

Williams syndroom

(Williams-Beuren syndroom, Elfin facies syndrome)

Beknopte samenvatting naar aanleiding van het syndroom referaat AVG opleiding en opleiding
Klinische Genetica Erasmus MC
10 september 2018

Introductie

Het Williams syndroom is een complex syndroom gekenmerkt door onder andere karakteristieke 'elf-achtige' uiterlijke kenmerken, ontwikkelingsvertraging en congenitale hartafwijkingen. Het syndroom is vernoemd naar de Nieuw-Zeelandse arts Williams die in 1961 vier patiënten beschreef met zowel een supravulvaire aortastenose als een verstandelijke beperking en ongewone uiterlijke kenmerken. Rond dezelfde tijd werden vergelijkbare beschrijvingen gemaakt door Beuren en collega's uit Duitsland. De genetische oorzaak voor het Williams, ofwel Williams-Beuren, syndroom was toen nog niet bekend. In de jaren '90 van de 20e eeuw is de genetische oorzaak ontdekt, namelijk een hemizygote deletie op 7q11.23.¹

Epidemiologie

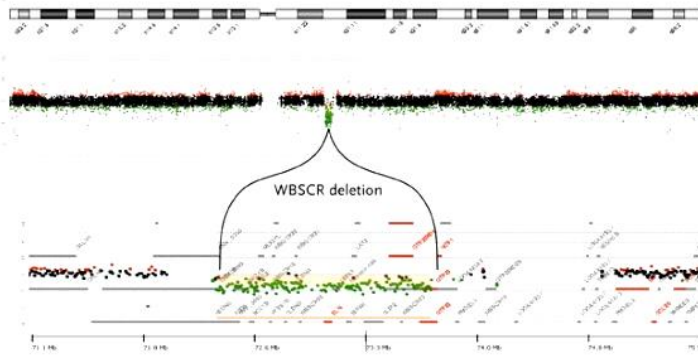
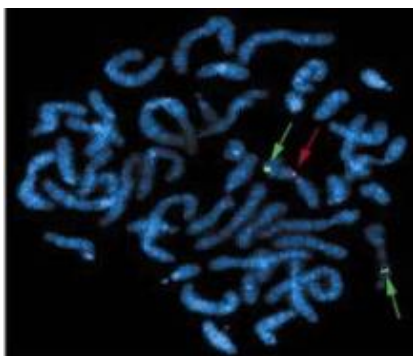
Het Williams syndroom komt vrij regelmatig voor. Een Noorse studie toont een prevalentie van 1 per 7500 levendgeborenen.² Nederlandse prevalentiecijfers zijn niet bekend. In de meeste gevallen is er sprake van een de novo mutatie. Er is een licht verhoogd risico op het Williams syndroom wanneer een van de ouders een inversie van de betreffende chromosoomregio heeft, maar de herhalingskans bij zowel gezonde ouders als bij een inversie is lager dan 1%.^{3,4}

Diagnostiek

Bij het Williams syndroom is er sprake van een microdeletie van 1,5Mb (ca 95%) tot 1,8Mb (ca 5%) op de 7q11.23 genregio. Hier ligt onder andere het elastine gen (ELN-gen).⁵

Er bestaan verschillende methoden om de microdeletie op te sporen. Dit kan door middel van karyotypering en fluorescent in situ hybridization (FISH), waarbij FISH probes voor verschillende genen in het 7q11.23 microdeletie gebied worden gebruikt. Er kunnen bijvoorbeeld probes voor het ELN-gen gebruikt worden (zie figuur 1, links).

Tegenwoordig kan de microdeletie ook met behulp van array comparative genomic hybridization (array CGH) of single nucleotide polymorphism array (SNP array) vastgesteld worden. (zie figuur 1, rechts).⁴



Figuur 1: *Links* FISH toont één normaal elastine gen (rode pijl) met daarnaast chromosoom 7-specifiek controle gen (groene pijl). Een tweede elastine gen ontbreekt (geen aanwezigheid tweede rode pijl). *Rechts* 244k microarray toont afwezigheid van een kopie van de Williams-Beuren syndroom chromosoom regio (WBSR), ca 1,5 Mb grootte (groen signaal).⁴

