

Klinische genetica (44): het Williamssyndroom

M. Vreeburg, Arts-assistent klinische genetica

Dr. J.J.P. Schrande, Kinderarts

Prof. dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog

Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Williamssyndroom (*Williams Syndrome*)

Het Williamssyndroom is een zeldzame genetische aandoening met een prevalentie van 1:20.000-50.000 pasgeborenen. Mensen met dit syndroom hebben herkenbare uiterlijke trekken, hebben vaak een supralvulaire aortastenose en zijn verstandelijk beperkt. Daarnaast is er ook een zeer typisch cognitief en gedragsprofiel.

Nu de zorg voor verstandelijk gehandicapten zich steeds meer naar de eerste lijn verplaatst, is het zinvol om in deze serie de belangrijkste aspecten van het Williamssyndroom voor het voetlicht te brengen.

EXPRESINFORMATIE

Lichamelijke kenmerken: typisch voor het Williamssyndroom zijn aangeboren hartafwijkingen, meestal een supralvulaire aortastenose of een perifere pulmonalisstenose. Ook nierstoornissen zijn frequent. Voedingsproblemen komen voor bij jonge kinderen maar verdwijnen met de leeftijd. Het gelaat wordt gekenmerkt door onder meer volle periorbitale ruimtes, vlakke jukbeenderen en volle lippen. Vaak komen visus- en gehoorstoornissen voor.

Klinisch beeld

● Neonatale periode en eerste maanden

Typisch voor kinderen met het Williamssyndroom is een hartgebrek. Ongeveer driekwart van de jongste patiëntjes heeft een hartafwijking, meestal een supralvulaire aortastenose of een perifere pulmonalisstenose. Een deel van de baby's (ruim 15%) ontwikkelt idiopathische hypercalciëmie. Hoewel typisch voor het jonge kind, kan hypercalciëmie op elke leeftijd voorkomen. Bijna alle baby's met het Williamssyndroom hebben voedingsproblemen. Gastro-oesofageale reflux kan een oorzaak zijn. Ook hebben de baby's vaker darmkolieken en zijn de kinderen geobstipeerd. Bij het overgrote deel van de kinderen is er sprake van slechte groei (*failure to thrive*). Er kunnen aangeboren afwijkingen van de nieren zijn; het betreft dan anatomische afwijkingen. Ook zijn infantiele convulsies beschreven. De gelaatstreken zijn al bij de baby's duidelijk. Opvallend zijn de vaak blauwe en stralende ogen met een iris stellata (kantachtig patroon op de iris) met volle periorbitale ruimtes; vooral de bovenoogleden zijn wat opgezet. De jukbeenderen zijn vlak. Er zijn bolle wangen en een lang philtrum. De mond is relatief groot en de lippen zijn vol. Hyperacusis, een overgevoeligheid voor harde geluiden, komt bij het Williamssyndroom frequent voor en valt al bij een baby op.

● Kindertijd (1-12 jaar)

De voedingsproblemen verminderen geleidelijk in de loop van de kindertijd. De groei verloopt op ongeveer 75% van normaal en het is belangrijk om groeicurves te gebruiken die specifiek zijn voor het Williamssyndroom. Cardiovasculaire problemen en nierproblemen blijven een punt van aandacht.

Kinderen met het Williamssyndroom kunnen veel last hebben van chronische otitiden, wat ook negatief kan zijn voor het gehoor. Het gebit vergt goede zorg, omdat het tandmeel kan ontbreken en de tanden onregelmatig zijn. De visus moet in de gaten gehouden worden: veel kinderen met Williamssyndroom gaan scheel zien (vooral esotropie) of ontwikkelen visusklachten (hypermetropie bij ruim 50%; zie ook foto bij de casus).

De motore ontwikkeling en spraaktaalontwikkeling verlopen vertraagd en vragen extra aandacht van een kinderfysiotherapeut en logopedist. De verbale ontwikkeling is disproportioneel goed (zie ook 'Cognitieve kenmerken'). De stem heeft vaak een lage, hese klank. De dysmorphe gelaatstrekken blijven duidelijk. Neurologisch valt op dat hypotonie vaak voorkomt (ongeveer 80%) maar ook hypertonie, vooral van de benen (50%).

In de kindertijd komen de cognitieve en gedragskenmerken meer op de voorgrond te staan (zie verder).

● **Adolescenten**

In de adolescentie blijven de lichamelijke kenmerken (vooral hart en vaten, eventueel nieren, visus en gehoor) aandachtspunten. Pubers met het Williamssyndroom zijn relatief klein van gestalte.

