

Klinische genetica (45): klinische signalen en syndromen

Time is the greatest diagnostician (Bryan Hall, 2003)

Prof. dr. C.T.R.M. Schranders-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts, Maastricht

Dr. J.J.P. Schranders, kinderarts

aangeboren afwijking - (*congenital anomaly*) – klinische signalen – (*clinical signs*)

Elke huisarts/JGZ-arts (consultatiebureau en/of schoolarts) krijgt ouders met kinderen op het spreekuur met vragen over de groei, over de ontwikkeling en/of over het uiterlijk. Wanneer moet hij/zij bezorgd zijn, waar kan gerustgesteld worden, en wat moet vervolgd worden? Wanneer moet men aan een mogelijk genetisch bepaalde aandoening of een syndroom denken? Dit zijn moeilijke situaties niet alleen voor de ouders, maar ook voor de arts op het consultatiebureau, de huisarts en de schoolarts. Als kinderen zich tijdens de zwangerschap of direct na de geboorte presenteren met aangeboren afwijkingen, zijn zij meestal reeds bekend bij de gynaecoloog/neonatoloog/kinderchirurg, vaak in een academisch centrum. Het gaat dus vooral om kinderen bij wie niet direct iets is opgemerkt. Bij de vraag of er bij jonge kinderen een mogelijke ontwikkelingsvertraging of syndroomdiagnose aanwezig is, is de arts afhankelijk van case-finding: op een of andere manier moet hij/zij een signaal krijgen. Dit signaal kan van de ouders of familie komen. Voor de huisarts kan dit van de schoolarts komen of van de schoolpedagoog, etc. Anders kan het zijn bij een kind met een ontwikkelingsstoornis, dat (toevallig) bij de huisarts komt met een otitis media; hier kan de huisarts signaleren dat er mogelijk een probleem is. Een vroege diagnose bij een kind met een ontwikkelingsstoornis is belangrijk voor de begeleiding en opvang, maar ook voor de genetic counseling in verband met de verdere gezinsplanning. In deze aflevering van de serie artikelen vanuit de klinische genetica volgen hier enkele praktische handvaten.

EXPRESINFORMATIE

Artsen werkzaam in de JGZ (consultatiebureau, artsen en school/jeugdartsen), huisartsen en kinderartsen hebben een belangrijke signalerende rol. Als ouders zich zorgen maken zullen zij eerst naar de huisarts gaan en zonodig door worden verwezen naar een kinderarts/kinderneuroloog en/of klinisch geneticus. Doorverwijzen naar de laatstgenoemde specialist is aanbevolen vooral als er kinderwens is en er een vraag naar herhalingsrisico bestaat.

Het belang van een oorzakelijke (etiologische) diagnose

Het diagnosticeren van een syndroom en/of de oorzaak vinden van een beeld met aangeboren afwijkingen en/of een verstandelijke handicap is om meerdere redenen van belang:

- adequate informatie is mogelijk over de aandoening
- indien mogelijk ook informatie over de oorzaak.
- informatie over de prognose, voorzover bekend
- met een diagnose kan onnodig onderzoek vermeden worden
- gerichte controles kunnen worden ingesteld (preventief management)
- om een uitspraak te kunnen doen over de eventuele erfelijkheid c.q. het herhalingsrisico
- vergelijking is mogelijk met andere kinderen/gezinnen

- kennis over de vele aspecten van een syndroom kan gebundeld worden
- contact met lotgenoten is vaak mogelijk, ook in samenwerking met de ouder- en de patiëntenvereniging.

Syndroomspecifieke informatie is voor ouders en hulpverleners van groot belang. Hier ligt een gezamenlijke taak en verantwoordelijkheid van de ouders en de onderzoekers. Van de meer zeldzame syndromen is vaak weinig over de follow up bekend; onderzoek hiernaar is hard nodig.