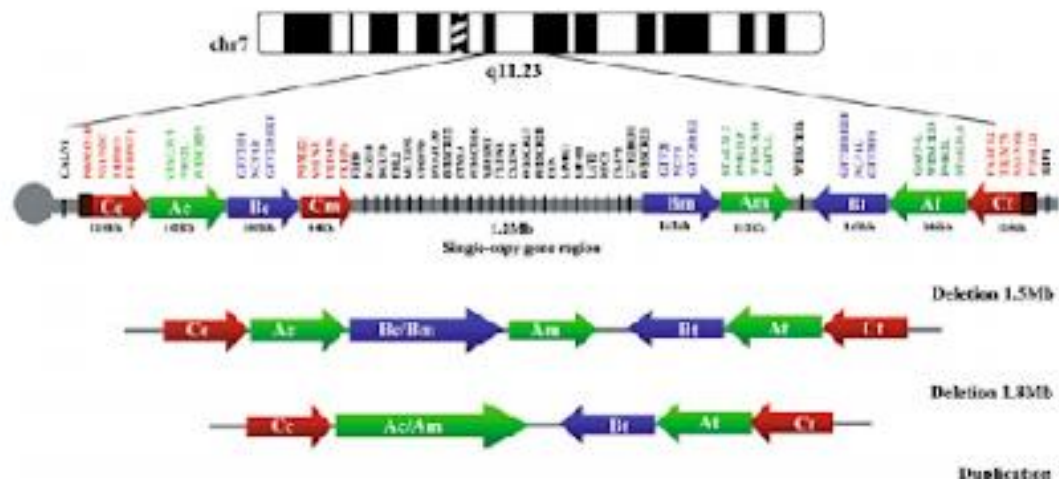
Genotype- fenotype correlatie

Het microdeletiegebied bevat een 1,2Mb enkel-kopie genregio (zie figuur 2). Deze regio wordt aan centromeer- en telomeerzijde geflankeerd door low copy repeats (LCR's). Deze LCR's lijken voor >97% op elkaar en bestaan uit 3 blokken: A, B en C. De meeste mensen hebben 3 blokken van A, B en C, maar sommige mensen hebben 2 of 4 kopieën van blok A.

In het geval van een 1,5 Mb deletie liggen de breukpunten in het centraal en in het mediaal gelegen B blok. In het geval van de 1,8 Mb deletie liggen de breukpunten in het centraal en in het mediaal gelegen A blok (zie figuur 2).⁵

Williams syndroom 10 september 2018: Presentatie door Elke Baars (AIOS AVG) en Laura Schipper (AIOS AVG), Shimriet Zeidler (AIOS KG)/Marja Wessels (KG). Samenvatting 2011 door M Bankras, L van Loon en R Reijenga. Revisie 2018 door Elke Baars (AIOS AVG) en Laura Schipper (AIOS AVG)

Algemeen kan gesteld worden dat bij grotere deleties er een ernstiger fenotype is. Een deletie van de telomeerzijde van de regio (distaal van ELN-gen) lijkt gepaard te gaan met een ernstiger fenotype. Een deletie van de centromeerzijde van de regio (proximaal van ELN-gen) lijkt een minder ernstig fenotype te geven.⁶



Figuur 2: Schematische weergave van de 7q11.23 genom regio met daaronder herstructurering bij een 1,5Mb respectievelijk 1,8Mb microdeletie.⁵

Van nog niet alle genen op het microdeletie gebied is de functie bekend. Genen waarvan de functie wel (deels) bekend is, zijn weergegeven in tabel 1.⁴

Tabel 1: Genen op het 7.11.23 microdeletie gebied en afwijkingen die optreden bij microdeletie van dit gen.⁴

Naam gen	Afwijkingen bij deletie gen
FZD9	Osteopenie
BAZ1B	Hypercalciëmie
STX1A	Verminderde glucose tolerantie
ELN	Bindweefselafwijkingen; arteriopathie, vasculaire stenosen, liesbreuk, hypertensie, vasculaire gladde spiercel overgroei, zachte huid met vroege veroudering, hese stem, faciale dysmorphieën
LIMK1	Verminderd visueel ruimtelijk inzicht
CLIP2	Verminderd visueel ruimtelijk inzicht en motorische vaardigheden
GTF2I (incl GTD2IRD1)	Gedragsafwijkingen, cognitieve afwijkingen, verminderde retinadikte verminderde visueel reactie, craniofaciale dysmorphieën, tandafwijkingen, groeivertraging
NCF1	Vermindering hypertensierisico

Differentiaal diagnose

In de differentiaaldiagnose van het Williams syndroom staan andere syndromen die gekenmerkt worden door een ontwikkelingsvertraging, kort gestalte en congenitale hartafwijkingen. Dit zijn het Noonan syndroom, 22q11.2 deletie syndroom, Smith-Magenis syndroom, Kabuki syndroom en het Foetaal Alcohol Syndroom. Op basis van de typische uiterlijke kenmerken, al dan niet ondersteund door genetisch onderzoek, kan het onderscheid gemaakt worden.⁷

Klinische kenmerken

Dysmorfologie

Jonge kinderen zien er vaak elf-achtig of 'pixie-like' uit. Uiterlijke kenmerken zijn een korte neus met vlakke neusbrug, een korte opgewipte neuspunt, volle wangen, volle onderlip, lang filtrum en zachte huid.^{4,8} Een iris stellata komt frequent voor.⁸ Bij volwassenen is een grover gelaat, volle lippen, een wijde mond met dental crowding en een volle neuspunt kenmerkend.⁴