Overgewicht komt veel voor en tijdig ingrijpen met de hulp van een diëtist is belangrijk. Tijdens de groei kunnen orthopedische complicaties zoals contracturen van de gewrichten ontstaan; achillespeesoperaties zijn geregeld nodig. Ook een scoliose komt vaker voor.

● **Volwassenen**

Mensen met het Williamssyndroom kunnen tobbers zijn, gepreoccupeerd met lichamelijke klachten. Hun grondstemming lijkt op volwassen leeftijd lager te liggen dan in de kindertijd. Daardoor is er een verhoogde kans op het ontstaan van angst- en stemmingsstoornissen en obsessief-compulsieve symptomen.

De levensverwachting is tegenwoordig goed, maar ligt wel iets lager dan in de algemene populatie.

Medische controles blijven noodzakelijk, met name voor het hart-vaatstelsel. Een algehele arteriopathie kan voor problemen zorgen. Hypertensie komt bij minstens 50% van de personen voor. Soms komt een CVA voor op basis van multiple intracraniale arteriële stenosen.

EXPRESINFORMATIE

Het IQ van patiënten met het Williamssyndroom is laag maar door hun sociale gedrag en relatief hoge verbale vaardigheid komt dit minder sterk tot uiting. Er is een opmerkelijke discrepantie tussen de verbale en de non-verbale intelligentie. Kinderen hebben vaak last van driftbuien. Volwassenen zijn meestal prettige mensen met een zinvolle dagbesteding.

Cognitieve kenmerken

Er is bij het Williamssyndroom sprake van een milde tot matige mentale retardatie. Het IQ ligt gemiddeld rond de 60, maar kent een spreiding van 40-80. Taalbegrip en taalgebruik zijn sterke punten, ook al loopt de taalontwikkeling bij kinderen achter bij die van de leeftijdgenootjes. De patiënten praten graag, veel en (grammaticaal) goed. Met name *social talk* (praten over het weer, de omgeving enzovoort) gaat hen goed af. Ook herkennen ze goed gezichten. Dit maakt dat ze, met name in sociale situaties, vaak hoger van niveau worden ingeschat.

Er is een opmerkelijke discrepantie tussen de verbale en de non-verbale intelligentie. Zo zijn de visueel-ruimtelijke waarneming en visueel-motorische integratie ernstig beperkt: mensen met het Williamssyndroom hebben veel moeite met taken zoals een puzzel naleggen of een instrument hanteren, zoals een mes of vork.

Het auditieve kortetermijngeheugen is relatief sterk. De patiënten zijn vaak muzikaal en kunnen gemakkelijk deuntjes of liedjes naspelen of nazingen. Het auditieve langetermijngeheugen is zwakker. Ook het non-verbale korte- en langetermijngeheugen is zwak (bijvoorbeeld het onthouden van een beeltenis). Bij het leren moet gebruikgemaakt worden van de verbale sterkte en het relatief goede auditieve kortetermijngeheugen. Auditief aangeboden informatie wordt beter verwerkt.

Alle mensen met het Williamssyndroom hebben leerproblemen. In 40% van de gevallen gaat het om matige leerproblemen, in 55% om ernstige moeilijkheden. Vijf procent van kinderen kan net meekomen op het reguliere basisonderwijs. Lezen is een zeer moeizaam onderdeel en de helft van de kinderen krijgt de beginselen niet onder de knie. Bij onderwijs is het vaak goed om met name in te zetten op praktische vaardigheden.

Casus

Eveline Carati is een van de eerste personen bij wie het Williamssyndroom werd vastgesteld. Zij was een van de patiënten op wie John Williams en collega's hun eerste beschrijving van het syndroom baseerden (zie ook 'Het mysterie John Williams').

Eveline werd geboren in Leiden op 22 mei 1953 als derde kind in het gezin. Eveline werd over tijd geboren en woog 4,5 pond. Zij leek een gezond meisje. Het gezin Carati emigreerde naar Nieuw-Zeeland. Tijdens de zes weken durende bootreis kwam Eveline niet aan, ondanks borstvoeding. Het meisje was niet zo actief als de andere baby's en ook slapper. Er waren voedingsproblemen: Evelines intake was minimaal en zij spuugde makkelijk. Ze was wel opgewekt en lachte vaak. De volgende maanden werd echter duidelijk dat Eveline zich niet zo ontwikkelde als de andere kinderen en er werden diverse dokters bezocht. De moeder werd echter steeds gerustgesteld: zij moest zich niet zoveel zorgen maken.

