

Syndromen 8

B.C.J. Hamel

De diagnostiek van aangeboren afwijkingen en syndromen

Bij 2 tot 3% van alle pasgeborenen wordt een aangeboren afwijking gevonden. Ongeveer 20% van hen heeft er zelfs meerdere. Na een korte uiteenzetting van de classificatie van aangeboren afwijkingen wordt het diagnostisch proces beschreven met nadruk op die facetten waarin dit afwijkt van wat gangbaar is in de geneeskunde: zwangerschapsanamnese, familieanamnese, lichamenlijk onderzoek (dysmorfologie), geautomatiseerde zoeksystemen en aanvullend genetisch onderzoek. Het doel van dit alles is te komen tot een etiologische diagnose, die onontbeerlijk is voor de te verwachten prognose en dus behandeling en voor de genetische counseling.

Samenvatting

Trefwoorden:

- Syndroom
- Aangeboren afwijkingen
- Dysmorfologie

Uit de afdeling Anthropogenetica van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud.

Datum van acceptatie:

3 december 1998.

Adres: B.C.J. Hamel

AZ Nijmegen St Radboud

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

HAMEL BCJ. Syndromen 8. De diagnostiek van aangeboren afwijkingen en syndromen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 51-53.

Inleiding

Zo'n 2-3% van de pasgeborenen heeft een aangeboren afwijking die interfereert met de gezondheid van het kind, terwijl daarnaast een veel groter percentage pasgeborenen kleinere vormafwijkingen heeft die niet direct van belang zijn voor de gezondheid van het kind. Ongeveer 20% van de 2-3% pasgeborenen met afwijkingen heeft zelfs meerdere aangeboren afwijkingen. De term 'dysmorfologie' staat voor het beschrijven en het bestuderen van aangeboren structurele afwijkingen, waarbij gebruikgemaakt wordt van kennis uit de embryologie, de genetica en de klinische geneeskunde. De term werd voor het eerst gebruikt in 1966 door de David W. Smith, kinderarts en schrijver van het nog steeds veel gebruikte boek 'Recognizable pattern of human malformations' (Jones, 1997). In het navolgende wordt eerst een classificatie van aangeboren afwijkingen beschreven. Daarna wordt het diagnostisch proces uiteengezet.

dere van die kleinere vormafwijkingen moet de clinicus alert zijn op de aanwezigheid van ernstiger aangeboren afwijkingen (bij drie of meer: meer dan 50% kans). Tevens kunnen meerdere kleine vormafwijkingen belangrijke aanknopingspunten zijn in de diagnostiek, vooral bij de herkenning van syndromen.

Classificatie van aangeboren afwijkingen

Enkelvoudige aangeboren afwijkingen worden onderverdeeld in malformaties, disrupties, deformaties en dysplasieën (tab. 1). Als er twee of meer aangeboren afwijkingen zijn wordt gesproken over sequenties, syndromen en associaties (tab. 2). In de bestudering van aangeboren afwijkingen speelt onderzoek naar de oorzaken een belangrijke rol. Ten eerste heeft het een belangrijke prognostische waarde en ten tweede is het een voorwaarde voor het geven van een betrouwbare erfelijkheidsadviesing. Die oorzaken kunnen ingedeeld worden in erfelijke, exogene of een combinatie van deze oorzaken (tab. 3). De bovengenoemde kleinere, medisch onbelangrijke vormafwijkingen worden voornamelijk gevonden in complexe anatomische structuren als gezicht, handen en voeten (tab. 4). Hoewel medisch onbelangrijk, zijn deze kleinere vormafwijkingen om andere redenen echter wel van belang. Bij een pasgeborene met meer-

Tabel 1. Indeling van enkelvoudige aangeboren afwijkingen.

Naam	Omschrijving	Voorbeelden
Malformatie	Morfologisch defect ten gevolge van een intrinsieke verstoring van het ontwikkelingsproces	Cor vitia; spina bifida
Disruptie	Morfologisch defect ten gevolge van een extrinsieke verstoring van het ontwikkelingsproces.	Amnionstrengen; Rode hond bij de moeder
Deformatie	Morfologisch defect ten gevolge van abnormale mechanische krachten die een normaal aangelegde structuur vervormen.	Klompvoet
Dysplasie	Morfologisch defect ten gevolge van een abnormale celorganisatie of celfunctie in een specifiek weefsel.	Hemangioom Skeletdysplasieën

Tabel 2. Indeling van meervoudige aangeboren afwijkingen.