Casus 1 Signalen uit de familieanamnese

Na een normale zwangerschap van ruim 38 weken wordt Fleur thuis geboren. Fleur blijkt een gespleten lip/kaak/gehemelte te hebben en ze heeft extra pinken! Zij is het tweede kind in het gezin. Het eerste kind Merel is gezond en in de familie zijn nooit kinderen met aangeboren afwijkingen geboren. De verloskundige waarschuwt de huisarts en deze belt met de kinderarts-neonatoloog. Fleur kan maar beter voor nader onderzoek naar het ziekenhuis komen, en zij wordt samen met haar moeder opgenomen. Vele vragen spoken door het hoofd van de ouders: Wat is dit? Hoe komt dit? Hoe zal het met Fleur gaan? Is dit erfelijk?



Foto: Francis van der Lubbe



Foto: Francis van der Lubbe

Signalen uit de anamnese van het jonge kind

Belangrijk is te weten of eerdere zwangerschappen/bevallingen normaal verlopen zijn en of de kinderen die eerder geboren werden gezond zijn. Als bijvoorbeeld een vrouw voor de derde keer zwanger is en de komende baby veel kleiner is dan de vorige twee, dan is dat een signaal.

Tijdens de zwangerschap is het verloop belangrijk, de hoeveelheid vruchtwater, eventuele medicatie, en een eventuele groeiachterstand. Ook belangrijk om te weten is of er prenatale onderzoeken hebben plaatsgevonden: is er een nekplooi meting, een maternale serumscreening, een vlokcentest/vruchtwaterpunctie, of echo-onderzoek gedaan? Indien er een verdikte nekplooi gezien werd, en zowel het prenatale chromosoomonderzoek als de echo, gericht op congenitale hartafwijkingen normaal waren, dan zou de baby wel eens een zeldzaam syndroom kunnen hebben waarin de nekplooi achteraf kadert; een voorbeeld hiervan is het Noonan-syndroom. Een moeilijke partus kan het gevolg zijn van een factor bij het kind (bijvoorbeeld een groot hoofd of hypotonie), en hoeft niet een factor bij de moeder te zijn.

EXPRESINFORMATIE

De familieanamnese is belangrijk om een mogelijk verhoogd risico op een baby met aangeboren afwijkingen en/of een verstandelijke handicap te signaleren. 'Te ver weg' in de familie is een valkuil in twee situaties: ten eerste kan een chromosoom translocatie als dragerschap in de familie voorkomen en ten tweede kan een X-gebonden aandoening via vele vrouwelijke draagsters wel teruggezien worden bij een zoon.

Signalen uit de familieanamnese

Van belang is het signaleren van bloedverwantschap tussen de ouders omdat er dan een verhoogd risico bestaat op een autosomaal recessieve aandoening bij het kind. Bij elke zwangere en bij elk aanstaand ouderpaar wordt op het spreekuur klinische genetica gevraagd naar drie generaties. Hun andere kinderen en de huidige zwangerschap (indien aan de orde), en de huidige generatie: eigen broers en zussen en hun kinderen, en de generatie van de ouders: broers en zussen van de ouders en hun kinderen (en eventuele kleinkinderen). Gevraagd wordt naar herhaalde miskramen, kinderen met aangeboren afwijkingen, overleden jonge kinderen, kinderen met leerproblemen en/of personen met een verstandelijke handicap.

De a priori kans op een genetische aandoening is hoger indien:

- de familie anamnese positief is
- er consanguiniteit bestaat
- er een afwijkende nekplooi was met een normaal chromosomenonderzoek prenataal
- er een laag geboortegewicht eci bestaat
- er een moeizame partus eci bestond
- er congenitale afwijking(en) zijn
- dysmorfie wordt vastgesteld
- een vertraagde ontwikkeling bestaat
- abnormaal contact, abnormaal gedrag bestaat

Twee valkuilen worden hier genoemd. De eerste valkuil is dat de aandoening c.q. handicap 'te ver weg' lijkt te zitten in de familie. Dit argument is namelijk niet aan de orde als er een zeldzame chromosoomafwijking aan ten grondslag ligt waarbij familieleden drager van een gebalanceerde chromosoomafwijking kunnen zijn (casus 2). Daarnaast is dit argument niet aan de orde als het aangedane jongens/mannen betreft en de familieleden in de stamboom die de aangedane mannen/jongens verbinden steeds vrouwen zijn. Het meest bekende voorbeeld van deze zogenaamde X-gebonden overerving is het fragiele X syndroom. De tweede valkuil is het idee van "zeldzaam". Zeldzaam garandeert op generlei manier dat er geen herhalingsrisico is. Juist bij autosomaal recessief-erfelijke aandoeningen komt de aandoening volkomen uit de lucht vallen, 'als een donderslag bij heldere hemel'.