Cognitieve ontwikkeling

De intelligentie bij mensen met het Williams syndroom varieert sterk. Er is meestal sprake van zwakbegaafdheid tot matige verstandelijke beperking, waarbij het IQ gemiddeld 65 is. Er is sprake van

een disharmonisch ontwikkelingsprofiel. De taal (74), het verbaal korte termijngeheugen (72) en non verbaal redeneren (79) zijn hierbij relatief sterk ontwikkeld, terwijl het ruimtelijk inzicht (55) juist zwak ontwikkeld is. Binnen het domein taal wordt er een relatieve sterkte gezien in concreet taalgebruik en grammatica. Er wordt een relatieve zwakte gezien in relationele en conceptuele taal.⁹ Longitudinaal onderzoek onder kinderen met het Williams Syndroom van Mervis et al in 2015 laat zien dat de vaardigheden m.b.t. non verbaal redeneren en taal zich bij jonge kinderen minder snel ontwikkelen dan verwacht zou worden.¹⁰

Groei en motore ontwikkeling

Mensen met het Williams syndroom hebben een kort gestalte. Dit wordt verklaard door verschillende factoren. Er is namelijk sprake van prenatale groei deficiëntie met als gevolg een laag geboortegewicht en er treedt een failure to thrive op in de eerste levensjaren. Ook is de groei in de kindertijd vertraagd en treedt er een vroege pubertijd op waardoor kinderen met het Williams syndroom minder lang doorgroeien. Een Britse studie uit 2007 toont een gemiddelde eindlengte voor mannen van 159 cm en 152 cm bij vrouwen.¹¹

Een onderzoek naar puberteit bij meisjes met het Williams syndroom laat zien dat de puberteit gemiddeld 1,4 jaar eerder optreedt dan bij een gezonde controlepopulatie.¹² Een studie waarin 13 meisjes met Williams syndroom behandeld werden met GnRH om de pubertijd uit te stellen, toonde een langere eindlengte in de behandelde groep (157cm versus 151 cm).¹³

Er worden verschillende cijfers gepresenteerd over de prevalentie van overgewicht op volwassen leeftijd tot wel 65%. Dit contrasteert sterk met de groeicurves op kinderleeftijd.¹⁴

Speciale groeicurves voor mensen met het Williams syndroom zijn beschikbaar via de website van de Williamssyndrome association. In bijlage 3 is een kopie hiervan toegevoegd.¹⁵

Gedrag en gedragsproblemen

Het karakter van kinderen met het Williams syndroom wordt door Klein-Tasman et al. beschreven als gezellig, mensgericht, zichtbaar, gespannen en gevoelig.¹⁶ Daarnaast komen angststoornissen, ADHD en autistische kenmerken ook frequent voor.¹⁶⁻²⁰

Een angststoornis wordt gevonden bij 48 tot 57%. 43-53% heeft een specifieke fobie en 12-24% een gegeneraliseerde angststoornis. De meest voorkomende specifieke fobie (28%) is een fobie voor harde geluiden. Dit kan een relatie hebben met hyperacusis.^{17,18}

Leyfer et al tonen dat 65% van de kinderen met Williams syndroom aan de criteria voor ADHD voldoet, met een piek tussen de leeftijd van 7 en 10 jaar (79,5%).¹⁸ Een andere studie waarin de gemiddelde leeftijd 16 is toont een prevalentie van 43%.¹⁷

Eenzijds wordt het sociale fenotype bestempeld als het tegenovergestelde van dat van autisme, namelijk sociaal en mensgericht. Anderzijds zijn er meerdere kenmerken die wel sterke overlap hebben met mensen met autisme, zoals tekorten in communicatie en wederkerige sociale interactie, problemen betreft spel en verbeelding en tevens beperkt en repetitief gedrag.¹⁹ Onderzoek waarbij gebruik gemaakt is van de ADOS toont sterke overlapping met autisme wat betreft beperkingen in sociaal communicatieve vaardigheden bij kinderen met Williams Syndroom.²⁰

Gezondheidsproblemen

Cardiovasculair

Cardiovasculaire problemen komen frequent voor, namelijk bij 70 tot 100% van de patiënten. Er is voornamelijk sprake van vasculaire stenoses, secundair aan gegeneraliseerde elastine arteriopathie.^{14,21-25}

Een supralvulaire aortastenose komt het meest frequent voor (45-65%) en kan verergeren in de loop van het leven. Verder komen perifere pulmonaalstenose (37-45%), supralvulaire pulmonaalstenose (12%), arteria renalis stenose (7%) en andere vaatstenosen frequent voor. Andere frequent voorkomende cardiale laesies zijn mitralisklepprolaps (6-15%) en ventrikel septum defect (8-13%).^{24,25} Operatieve interventie hoeft niet altijd plaats te vinden. Op 40-jarige leeftijd heeft 62% geen interventie gehad voor cardiale problemen. Indien interventie plaatsvindt, vindt de eerste interventie in de meeste gevallen (64%) voor het vijfde levensjaar plaats.²⁵

Verlengd QTc interval wordt gevonden in 14% en vraagt specifieke aandacht. Geadviseerd wordt om een ECG te doen voor aanvang van QT-verlengende medicatie.²⁶

