

Een gids voor ouders met een kind met Cardio-Facio-Cutaan (CFC) syndroom

Stichting Noonan Syndroom

INHOUDSOPGAVE

| | |
|--|----|
| INLEIDING | 4 |
| VEELGESTELDE VRAGEN | |
| Wat is het CFC-syndroom?..... | 5 |
| Wat is een syndroom? | |
| Wat is het Cardio-Facio-Cutaan (CFC) Syndroom? | |
| Waarom heeft niemand van het CFC-syndroom gehoord? | |
| CFC- en Noonan syndroom | |
| Wat zijn de kenmerken van het CFC-syndroom?..... | 6 |
| Wat is de oorzaak van CFC-syndroom?..... | 7 |
| Wat zijn genen? | |
| Wat veroorzaakt CFC-syndroom? | |
| Kan je testen op kiemcel mozaïcisme? | |
| Is prenatale diagnostiek mogelijk? | |
| Hoe wordt iemand met CFC gediagnosticeerd? | |
| Begeleiding van een kind met CFC-syndroom..... | 11 |
| Is er een behandeling voor CFC-syndroom? | |
| Hoe verloopt de ontwikkeling? | |
| Kan mijn kind naar een gewone school? | |
| Leermoeilijkheden en achterstand in cognitieve ontwikkeling | |
| Zal behandeling met groeihormoon de eindlengte van mijn kind verbeteren? | |
| Achtergronden..... | 14 |
| Horen, het gehemelte en de spraak | |
| Het centrale zenuwstelsel | |
| De ogen en zien | |
| Hartafwijkingen | |
| Huidafwijkingen | |
| Eten en voeding | |
| | |
| BEGELEIDING..... | 20 |
| SAMENVATTING VAN AANBEVELINGEN & CHECKLIST BEGELEIDING..... | 22 |
| Tot slot..... | 26 |
| REFERENTIES & literatuur..... | |

Contact: Stichting Noonan Syndroom
Meloenstraat 7
2564 TA Den Haag
www.noonansyndroom.nl

Inleiding

Bij uw kind is de diagnose Cardio-Facio-Cutaan (CFC)-syndroom gesteld. Deze aandoening is de oorzaak van de medische problemen en uiterlijke kenmerken bij uw kind. Misschien voelt u zich opgelucht doordat er een einde is gekomen aan de zoektocht naar een diagnose, maar het is ook mogelijk u overweldigd bent door dit nieuws. Waarschijnlijk heeft u nooit eerder iemand ontmoet met het CFC-syndroom, omdat dit een zeer zeldzame aandoening is.

Deze voorlichtingsbrochure is voor u samengesteld, zodat u in uw eigen tempo de informatie over het CFC-syndroom kan lezen. Naarmate uw kind groeit en ontwikkelt zal de informatie die u nodig hebt veranderen; u kunt deze dan op maat in deze folder vinden.

Het stellen van een diagnose helpt u – de ouders –, maar ook leerkrachten en artsen bij het bieden van optimale zorg voor uw kind. De diagnose kan u voorbereiden op toekomstige medische- en ontwikkelingsproblemen. Naast de begeleiding door een kinderarts kan uw kind behandeling nodig hebben door andere medisch specialisten, zoals een klinisch geneticus, kinderneuroloog, kindercardioloog, kinderMDL-arts, revalidatiearts, oogarts en KNO-arts. Ondersteunende therapie kan bestaan uit logopedie, fysiotherapie en/of ergotherapie. Indien nodig kan vroege interventie therapie, bestaande uit veel stimulatie en herhaling, uw kind helpen met het leren van nieuwe vaardigheden.

Sommige ouders zien weinig bijzonderheden in de ontwikkeling van hun kind, terwijl anderen bijvoorbeeld juist veel zorg hebben over voeding en spraakontwikkeling. Kinderen met CFC-syndroom hebben vrijwel altijd een betere receptieve taalvaardigheid ('begrijpen') dan expressieve taalvaardigheid ('spreken'). Hoewel alle kinderen verschijnselen van het CFC-syndroom met elkaar delen, tonen ze onderling ook verschillen in ontwikkeling en medische problemen. Het is daarom belangrijk elk kind als individu te zien.

Deze folder is een vertaling en bewerking voor de Nederlandse situatie van de informatiefolder voor ouders van CFC International, de Amerikaanse patiëntenvereniging voor CFC. Wij willen u via deze brochure achtergronden geven over het CFC-syndroom en uw vragen beantwoorden. Nog belangrijker: wij hopen u een handreiking te geven voor de begeleiding van uw kind, zodat uw kind zich optimaal kan ontwikkelen.

Wat is CFC-syndroom?

Wat is een syndroom?

Het woord 'syndroom' wordt gebruikt voor een combinatie van verschijnselen die samen voorkomen en worden veroorzaakt door één onderliggende oorzaak. Down syndroom is hier een bekend voorbeeld van. Dokter Down merkte op dat een groep mensen met een verstandelijke beperking een vergelijkbaar uiterlijk had. Syndromen worden veroorzaakt door mutaties (= veranderingen) in genen of chromosomen, door omgevingsfactoren of door een combinatie van beide.

Wat is het Cardio-Facio-Cutaan syndroom?

Cardio-Facio-Cutaan syndroom is een beschrijving van de uiterlijke kenmerken bij kinderen met dit syndroom. "Cardio" verwijst naar het hart, "Facio" verwijst naar het gezicht en "Cutaan" verwijst naar de huid. Kinderen met het CFC-syndroom hebben dus meestal veranderingen aan het hart, de gelaatskenmerken en de huid. Zij kunnen echter nog andere symptomen en problemen hebben.

Waarom heeft niemand van het CFC-syndroom gehoord?

In 1986 beschreef Dr. Jim Reynolds met zijn collega's voor het eerst het CFC-syndroom. CFC-syndroom bleek een zeer zeldzame aandoening te zijn. Het is niet bekend hoeveel kinderen met het CFC-syndroom worden geboren, maar er wordt geschat dat er meer dan 200 tot 300 mensen met het CFC-syndroom wereldwijd zijn. Het is zeker dat er mensen zijn met CFC syndroom, die nog niet gediagnosticeerd zijn.

CFC-en Noonan syndroom.

In de afgelopen jaren werd het CFC-syndroom in medische tijdschriften vaak aangeduid als een ernstige vorm van Noonan syndroom. Echter, een paar jaar geleden ontdekten onderzoekers dat de genen die het Noonan syndroom veroorzaken, niet dezelfde zijn als de genen die het CFC-syndroom veroorzaken.