Naam	Omschrijving	Voorbeelden
Sequentie	Patroon van afwijkingen dat het gevolg is van een primaire enkelvoudige afwijking.	Pierre Robin sequentie
Syndroom	Patroon van afwijkingen met een bekende of bekend veronderstelde oorzaak.	Down-syndroom; velocardiofaciaal syndroom
Associatie	Patroon van afwijkingen dat vaker dan men zou verwachten tesamen voorkomt zonder dat er een bekende oorzaak is.	CHARGE-associatie; VATER-associatie.

Tabel 3. Indeling van oorzaken van aangeboren afwijkingen in hoofdgroepen.

I Erfelijke oorzaken	
- Gendefecten	Autosomaal dominant (Crouzon-syndroom) Autosomaal recessief (epidermolysis bullosa) Geslachtsgebonden (Fragiele X-syndroom, Aarskog-syndroom)
- Chromosoomafwijking	Numeriek (Down-syndroom) Structureel (4p-syndroom)
II Exogene oorzaken	
- Ziekten van de moeder (diabetes mellitus type I)	
- Moederlijke infecties (rode hond, toxoplasmose)	
- Teratogene geneesmiddelen (anti-epileptica)	
III Combinatie van erfelijke en exogene oorzaken (multifactoriële oorzaken)	
Voorbeelden: spina bifida, cor vitia, schisis.	

Tabel 4. Voorbeelden van kleine medisch onbelangrijke aangeboren afwijkingen.

Gelaat	Mongoloïde/antimongoloïde oogstand Hypertelorisme Epicanthus Opgewipte neuspunt Laagstand oor Milde micrognathie
Handen	Clinodactylie Doorlopende handlijnen
Voeten	Milde syndactylie van 2e en 3e tenen Grote ruimte tussen 1e en 2e tenen Clinodactylie

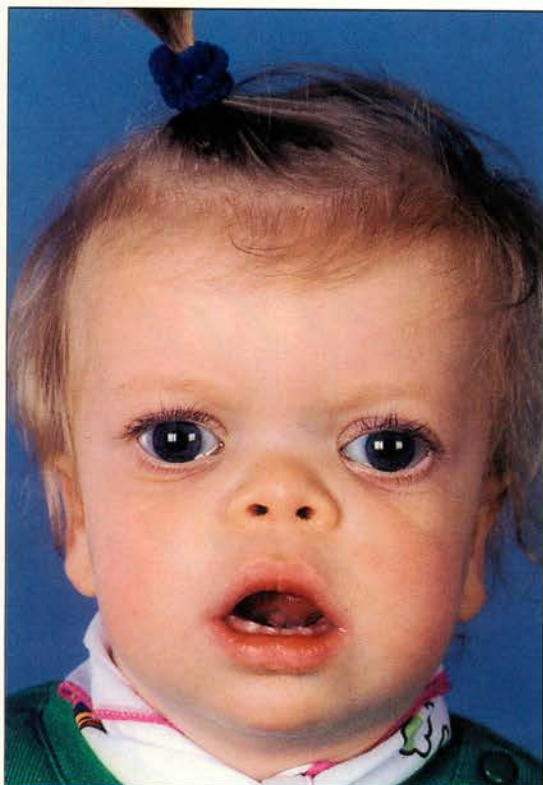
Het diagnostisch proces

In wezen verloopt het diagnostisch proces hier niet anders dan elders in de geneeskunde. Op basis van een uitvoerige anamnese en een nauwkeurig lichamelijk onderzoek wordt een differentiële diagnose opgesteld, op grond waarvan een diagnostische hypothese vastgesteld wordt. Met de resultaten van aanvullend onderzoek

Afb. 1. Van links naar rechts: partiële syndactylie van 2e en 3e teen; nagelhypoplasie van alle tenen; korte en brede nagel van de grote teen, duidend op een verkorte eindfalanx.



Afb. 2. Meisje van ongeveer 2 jaar oud met hypertelorisme, megalocornea, epicanthus voorname-lijk links, opgewipte neuspunt en volle lippen.



wordt de hypothese vervolgens bevestigd of verworpen.

Er zijn echter specifieke kenmerken als het gaat om aangeboren afwijkingen. Het zorgvuldig afnemen van de zwangerschapsanamnese inclusief de bevalling is van groot belang: ziektes van de moeder, gebruik van genees- en genotmiddelen, groei van het kind, beweeglijkheid van het kind, hoeveelheid vruchtwater, bloedverlies, al of niet prenatale diagnostiek verricht (vlokkentest, vruchtwateronderzoek, echoscopie), beroepsma- tige blootstelling aan gevaarlijke (teratogene, mutagene) stoffen van beide ouders, duur van de zwangerschap, verloop van de bevalling, geboortegewicht/lengte/schedelomtrek, Apgar score.

