



Medische begeleiding van mensen met het Wolf-Hirschhorn (4p-) syndroom

Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts

Algemeen

Het Wolf-Hirschhorn syndroom (WHS), ook wel 4p- syndroom genoemd, is een zeldzame aangeboren aandoening, veroorzaakt door een deletie op de korte arm van chromosoom 4. Begin jaren zestig beschreven de artsen Wolf en Hirschhorn onafhankelijk van elkaar twee kinderen met het syndroom, dat later hun naam kreeg.

Karakteristieken

Veel verschillende kenmerken zijn beschreven bij WHS. Niet al deze kenmerken zijn bij ieder kind aanwezig en ook de ernst kan verschillen.

Opvallend zijn een prenatale en postnatale groeiachterstand, een milde microcephalie met een hoog voorhoofd met een brede neusbrug die doorloopt vanaf het voorhoofd ('Griekse helm uiterlijk') en hypotonie. De aandoening gaat vaak gepaard met zowel motorische als verstandelijke beperkingen en epilepsie.

Oorzaak en voorkomen

De oorzaak is een deletie in het distale deel van de korte arm van chromosoom 4 (genen WHSC1 t/m 5 op 4p16.3). Hierdoor worden zogenaamde regeleiwitten, die een coördinerende rol spelen bij de aanleg van organen, niet goed aangemaakt. De meeste deleties zijn de novo, dat wil zeggen spontaan, opgetreden. De kans op herhaling is in dit geval erg klein. In 10-15% is er sprake van een translocatie en is één van de ouders drager van een gebalanceerde translocatie. In deze situatie is de kans op herhaling aanzienlijk groter. De diagnose kan in 95% bevestigd worden met FISH.

De incidentie van WHS wordt geschat op 1 per 50.000 geboorten. In Nederland worden ongeveer 3-4 kinderen met WHS per jaar geboren. De verhouding vrouw:man is 2:1. Mogelijk zijn de levenskansen van jongens lager dan die van meisjes.

Gezondheid

Mensen met WHS hebben in het algemeen een kwetsbare gezondheid. De gezondheid en levensverwachting hangen af van aard en ernst van de syndroomgebonden problemen. Bij ernstige gezondheidsproblemen vanaf de geboorte, zoals ernstige aangeboren hart- urinewegafwijkingen of moeilijk instelbare epilepsie, kan de levensverwachting verkort zijn. Bijna eenderde van de kinderen overlijdt in de eerste levensjaren. 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 ieder kind. Ook de ernst verschilt per individu.

Groei

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

Ontwikkeling

Kinderen met WHS hebben in het algemeen een matige tot ernstige verstandelijke handicap (ontwikkelingsleeftijd tot vijf jaar). Ook de motorische ontwikkeling blijft sterk achter. Er is sprake van hypotonie en van problemen met de coördinatie. Tussen 2 en 12 jaar komt 45 % van de kinderen tot lopen, met of zonder hulpmiddel. De fijne motoriek blijft beperkt. De spraakontwikkeling komt nauwelijks op gang, sommigen kunnen enkele woordjes zeggen. 10% van de kinderen wordt tussen 8-12 jaar zindelijk (vooral overdag).

Vaak zijn er neurologische aanlegstoornissen: hypoplasie van het corpus callosum, ventriculomegalie, dysgenese van het cerebellum en een achterstand in myelinisatie

Voeding

Voedingsproblemen komen bijna altijd voor. 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.

Epilepsie

90% van de kinderen ontwikkelt epilepsie voor het 3e levensjaar. Verschillende aanvalstypen komen voor (clonisch,

tonisch-clonisch en absences). De epilepsie is op jonge leeftijd vaak moeilijk behandelbaar (50% krijgt een status epilepticus), later worden de aanvallen milder en beter behandelbaar.

Infecties

Verhoogde vatbaarheid voor infecties, met name luchtinfecties, oor- en traanbuisontstekingen. Daarbij spelen verminderde afweerstoffen (IgA en IgG) een rol.

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, epicanthus 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. 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 lip-spleet.

Huid: hemangiomen in gelaat, gemarmerde of droge huid.

Verschillende oogafwijkingen, variërend van afwijkingen van de oogzenuwen, het netvlies of de oogspieren, komen voor bij kinderen met WHS, zich uitend in colobomen, ptosis en strabismus divergens.

Gehoörproblemen komen voor bij 40% van de kinderen met WHS, zowel op basis van een geleidingsstoornis (oorontstekingen), als van perceptiestoornissen.