Op ongeveer anderhalfjarige leeftijd kreeg Eveline een proefbehandeling met schildklierhormoon maar dit beïnvloedde de ontwikkeling niet. Ook in die tijd werd een hartgeruis ontdekt. Een bezoek aan de kindercardioloog werd op de lange baan geschoven omdat er niets aan gedaan zou kunnen worden. Eveline kon lopen met twee jaar. De spraaktaalontwikkeling leek normaal. Lawaai kon zij echter niet hebben: bij helle geluiden hield zij haar handen over de oren. Afbeelding 1 toont Eveline op de leeftijd van vijf jaar.



Afbeelding 1

Op zesjarige leeftijd onderging zij dan toch een – complexe – hartoperatie, waarbij een stukje kunstmateriaal in de aorta werd geplaatst. Na de hartoperatie werd Eveline actiever, had een betere eetlust en voelde zich minder moe. Veel later, op 32-jarige leeftijd, volgde een tweede operatie, waarbij een stuk van de aorta werd vervangen door een kunststof buis en een hartklep werd gecorrigeerd.

Na de eerste hartoperatie werd Evelines moeder Til benaderd door dr. John Williams. Hij vroeg of zij mee wilde werken aan een studie die hij wilde doen over Eveline en drie andere kinderen met soortgelijke afwijkingen.

Pas jaren later – Williams had Nieuw-Zeeland inmiddels verlaten – ontdekte Til Carati dat er een Williamssyndroom bestond, waaraan haar dochter leed. Zij ontdekte ook het bestaan van de publicatie waarin Eveline is beschreven en op foto's zichtbaar is (zie afbeelding 2, waar Eveline rechts onder staat).



Afbeelding 2

Op de leeftijd van 7 jaar ging Eveline naar een normale school, waar zij goed werd opgevangen. Haar IQ was toen 72. Van haar 12de tot haar 17de volgde zij speciaal onderwijs. Daarna ging zij naar een dagopvang, waar zij eenvoudig werk deed. Onder begeleiding leerde zij met een bus naar de stad te gaan. In deze periode ontmoette Eveline Mark, een man met polyostotische fibreuze dysplasie. Eveline en Mark trouwden in maart 1978 en konden zich, met begeleiding op een aantal terreinen, goed samen redden. Mark overleed helaas in 1999.

Op 22 mei 2003 vierde Eveline haar 50ste verjaardag. Afbeelding 3 toont haar zoals ze nu is. Zij woont nu in een cottage, samen met een meisje van 25 jaar dat Prader-Willisyndroom heeft. Op het terrein zijn meer huizen en er is goede begeleiding en een zinnige dagbesteding. Momenteel is Evelines gezondheid niet optimaal, met name haar hartconditie is niet goed. Haar hart is vergroot en zij is vlug buiten adem. Het gewicht vraagt aandacht: zij is makkelijk te zwaar. Zij heeft een lief karakter en is hartelijk en enthousiast. Eveline gaat geregeld op reis met haar moeder en/of zus en ze geniet volop van het leven.



Afbeelding 3

De moeder van Eveline, Til Carati, is zeer actief geweest in de ondersteuning van haar gezin en met name van haar dochter Eveline. Ook is zij betrokken geweest bij het opzetten van een ouder- en patiëtnetwerk in Nieuw-Zeeland. Tijdens haar vele bezoeken aan Nederland heeft zij een impuls kunnen geven aan het Nederlands/Vlaamse netwerk voor Williamssyndroom.

Met dank aan Til Carati.

Gedrags- en psychische kenmerken

Mensen met het Williamssyndroom zijn in het algemeen sociaalvoelend. Het valt op dat kinderen zich met name richten op het contact met volwassenen. Contact met leeftijdsgenootjes komt nauwelijks tot stand. Ze praten graag en veel, vertellen graag uitgebreide verhalen. Ze zijn vaak allemansvriendjes, wat een grote zorg voor de ouders kan zijn.

Auditive informatie pakken ze wel op, non-verbale informatie missen ze vaak. Een cursus sociale vaardigheden kan hierin verbetering brengen. Het verminderde vermogen om op non-verbale tekenen te reageren kan hen, juist door de goede verbale vermogens, in sociale problemen brengen.

Motorisch zijn ze hyperactief en wat onhandig. Ze zijn overgevoelig voor harde geluiden en kunnen erg schrikken van bijvoorbeeld de stofzuiger of de deurbel. Hun vrolijkheid kan makkelijk omslaan in andere emoties. Ze kunnen als kind erg koppig zijn en dwars. Ongeveer de helft van de kinderen heeft driftbuien (*tantrums*). Deze eigenschap vereist een goede psychosociale ondersteuning van de ouders en als het kind ouder wordt ook van het kind zelf.

