

Informatie Wolf Hirschhorn Syndroom

Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts



*Opgesteld in het kader van de AVG opleiding
Door: Kawin Chong en Annelies Goorts, AVG i.o*

*In het kader van serie lunchreferaten voor de opleiding tot AVG (Arts Verstandelijk Gehandicapten)
Door: Kawin Chong, Annelies Goorts, 2015-2016*

Algemeen

Het Wolf Hirschhorn Syndroom (WHS) is een zeldzame aandoening veroorzaakt door een deletie van een deel van het 4^e chromosoom op de korte arm (4p deletie). Het syndroom uit zich in multiple congenitale afwijkingen in combinatie met een verstandelijke beperking.

Synoniemen

- 4p- Syndrome, Partial
- Chromosome 4, Partial Deletion 4p
- Chromosome 4, Partial Monosomy 4p
- Partial Deletion of the Short Arm of Chromosome 4
- Pitt-Rogers-Danks Syndrome
- WHCR
- WHS
- Wolf-Hirschhorn Chromosome Region (WHCR)
- Wolf Syndrome

Karakteristieken

Er worden vele kenmerken omschreven passend bij het WHS. Niet alle kenmerken zijn hiervan aanwezig bij een individu. De grote deleties uiten zich in een ernstig en typisch fenotype. Daarnaast is de betrokkenheid van diverse genen mede van invloed op de genotype-fenotype correlatie.

Bijbehorende karakteristieken zijn:

- Prenatale en postnatale groeiachterstand
- Milde microcephalie
- Hoog voorhoofd met brede neusbrug doorlopend vanaf het voorhoofd (“griek warrior helmet” of “griekse helm uiterlijk”)
- Hypotonie
- Epilepsie
- Motorische en verstandelijke beperking
- Faciale dysmorphieën: hypertelorisme, epicanthusplooien, hoge boogvormige wenkbrauwen, kort philtrum, downturned mondhoeken

- Micrognatie
- Simpele oorschelpen; ear tags/pits

Oorzaken en voorkomen

De incidentie wordt wisselend in de literatuur omschreven van 1:20.000 tot 1:50.000 geborenen. In Nederland worden ongeveer 3-4 kinderen per jaar geboren met het WHS. De verhouding man: vrouw is 1:2.

Zoals hierboven al omschreven is de oorzaak te vinden in een gedeeltelijke deletie van de korte arm van chromosoom 4 (distale deel 4p16.3). De grootte van de deletie is variabel. In de meeste gevallen (50-60%) is er sprake van een nieuw ontstane ofwel spontane deletie (de novo), waardoor de kans op herhaling erg klein is. Een van de andere oorzaken is te vinden in de uitwisseling van chromosomen materiaal tussen de diverse chromosomen (ongebalanceerde translocatie; 40-45%) waarvan ook een gedeelte nieuw is ontstaan. In sommige gevallen was er bij één van de ouders (10-15%) al sprake van dragerschap van een zogenaamde gebalanceerde translocatie. In deze situatie is de kans op herhaling aanzienlijk groter.

Middels klinisch genetisch onderzoek (FISH en micro array) kan de klinische diagnose vaak bevestigd worden. Hiervoor kan verwezen worden naar de klinisch geneticus.

Gezondheid

Door de variatie in deleties is er ook sprake van een variabiliteit in fenotype en genotype. Afhankelijk van de betrokkenheid van diverse genen is er sprake van bijbehorende gezondheidsproblematiek.

Een van de betrokken genen is het WSHC1 gen wat geassocieerd is met verstandelijke beperking, groeiachterstand en faciale kenmerken zoals eerder omschreven. Bij betrokkenheid van het zogenaamde LETM1 gen is er vaak sprake van epileptische insulten. Er lopen nog diverse studies naar de betrokkenheid van potentiële andere genen om deze aan de diversiteit in het fenotype te kunnen correleren.

Ten aanzien van de gezondheid kunnen de volgende gezondheidsproblemen spelen:

- Congenitale hartdefecten
- Nierfunctiestoornissen
- Oculaire defecten
- Gespleten lip/palatum
- Skeletafwijkingen

Afhankelijk van de aard en ernst van de syndroom gebonden problematiek kan er sprake zijn van een verkorte levensverwachting. Dit is met name het geval wanneer er vanaf de geboorte reeds ernstige gezondheidsproblemen spelen, zoals congenitale hart- en urineweg afwijkingen alsmede bij moeilijk instelbare epilepsie. Jonge kinderen kunnen door de frequente en ernstige luchtweginfecties overlijden. Er zijn mensen met WHS die de volwassen leeftijd bereiken. De meeste van hen hebben meervoudige gezondheidsproblemen en beperkingen.

Klinische Kenmerken

Niet alle kenmerken komen voor bij iedereen voor. De ernst kan eveneens verschillen per individu.

Zwangerschap en bevalling

Tijdens de zwangerschap is er reeds sprake van intra-uteriene groei retardatie. Bij geboorte valt een kleine lengte vaak op en is er frequent sprake van failure to thrive.

Ontwikkeling

Er is sprake van een algehele ontwikkelingsachterstand. Motorische ontwikkelingsachterstand komt zeer frequent voor. Kenmerkend is een zeer beperkte spraak-taalontwikkeling waarbij soms mogelijkheden liggen middels gebarentaal of andere ondersteunende communicatievormen. 6% van de mensen met WHS spreekt korte eenvoudige zinnen.

De mate van verstandelijke beperking varieert van (zeer) ernstige verstandelijke beperking (65%) naar matige verstandelijke beperking (25%) tot een lichte verstandelijke beperking (10%). Dit betekent dat de meeste mensen met WHS algemeen een matige tot ernstige verstandelijke beperking hebben overeenkomstig met een gemiddelde ontwikkelingsleeftijd tot 5 jaar.

Er is sprake van gegeneraliseerde hypotonie en vaak zijn er neurologische aanlegstoornissen: hypoplasie van het corpus callosum, ventriculomegalie, dysgenese van het cerebellum, hypoplasie/agenesie posterior lobes cerebellum, (sub)corticale atrofie en een achterstand in myelinisatie.

Groei

Er is altijd sprake van een laag geboortegewicht en meestal ook van een ernstig vertraagde postnatale groei (WHS groeicurve via www.4pmin.nl).

Voeding

Voedingsproblemen komen bijna altijd voor door diverse problemen. Bij kinderen met een gestoorde zuig- en slikfunctie is sondevoeding vaak noodzakelijk, op den duur via een PEG. Daarnaast komt gastro-oesophageale reflux veel voor. Soms zijn er aanlegstoornissen van het maagdarmsstelsel.

Infecties

Er is sprake van een verhoogde vatbaarheid voor infecties, met name luchtinfecties, oor- en traanbuisontstekingen. Dit is een van de oorzaken van het vroege overlijden van kinderen met WHS. Verminderde afweerstoffen (IgA en IgG) spelen hierbij een rol.

Epilepsie

De meerderheid van de kinderen ontwikkelt epilepsie voor het 3^e levensjaar (90-100%). Het type aanvallen is verschillend. Op jonge leeftijd is de epilepsie vaak moeilijk behandelbaar (50% krijgt een status

epilepticus). De piekincidentie zit tussen de 6 en 12 maanden. Op latere leeftijd worden de aanvallen milder en beter behandelbaar. Ongeveer 55% van de mensen met WHS bereikt aanvalsvrijheid tussen de 2^e en 13^e levensjaar.

Aangeboren afwijkingen

Cardiovasculair:

Bij 50% van de mensen met WHS is er sprake van een congenitale hartafwijking. Een atriumseptumdefect, pulmonalisstenose en ventrikelseptumdefect zijn hiervan de meest voorkomende.

Urogenitaal:

Bij 33% is er sprake van urogenitale malformaties. Daarnaast kan er sprake zijn van nierfunctiestoornissen of vesicu-uretrale reflux. Bij 50% is er sprake van hypospadie of cryptorchisme. Verder kan er sprake zijn van clitorus aplasie of hyperplasie, zogenaamde streak gonaden, agenesie van de uterus of vagina.

Andere kenmerken

Algemeen valt op dat zindelijkheidsproblemen overdag chronisch zijn. 10% van de kinderen tussen de 8 en 14 jaar is zindelijk.

Uiterlijke kenmerken

Craniofaciaal

De gelaatskenmerken worden duidelijker bij het opgroeien, maar zijn weer minder herkenbaar op volwassen leeftijd: microcephalie met een hoog voorhoofd, brede en hoge neusbrug die doorloopt naar het voorhoofd ('Griekse helm'), wijd uiteenstaande, sprekende ogen (hypertelorisme), epicanthusplooiën en mooi gebogen wenkbrauwen, laag ingeplante en wat afstaande oren, nauwe gehoorgangen, een putje of kuiltje in de oren, een kort philtrum, meestal hangende mondhoeken en een kleine onderkaak zijn karakteristieke kenmerken. De tanden staan ver uit elkaar, komen later door en er kan sprake zijn van niet aangelegde

(hoek)tanden. Er is vrijwel altijd een hoog gehemelte; ongeveer de helft van de kinderen heeft een gehemeltespleet, soms is er een lipspleet.

Huid

Huidproblemen komen voor bij 70%. Vaak is er sprake van een cutis marmorata, droge huid, capillaire veneuze malformatie en/of een sacrale dimpel.

Gebit

Bij 50% is er sprake van problemen met het gebit. Het vertraagd doorbreken van de tanden, persisterende melktanden, taurodontie, agenesie tandelementen en "peg shaped teeth" zijn voorkomend.

Zintuigen

Gehoer: Door aangeboren afwijkingen van het oor in combinatie met frequente otitiden is er frequent sprake van een beperkt gehoor. Hierbij is >40 % conductief gehoorverlies en bij 15% is er sprake van perceptief gehoorverlies.

Visus: De visus is vaak beperkt en afhankelijk van de oogafwijkingen. Vele oogafwijkingen worden gezien bij WHS, waarbij 40% van deze afwijkingen bestaat uit n. opticus afwijkingen. Andere afwijkingen zijn: colobomen, ptosis (bilateraal), ooglidhypoplasie, divergent strabisme, traanbuis obstructie en ernstig glaucoom.

Gedrag

Doorgaans zijn mensen met WHS vrolijk en actief. Ze zijn contactueel ingesteld. Veel kinderen met WHS laten gedrag gezien dat lijkt op dat van kinderen met cerebrale visusstoornissen: er is in het algemeen een gebrek aan visuele nieuwsgierigheid/aandacht, het kind zal eerst voelen en dan pas kijken, het kind wendt het hoofd af bij grijpen en start in lichtbronnen (ramen, deuren, lampen). Kleuren worden gemakkelijker kleuren herkend dan vormen en bewegende voorwerpen worden gemakkelijker gezien dan stilstaande. Vandaar waarschijnlijk ook het veel voorkomende 'hoofdschudden'. Een deel van de mensen met WHS laat stereotype bewegingen zien, zoals handwas bewegingen, fladderen of wiegen. Slaapproblemen komen voor in de eerste levensjaren maar geven zelden aanleiding tot grote zorgen.

Overig

Hematopoetische dysfunctie is beschreven bij twee kinderen met WHS; bij de één evolueerde het tot een refractaire cytopenie en bij de ander tot acuut lymfoblastische leukemie.

Leveradenomen zijn in 2013 bij drie individuen met WHS beschreven, bij een ontwikkelde het tot een hepatocellulair carcinoom.

Gezondheidsproblemen	0-2 jaar	2-18 jaar	> 18 jaar
<i>Groei</i>	Vertraagde groei (<P3)	Blijvende vertraagde groei	Idem
<i>Ontwikkeling</i>	Matig-ernstig verstandelijke beperking Vertraagde motorische ontwikkeling Nauwelijks spraakontwikkeling	Idem	Idem
<i>Neurologie</i>	Epilepsie (90%) Hypotonie Coördinatieproblemen	Epilepsie wordt milder, beter behandelbaar bij > leeftijd Idem	Idem
<i>Gastro-intestinaal</i>	Voedingsproblemen vanaf geboorte (verminderde zuigreflex, slik problematiek) GORZ Orgaanmalformaties	Idem	Idem
<i>Bewegingsapparaat</i>	Hyperlaxiteit Heupluxatie Klompvoeten Botleeftijd < kalenderleeftijd	Scoliose (en andere rugvergroeiingen)	Idem
<i>Gebit</i>	Tanden komen later door of ontbreken	Idem	Idem
<i>Immunologie</i>	Luchtweginfecties (o.a. door GORZ) IgA en IgG deficiënties	Idem	Idem
<i>Cardiovasculair</i>	Aangeboren hartafwijking (50%): ASD, PS, ook VSD en open ductus botalli		
<i>Urogenitaal</i>	Aangeboren afwijkingen nieren en urinewegen (25%) ♂: Hypospadie, niet ingedaalde testis ♀: Aanlegstoornis (inwendige) genitalia		
<i>Dermatologie</i>	Hemangiomen in gelaat Gemarmerde of droge huid	Idem	Idem
<i>Oogheelkunde</i>	Oog/oogzenuw afwijkingen (40%), colobomen, ptosis, strabismus	Idem	Idem
<i>KNO</i>	Schisis (50%) Anatomische afwijkingen oren (80%) Nauwe gehoorgangen Chronische oorinfecties Gehoerverlies (40%), meest geleidingsverlies	Idem	Idem
<i>Gedrag en psychiatrie</i>	Contactueel ingesteld Gedrag zoals bij cerebrale slechthoortheid Slaapproblemen	Idem	Idem

Follow-up schema medische begeleiding

Naar 'Medische begeleiding van mensen met het Wolf-Hirschhorn (4p-) syndroom' (2011).

Leeftijd	0-2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie	1x/ 3-6 mnd	1x/ 1-2 jr	1x/ 2-4jr
Groei (L+G+SO)	X (1)	X	X
Ontwikkeling	X (2)	X	X
Neurologie	X (3)	X	X
Bewegingsapparaat	X (4)	X	X
Gastro-intestinaal	X (5)	X	P
Gebit	X	X	X
Luchtwegen	P	P	P
Cardiovasculair	X (6)	P	P
Urogenitaal	X (7)	P	P
Immunologie	P	P	P
Ogen	X (8)	X	X
KNO			
Schisis	X	P	P
Gehoorverlies	X (9)	X	X
Huid	P	P	P
Gedrag	X	X	X
Hematopoetische dysfunctie	X (10)	X	X
Leveradenomen	X (11)	P	P

L Lengte
G Gewicht
SO Sociale Ontwikkeling
X Gerichte aandacht geïndiceerd
P Bij problemen of klachten

- (1) Speciale groeicurve beschikbaar via www.4pmin.nl
(2) Gespecialiseerde gedragswetenschapper en evt. logopedie.
(3) Consult kinderneuroloog, EEG.
(4) Lichamelijk onderzoek naar skeletafwijkingen. Consult kinderorthopeed, fysiotherapeut.
(5) Consult diëtist, kinderarts/ kindergastro-enteroloog.
(6) Consult kindercardioloog, ECG en echo cor.
(7) Consult kindernefroloog, echo nieren en urinewegen, onderzoek nierfunctie.
(8) Controle oogarts, ook zonder zichtbare afwijkingen.
Verder volgens bestaande visusrichtlijn NVAVG.
(9) Consult KNO-arts op jonge leeftijd, ook voor gehooronderzoek (BERA).
(10) Jaarlijks volledig bloedbeeld controleren.
(11) Bij diagnose echo lever voor vastleggen aanvangssituatie. Overwogen kan worden om routine matig echo lever te verrichten.

Meer informatie

- Suzanne B. Cassidy and Judith E. Allanson (Ed.). Management of Genetic Syndromes. Chapter 55, p 667-676. Wiley-List 2004. ISBN 0-471-30870-6.
- Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2008 Nov 15;148C(4):246-51.
- Battaglia A CJ, South ST, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn Syndrom. NCBI Bookshelf: GeneReviews TM. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.; 2015.
- Shimizu K, Wakui K, Kosho T et al. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A. 2013; 164A:597-609.
- Hammond P, Hannes F, Suttie M et al. Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. European Journal of Human Genetics. 2012; 20:33-40.
- Zollino M MM, Marangi G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature reviews. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2008;184C(4):257-69.
- Wolf-Hirschhorn (4p-) Syndroom, Beknopte samenvatting n.a.v. referaat dd. 30 maart 2015 (Syndromen met verstandelijke beperking <http://www.erasmusmc.nl/huge/51023/177434/2224931/2224949>)

Websites:

- Vereniging VG netwerken: www.vgnetwerken.nl
- Netwerk Wolf Hirschhorn (4p-): www.4pmin.nl
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten: www.nvavg.nl
- PlatformVG: www.platformvg.nl
- www.kinderneurologie.eu