

Patient Care 2001; 28 (2): 57-62

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

Klinische genetica (12): trisomie 21 of Downsyndroom

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

Dr. J.J.P. Schranders, Kinderarts Academisch Ziekenhuis Maastricht

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

Downsyndroom (*Down Syndrome*) – trisomie (*trisomy*) – erfelijkheidsadviesing (*genetic counseling*)

Numerieke chromosoomafwijkingen komen voor bij ongeveer 0,5% van de pasgeborenen. In 0,4% van de gevallen betreft het afwijkingen van de autosomen (de nummers 1 tot en met 22), in 0,1% de geslachtschromosomen. Zoals bekend wordt bij spontane abortussen in ten minste de helft van de gevallen een chromosoomafwijking vastgesteld. Bij levendgeborenen kennen we maar weinig numerieke autosomale chromosoomafwijkingen: in volgorde van voorkomen zijn dit trisomie 21, 18 en 13. Trisomie 13 en 18 werden in het vorige artikel behandeld, in dit artikel belichten we de trisomie 21, die beter bekend is onder de naam Downsyndroom.

Epidemiologische gegevens

Trisomie 21 treft ongeveer 1:800 pasgeborenen. In Nederland komt dit – bij een geboortecijfer van ruim 200.000 (in 1999) – overeen met ruim 200 kinderen per jaar. Het voorkomen van de ziekte is gerelateerd aan de leeftijd van de moeder (zie figuur). Eén van de (telefonische) vragen die de afdelingen klinische genetica het vaakst krijgen, is die naar de mogelijke erfelijkheid van het Downsyndroom.

Tijdens de zwangerschap

Tijdens een zwangerschap zijn er doorgaans geen symptomen die aan een baby met Downsyndroom doen denken. Meestal worden de ouders pas na de bevalling geconfronteerd met de diagnose. Als het Downsyndroom na een vlokentest of vruchtwaterpunctie wordt gediagnosticeerd, zorgt dit voor een grote schok. De aanstaande ouders weten wel dat de mogelijkheid van een Downsyndroom de belangrijkste reden is voor het onderzoek, maar zij verwachten toch gerustgesteld te worden. Het paar wordt met de uitslag uitgenodigd om een en ander nader te bespreken. In het centrum waar de afname plaatsvond is vastgelegd hoe de mensen de uitslag – indien afwijkend – willen horen. Vaak is dit via de huisarts of de verloskundige. Voorzichtige counseling is nodig en het paar heeft tijd nodig om het bericht te verwerken, informatie te verzamelen en een besluit te nemen over het al dan niet afbreken van de zwangerschap; in Nederland geldt een tijdslimiet van 24 weken zwangerschap. Ook begeleiding na een zwangerschapsafbreking kan een taak zijn voor de huisarts. Sommige echoscopische afwijkingen kunnen een Downsyndroom doen vermoeden: een hartgebrek of een *double bubble* (ten gevolge van een duodenumatresie) kunnen signalen zijn. Er wordt dan prenataal chromosoomonderzoek voorgesteld. Na 24 weken is een zwangerschapsafbreking niet meer mogelijk maar het is wel belangrijk om een diagnose te hebben ter voorbereiding en voor het beleid rondom de partus.

Klinisch beeld na de geboorte

Vooral als er geen groeivertraging is geweest en als er geen structurele echo is gemaakt (al dan niet een 'pretecho'), kan de geboorte van een baby met trisomie 21 onverwacht zijn en tot grote schrik en zorgen leiden. Zo snel mogelijk na de geboorte wordt de diagnose bevestigd met chromosoomonderzoek.

Dit is nodig om alle onzekerheid weg te nemen en om het herhalingsrisico voor ouders en familieleden met een kinderwens te kunnen inschatten.

Het gemiddelde geboortegewicht van een pasgeboren baby van het Kaukasische ras met het Downsyndroom is circa 3.000 gram (P10-25). Meestal is de baby slapper dan normaal en voelt de huid in de nek ruim aan. De gelaatstreken zijn opvallend, met schuin naar bovenstaande ogen; als de baby huilt komt deze mongoloïde oogstand duidelijker tot uiting. De baby is geneigd de tong uit de mond te houden. De gelaatstreken zijn minder duidelijk bij te vroeg geboren kinderen. Aan de handen is de kromme, korte pink kenmerkend en kunnen doorlopende handlijnen opvallen (niet obligaat). Aan de voeten is de afstand tussen eerste en tweede teen royaal. Tabel 1 geeft een overzicht van de klinische kenmerken. Het maakt voor het klinisch beeld niet uit welk type trisomie de persoon met Downsyndroom heeft (zie 'Genetica trisomie 21').