Wat is zeldzaam?

Bij de National Organisation for Rare Disorders (NORD) zijn ongeveer 6000 aandoeningen bekend. Vele hiervan zijn genetisch bepaald. In Europa wordt een aandoening zeldzaam genoemd als maximaal 5:10.000 mensen de aandoening hebben, dus 1 op de 2000. In Nederland worden per jaar circa 200.000 kinderen per jaar geboren, dus als er minder dan 100 kinderen per jaar met een bepaalde aandoening worden geboren, heet het zeldzaam. Down syndroom, ofwel trisomie 21, is, met ongeveer 200 gediagnosticeerde kinderen per jaar, volgens deze regels dus niet zeldzaam. De meeste andere chromosoomafwijkingen wel, en zijn dus per definitie zeldzamen syndromen zijn dus per definitie zeldzaam.

Signalen uit het lichamelijk onderzoek

Onderstaande kenmerken kunnen een signaalfunctie hebben om aan een mogelijke genetisch bepaalde aandoening te denken. Vaak is een enkel kenmerk niet direct verontrustend, maar kan het een optelsom worden met andere kenmerken zoals een vertraagde ontwikkeling, een te kleine schedelomtrek en dysmorphe kenmerken. De groeiparameters en de eventuele dysmorfie moeten altijd worden vergeleken met die van de ouders.

De lengtecurve

De lengtegroei-curve van kinderen hoort een bepaalde percentiel te volgen. Als de curve naar beneden afbuigt, is dat een reden tot zorg en nadere diagnostiek. Een afbuigende lengtecurve kan passen bij een groeihormoondeficiëntie, maar ook bij het Turner-syndroom of Noonan-syndroom. De skeletleeftijd loopt bij deze aandoeningen achter. Soms lijken de armen en/of benen bij een baby of jong kind te kort. Het vergelijken van lengte met spanwijdte en zithoogte helpt dan om te objectiveren. Kinderen met een skeletdysplasie zijn meestal klein en tonen een disproportie. De meest bekende is achondroplasie, terwijl hypochondroplasie de milde variant is. Met DNA-diagnostiek is dit te bevestigen. Mocht er geen mutatie gevonden worden in het FGFR3-gen op chromosoom 4p, dan is uitgebreide röntgendiagnostiek aan de orde.

Als een lange gestalte niet bij de ouderlijke lengtes past, en vooral als het kind in het eerste jaar dwars omhoog door de percentiellijnen groeit is dit een signaal voor een overgroeisyndroom. Het Sotos-syndroom is dan het meest frequent.

De gewichtscurve

Voedingsproblemen horen bij een aantal genetische aandoeningen, zoals sommige chromosoomafwijkingen. De gewichtscurve is dan echter niet echt nodig als signaal om tot de diagnose te komen. Anders kan het zijn bij een ernstig en onbegrepen overgewicht op zeer jonge leeftijd.

Hier kan de oorzaak genetisch zijn; in het geval van congenitale leptinedeficiëntie is de obesitas zelfs behandelbaar! De verstandelijke ontwikkeling bij deze kinderen is normaal. Overgewicht bij een vertraagd ontwikkelend kind is wel een kenmerk dat de differentiaaldiagnose beïnvloedt. Echter, een dik kind dat minder goed leert dan de familieleden, heeft geen Prader-Willi-syndroom als het na de geboorte niet slap is geweest. Bardet-Biedl-syndroom wordt overwogen bij een adipeus kind als er post partum een extra pinkje of kleine teen is geweest en ook als het kind visusproblemen krijgt op basis van een retinitis pigmentosa.