CFC en Noonan syndroom horen beide tot een groep erfelijke ziektebeelden die Rasopathieën genoemd worden. Andere aandoeningen die in deze groep vallen zijn bijvoorbeeld het Costello syndroom en Neurofibromatose type 1.

Kenmerken van het CFC-syndroom

(gebaseerd op Online Mendelian Inheritance in Man)

Hoofd:

- Macrocefalie (relatief grote hoofdomtrek)
- Hoog voorhoofd
- Bitemporale versmalling van de schedel (versmalling thv het slaapbeen)
- hypoplastische supra orbitale richel (weinig ontwikkelde oogkas richel)
- Spaarzaam en/of broos haar

Gezicht:

- Nystagmus (wiebel- of trilogen)
- Downslant van de ogen (schuin naar beneden lopende ooglidspeten)
- Spaarzame wenkbrauwen met weinig haartjes aan buitenzijde
- Diepliggende neusbrug
- Naar achteren gekantelde oren
- Prominente oorranden (vrij groot en vlezig)
- Ptosis (afhangende bovenoogleden)

Borstkas:

- Pectus carinatum/excavatum (uitsteken of ingedeukt zijn van het borstbeen)

Handen:

- Fetal finger pads (kussentjes op de vingertoppen)
- Dunne, langzaam groeiende, opaalkleurige nagels

Huid:

- Gegeneraliseerde hyperpigmentatie (toegenomen pigmentatie = kleuring)
- Gegeneraliseerde ichthyosisachtige (schilferige) huid
- Onregelmatige huidgebiedjes met hyperkeratose (verdikte huid)
- Keratosis plantaris (dikke huid op de zool van de voet)
- Keratosis pilaris (opvallende haarfollikels bij de wenkbrauwen)

Hart:

- Pulmonalisklepstenose (vernauwing van de longslagaderklep)
- Atrium septum defect (ASD, abnormale opening tussen de hartboezems)
- Hypertrofische cardiomyopathie (vergroot hart door een verdikte hartspier)

Wat is de oorzaak van CFC-syndroom?

Over genen....

Het CFC-syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie (verandering) in één van de genen. Genen zijn stukjes erfelijke informatie (DNA) die bepalen hoe we eruit zien en hoe ons lichaam zich ontwikkelt en werkt. Iedereen heeft ongeveer 25.000 paar genen in elke lichaamscel. Onze genen liggen op chromosomen die in de kern van elke cel van ons lichaam aanwezig zijn. Chromosomen worden geërfd van onze ouders via de ei- en zaadcellen (één kopie van elk chromosoom komt van onze moeder en één van onze vader). Wij lijken altijd een beetje op beide kanten van de familie omdat we een kopie van elk gen van elke ouder erven. Tijdens de bevruchting versmelten de eicel en de zaadcel en vormen samen één cel (de bevruchte eicel) met 23 paar, dus 46, chromosomen. De bevruchte eicel verdubbelt zich daarna keer op keer en vormt zo het embryo waaruit de baby ontstaat.

Van de 25.000 verschillende genen in ons lichaam zijn er minstens vier bekend die CFC-syndroom veroorzaken. Mensen met CFC-syndroom hebben meestal een mutatie in één van de met CFC-syndroom geassocieerde genen. De vier genen die worden geassocieerd met CFC-syndroom zijn het *BRAF*-, *MEK1*-, *MEK2*- en *KRAS*-gen. De meeste mensen met CFC-syndroom hebben een mutatie in het *BRAF*-gen (75-80%), 10-15% hebben een mutatie in het *MEK1*- of *MEK2*-gen en minder dan 5% hebben een mutatie in het *KRAS*-gen. Mutaties in het *KRAS*-gen zijn ook gevonden bij een aantal mensen met Noonan syndroom, waardoor het lastig kan zijn om de resultaten te interpreteren als een persoon een *KRAS*-gen mutatie heeft.

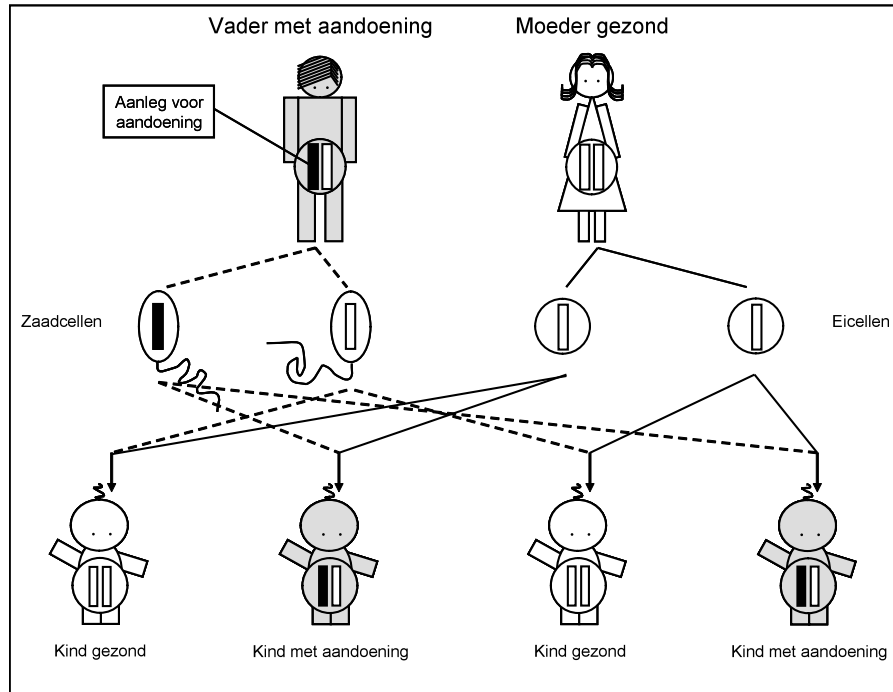
Hoewel er veel onderzoek wordt gedaan naar de wijze waarop de verschillende mutaties in deze genen de kenmerken van kinderen met CFC-syndroom beïnvloeden, blijft het moeilijk de omvang en ernst van de aandoening voor een individueel kind te voorspellen.

Wat veroorzaakt het CFC-syndroom?

