

Twee pasgeborenen met congenitale aniridie: noodzaak van genetisch onderzoek

E.van Os, H.J.Niemarkt, M.J.T.Verreussel, J.R.M.Cruysberg, L.A.Bok en L.Spruijt

Bij 2 vrouwelijke pasgeborenen werd post partum een bilaterale aniridie vastgesteld. Bij de eerste patiënte was er sprake van de familiale vorm, die werd veroorzaakt door een puntmutatie in het 'paired box 6' (PAX6)-gen. Bij de tweede was de sporadische vorm van aniridie aanwezig, veroorzaakt door een de-novomicrodeletie, waarbij zowel het PAX6-gen als het 'wilms-tumorsuppressor-1' (WT1)-gen betrokken was. Dit maakte screening op de aanwezigheid van een wilms-tumor noodzakelijk. Deze patiënte overleed enkele maanden na de geboorte ten gevolge van respiratoire insufficiëntie. Aniridie is een zeldzame aanlegstoornis van het oog, waarbij de iris geheel of gedeeltelijk ontbreekt en die wordt veroorzaakt door een afwijking in het PAX6-gen op chromosoom 11p13. Familiaire aniridie wordt meestal veroorzaakt door een puntmutatie in het PAX6-gen en gaat gepaard met alleen oculaire afwijkingen. Sporadische aniridie ontstaat als gevolg van een de-novodeletie of microdeletie van chromosoom 11p13, waarbij niet alleen het PAX6-gen, maar ook het naastgelegen WT1-gen aangedaan kan zijn. Bij deze patiënten kan het 'wilms-tumor, aniridie, genito-urethrale malformaties, retardatie' (WAGR)-syndroom aanwezig zijn, en is screening op een eventuele wilms-tumor geïndiceerd. Tenzij er bij eerder onderzoek van een familielid is gebleken dat er sprake is van een normaal WT1-gen, is chromosoomonderzoek bij aniridie daarom altijd noodzakelijk.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:569-73

Aniridie is een zeldzame aanlegstoornis van het oog, waarbij de iris geheel of grotendeels ontbreekt. Aniridie kan als een familiale of een sporadische aandoening, al dan niet syndroomaal, voorkomen. Sommige patiënten met aniridie lopen een verhoogd risico op het krijgen van een wilms-tumor (nefroblastoom). Aan de hand van de geschiedenis van 2 patiënten die zich in onze kliniek met aniridie presenteerden, zullen wij de pathogenese van deze aandoening bespreken. Tevens gaan wij in op de indicatie voor genetisch onderzoek en de eventuele controle op complicaties, zoals een wilms-tumor.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een meisje, werd aterm geboren uit niet-consanguïene ouders. Bij de moeder was een familiale bilaterale

aniridie aanwezig. Afgezien van een sterk verminderde visus was de moeder gezond. Bij algemeen pediatrisch onderzoek van patiënte in verband met deze familieanamnese werden geen dysmorphieën gevonden. Oogheelkundig onderzoek liet een bilaterale aniridie zien.

Bij genetisch onderzoek werd een c.399+5G>A-mutatie gevonden in intron 6 van het 'paired box 6' (PAX6)-gen op chromosoom 11. De volgende argumenten maakten het zeer waarschijnlijk dat het hier om een pathogene mutatie ging: (a) de mutatie werd niet teruggevonden bij 100 willekeurige controlepatiënten zonder aniridie; (b) bij een andere patiënt mét aniridie werd een mutatie op dezelfde positie gevonden; en (c) twee verschillende mutatieanalyseprogramma's voorspelden dat een mutatie in deze regio verlies van de 'splice-site' kon veroorzaken, wat zeer waarschijnlijk in een verkort, niet-functioneel eiwit zou resulteren.

Omdat er alleen sprake was van een mutatie in het PAX6-gen en er geen microdeletie was van de 11p13-regio, bestond er geen verhoogd risico op het ontstaan van een wilms-tumor. Verdere follow-up werd verricht door de oogarts.

