

Patient Care 2001; 28 (1): 25-30

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

## Klinische genetica (11): trisomie 13 en trisomie 18

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

Dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost, Nederland, Maastricht

Redactionele coördinatie:

K. Wils

chromosoomafwijkingen (*chromosome aberrations*) – trisomie (*trisomy*)

De bekendste numerieke chromosoomafwijking is trisomie 21, ofwel Downsyndroom (zie een volgend artikel). Kinderen met trisomie 13 (vroeger ook wel syndroom van Patau genoemd) of trisomie 18 (het vroegere syndroom van Edwards) zijn veel minder bekend omdat ze in de regel niet lang overleven en maar kort thuis kunnen zijn. De huisarts wordt dus niet vaak met één van deze afwijkingen geconfronteerd. Wel kan hij van de familie vragen over de erfelijkheid van de ziekte krijgen als na prenatale diagnostiek trisomie 13 of 18 wordt vastgesteld, of als een kind met één van deze afwijkingen wordt geboren.

### Epidemiologie

Numerieke chromosoomafwijkingen komen bij ongeveer 0,5% van de pasgeborenen voor; in 0,4% van de gevallen gaat het om afwijkingen van de autosomen – de nummers 1 tot en met 22 – in 0,1% van de geslachtschromosomen (zie de artikelen in het september-, oktober- en novembernummer). Zoals bekend wordt bij ten minste de helft van de spontane abortussen een chromosoomafwijking vastgesteld. Bij de levendgeborenen kennen we maar weinig numerieke chromosoomafwijkingen. De meest voorkomende zijn trisomie 21, 18 en 13 – in die volgorde. Er is een verband met de leeftijd van de moeder. Trisomie 21 komt voor bij ongeveer 1:800 pasgeborenen (ruim 200 kinderen per jaar in Nederland), trisomie 18 bij ongeveer 1:8.500 kinderen en trisomie 13 bij ongeveer 1:17.000.

### EXPRESINFORMATIE

**Trisomie 13 of 18 wordt vaak ontdekt tijdens de zwangerschap door een vlokcentest of vruchtwaterpunctie. Ook een echografie kan enkele kenmerkende eigenschappen, zoals een vertraagde groei, aan het licht brengen.**

### Presentatie tijdens de zwangerschap

• **Als diagnose na een vlokcentest of vruchtwaterpunctie.** Als wegens de leeftijd van de moeder een vlokcentest verricht wordt, kan het paar met een uitslag van trisomie 13 of 18 geconfronteerd worden. Trisomie 18 in de vlokken kan een vals-positieve bevinding zijn en hoeft niets over de baby te zeggen. In deze situatie zorgen een echo-onderzoek en een vruchtwateronderzoek voor bevestiging. Groeiachterstand is één van de vroege kenmerken van een kind met trisomie 18. Een structureel hartgebrek en een opvallende stand van de vingers kunnen de diagnose helpen bevestigen. Wegens de leeftijd van de moeder of omdat uit de triple-test of nekplooiemeting een verhoogd risico is gebleken, wordt soms vruchtwater afgenomen. Als bij dit onderzoek trisomie 13 of 18 wordt gevonden, is er geen twijfel meer mogelijk. Wel wordt soms een mozaïekpatroon gevonden met ook cellen met een normaal chromosoompatroon. Echo-onderzoek kan dan aangewezen zijn om structurele afwijkingen op het spoor te komen. Een goede voorlichting aan de ouders is van groot belang; de huisarts kan hierbij betrokken zijn of worden, evenals de verloskundige.

Er zijn diverse handelingsopties. Vaak overweegt men een zwangerschapsafbreking. De optie om de zwangerschap niet af te breken maar uit te dragen, is evenwel ook aan de orde bij deze – in principe letale – aandoeningen. Er zijn paren die meer gebaat zijn bij een ‘natuurlijke’ evolutie.