EXPRESINFORMATIE

Voorbeelden van signalen uit het lichamelijk onderzoek om aan een mogelijk genetische aandoening te denken zijn de volgende: kleinere of grotere lengte en/of schedelomtrek dan verwacht bij de familieachtergrond, dysmorfie en/of asymmetrie en een vertraagde ontwikkeling, abnormale pigmentatie, extreem overgewicht op zeer jonge leeftijd zonder verklaring, taal/spraakretardatie bij een normaal gehoor, en een opvallend gedrag bij een vertraagde ontwikkeling.

Casus 2 Een kind met chromosoomafwijkingen en familiale translocatie

Een kind met chromosoomafwijking en familiale translocatie. Nina wordt geboren met een hartgebrek (een VSD), een laag geboortegewicht en dysmorfie (hypertelorisme, cleft palate en een viervingerlijn aan de handen). Zij blijkt een terminale deletie van chromosoom 4p te hebben, en overlijdt op de leeftijd van 2 maanden aan een inoperabel hartgebrek. Chromosomenonderzoek van de ouders toont dragerschap aan van een gebalanceerde translocatie tussen chromosomen 4p en 10p bij de moeder. Bij navraag bleek de moeder een broertje te hebben gehad dat is overleden, en dat er op de foto net zo uitzag als Nina! De schok in de familie was groot! De oma, van moeders kant, bleek dezelfde translocatie te dragen als de moeder. De ouders van Nina vragen zich nu af wat hun kans op een gezonde baby is.

Casus 2 Een kind met chromosoomafwijkingen en familiale translocatie
Een kind met chromosoomafwijking en familiale translocatie. Nina wordt geboren met een hartgebrek (een VSD), een laag geboortegewicht en dysmorfie (hypertelorisme, cleft palate en een viervingerlijn aan de handen). Zij blijkt een terminale deletie van chromosoom 4p te hebben, en overlijdt op de leeftijd van 2 maanden aan een inoperabel hartgebrek. Chromosomenonderzoek van de ouders toont dragerschap aan van een gebalanceerde translocatie tussen chromosomen 4p en 10p bij de moeder. Bij navraag bleek de moeder een broertje te hebben gehad dat is overleden, en dat er op de foto net zo uitzag als Nina! De schok in de familie was groot! De oma, van moeders kant, bleek dezelfde translocatie te dragen als de moeder. De ouders van Nina vragen zich nu af wat hun kans op een gezonde baby is.



Afbeelding.

Voorbeeld van een foto uit een familiealbum van een andere, nu volwassen, persoon met een 4p-deletie.

Foto: Francis van der Lubbe

De schedelcurve

Als de schedelomvang de eerste maanden progressief toeneemt, moet een hydrocephalus uitgesloten worden. Kinderen met Sotos-syndroom hebben een schedelcurve die in het eerste jaar van normaal tot boven de +2SD verloopt om vervolgens, net als de lengtecurve, stabiel op dat niveau te blijven. Een macrocefalie kan familiair, autosomaal dominant erfelijk zijn. Cowden-syndroom, met PTEN-mutaties is een voorbeeld van een syndromale dominante vorm waar een grote schedel bij hoort.

Sommige baby's worden al met een te klein hoofd geboren, bij andere buigt de curve de eerste maanden/jaren naar beneden af. Een kleine schedelomvang betekent dat de hersenen klein zijn en dat er te weinig expansie (groei) van de hersenen is om de schedelomvang te doen toenemen. Als de naden asymmetrisch sluiten wordt er wel eens aan craniostenose gedacht, maar dit is dus niet terecht. De differentiaaldiagnose van microcefalie is groot. Onderscheiden worden een primaire (eci) microcefalie, en een secundaire microcefalie (op basis van een bepaalde oorzaak). Bij een primaire microcefalie wordt meestal een autosomaal recessieve manier van overerving gezien. Genetisch onderzoek naar betrokken genen is nog in volle gang.