Patiënt B, eveneens een meisje, werd geboren als tweede van een bichoriale diamniotische tweeling uit niet-consanguïene ouders. De zwangerschap werd bij 26 weken gecompliceerd door een negatieve discongruentie van het tweede kind. Bij 39 4/7 week werd eerst een meisje geboren dat een goede start doormaakte en dat een geboortegewicht had van 2770 g en een schedelomtrek van 32,5 cm (P₂₅₋₅₀). Patiënt B

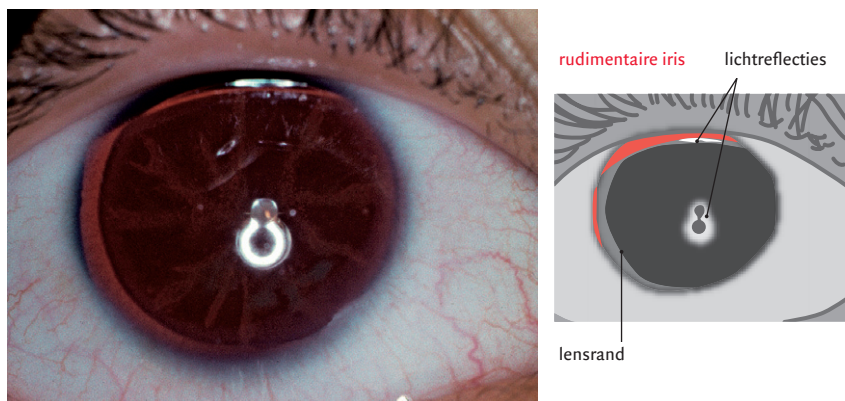
Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven.

Mw.E.van Os (thans: Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Kindergeneeskunde, Nijmegen) en hr.H.J.Niemarkt (thans: Atrium Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, Heerlen), artsen in opleiding tot kinderarts; mw.M.J.T.Verreussel en hr.L.A.Bok, kinderartsen. Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Oogheelkunde, Nijmegen.

Hr.prof.dr.J.R.M.Cruysberg, oogarts.

Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Klinische Genetica, Maastricht. Mw.L.Spruijt, klinisch geneticus (thans: Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Antropogenetica, Nijmegen).

Correspondentieadres: mw.E.van Os (e.vanos@cukz.umcn.nl).



Aniridie van het rechter oog bij patiënt B; behalve de afwezigheid van de iris is bij belichting van de pupil ook cataract te zien.¹

werd als tweede geboren met een apgarscore van 6 en 8 na respectievelijk 1 en 5 min, een geboortegewicht van 2020 g ($P_{<2,3}$) en een schedelomtrek van 30 cm ($P_{<2,3}$).

Bij lichamenlijk onderzoek vielen de volgende dysmorphieën op: een microcefalie, een ruime fontanel met wijde schedelnaden en kleine oren, maar met een normale positie. Bij auscultatie werden luide cortonen zonder souffles gehoord. De ogen werden niet spontaan geopend. Uitgebreid aanvullend onderzoek werd verricht. Cardiale evaluatie toonde 2 kleine perimembraneuze ventrikelseptumdefecten met een klein open foramen ovale. MRI van het cerebrum toonde, behalve een partiële agenesie van het corpus callosum, geen afwijkingen. Oogheelkundig onderzoek liet beiderzijds aniridie met cataract en hypoplasie van de N. opticus zien (figuur). Er waren geen aanwijzingen voor glaucoom aanwezig; er was geen sprake van papilexcavatie en tevens waren er geen aanwijzingen voor een verhoogde oogdruk.

Genetisch onderzoek met fluorescentie-in-situhybridisatie toonde een deletie op de korte arm van chromosoom 11: 46, XX, del(11)(p11.12p14.2), passend bij het ‘wilms-tumor, aniridie, genito-urethrale malformaties, retardatie’(WAGR)-syndroom. Zowel het PAX6- als het ‘wilms-tumorsuppressor-1’(WT1)-gen lag in het gedeleteerde gebied. Chromosomenonderzoek bij beide ouders toonde een normaal karyotype, zonder afwijkingen op chromosoom 11.

Aanvullend onderzoek van de nieren dat bij patiënte werd verricht wegens een verhoogd risico op het ontstaan van een wilms-tumor, liet geen afwijkingen zien.

