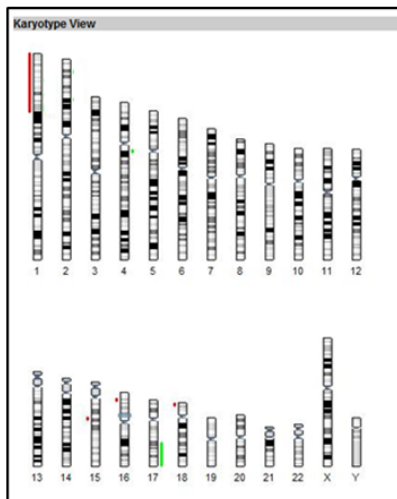
Uitslag: **NORMAAL**



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Array

Met deze techniek wordt het **aantal stukjes** van **alle** chromosomen vastgesteld



Uitslag:

arr[GRCh37]

18p11.31p11.21(6429286_15375878)x3

vrouwelijk arrayprofiel met een interstitiële duplicatie van ~8.9 Mb in 18p11.31p11.21



Wilhelmina Kinderziekenhuis



- *De in het vruchtwater aangetoonde partiële duplicatie van de korte arm van chromosoom 18 zou een verklaring kunnen zijn voor de afwijkende uitslag van de eerder verrichte NIPT, waarbij aanwijzingen werden verkregen voor een trisomie 18.*
- *Eerder uitgevoerd QF-PCR onderzoek liet geen aanwijzingen zien voor een trisomie 18. Alle informatieve QF-PCR markers voor de korte arm van chromosoom 18, liggen buiten de duplicatie welke nu met SNP-array is gevonden.*
- *Gelijktijdig uitgevoerd aanvullend onderzoek bij de ouders in de vorm van SNP-array liet zien dat de duplicatie de novo is opgetreden.*
- *Het betreft hier een de novo duplicatie van ~8.9 Mb waarin meerdere eiwitcoderende genen liggen.*



Counseling klinisch geneticus

Patiënte gezond. Partner gezond. Zoontje gezond. Familie gezond.

Het betreft hier een de novo duplicatie van ~8.9 Mb waarin meerdere eiwitcoderende genen liggen.

In de literatuur was geen beschrijving te vinden van een patiënt met exact dezelfde duplicatie. In de literatuur worden wel enkele patiënten beschreven met vergelijkbare (maar niet identieke) duplicaties in de korte arm van chromosoom 18 (o.a. Giordano et al., Mol. Cytogenet. 2016; Occella et al., PLoS One 2013). Echter, in alle gevallen was de duplicatie ook aanwezig in een gezonde ouder of gezonde eerstegraadsverwant.



Counseling klinisch geneticus

Klinisch consequenties voor foetus niet goed te duiden

Aanvullend cytogenetisch onderzoek (karyotypering) op gekweekte vruchtwatercellen kan meer duidelijkheid geven over de structuur van het afwijkende chromosoom 18

Maatschappelijk werk betrokken



Karyotypering



Uitslag: 47,XX,+mar[12]/46,XX[2]

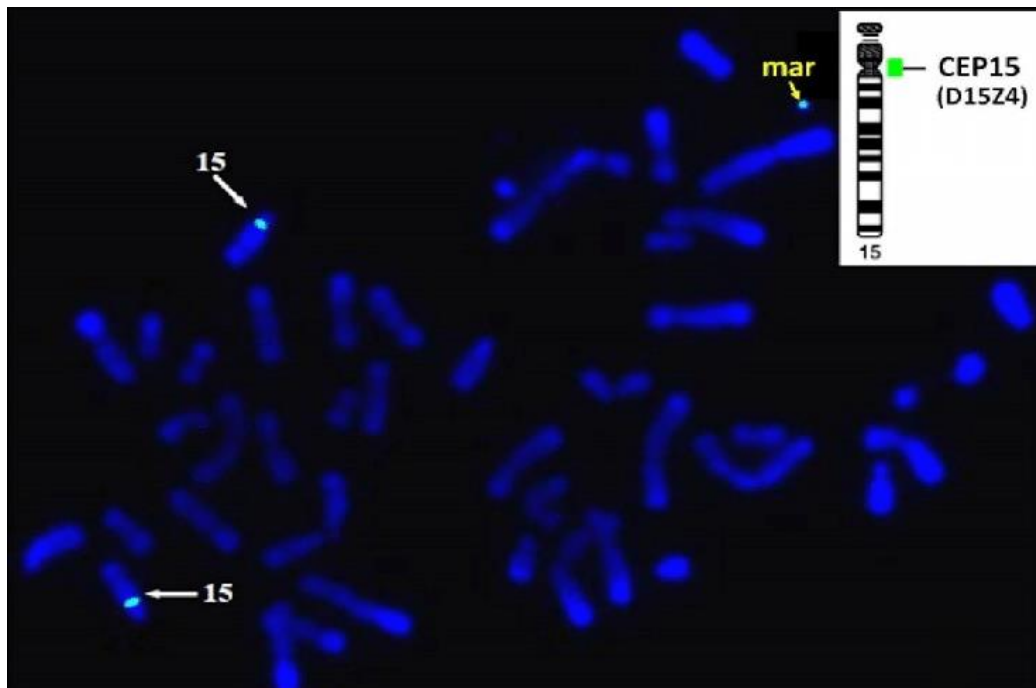
Afwijkend vrouwelijk chromosoompatroon, waarbij in 12 van de 14 onderzochte metafasen een extra markerchromosoom wordt gezien, in de andere 2 metafasen wordt een normaal vrouwelijk karyotype gezien.

Gezien de eerdere uitslag van het SNP-array onderzoek is het waarschijnlijk dat de marker bestaat uit dit materiaal dat afkomstig is van chromosoom 18.



Wilhelmina Kinderziekenhuis

FISH

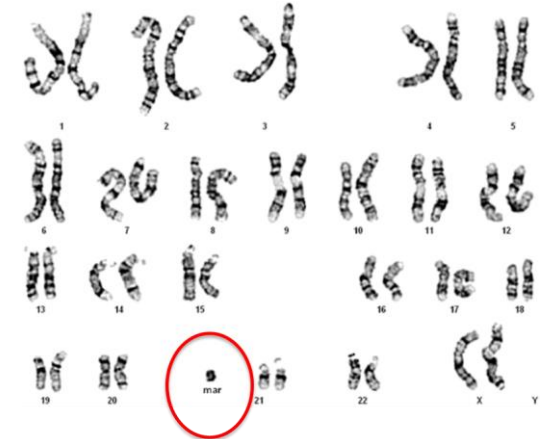


Uitslag:

Aanvullend fluorescentie in situ hybridisatie onderzoek (FISH) werd verricht met probes voor chromosoom 18. [...] past bij de eerdere resultaten van SNP-array en karyotypering. In metafasen is te zien, dat het extra signaal op het additionele marker chromosoom ligt.



Markerchromosoom



- Klein, los stukje, extra chromosoom
- Relevatie afhankelijk van genetische informatie (genen) op marker gelegen
- 70% *de novo* ontstaan, 30% overgeërfd
- 50% in mozaïekvorm (effect op ernst/relevantie)
- In gezonde populatie 3-4/10.000
- In populatie met mentale retardatie 1/300



Counseling 2

2nd opinion ander academisch centrum

Onduidelijkheid over wat markerchromosoom en daarop gelegen genen nu betekenen: variatie zonder fenotype of risicofactor voor ontwikkelingsproblemen?

Paar besluit tot niet-uitdragen van de zwangerschap



Bespreking

- De partiële interstitiële duplicatie van chromosoom 18p lijkt veroorzaakt te zijn door de aanwezigheid van een klein extra markerchromosoom in de cellen van de foetus.
- Indien gewenst kan bij patiënte en haar partner aanvullende karyotypering en FISH worden verricht om na te gaan of er bij één van hen een structurele chromosomale variant aanwezig is die aanleiding heeft gegeven tot het ontstaan van het markerchromosoom. De voorafkans hierop is klein.



Vragen en/of opmerkingen?



Wilhelmina Kinderziekenhuis