• **Als echoscopische afwijkingen worden gevonden.** Kinderen met trisomie 13 of 18 kunnen tijdens de zwangerschap opvallen door een vertraagde groei (vooral bij trisomie 18) en/of structurele afwijkingen (beide groepen). Kenmerkende echoafwijkingen bij trisomie 13 zijn een open lip of open verhemelte, een hartafwijking, een omfalokèle en extra pinken; soms doet zich een milde groeivertraging voor. Kenmerkend voor trisomie 18 zijn een groeiachterstand, een hartgebrek en ‘overrijdende’ pinken en wijsvingers. Bij een vermoeden van trisomie 13 of 18 wordt met het paar de afname van vlokken of vruchtwater besproken. De waarschijnlijkheidsdiagnose kan dan bevestigd worden.

Als de diagnose na een zwangerschapsduur van 24 weken gesteld wordt, is het volgens de Nederlandse wetgeving niet meer toegestaan de zwangerschap af te breken. Toch kan een diagnose nog belang hebben om te anticiperen op de bevalling en de periode daarna. Een sectio kan beter vermeden worden omdat de prognose quoad vitam voor de baby slecht is.

Er bestaat een oudernetwerk dat aanstaande ouders kan begeleiden. Via de Federatie van Ouderverenigingen (en de klinisch-genetische afdelingen) is een boekje over trisomie 18 verkrijgbaar.



**Afbeelding 1** – Pasgeborene met trisomie 13: gelaat met de schisis en het hypotelorisme (a) en de postaxiale polydactylie (b).

### Casus trisomie 13

Met spoed werd de huisarts geconsulteerd door de verloskundige. Zojuist had zij de partus begeleid van Mirjam, 33 jaar oud. Bij het dochtertje, Anja, werden meerdere aangeboren afwijkingen gediagnosticeerd. Het meisje woog bij een a terme zwangerschap 2.900 gram en had een Apgarscore van 7 na 5 minuten. De familieanamnese was blanco, deze eerste graviditeit en partus waren ongestoord verlopen. De moeder had geen medicijnen gebruikt tijdens de zwangerschap en was niet ziek geweest.

Het kind vertoonde inderdaad multipale congenitale malformaties: twee huiddefecten (cutis aplasia) op het occiput, een cheilognathopalatoschisis en postaxiale polydactylie (zie afbeelding 1a en 1b). Over het hart werd links parasternaal een luide systolische soufflé gehoord. De huisarts stuurde het kind in naar het lokale ziekenhuis vanwege het vermoeden van een chromosoomafwijking, waarschijnlijk trisomie 13.

Dit vermoeden werd door de kinderarts bevestigd en met spoed werd chromosoomonderzoek ingezet. De uitslag was inderdaad trisomie 13. Anja leefde 5 dagen en overleed aan de gevolgen van een ernstige structurele hartafwijking. Twee jaar later kregen Mirjam en haar man Peter een gezonde zoon, Maarten. Tijdens deze tweede zwangerschap werd een vlokkentest verricht; het karyogram was normaal mannelijk, 46,XY.

### EXPRESINFORMATIE

**Kenmerkend voor trisomie 13 zijn afwijkingen aan het gezicht en de handen. De meeste kinderen hebben ook structurele hartafwijkingen. Kinderen met trisomie 18 vallen uiterlijk minder op, al zijn er vaak handafwijkingen. Hartafwijkingen zijn ook hier de regel. De prognose van beide aandoeningen is erg slecht.**

## Klinisch beeld

Vooral als er geen vertraagde groei is waargenomen en als er geen structurele afwijkingen zijn gevonden met een (al dan niet 'pret'-) echo, kan de geboorte van een kind met trisomie 13 of 18 tot grote schrik en bezorgdheid leiden. We geven een overzicht van de kenmerken van trisomie 13 en trisomie 18.

### • Trisomie 13

Kenmerkend zijn midfaciale afwijkingen zoals een dubbelzijdige lip- en verhemeltespleet, die qua locatie en uitbreiding kan variëren tot een middenlijnschisis met een kleinere afstand tussen de ogen (hypotelorisme) en met microftalmie, en zelfs tot een middenlijnschisis met ontbrekende neus en cyclopie. Holoprosencefalie is de hersenaanlegstoornis die bij een dergelijk gelaat gevonden wordt ("the face predicts the brain"). Deze stoornis wordt gekenmerkt door het uitblijven van de normale splitsing in 2 hemisferen.

Een extra pink en smalle hyperconvexe nagels zijn typische bevindingen aan de handen en op het achterhoofd komt vaak cutisaplasie voor. Structurele hartgebreken (ventrikelseptumdefect, open ductus Botalli, atriumseptumdefect en dextrocardie) worden bij 80% van de kinderen gevonden. Verder komen verschijnselen voor als een cystisch hygroom (21%), nierafwijkingen (bijvoorbeeld polycysten in 30% van de gevallen), hypoplastische ribben en viervingerplooï. Ook vindt men soms spina bifida en het Arnold-Chiari-complex (zie kader), omfalokèle (18%) en cryptorchisme. De zwangerschap duurt gemiddeld 40 weken en het geboortegewicht valt met gemiddeld 2.600 gram net binnen de normale percentiellijnen.

De prognose van de kinderen met trisomie 13 is slecht, met een sterftcijfer van vrijwel 100%; de gemiddelde levensduur bedraagt slechts 2,5 dagen. 65% van de kinderen sterft vóór de derde maand, 85% in het eerste jaar, 95% vóór het derde jaar. Uit een ander onderzoek bleek zelfs dat 95% van de kinderen geen zes maanden overleeft. Bij de kinderen die enige tijd leven is een zeer ernstige ontwikkelingsvertraging duidelijk.

**Tabel 1**  
**Symptomen trisomie 13 en 18**

• Trisomie 13	• Trisomie 18
midfaciale afwijkingen holoprosencefalie extra pinken en/of kleine tenen cutisaplasie op het achterhoofd structurele hartafwijkingen cystisch hygroom nierafwijkingen hypoplastische ribben spina bifida Arnold-Chiari-complex omfalokèle cryptorchisme	intra-uteriene groeiachterstand te laag geboortegewicht. kleine aangezicht met relatief groot neurocranium prominerend occiput schisis neuralebuisdefect omfalokèle oesophagusatresie (met fistel naar de trachea) één arteria umbilicalis korte sternum structurele hartafwijkingen hernia diafragmatica nierafwijkingen choroïdplexuscysten afwijkingen aan handen en voeten

### • Trisomie 18

Al vóór de achttiende zwangerschapsweek is er een groeiachterstand (IUGR of *intra-uterine growth retardation*); de kinderen worden met een te laag gewicht geboren. In een optimaal scenario wordt dit probleem gesignaleerd door de prenatale zorg, zodat deze kinderen niet thuis geboren worden, maar in het ziekenhuis.

De kinderen zien er vaak opvallend gaaf uit. Het kleine aangezicht met relatief grote neurocranium zal de ouders niet zo snel opvallen. Het occiput is opvallend prominerend. Soms is er sprake van een schisis of een neuralebuisdefect. In minder dan 50% van de gevallen is er een omfalokèle waar te nemen. Ook een oesophagusatresie (met fistel naar de trachea) komt voor en zorgt voor een hydramnion, waardoor de groeivertraging gemist kan worden. In de navelstreng is meestal slechts één arteria umbilicalis zichtbaar. Aan de thorax valt het korte sternum op.

Structurele hartgebreken komen voor bij 90% van de patiënten: het ventrikelseptumdefect is het frequentst maar ook een tetralogie van Fallot, transpositie van de grote vaten of een coarctatio aortae kunnen vastgesteld worden. In 10% van de gevallen is een hernia diafragmatica aanwezig. Nierafwijkingen – cystische veranderingen of hoefijzernieren – worden bij 30% van de aangedane kinderen gevonden. In het centraal zenuwstelsel worden in 25% van de gevallen choroïdplexuscysten gezien. Als deze bij toeval op een echo tijdens de zwangerschap aan het licht komen, blijkt 2% tot 9% in verband te kunnen worden gebracht met trisomie 18.

De handen zijn gebald ('clenched fist'), met overlappende vingers. De wijsvinger staat over de derde vinger, en de vijfde over de vierde vinger. Soms wordt een radiusstraaldefect gevonden met ontbrekende duim en een 'klomphandstand'. De voeten vertonen het beeld van een schommelstoel ('rocker bottom feet') en er is een korte grote teen in dorsiflexie.

Trisomie 18 is – evenals trisomie 13 – in principe letaal. Vijftig procent van de kinderen overlijdt vóór de tweede maand. Na het eerste jaar is negentig procent van de kinderen overleden. Alle overlevenden van trisomie 18 zijn ernstig mentaal geretardeerd; vaak zijn dit kinderen met een mozaïektrisomie. De cardiale en gastro-enterologische complicaties zijn vaak levensbedreigend en beperken de levensduur.

### EXPRESINFORMATIE

**Bij de meeste patiënten met trisomie 13 of 18 is in alle cellen een extra chromosoom aanwezig, respectievelijk nummer 13 en 18. Voor een juiste erfelijkheidsadvisering is het belangrijk om te weten of het karyogram 47,XY of XX, +13 of +18 is. Meestal is er voor de ouders geen verhoogd risico. Andere verwanten hebben geen reden tot ongerustheid.**

#### Arnold-Chiari-complex

Het Arnold-Chiari-syndroom is een stoornis in de vorming van de hersenstam. De ernstigste vorm bestaat uit verlenging van de cerebellaire tonsillen, die uitzakken door het foramen magnum; snavelbekvorming van de colliculi; en verdikking van het bovenste deel van het cervicale ruggenmerg. De diagnose wordt gesteld met behulp van CT of MRI. Door blokkering van de afvoer van de 4<sup>e</sup> ventrikel of door het bestaan van een stenose in de aqueductus kan hydrocefalie ontstaan. Dit kan een shunt procedure, om de blokkering op te heffen, nodig maken.

### Genetisch profiel

Bij de meeste patiënten met trisomie 13 of 18 is in alle cellen een extra chromosoom aanwezig, respectievelijk nummer 13 en 18. Dit is meestal het gevolg van een non-disjunctie in de meiose II. Het extra chromosoom is meestal van moederlijke origine. Het karyogram is dan 47,XY of XX, +13 of +18. Bij minder dan 5% van de patiënten wordt een mozaïektrisomie gevonden; dit zijn vooral kinderen die de neonatale fase overleven. Bij trisomie 13 wordt in uitzonderlijke gevallen een translocatietrisomie 13 gevonden: het extra chromosoom 13 heeft zich gehecht aan een ander chromosoom, meestal aan chromosoom nummer 14. In een dergelijk geval is chromosoomonderzoek van de ouders geïndiceerd: een gebalanceerde translocatie 13;14 kan gevonden worden. Verder familieonderzoek is dan geïndiceerd.

#### Enkele websites

- **Trisomie 13**

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome\\_cgi?index=169](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome_cgi?index=169)

- **Trisomie 18**

<http://anatomy.med.unsw.edu.au/CBL/embryo/Defect/page18.htm>

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome\\_cgi?index=191](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome_cgi?index=191)



## Casus trisomie 18

Sanne was voor de derde keer zwanger. Ze was inmiddels 38 jaar en voelde zich van bij het begin van de zwangerschap niet gerust. Vanwege de leeftijd kwam zij in aanmerking voor prenatale diagnostiek. Zij en haar man Albert kozen voor een vruchtwaterpunctie omdat deze ingreep gepaard ging met een lager risico van een miskraam dan de vlokkentest.

Bij een echoscopie vlak voor de afname van het vruchtwater werden een aantal afwijkingen gezien: er was een groeiachterstand van ongeveer 3 weken, een dubbelzijdige cyste aan de plexus choroïdeus en een mogelijke omfalokèle. Het vermoeden van trisomie 18 bij de foetus werd met Sanne en Albert besproken. Er werd besloten tot nadere diagnostiek. Naast de geplande vruchtwaterpunctie werd – om sneller een uitslag te hebben – ook een transabdominale vlokkentest uitgevoerd.

Cytogenetisch onderzoek bevestigde het vermoeden: de foetus, een meisje, had inderdaad trisomie 18 (47,XX,+18). Na rijp beraad en ondersteuning door de klinisch geneticus, de medisch psycholoog van het klinisch-genetisch centrum en de huisarts, werd gekozen voor afbreking van de zwangerschap. Bij een termijn van 19 weken werd het meisje, dat Meike werd genoemd, geboren. Zij was te klein voor de zwangerschapsduur maar had geen uitwendige afwijkingen behalve de dysmorphie die bij de trisomie 18 hoort (zie afbeelding 2a, 2b en 2c). Daarbij had zij een complex hartgebrek.

Twee jaar later besloten Sanne en Albert dat hun gezin met de twee reeds geboren kinderen compleet was en Sanne liet zich steriliseren.

**Afbeelding 2** – Foetus met trisomie 18: overzicht (a), het profiel met opvallend occiput (b), en de stand van de vingers met overrijdende wijsvinger (c).

## Erfelijkheidsadvisering

Als een paar zelf een kind kreeg met trisomie 13 of 18, dan geldt in een volgende zwangerschap een empirisch licht verhoogd risico (1 à 2%) van weer een baby met een trisomie op basis van een non-disjunctie. Een invasief prenataal onderzoek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) is geïndiceerd bij een eventuele volgende zwangerschap. Broers en zussen van de ouders kunnen gerustgesteld worden: zij hebben geen verhoogd risico. Ook de broers en zussen van een kind met een trisomie 13 of 18 hebben geen verhoogd risico.

Als er erfelijkheidsvragen rijzen naar aanleiding van een geval van trisomie 13 of 18 in de familie, moet altijd nagegaan worden of het chromosoompatroon van het betreffende kind inderdaad 47,XX of XY, +13 of +18 was. Zo ja, dan heeft het aanstaande ouderpaar geen verhoogd risico en is prenatale diagnostiek niet geïndiceerd. Soms zijn aanstaande ouders hier niet door gerustgesteld en willen ze graag een vorm van screening bij een volgende zwangerschap. Voor relatief jonge vrouwen vormen de nekplooiemeting en de triple-test dan een optie, met eventueel een punctie als het risico van de baby met een trisomie (bijvoorbeeld trisomie 21) groter is dan 1:250.

Dragers van een 13;14-translocatie moeten geïnformeerd worden over de risico's van een miskraam (30 à 40%) en het optreden van een trisomie 13 (ongeveer 1%). Familieonderzoek is hier geïndiceerd om andere dragers van de translocatie met een eventuele kinderwens tijdig te informeren.

## Historische achtergrond

Thomas Bartholin (1616-1680), de zeventiende-eeuwse wetenschapper die het lymfestelsel ontdekte, beschreef in 1657 als eerste het klinisch beeld van trisomie 13. Veel later, in 1960, duidde Klaus Patau, een Amerikaans kinderarts, het syndroom als een chromosomale afwijking. De geschiedenis van trisomie 13 begint met de ontdekking van een extra chromosoom in de vroegere 'D-groep' door Patau et al in 1960. De Britse arts John Hilton Edwards (1928) was vanaf 1958 lid van de *Medical Research Council Population Genetics Unit* in Oxford. Later werd hij hoogleraar humane genetica, eerst aan de *University of Birmingham* en daarna in Oxford. Hij beschreef in 1960 samen met anderen (zie referenties) een syndroom dat het gevolg was van een autosomale trisomie. Het betrof een extra achttiende chromosoom uit de voormalige 'E-groep'; het fenotype vertoonde een ernstig en omvangrijk malformatief cytogenetisch syndroom met een scala van de meest uiteenlopende symptomen.

## Epiloog

Hoewel beide afwijkingen zeldzaam zijn, kan de huisarts toch in aanraking komen met kinderen met een trisomie 13 of 18, tijdens de zwangerschap, na de geboorte of in de anamnese van een paar met kinderwens. Het helpt de (aanstaande) ouders als ze merken dat deze aandoeningen bij hun huisarts niet onbekend zijn.

### Aanbevolen lectuur:

Edwards JH, et al. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;I:787-789.

Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5<sup>th</sup> Edition. Saunders 1997.

Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by extra chromosome. *Lancet* 1960;1:790-793.

Wilson GNW, Cooley C. *Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes*. Cambridge: University Press 2000;p135.

Dankbetuiging: de auteurs danken Francis van der Lubbe voor het verzorgen van de afbeeldingen. Ook danken zij Liesbeth Eichelsheim en Sonja da Graça voor secretariële ondersteuning.

Federatie van Ouderverenigingen.  
Informatiebrochures over trisomie 18.  
Adres: Postbus 85276, 3508 AG Utrecht

Netwerk Zeldzaam. Adres zie Federatie van Ouderverenigingen.