Tijdens de opname ontstonden er een bidirectionele shunt over de ventrikelseptumdefecten met rechtsbelasting, pulmonale hypertensie en een progressieve bilaterale ventrikelhypertrofie bij patiënte. Tevens waren er sterke aanwijzingen voor arterioveneuze malformaties in beide longen. Hiervoor waren geen behandelingsmogelijkheden, waarna patiënte overleed op de leeftijd van 3,5 maand. Bij

obductie werden echter geen aanwijzingen gevonden voor arterioveneuze malformaties; de patiënte overleed aan respiratoire insufficiëntie op basis van een bilaterale massale pneumonie bij een cor vitium. Er werden geen tekenen van maligniteit gevonden in de nieren. Wel werd er een uterus bicornis aangetroffen.

BESCHOUWING

Aniridie: familiale of sporadische vorm. Aniridie is een zeldzame afwijking met een incidentie van 1:64.000 tot 1:100.000 per jaar.²⁻⁴ Patiënten presenteren zich meestal met een (deels) ontbrekende iris (zie de figuur)¹ en een nystagmus, maar soms ook met een slechte visus, fotofobie (lichtgevoeligheid) of strabismus.²⁻⁴ De afwijking kan variëren; het kan gaan om een bijna complete afwezigheid van de iris, waarbij vergroting en onregelmatigheid van de pupil optreden, maar ook kunnen kleine spleetvormige defecten voorkomen in de anterieure laag van de iris, die alleen met een spleetlamp kunnen worden gezien.⁵ De mate van fotofobie wordt bepaald door de grootte van het irisdefect. Het gezichtsvermogen wordt bepaald door de oogafwijkingen die samenhangen met aniridie, onder andere: cataract, nystagmus, corneadystrofie, hypoplasie van de fovea, hypoplasie van de N. opticus en glaucoom.³⁻⁶

Aniridie komt bij twee derde van de patiënten familiair voor, terwijl er bij een derde sprake is van sporadische aniridie.² De familiale vorm erft meestal autosomaal dominant over, met complete penetrantie, maar met variabele expressie.²⁻⁴⁻⁷ Er zijn echter ook enkele patiënten beschreven bij wie autosomaal recessieve overerving had plaatsgevonden.² De familiale vorm ontstaat meestal als gevolg van een puntmutatie in het PAX6-gen (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), nummer 607108; www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), waardoor alleen oculaire afwijkingen optreden. Bij de sporadische vorm van aniridie is er vaak een submicro-

scopische de-novodeletie van chromosoom 11p13. Afhankelijk van de grootte van de deletie zal niet alleen het PAX6-gen afwijkend zijn, maar kunnen ook de aangrenzende genen aangedaan zijn, met het WAGR-syndroom als gevolg.

Het WAGR-syndroom. Het WAGR-syndroom is, zoals gezegd, een acroniem voor de meest voorkomende kenmerken: wilms-tumor, aniridie, genito-urethrale malformaties en retardatie (tabel 1). Behalve deze klassieke kenmerken zijn inmiddels meer specifieke manifestaties gerapporteerd (tabel 2).^{8,9}

Een wilms-tumor ontstaat door afwijkingen in het WT1-gen (OMIM-nummer: 607102), dat aan het PAX6-gen grenst. Patiënten met een sporadische aniridie hebben een relatief risico van 67 op het krijgen van een wilms-tumor.^{10,11} Anders dan bij kinderen met een geïsoleerde wilms-tumor, krijgen patiënten met het WAGR-syndroom de wilms-tumor vaak op jongere leeftijd, namelijk vóór het 2e-3e jaar, hoewel bij een enkeling pas op volwassen leeftijd een wilms-tumor ontstaat.^{4,6,8,9,11} Ook ontstaat de tumor bij WAGR-patiënten vaker bilateraal.¹¹

Het WT1-gen is noodzakelijk voor de normale ontwikkeling van het urogenitale systeem.⁸ Dit maakt het aannemelijk dat, hoewel het exacte mechanisme nog niet volledig opgehelderd is, de genito-urethrale afwijkingen en nefropathieën bij patiënten met het WAGR-syndroom toegeschreven kunnen worden aan afwijkingen van dit gen.^{8,12}