Afbeelding – een baby met Downsyndroom. Foto: F. van der Lubbe

Een congenitaal hartgebrek (meestal een atrioventriculair kanaal, ventrikelseptumdefect, atriumseptumdefect, of een open ductus arteriosus) vindt men bij 40 tot 50% van de kinderen. Het is belangrijk om alle baby's binnen 3 maanden door een kindercardioloog te laten onderzoeken want niet alle belangrijke hartafwijkingen verraden zich door een hartgeruis. Voorts worden bij kinderen met trisomie 21 in 5% gastro-intestinale malformaties gevonden; omgekeerd vindt men bij een kwart tot de helft van de neonaten met een duodenumatresie een extra chromosoom 21. Er bestaat een grotere kans op coeliakie in vergelijking met kinderen zonder het Downsyndroom. Obstipatie is een gewoon verschijnsel dat bij de hypotonie past. Ook de ziekte van Hirschsprung komt vaker voor bij kinderen met het Downsyndroom. Visusstoornissen (strabisme en myopie) worden relatief vaak geconstateerd en oogheelkundige controles zijn belangrijk. Geleidingsdoofheid door frequente middenoorinfecties is een ander aandachtspunt. Bovenste- en ondersteluchtweginfecties vragen veel zorg. Vaak wordt bij de kinderen een verhoogd TSH-gehalte gevonden maar dit blijkt lang niet altijd een uiting van hypothyroïdie te zijn. In het AMC te Amsterdam loopt momenteel een landelijke studie om dit fenomeen nader te onderzoeken.

De psychomotorische ontwikkeling wordt vanaf jonge leeftijd gestimuleerd en speciaal onderwijs is in de regel nodig. Soms is normaal basisonderwijs mogelijk maar de meeste kinderen bezoeken de ZMLK-school vanwege een matige verstandelijke handicap (IQ rond de 50). Na de schoolse periode volgt een dagbesteding in beschermde omgeving; beschermd wonen is nodig.

De uiteindelijke lengte is kleiner dan de P3 van de normale percentiellijnen en bedraagt voor een jongen op de leeftijd van 16 jaar gemiddeld 149 cm, voor een meisje 143 cm. Er zijn speciale groeicurven voor kinderen met het Downsyndroom. Bij vrijwel elke persoon met het Downsyndroom komt vroegtijdige veroudering voor. Het opvallendst is een vroege dementie van het Alzheimerstype. De lokalisatie van het Alzheimergen op het chromosoom 21 (locus21q22), maakt duidelijk dat er een oorzakelijk verband is met het Downsyndroom.

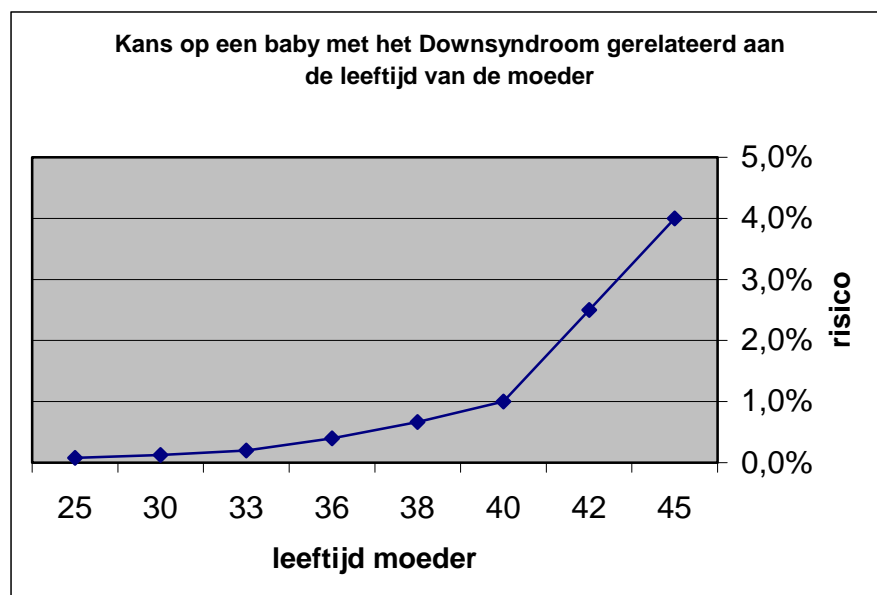
De prognose inzake levensduur en -kwaliteit is sterk verbeterd. In 1965 werd nog een mortaliteit genoteerd van 50% op de leeftijd van 5 jaar; in 1991 was er in 80% een overleving tot 30 jaar. De verbeterde behandelingsmogelijkheden (cardiochirurgie, antibiotica) en opvang en begeleiding hebben een belangrijke positieve invloed gehad op de overleving.

Casus 1

Karen is geboren na een voldragen zwangerschap zonder enig medische complicatie. Bij de geboorte woog zij 2.800 gram; hilde goed door. Haar oudere zusje, Roos, is gezond, evenals hun ouders Peter en Mieke. Mieke was 29 jaar, Peter 31 toen Karen geboren werd. Het viel de verloskundige op dat Karen wat slap aanvoelde en een royale nekhuid had. Het gezichtje deed haar aan het Downsyndroom denken. Karen maakte een goed vitale indruk en werd bij Mieke gelegd. Na de geboorte van de placenta keken ze samen rustig naar Karen. Op de vraag of alles goed was, liet de verloskundige haar twijfel over de tonus en het uiterlijk blijken. De huisarts werd gebeld om de baby na te kijken. De twijfel over Downsyndroom werd ondersteund, ook door Peter en Mieke. Karen werd ingestuurd naar de kinderarts om eventuele belangrijke bijkomende medische problemen te laten onderzoeken. Na twee dagen werd een duidelijk geruis boven het hart gehoord en stelde de kindercardioloog een groot ventrikelseptumdefect vast. Met een spoedchromosoomonderzoek werd de diagnose Downsyndroom bevestigd: het karyogram was vrouwelijk met een losse trisomie 21 (47,XX,+21).

Preventieve medische zorg

In binnen- en buitenland zijn voor een groeiend aantal genetische aandoeningen richtlijnen ontwikkeld voor opvang, begeleiding en preventieve medische zorg. Zo ook voor het Downsyndroom. Deze richtlijnen worden door kinderartsen gebruikt om zaken te controleren of te doen die op een bepaalde leeftijd belangrijk zijn. Ook ouders moeten leren welke zorg vereist is. Ze kunnen gestimuleerd worden om een inhoudsdeskundigheid te ontwikkelen, zodat ze weten wat er verwacht kan worden en niet voor onvoorziene verrassingen komen te staan. Kinderen met het Downsyndroom hebben een vaste kinderarts nodig die de zorg voor het kind coördineert en de richtlijnen met wijsheid hanteert. Ouders worden zo snel mogelijk geattendeerd op de belangen- en ouderverenigingen.



Genetica trisomie 21

Bij circa 95% van de patiënten met trisomie 21 is in alle cellen een extra chromosoom 21 aanwezig. Dit is het gevolg van een non-disjunctie bij de vorming van de geslachtscel, de meiose. Het extra chromosoom is meestal van moederlijke origine. Het karyogram is dan dus 47,XY of XX, +21; dit heet een losse trisomie.

In ongeveer 1% van de kinderen wordt een mozaïektrisomie 21 gevonden. Bij 3 tot 4% van de kinderen met trisomie 21 wordt een translocatietrisomie aangetroffen: het extra chromosoom 21 zit vast aan een ander chromosoom, meestal aan een 14 of 15, soms aan een 21 of 22. Dit kan nieuw ontstaan zijn (de novo) of het gevolg zijn van translocatiedragerschap bij een ouder. Bij een kind met een translocatietrisomie is dus chromosoomonderzoek van de ouders geïndiceerd. Bij ongeveer 25% van de kinderen met een translocatietrisomie wordt een gebalanceerde translocatie bij één van de ouders (meestal de moeder) gevonden. Een translocatie 14;21 komt verreweg het meest voor. Verder familieonderzoek is dan geïndiceerd. Ouders van een drager worden indien mogelijk als eerste onderzocht, vervolgens de eigen broers en zusters. Als (één of beide) ouders van een drager niet meer in leven zijn, komen de eigen broers en zusters direct in aanmerking voor chromosoomonderzoek.

