

Nevenbevindingen NIPT

In gesprek met de zwangere

Anneke Vulto-van Silfhout
Klinisch geneticus i.o.

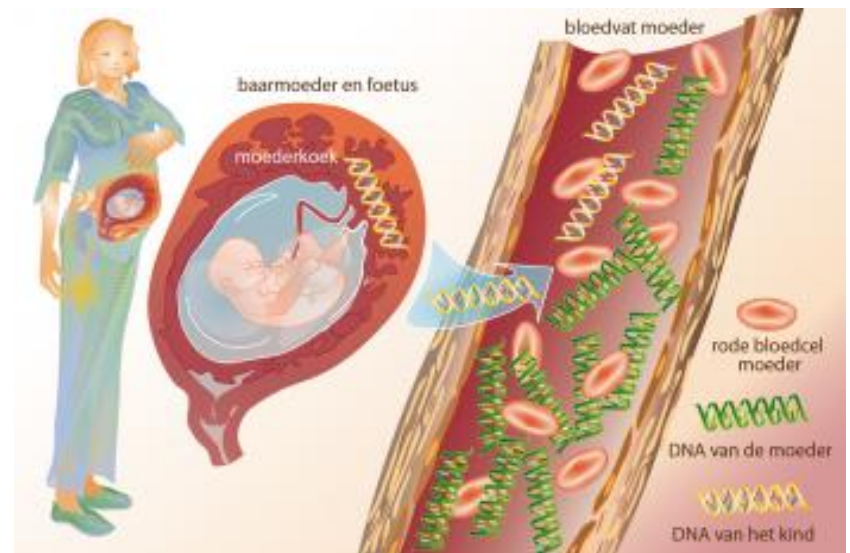
Regionale bijeenkomst Stichting Prenatale screening regio Nijmegen
27 november 2017

Overzicht TRIDENT-2 (tot 1-10-2017)

- MUMC+ en RUMC
- 9,056 NIPT afgerond
- Keuze ten aanzien van nevenbevindingen:
 - 76% +
 - 24% -
- Afwijkingen:
 - Aanwijzingen voor trisomie 13, 18 of 21: n=49 (0,5%)
 - Aanwijzingen voor nevenbevinding: n=26 (0,4%)

Casus 1

- 33-jarige, G2P1, 12 weken zwanger
- Nevenbevinding NIPT:
 - Aanwijzingen voor ± 12 Mb deletie 5q, mogelijk 5q14

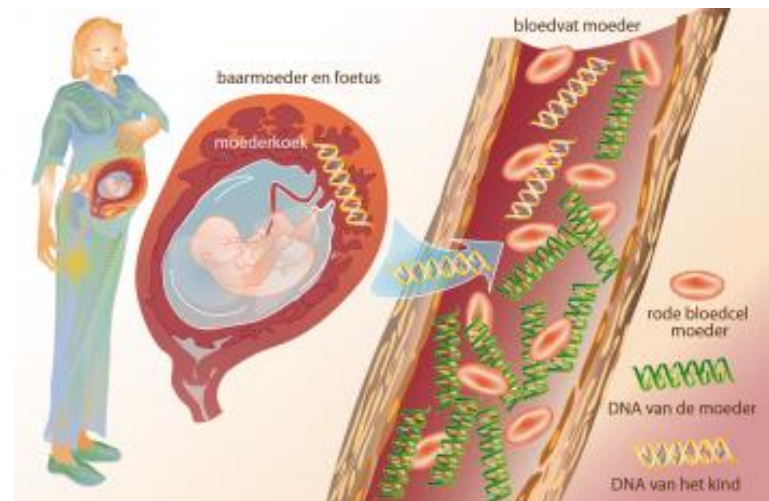


Communicatie

- Pretest counseling via verloskundige inclusief nevenbevindingen
- Uitslag naar verloskundige
- Laboratoriumspecialist neemt contact om met klinisch geneticus
- Klinisch geneticus geeft toelichting aan verloskundige
- Verloskundige licht zwangere in
- <2 dagen vervolgggesprek bij klinisch geneticus & gynaecoloog

Mogelijke oorzaken nevenbevinding

- Kind
 - Volledig/mozaiek
 - Uniparentale disomie
- Placenta
 - Volledig/mozaiek
- Moeder
 - Maternale CNVs
 - Mozaiek chromosoomafwijking
 - Tumor
- Onverklaard
 - Test artefact
 - Vanishing twin
 - Vitamine B12 deficiëntie



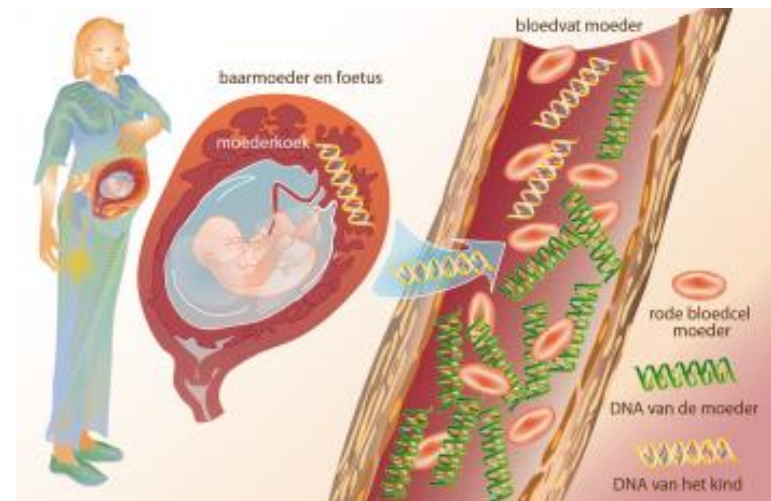
Literatuurstudie

- 5q14 deletie syndroom
- *MEF2C* gen
- Ernstige verstandelijke beperking, afwezige spraak, stereotypie, epilepsie, hersenafwijkingen
- Circa 50 kinderen beschreven



Mogelijke oorzaken nevenbevinding

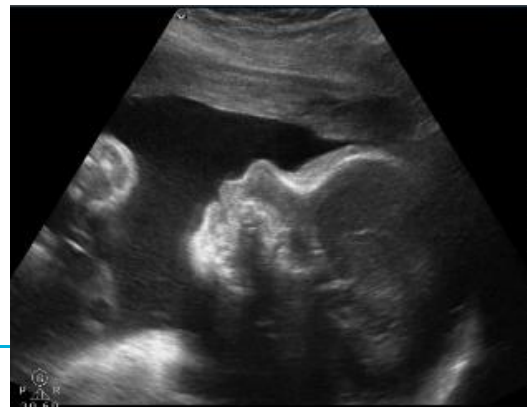
- Kind
 - Volledig/mozaiek
 - Uniparentale disomie
- Placenta
 - Volledig/mozaiek
- Moeder
 - Maternale CNVs
 - Mozaiek chromosoomafwijking
 - Maligniteit
- Onverklaard
 - Test artefact
 - Vanishing twin
 - Vitamine B12 deficientie



In de spreekkamer

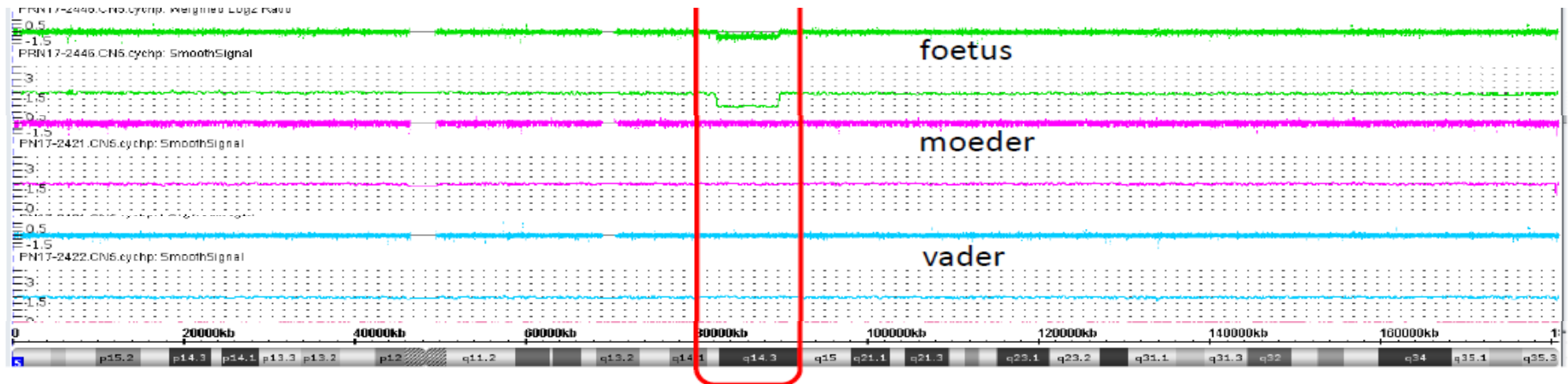


- Nevenbevinding mogelijk deletie bij kind
- Mogelijke vervolgonderzoeken:
 - Uitgebreid echoscopisch onderzoek bij 16 en 20 weken: niet zinvol
 - Vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken
 - Chromosomenonderzoek bij moeder
 - (Onderzoek placenta)



Uitslag vruchtwaterpunctie

- 7,3 Mb deletie 5q14 bij kind, inclusief *MEF2C*
- *De novo*



Vervolg

- Echoscopisch onderzoek: geen duidelijke afwijkingen
- Ouders kiezen voor beëindiging van de zwangerschap
- Schouwing: geen evidente dysmorfie

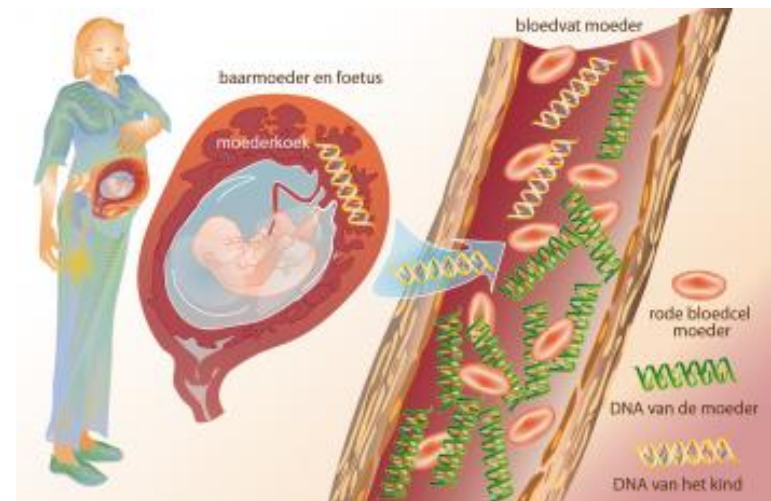
Casus 2

- 23-jarige, G1P0, 17+6 weken zwanger
- Nevenbevinding NIPT:
 - Aanwijzingen voor trisomie 16



Mogelijke oorzaken nevenbevinding

- Kind
 - Volledig/mozaiek
 - Uniparentale disomie
- Placenta
 - Volledig/mozaiek
- Moeder
 - Maternale CNVs
 - Mozaiek chromosoomafwijking
 - Maligniteit
- Onverklaard
 - Test artefact
 - Vanishing twin
 - Vitamine B12 deficientie



Literatuurstudie

Outcomes	Outcomes by subgroup	
	MT 16	CPM
Obstetric		
Gestational hypertension or preeclampsia	36.7% (11/30)	41.7% (5/12)
Gestational diabetes	6.7% (2/30)	0.0% (0/12)
PPROM	16.7% (5/30)	0.0% (0/12)
Preterm birth	70.0% (21/30)	75.0% (9/12)
Cesarean delivery	70.0% (21/30)	83.3% (10/12)
Neonatal		
GA at delivery (weeks)	34.7 (28.1–40.0)	33 (24.0–38.7)
Birth weight <10th percentile	76.7% (23/30)	66.7% (8/12)
NICU admission	86.7% (26/30)	91.7% (11/12)
Congenital anomalies		
Any anomaly	70.0% (21/30)	33.3% (4/12)
≥2 anomalies	46.7% (14/30)	16.7% (2/12)
Ocular	3.3% (1/30)	8.3% (1/12)
ENT	6.7% (2/30)	8.3% (1/12)
Any cardiac	66.7% (20/30)	33.3% (4/12)
CCHD ^c	20.0% (6/30)	0.0% (0/12)
Pulmonary	3.3% (1/30)	0.0% (0/12)
Gastrointestinal	10.0% (3/30)	0.0% (0/12)
Genitourinary	23.3% (7/30)	8.3% (1/12)
Musculoskeletal	30.0% (9/30)	0.0% (0/12)
Central nervous system	16.7% (5/30)	0.0% (0/12)

In de spreekkamer

- Patient neemt de dag ervoor alvast telefonisch contact op
- Nevenbevinding kan in placenta zitten of in mozaiek aanwezig zijn bij het kind, ernst niet te voorspellen
- Gesprek met medisch maatschappelijk werkende
- Vruchtwaterpunctie brengt geen zekerheid



Vervolg

- Uitslag vruchtwaterpunctie: trisomie 16 niet aangetoond
- GUO 20 weken: geen afwijkingen
- Advies groeiecho's
- Blijvende onzekerheid

Casus 3

- 31-jarige, G1P0, 13+2 weken zwanger
- Nevenbevinding NIPT:
 - Aanwijzingen voor trisomie 15

Mogelijke oorzaken nevenbevinding

- Placenta
- Mozaiek trisomie 15:
 - IUGR, oligohydramnion, congenitale hartafwijkingen, andere aangeboren afwijkingen (onder andere darm, ribben, nier, hersenen, genitaal), faciale dysmorfie.
 - Ernst niet goed te voorspellen op basis van percentage mozaiek
- Uniparentale disomie
 - Prader-Willi syndroom (maternaal)
 - Angelman syndroom (paternaal)

Uitslag vruchtwaterpunctie

- FISH en karyotypering: geen aanwijzingen voor mozaiek trisomie 15
- SNP array bij kind en ouders: maternale uniparentale disomie
- Conclusie: Prader Willi syndroom
- Vervolg: ouders kiezen voor beëindiging van de zwangerschap
- Herhalingskans laag

Casus 4

- 29-jarige, G3P1A1, 14 weken zwanger
- Nevenbevinding NIPT:
 - Aanwijzingen voor partiele duplicaties en deleties van meerdere chromosomen

Multipele chromosomafwijkingen

- Kan wijzen op maternale maligniteit
 - ~20-40%
 - Onder andere lymfomen, leukemie, darmkanker, eierstokkanker, ...
 - Vastgesteld 3-39 weken na NIPT
- (Deels) bij kind
- Ook beschreven bij vitamine B12 deficiëntie

Vervolgonderzoeken

- Oriënterend onderzoek door oncoloog, laboratoriumonderzoek inclusief CEA, echo mama en buikorganen: geen afwijkingen
- Array moeder: arr(1-22,X)x2
- Vruchtwaterpunctie:
 - QF-PCR: rsa(13,18,21)x2,(X,Y)x1
 - Array: arr(1-22)x2,(X,Y)x1
- Vervolg:
 - NIPT herhalen?
 - Vervolgonderzoek na zwangerschap?

Casus 5

- 28-jarige, G1P0, 12+6 weken zwanger
- Nevenbevinding NIPT:
 - Aanwijzingen voor duplicatie 22q11.2

22q11.2 duplicatie

- Distale 22q11.2 duplicatie syndroom: variabele klinische expressie van vrijwel asymptomatisch tot ontwikkelingsachterstand en dysmorfie
- Vervolgonderzoek:
 - Array ouders: distale 22q11.2 duplicatie bij moeder
- Vervolg:
 - Ouders zien af van invasieve diagnostiek
 - Bij ontwikkelingsachterstand of aangeboren afwijkingen kan array bij kind verricht worden

Overzicht nevenbevindingen RUMC

- 21 nevenbevindingen:
 - 9x trisomie anders dan 13, 18 of 21
 - 10x structurele afwijking
 - 2x aanwijzingen maligniteit
- Vervolgonderzoek
 - 14x vruchtwaterpunctie
 - 4/14 (29%) bevestigd
 - 10/14 (71%) oorzaak blijft onduidelijk, advies groeiecho's
 - 5x onderzoek bij ouder(s)
 - 2/5 (40%) bevestigd
 - GUO bij 16 en 20 weken: 4x

Nevenbevindingen TRIDENT-1

- 41 nevenbevindingen
 - 10x foetaal (25%)
 - 22x placentair (55%)
 - 1x maternale CNV (2,5%)
 - 7x onverklaard (17,5%)
 - 1x TOP zonder follow-up

Pretest counseling



Take home messages

- Nevenbevindingen kunnen ernstige aandoeningen detecteren
- Meerderheid van nevenbevindingen wordt niet bij het kind teruggevonden
- Veel onrust bij zwangeren, vaak blijvende onzekerheid ook na vervolgonderzoek

Acknowledgements

- Klinisch genetici
- Gynaecologen
- Laboratoriumspecialisten
- Maatschappelijk werkenden
- Echoscopisten
- Verloskundigen: De Vlinder, Tilburg

TRIDENT-1