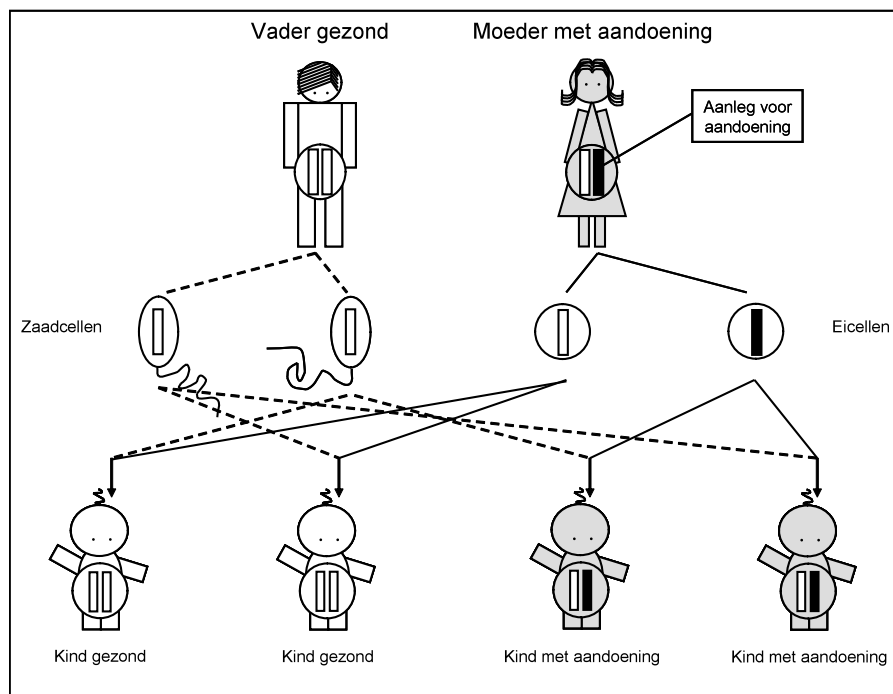
Bijna alle mensen met het CFC-syndroom zijn de enige in de familie. Als geen van beide ouders CFC-syndroom heeft (of een verandering in één van de vier bekende betrokken genen) is de kans op een volgend kind met CFC-syndroom heel laag; kleiner dan 1%. Indien echter één van de ouders het CFC-syndroom heeft met een bekende mutatie is erin elke zwangerschap 50% kans op een kind met het CFC-syndroom. Dit

wordt autosomaal dominante overerving genoemd. Zie hiervoor ook www.erfelijkheid.nl

Autosomaal dominante overerving via de mannelijke lijn:



Autosomaal dominante overerving via de vrouwelijke lijn:



Bewerking naar "A Parent's Guide to the Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome" van CFC-International (www.cfcsyndrome.org). Mw. dr. A.M.A. Lachmeijer, klinisch geneticus, VUMC en Mw. drs. B.J. Sibbles, kinderarts, ENCORE, EMC-Sophia.

In zeldzame gevallen kan het voorkomen dat ouders, die beiden bij DNA-onderzoek geen verandering in een bij CFC-betrokken gen hebben, onverwacht, *twee* of meer kinderen met CFC-syndroom krijgen. Tot nu toe is er maar één familie bekend waarbij dit het geval is. Heel zelden kan een gezonde ouder de CFC-mutatie namelijk alleen in de ei- of zaadcellen dragen. Als dit het geval is, zal de DNA-test, die in bloedcellen is verricht, geheel normaal zijn. In de ei- en zaadcellen kan de mutatie wel aangetoond worden. De ouder bij wie dit voorkomt zal zelf geen enkel verschijnsel van CFC-syndroom hebben, omdat de mutatie alleen aanwezig is in de ei- of zaadcellen, maar in geen enkele andere lichaamscel. Dit genetische mechanisme wordt “**kiemcel mozaïcisme**” genoemd. “Kiemcel” omdat de mutatie alleen aanwezig is in de kiemcellen (ei- of zaadcellen) en “mozaïcisme” omdat het naast elkaar bestaan van verschillende cellijnen (met en zonder de mutatie) een mozaïek wordt genoemd. Helaas is het niet mogelijk om eenvoudig of routinematig ouders te testen op kiemcel mozaïcisme.

Is prenataal onderzoek mogelijk?

Als u overweegt opnieuw zwanger te worden is het mogelijk dat u zich zorgen maakt over de kans om weer een kind te krijgen met CFC-syndroom. De herhalingskans voor gezonde ouders op een tweede kind met CFC-syndroom is erg laag (kleiner dan 1%). Soms is ook uw zus of broer ongerust in verband met een eigen kinderwens. Het risico voor uw zus of broer op een kind met CFC-syndroom is gelijk aan die van de hele Nederlandse bevolking – en dus niet verhoogd – als u en uw partner allebei geen CFC-syndroom hebben.

Prenatale diagnostiek is mogelijk als de mutatie bij de persoon met CFC-syndroom bekend is. Prenatale diagnostiek kan worden verricht via een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie. De vlokcentest wordt uitgevoerd rond 11 weken zwangerschap. Hierbij wordt een klein beetje materiaal van de placenta afgenomen. In de verkregen cellen wordt genetisch onderzoek gedaan. Het risico op een miskraam ten gevolge van een vlokcentest ligt rond 1 op 200 (0,5%). Een vruchtwaterpunctie wordt vanaf 16 weken zwangerschap uitgevoerd. Het risico op een miskraam als gevolg van een vruchtwaterpunctie ligt rond 1 op 300 (0,3%). Alvorens te besluiten tot prenatale diagnostiek is het belangrijk de voor- en nadelen ervan met een medisch specialist te bespreken (gynaecoloog of klinisch geneticus). Soms kan een uitgebreide echo bij 20 weken zwangerschap al geruststelling brengen. Dit is een niet-invasieve manier om uw ongeboren kind uitwendig te beoordelen. Teveel vruchtwater of een aangeboren hartafwijking kunnen een aanwijzing zijn dat het kindje CFC-syndroom heeft. Echter, het is belangrijk om te realiseren dat ook ongeboren kinderen zónder CFC-syndroom deze verschijnselen kunnen hebben. Het CFC-syndroom kan dus met echografisch

onderzoek tijdens de zwangerschap worden vermoed, maar niet vastgesteld. Aan de andere kant kunnen ongeboren kinderen met een mildere vorm van CFC-syndroom bij het echografisch onderzoek geen afwijkingen hebben.