Asymmetrie

Een asymmetrische lichaamsbouw is voor de klinisch geneticus een signaal voor een mozaïek chromosoomafwijking. Vooral in combinatie met een ontwikkelingsstoornis en eventuele dysmorfie helpt dit om tot een oorzaak te komen (zie casus 4).

Kleine structurele afwijkingen

Als een baby een extra pinkje heeft, een aanhangsel voor het oor, of een extra tepel, zijn dit varianten die bij een klein percentage van de pasgeborenen voorkomen. Echter, als een kind meerdere van deze zogenaamde minor malformaties (deze hebben geen belangrijke medische consequenties) heeft, stijgt de kans op een majorstructurele afwijking (met wel belangrijke medische consequenties) significant. Deze afwijking kan een hartgebrek of een nierafwijking zijn. Een extra reden dus om ook goed naar kleine bijzonderheden te kijken.

Dysmorfie (opvallende uiterlijke kenmerken)

Bij het beoordelen van dysmorfie is het van primair belang om het kind c.q. volwassene niet geïsoleerd te zien; het uiterlijk en/of etnische herkomst van de ouders bepaalt/bepalen voor een groot deel het uiterlijk van het kind. Dysmorfie, liefst geobjectiveerd met maten en uitgezet in percentielen (zie referenties), is een belangrijk gegeven bij de herkenning van syndromen. Downsyndroom is het bekendste voorbeeld. Bij een volwassene met een verstandelijke handicap is het fotoalbum van onschatbare waarde; het uiterlijk van volwassenen met een bepaalde syndroomdiagnose kan veel minder herkenbaar zijn dan het uiterlijk op jonge leeftijd.

De huid

De huid is een orgaan met een belangrijke signaalfunctie voor een mogelijk genetische aandoening. Hyperpigmentatie (bijvoorbeeld café au lait-vlekken), depigmentatie, pigmentverschillen die de lijnen van Blaschko volgen, ichthyosis, multiple basaliomen zijn allemaal voorbeelden van mogelijk relevante signalen aan de huid.

Tonusregulatiestoornissen

De kinderfysiotherapeut kan hierin een belangrijke signalerende rol hebben. Hypotonie maar ook hypertonie zijn belangrijke signalen ten behoeve van de differentiaal diagnostiek.

Spraak/taalontwikkeling

Vaak heeft een kind dat zich met een taal- en/of spraakretardatie presenteert ook (enigszins) een algehele retardatie. Dit type ontwikkelingsstoornis presenteert zich rond de leeftijd van twee jaar. Een leeftijd waarop, in geval van een volgende kinderwens, de moeder weer zwanger kan zijn, en zich niet bewust is van een eventueel herhalingsrisico. Het fragiele X-syndroom is hier het meest bekende voorbeeld van. Ook kinderen met het velo-cardio-faciaal syndroom (deletie 22q11.2) kunnen zich zo presenteren.

Epilepsie

Epilepsie kan een belangrijk symptoom zijn, dat naast diagnostiek ook behandeling behoeft. Jonge kinderen met Angelman-syndroom vallen qua dysmorfie nog niet zozeer op, maar wel wat betreft epilepsie. Het type convulsies kan ook helpen om tot een genetische diagnose te komen. Een bekend voorbeeld is de hypsaritmie bij het tubereuze sclerose complex.

Ontwikkeling en gedrag

Genetische syndromen gaan in de regel gepaard met een vertraagde psychomotorie ontwikkeling c.q. een verstandelijke handicap. Kinderen met een ontwikkelingsvertraging laten meer afwijkingen in het gedrag zien dan kinderen die zich normaal ontwikkelen. Sommige gedragskenmerken helpen bij het stellen van een diagnose. Jonge kinderen met fragiele X-syndroom worden soms eerder aan het gedrag en de ontwikkeling herkend dan aan de uiterlijke kenmerken. Dit geldt ook voor kinderen/volwassenen met bijvoorbeeld Smith-Magenis-syndroom: een submicroscopische deletie 17p.