Ook hypertensie komt frequent voor. Beschreven percentages variëren van 5 tot 46% op kinderleeftijd en 60 tot 70% op volwassen leeftijd.^{14,21,23,24,27,28}

Er is in tot wel 58% van de gevallen sprake van secundaire oorzaken van hypertensie als gevolg van een nierarteriestenose en/of aorta vernauwing. Derhalve wordt geadviseerd om bij aanvang van de diagnose hypertensie minimaal eenmaal een echocardiografie en echo nieren te verrichten en dit op

indicatie te herhalen. Er kan overwogen worden om eenmaal per 5 jaar deze onderzoeken uit te voeren, aangezien een mutatie in het ELN-gen maakt dat het risico op stenoses en arteriële vernauwingen aanwezig blijft. In de medicamenteuze behandeling van hypertensie kunnen calciumkanaalblockers en ACE-remmers effectief zijn.²⁷

Er is een verhoogd risico op anesthesie-gerelateerde hartstilstand, omdat er ten gevolge van de arteriopathie een verhoogd risico op myocardischemie is. Een cardioloog dient daarom betrokken te worden bij de preoperatieve screening en risico inschatting. Er zijn eveneens aangepaste anesthesie adviezen gepositioneerd door Matisoff in 2015.^{29,30}

Gastro-intestinaal

Gastro-intestinale problemen komen voor bij 75% van de patiënten, waarbij er frequent sprake is van chronische buikpijn.^{14,21} Van de jonge kinderen heeft 70% voedingsproblemen.^{22,31} Reflux komt voor bij 25% van de patiënten.²¹ Obstipatie wordt gezien bij 14% van de mannen en 27% van de vrouwen.³² In een studie met enkel patiënten boven de 30 jaar wordt zelfs obstipatie bij 40% beschreven.¹⁴ Diverticulose en diverticulitis (14- 40%) komen ook frequent voor en vereisen in veel gevallen chirurgische interventie.^{14,33} De hoge prevalentie van diverticulose heeft vermoedelijk te maken met de haploinsufficiëntie van elastine en komt daardoor ook op jonge leeftijd voor.²¹ Jaarlijks specifieke aandacht voor obstipatie is om deze reden geadviseerd. Rectum prolaps komt voor bij 15% op kinderleeftijd.³¹

Coeliakie komt voor bij 10% van de patiënten en gaat gepaard met failure to thrive.³⁴ Een eenmalige screening op coeliakie wordt geadviseerd aan het begin van het vierde levensjaar en omvat totaal IgA, tTGA, EMA en daarnaast HLA-DQ2 en -DQ8. In geval van positief HLA-DQ2 of DQ8, bij negatieve serologie, dient jaarlijks verdere screening op tTGA plaats te vinden. Bij negatief HLA-DQ2 of DQ8 is verdere screening overbodig.³⁵

Fecale incontinentie is een probleem bij 21% van de patiënten in de groep van 4 tot 12 jaar. Dit neemt tijdens de tienerjaren sterk af en wordt boven de 30 jaar niet meer waargenomen.³²

Urogenitaal

Afwijkingen van de externe genitalia komen frequent voor. Het meest voorkomend is cryptorchisme (39%).³⁶

Afwijkende interne urogenitale anatomie wordt in wisselende percentages beschreven (8-35%).

Blaasdivertikels worden frequent (tot 57%) gevonden en het voorkomen wordt gerelateerd aan elastine haploinsufficiëntie.^{32,36}

Veel voorkomende urineweg problemen zijn urge-klachten (70%), verhoogde mictiefrequentie (69%), urge-incontinentie (61%) en urineweginfecties (26%).³⁷

Bij diagnose dient een echo nieren gedaan te worden. Bij gecompliceerde urineweginfecties zijn een DMSA scan en cystourethrogram geïndiceerd.³⁶

Nachtelijke incontinentie is een probleem bij 45% van de patiënten van 4-12 jaar. Het voorkomen van nachtelijke incontinentie neemt geleidelijk af en is op volwassen leeftijd 3-4%. Incontinentie overdag treedt op bij 18% van de 4-12 jarigen en wordt op volwassen leeftijd niet meer waargenomen. Er wordt geen relatie gezien tussen gedragsproblemen en incontinentie.³²

Neurologisch

Bij mensen met het Williams syndroom worden frequent slaapproblemen gevonden (65%).^{38,39} Een studie waarbij mensen met het Williams syndroom (n=21 leeftijd 6-29 jaar) een polysomnografie hebben ondergaan, toont een vroegtijdige verandering van het slaappatroon ten opzichte van een vergelijkbare groep zonder Williams. Dit houdt in dat er op relatief jongere leeftijd een verandering in het slaappatroon optreedt die normaal op latere leeftijd gezien wordt. Er worden negatieve leeftijdsgebonden effecten gevonden betreffende slaapkwaliteit.³⁸ Een studie waarin gekeken is naar aMT6s concentratie in de urine, wat een indirecte maat is voor plasma melatonine, toont dat mensen met het Williams syndroom lagere aMT6s spiegels hebben dan controle patiënten en dat 53% geen circadiane variatie in deze spiegels toont.³⁹ Een andere studie naar het gebruik van slaapmedicatie toont dat melatonine in 60% van de gevallen gegeven wordt en als duidelijk effectief beschouwd wordt door ouders van patiënten.⁴⁰ Derhalve is melatonine suppletie te overwegen bij slaapproblemen wanneer andere oorzaken van slaapverstoring uitgesloten of behandeld zijn.