Hoe wordt iemand gediagnosticeerd met CFC?

De diagnose CFC-syndroom wordt meestal gesteld op basis van de klinische blik en ervaring van de behandelend arts/ klinisch geneticus. Dit betekent dat een arts een aantal verschillende kenmerken, die bij het CFC-syndroom kunnen passen, herkent. Hoewel het soms mogelijk is de diagnose al bij een pasgeboren baby te stellen, worden de verschijnselen vaak pas duidelijk op de vroege kinderleeftijd. Met de ontdekking van de met CFC-syndroom geassocieerde genen is het mogelijk om de diagnose al eerder met zekerheid te bevestigen. Genetisch onderzoek naar alle vier betrokken genen is mogelijk in Nederland (UMC St Radboud) en andere laboratoria over de wereld.

Begeleiding van een kind met CFC-syndroom

Bestaat er een behandeling voor CFC-syndroom?

Het CFC-syndroom is niet te genezen. De genetische verandering, die verantwoordelijk is voor het ontstaan van CFC-syndroom, is in elke lichaamscel aanwezig. Op dit moment bestaat er nog geen manier om toegang te krijgen tot elke cel in het lichaam om de gen mutatie te herstellen. Het is echter wél mogelijk om veel van de bij CFC voorkomende medische problemen te behandelen of te begeleiden. De behandeling moet gericht zijn op de specifieke behoeftes van het individuele kind. Zo moet een kind met een hartafwijking worden gezien door de kindercardioloog en door deze arts behandeld worden als ieder ander kind met een vergelijkbare hartafwijking.

Hoe verloopt de ontwikkeling?

Artsen en leerkrachten houden schema's aan om vast te stellen of een kind op de juiste leeftijd bepaalde mijlpalen heeft behaald zoals lopen of praten. Kinderen met CFC-syndroom bereiken de ontwikkelingsmijlpalen vaak wat later dan normaal. Dit wordt in medische termen beschreven als 'ontwikkelsachterstand'. Soms blijven kinderen steeds verder achter in hun ontwikkeling en krijgen een verstandelijke beperking. Andere kinderen halen hun achterstand juist in en komen uiteindelijk goed mee met hun leeftijdsgenoten.

Kan mijn kind naar een gewone school?

Een kind met CFC-syndroom kan een bijna normale cognitieve ontwikkeling (IQ) hebben en regulier onderwijs volgen. De meeste kinderen hebben echter leerproblemen of een verstandelijke beperking en zullen extra hulp nodig hebben. Vaak gaan kinderen naar speciaal onderwijs of hebben zij individuele begeleiding nodig in het regulier onderwijs. Neuropsychologisch onderzoek kan helpen de sterke en zwakke kanten in ontwikkeling en gedrag van uw kind te herkennen, waardoor op uw kind afgestemde adviezen in ondersteuning gegeven kunnen worden.

Leermoeilijkheden en achterstand in cognitieve ontwikkeling

Kinderen met het CFC-syndroom hebben in wisselende mate een cognitieve (= verstandelijke of leer-) achterstand.

Bij testen van de intelligentie kan de beoordeling van het werkelijke IQ lastig zijn, omdat visuele- en spraaktaalbeperkingen de resultaten nadelig beïnvloeden. Het neuropsychologisch onderzoek moet daarom verricht worden door onderzoekers die specifieke kennis hebben van het CFC-syndroom.

Het meest voorkomende leerprobleem bij kinderen met CFC-syndroom is vertraging in de ontwikkeling van de verbale expressie (praten). Veel ouders geven aan dat hun kind hen veel beter lijkt te begrijpen dan dat het zich kan uitdrukken in expressieve (gesproken) taal. Dit suggereert dat de receptieve taalvaardigheid (het begrijpen van taal) beter ontwikkeld is dan de expressieve spraaktaalvaardigheid (het vermogen om duidelijk te communiceren). Het lijkt alsof veel van de kinderen wel taalvaardigheden leren en opslaan, maar deze pas kunnen toepassen vanaf het moment dat hun expressieve spraaktaal-ontwikkeling voldoende verbeterd is. Het verdient daarom aanbeveling om de taalvaardigheden zo veel mogelijk stimuleren. Een logopedist kan u specifieke handvatten bieden hoe u deze ontwikkeling het best ondersteunt. Daarnaast hebben veel kinderen een achterstand in orale motorische vaardigheden, wat betekent dat ze moeite hebben met de coördinatie en opeenvolgende spierbewegingen in het mondgebied. Deze achterstand kan – naast het bemoeilijken van eten en slikken – het ontwikkelen van een goed verstaanbare spraak belemmeren. Gebarentaal, communicatieborden en computerondersteuning (spraakcomputer!) worden bij jongere kinderen vaak gebruikt om de frustratie, die veroorzaakt wordt door een slechte verstaanbaarheid, te verminderen. De kinderen begrijpen vaak veel, maar kunnen zich minder uiten, waardoor ze van streek kunnen raken en boos worden. Een logopedist die ervaring heeft met communicatiehulpmiddelen kan u goed adviseren in deze fase.

Kinderen met leerproblemen of een verstandelijke beperking (vaak op kinderleeftijd begonnen als ontwikkelingsachterstand) hebben baat bij vroege interventieprogramma's. Deze programma's zijn speciaal ontwikkeld voor kinderen die een risico lopen een ontwikkelingsachterstand te ontwikkelen. Vaak omvatten deze programma's ondersteuning door fysiotherapeuten, ergotherapeuten en logopedisten. Door zo vroeg mogelijk te beginnen zullen de kinderen hun ontwikkelingsmijlpalen eerder bereiken en in staat worden gesteld hun maximale mogelijkheden te benutten.

Kan groeihormoontherapie de uiteindelijke lengte van mijn kind verbeteren?

Mensen met het CFC-syndroom zijn over het algemeen kleiner dan de gemiddelde bevolking, omdat ze genetisch geprogrammeerd om minder lang te worden.

In het verleden bleek een beperkt aantal kinderen met CFC-syndroom een tekort aan groeihormoon te hebben. Deze kinderen kregen een behandeling met groeihormoon. Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens over de resultaten van deze behandeling bekend. Pas als deze kinderen uitgegroeid zijn is duidelijk of de behandeling met groeihormoon zinvol is geweest. In het gunstigste geval zullen deze kinderen een normale volwassen lengte behalen. In een ander geval zullen de kinderen wel een groeisput doormaken tijdens de behandeling, maar zal hun eindlengte hetzelfde zijn als bij onbehandelde kinderen met CFC-syndroom. Resultaten over behandeling met groeihormoon van kinderen met CFC-syndroom zonder groeihormoontekort zijn niet bekend.

De kinderarts of kinderendocrinoloog kan beoordelen of uw kind een groeihormoon deficiëntie heeft via bloedonderzoek. Als uw kind een groeihormoontekort heeft kan een behandeling met groeihormoon gestart worden. De Nederlandse overheid ondersteunt behandeling met groeihormoon bij kinderen met CFC (of Noonan-syndroom) zonder aangetoonde groeihormoon deficiëntie niet, zodat de - zeer dure groeihormoontherapie - niet vergoed wordt.

Bij kinderen met CFC-syndroom kan een vertraagde puberteitsontwikkeling voorkomen, dat wil zegen dat tieners met CFC-syndroom vaak later in de puberteit raken dan leeftijdsgenoten. Een volwassen persoon met CFC-syndroom is lichamelijk in staat om kinderen te krijgen. Er zijn op dit moment echter geen gegevens bekend over tweede generatie kinderen met het CFC-syndroom (kinderen van volwassenen van CFC-syndroom).

Achtergronden

Horen, het gehemelte en de spraak

Mild gehoorverlies is beschreven bij mensen met het CFC-syndroom. Het gehoorverlies kan te maken hebben met frequente oorontstekingen, maar ook met taai oorsmeer dat zich ophoopt in de nauwe (stenotische) gehoorgangen. Zuigelingen en jonge kinderen moeten daarom regelmatig gecontroleerd worden op gehoorverlies. Een goede behandeling van de oorontstekingen en het regelmatig verwijderen van oorsmeer kan de spraaktaalontwikkelingsachterstand beduidend verminderen. Veel kinderen bezoeken regelmatig de KNO-arts om oorsmeer te laten verwijderen, oorontstekingen te laten behandelen en het gehoor te testen.

Het gehemelte (het dak van de mond) is bij CFC-syndroom vaak afwijkend van vorm: het gehemelte kan hoog en smal of juist kort zijn. Ook kan er een aanlegstoornis zijn in de vorm van een submuceuze gehemeltespleet (palatoschisis). Hierbij zijn de twee benige gehemelteplaten in de middellijn van het gehemelte niet aan elkaar vast gegroeid, terwijl het slijmvlies dat eroverheen ligt wel gesloten is. Een submuceuze gehemeltespleet kan bij onderzoek gemist worden, maar wel spraak en voedingsproblemen veroorzaken.

Als uw kind problemen heeft met orale motorische vaardigheden, zoals eten of slikken, is het belangrijk om een logopedist te zoeken die specifieke expertise heeft op dit gebied. Niet alle logopedisten hebben een achtergrond in orale motorische therapie. Als uw kind een submuceuze gehemeltespleet heeft, kan een logopedist van het behandelend schisisteam uitkomst bieden.

Het centrale zenuwstelsel

Kinderen met CFC-syndroom hebben bij de geboorte vaak een relatief groot hoofd (grote schedelomtrek). Een MRI-scan van de hersenen kan verlies van grijze stof laten zien, de buitenste laag van de hersenen (cortex). De met vocht gevulde hersenkamers (liquorruimten) zijn vaak wat groter dan normaal. Ook kan de hersenbalk (corpus callosum) dunner zijn. Al deze bevindingen zijn echter niet specifiek voor CFC-syndroom en komen ook bij andere kinderen voor. De belangrijkste conclusie van alle uitkomsten van radiologisch onderzoek is, dat er geen duidelijk verband is tussen de aanleg en structuur van de hersenen en het functioneren van mensen met CFC-

syndroom. Een MRI-scan kan bijvoorbeeld niet voorspellen of uw kind epilepsie krijgt. Ook de gedrag- of leerproblemen zijn niet te voorspellen.

Bijna 45% van de kinderen krijgt epilepsie. De epileptische aanvallen beginnen meestal op jonge leeftijd. De kinderneuroloog begeleidt de behandeling en stelt de medicatie in.

Hypotonie (verlaagde spierspanning) is een veelvoorkomend verschijnsel bij het CFC-syndroom. Als er ondanks de hypotonie sprake is van normale diepe peesreflexen is dat een gunstig teken. Kinderen die aanvankelijk hypotoon zijn met normale diepe peesreflexen verbeteren bijna allemaal. Als de motorische ontwikkelingsmijlpalen achterblijven, zoals zelfstandig zitten en lopen, kan een kind ten onrechte als mentaal achterlopend gekwalificeerd worden. De realiteit is echter dat motorische ontwikkeling matig gerelateerd is aan cognitieve ontwikkeling!

Veel kinderen krijgen fysiotherapeutische begeleiding voor het behalen van specifieke mijlpalen zoals zelfstandig lopen, fietsen of zwemmen.

De ogen en het zien

De ogen zijn een uitstulping van de hersenen. Bijna alle personen met het CFC-syndroom hebben een aantal gerelateerde oogafwijkingen. De meest voorkomende bevindingen zijn:

- Nystagmus (onwillekeurige oogbewegingen, wiebel- of trilogen)
- Hypertelorisme (ver uit elkaar geplaatste ogen)
- Ptosis (afhangende oogleden)
- Scheelzien
- Nervus opticus atrofie (onderontwikkeling van de oogzenuw)
- Epicanthusplooiën (huidplooi over de binnenste ooghoek)
- Downslant van de ogen (buitenste ooghoeken staan lager dan binnenste ooghoeken)
- Amblyopie (beperkt gezichtsvermogen aan één oog)

Veel van deze kenmerken dragen bij aan het karakteristieke gezicht dat mensen met CFC-syndroom hebben. Een meerderheid van de mensen met het CFC-syndroom zal een bril nodig hebben. Hoewel ptosis en scheelzien meestal niet ernstig zijn, is een operatieve correctie vaak nodig.

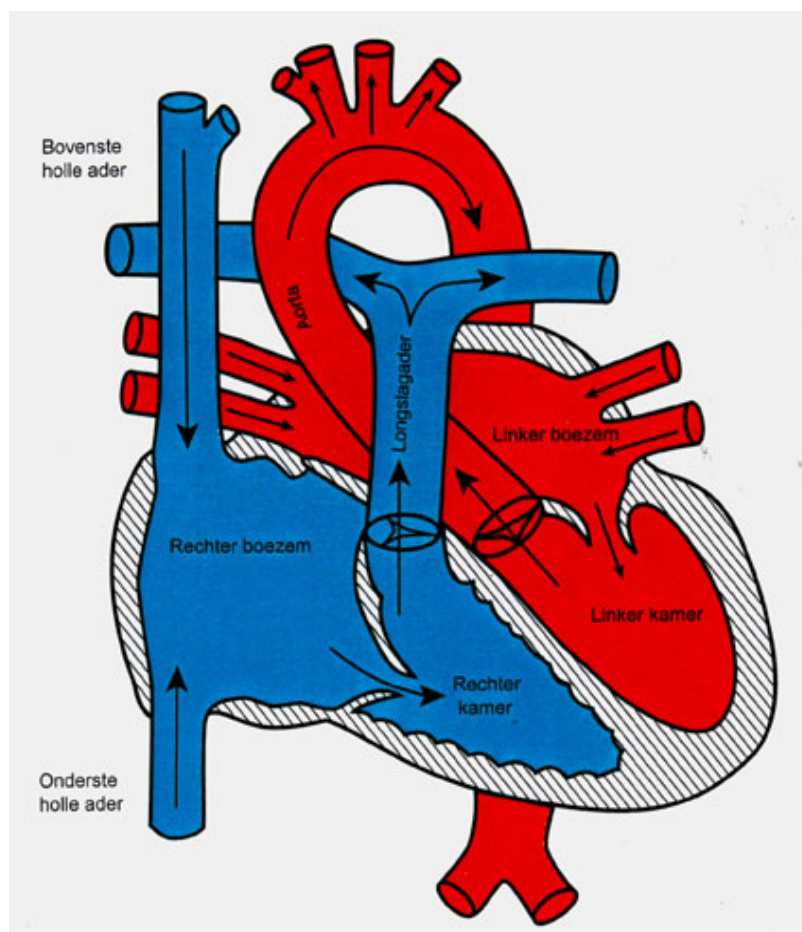
Vanwege het veelvuldig voorkomen van oogproblemen wordt regelmatige controle door een kinderoogarts aanbevolen. Het is vooral belangrijk om een gedetailleerd oogonderzoek op jonge leeftijd te plannen om oogafwijkingen op te sporen. Sommige

kinderen hebben onderwijs nodig voor visueel beperkte kinderen. De kinderoogarts kan u hierover goed adviseren.

Hartafwijkingen

Een meerderheid van de kinderen met CFC-syndroom heeft een hartafwijking. De hartafwijking kan aangeboren zijn (bij de geboorte al aanwezig = structurele hartafwijking) of kan zich pas op latere leeftijd ontwikkelen (cardiomyopathie). Hoewel verschillende hartafwijkingen zijn beschreven komen pulmonalisklepstenose, atrium septum defect (ASD, gaatje tussen de hartboezems) en hypertrofische cardiomyopathie (verdikte hartspier) het meest voor.

Het hart is een spier die zuurstofrijk bloed naar het lichaam pompt en zuurstofarm bloed naar de longen. Bloed dat zuurstof heeft afgegeven aan de hersenen, de organen en spieren vloeit terug naar het hart via de aderen. Het bloed uit de aderen komt het hart binnen via de rechter boezem waarna het de rechter kamer in wordt gepompt. Hierna wordt het bloed door de longslagader naar de longen gepompt. Eenmaal voorzien van zuurstof vloeit het bloed van de longen naar de linker boezem en vervolgens naar de linker kamer van het hart. Het bloed wordt via slagaders naar de rest van het lichaam gepompt. In het hart bevinden zich hartkleppen die de bloedstroom sturen. Een klep opent zich om bloed te laten passeren en sluit om te voorkomen dat het bloed terug stroomt.



Figuur: de normale bloedstroom door het hart. Rood bloed is zuurstofrijk, blauw bloed is zuurstofarm.

De pulmonalisklep ligt tussen de rechter kamer en de longslagader. Een pulmonalisklepstenose komt vaak voor bij mensen met CFC-syndroom. De klep is dan klein en onderontwikkeld (dysplastisch), waardoor het bloed moeilijker vanuit de rechterkamer naar de longen stroomt.

Als een operatie nodig is om een goede doorstroming te verkrijgen, kunnen chirurgen de kleppen herstellen, ze vervangen door kunstkleppen of ze verwijderen "oprekken met een ballon". In mildere gevallen is deze laatste behandeling de voorkeursbehandeling voor pulmonalisklepstenose. Een ballonkatheter, die via de lies wordt ingebracht, wordt hierbij ter hoogte van de klep gebracht. De ballon wordt opgeblazen, waardoor de klep verwijdt en meer bloed door de klep kan stromen.

Bij een atrium septum defect is er een gaatje in de hartspier tussen de rechter en linker hartboezem. Door dit gaatje lekt zuurstofrijk bloed, dat via de longader de linkerboezem instroomt, naar de rechterboezem en gaat daarna via de rechterkamer en longslagader weer naar de longen. Hierdoor moet de rechterzijde van het hart meer rondpompen. Op oudere leeftijd kan dit een verminderde inspanningsmogelijkheid en ritmestoornissen veroorzaken.

Bij zuigelingen kan een ASD vanzelf dichtgroeien, maar als dit niet gebeurt is een operatie noodzakelijk. Tegenwoordig wordt het ASD vaak gesloten met een “parapluitje” die door een katheter via de lies wordt ingebracht. Soms is toch een openhartoperatie nodig.

De derde veelvoorkomende hartafwijking bij het CFC-syndroom is hypertrofische cardiomyopathie. Hierbij is de hartspier verdikt en de pompfunctie verminderd. Verdikking van de hartspierwanden leidt tot een afname van de hoeveelheid bloed die naar het lichaam kan worden gepompt. De mate van ernst van hypertrofische cardiomyopathie is verschillend. Als de cardiomyopathie op jonge leeftijd al klachten geeft, is de kans groot dat de aandoening ernstig wordt. De meeste mensen met CFC-syndroom blijven echter vele jaren klachtenvrij. Indien er sprake is van cardiomyopathie kunnen medicijnen de werking van het hart ondersteunen.

Huidafwijkingen

Bij het CFC-syndroom worden verschillende huidafwijkingen gezien.