De genen die verantwoordelijk zijn voor de mentale retardatie bij het WAGR-syndroom zijn eveneens nog niet geïdentificeerd, maar liggen zeer waarschijnlijk ook in het gedeleteerde 11p13-gebied. Het PAX6-gen is daarbij waarschijnlijk niet betrokken, omdat bij de familiale vorm van aniridie, waarbij alleen het PAX6-gen aangedaan is en niet de naastgelegen genen, mentale retardatie namelijk niet voorkomt.¹³

Het samen vóórkomen van het WAGR-syndroom met obesitas (WAGRO-syndroom) werd beschreven bij verschillende patiënten met een deletie del(11)(p12p14). Mogelijk is in het gedeleteerde gebied een gen gelegen dat een rol speelt in de ontwikkeling van obesitas, maar op dit moment zijn de oorzaak en de pathogenese van het WAGRO-syndroom niet bekend. Het is nog de vraag of obesitas deel uitmaakt van de algemene ontwikkelingsachterstand of het resultaat is van een enkel gendefect.¹⁴⁻¹⁶

Het PAX6-gen. Ruim 15 jaar geleden werd het gen dat autosomaal dominante aniridie teweegbrengt geïdentificeerd en gelokaliseerd. Dit gen, dat onder andere verantwoordelijk is voor het initiële signaal voor de ontwikkeling van de oculaire structuren, behoort tot de familie van de PAX-genen, die in de evolutie vrijwel onveranderd zijn gebleven.^{2,17} Mutaties in deze PAX-genen kunnen ontwikkelingsstoornissen veroorzaken, onder andere aniridie.² Het gen voor aniridie bevindt zich op chromosoom 11p13 en wordt het PAX6-gen genoemd, het humane homolog van het muizen-PAX6-

TABEL 1. Klassieke manifestaties van het 'wilms-tumor, aniridie, genito-urethrale malformaties, retardatie'(WAGR)-syndroom^{8,9}

orgaansysteem	specifieke afwijking
nieren	wilms-tumor nierfalen
ogen	aniridie: geheel of gedeeltelijk afwezige iris verminderde visus lichtgevoeligheid (fotofobie)
genito-urethraal stelsel	
jongens	cryptorchisme hypospadie micropenis hypoplastisch scrotum
meisjes	'streak ovaries' uteriene malformatie vaginale malformatie
beide	gonadoblastoom
zenuwstelsel	mentale retardatie

gen, dat – in geval van niet goed functioneren – het zogenaamde 'small eye'-fenotype bij deze muizen veroorzaakt.²

Bij een mutatie op beide allelen van het PAX6-gen ontstaan ernstige embryonale ontwikkelingsstoornissen. Een neonaat met een homozygote insufficiëntie van beide PAX6-genen had ernstige afwijkingen in het centraal zenuwstelsel. Het kind overleed 8 dagen post partum.¹⁷ De fenotypische bevindingen bij deze neonaat corresponderden met de afwijkingen die bij de homozygote 'small eye'-muizen worden gezien.¹⁷

Individen met een aniridie hebben slechts één gemuteerd allel van het PAX6-gen, een heterozygote insufficiëntie.¹² Er lijkt een relatie te bestaan tussen de ernst van de afwijkingen en de resterende PAX6-activiteit.¹⁷ Bij de familiale vorm van aniridie is er bij veruit de meeste patiënten sprake van een enkele mutatie in het PAX6-gen, zonder dat de omliggende genen zijn aangedaan en dus zonder een verhoogd risico op het ontstaan van een wilms-tumor.

Het is dus van belang om bij ieder individu met een aniridie vast te stellen of deze alleen veroorzaakt wordt door een puntmutatie van het PAX6-gen of door een deletie van chromosoom 11p13, en of ook het WT1-gen gedeleteerd is. Bij de ouders van een patiënt met aniridie zijn een oogheelkundig onderzoek en PAX6-genmutatieonderzoek geïndiceerd. Indien er sprake is van een familiale aniridie kan genetisch onderzoek alleen achterwege blijven als het genetische defect volledig in kaart is gebracht en dit enkel beperkt is tot het PAX6-gen.

Het wilms-tumorsuppressor-1-gen. Bij een microdeletie van het WT1-gen wordt aangeraden frequent onderzoek van de nieren te verrichten. In Nederland bestaat er geen consensus over de frequentie van screening op een eventuele wilms-tumor. In de buitenlandse literatuur wordt geadviseerd om

TABEL 2. Niet-klassieke manifestaties van het 'wilms-tumor, aniridie, genito-urethrale malformaties, retardatie' (WAGR)-syndroom^{8,9}

orgaansysteem	specifieke afwijking
nieren	niercysten nieranomalieën
ogen	nystagmus cataract glaucoom strabismus microftalmie amblyopie ptosis, blefarofimose corneadystrofie ectopia lentis hypoplasie van de N. opticus hypoplasie van de fovea ablatio retinae
zenuwstelsel	motorische stoornissen (onder andere hypotonie, hypertonie, coördinatie- stoornissen) absence-epilepsie partiële agenesie van het corpus callosum anosmie (afwezigheid of hypoplasie van de commissura anterior)
mentaal functioneren	gedragsstoornissen ADHD autisme pervasieve ontwikkelingsstoornis angststoornis obsessief-compulsieve stoornis
hoofd-halsgebied	frequente en chronische middenoor- ontstekingen sinusitis palatoschisis afwijkingen aan gebit en kaak (onder andere ernstige malocclusie, micro- gnathie) tracheomalacie slaapapneu
biometrie	laag geboortegewicht kleine gestalte microcefalie kyfose, scoliose
overig	congenitale hartafwijking hernia diaphragmatica hyperlipidemie pancreatitis niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus ernstige obesitas

naast lichamelijk onderzoek, met name abdominale palpatie, iedere 3 maanden een echo van de nieren te verrichten tot en met de leeftijd van 6 jaar, vervolgens een halfjaarlijks lichamelijk onderzoek te doen tot en met de leeftijd van 8 jaar en dit aansluitend iedere 6-12 maanden te herhalen.^{8,9} Dit beleid wordt in de regel in Nederland aangehouden, tot een officiële richtlijn is geformuleerd. Omdat er ook casussen beschreven zijn waarin patiënten met een WT1-mutatie pas in hun 25e levensjaar een wilms-tumor kregen, moeten artsen bij patiënten van iedere leeftijd bedacht blijven op het ontstaan van deze tumoren.^{8,9}

Vroege ontdekking van een wilms-tumor leidt tot een lagere mortaliteit. De morbiditeit blijft evenwel aanzienlijk, aangezien bij 60% van de patiënten uiteindelijk nierfalen ontstaat, vaak als gevolg van focale segmentale glomerulosclerose.^{8,9} Behandeling met ACE-remmers bij vroege indicatoren van nierinsufficiëntie, zoals proteïnurie en lichte hypertensie, kunnen de progressie van dit ziekteproces vertragen.⁹ Daarnaast is driemaandelijks oogheelkundige controle noodzakelijk voor het opsporen van complicaties zoals glaucoom en cataract.

CONCLUSIE

Aniridie is een zeldzame en ernstige congenitale oogafwijking, waarbij er sprake is van een heterozygote insufficiëntie van het PAX6-gen op chromosoom 11p13. Bij de familiale vorm van aniridie is er in veruit de meeste gevallen een dominant geïsoleerde mutatie in het PAX6-gen. Bij de sporadische vorm van aniridie is er vaak een de-novodeletie van het 11p13-chromosoom, die mogelijk niet alleen het PAX6-gen, maar ook de aangrenzende genen zoals het WT1-gen kan treffen. Deze individuen kunnen het WAGR-syndroom hebben. Dan bestaat er een verhoogd risico op het ontstaan van een wilms-tumor, waarvoor frequente echografische screening van de nieren en lichamelijk onderzoek noodzakelijk zijn. Er zijn echter ook patiënten met de familiale vorm van aniridie beschreven bij wie een wilms-tumor ontstond.¹⁸ Daarom zullen, met uitzondering van families waarbij het genetische defect volledig in kaart is gebracht en dit defect alleen een PAX6-mutatie betreft, alle patiënten met een aniridie genetisch onderzoek moeten ondergaan om de uitgebreidheid van de deletie en eventuele betrokkenheid van het WT1-gen uit te sluiten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 juli 2007

