

Syndromen 3

F.A.Beemer

Het velo-cardio-faciaal (VCF/Shprintzen) syndroom

Samenvatting. De klinische symptomatologie van het velo-cardio-faciaal (VCF/Shprintzen) syndroom wordt beschreven. De klinisch te stellen diagnose kan worden bevestigd door speciaal chromosoom (FISH) onderzoek waarmee een microdeletie van 22q11.2 kan worden aangetoond. Deze microdeletie wordt echter ook bij een aantal andere ziektebeelden aangetroffen die een met het VCF-syndroom overlappende symptomatologie hebben, reden waarom men thans spreekt van het microdeletie 22q11.2 spectrum.

FA BEEMER. Syndromen 3. Het velo-cardio-faciaal (VCF/Shprintzen) syndroom. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 287-288.

Uit het Klinisch Genetisch Centrum Utrecht.

Trefwoorden: Syndromen – VCF-syndroom – Craniofaciaal

Datum van acceptatie: 26 mei 1998.

Adres: Prof.dr. F.A. Beemer, Klinisch Genetisch Centrum Utrecht, postbus 18.009, 3501 CA Utrecht.

1 Inleiding

Het velo-cardio-faciaal (VCF) syndroom werd als zodanig voor het eerst door Shprintzen et al in 1978 bij 12 patiënten beschreven. Eerder waren deelbeschrijvingen door anderen gegeven. De hoofdsymptomen waren palatoschisis, aangeboren afwijkingen aan hart en/of grote vaten en karakteristieke gelaatskenmerken. Spraak- en taalproblemen kwamen bij alle kinderen voor.

Het gaat om een autosomaal dominant overervende aandoening die in 20% van de gevallen familiair voorkomt. Prenatale diagnostiek is technisch mogelijk. Erfelijkheidsvoorlichting is gecompliceerd door de sterk wisselende ernst en uitgebreidheid van de symptomatologie, ook binnen een gezin. De aandoening komt bij 1 : 2000-5000 levendgeborenen

voor (Shprintzen, 1995). Bij een recente inventarisatie in Nederland bleken er circa 250 patiënten van alle leeftijden bekend te zijn.

2 Craniofaciale verschijnselen

In de oorspronkelijke beschrijvingen werd bij vrijwel alle patiënten een open palatumspleet beschreven. In latere publicaties werden ook andere anatomische afwijkingen in de mondholte beschreven, zoals een submukeuze palatoschisis (15%), een bifide uvula (5%) en een cheiloschisis (2%) (McDonald McGinn *et al*, 1997). Ook functionele afwijkingen werden beschreven zoals een velofaryngeale insufficiëntie (30%) (Ryan *et al*, 1997).

Er kan een retrognathie of een micrognathie van de onderkaak bestaan in het kader van een Pierre Robin sequentie. Het gelaat is lang met een karakteristieke, rechte, neus met een prominente neusbrug. De punt van de neus kan 'bulbous' zijn. Soms is er een bifide neuspunt. De neusopeningen kunnen nauw zijn en de passage van de lucht door de neus belemmerd.

Er kan sprake zijn van een 'asymmetric crying facies' door een niet-aangelegd zijn van de m. depressor anguli oris. Het glazuur van de gebitselementen kan hypoplastisch zijn. Het gelaat is hypotoon (afb. 1 en 2) met een onderontwikkeling van de bovenkaak. Bij cefalometrisch onderzoek is er een platybasie.

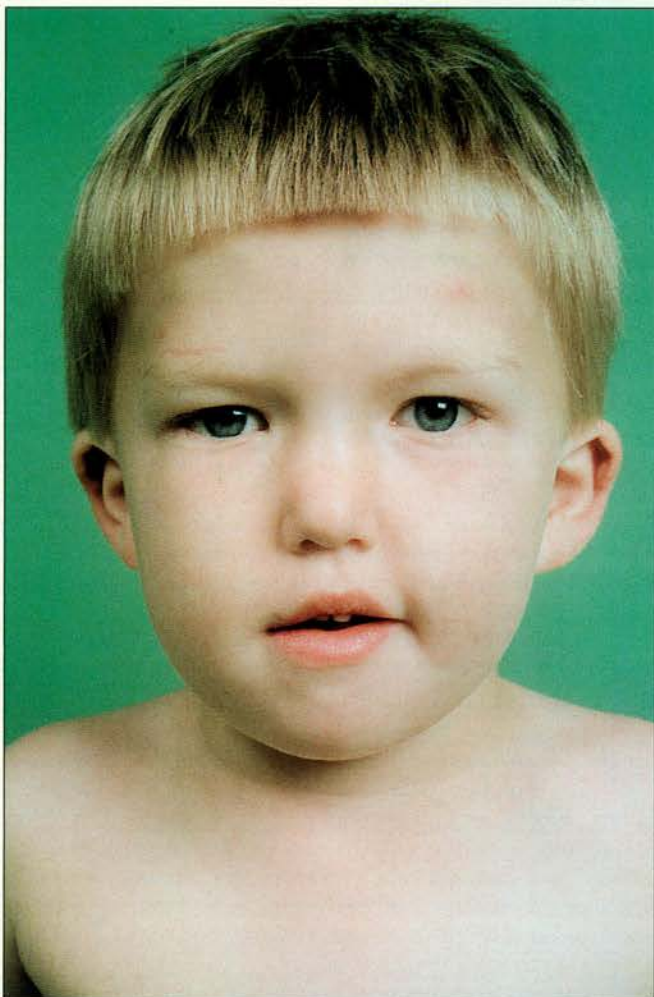
De oren zijn klein, vaak ongelijk van grootte, met afwijkingen in de vorm van de helix en vastzittende oorlellen. Otitis media komt frequent voor evenals vermindering van het gehoor, dat zowel van het geleidingstype als van het sensorineurale type kan zijn.

3 Overige symptomen

Overige symptomen zijn zeer talrijk. De hart- en vaatafwijkingen behoren daarbij tot de hoofdsymptomen. Deze zijn vooral, maar niet uitsluitend, van het conotruncale type. Voorbeelden zijn tetralogie van Fallot, aortaboog-afwijkingen, VSD, truncus arteriosus, vaatringen, ASD, enzovoorts. Ook komen vaatafwijkingen elders in het lichaam voor. Voorbeelden zijn naar mediaal verplaatste interne carotiden in de achterste pharynx-



Afb.1. Vijfjarige jongen, verwezen wegens aangeboren hartafwijkingen en faciale dysmorphieën. Psychomotore retardatie, velofaryngeale insufficiëntie. Craniofaciaal: hypertelorisme, nauwe oogspalten, ptosis, epicanthus, prominente neusbrug, karakteristieke neusvorm. Voorts: Tetralogie van Fallot, VSD en aortaklep anomalieën. Nasale spraak, spraak- en taalachterstand; hyperactief. Diagnose: VCF-syndroom. FISH: microdeletie 22q11.



Afb. 2. Vierjarige jongen, verwezen wegens regurgitatie van voeding door de neus met het vermoeden op veluminsufficiëntie. Vertraagde spraak- en taalontwikkeling. Craniofaciaal: uvula bifida en congenitaal te kort gehemelte. Velofaryngeale insufficiëntie, vlakke malae, asymmetrisch gelaat, en dysmorphe, afstaande, oren. Voorts: versterkte lendenlordose, klompvoeten. Diagnose: VCF-syndroom. FISH: microdeletie 22q11.2.

wand (Lie en Beemer, 1996), hetgeen problemen kan opleveren bij een pharynxplastiek. De arteriae vertebrales en de vaten in de retina kunnen gekronkeld verlopen. Ook aan andere orgaansystemen komen afwijkingen voor zoals aan de larynx (laryngomalacie), de nieren (hypoplasie, aplasie) en het skelet (scoliose, Sprengelse deformiteit). Immunologische afwijkingen kunnen bestaan uit een hypoplasie of aplasie van de adenoiden, tonsillen of thymus. Hypocalciemieën door hypoparathyreoïdie kunnen, evenals hypothyreoïdie, optreden.

Spraak- en taalproblemen komen frequent voor evenals leerproblemen (problemen met concretiseren, abstraheren). Milde mentale retardatie komt bij circa 40% van de patiënten voor.

Summary

SYNDROMES 3 VELO-CARDIO-FACIAL (VCF/SHPRINTZEN) SYNDROME

Key words: Syndromes – VCF syndrome – Craniofacial

The clinical symptomatology of the velo-cardio-facial (VCF/Shprintzen) syndrome is briefly described. In VCF syndrome a microdeletion of chromosome 22q11.2 can be found, as well as in a number of other clinical entities, leading to the conclusion that it is probably better to speak of the 22q11.2 clinical spectrum.

Afwijkend gedrag in de zin van ADHD (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder) komt frequent voor. Psychiatrische stoornissen zoals stemmingswisselingen, hypomanie, depressie en schizofrenie worden beschreven bij 10-30% van de patiënten en worden voornamelijk manifest rond de puberteit.

4 Diagnose en differentiele diagnose

Bij een klinische verdenking op het VCF syndroom dient een cytogenetisch onderzoek te worden aangevraagd met toepassing van FISH technieken (Fluorescerende in Situ Hybridisatie) naar een microdeletie van chromosoom 22q11.2. Deze microdeletie kan bij 80% van de VCF-patiënten worden aangetoond. De resterende 20% heeft waarschijnlijk een andere afwijking van chromosoom 22. Bij een groot aantal andere(?) ziektebeelden is de microdeletie 22q11.2 ook aangetoond: DiGeorge-syndroom, G/BBB-syndroom (Philadelphia type), Cayler cardiofaciaal-syndroom, conotruncal anomaly face syndrome, enzovoorts. Ook bij patiënten die alleen een aangeboren hartafwijking van het conotruncale type hebben, kan de microdeletie van 22q11.2 worden gevonden. Men spreekt dan ook wel van het 22q11.2 microdeletie spectrum.

5 Discussie en conclusie

De diagnose velo-cardio-faciaal (VCF) syndroom kan klinisch worden gesteld. Met speciaal cytogenetisch onderzoek (FISH) kan een microdeletie van 22q11.2 worden aangetoond. Deze microdeletie kan ook worden gevonden bij een groot aantal andere ziektebeelden waarvan de symptomatologie een grote overlap met het VCF-syndroom vertoont. Moleculair genetisch onderzoek zal leren of en hoe de verschillende klinische entiteiten zijn af te grenzen en wat de oorzaak en pathogenese van de verschijnselen is.

Literatuur

- LIE DA, BEEMER FA. Drie kinderen met velocardiofaciaal (Shprintzen) syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 372-375.
- MCDONALD MCGINN DM, LAROSSA D, GOLDMUNTZ E, SULLIVAN K, EICHER P, GERDES M, ET AL. The 22q11.2 Deletion: Screening, Diagnostic Workup, and Outcome of Results; Report on 181 Patients. *Genetic Testing* 1997; 1: 99-113.
- RYAN AK, GOODSHIP JA, WILSON DI, PHILIP N, LEVY A, SEIDEL H, ET AL. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-904.
- SHPRINTZEN RJ, GOLDBERG RB, LEWIN ML, SIDOTI EJ, BERKMAN EB, ARGAMASO RV, ET AL. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978; 15: 56-62.
- SHPRINTZEN RJ. Update of the clinical findings in VCF. In: First annual meeting of the Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation 1995 March 17-18; New York.