Het haar is meestal dun en krullend met een lage achterste haargrens en blond, droog, broos haar dat langzaam groeit. Wimpers en wenkbrauwen zijn dun en soms zelfs afwezig. Langzame groei van de nagels, welke in de meeste gevallen normaal zijn, wordt ook gemeld. Nageldystrofie (kleine nagels, onderontwikkeling van nagels) komt bij 15% van de mensen voor.

Een droge huid, keratosis pilaris (prominente haarzakjes) en hyperkeratose (dikke verhoorning van de huid) zijn de meest voorkomende huidverschijnselen in CFC-syndroom. De droogte van de huid leidt soms tot allergische dermatitis (eczeem) en bacteriële infecties van de huid. Het gebruik van krachtige vocht inbrengende crème wordt daarom sterk aanbevolen.

Keratosis pilaris (prominente haarzakjes) varieert in ernst van persoon tot persoon. Sommige CFC-patiënten hebben zo'n uitgesproken productie van keratine (hoorn) in hun haarfollikels (= haarzakje) dat de follikel afgesloten raakt, waardoor de haargroei stopt. Keratosis pilaris kan overal in het lichaam optreden (behalve op de handpalmen en voetzolen, waar geen haarfollikels zijn), maar komt vaker voor in het gezicht (wangen en wenkbrauwen), de armen en benen.

Hyperkeratose kan verschillende verschijningsvormen hebben. De meeste individuen hebben een verdikte huid op de ellebogen en knieën, anderen hebben een verdikte huid over het hele lichaam. Sommigen hebben alleen verdikte handpalmen en voetzolen.

Gegeneraliseerde hyperpigmentatie wordt beschreven bij personen die een donkerder huidskleur hebben dan de rest van de familie. Plekken met hyperpigmentatie en *café-au-lait* vlekken (koffie met melk vlekken) komen ook voor. Geen van deze huidafwijkingen heeft consequenties.

Vasculaire huidaandoeningen, zoals hemangiomen (aardbeivlek) en cutis marmorata (gemarmerde huid, een netwerk patroon van vaatjes op de romp, benen en armen) worden ook bij CFC-syndroom gezien. Hemangiomen liggen meestal vlak in de huid en veroorzaken een opvallende rode tot paarse vlek. Cutis marmorata wordt erger wanneer het koud is, doordat dan de oppervlakkige vaatjes van de huid samentrekken.

Eten en voeding

Goede voeding is niet alleen nodig voor goede groei, maar ook voor een optimale motorische en cognitieve ontwikkeling. Helaas komen ernstige voedingsproblemen frequent voor bij baby's met CFC-syndroom. Dit kan te maken hebben met een slechte zuigtechniek en/of slikcoördinatie. Logopedische begeleiding is vaak zinvol om toch voldoende voeding binnen te krijgen. Een logopediste kan adviseren over de manier van voeding aanbieden of het gebruik van de juiste fles en speen. Bij borstvoeding kan het nodig zijn om de moedermelk af te kolven en te verrijken met extra voedingsstoffen.

Vaak zijn er ook motiliteitsstoornissen van de maag en darm, waarbij de meest voorkomende aandoening gastro-oesophageale reflux is. Hierbij spuugt een kind veel en makkelijk; medicamenteuze ondersteuning is dan zinvol. Aanvullend onderzoek, zoals een 24-uurs pH-metrie of een slikfoto, levert maar zelden extra informatie op en is daarom niet altijd zinvol. Een diëtiste kan meedenken over de keuze in voeding als er problemen zijn bij inname.

Als het niet lukt om een kind voldoende te laten drinken en eten kan een voedingssonde door de neus een oplossing zijn. Bij langdurige problemen is er een indicatie voor een PEG-sonde (een sonde die door de buikhuid naar de maag loopt). Oudere kinderen met CFC-syndroom kunnen een orale aversie (=afweer) ontwikkelen voor bepaalde typen voeding. Ook hierbij is goede begeleiding door een logopediste van groot belang.

Voedingsproblemen vormen een lastige uitdaging voor ouders en artsen, omdat de klachten vaak persisteren en maar gedeeltelijk te beïnvloeden zijn. Bovendien zijn de problemen bij elk eetmoment weer duidelijk; een lange adem is vaak voor iedereen noodzakelijk.

Controles en behandeling

(gebaseerd op de website “genetests” **Gene Reviews** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>)

De volgende onderzoeken/ follow-up worden aanbevolen vanaf het moment van diagnose en zonodig daarna bij vervolgspraken. Een kinderarts kan de begeleiding coördineren.

1. Consult klinisch geneticus en DNA-onderzoek
2. Compleet lichamelijk onderzoek waaronder groei parameters
3. Cardiale evaluatie inclusief echocardiogram en electrocardiogram (ECG)
4. Consult en follow up kinderneuroloog voor neurologische evaluatie
5. MRI hersenen om eventuele structurele veranderingen te detecteren
6. EEG (elektro-encefalogram) bij verdenking op epilepsie
7. ECHO
8. Consult en follow-up oogarts
9. Consult en follow-up KNO-arts
10. Consult dermatoloog voor evaluatie huidafwijkingen
11. Evaluatie groei met hormonale screening en aanvullend onderzoek bij groeivertraging. Consult kinderendocrinoloog als groeivertraging op basis van hormonale oorzaak wordt vermoed
12. Evaluatie voeding en slikmotoriek
13. Evaluatie motiliteit van maag en darmen
14. Evaluatie cognitieve ontwikkeling, leer- en gedragsproblemen
15. Evaluatie motorische ontwikkeling
16. Verwijzing naar vroege interventie therapie (fysiotherapie, ergotherapie, logopedie)

Samenvatting van aanbevelingen voor begeleiding van een kind met CFC-syndroom

| Onderzoek | Op het moment van de diagnose | Regelmatig | Indien nodig |
|--|-------------------------------|------------|--------------|
| Consult Klinische genetica | ✓ | | ✓ |
| DNA onderzoek | ✓ | | |
| Compleet lichamelijk onderzoek met evaluatie groei | ✓ | ✓ | |
| Consult kindercardioloog | ✓ | ✓ | |
| ECHO cardiogram | ✓ | ✓ | |
| Consult kinderneuroloog | ✓ | ✓ | |
| MRI hersenen | ✓ | | ✓ |
| EEG | | | ✓ |
| Consult oogarts | ✓ | ✓ | |
| Consult KNO-arts | ✓ | | ✓ |
| Evaluatie voeding | ✓ | ✓ | |
| Consult dermatoloog | ✓ | | ✓ |
| Consult kinderendocrinoloog | | | ✓ |
| ECHO nieren | ✓ | | |
| Evaluatie motore ontwikkeling | ✓ | ✓ | |
| Evaluatie cognitieve ontwikkeling en gedragsproblemen (neuropsychologisch onderzoek) | ✓ | ✓ | |
| Verwijzing vroege interventie therapie | | | ✓ |

Samenvatting van aanbevelingen voor de begeleiding van een kind met CFC-syndroom (contactgegevens)

Specialist

Expertisecentrum CFC Encore

Kinderartsen: B. J. Sibbles, R. Oostenbrink

Contactgegevens

cfc-costello@erasmusmc.nl

Klinisch Geneticus:

Kinderarts

Kinderneuroloog

Kindercardioloog

Oogarts

KNO-arts

Dermatoloog

Overigen (kinderendocrinoloog, revalidatiearts)

Fysiotherapeut

Logopedist

Dietist

In het Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam bestaat vanaf najaar 2013 een multidisciplinair team CFC–Costello syndroom in het Expertisecentrum ENCORE. Binnen dit team werken diverse specialisten met specifieke kennis en interesse voor het CFC en Costello syndroom samen, zoals kinderarts, kinderneuroloog, kindercardioloog, klinisch geneticus, KNO–arts, oogarts, neuropsycholoog en logopedist samen. De kinderartsen mevr. drs. B.J. Sibbles en dr. R. Oostenbrink coördineren het team.

Het doel van het team is het verlenen van gespecialiseerde, geïntegreerde, multidisciplinaire zorg voor kinderen met CFC en Costello syndroom en het vergroten van kennis over deze zeldzame complexe aandoeningen.

Er bestaat een goede samenwerking tussen ENCORE en het in Noonan gespecialiseerde team in UMC St Radboud, waar ook de DNA–diagnostiek plaatsvindt.

Tot slot

Wij hopen dat deze brochure veel van uw vragen over het CFC- syndroom beantwoordt. Het is belangrijk voor u om te onthouden dat u als ouder geen controle heeft over de genen die u doorgeeft aan uw kinderen. Er is dus niets dat u vóór, tijdens of na een zwangerschap had kunnen doen om het CFC-syndroom te voorkómen.

De diagnose van een genetisch syndroom is vaak moeilijk te accepteren. Er bestaan hierop geen goede of foute reacties. Gevoelens van verdriet, woede, verwarring, schuld, hulpeloosheid, schaamte en angst kunnen tegelijkertijd of in fases voorkomen. Ouders, broers, zussen, overige familieleden, vrienden en kennissen kunnen op uw kind met het CFC-syndroom reageren met afwijzing, kunnen zich ongemakkelijk voelen, kunnen uw kind overdreven verwennen of op andere manieren reageren. Veel ouders vinden troost en hoop in een gesprek met andere families die een kind of familielid hebben met het CFC-syndroom. De stichting Noonan Syndroom is er om u te voorzien van meer hulpmiddelen en informatie met betrekking tot het CFC-syndroom. Ook kunt u informatie vinden op de website van CFC-International (www.cfcsyndrome.org).

Deze folder is bedoeld om u basisinformatie te geven over het CFC-syndroom. Het is niet bedoeld als medisch- of ander advies. Lezers worden gewaarschuwd om geen actie te ondernemen met betrekking tot de medische behandeling of anderszins op basis van deze informatie zonder eerst te hebben overlegd met een arts. De Stichting Noonan Syndroom promoot geen enkele behandeling, therapie, ziekenhuis of gezondheidsplan. Deze informatie is bedoeld voor uw eigen scholing en informatie en uitdrukkelijk níet bedoeld als hulpmiddel om bepaalde behandelingen of acties af te dwingen. Uiteindelijk zal de behandeling en begeleiding van ieder kind of iedere volwassene met CFC-syndroom geïndividualiseerd moeten worden na uitvoerig overleg met de behandelend arts(en).

Online Mendeliaanse Overerving bij de Mens (CFC entry):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=115150> Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) is een database van menselijke genen en genetische aandoeningen, geschreven en onderhouden door medisch professionals van het Johns Hopkins Institute en elders, en is ontwikkeld voor het internet door het National Center for Bio-technology Information (NCBI). De informatie op deze site is bedoeld voor medisch professionals.

Gene Reviews (CFC entry):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1186/>

Deze richtlijn is gebaseerd op een vertaling van "A Parent's Guide to the Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome" van CFC-International (www.cfcsyndrome.org). Waar nodig is de tekst aangepast aan de Nederlandse situatie.

Auteurs (CFC-International):

- Alexis Poss, klinisch geneticus, vroeger op Primary Children's Medical Center in Salt Lake City, UT
- Brenda Conger, moeder van Cliffy en president van CFC International
- Pilar Magoulas, klinisch geneticus bij het Texas Children's Hospital & Baylor College of Medicine

Reviewers (CFC-International):

- John Opitz, MD, klinisch geneticus op Primary Children's Medical Center in Salt Lake City, UT
- Giovanni Neri, MD, klinisch geneticus aan de Universita Cattolica in Rome, Italië
- Maria Ines Kavamura, MD, dermatoloog aan de Universidade Federal de Sao Paulo in Brazilië
- Judith Allanson, MD, klinisch geneticus aan het Children's Hospital in Eastern Ontario
- Allison Hilliker, Logopedist, New York State

Nederlandse bewerking (Stichting Noonan Syndroom):

- Mw. dr. Guus (A.M.A.) Lachmeijer, klinisch geneticus, VUMC, Amsterdam
- Mw. dr. Ineke (I.) van de Burgt, klinisch geneticus, UMCN, Nijmegen

- Mw. drs. Barbara (B.J.)Sibbles, kinderarts – Erfelijke en aangeboren aandoeningen, Expertisecentrum CFC–Costello syndroom ENCORE, EMC, Rotterdam

Deze informatie is de meest recente en zal mogelijk moeten worden aangepast. Houd uzelf op de hoogte via de Stichting Noonan Syndroom (www.noonansyndroom.nl) en CFC International (www.cfcsyndrome.org)

Gepubliceerd in 2002

Gereviseerd in 2005 en 2007

Vertaald in het Nederlands in oktober 2012

Gereviseerd in 2013

Stichting Noonan Syndroom

Meloenstraat 7

2564 TA Den Haag

www.noonansyndroom.nl