Op jonge kinderleeftijd treedt hypotonie op (80%), wat zich op oudere leeftijd ontwikkelt tot hypertonie (50%). Bij volwassenen wordt tevens hyperreflexie (75%), ataxie en dysmetrie gevonden.^{21,31}

Onderzoek waarbij gebruik gemaakt is van beeldvorming van de hersenen toont afwijkingen in hersenanatomie en functie. MRI toont een verminderd cerebraal volume, met name pariëto-occipitaal.⁴¹⁻⁴³ In 10% treedt een Chiari malformatie op, welke gerelateerd is aan een kleine achterste

fossa.⁴⁴ FMRI toont verminderde functie van de gebieden grenzend aan de intrapariëtale sulcus, wat een verklaring kan bieden voor de problemen die in de visuele verwerking optreden.⁴¹

Endocrien

Hypercalciëmie en hypercalciurie komen frequent voor.⁴ Hypercalciëmie wordt gerapporteerd in 5-50% en komt met name voor bij kinderen jonger dan drie jaar en verloopt vaak asymptomatisch.⁴⁵ In sommige gevallen is er sprake van symptomatische hypercalciëmie, gepaard gaande met buikpijn, dehydratie, braken, obstipatie en spierkrampen. Symptomatische hypercalciëmie kan medicamenteuze behandeling vragen.³⁰ De complicatie nephrocalcinosis wordt gevonden in 5-10% van de patiënten die een echo nieren ondergaan.⁴

Hypercalciëmie gaat gepaard met een verhoogd vitamine D gehalte. Suppletie van vitamine D wordt daarom ontraden bij kinderen en actief gebruik van zonnebrand bij zonblootstelling wordt geadviseerd om autologe vitamine D productie te verminderen.³¹ Er zijn geen adviezen bekend wat betreft vitamine D suppletie op volwassen leeftijd. Het is raadzaam om bij verlaagde vitamine D spiegels te overleggen met een endocrinoloog over het al dan niet suppleren van vitamine D.

Op basis van bovenstaande gelden de volgende adviezen: In de eerste twee levensjaar wordt controle van het serum calcium iedere 4-6 maanden aanbevolen. Na het tweede levensjaar is het advies dit iedere twee jaar te controleren. Meten van calcium/creatinine ratio in de urine wordt jaarlijks geadviseerd.⁷

Primaire hypothyreoïdie komt voor bij 9% van de patiënten en vraagt behandeling middels levothyroxine. Na normalisatie van TSH spiegels kan de behandeling in sommige gevallen gestaakt worden.⁴⁵ Controle van de schildklierfunctie wordt jaarlijks geadviseerd bij kinderen onder de drie jaar. Vanaf drie jaar wordt dit iedere twee jaar geadviseerd.⁷

Vervroegde puberteit treedt op bij 3% van de kinderen en kan langdurige GnRH agonist behandeling vragen.⁴⁵

Gestoorde glucose tolerantie komt voor bij 75% van de volwassenen.³⁰ Dit vraagt routinematige screening.⁴ Orale glucose tolerantietest wordt vanaf 20 jaar geadviseerd en dient iedere vijf jaar herhaald te worden.³¹

Huid

Ten gevolge van de elastine haploinsufficiëntie is er sprake van een zachte, losse huid. Hiermee gaat een verhoogde prevalentie van hernia inguinalis (jongens 27%, meisjes 18%) en hernia umbilicalis (jongens 0%, meisjes 29%) gepaard.³⁶

Skelet en spieren

Wervelkolomafwijkingen komen frequent voor. Scoliose komt voor in 12-34%, kyfose in 20% en lordose in 40%.^{22,31,48}

Van de mensen met het Williams syndroom heeft 60% een stijf en onhandig looppatroon. Bij 90% is er sprake van overstreekbare gewrichten, bij 50% gewrichtscontracturen en bij 20% radioulnaire synostose.³¹

Craniosynostose lijkt vaker voor te komen en kan gepaard gaan met beknelling, waarvoor operatief ingrijpen vereist is. Dit komt echter slechts in één onderzoek naar voren.⁴⁷

Botdichtheid bij kinderen en volwassenen is significant lager dan in de controle populatie. Vanaf kinderleeftijd is controle van de botmineraaldichtheid (middels QUS (quantitatieve ultrasound) of dexametrie) geadviseerd. Ondanks tevens significant verlaagd vitamine D is terughoudendheid geboden bij het starten van vitamine D suppletie wegens de transiënte hypercalciëmie die voorkomt bij kinderen.⁴⁸

Zintuigen

Gehoer

Gehoorproblemen komen vaak voor, onder andere bestaande uit zowel gehoorverlies als overgevoeligheid voor geluid en otitiden.^{18,31,49,50} Chronische otitis media komt voor bij 50% van de patiënten.³¹ Hyperacusis komt voor bij 84-90%.^{31,49} Daarbij wordt ongemak bij geluidsintensiteit gemiddeld 20 dB lager gerapporteerd dan bij controle patiënten.⁴⁹ Fobie voor specifieke geluiden komt frequent (28%) voor, bijvoorbeeld het geluid van een stofzuiger wordt slecht verdragen.¹⁸

Gehoorverlies is met name sensorineuraal of gemengd van aard en neemt toe met de leeftijd. Er is namelijk voornamelijk sprake van hoge tonen verlies, verlies van de akoestische reflex en middenoorpathologie.⁵⁰

Visus

Refractieafwijkingen (77%) komen frequent voor. Meetbaar strabisme komt voor bij 37%. Er is vaak sprake van verminderd diepteziën.⁵¹

Gebit

Ook tandheelkundige afwijkingen komen frequent voor bij mensen met het Williams syndroom. In 95% is er sprake van microdontie en 85% malocclusie.³¹ Agenesie van één of meer permanente tanden wordt gevonden in 40%.⁵² Tandglazuur hypoplasie wordt beschreven in 9% van de primaire dentitie en in 18% van de permanente dentitie.⁵³

Er wordt halfjaarlijkse controle door de tandarts geadviseerd en verwijzing naar de orthodontist op 8-jarige leeftijd. Daarnaast is een verwijzing naar de mondhygiënist op volwassen leeftijd wenselijk.

Management

Aangepaste health watch adviezen zijn opgesteld naar aanleiding van de beschrijving van gezondheidsproblemen bij het Williams syndroom. Deze zijn weergegeven in het health watch programma (bijlage 1). Ook is er een overzicht gemaakt van welke vaste controles er plaats dienen te vinden met het bijbehorende interval. Dit overzicht is weergegeven in bijlage 2. De controles zijn een advies. Er kan individueel onderbouwd afgeweken worden van deze adviezen.

Referenties

- 1 Berdon WE et al. Williams-Beuren syndrome: historical aspects. *Pediatr Radiol.* 2011;41:262-6
- 2 Stromme P et al. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002;17(4):269-71
- 3 Hobart HH et al. Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome. *Am J Med Genet Semin Med Genet.* 2010;154C(2):220-8
- 4 Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362(3):239-52
- 5 Merla G et al. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet.* 2010;128(1):3-26
- 6 Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(7):1178-97
- 7 Morris CA et al. Williams syndrome. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1999 Apr 9 [updated 2017 Mar 23].
- 8 Metcalfe K. Williams syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Arch Dis Child.* 1999;81(3):198-200
- 9 Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(2):229-48
- 10 Mervis CB, Pitts CH. Children with Williams syndrome: Developmental trajectories for intellectual abilities, vocabulary abilities and adaptive behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(2):158-71
- 11 Martin ND et al. New Height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):598-601
- 12 Partsch CJ et al. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. *J Pediatr.* 2002;141(3):441-4
- 13 Spielmann S et al. Treatment of central precocious puberty and early puberty with GnRH analog in girls with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1363-7
- 14 Cherniske EM et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;131(3):255-64

