



# Isochromosoom 18p



INFORMATIE VOOR DE ARTS

---

## ALGEMEEN

**Isochromosoom 18p is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door het 2 keer extra aanwezig zijn van de korte arm van chromosoom 18. Het isochromosoom 18p is voor het eerst beschreven in 1963 (Froling 1963).**

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur naar het voorbeeld van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. In 2015 zijn er meer dan 130 personen met deze chromosoomafwijking bekend (Balicek 1976, Cote 1979, Rivera 1984, Kuleshov 1985, Borrego 1988, Yoshihara 1988, Takeda 1989, Callen 1990, Fryns 1990, Singer 1990, Park 1991, Blennow 1991, Mewar 1993, Yu 1993, Abeliovich 1993, Back 1994, Esmer 1994, Nakashima 1995, Bugge 1996, Darnaude 1996, Esmer 1996, Kotzot 1996, Eggerman 1996, Engelen 1996, Bugge 1996, Eggerman 1997, Eggerman 2000, Boyle 2001, Williams 2001, Irwin 2003, DeBerardinis 2005, Kolialexi 2006, Ramegowda 2006, Swingle 2006, Bakshii 2006, Balkan 2009, Dundat 2010, White 2010, Nucaro 2010, Sebold 2010, Brambila 2010, Plaiasu 2011, Schwemmle 2012, Jung 2013, Wei 2014, O'Donnell 2015, Soileau 2015). Bij het schrijven van de folder hebben we zo veel mogelijk gebruikt gemaakt van de volledige tekst uit artikelen, maar van sommige was alleen de samenvatting beschikbaar. Men schat dat het isochromosoom 18p voorkomt bij 1 op 140.000 tot 180.000 pasgeboren baby's (Ramegowda 2006, chromosome18.org, orpha.net).

### Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met isochromosoom 18p bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met isochromosoom 18p is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

### Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met isochromosoom 18p. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door deze chromosoomafwijking worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Omdat er nog maar weinig mensen met dit syndroom beschreven zijn, zijn nog niet alle effecten van de deletie bekend. De kenmerken verschillen van persoon tot persoon, maar één of meer van de volgende kenmerken kunnen voorkomen: ontwikkelingsachterstand, verstandelijke beperking, voedingsproblemen, microcefalie, hypotonie of hypertonie, scoliose of kyfose en strabismus.

### Oorzaak

De oorzaak van isochromosoom 18p is dat de korte arm 2 keer extra aanwezig is. Isochromosoom 18p wordt ook wel tetrasomie 18p genoemd.

Bijna altijd is isochromosoom 18p *de novo*, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met deze chromosoomafwijking. *De novo* isochromosomen 18p worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel. Uit onderzoek is gebleken dat het meestal om de eicel gaat en soms de zaadcel (Bugge 1996, Eggerman 1996, Eggerman 1997). Er zijn studies die suggereren dat een hoge leeftijd van de moeder op het moment van de zwangerschap de kans op isochromosoom 18p bij het kind verhoogt. Maar verder onderzoek is nodig om dit te bewijzen (Connor 1990, Sebold 2010). Bij twee kinderen met isochromosoom 18p was de oorzaak dat hun moeders een translocatie hadden waarbij chromosoom 18 betrokken was (Taylor 1975, Takeda 1989). Heel soms is sprake van kiembaan mozaïcisme. Dit betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met het isochromosoom 18p. In de medische literatuur zijn twee halfzusjes met dezelfde moeder beschreven met een isochromosoom 18p. Bij de moeder werd met onderzoek een normaal chromosomenpatroon vastgesteld. Bij deze moeder zit het isochromosoom 18p waarschijnlijk in een deel van de eicellen (Boyle 2001).

De diagnose isochromosoom 18p kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH/SNP array samen met karyogram/FISH onderzoek). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

---

## KLINISCHE KENMERKEN

### Zwangerschap en bevalling

Meestal verliep de zwangerschap bij een kind met isochromosoom 18p zonder problemen. Er was een normale bevalling. Moeders merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was.

Er is een aantal baby's bij wie de diagnose isochromosoom 18p voor de geboorte werd gesteld (Irwin 2003, Jung 2013, Darnaude 1996, Yu 1993). In één geval na een vruchtwaterpunctie in verband met een hogere leeftijd van de moeder (Irwin 2003). Bij één jongen werd bij zwangerschapsecho's een mogelijke hartafwijking, een niet doorgankelijke anus en groeivertraging gezien (Jung 2013).

Eén studie beschrijft dat meer dan de helft icterus had die moest worden behandeld met fotherapie en iets minder dan een derde ademhalingsproblemen had (Sebold 2010).

### Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Er zijn een aantal uiterlijke kenmerken die vaker voorkomen bij een isochromosoom 18p (Sebold 2010, Callen 1990, Batista 1983). Kinderen lijken ook op hun ouders, broers en zussen. Vaak is sprake van een microcefalie. Ook komen vaker laagstaande en achterovergekantelde oren voor, soms

hebben ze een andere vorm. Een deel heeft een kleine mond. Verder worden onder andere de volgende kenmerken door een deel van de onderzoeken genoemd: een puntige en prominente kin, onderbeet, micrognatie, korte oogspleten, epicanthus, een asymmetrisch gelaat, lage haargrens, opvallend voorhoofd, een puntige en/of kleine neus met kort of lang tussenschot, een lang of glad filtrum en hoge wenkbrauwen.

### **Ontwikkeling**

Bij de isochromosomen 18p is sprake van een milde tot ernstige achterstand in de motorische ontwikkeling. In de medische literatuur is beschreven dat 34 kinderen zelf leerden zitten. De gemiddelde leeftijd was 16 maanden. Drieëndertig liepen los op een gemiddelde leeftijd van 33 maanden (Sebold 2010). Er zijn meerdere oorzaken voor het langer duren van de motorische ontwikkeling. Vaak is iets aan de hand met de spierspanning. Bij een deel is er een hypotonie en bij een deel is er een hypertonie/spasticiteit (Sebold 2010).

Kinderen met isochromosoom 18p hebben vaak een achterstand in de spraak- en taalontwikkeling. Achtentwintig van 42 kinderen spraken losse woorden op een gemiddelde leeftijd van 28 maanden. Negentien spraken zinnen van 2 tot 3 woorden. Dit lukte op een gemiddelde leeftijd van 5,5 jaar (Sebold 2010).

Alle kinderen met isochromosoom 18p die tot nu toe zijn beschreven een verstandelijke beperking. Het kan om milde tot ernstige problemen gaan. Uit een onderzoek onder 46 mensen hadden 12 van 30 kinderen (40%) een milde verstandelijke beperking. Bij 11 van deze 30 ging het om een matige (37%) en bij 7 (23%) om een ernstige verstandelijke beperking (O'Donnell 2015). Vaak was er moeite met het plannen en organiseren van taken. Dit is soms van invloed op het dagelijkse functioneren bij een milde verstandelijke beperking. Ergotherapie kan hierbij zinvol zijn.

### **Voeding en groei**

Eén onderzoek beschrijft voedingsproblemen bij 83% van de kinderen met isochromosoom 18p. Hypotonie, een hoog gehemelte en gastro-oesofageale reflux waren oorzaken voor de voedingsproblemen (Sebold 2010). Bij minder dan 5% is sprake van een schisis (Sebold 2010). Bij gastro-oesofageale reflux gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdickers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Drie kwart van de kinderen met isochromosoom 18p heeft klachten van verstopping (gehad) (Sebold 2010).

Over het algemeen is er een wat laag geboortegewicht. Een studie onder 42 kinderen meldt een gemiddeld geboortegewicht van 2.842 gram. De geboortegewichten beschreven in de medische literatuur lopen uiteen van 2.000 gram (Ramegowda) tot 4.140 gram (Schwemmler 2006). Bij ongeveer een vijfde tot een derde loopt de groei achter. Ook wordt gemeld dat 2 kinderen een groeihormoondeficiëntie hadden (Sebold 2010).

### **Gedrag**

Kinderen met isochromosoom 18p zijn net als andere kinderen met communicatieproblemen gevoelig voor frustratie. Ook zijn er soms problemen in de sociale omgang. Enkele hebben gedragsproblemen die samenhangen met hyperactiviteit en soms agressief gedrag. Tien van 30 kinderen gebruikten medicijnen vooral vanwege hyperactief gedrag en concentratieproblemen. Eén persoon kreeg medicijnen in verband met stemmingsproblemen en één persoon vanwege obsessief compulsief gedrag. De ervaring van ouders is dat dat de medicijnen goed hielpen. Verder heeft een deel autistische kenmerken (O'Donnell 2015).

## Zenuwstelsel

Ongeveer een vijfde tot een kwart met isochromosoom 18p heeft stuipen of epilepsie. Verder beschrijft de medische literatuur dat 7 van 42 kinderen koortsstuipen hadden (O'Donnell 2015). Er zijn 6 kinderen beschreven met een myelomeningocele (Takeda 1989, Boyle 2001, Sebold 2010). De gevolgen zijn verschillend, maar soms zijn er verlammingen, verminderd gevoel of spasticiteit. Bij 12 van 42 kinderen is een MRI van de hersenen gedaan. Bij 7 waren hierop bijzonderheden te zien. Bij 3 waren de ventrikels enigszins vergroot en bij 3 was er een enigszins dun of klein corpus callosum. Bij één kind was sprake van een lipoom (O'Donnell 2015). Een andere kind uit de medische literatuur had enige onderontwikkeling van het cerebellum (Schwingle 2006).

## Cardiovasculair

De medische literatuur meldt dat bij 15 van 32 mensen na een echo een hartafwijking gezien werd. Meestal ging het daarbij om een ventrikel septum defect, atrium septum defect of een open foramen ovale. Bij 7 mensen sloot de ductus Botalli niet. Over het algemeen herstelden deze hartafwijkingen zich vanzelf, maar in één geval was operatieve behandeling nodig. Andere hartafwijkingen die zijn gemeld zijn lekkage of doorbuigen van de mitralisklep of tricuspidalis klep, een hartklep die uit 2 bladen i.p.v. 3 bladen bestond, een onderontwikkelde aortaboog, hypertrofie van de hartspier en een pulmonalis stenose (Sebold 2010). Andere medische literatuur beschrijft nog pulmonale hypertensie, lekkage van de pulmonaalklep, een onderbroken aortaboog en een lichte vergroting van het hart als gevolg van een bloedarmoede (Ramegowda 2006, DeBernardinis 2006, Jung 2013).

## Handen en voeten

Kinderen en volwassenen met isochromosoom 18p kunnen handen en voeten hebben die wat anders gevormd zijn (Batista 1983, Callen 1990, Sebold 2010). Er kan sprake zijn van camptodactylie of clinodactylie. Bij sommige kinderen staat de duim iets naar binnen en/of gebogen. Soms zijn er wat taps toelopende vingers. Een aantal heeft syndactylie aan de tenen. Sommige kinderen hebben afwijkende handlijnen (bijvoorbeeld een 4-vinger handlijn) of onderontwikkelde buigplooien (Batista 1983). Bij een andere persoon met een isochromosoom 18p waren de nagels onderontwikkeld (Boyle 2001).

## Skelet

Bij een derde tot de helft zijn er afwijkingen aan de wervelkolom. Het gaat daarbij om een scoliose of kyfose (Sebold 2010). Uit een ander onderzoek blijkt dat 17% een heupdysplasie had (Sebold 2010). Andere afwijkingen die zijn beschreven zijn een beenlengteverschil, een afwijkende 12e rib, aandoeningen van de linkervoet, klompvoeten of een andere stand van de voeten, afwijkingen aan de voetbotten en rocker bottom voeten (Takeda 1989, Sebold 2010, Jung 2013).

Bij een doodgeboren meisje waren er afwijkingen aan het schedelbot en was sprake van een afwijkende buiging van de benen (Takeda 1989).

## Maagdarmstelsel

In de medische literatuur zijn 4 kinderen beschreven die een pylorus stenose hadden (Sebold 2010). Eén kind had een hernia umbilicalis (Sebold 2010). Een ander kind had een niet doorgankelijke anus (Jung 2013). Bij een ander kind stond de anus wat meer naar voren dan anders ten opzichte van normaal (DeBernardinis 2006).

## Urogenitaal

Bij een aantal kinderen is sprake van nierafwijkingen en/of urinewegen. Bij 3 van 31 kinderen werden hoefijzernieren gezien na een buikecho. Eén had blaasdiverticuli (Sebold 2010). Bij een ander was

sprake van een malrotatie van de nier. Weer een ander had een dubbele urineleider tussen de nier en de blaas (Batista 1983). Nog een ander had kleine nieren (Boyle 2001).

Bij kinderen met een chromosoomafwijking komen aandoeningen van de geslachtsdelen vaker voor in vergelijking met kinderen zonder een chromosoomafwijking. Dit geldt vooral voor jongens. In één onderzoek was bij 12 van 19 jongens met een isochromosoom 18p sprake van cryptorchisme. Zes werden hiervoor geopereerd (Sebold 2010). Verder zijn de volgende aandoeningen beschreven: een sjaalscrotum, kleine testis, een micropenis en hypospadië (Sebold 2010, Nucaro 2010). Bij meisjes met isochromosoom 18p zijn geen afwijkingen aan de geslachtsdelen beschreven. Bij een aantal kinderen in de literatuur was sprake van een hernia inguinalis (Sebold 2010, Schwingle 2006).

### Zien

Ongeveer 35 tot 45% van de kinderen met isochromosoom 18p heeft strabismus (Sebold 2010, White 2010). Uit één studie komt naar voren dat 18 van 25 (72%) kinderen met een isochromosoom 18p strabismus hadden. Het percentage kinderen dat scheel zag was in deze groep hoger dan beschreven in de literatuur. Het kan daarom zijn dat deze groep een iets vertekend beeld geeft van het voorkomen van oogproblemen. Bij het merendeel was sprake van hypermetropie of myopie. Er was vaker sprake van hypermetropie dan myopie. Drie kinderen hadden een afwijking van meer dan -5 of +5. Verder hadden 10 astigmatisme. Bij 2 kwam amblyopie voor. Bij 1 kind was sprake van een verstopping van de traanbuizen. Nog een ander had niet goed ontwikkelde iris (Sebold 2010, White 2010). In de medische literatuur is daarnaast één persoon bekend met een retino coloboom (Schwingle 2006).

### KNO

Bij sommige kinderen met isochromosoom 18p is sprake van een nauwe gehoorgang (Sebold 2010, Schwemmlé 2006). In de medische literatuur zijn 12 kinderen beschreven met gehoorverlies. Bij 3 kinderen ging het om geleidingsdoofheid en bij 3 om zenuwdoofheid. Vier hadden beide vormen. Bij één kind was de vorm van gehoorverlies niet duidelijk (Sebold 2010, Schwemmlé 2006, Jung 2013, Boyle 2001). Eén artikel beschrijft dat een jongen met zenuwdoofheid veel baat had bij zijn gehoorapparaten (Schwemmlé 2006). Daarnaast is bekend dat bij ruim de helft van de kinderen regelmatig sprake is van oorontstekingen waarvoor buisjes werden geplaatst (Sebold 2010).

### Immunologie

Er zijn enkele mensen bekend die weinig IgA antistof in het bloed hadden (Batista 1983). Een jongen met een isochromosoom 18p is geboren zonder thymus (DeBerardinis 2006).

---

## BRONNEN

Folder Unique Isochromosome 18p, Abeliovich 1993, Back 1994, Bakshii 2006, Balicek 1976, Balkan 2009, Blennow 1991, Borrego 1988, Boyle 2001, Brambila 2010, Bugge 1996, Callen 1990, chromosome18.org, Cote 1979, Darnaude 1996, DeBerardinis 2005, Dundat 2010, Eggerman 1996, Eggerman 1997, Eggerman 2000, Engelen 1996, Esmer 1994, Esmer 1996, Fryns 1990, Irwin 2003, Jung 2013, Kolialexi 2006, Kotzot 1996, Kuleshov 1985, Mewar 1993, Nakashima 1995, Nucaro 2010, O'Donnell 2015, orpha.net, Park 1991, Plaiasu 2011, Ramegow 2006, Rivera 1984, Schwemmlé 2012, Sebold 2010, Singer 1990, Soileau 2015, Swingle 2006, Takeda 1989, Wei 2014, White 2010, Williams 2001, Yoshihara 1988, Yu 1993.

---

## MEER INFORMATIE

### **VGnetwerken**

www.vgnetwerken.nl  
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl

### **Erfocentrum**

www.erfelijkheid.nl  
info@erfocentrum.nl

### **VKGN**

www.vkgn.org  
secretariaat@vkgn.org

### **Chromosomenpolikliniek UMC Groningen**

T (050) 361 72 29  
www.umcg.nl  
[http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken\\_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx](http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx)  
klin.genetica@umcg.nl

### **Polikliniek Zeldzaam Radboudumc**

www.radboudumc.nl  
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>  
erfelijkheid@umcn.nl

### **Polikliniek Dysmorfologie LUMC**

www.lumc.nl  
<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>  
secretariaat.kg@lumc.nl

### **Rare Chromosome Disorder Support Group**

G1 The Stables, Station Road West  
Oxted, Surrey, RH89EE  
T +44(0)1883 723356  
info@rarechromo.org  
www.rarechromo.org  
© Unique 2016



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder isochromosome 18p van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door dr. Laura van Dussen (Erfocentrum). Bij deze folder zijn betrokken dr. Maaïke Haadsma (Erfocentrum), drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