Literatuur

- 1 Cruysberg JRM. Aniridia. In: Donkelaar HJ ten, Lammens M, Hori A, editors. *Clinical neuroembryology. Development and developmental disorders of the human central nervous system. Ch. 9.* Berlijn: Springer; 2006. p. 365.
- 2 Ivanov I, Shuper A, Shohat M, Snir M, Weitz R. Aniridia: recent achievements in paediatric practice. *Eur J Pediatr.* 1995;154:795-800.
- 3 Lyons LA, Martha A, Mintz-Hittner HA, Saunders GF, Ferrell RE. Resolution of the two loci for autosomal dominant aniridia, AN1 and AN2, to a single locus on chromosome 11p13. *Genomics.* 1992;13: 925-30.
- 4 Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:621-42.
- 5 Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, Hodgson S, Prosser J, Seawright A, et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet.* 1992;1:328-32.
- 6 Nada M, Rattan KN, Magu S, Parshad S. Aniridia and Wilm's tumor. *Indian J Pediatr.* 2003;70:837-8.
- 7 Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell.* 1991;67: 1059-74.
- 8 Clericuzio CL. WAGR syndrome. *Management of genetic syndromes.* 2nd ed. New York: Wiley; 2005. p. 645-53.
- 9 Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116:984-8.
- 10 Grønskov K, Olsen JH, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, et al. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet.* 2001;109:11-8.
- 11 Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, Beckwith JB, Perlman EJ, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:4579-85.
- 12 Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet.* 2002;108:285-9.
- 13 Thompson PJ, Mitchell TN, Free SL, Williamson KA, Hanson IM, Heyningen V van, et al. Cognitive functioning in humans with mutations of the PAX6 gene. *Neurology.* 2004;62:1216-8.
- 14 Marlin S, Couet D, Lacombe D, Cessans C, Bonneau D. Obesity: a new feature of WAGR (del 11p) syndrome. *Clin Dysmorphol.* 1994;3: 255-7.
- 15 Tiberio G, Digilio MC, Giannotti A. Obesity and WAGR syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2000;9:63-4.
- 16 Gül D, Ogur G, Tunca Y, Ozcan O. Third case of WAGR syndrome with severe obesity and constitutional deletion of chromosome (11) (p12p14). *Am J Med Genet.* 2002;107:70-1.
- 17 Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet.* 1994; 7:463-71.
- 18 Yunis JJ, Ramsay NK. Familial occurrence of the aniridia-Wilms tumor syndrome with deletion 11p13-14.1. *J Pediatr.* 1980;96:1027-30.

Abstract

Two neonates with congenital aniridia: the necessity of genetic investigation. – Two female neonates were diagnosed post partum with bilateral aniridia. The first patient had the familial form, caused by a point mutation in the paired box 6 (PAX6) gene. The second patient had a sporadic aniridia caused by a de novo microdeletion involving both the PAX6 gene as well as the Wilms tumour suppressor-1 (WT1) gene. This made screening for the presence of a Wilms tumour necessary. The second patient died several months after birth, due to respiratory insufficiency. Aniridia is a rare developmental disorder of the eye, with absence of most of the iris tissue, caused by an abnormality in the PAX6 gene on chromosome 11p13. Familial aniridia is usually due to a point mutation of the PAX6 gene, which causes solely ocular abnormalities. Sporadic aniridia is caused by a de novo deletion or microdeletion of chromosome 11p13, which affects not only the PAX6 gene but also the adjacent WT1 gene. In these patients, the Wilms tumour, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation (WAGR) syndrome can be present, and screening for a Wilms tumour is indicated. Unless previous investigation of a family member has demonstrated the WT1 gene to be normal, chromosome studies should always be performed in patients with aniridia. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:569-73