Met het toenemen van de leeftijd wordt het gedrag meestal minder druk en nemen de driftbuien af. Volwassenen met het Williamssyndroom zijn in de regel prettige mensen met een zinvolle dagbesteding. Velen hebben minstens een serieuze relatie in hun leven en/of trouwen. De meesten wonen in een beschermde woonvorm en werken op een sociale werkplaats.

De vraag welk gedrag echt kenmerkend is voor mensen met het Williamssyndroom is momenteel onderwerp van studie voor verschillende onderzoeksgroepen.

Psychosociale begeleiding is belangrijk in elke levensfase. Angst kan een groot probleem zijn en zelfs tot peptische maagulcera leiden. Er moet een plan gemaakt worden, zodat de persoon met het Williamssyndroom een zo zelfstandig mogelijk leven kan leiden. Er moet hierbij gezocht worden naar een geschikte woonvorm en een zinnige dagbesteding, zoals een baan. Anticonceptie is voor veel ouders een zorg en aandachtspunt.

EXPRESINFORMATIE

De diagnose wordt gesteld op grond van het klinisch beeld en wordt bevestigd met cytogenetisch onderzoek (FISH). Het syndroom ontstaat meestal de novo, zodat de herhalingskans voor gezonde ouders minimaal is. Een persoon met het Williamssyndroom heeft zelf een kans van 50% op een kind met het syndroom.

Moleculair-genetische aspecten

In 1993 ontdekten Ewart et al. dat een microdeletie van chromosoom 7q11.23, dat onder meer het elastine-gen omvat, met FISH bij 99% van de individuen met het Williamssyndroom is aan te tonen. Het betreft vermoedelijk een *contiguous gene syndrome*. Dit betekent dat meerdere naast elkaar gelegen genen zijn aangedaan waarbij de variabiliteit van het syndroom ontstaat door submicroscopische verschillen in de uitgebreidheid van de deletie. De deletie is submicroscopisch en dus niet zichtbaar bij regulier chromosoomonderzoek.

Elastine bevindt zich onder andere in de huid, de wanden van slagaders en in de ligamenten van de stembanden. De faciale dysmorphie, de vasculaire afwijkingen en de hese stem kunnen verklaard worden door een mutatie in het elastine-gen. Er zijn intussen 15 genen bekend die in de buurt van de deletie liggen en volgens de theorie van *contiguous gene syndrome* mede verstoord in functie zouden kunnen zijn. Zo zouden hemizygote mutaties in het nabij gelegen LIN-kinase-I-gen (LIMKI-gen) verantwoordelijk zijn voor een slecht ruimtelijk inzicht.

Bij de groeivertraging speelt mogelijk een ander gen een rol: RFC2, dat betrokken is bij de DNA-replicatie. Er wordt gespeculeerd dat het FZD3-gen verantwoordelijk is voor de verstandelijke handicap en de persoonlijkheidsstructuur. Het zou mogelijk ook een verklaring bieden voor de anatomische nierafwijkingen, de voorbijgaande hypercalciëmie en de hyperacusis. De functie van de meeste van de andere genen is nog onbekend.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op grond van het klinisch beeld: het typische gelaat, samen met een karakteristiek hartgebrek en een ontwikkelingsvertraging. De diagnose wordt bevestigd met cytogenetisch onderzoek.

Oorzaak

Het Williamssyndroom wordt veroorzaakt door een submicroscopische deletie 7q11.23. Met FISH-onderzoek (Fluorescent In Situ Hybridisatie) is de deletie bij vrijwel alle klinisch zekere personen aan te tonen.

Het mysterie John Williams

Het Williamssyndroom is genoemd naar dr. John Williams, een Nieuw-Zeelandse hartchirurg. Eind van de jaren '50 viel hem op dat sommige kinderen die voor hartchirurgie kwamen een aantal kenmerken gemeenschappelijk hadden: zij hadden gelijkende gelaatstrekken, ze waren vrolijk en sociaal, vooral met volwassenen; velen waren zeer muzikaal, maar hadden ook een variabele mate van verstandelijke handicap. In 1961 publiceerde Williams zijn bevindingen over vier kinderen, waaronder Eveline Carati (zie casus).¹ In 1962 verliet Williams Nieuw-Zeeland om in de VS en vervolgens in Engeland te gaan werken. In Londen ontmoette hij de Nieuw-Zeelandse schrijfster Janet Frame, met hij wie goed bevriend raakte. In 1969, nadat Janet Frame zijn aanzoek voor een huwelijk had afgewezen, verdween John Williams spoorloos. Niemand hoorde nog iets van hem. Aangenomen werd dat hij vermoord was of wellicht zelfmoord had gepleegd. Zelfs pogingen via Interpol om hem op te sporen leidden tot niets. Diverse geruchten konden nooit bevestigd worden. Janet Frame nam aan dat haar vriend dood was.