De familieanamnese verdient ook speciale aandacht. Uitgaande van de indexpatiënt (probandus) wordt gevraagd naar broers en zussen, ouders, ooms en tantes, neven en nichten en grootouders. Gevraagd wordt dan naar het vóórkomen van en de mogelijke oorzaken van aangeboren afwijkingen (dezelfde als de indexpatiënt en andere), ontwikkelingsachterstand, doodgeboortes, vroeg overleden kinderen, miskramen en consanguïniteit. Het beste is het om het geheel in een stamboom vast te leggen. Het kan heel nuttig zijn om gebruik te maken van het familiefotoalbum teneinde overeenkomsten of juist verschillen tussen de indexpatiënt en mogelijk andere aangedane verwanten te kunnen objectiveren.

Het lichamelijk onderzoek van de indexpatiënt is de kern van het dysmorfologisch diagnostisch proces (Aase, 1990). De grotere en kleinere aangeboren afwijkingen dienen nauwkeurig te worden beschreven op een systematische wijze. Het meten van onderdelen van het lichaam waarvoor normaalwaarden beschikbaar zijn, is daarbij ook een goed hulpmiddel. Het fotografisch vastleggen van uiterlijke kenmerken is van belang bij latere bestudering en overleg met collegae (afb. 1 en 2).

Voor het vervolgens opstellen van een differentiële diagnose en het komen tot een hypothese zijn hulpmiddelen beschikbaar in de vorm van tekstboeken,

Tabel 5. Voorbeelden van syndromen waarvoor bewijzende laboratoriumtesten bestaan.

Syndroom	Chromosoom- lokalisatie/gen	Techniek
Treacher Collins-syndroom	5/TREACLE	DNA
Crouzon-syndroom	10/FGFR2	DNA
Dysostosis cleidocranialis	6/CBFA1	DNA
Pfeiffer-syndroom	8/FGFR1	DNA
Waardenburg-syndroom	2/PAX3	DNA
VCF-syndroom	22/(gen onbekend)	FISH
Epidermolysis bullosa*	3/COL7A1	DNA
	12, 17/keratins	
Osteogenesis imperfecta*	7/COL1A1	DNA
	17/COL1A2	
Williams-syndroom	7/elastine	FISH
Rendu-Osler-syndroom*	9/endoglin	DNA
Rieger-syndroom	4/RIEG	DNA
Neurofibromatosis I	17/neurofibrine	DNA
Saethre-Chotzen-syndroom	7/TWIST	DNA

* Meerdere vormen van bekend

onderzoek. Met specifiek chromosomenonderzoek (FISH) en DNA-onderzoek is het in toenemende mate mogelijk diagnostische hypothesen te bevestigen (tab. 5) (Fryns, 1997). Het raadplegen van experts uit binnen- en buitenland is een veelgebruikt middel om de eigen mening te toetsen, vooral in die situaties waarin er nog geen diagnostische laboratoriumtest bestaat.

Het is goed – en troostrijk – te beseffen dat zelfs de beste dysmorphologen slechts in de minderheid van de gevallen tot een classificerende syndroomdiagnose komen.

gespecialiseerde tijdschriften en geautomatiseerde zoeksystemen. Omdat het veelal zeldzame aandoeningen betreft, zijn ervaring en een goed geheugen wellicht de belangrijkste hulpmiddelen.

Aanvullend onderzoek geschiedt op geleide van het voorafgaande en kan inhouden klinisch-chemisch onderzoek, chromosomenonderzoek, stofwisselingsonderzoek, DNA-onderzoek, beeldvormend onderzoek, verwijzing naar een andere specialist en pathologisch

Literatuur

- AASE JM. Diagnostic Dysmorphology. New York: Plenum Medical Book Company, 1990.
- FRYNS JP. Dysmorphologie en syndromale diagnostiek: van klinische herkenning tot moleculaire diagnostiek. Tijdschr Kindergeeneskd 1997; 65: 218-223.
- JONES KL. Smith's recognizable pattern of human malformation. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.

The diagnostic workup of congenital anomalies and syndromes

In 2 to 3% of newborns a congenital anomaly is detected. About 20% of these have even multiple anomalies. After a short review on the classification of congenital anomalies a description of the diagnostic workup is given with emphasis on items which are different from the usual clinical practice: pregnancy history, family history, dysmorphic examination, use of electronic databases and genetic/molecular investigations. The aim of this workup is to reach an etiologic diagnosis which is a prerequisite for both establishing prognosis and adequate therapy and genetic counseling.

Summary

Key words:

- Syndrome
- Congenital anomalies
- Diagnosis