Cardiovasculair:

50% heeft een aangeboren hartafwijking (meestal atriumseptumdefect of pulmonalisstenose).

Urogenitaal:

30% heeft aangeboren nierafwijkingen of functiestoornissen van de urinewegen. Bij ♂ vaker hypospadie en niet ingedaalde testes, bij ♀ vaker aanlegproblemen van de (inwendige) geslachtsorganen.

Bewegingsapparaat:

Tengere bouw. Kleine handen met taps toelopende vingers, lange duimen, naar binnen staande pinken en sterk gebogen vingernagels. Kleine voeten met lange grote tenen. Er is sprake van hypotonie en hyperlaxiteit. Heupluxatie, klompvoeten en scoliose komen vaker voor. Botleeftijd < kalenderleeftijd.

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 staart in lichtbronnen (ramen, deuren, lampen). Het kind herkent gemakkelijker kleuren dan vormen en bewegende voorwerpen worden gemakkelijker gezien dan stilstaande. Vandaar waarschijnlijk ook het veel voorkomende 'hoofdschudden'.

Een aantal kinderen laat stereotype bewegingen zien, zoals handwas bewegingen, fladderen of wiegen. Slaapproblemen komen voor in de eerste levensjaren maar geven zelden aanleiding tot grote zorgen.

Gezondheidsproblemen

Genoemde percentages zijn indicatief

	0 - 2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Groei	Groei is vertraagd (<P3)	Idem	Idem
Ontwikkeling	Matig-ernstig verstandelijke handicap Vertraagde motorische ontwikkeling Nauwelijks spraakontwikkeling	Idem	Idem
CZS	Epilepsie (90%) Hypotonie Coördinatieproblemen	NB: Epilepsie wordt milder, beter behandelbaar bij > leeftijd Idem	Idem
Bewegingsapparaat	Hyperlaxiteit Heupluxatie Klompvoeten Botleeftijd < kalenderleeftijd	Idem Scoliose (en andere rugvergroeiingen)	Idem
Gastro-intestinaal	Voedingsproblemen vanaf geboorte (zuigen ↓, slikken ↓) GORZ Organmalformaties	Idem	Idem
Gebit	Tanden komen later door of ontbreken	Idem	Idem
Luchtwegen	Luchtweginfecties (o.a. door GORZ)	Idem	Idem

	0 - 2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Hart/bloedvaten	Aangeboren hartafwijking (50%): ASD, PS, ook VSD en open ductus botalli.		
Urogenitaal	Aangeboren afwijkingen nieren en urinewegen (25%) ♂: Hypospadie, niet ingedaalde testis ♀: Aanlegstoornis (inwendige) genitalia		
Immunologie	IgA en IGg <	Idem	Idem
Ogen	Oog/oogzenuw afwijkingen (40%), colobomen, ptosis, strabismus	Idem	Idem
KNO	Schisis (50%) Anatomische afwijkingen oren (80%), Nauwe gehoorgangen Chronische oorinfecties Gehoerverlies (40%), meest geleidingsverlies	Idem	Idem
Huid	Hemangiomen in gelaat Gemarmerde of droge huid	Idem	Idem
Gedrag en psychiatrie	Contactueel ingesteld Gedrag zoals bij cerebrale slechtziendheid Slaapproblemen	Idem	Idem

Aantekeningen:

Follow-up schema medische begeleiding

Leeftijd	0-2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie	1 x / 3-6 mnd	1 x / 1-2 jaar	1 x / 2-4 jaar
Groei (L+G+SO)	X (1)	X	X (gewicht)
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
Hart/bloedvaten	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

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij problemen (klachten en/of problemen)

- (1) = Speciale groeicurve beschikbaar via www.4pmin.nl
- (2) = Gespecialiseerde gedragswetenschapper en evt logopediste
- (3) = Consult kinderneuroloog, EEG
- (4) = Consult kinderorthopeed/fysiotherapeut
- (5) = Consult diëtiste, kinderarts/
gastro-enteroloog
- (6) = Halfjaarlijkse controle door tandarts
- (7) = ECG en echo hart, consult
kinder-cardioloog
- (8) = Echo nieren en urinewegen en onderzoek
nierfunctie, consult kindernefroloog
- (9) = Consult oogarts
- (10) = Consult KNOarts op jonge leeftijd, ook
voor gehooronderzoek (BERA)

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.

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

Dit is een uitgave van NVAVG & Platform VG

© 2011