Erfelijkheidsadviesing

Als een paar een kind met trisomie 21 heeft gekregen, dan geldt in een volgende zwangerschap een empirisch licht verhoogd risico op weer een baby met een trisomie op basis van een non-disjunctie. Het risico hangt mede af van de leeftijd van moeder en bedraagt 1 à 2%. Bij een eventuele volgende zwangerschap is een invasief prenataal onderzoek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) geïndiceerd. Broers en zussen van de ouders hebben geen verhoogd risico. Ook voor broers en zussen van een kind met trisomie 21 is er geen reden tot ongerustheid.

Als mensen erfelijkheidsvragen hebben naar aanleiding van een kind of volwassene met Downsyndroom in de familie, moet altijd nagegaan worden of het chromosoompatroon bij de persoon inderdaad 47, XX of XY, +21 is of was. Vaak wordt iemand in de familie verhalen 'mongool' genoemd – vooral door de oudere generaties – terwijl er iets heel anders aan de hand is!

Een controle – bijvoorbeeld met een foto – is dus altijd nodig. Is er geen chromosoomonderzoek bekend, dan is het de moeite waard (als de persoon nog leeft) om dit onderzoek alsnog ten behoeve van de hele familie te laten verrichten. De huisarts kan hierin een actieve rol spelen. Is er bij de betreffende persoon een losse trisomie, dan kan iedereen in de familie gerustgesteld worden: er is voor hen geen verhoogd risico ten opzichte van het bevolkingsrisico en prenatale diagnostiek is niet geïndiceerd. Soms zijn aanstaande ouders hier niet door gerustgesteld en willen ze graag een vorm van screening van het risico in een volgende zwangerschap. Voor relatief jonge vrouwen is de nekpluimmeting en de triple test dan een optie, met eventueel een punctie als de kans op een baby met een trisomie 21 groter is dan 1:250. Wordt een translocatietrisomie 21 gevonden bij iemand met het Downsyndroom, dan is familieonderzoek geïndiceerd, in eerste instantie van de ouders.

Dragers van een 14;21- (of andere) translocatie moeten geïnformeerd worden over de risico's van een miskraam (30 à 40%) en het optreden van een trisomie 21 bij de foetus. Dit risico bedraagt bij vrouwelijke dragers maximaal 10 à 15%, bij mannelijke dragers maximaal 1 à 2%. Familieonderzoek is hier geïndiceerd om andere dragers van de translocatie met eventuele kinderwens tijdig te kunnen informeren. De herhalingsrisico's in de diverse situaties worden samengevat in tabel 2.

Casus 2

Ria bezoekt uw spreekuur vanwege een kinderwens. Zij en haar man Lex zijn goed gezond en jong (beide 27 jaar), maar ze zijn erg geschrokken van de geboorte van een neefje, Koen, met het Downsyndroom. Koen is het tweede kind in het gezin van de jongere broer van Lex. Ria vraagt of zij nu meer kans heeft dan normaal om zelf een baby met Downsyndroom te krijgen. Op uw vraag of bij Koen een chromosoomonderzoek is uitgevoerd, antwoordt Ria bevestigend: hij zou aan een niet-erfelijke vorm van Downsyndroom lijden. De hele familie kon gerustgesteld worden, had de kinderarts aan de ouders van Koen verteld. Maar Ria is hiermee niet gerust en vraagt of zij toch geen onderzoek kan ondergaan als ze zwanger is. U noemt haar de opties van de nekpluimmeting en de triple test en spreekt met haar af dat zij zich bij het begin van een zwangerschap opnieuw voor een gesprek meldt. U zal haar dan verwijzen naar het lokale centrum voor prenatale diagnostiek om een en ander in detail te bespreken en uit te laten voeren. In beginsel heeft zij geen medische indicatie voor een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. Zij is op de hoogte van het algemene foliumzuuradvies en weet dat het algemene risico van Downsyndroom bij een baby niet beïnvloed wordt maar dat wel de kans op een baby met een open rug lager is.

Vier maanden later is het zover: Ria is zwanger en wil graag verwezen worden voor risicobepaling. Na enige uitleg ondergaat zij een nekpluimmeting bij 11 weken (normaal) en een triple test op 15 weken. De kans op het Downsyndroom werd vastgesteld op 1:2.900, wat veel lager is dan het leeftijdsrisico alleen. Hiermee waren Ria en Lex voldoende gerustgesteld. Er werd een gezonde dochter geboren.

Tabel 2
Herhalingsrisico van Downsyndroom

patiënt	chromosomen ouders	herhalingsrisico voor ouders	herhalingsrisico overige familieleden
losse trisomie 21	geen indicatie	1-2%	niet verhoogd
translocatietrisomie 21	normaal	<1%	niet verhoogd
t(14;21) trisomie 21	moeder drager	10-15%	afhankelijk van eigen karyogram
idem	vader drager	maximaal 2%	afhankelijk van eigen karyogram
t(21;22) trisomie 21	één van de ouders drager	maximaal 4%	afhankelijk van eigen karyogram
t(21;21) trisomie 21	één van de ouders drager	100%	niet verhoogd
mozaïektrisomie 21	geen indicatie	<1%	niet verhoogd

De ontdekking van het Downsyndroom

Kinderen met trisomie 21 werden al in 1846 beschreven door Edouard Séquin, die in het Parijse Bicette Hospitaal werkte. Hij noemde de aandoening “furfuraceous idiocy”, “schilferige idiotie”, wegens de schilferige huid van de patiënten.

John Langdon H. Down (1828-1896), afkomstig uit de nabijheid van het Engelse Plymouth, publiceerde zijn klassieke beschrijving van het syndroom in 1866. Hij ging uitgebreid in op het fenotype van de later onder zijn naam bekend staande trisomie 21. Down was een nauwgezet Engels arts, die in het begin van zijn loopbaan het institutioneel management van tehuizen van mentaal geretardeerden vorm heeft gegeven. Hij was eindverantwoordelijke in het *Earlswood Asylum for Idiots* in Redhill, Surrey. Daarna vertrok hij naar Londen voor een privé-praktijk.

In het boek ‘Aangeboren zwakzinnigheid’ van R. Vedder uit 1952, worden de oorzakelijke factoren en theorieën die in die tijd leefden, samengevat. De leeftijd van de moeder was al lang onderkend; ook bleken de moeders van kinderen met Downsyndroom vaker miskramen te hebben gehad. De aandoening was in principe niet erfelijk: herhaling binnen het gezin werd sporadisch gezien. De kinderen waren vaak de laatstgeborene in het (grote) gezin.

Twee theorieën overheersten: de nidatietheorie en de endocrinopathietheorie. De nidatietheorie veronderstelde een uitputting van het lichaam van de moeder, wat van invloed zou zijn op het embryo. Een tekort aan hormonen (vooral hypofysehormonen) werd vermoed in de endocriene theorie, ook weer door de oudere leeftijd van de moeder en door het feit dat bij overleden mensen met het Downsyndroom een te kleine hypofyse was gevonden.

Het is de verdienste geweest van de Nederlandse arts P.J. Waardenburg dat hij reeds in 1952 het vermoeden uitte dat het Downsyndroom het gevolg is van een chromosoomafwijking.

Het was uiteindelijk de Franse kinderarts Jerome Lejeune die in 1959 als eerste trisomie 21 beschreef als autosomale chromosoomafwijking.

‘Screening’ tijdens de zwangerschap

De kans op een kind met het Downsyndroom stijgt snel bij een toename van de leeftijd van de moeder: bij 25 jaar is de kans 1:1250, bij 36 jaar 1:250 en bij 40 jaar 1:100 (zie figuur). Deze leeftijdsfactor is al lang onderkend. Sinds de jaren tachtig is de leeftijd ook de meest toegepaste indicatie voor prenatale diagnostiek. Ongeveer 40% van de vrouwen in Nederland maakt hiervan gebruik.¹ De opkomst is het hoogst in Noord-Holland (50-55%) en het laagst in Friesland (26-28%).

Met een vlokcentest of vruchtwaterpunctie werden in 1997 en 1998 ongeveer 150 baby’s met het Downsyndroom gediagnosticeerd. Indien de test werd uitgevoerd omdat de moeder de leeftijd van 36 jaar had bereikt, werden de meeste, maar niet alle zwangerschappen, afgebroken. Bij een latere diagnose, bijvoorbeeld vruchtwaterpunctie wegens echografische afwijkingen, is dit lang niet altijd het geval, deels door de termijn of door persoonlijke overwegingen. In 1997 en 1998 werden respectievelijk 15 en 17 kinderen met het Downsyndroom geboren met een prenataal gestelde diagnose.

Omdat de meeste kinderen met het Downsyndroom bij jongere moeders geboren worden, is gezocht naar betere methoden om vrouwen met een verhoogd risico op te sporen. Inmiddels kan de triple test tussen 15 en 18 zwangerschapsweken en de nekplooimeting (tussen 11 en 14 weken) met aanstaande ouders besproken worden op hun verzoek (zie artikel 4 van deze serie). De uitleg en uitvoering zijn niet eenvoudig en moeten via verwijzing van de huisarts, verloskundige of gynaecoloog in of in samenwerking met het lokale prenatale centrum plaatsvinden.

Bij een risico van 1:250 of hoger komt de vrouw in aanmerking voor invasieve prenatale diagnostiek, in de regel een vruchtwaterpunctie. Met de factor leeftijd, serumscreening middels de triple test, de nekplooimeting en een echoscopisch onderzoek, al dan niet in combinatie met elkaar, komt men echter niet hoger dan een opsporingsgraad van 60 à 70% van alle baby’s met Downsyndroom. Het is ethisch gezien natuurlijk de vraag of een streven naar maximale detectie tijdens de zwangerschap goed is; elke vrouw/elk aanstaand ouderpaar heeft daar ook een stem in.

1. Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Jaarverslag 1997-1998.

Epiloog

Iedere huisarts heeft waarschijnlijk wel een kind of volwassene met het Downsyndroom in zijn praktijk. Het is verstandig om na te gaan of er ooit chromosoomonderzoek werd verricht. Zo niet, dan verdient het aanbeveling om dit alsnog te laten doen. De diagnose is daarmee bevestigd en – belangrijker – alle familieleden die erom vragen, kunnen geïnformeerd worden over het eventuele herhalingsrisico. Ook kan de huisarts geconfronteerd worden met aanstaande ouders die na prenatale diagnostiek te horen krijgen dat zij zwanger zijn van een kind met een trisomie 21. Het helpt de (aanstaande) ouders als ze merken dat de huisarts vertrouwd is met (de genetica van) deze diagnose.

Referenties:

Borstlap, R. Red.(1998) Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met het Down syndroom. Samengesteld door de werkgroep Down syndroom van de ‘Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen’ van de Vereniging voor Kindergeneeskunde. April 1998.

Down, J.L.H. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Clinical Lectures and Reports* 1866;3:259-262.

Federatie van Ouderverenigingen. Een baby met Down syndroom. Maarssen: Bohn Stafleu Van Loghum; 2000.

Federatie van Ouderverenigingen. Down syndroom: de feiten. Utrecht; juni 1991.

Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Jaarverslag 1997-1998. Uitgave van NVOG en VKGN.

Lejeune J. Le mongolisme, premier exemple d’aberration autosomique humaine. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l’Académie des Sciences* 1959;248:1721-1722.

Vedder R. Aangeboren zwakzinnigheid. Mongolisme, microcephalie en typus Amstelodamensis. Uitgeversmaatschappij HAGA ’s-Gravenhage 1952.

Wilson, Golder N., W.Carl Cooley. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge University Press, 1^e editie, 2000. Bevat richtlijnen, ook op cd-rom.

Dankbetuiging

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim en Sonja da Graça voor hun deskundige secretariële hulp, en Francis van der Lubbe voor het verzorgen van de afbeeldingen.

Adres Federatie van Ouderverenigingen

Postbus 85276 – 3508 AG
Utrecht. Tel. (030) 236 37 67 –
fax (030) 231 3054 – e-mail
utrecht@fvo.nl – Internetadres:
www.fvo.nl.