Valkuil bij het lichamelijk onderzoek

Het kind ziet er zo normaal uit! Vader of moeder waren ook trage starters vroeger! Lijkt sprekend op de vader of moeder. Dit zijn een paar van de veel gehoorde uitspraken. De les hierbij is dat de familie best gelijk kan hebben, maar dat lang niet alle genetisch bepaalde ontwikkelingsstoornissen gepaard gaan met een opvallend anders uiterlijk. Qua psychologie naar ouders toe kan dit een moeilijk punt zijn; fasering is echter niet altijd slecht en ouders mogen toch ook de eerste levensperiode van hun kind het voordeel van de twijfel ervaren?

Klinisch genetisch laboratoriumonderzoek

In de regel wordt bij kinderen met aangeboren afwijkingen c.q. een ontwikkelingsstoornis een chromosomenonderzoek verricht, vaak ook DNA-onderzoek naar fragiele X, en op indicatie een metabole screening. Als deze onderzoeken normaal zijn, is een deel van de mogelijke oorzaken uitgesloten. E zijn echter: verschillende valkuilen. Een normaal mannelijk of vrouwelijk karyotype betekent nog niet dat er geen chromosoomafwijking bestaat. Het routine karyogram is normaal! Er is echter een toenemend aantal chromosoomafwijkingen waarvoor, op geleide van de kliniek, een specifieke test aangevraagd moet worden. Een voorbeeld is het Velo-Cardio-Faciaal (VCF) syndroom waar een submicroscopische deletie van chromosoom 22q11.2 bestaat. Met een FISH (Fluorescent In Situ Hybridisatie) onderzoek is deze diagnose te bevestigen.

DNA mutatieonderzoek wordt sterk op geleide van klinische kenmerken verricht. Als er geen mutatie gevonden wordt, kan dat heel goed aan de huidige technische mogelijkheden liggen, en hoeft er niet altijd aan de klinische diagnose getwijfeld te worden. Een voorbeeld is het Rett-syndroom, een klinische diagnose die in ongeveer 80% van de gevallen met een mutatie in het MECP2 gen bevestigd wordt.

Tot slot: een normale metabole screening betekent niet dat 'alle' metabole aandoeningen uitgesloten zijn. Ook hier geldt dat, op geleide van de kliniek, specifieke onderzoeken mogelijk zijn.

Casus 3 Kleine afwijkingen

Peter is het derde kind van gezonde jonge ouders. De zwangerschap en de bevalling waren prima verlopen en de groeiparameters waren normaal. Peter blijkt rechts een bij-oortje te hebben, en een extra tepel links. In de nek heeft hij een naevus flammeus (ooievaarsbeet). De verloskundige vindt dat Peter een gezonde neonaat is maar dat hij wel wat opvallende dingen aan het uiterlijk heeft en roept de huisarts in consult. De huisarts vindt Peter ook gezond; er is met name geen hoorbare of voelbare afwijking aan de interne organen. Moet hij de baby nu nog naar de kinderarts verwijzen?

Casus 4 Asymmetrie

Joke zit op de ZMLK- school (school voor zeer moeilijk lerende kinderen) en is een gezonde tiener van 15 jaar. Toen zij zich vertraagd bleek te ontwikkelen werden onderzoeken naar de mogelijke oorzaak gedaan waar echter geen aantoonbare afwijking uit naar voren kwam. De uitslag van chromosomenonderzoek was normaal evenals een CT-scan van de hersenen. In de puberteit, valt op dat de ene borst groter is dan de andere, en over het geheel genomen lijkt de ene lichaamshelft wat forser te zijn dan de andere. Qua uiterlijke trekken is bijzonder dat Joke niet echt op haar ouders lijkt met relatief korte oogspleten en dunne lippen. Vanwege de combinatie van mentale retardatie en asymmetrie wordt overwogen of Joke een mozaïekchromosoomafwijking zou kunnen hebben en wordt er een huidbiopt afnomen, links en rechts van de bovenarm. Er wordt een afwijking gevonden: een mozaïek tetraploidie (zie figuur), een niet erfelijke aandoening. De moeder was blij met een diagnose. Deze diagnose was ook een geruststelling voor het gezonde zusje, als zij later kinderen zou willen hebben. De chromosoomafwijking was bij Joke zelf ontstaan en was niet erfelijk voor familieleden.



Foto: Francis van der Lubbe

Wat te doen met de signalen uit anamnese en/of onderzoek?

Signalen worden besproken met de ouders en kunnen leiden tot verwijzing naar de huisarts, kinderarts of kinderneuroloog en/of de klinisch geneticus. Bij alle verwijzingen is objectiveren belangrijk; meten is weten en objectieve gegevens over het uiterlijk en de ontwikkeling zeggen meer dan alleen een indruk. Meestal is er geen haast bij een verwijzing; wel is vragen naar kinderwens aan de orde. Op kinderdagverblijven en scholen voor speciaal onderwijs zou bij elk kind standaard nagegaan moeten worden of er wel oorzakelijk onderzoek is gedaan.

Vooraf bewustwording van feiten uit anamnese, uit familieanamnese en van bevindingen bij onderzoek, zowel somatisch als op cognitief/gedragsniveau, is belangrijk.

Epiloog

De huisarts/JGZ-arts en kinderarts worden geregeld geconfronteerd met zorgen van ouders over hun kind waarbij het de vraag is of de zorgen terecht zijn of niet. Signalen komen vooral van de huisarts en/of de arts op het consultatiebureau, van paramedici, de arts op de kinderdagverblijven, en/of van de school voor speciaal onderwijs. De aanleiding tot verwijzing naar de klinisch geneticus heeft vaak met "timing" in het leven van de patiënt/cliënt te maken: vooral kinderwens bij jonge ouders is iets om als professional in de gaten te houden. Met de overige handvaten in deze aflevering komt u hopelijk een stuk verder in de praktijk. Wat betreft Fleur in casus 1: zij bleek een trisomie 13 te hebben en overleed op de leeftijd van 10 dagen. De huisarts begeleidde de nazorg aan de ouders. De ouders van Nina in casus 2 kregen een herhalingsrisico op een baby met 4p- te horen van ca 20%, naast een flink verhoogd risico op een miskraam. Zij durfden het risico aan en kregen een gezonde zoon: Tim. Peter van casus 3 is een gezonde jongen van nu 4 jaar.

Literatuur

- Curfs LMG, Fryns JP. Behavioural phenotypes. In W.M.A. Verhoeven, S. Tuinier, L.M.G. Curfs (red): Diagnostiek en behandeling van gedragsproblemen bij verstandelijk gehandicapten. Cure and Care Development, 1999.
- O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GSH, Challis BG. Minireview: Human Obesity – Lessons from Monogenic Disorders. *Endocrinology* 2003;144:3757-3764.
- Schrander-Stumpel CTRM, Voorhoeve H. Beoordeling van de hoofdromtrek bij jonge kinderen: de kleine schedel. *Patient Care* 1998;25:24-29.
- Schrander-Stumpel CTRM, Curfs LMG, de Nijs Bik H. Klinische Genetica (6): Mentale retardatiesyndromen en gedragsprofielen. *Patient Care* 2000;27(8):43-48.
- Schrander-Stumpel CTRM, de Nijs Bik H. Klinische Genetica (8): Het fragiele X-syndroom. *Patient Care* 2000;27(10):41-48.
- Van Essen T, Schrander-Stumpel CTRM. Klinisch genetisch diagnostiek. In: Pronk e.a. (red.). *Leerboek medische genetica*. Elsevier/Bunge, Maarssen, 7de editie, 2005, in press.
- Voorhoeve H, van der Leeuw JGM, Schrander-Stumpel CTRM. Beoordeling van de hoofdromtrek bij jonge kinderen: de grote schedel. *Patient Care* 1998;25:9-21.
- Wilson, Golder N., W.Carl Cooley. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge University Press, 1^e editie, 2000. Bevat richtlijnen, ook op CDROM.

Informatie over de meeste aandoeningen die in de tekst genoemd worden is te vinden op website van het Erfocentrum www.erfelijkheid.nl.

Adres voor correspondentie:

Prof. dr. C.Schrander-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Afdeling klinische genetica
Academisch ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl