

## **Prenatale diagnostiek.**

In ongeveer 4 % van de zwangerschappen heeft de foetus een bepaalde afwijking. Via een veelheid van methoden slaagt men er vandaag in om bij de “onzichtbare” foetale patient, hetzij door uitwendig onderzoek, echografisch onderzoek of speciale testen (zoals vruchtwaterpunctie, vlokcentest, foetale bloedname) tijdens de zwangerschap nog een diagnose te stellen. Meer nog, bij bepaalde patienten kan men de diagnose reeds stellen nog voor de implanting van de bevruchte eicel (pre-implantatiediagnostiek).

De doelstelling van de prenatale diagnostiek kan men als volgt omschrijven:

- koppels met een vooraf bestaand risico op een aandoening bij de foetus vooraf te kunnen inlichten over het al dan niet aanwezig zijn van deze;
- bij zwangerschappen die tijdens het verloop een bepaald probleem stellen, zo vroeg en volledig mogelijk de aandoening in kaart te brengen en het verdere beleid daarop af te stemmen.
- Screeningsonderzoek: Het identificeren van dat deel van de populatie dat een voldoende groot risico op een bepaalde afwijking heeft en baat kan hebben van bijkomend onderzoek.

Dit laatste is dus van toepassing op de hele bevolking (120,000 zwangerschappen per jaar in ons land), en wordt hieronder verder omstandig uitgewerkt.

## **De normale zwangerschap.**

In ons land wordt een bepaald pakket van prenatale diagnostische onderzoeken als een standaard pakket aangeboden, waarop het koppel al dan niet kan ingaan. Dit pakket bestaat standaard uit :

- bloedonderzoeken bij de moeder ter attentie van :
  - o infectieziekten : rode hond (rubella), katteziekte (toxoplasmose), cytomegaal virus (CMV), geelzucht (hepatitis B), syphilis (lues), ...
  - o bepaling van het individuele risico voor mongolisme (Syndroom vn Down of trisomie 21) en, zo het bloedonderzoek in het tweede trimester gebeurt, open ruggetje (neurale buis defecten).
- Echografisch onderzoek: in ons land wordt gaat de verzekeraar RIZIV ervan uit dat dit onderzoek bij een normaal verlopende zwangerschap éénmaal per zwangerschapstrimester kan aangeboden worden. (Dat is niet in alle landen zo).
  - o De **eerste** trimester echografie kan, indien rond 11 tem 13 weken uitgevoerd gebruikt worden als screeningsmiddel
  - o De **tweede** trimester echografie (18 tot 22 zwangerschapsweken) wordt ook wel structurele echografie genoemd, omdat die onder andere tot doel stelt enkele belangrijke structurele afwijkingen probeert vast te stellen.
  - o De **derde** trimesterechografie: heeft vooral tot doel de groei te evalueren, en in mindere mate het foetale welzijn te beoordelen.

## **Principes van screening.**

Tijdens de zwangerschap kan de ultieme diagnose van een foetaal probleem pas gesteld worden door onderzoek van de foetus, met de onderzoeken hierboven genoemd. Het spreekt voor zich dat deze uiteraard niet allemaal aan alle zwangeren kunnen aangeboden worden, omdat:

- Medische: ze een zeker risico voor de zwangerschap inhouden, en
- Organisatorisch: ze erg tijdrovend zijn, een bepaalde expertise vereisen
- Economisch: ze erg duur zijn

Er moeten dan ook keuzes gemaakt worden op al deze vlakken. De zaak wordt uiteraard makkelijker indien men op één of andere wijze uit de bevolking dat deel kan selecteren wat een voldoende hoog risico heeft op de aandoening waar naar gezocht wordt. Deze fase van selectie

wordt het screenen genoemd. Op die manier resulteert het screeningsonderzoek in een zekere opbrengst ('yield', of screeningstest positief), voldoende groot om het ongemak van het screeningsonderzoek bij het grotere deel van de bevolking dat 'screeningstest negatief' was, te verrechtvaardigen.

Een van de langst bekende screeningstesten is het ondervragen van de patiënte: indien een ernstige, familiaal voorkomende aandoening vermeld wordt, zal men verdere stappen nemen. Ook is het algemeen bekend dat de leeftijd van de zwangere een rol speelt bij de kans op bepaalde chromosomen afwijkingen. Door middel van de ondervraging voor en bij het begin van de zwangerschap screenen we de patiënte op gekende "risicofactoren". Meestal verstaat men echter onder screeningsonderzoeken het verrichten van bijkomende maatregelen bij patiënten die door de ondervraging al niet geselecteerd werden, en dan onderworpen worden aan bvb. een bloedtest of een echografie.

Screenen is een zaak van alle partners, zowel de patiënte en haar partner, als al degenen die de zwangerschap begeleiden; de aanvullende onderzoeken horen thuis in handen van specialisten in de prenatale diagnostiek.

### Organisatie van screening:

Screenen is een individuele en maatschappelijke keuze. Eerst en vooral worden testen aan de patiënten voorgesteld, en deze kiezen zelf of ze daaraan wensen deel te nemen. Toch is het ook een maatschappelijke keuze: het is de maatschappij die er de kosten van draagt, en ook een antwoord moet hebben voor de gevolgen van afwijkende uitslagen. Op éézelfde wijze is het *voorwerp* van screening (welke aandoening men wenst op te sporen) wordt in feite door de ouders bepaald, namelijk die aandoeningen die door de toekomstige ouders als ernstig wordt ervaren. Uiteraard is het niet het individu alleen die dit bepaalt, maatschappelijke, ethische en ook sociaal-economische gegevens spelen een grote rol.

Welke *methode* er gebruikt wordt hangt af van de prevalentie van de aandoening en de kracht van de screeningstechniek. De kracht van de screeningstest beoordeelt men als volgt:

*(In de derde kolom wordt dit toegepast op screening voor Down syndroom)*

Sensitiviteit	Het percentage gevonden ware afwijkingen	Het percentage patiënten met Downsyndroom door de test opgepikt
Fout positieven	Het percentage fout positief geïdentificeerden	Het percentage dat positief screende maar geen Down syndroom had (en dus 'ten onrechte' verder onderzocht werd)
Specificiteit	Het percentage gevonden echt negatieven	Het percentage van als negatief gescreende patiënten bij wie er ook geen Down syndroom aanwezig was
Positief voorspellende waarde	De kans dat, bij positieve screeningstest, de aandoening er ook werkelijk is	De kans op de aanwezigheid van Down syndroom bij een positieve screeningstest

De test kan in theorie bestaan uit bvb. de aanwezigheid van *vooraf bestaande* risicofactoren (zoals leeftijd moeder, de aanwezigheid van een aandoening in de familie), maar met screenen

wordt in de dagdagelijkse omgang bedoeld, het werken met *risicofactoren* die pas *tijdens* de zwangerschap bekend worden. In ons land komt dat nu neer op het screenen met behulp van een bloedbepaling en/of op basis van echografische afwijkingen in het eerste of tweede zwangerschapstrimester. We nemen er voor de duidelijkheid het screenen voor mongolisme uit. Afsnijpunten definiëren wanneer een screeningstest positief wordt, en dus bijkomend onderzoek vergt om de diagnose daadwerkelijk te stellen, of tegen te spreken, is een moeilijke zaak. Het is het afwegen van de nadelen van de gevolgen van een diagnostische test, de kosten, en hoe “hoog” het screeningsonderzoek moet scoren: bij zeer ernstige aandoeningen kan men de lat erg hoog leggen.

### Screenen naar Down syndroom.

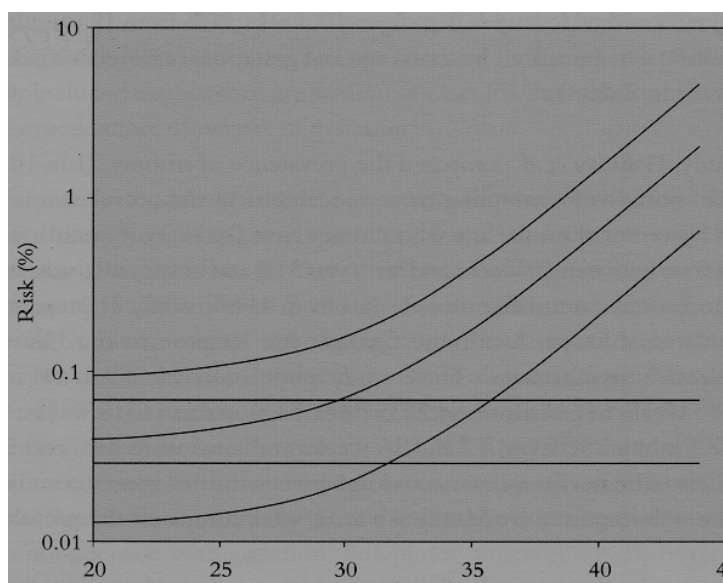
Down syndroom (mongolisme) of trisomie 21 is de meest voorkomende oorzaak van mentale retardatie. Deze personen hebben ook een typisch voorkomen: kortere nek, dikkere tong, scheve oogstand, breder en vlak gezicht, bredere handen met iets kortere vingers. Ze hebben meer kans op andere aangeboren afwijkingen zoals van het hart. De graad van handicap verschilt van patient tot patient, en dit kan niet voor de geboorte vastgesteld.

Mongolisme treft in het algemeen 1/600 zwangersschappen. De aandoening is niet te behandelen. Sommige paren wensen door prenatale diagnostiek zich voor te bereiden op de geboorte van een kindje met deze aandoening, anderen wensen de zwangerschap in dat geval te beëindigen. De diagnose van de aandoening wordt per definitie gesteld d.m.v. chromosomen onderzoek, wat tot op heden alleen via invasief onderzoek kan (dat wordt in de toekomst wel anders). Dit kan natuurlijk niet zomaar gebeuren bij elke zwangere: invasieve testen hebben ongewenste “neven”-effecten, niet alleen omwille van de inherente complicaties maar ook o.a. omwille van de kosten. Er wordt daarom ook een risico-bepaling gemaakt voor de individuele zwangere.

De risicofactoren voor deze aandoening zijn (en gelijk wordt besproken hoe aan de hand van deze factoren screeningstesten ontwikkeld werden):

VOOR de zwangerschap:

- de leeftijd van de moeder: (zie tabel). Ongeveer 30 % van de Down kinderen komen bij moeders boven de 36 jr.



## Leeftijdsgebondenrisico voor Down syndroom

Leeftijd (jr)	Trisomie 21 bij geboorte
20	1/1527
25	1/1352
30	1/895
35	1/356
37	1/218
38	1/167
39	1/128
40	1/97
41	1/73
42	1/55
45	1/23

- Familiale anamnese: vrouwen met een eerder kindje met Down hebben een hogere kans; bovendien zijn twee dergelijke kinderen in één gezin een erge belasting.

## TIJDENS de zwangerschap:

- serum onderzoek: in het bloed kunnen bepaalde hormonen gedoseerd worden, die ander waarden vertonen bij zwangerschappen met een Down foetus. In het geval van de zogenaamde TRIPLE test, gaat het om alfa-foetoproteïne (AFP), oestriol (E3) en humaan chorion gonadotrofine (HCG) bepaald op ongeveer 16 zwangerschapsweken. Een computerprogramma berekent op basis daarvan een individueel risico op het hebben van een baby met Down. Eens het risico groter is dan 1/250 wordt een diagnostische test uitgevoerd. Met een afsnijpunt van 5 % patiënten die een bijkomende diagnostische test krijgen (screen positief), worden ongeveer 60 % van de Down's babies geïdentificeerd. Positief voorspellende waarde: 2,6 %.
- Echografie in het eerste trimester: via de meting van de zogenaamde foetale nekplou (nuchal translucency) tussen 11 en 14 weken spoort dit onderzoek Down syndroom, maar ook andere chromosomale afwijkingen, hartafwijkingen en heel wat andere syndromen. vroegtijdig op. Met eenzelfde afsnijpunt van 5 % screenpositieven worden reeds 75 % van de aangetaste fetussen opgespoord. Nog recenter werd dit onderzoek verfijnd door na te gaan of het foetale neusbeentje aanwezig is, maar dit is nog niet gevalideerd. Dit onderzoek kan enkel goed uitgevoerd worden met hoog geavanceerde toestellen en door daarvoor speciaal opgeleide en gecertificeerde personen.
- De nekplouidikte meting kan geassocieerd worden met een bloedonderzoek in dezelfde periode, waarbij het HCG en een ander eiwit (PAPP-A) wordt gemeten. Op die manier wordt bijna 90 % van de boven genoemde afwijkingen opgespoord (voor nog steeds hetzelfde aantal screen positieven, maar uiteraard op die manier ook wel heel wat meer geld). Het voordeel van deze gecombineerde aanpak is dat die snel kan gebeuren: bloed wordt genomen, en tijdens de bepaling in het laboratorium gebeurt de echografie (One-Stop Clinics for Assessment of Risk (OSCAR)- clinic. Apart uitgevoerd, wat omslachtiger is, kan het nog beter: de optimale leeftijd voor de bloedbepaling en de echografie vallen niet echt samen. Ruwweg kan met stellen dat samen met de leeftijd de positief voorspellende waarde van deze test 3,7% is.
- Echografie in het tweede trimester: er bestaan heel wat tekenen die onrechtstreeks op Down kunnen wijzen. Dit is wat verlaten als screeningsmethode, want op die manier komt de diagnose erg laat.

In ons land wordt vooral gebruik gemaakt van de triple test en de nekplooidikte meting (al dan niet met eerste trimester serum screening).



Nekplooi dikte meting.

Er kan ook gescreend worden voor andere aandoeningen, zoals het optreden van neurale buisdefecten (open ruggetje), infectieziekten zoals rubella, syphilis, HIV, hepatitis, Toxoplasmose en Cytomegaal Virus. Dit zijn allemaal aandoeningen die ernstige gevolgen voor het latere kind kunnen hebben.

Maatschappelijke en ethische aspecten.

Screening heeft een paradoxaal effect: op populatieschaal: het programma brengt in eerste instantie vooral voordeel voor de populatie. Anderzijds moet men er per definitie grote aantallen patiënten mee belasten met een onderzoek, zonder dat ze daar als individu voordeel van hebben. Men probeert vooral het aantal vals positieven laag te houden (patiënten die door de test opgepikt worden, maar de aandoening dan toch niet hebben), zonder daarom het voordeel op grote schaal uit het oog te verliezen: een hoge sensitiviteit (zoveel mogelijk afwijkingen op te sporen met de test). Er wordt in dit verband onvermijdelijk een kosten – effectiviteitsanalyse gemaakt. Hier spelen financiële overwegingen een rol: de kosten van de screeningstest, de daaruit voortvloeiende onderzoeken, en eventuele oplossing van het probleem dienen allemaal in rekening gebracht. In theorie wordt dit afgewogen tegen de kosten teweeg gebracht door het optreden van de aandoeningen. In het geval van Down en de andere congenitale afwijkingen, wordt wel aangenomen dat dergelijke rekensom onethisch is. De maatschappij heeft echter geoordeeld dat het opsporen van de aandoeningen op zich een voldoende effectiviteit zijn. Er is echter ook een “medische kost” of keerzijde aan een screeningsprogramma: screen positieve patiënten dienen verder onderzoek te ondergaan, dat op zichzelf risico's inhoudt (zie aldaar). Screeningsonderzoek brengt veel angst en ongerustheid mee, tijdens het wachten op de uitslag, maar vooral bij een positieve screeningstest. Dit wordt in belangrijke mate voorkomen door een goede informatie vooraf. Elke screeningstest dient dus per definitie met de patiënte vooraf besproken worden, en zij dient daarmee in te stemmen. De patiënte is geenszins verplicht dit onderzoek te doen, en de indruk mag zeker niet ontstaan alsof men zoekt naar maatschappelijk onaanvaardbare aandoeningen. Integendeel, een positieve test betekent geenszins dat de zwangerschap dient afgebroken te worden.

### **De tweede trimester echografie.**

Bij een normaal verlopende zwangerschap wordt in ons land het verrichten van een mid-trimester echografie aangeboden. Dit is een onderzoek dat verricht wordt door elke gynecoloog. Hierbij wordt de foetale structuur systematisch doorgelicht met ultrageluid. Een aantal standaarddoorsneden worden gemaakt. Tussen 18 en 22 weken worden de foetale anatomische structuren het makkelijkst bekeken, vooral het foetale hart. Ook wordt de groei geobjectiveerd

door het meten van het hoofd, buikomtrek en dijbeentje, en wordt de ligging van de moederkoek en het volume vruchtwater bepaald.

Wanneer een afwijking vermoed of niet uitgesloten kan worden, of bij bepaalde risicogroepen wordt de patiënte verwezen naar de zogenaamde derde lijn, waar gespecialiseerde artsen dit onderzoek zullen herhalen en eventueel aanvullen met bijkomende diagnostische testen. Deze centra bieden meestal ook de mogelijkheid aan om het nodige overleg te kunnen plegen met geneesheren betrokken bij de behandeling van eventueel vastgestelde afwijkingen (multidisciplinair team).

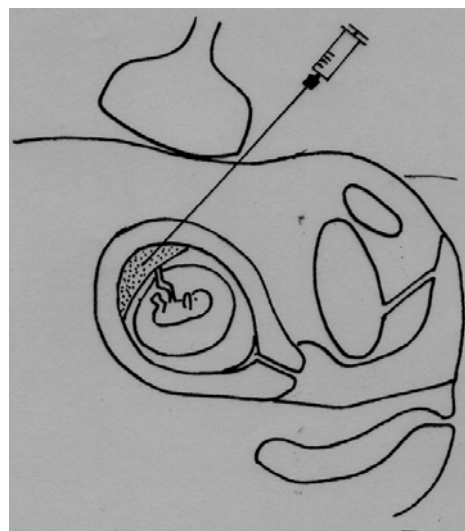
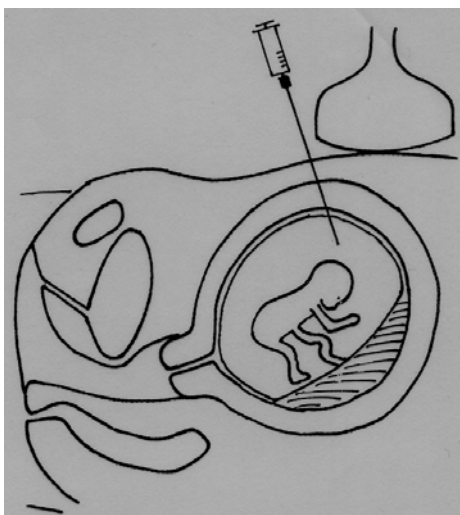
Echografie is een erg overschat medium. Met een sonde wordt geluid in de buik gestraald, en de reflecties ervan worden weer opgepikt. Dit maakt 2 tot zelfs 3-dimensionele beelden mogelijk. De performantie van het onderzoek hangt dan ook vanzelfsprekend af van de kwaliteit van het gebruikte toestel, maar uiteraard zijn er beperkende factoren uitgaande van de operator en de patiënte. Obesitas is met name een moeilijkheid. Maar zelfs in een ideale situatie worden aandoeningen gemist. Ten eerste zijn niet alle aandoeningen met bepaalde structurele afwijkingen geassocieerd, maar sommige aandoeningen worden ook pas laat duidelijk.

### Diagnostische testen.

Bij sommige zwangeren met een verhoogd risico is bijkomend onderzoek nodig. Men kan een chromosomen bepaling doen door cellen van de foetus te bekomen. Dit kan op volgende manieren:

#### 1. Vruchtwater punctie (amniocentese)

Onder echografische begeleiding wordt een fijne naald op een daartoe geschikte plek in de vruchtzak gebracht. Men probeert de moederkoek te vermijden – dat is echter niet altijd mogelijk; het is ook niet zeker of dit meer complicaties geeft. Verdoving is niet nodig. Er wordt een beperkte hoeveelheid vruchtwater geaspireerd, minder dan 10 % van het volume aanwezig. In dat vruchtwater zitten afgeschilferde huidcellen die kunnen onderzocht worden of gekweekt. Ook kan men in dat staal bepaalde stoffen bepalen die stijgen bij de aandoening waarnaar men zoekt (bv AFP bij open ruggetje). Puncties worden meestal na 15 weken uitgevoerd, omdat de kans op complicaties dan kleiner is. Na het onderzoek wordt een beperkte periode van rust ingelast, hoewel het niet bekend is of dat enig nut heeft. Voornaamste complicaties zijn ongemak en vochtverlies (vruchtwaterlek). De meeste van deze verdwijnen vanzelf, met rust. Het risico op *zwangerschapsverlies* is in ervaren handen 0,5 – 1,0 %. In onervaren handen is dat een stuk hoger. Lekken komen vaker voor, subklinisch (niet duidelijk zichtbaar); klinische “lekken” herstellen in de meeste gevallen. Persistierende lekken kunnen nu ook met een zekere mate van succes behandeld worden.



Amniocentese (L) en vlokcentest via abdominale weg (R).

## 2. Vlokcentest (chorion villus sampling).

Men kan ook foetale cellen bekomen door de vlokken van de placenta te biopteren. Onder echobegeleiding wordt een instrument of naald in de placenta gebracht. Dit kan zowel abdominaal (met naald) of vaginaal (met katheter of fijn tangetje). Dit onderzoek kan veel vroeger gebeuren, vanaf 10 liever 11 weken (tijdstip afhankelijk van wat gewenst wordt). Vaak wordt beweert dat dit meer zwangerschapsverlies veroorzaakt, maar die berekening is niet eenvoudig. Rond dat tijdstip is er nog heel wat spontaan zwangerschapsverlies (miskraam). Centra met veel ervaring (en voor deze test zijn er dat echt niet veel) halen in feite vergelijkbare nettocijfers, en bieden beide onderzoeken dan ook als gelijkaardig alternatief aan. Behalve een zwangerschapsverlies van ongeveer 1 %, is er nog steeds de onduidelijkheid of deze tekst het risico op “wijnvlekken” niet doet stijgen.

3. Zeldzame keren worden andere onderzoeken verricht, zoals het foetale bloedonderzoek na het aanprikken van de navelstreng, of een biopsie van de foetus.

Welk onderzoek juist dient te gebeuren hangt af van het tijdstip waarop de indicatie gesteld wordt en wat er juist gezocht wordt; ook de voorkeur van de patient en arts spelen een rol. Er is dus geen éénvoudig antwoord op deze vraag te geven. Voor elk van deze onderzoeken wordt de patiente door bvb. een geneticus of andere arts ingelicht over het verloop van het onderzoek, de geassocieerde risico's, de te verwachten wachttijd op het resultaat, de wijze waarop dit zal meegedeeld worden, en ook wat de beperkingen zijn van het onderzoek.

## Chromosoomafwijkingen.

Sommige afwijkingen in het erfelijk materiaal zijn zichtbaar op het niveau van de chromosomen. De meest gekende er van is het Down syndroom, waarbij de aangetaste persoon drie chromosomen 21 heeft i.p.v. twee; intussen van 46 heeft de persoon 47 chromosomen. Daarnaast zijn er ook een aantal afwijkingen ter hoogte van de genen (de eenheid van genetische informatie). Meer dan 6000 afwijkingen waarbij één enkel gen is betrokken werden al beschreven; multigenetische afwijkingen zijn nog frequenter. De voorgeschiedenis van een kind met een bepaalde van deze aandoening is meestal de aanleiding tot prenataal onderzoek. Omdat mensen vaak vragen hebben naar de overerfbaarheid van dergelijke monogenetische (mendeliaanse) wordt hier toch kort een overzicht gegeven van de klassering van deze aandoeningen. Deze worden ingedeeld in

- Autosomale recessieve aandoeningen
  - o Mucoviscidose
  - o Adrenogenitaal syndroom
  - o Stofwisselingsziekten zoals galactosemie, stapelziekten
- Autosomale dominante aandoeningen
  - o Myotone dystrofie
  - o Neurofibromatose
  - o Huntington
  - o Bepaalde kwaadaardige aandoeningen
- X-gebonden recessieve aandoeningen
  - o Duchenne spierdystrofie

- Hemofilie
- Fragiele X

Er zijn 23 paar chromosomen, zijnde 22 paar autosomen en één paar geslachtschromosomen. In het geval van een monogenetische aandoening is het afwijkende gen aanwezig op één of beiden van het chromosomen paar.

Autosomale dominante aandoeningen: de chorea van Huntington.

Wanneer de ziekte tot uiting komt bij de aanwezigheid van slechts één afwijkend gen op de autosomen wordt de ziekte dominant genoemd. Huntington is daar een voorbeeld van; de ziekte uit zich maar tussen 35 – 50 jaar; zenuwcellen in de hersenen sterven vroegtijdig af, en leidt tot onwillekeurige bewegingen, spraak- en slikstoornissen. Ook zijn er psychiatrische verschijnselen met karakter veranderingen, mentale achteruigang tot dementie. Het is een zeer langzaam aftakelingsproces. Ze kan niet genezen worden, wel in wisselende mate opgevangen. Bij deze aandoeningen is de kans op overerving 50 %, ervan uitgaande dat één van de ouders het gen op één van de chromosomen draagt. Vermits elk kind de helft van de chromosomen krijgt van beide ouders, heeft het dus één kans op twee dat het het aangetaste gen mee ontvangt van de aangetaste ouder.

Autosomale recessieve aandoeningen: mucoviscidose

Sommige ziekten komen slechts klinisch tot uiting indien het afwijkende gen op beide chromosomen te vinden is. In dat geval noemt men de aandoening recessief. Het best gekende voorbeeld is dat van mucoviscidose of taaislijmziekte. Dit is een stoornis in de slijmk. Vermits de chromosomen van het kind voor de helft van de vader en de moeder afkomstig zijn hangt het hebben van de ziekte af van het al dan niet ontvangen van twee maal het aangetaste gen. De kans op overerving is één op vier; dragerschap treedt op bij de helft van de kinderen.

In dit voorbeeld gaan we uit van het feit dat zowel de vader als de moeder drager zijn van het betreffende gen; bij hen komt de ziekte niet tot uiting. We zijn trouwens allemaal drager van een heel aantal van dergelijke recessieve aandoeningen, zonder het te weten. Die ziekte zal maar opduiken als je ook een partner treft die drager is, en als het kind dan ook nog beide aangetaste genen ontvangt. De kans voor het eerste is wel groter bij huwelijken tussen bloedverwanten, of voor ziekten die erg vaak voorkomen.

Geslachtsgebonden recessieve aandoening: het fragiele X syndroom.

Genen gelegen op de geslachtschromosomen kunnen ook afwijkingen vertonen. Deze aandoeningen worden meestal recessief overgeërfd. Bij vrouwen zijn er twee X chromosomen, en wanneer één gen nog normaal is, wordt de aandoening niet tot uiting gebracht, en gaat het om symptoomsloze dragers. Mannen hebben echter maar één X chromosoom, en eraanast nog een Y; het afwijkende gen op het X chromosoom komt dus altijd tot uiting.

Fragiele X is een belangrijke oorzaak van mentale handicap. Jongens met deze aandoening hebben lang gezicht met grote kin, afstaand oren en een hoog voorhoofd. De graad van handicap is wisselend. Gedragsproblemen komen voor in de kinderjaren, om meestal te verdwijnen na de puberteit.

Wanneer een moeder DRAAGSTER is van de aandoening, dan zal een dochter één kans op twee hebben dat ze draagster wordt, en een zoon één kans op twee hebben dat die ook de aandoening hebben.