- 15 Growth Charts. Website Williams syndrome association. <https://williams-syndrome.org/growth-charts/growth-charts>
- 16 Klein-Tasman BP, Mervis CB. Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2003;23(1-2):269-90
- 17 Kennedy JC et al. Psychiatric diagnoses in patients with Williams syndrome and their families. *Jeff Journ Psychiatr* 2006;20(1):22-31
- 18 Leyfer OT et al. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(6):615-22
- 19 Klein-Tasman BP et al. Socio-Communicative Deficits in Young Children with Williams Syndrome: Performance on the Autism Diagnostic Observation Schedule. *Child Neuropsychol.* 2007;13(5):444-67
- 20 Klein-Tasman BP et al. Overlap with the Autism Spectrum in Young Children with Williams Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2009;30(4):289-99
- 21 Pober BP. Diagnosis and Management of Medical Problems in Adults With Williams–Beuren Syndrome. *Am J Med Genet Semin Med Genet.* 2007;145C(3):280-90
- 22 Morris CA et al. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr.* 1988;113(2):318-26
- 23 Lopez-Rangel E. Williams syndrome in adults. *Am J Med Genet.* 1992;44(6):720-9
- 24 Del Pasqua A. New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren-Beuren syndrome. *Cardiol Young.* 2009;19(6):563-7
- 25 Collins RT 2nd et al. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105(6):874-8
- 26 Collins RT 2nd et al. Abnormalities of Cardiac Repolarization in Williams Syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):1029-33
- 27 Bouchireb K et al. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams–Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):434-8
- 28 Aggoun Y et al. Mechanical properties of the common carotid artery in Williams syndrome. *Heart.* 2010;84(3):290-3
- 29 Matisoff AJ et al. Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: a comprehensive review. *Pediatr Anaesth.* 2015;25(12):1207-15
- 30 Walton JR et al. The proceedings of the 15th professional conference on Williams Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(5):1159-71
- 31 Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics.* 2001;107(5):1192-204
- 32 Von Gontard A et al. Incontinence in children, adolescents and adults with Williams syndrome. *Neurol Urodyn.* 2016;35(8):1000-5
- 33 Partsch CJ et al. Sigmoid diverticulitis in patients with Williams-Beuren syndrome: relatively high prevalence and high complication rate in young adults with the syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;137(1):52-4
- 34 Giannotti et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet.* 2001;38(11):767-8
- 35 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn Coeliakie en Dermatitis herpetiformis. 2008
- 36 Sammour ZM et al. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol.* 2014;10(5):804-9
- 37 Sammour ZM et al. Lower urinary tract symptoms in children and adolescents with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol.* 2017;13(2):203.e1-203.e6
- 38 Bodisz R et al. Aging and sleep in Williams syndrome: Accelerated sleep deterioration and decelerated slow wave sleep decrement. *Res Dev Disabil.* 2014;35(12):3226-35
- 39 Santoro SD et al. Correlations between behavior, memory, sleep-wake and melatonin in Williams-Beuren syndrome. *Physiol Behav.* 2016;159:14-9
- 40 Martens MA et al. Use and Effectiveness of Sleep Medications by Parent Report in Individuals with Williams Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(9):765-71

- 41 Jackowski AP et al. Brain abnormalities in Williams syndrome: A review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(4):305-16
- 42 Eisenberg DP et al. Bridging the Gene-Behavior Divide through Neuroimaging Deletion Syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) Syndromes. *Neuroimage.* 2010;53(3):857-69
- 43 Boddaert N et al. Parieto-occipital grey matter abnormalities in children with Williams syndrome. *Neuroimage.*2006;30(3):721-5
- 44 Pober BR et al. Association of Chiari I malformation and Williams syndrome. *Pediatr Neurol.* 1995;12(1):84-8
- 45 Kim YM et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams- Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(1):15-20
- 46 Damasceno ML et al. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center. *Clinics.*2014;69(7):452-6
- 47 Ueda K et al. Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis. *Eur J Med Genet.*2015;58(6-7):355-7
- 48 Stagi S et al. Bone mineral status and metabolism in patients with Williams-Beuren syndrome. *Hormones (Athens).* 2016;15(3):404-412
- 49 Gothelf D et al. Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology.* 2016;66(3):390-5
- 50 Zarchi O et al. A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes. *J Pediatr.* 2011;158(2):301-6
- 51 Weber SL et al. Williams syndrome: ophthalmological examination and review of systemic manifestations. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(4):209-13
- 52 Axelsson S. Variability of the cranial and dental phenotype in Williams syndrome. *Swed Dent J Suppl.* 2005;(170):3-67
- 53 Hertzberg J et al. Williams syndrome--oral presentation of 45 cases. *Pediatr Dent.* 1994;16(4):262-7

Bijlage 1 Health watch programma

Toelichting op het health watch programma; de groene tekst is toegevoegd ten opzichte van de vorige health watch en op basis van de recente literatuur. Voor de suggesties in oranje is er minder evidence.

Leeftijd	0-2 jaar	2-12 jaar	12-18 jaar	>18 jaar	Opmerkingen
Ontwikkeling	Gerichte aandacht voor disharmonisch profiel. Aandacht voor SI-problematiek.	Gerichte aandacht	Gerichte aandacht	Bij problemen	
Groei	Elke 1-3 maanden L+G+SO	Jaarlijks L+G+SO, aandacht voor (vroeg) pubertijd. GnRH suppletie kan geïndiceerd zijn.	Jaarlijks gewicht	Jaarlijks gewicht	Eigen groeicurve
Gedrag	Gerichte aandacht voor angst	Gerichte aandacht voor angst	Gerichte aandacht voor angst	Bij problemen	
Cardiovasculair	Diagnose: volledige check Jaarlijks: controle kindercardioloog (of eigen schema) Halfjaarlijks RR armen en benen	Tot 5 jr: jaarlijks kindercardioloog Daarna 1x in 3-5 jr cardioloog Jaarlijks: LO (RR, pols, souffles)	1x in 5 jr cardioloog Jaarlijks: LO (RR, pols, souffles)	1x in 5 jr cardioloog Jaarlijks: LO (RR, pols, souffles)	Hele leven: consult cardioloog voor anesthesie. Aangepaste anesthesie adviezen volgens Matisoff (2015). Bij hypertensie zijn echo hart en echo blaas en nieren geïndiceerd. ECG bij start Q-tijd verlengende medicatie.
Gastro-intestinaal	Elke 1-3 mnd: intake, voedingsproblemen, ontlasting	Jaarlijks voeding, ontlasting Eenmalig: op 4-jarige leeftijd coeliakie screening (totaal IgA, tTGA, EMA, HLA-DQ2 en DQ8). Verdere screening afhankelijk van uitslag.	Jaarlijks ontlasting	Jaarlijks ontlasting	Cave: diverticulitis
Urogenitaal	Diagnose: echo blaas en nieren Jaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek	Tweejaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek	Tweejaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek Vijfjaarlijks: echo blaas en nieren	Tweejaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek Vijfjaarlijks: echo blaas en nieren	Bij onbegrepen koorts: urine onderzoek Bij gecompliceerde urineweginfectie DMSA scan en cystourethrogram Bij hypertensie echo blaas en nieren (zie ook cardiovasculair)

Neurologisch	Bij problemen	Tweejaarlijks aandacht voor slaapproblemen	Tweejaarlijks aandacht voor slaapproblemen	Tweejaarlijks aandacht voor slaapproblemen	
Endocrien	Bij diagnose serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH Iedere 4-6 maanden Ca, ca/kreat-ratio Jaarlijks TSH	Tweejaarlijks: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH Aandacht voor (vroeg) pubertijd. GnRH suppletie kan geïndiceerd zijn	Tweejaarlijks: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH	Tweejaarlijks: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH Vanaf 20 jaar 5-jaarlijks OGTT	Geen vitamine D suppletie op kinderleeftijd. Op volwassen leeftijd altijd overleg endocrinoloog
Huid	Aandacht voor herniae	Aandacht voor herniae	Aandacht voor herniae	Aandacht voor herniae	
Skelet en Spieren	Gerichte aandacht geïndiceerd	Jaarlijks: ROM gewrichten, wervelkolom	Jaarlijks: ROM gewrichten, wervelkolom Uitgangsdexametrie tussen 12 en 16 jaar	Tweejaarlijks: ROM gewrichten, wervelkolom 5-jaarlijks dexametrie	Geen vitamine D suppletie op kinderleeftijd. Op volwassen leeftijd altijd overleg endocrinoloog.
Gehoör	Geboorte, 3-6 mnd, 9 mnd en 24 mnd: gehoortest Elke 3-6 mnd: otoscopie	Tweejaarlijks gehoorscreening en evaluatie hyperacusis Jaarlijks otoscopie	Jaarlijks otoscopie 15 jr: gehoorscreening	Jaarlijks otoscopie Vanaf 30 jr driejaarlijks gehoorscreening	
Visus¹	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn	
Gebit	Halfjaarlijks: controle tandarts	Halfjaarlijks: controle tandarts 8 jr: orthodontist	Halfjaarlijks: controle tandarts, mondhygiënist	Halfjaarlijks: controle tandarts, mondhygiënist	

Afkortingen: L+G+SO = Lengte, gewicht en schedelomtrek, RR = bloeddrukmeting, LO = lichamelijk onderzoek, OGTT = orale glucose tolerantie test, ROM = Range of motion
1: Screening volgens NVAVG richtlijn voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten (richtlijn is in revisie op moment van schrijven)

Bijlage 2

Schematisch overzicht vaste controles door AVG (of huisarts) op volwassen leeftijd

Toelichting op het schematisch overzicht; Voor de suggesties in oranje is er beperkte evidence.

Halfjaarlijks	
Anamnese	
Lichamelijk onderzoek	
Aanvullend onderzoek	
Overig	Controle tandarts en mondhygiënist
Jaarlijks	
Anamnese	Ontlasting, mictie, herniae
Lichamelijk onderzoek	Gewicht, bloeddruk, pols, auscultatie hart (souffles), otoscopie
Aanvullend onderzoek	
Overig	
Twee jaarlijks	
Anamnese	Slaap
Lichamelijk onderzoek	ROM gewrichten, wervelkolom
Aanvullend onderzoek	Serum kreatinine, ureum, calcium, TSH Urine onderzoek, calcium/kreatinine-ratio urine
Overig	
Drie jaarlijks	
Anamnese	
Lichamelijk onderzoek	
Aanvullend onderzoek	(vanaf 30 jaar) gehoorscreening
Overig	
Vijfjaarlijks	
Anamnese	
Lichamelijk onderzoek	
Aanvullend onderzoek	Dexametrie Echo blaas en nieren (vanaf 20 jaar) OGTT (vanaf 45 jaar) visusonderzoek
Overig	Consult cardioloog
Overige aandachtspunten	
cardiologisch	ECG vóór start medicatie met effect op QT-interval Consult cardioloog voorafgaande aan anesthesie
urogenitaal	Echo blaas en nieren bij nieuwe hypertensie of onbegrepen toename van hypertensieproblematiek

Bijlage 3

Groeicurves Williams syndroom (Website Williamssyndrome association)