In een recente biografie over Janet Frame ontdekte de auteur Michael King evenwel dat Williams zijn Nieuw-Zeelandse paspoort in Genève had verlengd, tien jaar na zijn verdwijning. Ook bleek Williams per e-mail contact te hebben genomen met een gezamenlijke vriend in januari 2000. In een poging om met Williams te communiceren stuurde Michael King enkele passages uit het boek met een verzoek om commentaar te geven. In een e-mail verzocht Williams daarop om niet genoemd te worden in het boek omdat hij anoniem wou blijven. Vervolgoverleg werd niet meer beantwoord en het boek kwam uit. Janet Frame stierf in 2004. Het mysterie dat om John Williams hangt, is dus deels opgelost: hij leeft. Waarom hij anoniem wil blijven, blijft evenwel een raadsel.

Referentie:

1. Williams JCB, Barrati-Boyes BG, Lowe MB. Supravalvular Aortic Stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-1318.

Erfelijkheidsvoorlichting

Het Williamssyndroom ontstaat eigenlijk altijd de novo, bij de persoon met het syndroom zelf. Er komt dus steeds maar één persoon in de familie voor met het Williamssyndroom. De diagnose wordt altijd bevestigd met chromosoomonderzoek en FISH-onderzoek gericht op een submicroscopische deletie 7q11.23. Voor ouders van een kind met het Williamssyndroom is het herhalingsrisico in een volgende zwangerschap laag – kleiner dan 1%. Ondanks het lage herhalingsrisico komen ouders met een kind met Williamssyndroom wel in aanmerking voor prenatale diagnostiek op grond van de indicatie “een vorig kind met een chromosoomafwijking”. Broers en zussen van iemand met het Williamssyndroom hebben geen verhoogd risico om zelf een kind met het syndroom te krijgen. Er is bij hen dus geen indicatie voor prenatale diagnostiek in een eventuele zwangerschap.

Als een vrouw of man met het Williamssyndroom zelf een kind krijgt, bestaat er 50% kans op herhaling; dit is al een enkele keer voorgekomen.

Epiloog

Het Williamssyndroom is een herkenbare aandoening waarbij de patiënten vooral een typerend cognitief en gedragsprofiel hebben. In de zorg voor mensen met Williamssyndroom is aandacht nodig voor zowel de fysieke als de psychosociale aspecten die het syndroom met zich mee brengt.



Literatuur:

- Curfs LMG, Hellemans M, Fryns JP. Het Williams-Beuren syndroom. *Kind & Adolescent* 1994; 15:15-32.
- Van Borsel J, Curfs LMG, Fryns JP. Hyperacusis in Williams syndrome: a sample survey study. *Gen Couns* 1997;8:121-126.
- Donnai D, Karmiloff-Smith A. Williams Syndrome: From genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Gen* 2000;97:164-171.
- Doyle TF, Bellugi U, Korenberg JR, Graham J. “Everybody in the world is my friend”. Hypersociability in young children with Williams syndrome. *Am J Med Gen* 2004; 124A: 263-273.
- Hagen JM van, Govaerts LCP, De Coo IFM et al. Williamssyndroom: nieuwe inzichten in genetische etiologie, pathogenese en kliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:396-400.
- Mervis CB. Williams Syndrome: 15 years of Psychological Research. *Dev Neuropsychol* 2003;23:1-12.
- Morris C. Williams syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds “Management of Genetic Syndromes”. New York: Wiley-Liss; 2001. pp. 517-533.
- Plissart L, Curfs LMG, Hellemans M, Fryns JP. The Williams Beuren syndrome. In: A Vermeer & WE Davies (eds): *Physical and Motor development in Mental retardation*. Basel: Karger, 1995, 40:152-158.
- Plissart L, Borghgraef M, Volcke Ph et al. Adults with Williams-Beuren syndrome: evaluation of the medical, psychological and behavioral aspects. *Clin Genet* 1994; 46:161-167.

Correspondentieadres

Prof. dr. C. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts
Academisch ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl